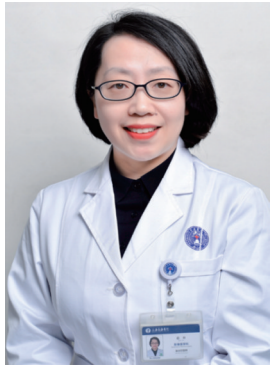


· 专题论著 ·



边云，影像医学与核医学博士，病理学博士后。现为中国人民解放军海军军医大学第一附属医院（上海长海医院）放射诊断科副主任，党支部副书记，主任医师，教授，博士研究生导师。兼任中国影像医学技术研究会委员，中国老年医学学会放射学分会委员，上海市医师协会放射医师分会人工智能学组副组长，上海市医学会放射科专科分会青年学组委员兼秘书，上海市抗癌协会胰腺癌专业委员会委员，上海市抗癌协会胰腺神经内分泌肿瘤专业委员会委员。主要研究方向是腹部影像学。近5年以第一作者和通信作者在 *Nature Medicine*、*Radiology*、*Nature Communications* 等国际期刊发表论文90余篇，主持国家及上海市科研课题15项，发明专利20项，获批软件著作权19项，主编专著5部。入选上海市东方英才计划、上海长海医院长剑领军人才培养计划。

基于数字病理与术前增强CT的胰腺腺鳞癌跨尺度风险表型构建及术前无创预测

简美诚，陈成伟，邵成伟，边云

海军军医大学第一附属医院放射诊断科，上海 200434

[摘要] 目的：构建胰腺腺鳞癌（pancreatic adenosquamous carcinoma, PASC）跨尺度风险评估体系。在术后病理学层面，基于全切片图像（whole slide image, WSI）构建鳞状表型病理学指数（squamous phenotype pathology index, SPPI）并评估其患者预后分层价值；在术前影像层面，探索增强计算机体层成像（computed tomography, CT）能否无创预测SPPI高低风险。方法：回顾并连续收集2014年6月—2024年6月海军军医大学第一附属医院经手术切除且术后病理学检查证实为PASC的患者158例，按时间分为训练集（2014年6月—2021年6月，102例）和验证集（2021年7月—2024年6月，56例）。数字病理学阶段：在训练集中随机选取100张WSI，由病理科医师结合免疫组化逐像素标注鳞癌和腺癌区域（约10 000个256×256补丁），训练DeepLab-v3+自动分割；基于分割结果提取5类患者级表型：成分占比（C）、离散/碎片化（D）、边界复杂度（B）、空间界面关系（S）和肿瘤负荷（V），标准化后纳入Ridge-Cox模型构建连续风险指数SPPI，并以训练集中位数作为分层阈值。术前影像阶段：从158例中筛选术前完成增强CT者129例（训练85例、验证44例），以nnMamba分割门脉期图像并配准至各期相，从肿瘤核心及瘤周感兴趣区（region of interest, ROI）提取213个候选特征，经最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）算法筛选后联合肿瘤最大径构建预测模型，以冻结的SPPI分层标签为终点。结果：SPPI每升高1个标准差，训练集死亡风险增加60.9%（HR 1.609, 95% CI 1.294~2.002），验证集增加90.3%（HR 1.903, 95% CI 1.381~2.622）；对应C-index分别为0.632和0.709。阈值分层后，两队列高风险组中位总生存期（overall survival, OS）均不足10个月（9.53和8.68个月），低风险组分别为18.77和34.21个月。影像方面，LASSO最终保留5个

基金项目：国家自然科学基金（82572215）。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：CHEC2024-165。

知情同意：豁免。

引用本文：简美诚, 陈成伟, 邵成伟, 等. 基于数字病理与术前增强CT的胰腺腺鳞癌跨尺度风险表型构建及术前无创预测[J]. 肿瘤影像学, 2026, 35(2): 239-250.

Funding: National Natural Science Foundation of China (82572215).

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: CHEC2024-165.

Informed consent: exemption.

Cite this article: JIAN M C, CHEN C W, SHAO C W, et al. Construction and preoperative noninvasive prediction of a cross-scale risk phenotype in pancreatic adenosquamous carcinoma using digital pathology and contrast-enhanced CT [J]. *Oncoradiology*, 2026, 35(2): 239-250.

特征, 联合模型曲线下面积 (area under curve, AUC) 在训练集和验证集分别为0.831和0.865。模型预测的高低风险分组同样表现出显著生存差异 (均 $P<0.01$), 且经多因素Cox校正后仍为独立预后因素。**结论:** SPPI整合了PASC鳞癌成分的多维空间病理学信息, 预后分层效能优于传统单一比例指标。增强CT联合模型能够在术前较可靠地判断SPPI高低风险, 初步验证了“影像—病理—预后”两阶段风险评估思路。

[**关键词**] 胰腺腺鳞癌; 数字病理; 全切片图像; 计算机体层成像; 影像组学; 预后

中图分类号: R735.9; R445.2 文献标志码: A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2026.02.004

Construction and preoperative noninvasive prediction of a cross-scale risk phenotype in pancreatic adenosquamous carcinoma using digital pathology and contrast-enhanced CT

JIAN Meicheng, CHEN Chengwei, SHAO Chengwei, BIAN Yun (Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200434, China)

