

◆ 专论

Contrast enhanced ultrasound for prediction of pancreatic ductal adenocarcinoma (less than 3 cm)

GUI Yang, CHEN Xueqi, LYU Ke*, TAN Li, ZHANG Jing, XIAO Mengsu,
CHEN Tianjiao, LI Jinglin, JIA Wanying, LI Jianchu, JIANG Yuxin
(Department of Ultrasound Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese
Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of contrast enhanced ultrasound (CEUS) for predicting pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). **Methods** A total of 75 patients with the maximum diameter less than 3 cm focal pancreatic solid lesion were enrolled, and conventional ultrasound and CEUS findings of the lesions were observed. The patients were then divided into PDAC group ($n=47$) and non-PDAC group ($n=28$) according to the final diagnostic results, and the ultrasonic performances were compared between groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the efficiency of CEUS for predicting PDAC. **Results** Ultrasound showed all pancreas focal solid lesions were hypoechoic, with the maximum diameter of 0.9–3.0 cm and the median of 2.40 (2.10, 2.80) cm. Totally 26.67% (20/75) lesions had well-defined borders, while the other 73.33% (55/75) had fuzzy borders. During the arterial phase of CEUS, 57.33% (43/75) lesions showed hypo-enhancement, 33.33% (25/75) showed iso-enhancement and 9.33% (7/75) showed hyper-enhancement, and uniform enhancement was observed in 81.33% (61/75) lesions. During the venous phase of CEUS, hypo-enhancement was observed in 81.33% (61/75) lesions, while iso-enhancement was found in 8.00% (6/75) and hyper-enhancement in 10.67% (8/75) lesions. Extremely rapid washout was detected in 6.67% (5/75) lesions, while rapid washout, slow washout and synchronous washout was noticed in 58.67% (44/75), 32.00% (24/75) and 2.67% (2/75) lesions, respectively. In PDAC group, fuzzy borders (43/47, 91.49%), hypo-enhancement during arterial phase (31/47, 65.96%) and venous phase (47/47, 100%), as well as extremely rapid/rapid washout (43/47, 91.49%) were found in most lesions. In non-PDAC group, well-defined borders (16/28, 57.14%) and iso/hyper-enhancement (16/28, 57.14%) during the arterial phase were observed in more than half of the lesions, half with hypo-enhancement and half with iso/hyper-enhancement during the venous phase, 78.57% (22/28) with slow or synchronous washout. The lesion margins, venous phase enhancement degrees and washout patterns were all different (all $P<0.05$), but there was no statistically difference of arterial phase enhancement degrees ($P=0.05$) between groups. The AUC of venous phase hypo-enhancement and extremely rapid/rapid washout for predicting PDAC was 0.750 and 0.850, the sensitivity was 100% and 91.49%, and the specificity was 50.00% and 78.57%, respectively. **Conclusion** CEUS could demonstrate real-time micro-perfusion of focal pancreatic solid lesions. Contrast media rapid/rapid washout had better effect than venous phase hypo-enhancement for predicting PDAC with the maximum diameter ≤ 3 cm.

[Keywords] pancreas neoplasms; ultrasonography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.005

[基金项目] 国家自然科学基金(81873902)、中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2020-I2M-C&T-B-039)。

[第一作者] 桂阳(1986—),女(朝鲜族),吉林长春人,博士,主治医师。研究方向:超声造影和介入超声诊断。E-mail: sun.gui@163.com

[通信作者] 吕珂,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院超声医学科,100730。E-mail: lvke@163.com

[收稿日期] 2021-09-24 **[修回日期]** 2021-11-19

超声造影预测 ≤ 3 cm 胰腺导管腺癌

桂 阳, 陈雪琪, 吕 珂*, 谭 莉, 张 璟, 孝梦甦,
陈天娇, 李京璘, 贾琬莹, 李建初, 姜玉新

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院超声医学科, 北京 100730)

