

胰腺CT灌注扫描在胰腺癌生物学行为评估中的价值

孟凡斌, 郭克建, 葛春林, 宋少伟

中国医科大学附属第一医院普通外科教研室胰腺外科, 辽宁 沈阳 110001

[摘要] **背景与目的:** 胰腺癌预后极差。本研究旨在探讨胰腺CT灌注扫描在胰腺癌肿瘤生物学行为评估中的价值。**方法:** 收集用灌注CT进行诊断的胰腺癌78例, 对比正常胰腺及胰腺癌组织血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、渗透性(permeability, per), 峰值(peak value, PE)及达峰时间(time to peak, TTP)等参数的差别, 并结合临床、病理资料对比分析癌组织各灌注参数水平与反映肿瘤生物学行为指标间的关系。**结果:** 78例胰腺癌组织的BF值、BV值、per值及PE值均较周围正常胰腺组织显著减低。血清CA199升高及肿瘤组织CA199表达阳性者BF值明显高于正常者; 组织Ki-67阳性者PE值显著高于阴性者; 组织CEA阳性者TTP值显著低于阴性者; 高分化胰腺癌组织Per值显著高于中、低分化者。**结论:** 胰腺灌注CT扫描在判断胰腺癌肿瘤生物学行为方面有应用前景。

[关键词] 胰腺癌; 灌注CT; 生物学行为

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.05.012

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)05-0387-05

The value of pancreatic CT perfusion on biological behavior assessment in pancreatic cancer MENG Fanbin, GUO Kejian, GE Chunlin, SONG Shaowei (Department of Pancreatic Surgery, Department of General Surgery, the First Hospital of China Medical University, Shenyang Liaoning 110001, China)

Correspondence to: GUO Kejian E-mail: gkjcmu@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** The prognosis of pancreatic cancer is poor. This study aimed to evaluate the value of pancreatic CT perfusion on biological behavior assessment in pancreatic cancer. **Methods:** This study collected 78 cases of pancreatic cancer which diagnosed by the method of pancreatic CT perfusion, and detected the differences of the values of blood flow (BF), blood volume (BV), permeability (per), peak value (PE) and time to peak (TTP) between normal pancreatic tissues and tumor tissues. Combined with clinical and pathological data. Besides, this study evaluated the relationship between perfusion parameters of tumor tissues and tumor size, lymph node metastasis, distant metastasis, preoperative serum CA199 level, Ki-67, p53, CEA, CA199, CD34 expression of tumor tissues. **Results:** The values of BF, BV, per and PE in pancreatic tumor tissue were significantly lower than those in normal pancreatic tissue. The BF values of cases with high levels of serum CA199 and with CA199 positively expressed tissues were significantly higher than those with negative expression. The PE values of cases with positive tissue expression of Ki-67 were significantly higher than those with negative expression. The TTP values of cases with positive tissue expression of CEA were significantly lower than those with negative expression. The per values of well differentiated cases was significantly higher than those of moderately/poorly differentiated cases. **Conclusion:** CT perfusion may have its value on assessment of tumor biological behavior in pancreatic cancer.

[Key words] Pancreatic Cancer; CT perfusion; Biological behavior

胰腺癌近年发病率呈上升趋势, 恶性程度高, 预后极差^[1]。近年对其病因以及进展机制的研究虽然取得了一些进展, 仍不足以提高其不

佳的治疗效果。而自1995年灌注CT应用于临床以来, 国内外学者们应用这种方法开展了许多关于胰腺癌的研究, 证实CT灌注对胰腺癌的诊断有一

定的价值^[2]。而对灌注CT在胰腺癌肿瘤生物学行为评判中的作用, 却鲜有报道。本研究拟对胰腺灌注CT参数在胰腺癌中的表现, 结合临床病理资料, 探讨灌注CT参数与胰腺癌的肿瘤生物学行为的关系。