Correspondence to: BIAN Yun E-mail: bianyun2012@foxmail.com

[**Abstract**] **Objective:** To develop a cross-scale risk assessment framework for pancreatic adenosquamous carcinoma (PASC). At the postoperative pathology level, a squamous phenotype pathology index (SPPI) was constructed from whole slide images (WSIs) and its prognostic stratification value was evaluated. At the preoperative imaging level, the ability of contrast-enhanced computed tomography (CT) to noninvasively predict SPPI-defined high versus low risk was investigated. **Methods:** A total of 158 patients with surgically resected, pathologically confirmed PASC were retrospectively enrolled from The First Affiliated Hospital of Naval Medical University between June 2014 and June 2024. The cohort was split chronologically into a training set (June 2014 to June 2021, $n=102$) and a validation set (July 2021 to June 2024, $n=56$). In the digital pathology stage, 100 representative WSIs were randomly sampled from the training set; pathologists annotated squamous and adenocarcinoma regions pixel by pixel with immunohistochemical guidance, yielding approximately 10 000 patches (256×256 pixels) that were used to train a DeepLab-v3+ segmentation model. Five patient-level histological phenotype categories—component proportion (C), dispersion/fragmentation (D), boundary complexity (B), spatial interface relationship (S), and tumor burden (V)—were extracted from the segmentation output, standardized, and fed into a Ridge-penalized Cox model to produce the continuous risk index SPPI; the training-set median served as the stratification threshold. In the preoperative imaging stage, 129 of the 158 patients who had undergone contrast-enhanced CT before surgery (training 85, validation 44) formed an imaging subcohort. Portal-phase images were segmented with nnMamba and registered to the remaining phases; 213 candidate radiomic features were extracted from intratumoral and peritumoral regions of interest, subjected to least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) selection, and combined with maximum tumor diameter in a logistic model targeting the frozen SPPI risk labels. **Results:** Each one-standard-deviation increase in SPPI was associated with a 60.9% rise in the hazard of death in the training set (HR 1.609, 95% CI 1.294 – 2.002) and a 90.3% rise in the validation set (HR 1.903, 95% CI 1.381 – 2.622), with corresponding C-indexes of 0.632 and 0.709. After threshold-based stratification, median overall survival (OS) in the high-risk group was below 10 months in both cohorts (9.53 and 8.68 months), whereas the low-risk group reached 18.77 and 34.21 months, respectively. On the imaging side, LASSO retained five features, and the combined model achieved area under curves (AUCs) of 0.831 and 0.865 in the training and validation sets. The model-predicted risk groups likewise showed significant survival separation (both $P<0.01$) and remained independently prognostic after multivariable Cox adjustment. **Conclusion:** By integrating multidimensional spatial information on the squamous component, SPPI outperformed the conventional single-proportion metric for prognostic stratification of PASC. The contrast-enhanced CT-based combined model provided reasonably reliable preoperative discrimination of SPPI risk categories, offering preliminary support for a two-stage "imaging-pathology-prognosis" risk assessment paradigm.

[**Key words**] Pancreatic adenosquamous carcinoma; Digital pathology; Whole slide image; Computed tomography; Radiomics; Prognosis

胰腺癌患者预后极差, 5年生存率仅约13%, 且其发病率近年来持续走高^[1-2]。胰腺腺鳞癌 (pancreatic adenosquamous carcinoma, PASC) 是胰腺外分泌恶性肿瘤中一种少见的亚型, 占1%~4%^[3-4]。尽管发病率低, PASC的侵袭性通常超

过更为常见的胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC), 文献^[3-7]报道的中位术后生存期多在12个月左右, 不同患者间结局差异也相当明显。

长期以来, PASC的风险判断主要依赖于肿瘤

大小、淋巴结状态、脏器转移和手术切缘等指标^[4-5, 8]。世界卫生组织将鳞癌成分占比达到一定阈值作为诊断条件之一^[6]，但“鳞癌比例越高、预后越差”这一直觉性推断并未获得相关研究的一致支持。有研究^[9]报道鳞癌比例升高与更强侵袭性相关，但另一些观察^[10-11]并未发现两者存在稳定的关联。造成这种矛盾的原因可能是多方面的，其中一个突出因素在于传统评估方式的局限——病理科医师在显微镜下对鳞癌比例所作的半定量估计本身就带有较大的主观性^[11-12]。更深层的问题则是，一个只关注“多少”的指标无法反映鳞癌成分在空间分布上的复杂性：它是集中成片还是散在多灶？边界是否规整？与腺癌的界面关系如何？在浸润前沿是否富集？这些维度的信息在传统报告中几乎完全缺失^[11-12]。

数字病理学技术的成熟使得上述问题有了新的解决思路。全切片图像（whole slide image, WSI）扫描配合计算机视觉算法，可以对HE染色切片中的组织学成分进行像素级识别和定量，提取出人眼难以系统化评估的空间特征^[12-14]。在影像学方面，增强计算机体层成像（computed tomography, CT）是胰腺肿瘤术前评估的标准手段^[15]。已有学者^[16-17]利用影像组学方法区分PASC与PDAC，但这些工作停留在鉴别诊断层面，尚未尝试预测术后病理学层面真正关心的风险表型。内镜超声引导下细针穿刺活检虽然可以在术前获取组织学信息，但混合型肿瘤的穿刺样本常因取样偏倚而无法反映肿瘤整体的组织学异质性^[18-19]。

本研究旨在将数字病理学与影像组学这两条技术路线加以衔接。在术后病理学层面，构建一个整合了多维空间信息的连续风险指数——鳞状表型病理学指数（squamous phenotype pathology index, SPPI），并考察其与总生存的关系；随后在术前影像学层面，评估增强CT能否对SPPI的高低风险作出判断；最终检验这种术前判断与实际生存结局之间的一致性。若上述3个环节均得到支持，则可形成一条从“术前影像”到“病理学表型”再到“预后分层”的连续证据链。

1 资料和方法

1.1 研究设计与研究对象

本研究在海军军医大学第一附属医院开展，为回顾性设计，获得医院伦理委员会批准（CHEC2024-165）。回顾并连续纳入2014年6月—2024年6月接受手术治疗且经术后病理学检查证实为PASC的患者，共158例。纳入标准：①于海军军医大学第一附属医院接受手术切除治疗；②术后病理学检查明确诊断为PASC；③具有完整的临床病理学资料及可用于分析的病理学切片/WSI；④具有明确的随访信息或生存结局资料。排除标准：①术前接受过新辅助治疗；②合并其他恶性肿瘤；③术后30 d内围手术期死亡；④失访。参照TRIPOD的建议^[20]，按手术时间将队列分为训练集（2014年6月—2021年6月，102例）和验证集（2021年7月—2024年6月，56例）。

主要终点为总生存期（overall survival, OS），计算起点为手术日，终点为全因死亡或未次随访（截至2025年12月30日）。中位随访时间采用反向Kaplan-Meier法估算。术前影像阶段的终点为SPPI高低风险分组的判别，分组标签来自数字病理学阶段冻结的结果，未在影像建模过程中重新估计。

样本量事先采用美国NCSS公司开发的PASS 2021（v21.0.3）估算。按文献中PASC术后1年生存率约51.7%、中位OS约12个月的数据，设HR=2、 $\alpha=0.05$ ，计算所需最小样本量为133例，本研究的158例满足该要求。