[摘要] **目的** 评价超声造影(CEUS)预测胰腺导管腺癌(PDAC)的价值。**方法** 纳入 75 例胰腺局灶实性病变(最大径 ≤ 3 cm)患者,观察病灶常规超声及 CEUS 表现,并根据最终诊断结果分为 PDAC 组($n=47$)及非 PDAC 组($n=28$),比较组间超声表现差异;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),评价 CEUS 预测 PDAC 的效能。**结果** 75 例胰腺局灶实性病灶均表现为低回声,最大径 0.9~3.0 cm,中位数 2.40(2.10, 2.80)cm;其中 26.67%(20/75)边界清晰,73.33%(55/75)边界模糊。CEUS 中,动脉期 57.33%(43/75)病灶呈低增强,33.33%(25/75)呈等增强,9.33%(7/75)呈高增强,其中 81.33%(61/75)呈均匀增强;静脉期 81.33%(61/75)病灶呈低增强,8.00%(6/75)呈等增强,10.67%(8/75)呈高增强;6.67%(5/75)病灶表现为极快速廓清,58.67%(44/75)表现为快速廓清,32.00%(24/75)表现为缓慢廓清,2.67%(2/75)表现为同步廓清。PDAC 组病灶边界多模糊(43/47, 91.49%),动脉期(31/47, 65.96%)及静脉期(47/47, 100%)多呈低增强,且多呈极快或快速廓清(43/47, 91.49%);非 PDAC 组病灶边界多清晰(16/28, 57.14%),动脉期(16/28, 57.14%)多呈等或高增强,静脉期呈低增强及等/高增强各半,廓清模式多为缓慢或同步廓清(22/28, 78.57%);组间病灶边界清晰度、静脉期增强程度及廓清模式差异均有统计学意义(P 均 <0.05),动脉期增强程度差异无统计学意义($P=0.05$)。以静脉期低增强及造影剂极快/快速廓清预测 PDAC 的 AUC 分别为 0.750 及 0.850,敏感度分别为 100% 及 91.49%,特异度分别为 50.00% 及 78.57%。**结论** CEUS 可实时评价胰腺局灶实性病变微血流灌注;根据造影剂极快/快速廓清诊断最大径 ≤ 3 cm PDAC 优于静脉期低增强表现。

[关键词] 胰腺肿瘤; 超声检查

[中图分类号] R735.9; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)12-1779-05

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)恶性度高,患者 5 年生存率低于 10%^[1];早期诊断和治疗 PDAC 对改善预后具有重要价值^[2]。超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)可敏感显示肿瘤内部及周围组织血流灌注速度、微血管分布等特点,为定性诊断肿瘤提供参考,其诊断 PDAC 的敏感度为 75%~88%^[3]。本研究评价 CEUS 预测最大径 ≤ 3 cm PDAC 的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 9 月—2021 年 4 月 75 例于北京协和医院就诊的胰腺局灶实性病变患者,男 40 例,女 35 例,年龄 18~81 岁,中位年龄 61.0 岁;共 75 个病灶。纳入标准:①胰腺病灶超声检查前未经治疗;②最大径 ≤ 3 cm;③经病理证实或临床诊断(良性病变要求临床及影像学随访 12 个月以上无明显进展);④存在多发病灶时,仅纳入其中最大者。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Philips iU22/Epic7 彩色多普勒超声仪,凸阵探头,频率 2~5 MHz。嘱患者仰卧,由 2 名具有 5 年以上超声造影诊断经验的超声科医师常规扫查胰腺病灶,记录病灶部位、最大径、回声