1 资料和方法

1.1 临床病理资料

收集2010年1月—2013年12月间中国医科大学附属第一医院胰腺外科利用胰腺灌注CT进行诊断的胰腺癌病例共78例, 其中男性52例, 女性26例, 中位年龄59岁(30岁~76岁)。其中胰头癌(包括钩突)62例, 胰体尾癌16例。胰腺癌的诊断以手术病理及随访证实为标准。

78例胰腺癌中, I期17例, II期37例, III期13例, IV期11例; 肿瘤直径<2 cm者14例, ≥2 cm者64例; 72例获手术治疗, 其中70例获得病理诊断(42例根治, 均为胰腺导管腺癌, 中低分化27例, 高分化15例, 28例针吸细胞或病理活检证实), 2例术中未获得明确病理结果, 但临床诊断恶性且经随访证实为恶性肿瘤。6例未获手术, 经随访临床证实为胰腺癌。明确记载是否有远处转移者共56例, 其中有远处转移10例, 均为肝转移, 无远处转移46例; 明确有无淋巴结转移42例, 其中淋巴结转移10例。

搜集临床病理资料, 并采取其中42例获得根治切除的癌组织标本, 进行常规4%甲醛溶液固定、石蜡包埋及病理切片。

本研究所涉及的人体标本、相关临床数据及相关实验已获得中国医科大学附属第一医院伦理委员会批准, 并于取材前签署知情同意书。

1.2 CT扫描方法

所有患者均在西门子双源CT机上进行检查。首先进行常规三期增强扫描, 常规增强扫描结束后延迟15 min, 在获得的常规增强图像中选择病变最大层面或可疑病变层面, 进行CT灌注扫描。经高压注射器以6 mL/s速度团注非离子型对比剂(300 mg/mL)50 mL, 随后团注0.9%NaCl溶液50 mL, 延迟5 s后对选中层面连续动态扫描, 扫描参数为: 管电压120 kV, 管电流100 mA, 旋转

时间1.0 s/圈, 准直器宽度1.2×24.0 mm, 扫描层厚5 mm, 重建层厚7 mm, 矩阵512×512, 卷积核B31f, 曝光时间40 s。

1.3 影像处理及分析

CT灌注扫描完成后, 获得160幅7.2 mm重建图像, 将重建后的图像传至西门子工作站(Siemens Medical Solutions), 利用体部CT灌注软件(Body-PCT)分析。选取感兴趣区(region of interest, ROI)时尽可能包括更多胰腺组织, 自动校正层面间呼吸及运动偏移, 以腹主动脉为输入动脉, 生成所选ROI的256彩色灌注图, 获得血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、渗透性(permeability, per), 峰值(peak value, PE)及达峰时间(time to peak, TTP)等参数。

1.4 免疫组织化学染色

采用免疫组织化学SP法, 应用SP法免疫组织化学超敏试剂盒(KIT-9706/9707/9708)。抗原修复采用PH为6.0的柠檬酸缓冲液于121 ℃高压热修复3 min, 动物非免疫血清(羊)室温封闭30 min后滴加一抗(鼠抗Ki-67, 1:50, 英国Abcam公司; 鼠抗p53, 1:200, 英国Abcam公司; 鼠抗CEA, 1:400, 英国Abcam公司; 鼠抗CA19-9, 1:100, 英国Abcam公司; 鼠抗CD34, 1:100, 英国Abcam公司)4 ℃温育过夜。次日依次滴加二抗(生物素标记的抗鼠IgG, 1:200, 美国Vector Laboratories公司, 30 min)及链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶(37 ℃ 15 min)。

1.5 统计学处理

所有数据采用SPSS 13.0进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 对各组间灌注测量值行配对 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌组织与周围正常组织间的灌注参数值的对比

通过对比78例胰腺癌病变组织与周围正常组织间的灌注参数值, 发现病变组织的BF值、BV值、per、PE及TTP值均较周围正常胰腺组织减低, 其中BF值、BV值、per及PE值的差异具有统

计学意义($P < 0.01$, 表1)。提示与周围正常胰腺组织相比, 胰腺癌组织的血流灌注参数明显减低。

2.2 胰腺癌组织CT灌注参数与肿瘤大小、淋巴结及远处转移的关系

本组病例中有明确记载是否有远处转移者共56例, 其中有远处转移10例, 无远处转移46例。通过对比分析发现, 有、无远处转移两组间, 各参数值并无规律性。其组间差异均无统计学意

