❖腹部影像学

# Correlation of CT enhancement degree and pathology of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma

*CAI Xiaoli*, *JI Ruoyun*, *ZHANG Xianyi*, *SHI Yu**
(*Department of Radiology*, *Shengjing Hospital of China Medical University*, *Shenyang* 110004, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the correlation of CT enhancement degree and pathology of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), and to observe its value for prognostic assessment. **Methods** Data of 150 patients with PDAC confirmed by pathology were retrospectively analyzed. All patients underwent preoperative CT plain scanning and double period (substantial phase and portal phase) enhanced scanning of pancreas. The CT value difference of pancreatic ductal carcinoma (PDAC) and peripheral pancreatic parenchyma (substantial phase and portal phase $CT_{pancreas\text{-}tumor}$), as well as that of tumor enhancement and plain scan ($CT_{substantial\ phase\text{-}plain\ phase}$, $CT_{portal\ phase\text{-}plain\ phase}$) were measured. Correlation of all CT value differences and pathological differentiation or content of fibrous stroma within PDAC were observed, and the independent impact factors of survival time of PDAC patients were analyzed. **Results** There was a moderate correlation between substantial phase $CT_{pancreas\text{-}tumor}$ and pathological differentiation but low correlation among the remaining CT value differences and pathological differentiation of PDAC (all $P<0.05$). Substantial phase $CT_{pancreas\text{-}tumor}$ was negatively correlated with content of fibrous stroma ($r=-0.51$, $P<0.05$). Tumor differentiation, lymph node metastasis and surgical margin status were independent risk factors of survival time of PDAC patients (all $P<0.05$). **Conclusion** Substantial phase $CT_{pancreas\text{-}tumor}$ of PDAC was negatively correlated with pathological differentiation and content of fibrous stroma. The smaller CT value difference was, the lower pathological staging and the longer survival time were.

[**Keywords**] pancreatic neoplasms; pathologic diagnosis; prognosis; tomography, X-ray computed
**DOI**:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.06.000

# 可切除胰腺导管腺癌 CT 强化程度与病理的相关性

蔡小丽,纪若云,张显怡,石 喻*
(中国医科大学附属盛京医院放射科,辽宁 沈阳 110004)

[**摘 要**] **目的** 分析胰腺导管癌(PDAC)增强 CT 强化程度与病理的关系,观察其对评估 PDAC 患者预后的价值。**方法** 回顾性分析 150 例经术后病理证实的 PDAC 患者,术前均接受胰腺 CT 平扫及双期(实质期和门静脉期)增强扫描,测量增强 CT 双期肿瘤与周围胰腺实质的 CT 值差(实质期和门静脉期 $CT_{胰腺\text{-}肿瘤}$)及肿瘤强化后与平扫期 CT 值差($CT_{实质期-平扫期}$ 和 $CT_{门静脉期-平扫期}$),观察其与肿瘤分化程度及其内纤维间质含量的关系,分析 PDAC 患者生存时间的独立影响因素。**结果** 实质期 $CT_{胰腺\text{-}肿瘤}$ 与肿瘤分化程度呈中度负相关($P<0.05$),余各 CT 值差与分化呈低度相关($P$ 均$<0.05$);实质期 $CT_{胰腺\text{-}肿瘤}$ 与肿瘤内纤维间质含量呈负相关($r=-0.51$,$P<0.05$)。肿瘤分化程度、淋巴结转移、手术切缘状态为 PDAC 患者生存时间的独立危险因素($P$ 均$<0.05$)。**结论** PDAC 实质期 $CT_{胰腺\text{-}肿瘤}$ 与其病理级别及其内纤维间质含量均呈负相关;值差越小,病理级别越低,患者存活时间越长。

[**基金项目**] 国家自然科学基金(81771802、81771893)。
[**第一作者**] 蔡小丽(1992—),女,重庆人,在读硕士。研究方向:腹部放射学。E-mail:1325650856@qq.com
[**通信作者**] 石喻,中国医科大学附属盛京医院放射科,110004。E-mail:18940259980@163.com
[**收稿日期**] 2019-06-04 [**修回日期**] 2019-11-23

［关键词］ 胰腺肿瘤；病理诊断；预后；体层摄影术，X 线计算机
［中图分类号］ R735.9；R814.42 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1003-3289(2020)06-0000-00