及边界等。之后将造影剂声诺维加入 5 ml 生理盐水振荡混匀,经肘正中静脉注射 2.4 ml 混悬液;启动低机械指数实时谐波 CEUS 模式,于相同切面同时显示病灶与非胰瘤胰腺实质,连续观察病灶增强及廓清过程 120 s;以非瘤胰腺组织为参考,评估动脉期(10~30 s)及静脉期(31~120 s)病灶增强强度(低/等/高增强)及均匀性(均匀/不均匀)^[4],根据有效面积较大者判断不均匀增强病灶增强程度。廓清模式:极快速,动脉期病灶内造影剂灌注明显消退;快速,静脉期病灶内造影剂灌注消退快于正常胰腺实质;缓慢,静脉期病灶内造影剂灌注消退等于或慢于正常胰腺实质;同步等增强及减退,病灶增强和廓清快慢及程度与正常胰腺实质全程一致。由 2 名 5 年以上 CEUS 诊断经验的医师分别读片评价,意见存在分歧时,经讨论达成一致。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计分析软件。以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布的计量资料,组间比较行 Mann-Whitney U 检验;以频数表示计数资料,组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area

under the curve, AUC), 评价 CEUS 表现预测 PDAC 的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

75 例胰腺局灶实性病变中, 47 例为 PDAC (PDCA 组), 28 例为非 PDAC (非 PDAC 组), 其基本资料及诊断结果见表 1、2。

2.1 常规超声 75 例胰腺局灶实性病变均表现为低回声; 位于胰头 22 例、钩突 9 例、胰颈 15 例, 胰体/胰尾 29 例; 最大径 $0.9 \sim 3.0$ cm, 中位数 $2.40 (2.10, 2.80)$ cm; 26.67% (20/75) 边界清晰, 73.33% (55/75) 边界模糊。

2.2 CEUS 动脉期 57.33% (43/75) 病灶呈低增强、33.33% (25/75) 呈等增强、9.33% (7/75) 呈高增强, 81.33% (61/75) 均匀、18.67% (14/75) 呈不均匀增强; 11 例 PDAC 及 1 例肺癌转移瘤中心部见极低增强区, 1 例 SPN 及 1 例 SCN 病灶边缘见少许无增强区。静脉期 81.33% (61/75) 病灶呈低增强、8.00% (6/75) 等

增强、10.67% (8/75) 呈高增强; 6.67% (5/75) 表现为极快速廓清、58.67% (44/75) 快速廓清、32.00% (24/75) 缓慢廓清、2.67% (2/75) 表现为同步廓清。见表 1 及图 1、2。

2.3 组间比较 PDAC 组患者年龄显著高于非 PDAC 组 ($P < 0.05$), 组间性别无显著差异 ($P > 0.05$)。PDAC 组病灶最大径显著高于非 PDAC 组 ($P < 0.05$)。PDAC 组病灶多边界模糊 (43/47, 91.49%), 动脉期 (31/47, 65.96%)、静脉期 (47/47, 100%) 多呈低增强, 且多呈极快速或快速廓清 (43/47, 91.49%); 非 PDAC 组病灶多边界清晰 (16/28, 57.14%), 动脉期 (16/28, 57.14%) 多呈等或高增强, 静脉期呈低增强及等/高增强各半, 廓清模式多为缓慢或同步廓清 (22/28, 78.57%)。组间边界清晰度、静脉期增强程度及廓清模式差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 动脉期增强程度差异无统计学意义 ($P = 0.050$), 见表 2。

表 1 75 例胰腺局灶实性病变 CEUS 表现及最终诊断结果(例)

诊断	例数	动脉期增强强度			静脉期增强强度			廓清模式			
		低	等	高	低	等	高	极快	快速	缓慢	同步
PDAC	47	31	16	0	47	0	0	5	38	4	0
PNET G1/2	10	3	2	5	1	4	5	0	1	9	0
PNET G3	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
肾癌转移瘤	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0
肺癌转移瘤	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
SPN	3	3	0	0	3	0	0	0	0	3	0
良性 IPMN	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
恶性 IPMN	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
SCN	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
SFT	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
AIP	4	1	3	0	2	2	0	0	1	1	2
慢性胰腺炎	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
副脾	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
良性病变	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
合计	75	43	25	7	61	6	8	5	44	24	2