义($P > 0.05$, 表2)。而78例中, 肿瘤大小 < 2 cm及 ≥ 2 cm两组间, 灌注参数同样差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。42例获得根治手术并得到明确淋巴结转移情况病例的对比分析同样提示, 在淋巴结转移组及无淋巴结转移组间, 各灌注参数的差值无统计学意义(表4)。以上结果提示, 胰腺癌组织灌注参数对肿瘤大小、淋巴结转移及远处转移无明显提示作用。

表 1 78例胰腺癌病例胰腺癌组织与周围正常组织对比CT灌注参数

Tab. 1 CT perfusion parameters of pancreatic cancer tissues and normal pancreatic tissues in 78 cases of pancreatic cancer

	BF(mL/100 mL/min)	BV(mL/100 mL)	Per(0.5 mL/100 mL/min)	PE(HU)	TTP(0.1 s)
Pancreatic cancer tissues	71.45±26.07	115.53±43.46	64.75±25.43	57.66±11.06	136.75±27.23
Normal Pancreatic tissues	124.76±50.75	179.23±53.02	98.73±33.31	102.54±18.90	145.01±29.99
P value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

表 2 有无远处转移胰腺癌病例癌组织CT灌注参数

Tab. 2 CT perfusion parameters in pancreatic cancer tissues with or without distant metastasis

Item	Case	BF(mL/100 mL/min)	BV(mL/100 mL)	Per(0.5 mL/100 mL/min)	PE(HU)	TTP(0.1 s)
No metastatic	46	71.35±21.25	120.50±40.31	64.60±26.34	62.19±12.11	138.55±35.42
Metastatic	10	56.90±19.36	109.52±36.78	52.68±28.09	57.06±9.98	152.64±25.17
P value		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 胰腺癌组织灌注参数与肿瘤大小的对比

Tab. 3 Relationship between CT perfusion parameters and tumor size in pancreatic cancer

Item	Case	BF(mL/100 mL/min)	BV(mL/100 mL)	Per(0.5 mL/100 mL/min)	PE(HU)	TTP(0.1 s)
<2 cm	14	72.03±33.20	126.53±58.83	61.74±17.47	58.07±10.87	143.77±26.26
≥ 2 cm	64	67.21±22.78	110.25±33.32	62.05±28.89	61.59±11.16	138.42±27.99
P value		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 42例获得根治性切除胰腺癌患者灌注参数与临床病理参数对比分析

Tab. 4 Relationship between CT perfusion parameters and clinical pathological data in 42 cases of pancreatic cancer treated by radical resection

Indicator	Case	BF(mL/100 mL/min)	BV(mL/100 mL)	Per(0.5 mL/100 mL/min)	PE(HU)	TTP(0.1 s)
Lymph node metastasis						
Yes	15	69.92/27.77	117.31/38.46	72.73/15.89	69.72/27.81	138.62/-3.82
No	27	71.44/67.69	123.86/72.21	57.96/32.15	58.68/42.61	144.47/-0.04
CA199 in serum before surgery/(U·mL ⁻¹)						
<37	23	59.44±20.90*	99.13±38.41	60.35±19.02	57.83±12.37	139.26±23.60
≥ 37	19	80.17±28.97	135.71±41.54	63.88±31.99	63.55±8.51	141.34±31.71
CA199 in tumor tissues						
Negative	22	60.39±18.41*	122.87±53.46	65.11±26.76	61.39±12.08	139.17±21.98
Positive	20	76.48±30.39	107.77±28.14	58.46±24.06	59.36±10.02	141.34±32.61
Ki-67 in tumor tissues						
Negative	20	67.25±23.32	108.37±36.78	67.55±21.59	56.46±12.76*	138.67±19.20
Positive	22	70.24±29.38	122.33±48.65	56.85±27.99	64.02±7.93	141.59±33.31
CEA in tumor tissues						
Negative	17	75.32±25.47	113.25±39.98	64.40±25.08	61.59±13.07	150.18±29.23*
Positive	25	70.20±27.25	117.33±46.41	60.28±26.04	59.38±9.60	133.42±24.05
CD34 in tumor tissues						
Negative	24	70.88±29.52	116.89±47.48	60.55±29.80	62.98±10.50	139.21±29.85
Positive	18	66.07±22.06	114.05±38.74	63.81±18.73	57.01±11.14	141.52±24.07
P53 in tumor tissues						
Negative	26	69.65±23.49	110.35±39.40	66.84±23.69	59.74±12.20	137.63±23.24
Positive	16	67.47±31.31	124.34±49.46	53.99±26.89	61.52±9.16	144.39±33.11
Differentiation						
Low-middle	27	64.18±26.57	112.99±46.12	54.42±25.95*	60.75±9.91	139.33±29.61
High	15	77.17±24.73	120.51±39.27	75.50±18.35	59.83±13.23	141.77±23.21