胰腺癌中的 80%～90%为胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC)，恶性程度高，预后差，患者 5 年总体生存率仅约 7%[1]。胰腺癌发病隐匿，确诊时多已属进展期或发生转移，可切除者仅占 15%～20%[2-3]。根据美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network，NCCN)标准[4]，目前胰腺双期增强 CT 是术前诊断胰腺癌最常用的手段。既往研究[5]提出增强后胰腺实质期肿瘤与周围实质密度差异与胰腺癌恶性程度相关，但未分析其与预后的关系。本研究基于弹性配准后的胰腺 CT 图像，定量分析增强后 PDAC 与周围实质的 CT 值差及 PDAC 增强与平扫 CT 值差，观察各 CT 值差与 PDAC 病理级别的关系及其对评估预后的价值。

## 1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性收集 2014 年 1 月-2018 年 12 月 150 例于盛京医院接受手术治疗的 PDAC 患者，男 89 例，女 61 例，年龄 35～86 岁，平均(59.3±9.3)岁；参照文献[6]胰腺癌分期标准，T1 期 31 例，T2 期 73 例，T3 期 46 例。纳入标准：①术前接受 64 层以上标准胰腺双期增强 CT 检查；②术前未接受放射及化学治疗；③经术后病理证实为 PDAC；④随访资料完整。排除标准：①术前 CT 资料不全；②CT 图像层厚＞2 mm 或无法以 2 mm 层厚重建；③图像存在伪影等问题而无法分析。术后对患者进行随访，每 3～6 个月复查胰腺增强 CT 或胰腺 MRI，并行血清生化检查，记录患者总生存时间，即手术日至死亡或末次随访的时间间隔。

1.2　仪器与方法　检查前患者禁食 6～8 h。采用 Tokyo Aquilion ONE 320 排(640 层)螺旋 CT 机行胰腺平扫及双期增强扫描，进床速度 46.8 mm/r；管电流 250 mA；转速 0.75 s/r；探测器配置 0.625 mm×0.625 mm；管电压 120 kV；矩阵 512×512。之后以 2.5～3.0 ml/s 流率经肘静脉注入非离子型对比剂(碘普罗胺，370 mgI/ml)行增强扫描，胰腺实质期(实质期)平均成像时间延迟 45 s，门静脉期平均成像时间延迟 70 s，三期相扫描层厚均为 2 mm。

将所有数据导入 3D Slicer 4.10(www.slicer.org)软件，以实质期图像为固定相，对平扫期及门静脉期图像进行配准(图 1)。由 2 名具有 10 年以上腹部影像学诊断经验的主治医师在实质期图像上避开钙化灶、胰胆管、胰周血管及伪影手动勾画肿瘤各个层面 ROI，并尽可能于肿瘤同一层面勾画周围胰腺实质 ROI，重建肿瘤及周围胰腺实质的三维容积感兴趣区(volume of interest，VOI)。以 Matlab R2018a(MathWorks，USA)软件提取 3 期图像中肿瘤及胰腺实质 VOI 的 CT 值，将 VOI 内点对点 CT 值相减后，取其均