注: PNET: 胰腺神经内分泌肿瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor); SPN: 实性假乳头状瘤 (solid pseudopapillary neoplasm); IPMN: 导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm); SCN: 浆液性囊腺瘤 (serous cystadenoma); SFT: 孤立性纤维瘤 (solitary fibrous tumor); AIP: 自身免疫性胰腺炎 (autoimmune pancreatitis)

表 2 PDAC 组和非 PDAC 组基本资料及 CEUS 表现比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	病灶最大径 (cm)	边界(例)		动脉期增强 程度(例)		静脉期增强 程度(例)		廓清模式(例)	
	男	女			清晰	模糊	低	等/高	低	等/高	极快/ 快速	缓慢/ 同步
PDAC 组 ($n=47$)	22	25	64.0 (58.0, 69.0)	2.50 (2.20, 2.90)	4	43	31	16	47	0	43	4
非 PDAC 组 ($n=28$)	18	10	51.5 (40.3, 60.8)	2.30 (1.70, 2.58)	16	12	12	16	14	14	6	22
Z/χ^2 值	2.153		-4.182	-2.648	—		3.828		—		—	
P 值	0.142		<0.001	0.008	$<0.001^*$		0.050		$<0.001^*$		$<0.001^*$	

注: *: Fisher 精确概率法

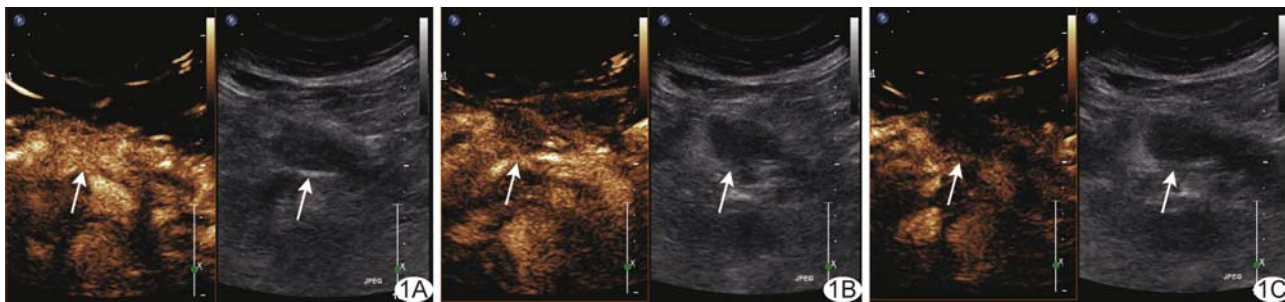


图1 患者女,67岁,PDAC A. CEUS 动脉期(16 s)图示胰腺病灶呈等增强; B. CEUS 动脉期(28 s)图示病灶快速廓清; C. CEUS 静脉期(80 s)图示病灶呈低增强 (箭示病灶)

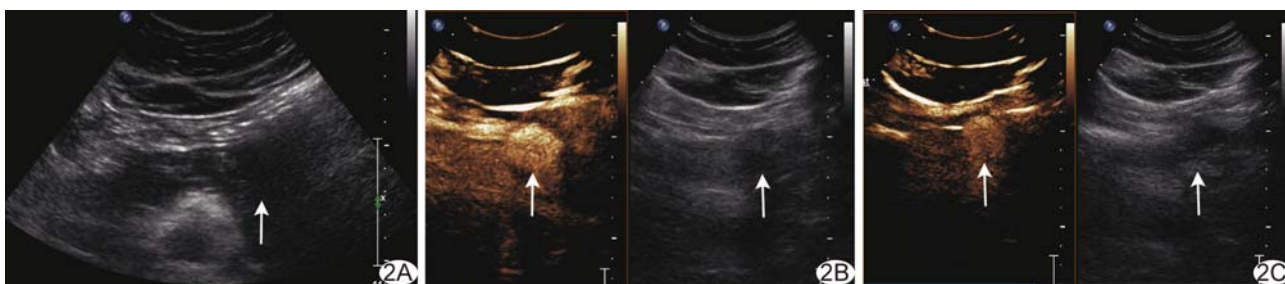


图2 患者男,18岁,PNET G1 A. 二维超声声像图示胰腺病灶呈等回声; B. CEUS 动脉期(26 s)图示病灶呈高增强; C. CEUS 静脉期(65 s)图示病灶持续高增强 (箭示病灶)

