

· 影像医学研究 ·

## 双能CT细胞外容积分数在鉴别胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤良恶性中的应用价值

武凌宇,白潇涵,余静,史红媛,徐青\*

南京医科大学第一附属医院放射科,江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨双能CT(dual-energy computed tomography, DECT)细胞外容积分数(extracellular volume fraction, ECV)在鉴别胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)良恶性中的应用价值。方法:回顾性收集2018年6月—2021年12月外科手术病理证实为IPMN,且术前1个月内行DECT检查的患者57例(良性组28例,恶性组29例)。测量平衡期病灶周围1 cm范围内的胰腺实质碘浓度(iodine concentration, IC)及同一层面腹主动脉IC,依据 $(IC_{\text{胰腺}}/IC_{\text{腹主动脉}}) \times (1 - \text{红细胞比容})$ 的公式计算DECT-ECV。对两组患者的临床及影像资料进行单因素及多因素Logistic回归分析,确定独立危险因素并分别构建影像模型、临床模型及影像联合临床模型。采用受试者工作特征曲线评估其诊断效能,并使用Delong检验进行比较。结果:多因素Logistic回归分析提示,DECT-ECV、糖类抗原(carbohydrate antigen, CA)19-9升高、有急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)病史是恶性IPMN的独立危险因素。影像模型(DECT-ECV)、临床模型(CA19-9升高及有AP病史)、影像联合临床模型(DECT-ECV、CA19-9升高及有AP病史)诊断恶性IPMN的曲线下面积分别为0.808、0.759、0.884。影像联合临床模型的诊断效能显著高于临床模型( $P=0.007$ )。结论:病灶周围胰腺实质的DECT-ECV参数可以提高良恶性IPMN的鉴别诊断效能,为临床诊疗提供参考依据。

**[关键词]** 双能CT;细胞外容积分数;胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤;鉴别诊断

**[中图分类号]** R736.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2023)09-1273-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20230914

The value of the extracellular volume fraction measured by dual - energy computed tomography in differentiating benign and malignant intraductal papillary mucinous neoplasms

WU Lingyu, BAI Xiaohan, YU Jing, SHI Hongyuan, XU Qing\*

Department of Radiology, the First Affiliated hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To explore the value of extracellular volume fraction (ECV) measured by dual-energy computed tomography (DECT) in differentiating benign and malignant intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN). **Methods:** A total of 57 patients with IPMN confirmed by surgical pathology and underwent DECT examination within one month before the operation were retrospectively collected between June 2018 and December 2021. According to pathological results, the patients were divided into benign group (28 cases) and malignant group (29 cases), and the iodine concentration (IC) of pancreatic parenchyma within 1 cm around the lesions and abdominal aorta on the same picture in the delayed-phase were measured respectively, and the value of DECT-ECV was calculated according to the formula:  $(IC_{\text{pancreas}}/IC_{\text{abdominal aorta}}) \times (1 - \text{Hematocrit})$ . The clinical and imaging data of the two groups were analyzed by univariate analysis and multivariate logistic regression analysis to determine the independent risk factors, and the imaging model, clinical model and imaging combined clinical model were constructed respectively. The performance of each model was evaluated according to the area under curve (AUC) under the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the diagnostic efficiency of each model was compared by Delong test. **Results:** Multivariate analysis showed that the DECT-ECV, the elevated level of carbohydrate antigen (CA) 19-9, and the history of acute pancreatitis (AP) were independent risk factors for differentiating benign and

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81701760)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: 13776683209@163.com

malignant IPMN. The AUC of imaging model (DECT-ECV), clinical model (the elevated level of CA19-9 and the history of AP), and imaging combined clinical model (DECT-ECV, the elevated level of CA19-9 and the history of AP) in diagnosing malignant IPMN were 0.808, 0.759, and 0.884, respectively. The diagnostic efficacy of imaging combined clinical model was significantly higher than that of clinical model. **Conclusion:** DECT-ECV of the pancreas parenchyma around the lesions may differentiate benign and malignant IPMN, and provide a certain reference for clinical treatment.