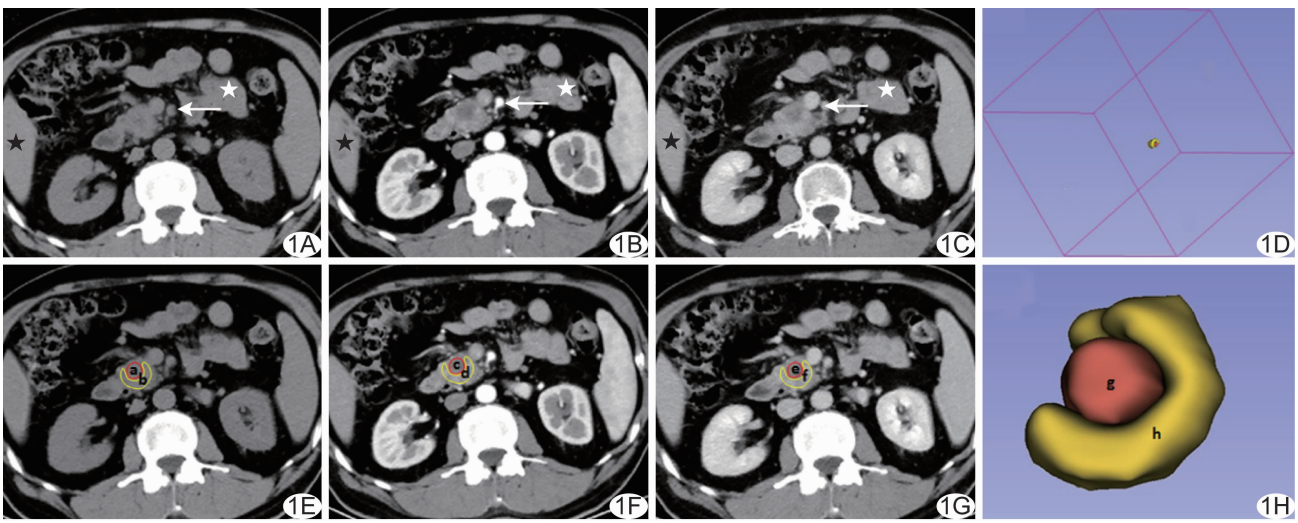



**图 1**　勾画肿瘤及胰腺实质 VOI 示意图　A～C. 分别为配准前平扫期(A)、实质期(B)及门静脉期(C)胰腺 CT 图像，配准前同一肿瘤层面 3 期肝脏(黑星)、肠管(白星)及肠系膜上动脉(箭)未在同一层面；D. 重建配准前肿瘤及胰腺实质 VOI；E～G. 分别为配准后平扫期(E)、实质期(F)及门静脉期(G)胰腺 CT 图像，同一肿瘤层面结构基本一致，实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 为 $CT_d-CT_c$，门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 为 $CT_f-CT_e$，肿瘤 $CT_{实质期-平扫期}$ 为 $CT_c-CT_a$，肿瘤 $CT_{门静脉期-平扫期}$ 为 $CT_e-CT_a$；H. 重建配准后肿瘤(g)及胰腺实质(h)VOI

值为最终结果，由此获得肿瘤实质期、门静脉期及平扫期 CT 值差（$CT_{实质期-平扫期}$ 和 $CT_{门静脉期-平扫期}$）和实质期、门静脉期肿瘤与胰腺实质 CT 值的差值，即实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 和门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$。

1.3　临床及病理资料分析　由 2 名具有 10 年以上病理学诊断经验的主治医师共同观察大体标本中肿瘤位置（胰头、体、尾）、大小、分化程度（高、中、低）、有无淋巴结转移和手术切缘状态（R0/R1，R0 为肉眼及显微镜下均未见手术切缘肿瘤残留；R1 为肉眼未见手术切缘肿瘤残留，显微镜下见手术切缘肿瘤残留），并评估肿瘤纤维间质含量[7]：＜33％为含量低；33％～66％为含量中等；＞66％为含量高。记录患者基本资料及实验室生化检查结果（CA19-9）。

1.4　统计学分析　采用 IBM SPSS Statistics 25.0 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示符合正态分布的计量资料，以中位数（上下四分位数）表示非正态分布计量资料，以频数表示计数资料。采用 *Spearman* 轶相关检验分析各 CT 值差与肿瘤分化程度、肿瘤纤维间质含量的关系，$|r|<0.4$ 为低度相关，$0.4\leqslant|r|<0.7$ 为中度相关，$|r|\geqslant0.7$ 为高度相关。采用 *Kaplan-Meier* 法分析 PDAC 患者总生存率，以 *Cox* 比例风险模型行单因素及多因素分析其影响因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

150 例 PDAC 中，高分化 64 例，中分化 47 例，低分化 39 例。实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 与肿瘤分化程度呈中度负相关（$r=-0.67$，$P<0.05$），余 CT 差值与肿瘤分化呈低度相关，见表 1。实质期及门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 与肿瘤内纤维间质含量均呈中度负相关（$r=-0.51$、$-0.21$，$P$ 均$<0.05$），余 CT 差值与肿瘤内纤维间质含量无明显相关。见图 2、3。

随访结束时，150 例中，137 例死亡，总生存时间 28（16，42）个月；1 年、3 年及 5 年总生存率分别为 92.67％、37.33％及 10.00％。分别以 3.0 cm（术后病理所见肿瘤最大径的中位值）及各 CT 值差的中位值为分割点进行分组，分析组间生存率，实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}\geqslant37$ HU 组和实