1.2 WSI获取、标注与分割

病理科存档HE染色切片采用日本Hamamatsu Healthcare公司的H NanoZoomer S60全切片扫描仪在×40倍率下完成数字化扫描。扫描质量不合格的WSI（包括失焦、褪色明显、组织折叠或存在气泡者）予以重扫或删除。同一例患者对应的P40、CK5/6和CK7免疫组织化学切片一并调取，供标注时参考。

从训练集中随机选取100张WSI，切分为

256×256 像素图像补丁, 在 HE 染色和免疫组织化学的对照下确认鳞癌和腺癌区域, 共获得约 10 000 个标注补丁。标注由 2 名初年资病理科医师在 Labelme 5.0.1 上逐像素完成 (0=间质, 1=鳞癌, 2=腺癌), 随后由 1 名从业 15 年以上的高年资病理科医师统一审核, 重点关注边界模糊和成分判定存疑的区域。

分割模型选用 DeepLab-v3+, 以随机梯度下降优化器训练, 学习率 0.01 配合多项式衰减, 批大小为 16, 同时施加随机翻转、缩放和裁剪等数据增强。设定如下准入标准: 若验证补丁上的交并比不足 0.80, 则由高年资病理科医师修订标注数据后重新训练, 反复迭代直至达标。最终冻结的模型在鳞癌、腺癌和间质三类上的交并比分别为 0.82、0.88 和 0.90。各图像补丁的预测结果按其在原始 WSI 上的坐标拼接还原, 获得整张切片的鳞癌/腺癌分布图。

1.3 患者级病理学表型提取与 SPPI 构建

1.3.1 WSI 级整合与患者级汇总

分割完成后, 从每张 WSI 上提取 11 个基础定量指标。考虑到部分切片肿瘤区域过小、定量结果不可靠, 设定单张 WSI 肿瘤有效覆盖面积须达到 $1.5 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ (约 4 个 patch 面积), 未达标者不纳入后续计算。同一例患者存在多张合格切片时, 连续型指标按肿瘤面积加权平均, 计数型指标取最大值, 多灶性指标采用“任一切片满足即判定阳性”的规则。所有汇总规则均在正式分析前预先固定, 未予事后调整。

1.3.2 五类表型与变量变换

WSI 衍生的定量指标被归纳为 5 个组织学维度 (表 1): 成分占比 (C)、离散与碎片化程度 (D, 含 5 个子变量)、鳞癌区域的边界复杂度 (B)、鳞癌与腺癌之间的空间界面关系 (S, 含 3 个子变量) 以及肿瘤在切片中的负荷和覆盖一致性 (V)。其中, 比例型变量做 logit 变换以减弱 0/1 附近的边界压缩效应, 计数型变量取 \log_{1p} ; 方向不一致的变量 (如 FrontDist_um_wavg, 数值越大风险越低) 取负号统一风险方向。设 $\epsilon=1 \times 10^{-6}$ 以防止数值溢出。

1.3.3 Ridge-Cox 建模

将上述五类分数同时纳入 L2 惩罚 Cox 模型 (Ridge-Cox), 以 OS 为终点。惩罚强度 λ 在验证集上通过对数网格搜索 (10^{-3} 至 10^2 , 共 18 个候选点) 确定, 选取 C-index 最高者。最优 $\lambda=0.001$, 对应的训练集系数为 $\beta_C=0.0806$ 、 $\beta_D=-0.4907$ 、 $\beta_B=-0.0526$ 、 $\beta_S=-0.2757$ 、 $\beta_V=0.3687$, 据此得到 SPPI 的计算公式。SPPI 为连续变量, 临床应用中需将其转化为二分类风险分层。阈值选取遵循以下原则: 为避免在训练数据上通过遍历截点优化分层效果而导致的过拟合偏倚, 本研究未采用最大化 log-rank 统计量等数据驱动方法, 而是预先选定训练集 SPPI 中位数作为固定分层阈值。中位数阈值的优势在于: 其划分不依赖结局信息, 可将训练集近似等分为两组, 降低因极端分布导致的小样本组偏倚, 且具有较好的可重复性。该阈值在训练集中确定后即行冻结 (-0.07696), 验证集中直接沿用, 不再重新估计或调整。

表 1 SPPI 的 5 类病理学表型及构建方式

Tab.1 Five pathological phenotypes of SPPI and their construction methods

表型维度	基础变量	变换/合成方式	生物学含义
成分 (C)	SCC_in_tumor_pt	Logit 后 Z 标准化	鳞癌成分占肿瘤总体比例
离散/碎片化 (D)	1-DCR_wavg、Multifocal_any、CCCount_max、LesionCount_max、SecondClusterFrac_max	分别变换作 Z 标准化后取均值	鳞癌病灶集中或多灶离散程度
边界复杂度 (B)	ShapeIndex_wavg	Log 后 Z 标准化	鳞癌区域边界复杂性
空间关系 (S)	Interface_wavg、FrontSCC_wavg、FrontDist_um_wavg	统一方向后 Z 标准化并取均值	鳞癌与腺癌界面及浸润前沿关系
规模/一致性 (V)	Tumor_tissue_wavg	Logit 后 Z 标准化	有效肿瘤负荷及组织覆盖一致性

训练集 μ/σ 冻结后用于验证集; D 类含 5 个子变量, S 类含 3 个子变量, 均取 Z 标准化后的均值。

1.4 术前影像亚队列与特征提取

158例患者中有129例在术前1个月内完成了多期增强CT检查(训练85例、验证44例),构成影像亚队列。该亚队列中患者的SPPI高/低风险标签沿用数字病理阶段冻结的分组结果,未重新计算。

CT设备为日本Canon公司的Aquilion ONE 640层或荷兰Philips公司的Brilliance iCT 256层,管电压120 kV,电流150 mA,层厚3.0 mm。对比剂为碘普罗胺(355 mgI/mL, 90~95 mL),以5.0 mL/s经前臂静脉团注,分别于35~40 s、60~70 s和2~3 min采集动脉晚期、门脉期与延迟期图像。所有图像统一进行强度标准化、软组织窗调整和1 mm各向同性重采样。