[**Key words**] dual-energy computed tomography; extracellular volume fraction; intraductal papillary mucinous neoplasm; differential diagnosis

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(09): 1273-1278]

胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 是一种具有恶性潜能的囊性肿瘤, 起源于主胰管或分支胰管的上皮细胞<sup>[1]</sup>。依据福冈指南, 恶性 IPMN 在符合手术的前提下均建议手术切除, 而良性 IPMN 多采取保守治疗<sup>[2]</sup>。因此, 确定存在或有可能发展为恶性 IPMN 的高危人群, 并进行手术切除意义重大<sup>[2]</sup>。既往有关 IPMN 良恶性鉴别的研究大多基于病灶本身的影像学特征<sup>[3-4]</sup>, 对背景胰腺实质关注较少。有研究证实, 胰腺实质的纤维化可能与恶性 IPMN 有关<sup>[5]</sup>。

细胞外容积分数 (extracellular volume fraction, ECV) 代表血管外-细胞外和血管内空间之和, 可用于定量纤维化<sup>[6]</sup>。既往研究提示双能 CT (dual-energy CT, DECT) 及其衍生的碘密度图可准确定量 ECV, 并用于评估心肌、肝脏以及胰腺纤维化<sup>[7-9]</sup>。然而, 目前鲜有通过病灶周围胰腺实质 DECT-ECV 鉴别良恶性 IPMN 的研究。因此, 本研究旨在探讨病灶周围胰腺实质的 DECT-ECV 值能否鉴别良恶性 IPMN。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性收集 2018 年 6 月—2021 年 12 月南京医科大学第一附属医院符合以下标准的患者。纳入标准: ①术后 IPMN 病理分级明确; ②术前 1 个月内行 DECT 三期增强 (胰腺期、门静脉期及平衡期) 扫描; ③临床资料完整。排除标准: ①影像或临床病理资料不完整; ②运动伪影较重。病理分级为低度不典型增生及中度不典型增生的病例归为良性组, 高度不典型增生和浸润性癌的病例归为恶性组。收集以下临床资料: 年龄、性别、有无急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 病史、术前 1 周内的癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 19-9、CA125 以及 CT 检查前 48 h 内红细胞比容 (haematocrit, HCT)。本研究为回顾性研究, 经过南京医科大学第一附属医院伦理审查

委员会的批准。

### 1.2 方法

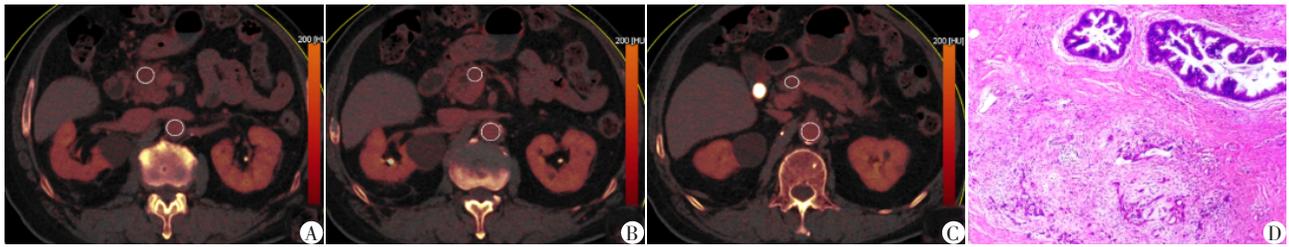
#### 1.2.1 DECT 图像采集

检查前患者禁食 6~8 h, 扫描前 5~10 min 饮用 800~1 000 mL 的温开水, 同时进行屏气训练。

入组患者均在第 3 代双源 DECT (SOMATOM Force, Siemens Healthineer, 德国) 上完成胰腺期、门静脉期以及平衡期三期扫描, 扫描范围包括膈肌至耻骨联合水平。增强扫描时经肘静脉注入碘造影剂 (浓度 300 mg/mL), 注射剂量为 1.5 mL/kg, 流率为 4.0 mL/s, 再以相同流率注射生理盐水 50 mL。胰腺期扫描采用阈值触发方式, 当腹主动脉 CT 值高于 100 HU 时, 继续延迟 20 s 后触发胰腺期扫描, 再分别于胰腺期扫描结束后 30 s 以及 140 s 时进行门静脉期和平衡期扫描。双能量扫描参数: A、B 球管分别为 100 kV、160 mA 和 150 kV、90 mA, 开启 CARE Dose 4D, 0.5 s/r; 扫描层厚 5 mm, 准直 0.6 mm×128 mm, 旋转速度 0.5 s/r, 螺距 0.6 mm, FOV 直径 43 cm, 重建层厚和间距 1.5 mm。