表 1　PDAC 各 VOI 的 CT 值差（HU）与肿瘤分化程度的相关性分析结果

| 肿瘤分化程度 | 实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ | 门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ | 肿瘤 $CT_{实质期-平扫期}$ | 肿瘤 $CT_{门静脉期-平扫期}$ |
|---|---|---|---|---|
| 高分化 | 30（24，36） | 21（15，26） | 33（28，37） | 34（27，40） |
| 中分化 | 39（37，49） | 22（19，32） | 28（14，37） | 29（22，38） |
| 低分化 | 54（37，60） | 26（21，36） | 25（16，34） | 28（13，41） |
| $r$ 值 | −0.67 | −0.27 | 0.21 | 0.19 |
| $P$ 值 | ＜0.05 | ＜0.05 | ＜0.05 | 0.02 |

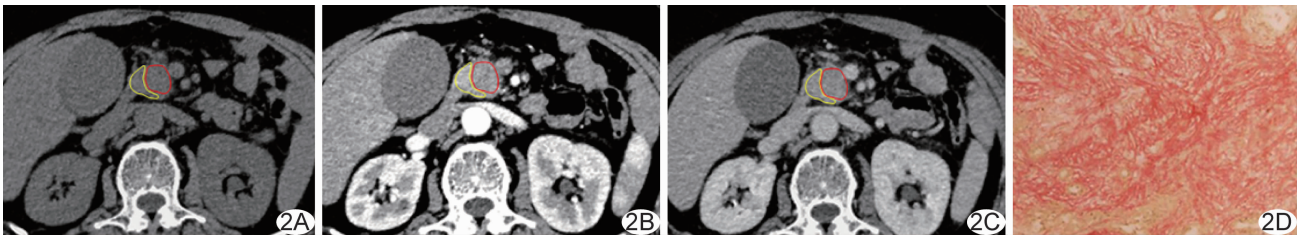



**图 2**　患者男，45 岁，胰头癌　A～C. 分别为平扫期（A）、实质期（B）、门静脉期（C）增强 CT 图像（红色区域为肿瘤，黄色区域为胰腺实质），实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}=59$ HU；D. 病理图（HE，×100），肿瘤内纤维间质含量低

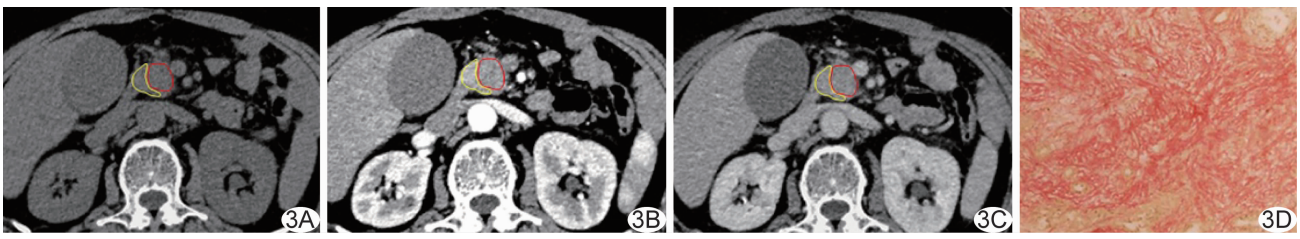



**图 3**　患者女，57 岁，胰头癌　A～C. 分别为平扫期（A）、实质期（B）、门静脉期（C）增强 CT 图像（红色区域为肿瘤，黄色区域为胰腺实质），实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}=13$ HU；D. 病理图（HE，×100），纤维间质含量高

质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$<37 HU 组 1 年、3 年、5 年总生存率分别为 75.32%、19.48%、3.89% 和 97.26%、46.58%、13.69%（$P$ 均<0.05）；门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$≥23 HU 组和门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$<23 HU 组 1 年、3 年、5 年总生存率分别为 79.45%、27.39%、4.11% 和 92.21%、37.66%、12.99%（$P$ 均<0.05）；以 $CT_{实质期-平扫期}$、$CT_{门静脉期-平扫期}$ 中位值分组，组间总生存率差异无统计学意义（$P$=0.08、0.07），见图 4。