门脉期图像使用nnMamba工具自动分割胰腺、肿瘤和主胰管等结构,由7名影像科医师在ITK-SNAP上逐层核对并修正,7例存疑患者另请15年以上资历的高年资医师复核。随后采用DEEDS非刚性配准将门脉期感兴趣区(region of interest, ROI)映射至其余3个期相,并再次检查对齐质量。瘤周ROI基于重采样后的三维CT体数据构建,在门脉期肿瘤核心三维ROI基础上分别向外各向同性扩张2 mm和5 mm,形成三维瘤周ROI;该过程基于体素层面的三维扩张完成,并非仅在单层轴位或冠状位图像上提取。特征提取涵盖4类共213个患者级候选变量:① 3D影像组学特征(形态学、一阶统计及多种纹理矩阵);② 以最大肿瘤层面为中心的2.5D深度特征(ResNet18和视觉大模型);③ 基于肿瘤内部子区域聚类的生境特征;④ 2 mm/5 mm瘤周特征。所有特征的标准化参数均仅在训练集上估计,并冻结后应用于验证集。

1.5 Rad-score与联合模型

在训练集中采用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)-logistic回归进行特征筛选,结合10折交叉验证并按1-SE准则选择最简约模型。以非零系数特征的线性加权求和构建影像组学评分(Rad-score)。同时,对年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、肿瘤位置、肿瘤最大径、瘤内钙化、瘤内囊变、环形强化、胰管扩张、胆总管扩张、肿块上

游胰腺萎缩、潴留囊肿、阻塞性胰腺炎、淋巴结肿大及血管与肿瘤接触角度共12个临床影像变量进行单因素logistic回归筛查,将有统计学意义的变量与Rad-score一并纳入多因素logistic模型,建立最终联合预测方程。

1.6 统计学处理

连续变量视分布类型取 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$,分类变量以 $n(\%)$ 表示,组间差异视情况选用 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。

数字病理阶段,分割模型性能采用IoU评价。基于WSI分割结果提取患者级病理学表型,经预设变换及Z标准化后,以OS为终点纳入Ridge-Cox模型构建SPPI;惩罚参数 λ 通过对数网格搜索并以Harrell C-index最优确定。SPPI与OS的关系采用Cox回归分析,报告HR、95% CI及 P 值;以训练集SPPI中位数作为固定阈值划分高、低风险组,组间生存差异采用Kaplan-Meier曲线和log-rank检验比较。另以仅含鳞癌比例的Cox模型为对照,采用C-index和似然比检验评估SPPI的增量价值。

术前影像阶段,以冻结的SPPI高低风险分组为结局。采用LASSO-logistic回归筛选影像学特征,通过10折交叉验证并按1-SE准则确定惩罚参数,构建Rad-score;临床影像变量经单因素logistic回归筛查后,与Rad-score共同纳入多因素logistic回归建立联合模型。模型效能采用AUC、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确度评价,AUC的95% CI采用2 000次Bootstrap重抽样计算。联合模型预测分组与OS的关系采用Kaplan-Meier曲线、log-rank检验及单因素/多因素Cox回归分析。分析在Python 3.11中完成。本研究设计代码链接:<https://github.com/CHANGHAI-AILab/ASC>。

2 结 果

2.1 队列概况

研究对象筛选流程见图1。2014年6月—2024年6月共筛查术后病理学检查确诊为PASC的患者204例,排除术前接受新辅助治疗27例、合并其他恶性肿瘤3例、术后30 d内围手术期死亡11例及失

访8例后, 最终纳入分析158例。

按照手术时间分层, 数字病理学阶段训练集为2014年6月—2021年6月102例, 验证集为2021年7月—2024年6月56例; 对应死亡事件分别为81例(79.4%)和39例(69.6%)。反向Kaplan-Meier法估计的中位随访时间分别为55.67个月和37.57个月。共扫描WSI 1 056张, 中位每例6张(范围1~15张), 其中1 003张(95.0%)通过质量筛选。两组在年龄、性别、肿瘤位置、肿瘤大小、T分级、N分级及切缘状态等主要临床病理学特征上差异均无统计学意义($P>0.05$), SCC比例分布亦相近[训练集中位数0.588 8(0.446 2, 0.719 7); 验证集0.587 9(0.463 5, 0.680 8)]。

在上述158例基础上, 进一步筛选术前具有完整胰腺增强CT图像的患者129例, 排除原因为术前未行CT检查20例、影像质量不符合要求9例。影像阶段训练集为2014年6月—2021年12月85例, 验证集为2022年1月—2024年6月44

例; 对应死亡事件分别为67例(78.8%)和29例(65.9%)。按冻结的SPPI阈值分层后, 129例中低风险组73例, 高风险组56例。训练集中两组在年龄、性别、BMI、肿瘤位置以及瘤内钙化、囊变、环形强化、胰管扩张、胆总管扩张、胰腺萎缩、潴留囊肿、阻塞性胰腺炎、淋巴结肿大、血管侵犯和栓子等影像学征象方面差异均无统计学意义; 高风险组肿瘤最大径呈升高趋势但差异无统计学意义(中位3.6 cm vs 3.2 cm, $P=0.081$)。验证集格局相似, 多数变量分布均衡, 但高风险组肿瘤最大径显著偏大(中位3.8 cm vs 2.6 cm, $P=0.008$), BMI亦存在组间差异($P=0.024$)。高风险组中位OS在训练集和验证集中均明显短于低风险组(9.8个月 vs 16.5个月, $P=0.005$)。总体而言, 除肿瘤最大径外, 两组常规临床影像学特征分布较为均衡, 提示SPPI所捕获的风险差异主要源于病理学层面的组织学空间信息。