#### 1.2.2 图像分析与处理

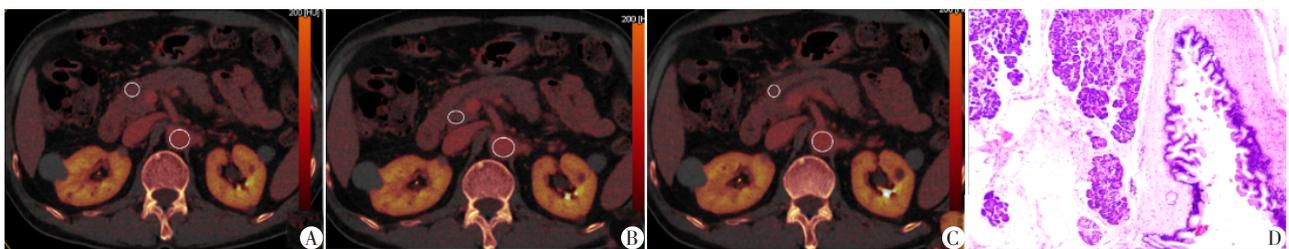
使用西门子后处理工作站 (syngo via) 和 Liver VNC 程序分析 DECT 的平衡期图像<sup>[9-10]</sup>。由 2 位腹部影像诊断医师 (分别具有 3 年和 8 年的诊断经验) 在不知患者病理结果的前提下独立完成感兴趣区 (region of interest, ROI) 的勾画。测量方法: 选取 3 个不相邻层面, 将尽可能大的 ROI 放置在病灶周围 1 cm 范围内的胰腺实质内, 尽量避开血管、脂肪组织, 得到胰腺实质碘浓度 (iodine concentration, IC), 同时在胰腺 ROI 相同层面的腹主动脉内勾画另一个尽可能大的 ROI (图 1、2), 最终得到 3 组胰腺 IC 和腹主动脉 IC。当 2 位医师测量结果一致性较高 (ICC > 0.8)<sup>[11]</sup> 时, 最终结果取二者平均值; 若一致性较差 (ICC ≤ 0.8), 则由另一位高年资诊断医师重新测量作为最终结果。然后通过公式计算获得标准化碘浓度 (normalized iodine concentration, NIC)<sup>[10]</sup> 及



62岁,女,IPMN高度不典型增生。A~C分别为3个不相邻层面的平衡期碘密度图,病灶周围胰腺实质及腹主动脉的ROI(白圈所示)测量示意,平均IC<sub>胰腺</sub>为2.2 mg/mL,平均IC<sub>腹主动脉</sub>为3.0 mg/mL,NIC为0.73,HCT为43%,DECT-ECV为0.42;D:手术边缘的胰腺实质在显微镜下示周围腺泡消失,胰岛裸露,间质纤维化(HE,×40)。

图1 恶性IPMN患者的典型DECT图像

Figure 1 Results of DECT imaging in a patient with malignant IPMN



53岁,男,IPMN轻度不典型增生。A~C分别为3个不相邻层面的测量示意图,平均IC<sub>胰腺</sub>为1.6 mg/mL,平均IC<sub>腹主动脉</sub>为3.6 mg/mL,NIC为0.44,HCT为39%,DECT-ECV为0.27;D:手术边缘的胰腺实质在显微镜下示正常胰腺实质(HE,×40)。

图2 良性IPMN患者的典型DECT图像

Figure 2 Results of DECT imaging in a patient with benign IPMN

DECT-ECV<sup>[9]</sup>。

NIC计算公式为: $NIC = IC_{\text{胰腺}} / IC_{\text{腹主动脉}}$

DECT-ECV计算公式为: $DECT-ECV = (IC_{\text{胰腺}} / IC_{\text{腹主动脉}}) \times (1 - HCT)$ 。