*: $P < 0.05$.

2.3 CT灌注参数对胰腺癌生物学行为指标的提示作用

为了检测胰腺CT灌注参数与肿瘤生物学行为之间的关系,本研究采集了患者外周血清CA199值及肿瘤分化程度资料,并对手术切除标本进行了Ki-67、p53、CEA、CA199、CD34等免疫组化染色,并依据结果进行分组,对比分析了各组间各灌注参数水平的差异。结果显示,血清CA199升高患者的BF值明显高于正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而肿瘤组织CA199免疫组化结果提示了相似的结果,即肿瘤组织CA199阳性组其BF值显著高于阴性组。肿瘤组织Ki-67阳性组的PE值显著高于阴性组;肿瘤组织CEA阳性组其TTP值显著低于阴性组;而中低分化的胰腺癌组织,其Per值则显著低于高分化者(表4)。以上结果提示,胰腺癌组织的CT灌注参数可能在提示肿瘤生物学行为方面有其应用价值。

3 讨 论

CT作为目前诊断胰腺肿瘤最常用的影像手段有一定的局限性,当胰腺癌较小并无侵袭性生长时,可以不表现出胰腺轮廓及密度的改变^[3]。这时对其进行诊断就非常困难了。而CT灌注成像技术的出现弥补了常规CT的不足,其基本原理为核医学的放射性示踪剂稀释原理和中心容积定律^[4]。CT灌注成像是在静脉注入对比剂的同时,对选定层面进行同层动态扫描,获得该层面内每一像素的时间-密度曲线(time density curve, TDC),根据该曲线利用不同的数学模型计算出各种灌注参数,对获得的参数进行图像重组和伪彩染色处理,从而直观显示组织器官的灌注状态并测量灌注参数值^[5-7]。CT灌注图像能反映组织血流灌注状况以及器官组织生理功能的变化,是一种功能成像^[8],力求通过量化的方式反映肿瘤内部的血流特点和血管特性,以鉴别肿瘤的良好恶性,评价肿瘤疗效,预测肿瘤的恶性程度及转归。

本研究结果显示,病变组织的BF值、BV

值、per、PE及TTP值均较周围正常胰腺组织减低,这与既往文献报告基本一致^[9-10]。而TTP却显示短于正常胰腺组织。从理论上讲,胰腺癌组织是缺乏血供的,所以其各血流灌注指标均应低于正常胰腺组织,而其达峰时间应长于正常胰腺组织,本研究结果可能与样本量较小有关。本研究结果也从另一方面提示,对灌注结果的评判应该综合各参数后得出,因为不是每个病例的影像学表现都是典型的。