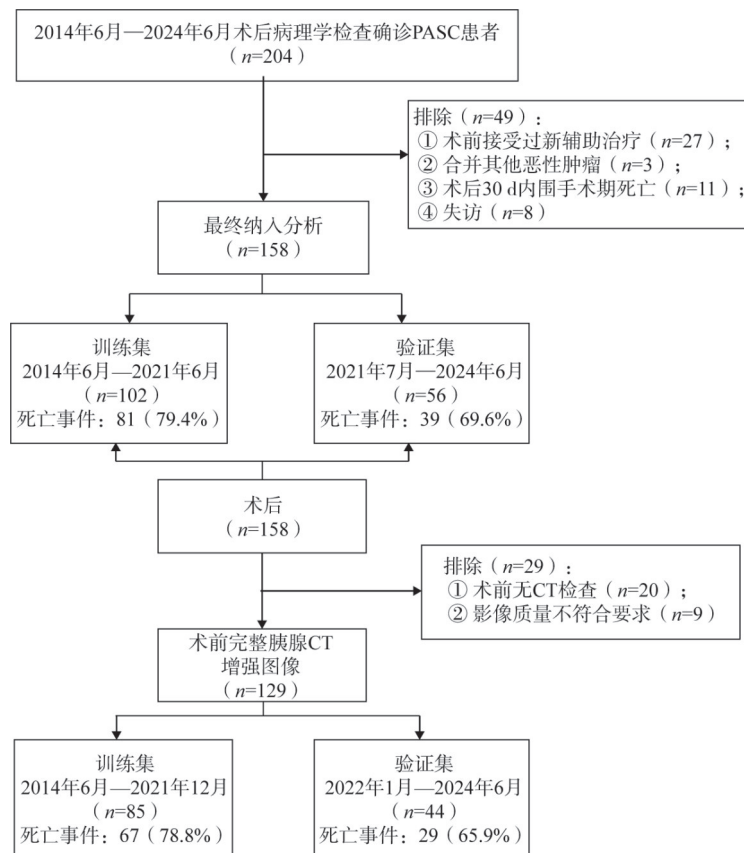


图1 患者纳入和排除流程图

Fig.1 Flow diagram of patient inclusion and exclusion

2.2 SPPI的预后价值

分割模型在鳞癌和腺癌上分别取得 0.82 和 0.88 的平均交并比，可以满足后续定量分析的要求。在验证集上对惩罚参数 λ 进行网格搜索，Harrell C-index 在 $\lambda=0.001$ 处取得最大值，据此冻结训练集拟合的模型系数。五类表型分数对应的回归系数分别为 $\beta_C=0.0806$ 、 $\beta_D=-0.4907$ 、 $\beta_B=-0.0526$ 、 $\beta_S=-0.2757$ 、 $\beta_V=0.3687$ ，由此得到 SPPI 的计算公式 (1)：

$$SPPI=0.0806 \times C_score - 0.4907 \times D_score - 0.0526 \times B_score - 0.2757 \times S_score + 0.3687 \times V_score \quad (1)$$

从系数的绝对值和方向来看，离散/碎片化维度 (D) 的负向权重最大 (-0.4907)，即鳞癌成分越碎片化、越多灶，SPPI 反而越低 (风险越低)；规模/一致性维度 (V) 的正向权重最大 (0.3687)，即肿瘤负荷越高，SPPI 越高。成分占比 (C) 的权重 (0.0806) 在 5 个维度中最小，进一步印证了单一比例对预后的贡献有限。训练集中 SPPI 的中位数为 -0.07696，以此作为固定分层阈值，高于该值归入高风险组 (训练集 51

例)，低于或等于该值归入低风险组 (训练集 51 例)。

Ridge-Cox 拟合的 SPPI 与 OS 呈稳定关联：训练集每升高 1 个标准差，HR 为 1.609 (95% CI 1.294~2.002, $P<0.001$)；验证集 HR 达到 1.903 (95% CI 1.381~2.622, $P<0.001$)。C-index 分别为 0.632 和 0.709。

以预先冻结的训练集中位数阈值 (-0.07696) 将患者分为高风险组与低风险组，训练集高风险组中位 OS 为 9.53 个月，低风险组为 18.77 个月 (HR 1.876, log-rank $P=0.005$)；验证集高风险组中位 OS 为 8.68 个月，低风险组超过 34 个月 (HR 2.754, $P=0.002$)。

2.3 影像组学评分和联合模型的诊断能力

采用 LASSO-logistic 回归 (10 折交叉验证, 1-SE 准则) 对 213 个特征进行筛选。在 $\lambda=0.0321$ 处保留 5 个特征：门脉期 ResNet18 深度特征 1 项，延迟期视觉大模型特征 2 项，动脉期和延迟期各 1 项生境特征 (表 2)。按各自 LASSO 系数加权求和即为 Rad-score。

表 2 术前增强 CT 模型入选特征

Tab.2 Selected features of the preoperative contrast-enhanced CT model

序号	特征名称	期相	特征来源	LASSO 系数
1	resnet18_367_	门脉期	2.5D ResNet18 深度特征	-0.3743
2	big_model_feature816_	延迟期	2.5D 视觉大模型特征	-0.3075
3	3cluster_original_firstorder_Energy_h2	动脉期	3 类生境特征	0.2514
4	big_model_feature574_	延迟期	2.5D 视觉大模型特征	-0.1707
5	3cluster_original_shape_Elongation_h3	延迟期	3 类生境特征	0.1666

系数为正表示特征值越大，SPPI 高风险概率越高；系数为负表示相反。Rad-score= $\beta_0-0.3743 \times \text{resnet18_367_} - 0.3075 \times \text{big_model_feature816_} + 0.2514 \times \text{3cluster_original_firstorder_Energy_h2} - 0.1707 \times \text{big_model_feature574_} + 0.1666 \times \text{3cluster_original_shape_Elongation_h3}$ 。

单因素 logistic 回归显示，12 个临床影像变量中仅肿瘤最大径与 SPPI 高低风险显著关联 (OR 1.463, 95% CI 1.045~2.047, $P=0.027$, 表 3)，遂将其与 Rad-score 联合构建最终预测模型。

Rad-score 模型展现了良好的基线预测能力，

其在训练集和验证集的 AUC 分别为 0.817 (95% CI 0.724~0.897) 和 0.859 (95% CI 0.721~0.963)。当引入肿瘤最大径后，联合模型在 2 个队列中的预测性能均得到了全面提升，AUC 分别增至 0.831 (95% CI 0.733~0.909) 和 0.865 (95% CI 0.735~0.959)，详见表 4 和图 2。

表3 基于训练集的单因素 logistic 回归分析

变量	OR (95% CI)	P值
年龄	1.012 (0.964~1.061)	0.631
性别 (女性 vs 男性)	0.464 (0.192~1.124)	0.089
BMI	1.093 (0.954~1.252)	0.201
肿瘤位置 (体尾 vs 头)	0.789 (0.336~1.850)	0.585
肿瘤最大径	1.463 (1.045~2.047)	0.027
瘤内钙化	1.075 (0.065~17.768)	0.960
瘤内囊变	1.236 (0.496~3.085)	0.649
环形强化	1.846 (0.780~4.367)	0.163
胰管扩张	0.543 (0.227~1.301)	0.171
胆总管扩张	1.100 (0.417~2.905)	0.847
淋巴结肿大	1.237 (0.511~2.997)	0.637
血管与肿瘤接触>180°	0.715 (0.304~1.680)	0.441