(IC<sub>胰腺</sub>为平衡期胰腺实质IC,IC<sub>腹主动脉</sub>为平衡期腹主动脉IC,HCT为红细胞比容)。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS 25.0软件和MedCalc15.0软件进行统计学分析。连续变量采用Shapiro-Wilk方法检验数据是否符合正态分布。若服从正态分布用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述数据,并采用t检验进行比较。反之,则用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,并采用Mann-Whitney U检验进行比较。分类变量以频数(%)表示,通过卡方检验或Fisher精确检验进行比较。分别对影像和临床参数进行单因素及多因素Logistic回归分析,通过二元Logistic回归确定恶性IPMN的独立危险因素,并构建模型。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)、95%置信区间(confidence interval, CI)、灵敏度、特异度和准确率,诊断效能比较使用Delong检验。采用组内kappa值或ICC评价观察组间的可重复性或者一致性(ICC > 0.8代表一致性极好, > 0.6~0.8代表

良好, > 0.4~0.6代表中等, ≤ 0.4代表一般)。双侧检验P < 0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

良性组28例患者中,男18例,中位年龄67.50岁,轻度不典型增生10例,中度不典型增生18例,有AP病史及CA19-9升高的患者分别有4例、1例;恶性组29例患者中,男19例,中位年龄71.00岁,重度不典型增生13例,浸润性癌16例,有AP病史及CA19-9升高的患者分别有12例、10例。其他一般资料详见表1。

### 2.2 临床及DECT定量参数分析

两名放射科医师对病灶的评价一致性较好,所测量的IC<sub>胰腺</sub>及IC<sub>腹主动脉</sub>的观察者间ICC值分别为0.83、0.85。

恶性组的DECT-ECV值、IC<sub>胰腺</sub>、NIC以及CA19-9升高、有AP病史的比例明显高于良性组(P值均 < 0.05)。而年龄、性别、CEA以及CA125等临床资料在两组间差异无统计学意义(P > 0.05,表1)。

### 2.3 模型构建及诊断效能

多因素Logistic回归分析显示,DECT-ECV值(OR=1.187, P=0.002)、CA19-9升高(OR=19.195, P=

表1 IPMN良性组及IPMN恶性组患者的临床及影像资料

Table 1 Imaging and clinical characteristics of patients with IPMN in benign and malignant group

临床/影像资料	良性组(n=28)	恶性组(n=29)	P值	
			单因素分析	多因素分析
年龄[岁, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	67.50(62.25, 67.50)	71.00(60.50, 77.00)	0.384	—
男[n(%)]	18(64.3)	19(66.5)	0.922	—
HCT(% , $\bar{x} \pm s$ )	39.54 ± 4.03	39.37 ± 4.73	0.880	—
CA19-9升高[n(%)]	1(3.6)	10(34.5)	0.003	0.012
CA125升高[n(%)]	1(3.6)	3(10.3)	0.611	—
CEA升高[n(%)]	4(14.3)	9(31.0)	0.132	—
AP病史[n(%)]	4(14.3)	12(41.4)	0.023	0.023
分型(主胰管型/分支胰管型/混合型, n)	9/13/6	14/6/9	0.670	—
DECT-ECV( $\bar{x} \pm s$ )	0.31 ± 0.07	0.38 ± 0.06	<0.001	0.002
IC <sub>胰腺</sub> (mg/mL, $\bar{x} \pm s$ )	1.83 ± 0.35	2.12 ± 0.28	0.001	—
NIC[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.49(0.45, 0.56)	0.60(0.53, 0.75)	<0.001	—

0.012)以及有AP病史(OR=6.415, P=0.023)是恶性IPMN的独立危险因素,三者单独诊断恶性IPMN的AUC分别为0.808(0.689~0.927)、0.655(0.511~0.798)、0.635(0.490~0.781),准确度分别为79.0%、64.9%、63.2%。

进一步构建影像模型(DECT-ECV值)、临床模型(CA19-9升高+有AP病史)以及影像联合临床模型(DECT-ECV值+CA19-9升高+有AP病史)后,得

到AUC值分别为0.808(0.689~0.927)、0.759(0.632~0.886)和0.884(0.801~0.967)。采用Delong检验比较各模型诊断效能,结果示影像联合临床模型的诊断效能显著高于临床模型,差异有统计学意义(P=0.007,表2,图3)。