2.4 预测效能 根据造影剂极快/快速廓清及静脉期低增强预测 PDAC 的 AUC 分别 0.850 及为 0.750, 敏感度分别为 91.49% 及 100%, 特异度分别为 78.57% 及 50.00%, 准确率分别为 86.67% 及 81.33%, 阳性预测值分别为 87.76% 及 77.05%, 阴性预测值分别为 84.62% 及 100%, 见图 3。

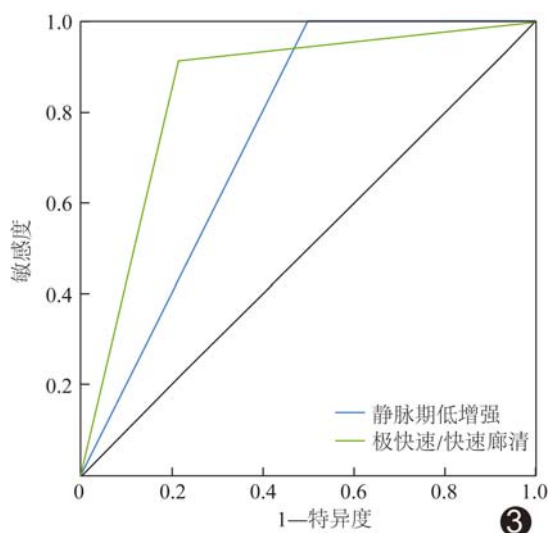


图3 CEUS 静脉期低增强和造影剂极快速/快速廓清预测 PDAC 的 ROC 曲线

3 讨论

典型 PDAC 病灶内纤维化严重, 血管密度低, 约

90% 在 CEUS 中表现为全时相低增强^[4], 但较小病灶的增强特征可能存在不同。本组 PDAC 最大径均 ≤ 3 cm, 在 CEUS 动脉期, 其中 65.96% (31/47) 呈低增强、34.04% (16/47) 呈等增强, 动脉期增强程度与非 PDAC 无显著差异。本研究根据静脉期低增强诊断 PDAC 的敏感度虽然较高 (100%), 但其特异度仅 50.00%, 原因在于良性病变静脉期亦可呈低增强^[5]; 而恶性病变存在动静脉瘘, 可使造影剂快速廓清^[6], 根据造影剂极快/快速廓清模式预测 PDAC 具有较高的敏感度 (91.49%) 及特异度 (78.57%), 尤其动脉晚期极快速廓清模式高度提示 PDAC, 但肺癌转移癌、高级别 PNET 等恶性病变亦可呈快速廓清模式。SOFUNI 等^[3] 认为不均匀增强及早期廓清均为恶性征象。本研究中 12 例动脉期中心不均匀极低增强病灶均为恶性病变。

CEUS 有助于鉴别诊断 PDAC 与肿块型 AIP, 后者多表现为同步等增强, 但存在差异, 可能与病变炎症及纤维化程度不同有关。肿块型 AIP 病灶内纤维化明显时, CEUS 动脉期可呈低增强而难以与 PDAC 鉴别, 此时更需重视廓清模式。炎性病灶多无血管重建及动静脉瘘, 且部分合并血管炎, 故多不出现造影剂快速廓清; 但本组 1 例 AIP 呈快速廓清、1 例呈缓慢廓清, 需结合胰腺外表现, 如有无胆总管下段厚壁性狭窄、胆囊壁增厚及脾大等进行鉴别。