仅肿瘤最大径 $P < 0.05$, 纳入联合模型。

2.4 联合模型的独立预后价值验证

为排除临床混杂因素的影响, 本研究在训练集、验证集中分别进行了单因素和多因素 Cox 比例风险回归分析。在多因素模型中, 将单因素分析筛选出的临床混杂因素与模型预测分组共同纳入分析。结果显示, 即使在调整了肿瘤最大径、瘤内钙化、年龄、血管侵犯等具有统计学意义的临床混杂因素后, 模型预测分组在 3 个数据集中仍保持显著的预后效应 (图 3)。

其中, 训练集中模型预测高风险组的 HR 为 1.676 (95% CI 1.003~2.799, $P=0.0485$); 验证集 HR 为 2.994 (95% CI 1.200~7.470, $P=0.0188$)。上述结果提示, 基于影像组学与临床特征构建的联合模型预测分组不仅具有较好的风险分类能力, 而且在不同数据集中均表现出相对稳定的独立预后评估价值。典型病例图像见图 4、5。

表4 Rad-Score 模型与联合模型诊断效能对比

诊断效能指标	训练集		验证集	
	Rad-Score 模型	联合模型	Rad-Score 模型	联合模型
AUC (95% CI)	0.817 (0.724~0.897)	0.831 (0.733~0.909)	0.845 (0.692~0.964)	0.853 (0.706~0.963)
灵敏度	0.756 (31/41)	0.756 (31/41)	0.812 (13/16)	0.812 (13/16)
特异度	0.727 (32/44)	0.750 (33/44)	0.720 (18/25)	0.720 (18/25)
阳性预测值	0.721 (31/43)	0.738 (31/42)	0.650 (13/20)	0.650 (13/20)
阴性预测值	0.762 (32/42)	0.767 (33/43)	0.857 (18/21)	0.857 (18/21)
准确度	0.741 (63/85)	0.753 (64/85)	0.756 (31/41)	0.756 (31/41)

括号内为原始计数 (分子/分母)。AUC 的 95% CI 通过 2 000 次 Bootstrap 重抽样计算。联合模型=Rad-Score+肿瘤最大径。

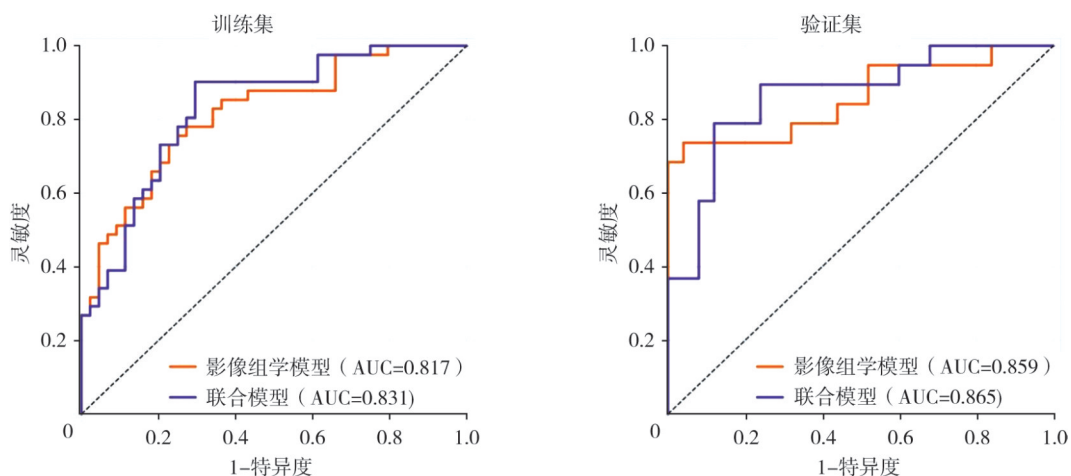


图2 联合模型 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of the combined model