### 3 讨论

与以往关注病灶本身的影像学特征进行IPMN

表2 各模型诊断恶性IPMN的效能

Table 2 The diagnostic efficacy of each model in differentiating malignant IPMN

参数	AUC(95%CI)	准确率 (%)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阈值
影像模型(DECT-ECV)	0.808(0.689~0.927)	79.0	89.7	67.9	74.3	86.4	0.32
临床模型(CA19-9升高+有AP病史)	0.759(0.632~0.886)	73.7	65.5	82.1	79.1	69.7	—
影像联合临床模型(DECT-ECV+CA19-9升高+有AP病史)	0.884(0.801~0.967)	80.7	86.2	75.0	78.2	84.0	—

良恶性鉴别的研究不同<sup>[3-4]</sup>,本研究重点关注胰腺实质的DECT特征,通过分析IPMN良性组与恶性组的影像及临床参数发现,单因素分析结果中DECT-ECV的AUC值最大(0.808),建模后,影像联合临床模型(DECT-ECV+CA19-9升高+有AP病史)的AUC(0.884)显著高于临床模型(CA19-9升高+有AP病史)的AUC(0.759),且差异有统计学意义,这进一步说明病灶周围胰腺实质DECT-ECV值在良恶性IPMN鉴别中的重要作用。

在本研究中,CA19-9升高、有AP病史是恶性IPMN的独立危险因素,与既往研究结果类似<sup>[11-13]</sup>。血清CA19-9是识别胰腺恶性肿瘤的常用指标,但敏感性较低,在某些炎症情况下也可能轻度升高,因

此不建议单独用于疾病诊断<sup>[14]</sup>。关于AP与恶性IPMN关系的相关报道并不一致。有研究认为,有AP病史的患者发生恶性IPMN的可能性更大<sup>[13-14]</sup>。而Zhou等<sup>[15]</sup>认为,切除的IPMN中AP病史与恶性肿瘤之间没有显著相关性。笔者认为这可能与样本量较小以及入组标准不同有关。

此外,DECT-ECV是本研究独立危险因素中唯一的DECT参数。DECT-ECV作为一种重要的定量参数,主要反映增强后对比剂在细胞间质内的容积分布情况,在以往研究中已用于评估胰腺组织的纤维化<sup>[9]</sup>及预后<sup>[16]</sup>。传统CT的ECV值需通过增强前后的CT差值进行计算,而DECT-ECV值仅需测量平衡期IC,这既可以避免二次扫描引起的图像错配问

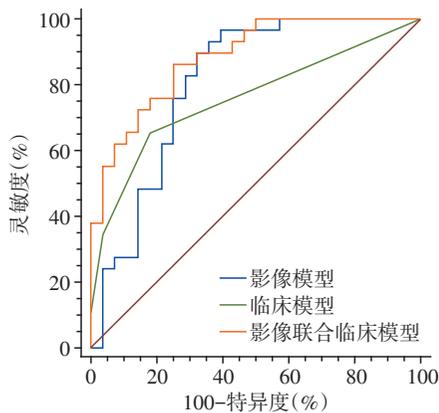


图3 影像模型、临床模型以及影像联合临床模型诊断效能的ROC曲线

Figure 3 ROC curve of diagnostic efficacy of imaging model, clinical model and imaging combined clinical model

题,还可减少患者的辐射剂量<sup>[17]</sup>。Kakizaki等<sup>[5]</sup>研究表明,纤维化程度越重,发生恶性IPMN的可能性越大,同时,DECT-ECV已被证实可定量评估胰腺纤维化,因此笔者推测恶性IPMN纤维化程度更重,所以IPMN良性组与恶性组间的DECT-ECV值有显著差异。本研究首次通过分析IPMN良性组与恶性组的DECT-ECV值,初步总结DECT-ECV值可以评估胰腺纤维化,间接鉴别IPMN的良恶性。