从肿瘤的生物学行为上来看,胰腺癌的恶性程度几乎是全身体肿瘤中最高的^[11-12]。很多研究对预测其生物学行为的指标进行了深入探讨,也得出了一些有临床意义的指标,比如CA199及CEA等^[13-14]。但总体而言,当前尚缺乏评估胰腺癌生物学行为的特异性指标。既往研究结果显示,对放化疗敏感的胰腺癌的渗透性及血流量均高于不敏感者,且渗透性的差异具有统计学意义^[15]。而Abe等^[16]的研究结果表明,采用去卷积模型的胰腺CT灌注测量得到的肿瘤血流量值可用来预测抗肿瘤药物对胰腺癌的治疗效果。而本组结果也同样得到了一些颇为有趣的数据:胰腺癌组织CT灌注参数虽然对肿瘤的大小、淋巴结转移、远处转移等情况无明显提示作用,却与CA199、Ki-67、CEA及分化程度等肿瘤恶性程度相关指标有关。

由于本研究样本量较小,从现有数据尚不能得出灌注参数与肿瘤生物学行为有确切关联的结论。在后续研究中,一方面要扩大样本量,以期得到更有说服力的数据,另一方面要结合动物实验等实验研究,探讨灌注CT对胰腺癌病期、预后的预测价值及其原理。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] SCAGLIONE M, PINTO A, ROMANO S, et al. Using multidetector row computed tomography to diagnose and stage pancreatic carcinoma: the problems and the possibilities [J]. JOP, 2005, 6(1): 1-5.
- [3] PROKESCH R W, CHOW L C, BEAULIEU C F, et al. Isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at multi-detector row CT: secondary signs [J]. Radiology, 2002,

- 224(3): 764–768.
- [4] MILESKA, CHARNSANGAVEJ C, LEE F T, et al. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology [J] . Acad Radiol, 2000, 7(3): 840-850.
- [5] MILES K A, GRIFFITHS M R. Perfusion CT: a worthwhile enhancement [J] . Br J Radiol, 2003, 76(904): 220–231.
- [6] MA S H, LE H B, JIA B H, et al. Peripheral pulmonary nodules: relationship between multi-slice spiral CT perfusion imaging and tumor angiogenesis and VEGF expression [J] . BMC Cancer, 2008, 8: 186.
- [7] BELLOMI M, VIOTTI S, PREDA L, et al. Perfusion CT in solid body tumours [J] . Part II: Clinical applications and future development [J] . Radio Med, 2010, 115(6): 858–874.
- [8] PELERS A M, CUNASEKECA R D, HENDERSON B L, et al. Noninvasive measurement of blood flow and extraction fraction [J] . Nucl Med Commun, 1987, 8(10): 823–837.
- [9] NANCY J M, ISAAC R F, RICHARD H C, et al. Multi-detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma [J] . Radiology, 2001, 220(1): 97–102.
- [10] MA X, SETTY B, UPPOT R N, et al. Multiple-detector computed tomographic angiography of pancreatic neoplasm for presurgical planning: comparison of low- and high-concentration nonionic contrast media [J] . J Comput Assist Tomogr, 2008, 32(4): 511–517.
- [11] STATHIS A, MOORE M J. Advanced pancreatic carcinoma: current treatment and future challenges [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(3): 163–172.
- [12] MOORE M J. The treatment of advanced pancreatic cancer: current evidence and future challenges [J] . Ann Oncol, 2008, 19(Suppl 7): 304–308.
- [13] NI X G, BAI X F, MAO Y L, et al. The clinical value of serum CEA, CA19-9, and CA242 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer [J] . Eur J Surg Oncol, 2005, 31(2): 164–169.
- [14] YASUE M, SAKAMOTO J, TERAMUKAI S, et al. Prognostic values of preoperative and postoperative CEA and CA19.9 levels in pancreatic cancer [J] . Pancreas, 1994, 9(6): 735–740.
- [15] PARK M S, KLOTZ E, KIM M J, et al. Perfusion CT: Non-invasive surrogate marker for stratification of pancreatic cancer response to concurrent chemo- and radiation therapy [J] . Radiology, 2009, 250(1): 110–117.
- [16] ABE H, MURAKAMI T, KUBOTA M, et al. Quantitative tissue blood flow evaluation of pancreatic tumor: Comparison between xenon CT technique and perfusion CT technique based on deconvolution analysis [J] . Radiat Med, 2005, 23(5): 364–370.

(收稿日期: 2015-01-16 修回日期: 2015-03-05)