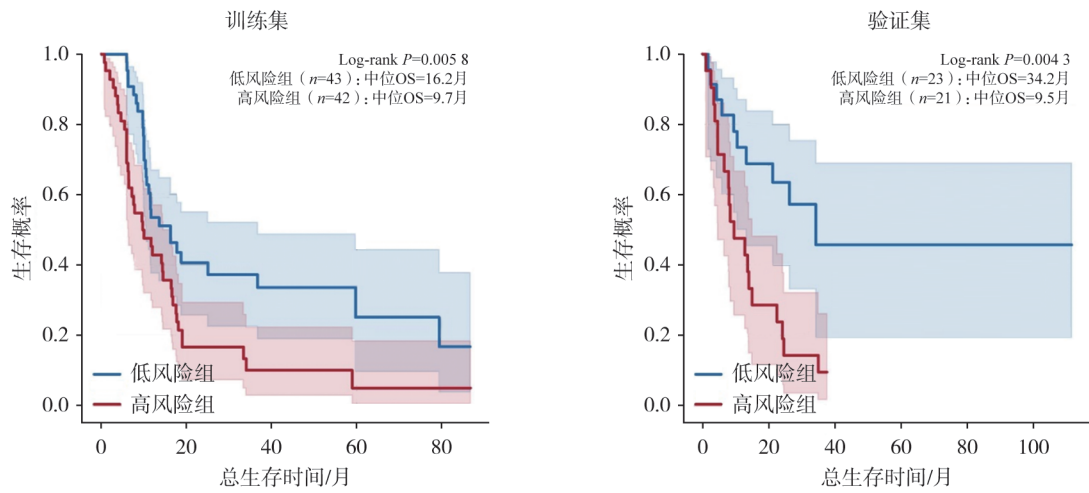


图3 联合模型预测分组的Kaplan-Meier生存曲线

Fig.3 Kaplan-Meier survival curves stratified by the combined model

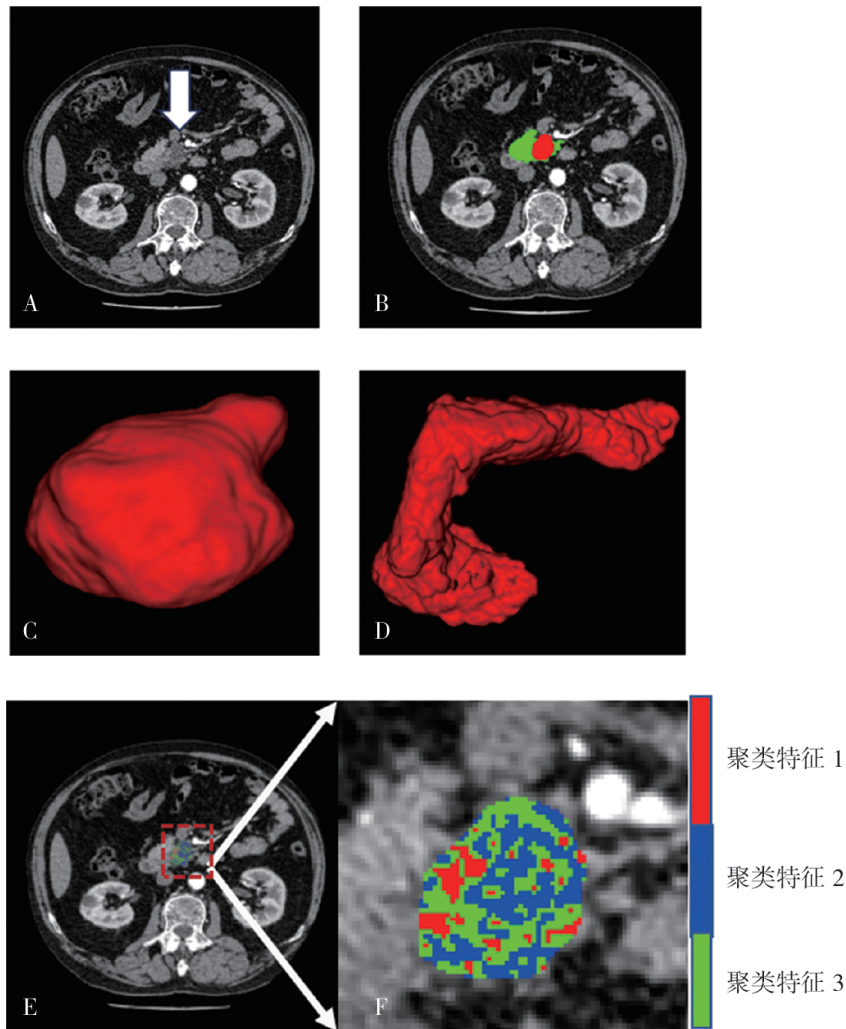


图4 SPPI低风险典型病例的术前增强CT及影像生境特征示意图

Fig.4 Representative preoperative contrast-enhanced CT and imaging habitat features of an SPPI low-risk case

患者，男性，72岁，胰头部肿瘤，最大径2.9 cm，Rad-score为-0.862 922，OS 56.87个月。A：动脉期原始图像；B：肿瘤勾画ROI；C：胰腺三维重建结果；D：肿瘤三维重建结果；E、F：肿瘤局部放大图及3类影像生境分区结果。

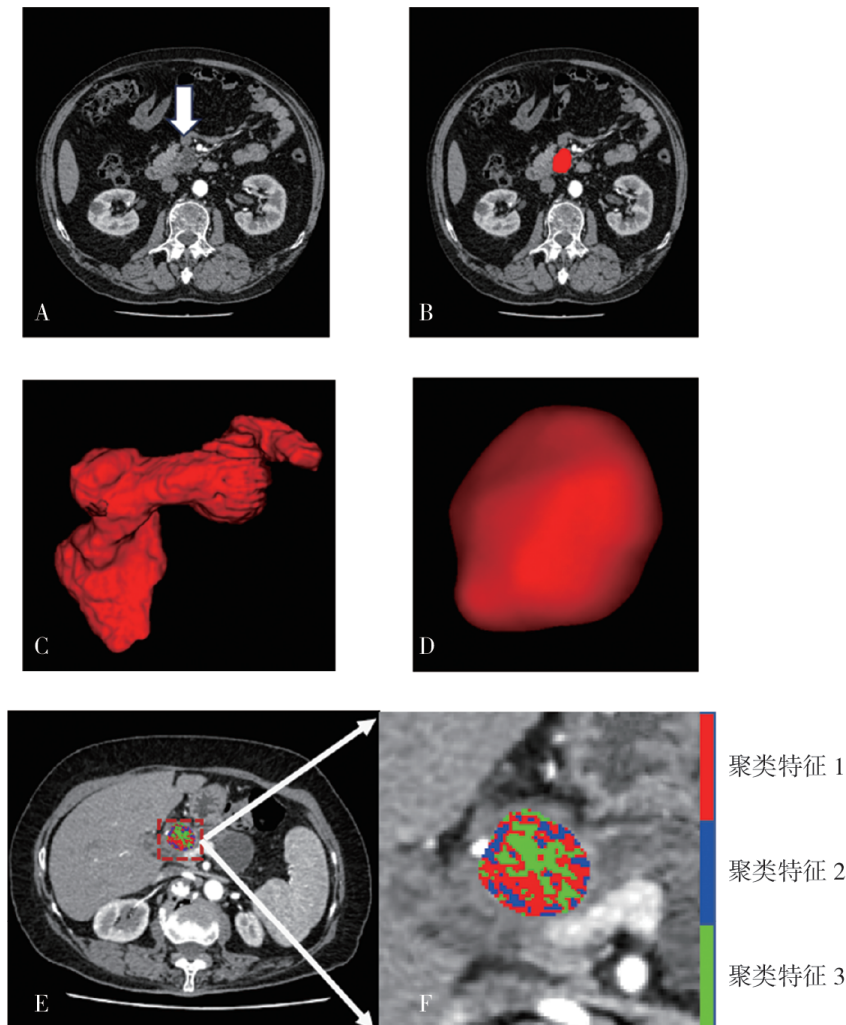


图5 SPPI高风险典型病例的术前增强CT及影像生境特征示意图

Fig.5 Representative preoperative contrast-enhanced CT and imaging habitat features of an SPPI high-risk case

患者, 女性, 72岁, 胰头部肿瘤, 最大径2.8 cm, Rad-score为0.418 116, OS 2.59个月。A: 动脉期原始图像; B: 肿瘤勾画ROI; C: 胰腺三维重建结果; D: 肿瘤三维重建结果; E、F: 肿瘤局部放大图及3类影像学生境分区结果, 高风险病例的肿瘤内部异质性较低风险患者更为突出, 表现为局部强化能量更集中、异质性子区域形态更不规则。