本研究尚存在一定局限性:①本研究是单中心的回顾性研究,对于AP与IPMN发病先后顺序无法考证;②AP引起的胰腺纤维化与病程及严重程度有关,本研究仅重点关注胰腺纤维化与恶性IPMN之间的关系,对于AP不同的病因、病程、严重程度分级与IPMN良恶性之间的关系,有待进一步研究。

综上所述,病灶周围胰腺实质的DECT-ECV参数可作为鉴别IPMN良恶性的影像学指标,且与临床指标联合诊断效能更高,可以为临床诊疗提供一定参考依据。

#### [参考文献]

[1] YAMADA D, KOBAYASHI S, TAKAHASHI H, et al. Pancreatic CT density is an optimal imaging biomarker for earlier detection of malignancy in the pancreas with intraductal papillary mucinous neoplasm [J]. *Pancreatol*, 2022, 22(4): 488-496

[2] TANAKA M, FERNANDEZ-DEL C C, KAMISAWA T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas [J]. *Pancreatol*, 2017, 17(5): 738-753

[3] 程申濠, 史红媛, 徐青, 等. 增强CT联合纹理分析对

于胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤恶性潜能的预测价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2021, 32(1): 23-28

[4] MIN J H, KIM Y K, KIM S K, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: diagnostic performance of the 2017 international consensus guidelines using CT and MRI [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7): 4774-4784

[5] KAKIZAKI Y, MAKINO N, TOZAWA T, et al. Stromal fibrosis and expression of matricellular proteins correlate with histological grade of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [J]. *Pancreas*, 2016, 45(8): 1145-1152

[6] SOFUE K, UESHIMA E, MASUDA A, et al. Estimation of pancreatic fibrosis and prediction of postoperative pancreatic fistula using extracellular volume fraction in multiphase contrast-enhanced CT [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(3): 1770-1780

[7] WANG Y, ZHOU H, HU P, et al. Case report: dual-energy computed tomography of cardiac changes in IgG4-related disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 792531

[8] BOTTARI A, SILIPIGNI S, CARERJ M L, et al. Dual-source dual-energy CT in the evaluation of hepatic fractional extracellular space in cirrhosis [J]. *Radiol Med*, 2020, 125(1): 7-14

[9] KAMEDA F, TANABE M, HIGASHI M, et al. The extracellular volume fraction of the pancreas measured by dual-energy computed tomography: the association with impaired glucose tolerance [J]. *Eur J Radiol*, 2021, 141: 109775

[10] LI J P, ZHAO S, LING Z S, et al. Dual-energy computed tomography imaging in early-stage hepatocellular carcinoma: a preliminary study. *contrast media mol imaging* [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 2146343

[11] CHAKRABORTY J, MIDYA A, GAZIT L, et al. CT radiomics to predict high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas [J]. *Med Phys*, 2018, 45(11): 5019-5029

[12] MORALES-OYARVIDE V, MINO-KENUDSON M, FERRONE C R, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: a common predictor of malignant intestinal subtype [J]. *Surgery*, 2015, 158(5): 1219-1225

[13] TSUTSUMI K, OHTSUKA T, ODA Y, et al. A history of acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a potential predictive factor for malignant papillary subtype [J]. *Pancreatol*, 2010, 10: 707-712

[14] JABŁOŃSKA B, SZMIGIEL P, MROWIEC S. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms: current diagno-

- sis and management [J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(12):1880-1895
- [15] ZHOU H, LI X, WANG Y, et al. Threshold of main pancreatic duct for malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm at head-neck and body-tail[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1):473
- [16] FUKUKURA Y, KUMAGAE Y, HIGASHI R, et al. Extracellular volume fraction determined by equilibrium contrast-enhanced dual-energy CT as a prognostic factor in patients with stage IV pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Eur Radiol, 2020, 30(3):1679-1689
- [17] ZHOU Z, GAO Y F, WANG H W, et al. Myocardial extracellular volume fraction analysis in doxorubicin-induced beagle models: comparison of dual-energy CT with equilibrium contrast-enhanced single-energy CT [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2021, 11(1):102-110
- [收稿日期] 2023-04-23  
(本文编辑:陈汐敏)



欢迎关注本刊微博、微信公众号!