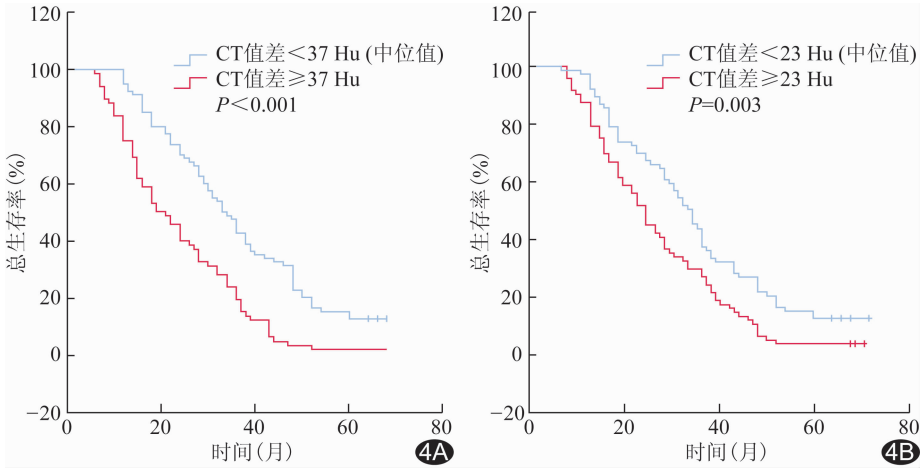



**图 4**　PDAC 患者生存曲线　A. 以实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 及肿瘤最大径中位值分组；B. 以门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 及肿瘤最大径中位值分组

150 例 PDAC 患者血清 CA19-9 为 200.62（79.89，542.93）U/mL；肿瘤最大径为 3.00（1.80，6.50）cm。其中 103 例 PDAC 位于胰头，18 例位于胰体，29 例位于胰尾。47 例存在淋巴结转移。137 例手术切缘状态为 R0，13 例为 R1。单因素生存分析结果显示肿瘤最大径、分化程度、淋巴结转移、手术切缘状态、实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 及门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 是 PDAC 患者总生存时间的影响因素（$P$ 均<0.05）；将其中差异有统计学意义的变量纳入 *Cox* 比例风险模型进行多因素分析，结果显示肿瘤分化程度、淋巴结转移、手术切缘状态及实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 是 PDAC 患者总生存时间的独立影响因素（$P$ 均<0.05）。见表 2。

## 3　讨论

目前标准双期动态 CT 增强是诊断胰腺癌最有价值的手段，肿瘤强化方式反映其血供，与其生物学特性、恶性程度密切相关。刘鹏等[8]提出动脉期 CT 值差对诊断胰腺癌具有重要价值。SOON 等[9]发现 58% 与周围实质强化差异小的胰腺肿瘤为高分化肿瘤。朱玉春等[5]发现肿瘤恶性程度与其强化程度成反比。本研究对肉眼所见 PDAC 平扫和增强 CT 强化差异进行量化分析，发现前述 CT 值差均与肿瘤分化程度相关，，其中实质期 $CT_{肿瘤-胰腺}$ 与肿瘤分化程度呈中度负相关。

胰腺癌预后受多种因素影响，其中肿瘤分化程度、淋巴结转移、手术切缘状态及临床分期最为重要[10]，但多须经手术获得，可用于术前评估预后的参数较少。KIM 等[11]报道，相比周围胰腺实质，增强 CT 中 PDAC 呈等密度强化者总生存时间长于呈较低密度者。FUKUKURA 等[12]发现实质期强化程度高的 PDAC 患者总生存时间长于强化程度较低者，且实质期强化是影响 PDAC 患者预后的独立因素。本研究中

表 2　影响 PDAC 患者生存时间的单因素及多因素分析结果

| 影响因素 | 单因素分析 | | | 多因素分析 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 风险比 | 95%*CI* | *P* 值 | 风险比 | 95%*CI* | *P* 值 |
| 年龄（≥60 岁） | 1.13 | （0.81，1.57） | 0.47 | | | |
| CA19-9（≥37 U/mL） | 1.21 | （0.76，1.93） | 0.42 | | | |
| 肿瘤位置（胰头） | 1.37 | （0.95，1.97） | 0.09 | | | |
| 肿瘤最大径（≥3.0 cm） | 1.55 | （1.09，2.22） | 0.02 | 1.18 | （0.81，1.72） | 0.39 |
| T 分期（T3） | 1.36 | （0.94，1.96） | 0.10 | | | |
| 肿瘤分化程度（中/低） | 2.16 | （1.50，3.11） | <0.05 | 1.54 | （1.02，2.32） | 0.04 |
| 淋巴结转移 | 2.32 | （1.59，3.36） | <0.05 | 1.97 | （1.31，2.94） | <0.05 |
| 手术切缘状态（R1） | 4.57 | （2.51，8.34） | <0.05 | 2.59 | （1.39，4.84） | <0.05 |
| 实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$（≥37 HU） | 2.14 | （1.57，3.02） | <0.05 | 1.68 | （1.12，2.53） | 0.01 |
| 门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$（≥23 HU） | 1.64 | （1.17，2.31） | <0.05 | 1.12 | （0.77，1.62） | 0.55 |
| 肿瘤 $CT_{实质期-平扫期}$（≥30 HU） | 0.74 | （0.53，1.03） | 0.08 | | | |
| 肿瘤 $CT_{门静脉期-平扫期}$（≥31 HU） | 0.73 | （0.52，1.02） | 0.07 | | | |