典型 PNET 动脉期呈等或高增强,但部分病灶纤维含量高、微血管密度低,亦可呈低增强^[7]。本组 27.27%(3/11)PNET 于 CEUS 动脉期呈低增强。不同级别 PNET 之间,治疗方式及患者预后存在明显差异。本组 CEUS 中 G3 期 PNET 均见造影剂快速廓清、静脉期呈低增强,90.00%(9/10)G1/2 期 PNET 呈缓慢廓清、静脉期呈等或高增强,与黄京智等^[8]的结果相似,提示胰腺肿物于 CEUS 动脉期呈低增强、静脉期呈缓慢廓清及延迟增强多提示 PNET。

SCN 以大囊型多见,少数病灶在囊液消失后超声表现为假实性或实性^[9],应与其他实性占位相鉴别。既往研究^[10]显示,CEUS 中,SCN 全时相呈等或高增强;本研究中仅 1 例 SCN 静脉期呈明显低增强,但动脉期病灶边缘存在少许无增强区,提示可能为囊性病变。SPN 为低度恶性肿瘤,好发于年轻女性;其 CEUS 表现多样,包膜增强及病灶内血管影为典型征象,但在小病灶常不明显^[11]。本研究中 3 例 SPN 均无上述表现,CEUS 动、静脉期均呈低增强,强度差异小,提示造影剂廓清极为缓慢;且 SFT 及随访为良性的病变同样可见相似表现。

综上所述,CEUS 可实时评价胰腺局灶实性病变的微血流灌注情况,其中造影剂极快速/快速廓清诊断最大径 ≤ 3 cm 的 PDAC 效能较高,优于静脉期低增强表现。但本研究为单中心回顾性研究,样本量小,良性病例更少,且部分胰腺肿瘤临床及影像学表现不典型,可能对结果造成影响,有待后续进一步完善。

[参考文献]

- [1] RAWLA P, SUNKARA T, GADUPUTI V. Epidemiology of pancreatic cancer: Global trends, etiology and risk factors[J]. World J Oncol, 2019, 10(1):10-27.
- [2] DIETRICH C F, JENSSEN C. Modern ultrasound imaging of pancreatic tumors[J]. Ultrasonography, 2020, 39(2):105-113.
- [3] SOFUNI A, TSUCHIYA T, ITOI T. Ultrasound diagnosis of pancreatic solid tumors[J]. J Med Ultrason (2001), 2020, 47(3):359-376.
- [4] SIDHU P S, CANTISANI V, DIETRICH C F, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: Update 2017 (long version)[J]. Ultraschall Med, 2018, 39(2):e2-e44.
- [5] 王丹,唐少珊,高金梅,等.胰腺局灶性病变的超声造影表现及与微血管密度的相关性[J].中国医学影像技术,2009,25(11):2069-2072.
- [6] WANG Y, YAN K, FAN Z, et al. Clinical value of contrast-enhanced ultrasound enhancement patterns for differentiating focal pancreatitis from pancreatic carcinoma: A comparison study with conventional ultrasound[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(3):551-559.
- [7] 王延杰,孙利,严昆,等.胰腺神经内分泌肿瘤超声造影表现与病理对照[J].中华超声影像学杂志,2016,25(3):207-211.
- [8] 黄京智,徐明,陈洁,等.胰腺神经内分泌肿瘤与胰腺导管腺癌的超声影像学特征比较[J].中华超声影像学杂志,2020,29(3):242-248.
- [9] DIETRICH C F, DONG Y, JENSSEN C, et al. Serous pancreatic neoplasia, data and review[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(30):5567-5578.
- [10] 于凌云,张琪,杨道辉,等.超声造影在胰腺浆液性肿瘤诊断中的临床应用[J].中华超声影像学杂志,2019,28(5):429-433.
- [11] XU M, LI X J, ZHANG X E, et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Imaging findings compared with contrast-enhanced computed tomography[J]. J Ultrasound Med, 2019, 38(12):3247-3255.

[1] RAWLA P, SUNKARA T, GADUPUTI V. Epidemiology of