实质期及门静脉期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 小于中位值的 PDAC 患者总生存时间长于差值大于中位值者，提示实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 是 PDAC 患者的独立影响因素。

CT 值差能校准个体差异，反映 CT 增强程度与肿瘤病理的关系。胰腺癌恶性程度不同，肿瘤在胰腺组织中所占比例亦不同。决定低级别肿瘤强化程度的是其内占比较高的残存胰腺组织，故其实质期强化程度较高，$CT_{胰腺-肿瘤}$ 较小；高级别肿瘤中很少或无胰腺组织残留，决定其强化程度的是瘤体本身，实质期肿瘤强化程度低，$CT_{胰腺-肿瘤}$ 大，且肿瘤较大时，中心可出现灶性或片状更低密度坏死区，$CT_{胰腺-肿瘤}$ 更大[5]。另一方面，实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 小的肿瘤较差值大者残存胰腺腺泡更多，纤维间质含量更高[13]。纤维间质多由疏松纤维组成，对血供影响较小；但致密纤维可压迫小动脉而减少肿瘤血供，对肿瘤血液循环影响较大，使其强化程度较低[14]。

综上，PDAC 实质期 $CT_{胰腺-肿瘤}$ 与肿瘤分化程度及纤维间质含量均呈负相关，值差越小，肿瘤级别越低，患者生存时间越长，预后越好。但本研究为单中心回顾性研究，不可避免存在选择性偏倚；增强 CT 无法精确定量肿瘤新生血管；观察对象均为可切除性 PDAC，且排除了接受新辅助治疗者，导致结果存在偏倚。

## [参考文献]


[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018,68(1):7-30.

[2] KONSTANTINIDIS I T, WARSHAW A L, ALLEN J N, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection?[J]. Ann Surg, 2013,257(4):731-736.

[3] WHITE R R, LOWY A M. Clinical management: Resectable disease[J]. Cancer J, 2017,23(6):343-349.

[4] TEMPERO M A, MALAFA M P, AL-HAWART M, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017,15(8):1028-1061.

[5] 朱玉春，周伟，张怀信，等. 胰腺癌瘤体强化程度与其恶性度的对照分析[J]. 中国医学影像技术，2007,23(11):1676-1679.

[6] 潘瑶，余日胜，白雪莉，等. 第 8 版《美国癌症联合会肿瘤分期手册》胰腺癌分期更新要点的影像学解读[J]. 中华消化外科杂志，2017,16(4):336-340.

[7] LEE S, KIM S H, PARK H K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Rim enhancement at MR imaging predicts prognosis after curative resection[J]. Radiology, 2018,288(2):456-466.

[8] 刘鹏，文明. 螺旋 CT 在胰腺癌诊断中的应用——肿瘤-胰腺密度差的价值[J]. 中国医学影像技术，2001,17(2):108-110.

[9] YOON S H, LEE J M, CHO J Y, et al. Small (≤20 mm) pancreatic adenocarcinomas: Analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT [J]. Radiology, 2011,259(2):442-452.

[10] CHEN L, MA C, BIAN Y, et al. Aberrant expression of STYK1 and E-cadherin confer a poor prognosis for pancreatic cancer patients[J]. Oncotarget, 2017,8(67):111333-111345.

[11] KIM J H, PARK S H, YU E S, et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: Frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations[J]. Radiology, 2010,257(1):87-96.

[12] FUKUKURAY, TAKUMI K, HIGASHI M, et al. Contrast-enhanced CT and diffusion-weighted MR imaging: Performance as a prognostic factor in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. European J Radiol, 2014,83(4):612-619.

[13] KOAY E J, LEE Y, CRISTINI V, et al. A visually apparent and quantifiable CT imaging feature identifies biophysical subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2018,24(23):5883-5894.

[14] ITOH S, SATAKE H, OHTA T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma showing iso-attenuation in early-phase contrast-enhanced CT: Comparison with histopathological findings[J]. Radiat Med, 2002,20(2):59-67.