3 讨 论

既往的PASC预后研究^[4-5, 8, 21]大多基于SEER等登记数据库, 所用变量局限于肿瘤大小、N分期、手术方式和辅助治疗等。这些模型有一个共同的盲区: 它们不涉及肿瘤内部的组织学空间信息——腺癌和鳞癌成分在切片上究竟如何排列、交错和分布, 在现有模型中并未被量化和利用。本研究的核心出发点正是弥补这一缺口: 通过数字病理学手段将隐含在HE染色切片中的空间结构信息显性化, 并考察这些信息是否具有预

后预测意义。

数据给出了较为明确的回答。仅凭鳞癌成分占比预测生存时, C-index为0.52~0.54, 区分力相当有限。将碎片化程度、边界形态、界面特征和肿瘤负荷等维度纳入后, C-index上升至0.63~0.71, 且似然比检验 $P=0.002$ 。这一结果从定量层面证实了空间结构信息对于患者预后评估的附加贡献。临床上有一类现象与此相呼应: 某些PASC虽然鳞癌比例不高, 但鳞癌成分呈连续条索状沿浸润前沿分布, 临床表现往往更具侵袭性; 而鳞癌比例虽高但呈散在碎片化分布者, 预后有时反而并非最差。从分子背景来看, PASC

携带 *KRAS/TP53/DPC4* 等与 PDAC 类似的驱动突变，同时具备一定的鳞状转分化特异性^[22-24]；在免疫表型上，鳞癌成分常伴有更高的 PD-L1 表达和更丰富的免疫细胞浸润^[25-26]。这些线索为“空间组织模式比单一比例更能反映肿瘤生物学行为”这一观点提供了间接的机制层面支持。

在术前影像阶段，一个值得关注的现象是最终入选的 5 个特征全部来自深度学习和生境聚类，没有经典形态学描述符。SPPI 编码的是鳞癌成分在空间上的复杂分布模式，这类信息在 CT 上更有可能体现为内部异质性的细微变化，而非肿瘤轮廓是否规整。既往影像组学研究^[16-17]多致力于 PASC 和 PDAC 之间的鉴别诊断，回答“是否为腺鳞癌”的问题；而本研究所关注的则是另一个层次——“同为腺鳞癌，其病理学风险表型属于高危还是低危”。这种问题差异可能决定了模型需要捕捉的影像学信号具有不同特性^[27]。

联合模型预测出的高低风险分组在两个队列中均与 OS 具有显著关联 ($P < 0.01$)，且经多因素 Cox 校正后效应依然存在。这意味着在术后病理上定义的风险表型，有相当一部分可以被术前 CT 所识别；而 CT 识别的结果具有临床可解读性，并非统计意义上的随机关联。在超声内镜引导下细针穿刺活检对混合型肿瘤存在取样局限的背景下^[18-19]，基于增强 CT 的无创预测路径在临床实践中具有一定的应用前景。

本研究存在以下局限性。作为单中心回顾性设计，验证集仅 56 例（影像阶段 44 例），模型在其他中心和扫描设备条件下的稳健性尚不可知。WSI 分割的准确度直接影响所有下游指标的可靠性，虽然设定了平均交并比 ≥ 0.80 的准入标准和面积筛选阈值，但这套规则在不同扫描仪、不同染色批次下的适用性有待验证。从 213 个特征中筛选 5 个变量属于典型的高维小样本问题，正则化和交叉验证能够降低但不能完全消除过拟合风险。此外，本研究仅考察了 OS 这一终点，尚未涉及治疗方案选择和复发模式；SPPI 与免疫微环境之间的联系也仅限于文献层面的推测，有待后续在多组学框架下进一步研究加以阐明。

综上所述，本研究构建了面向 PASC 的两阶

段风险评估路径。在病理学端，SPPI 整合了鳞癌成分的多维空间信息，其预后分层效能明显优于仅凭比例所作出的判断；在影像学端，增强 CT 联合模型对 SPPI 高低风险的术前识别准确度较高，且预测结果与实际生存走向保持一致。上述证据表明，数字病理学和影像组学的串联有可能为 PASC 患者的术前风险分层提供量化工具，但在多中心场景下的可推广性仍需通过大样本前瞻性研究予以验证。

第一作者：

简美诚 (ORCID: 0009-0000-1920-2655)，硕士，初级，住院医师。

通信作者：

边云 (ORCID: 0000-0002-4863-4956)，博士，主任医师，教授，海军军医大学第一附属医院放射诊断科副主任，E-mail: bianyun2012@foxmail.com。

作者贡献声明：

简美诚：负责研究设计、数据整理、统计分析及论文撰写；陈成伟、邵成伟：参与数据收集、结果解释及论文修改；边云：负责研究构思、学术指导、论文审定及经费/资源支持。全体作者均审阅并同意论文最终稿，并对论文内容负责。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA A Cancer J Clin, 2025, 75(1): 10-45.
- [2] MCGUIGAN A, KELLY P, TURKINGTON R C, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(43): 4846-4861.
- [3] BOYD C A, BENARROCH-GAMPEL J, SHEFFIELD K M, et al. 415 patients with adenosquamous carcinoma of the pancreas: a population-based analysis of prognosis and survival [J]. J Surg Res, 2012, 174(1): 12-19.
- [4] KATZ M H G, TAYLOR T H, AL-REFAIE W B, et al. Adenosquamous versus adenocarcinoma of the pancreas: a population-based outcomes analysis [J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(1): 165-174.
- [5] BRAUN R, KLINKHAMMER-SCHALKE M, ZEISSIG S R, et al. Clinical outcome and prognostic factors of pancreatic adenosquamous carcinoma compared to ductal adenocarcinoma: results from the German cancer registry group [J]. Cancers, 2022, 14(16): 3946.
- [6] NACTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. Histopathology, 2020, 76(2): 182-188.
- [7] XIONG Q L, ZHANG Z W, XU Y F, et al. Pancreatic adenosquamous carcinoma: a rare pathological subtype of pancreatic cancer [J]. J Clin Med, 2022, 11(24): 7401.
- [8] MOSLIM M A, LEFTON M D, ROSS E A, et al. Clinical and

- histological basis of adenosquamous carcinoma of the pancreas: a 30-year experience[J]. *J Surg Res*, 2021, 259: 350–356.
- [9] TATSUGUCHI T, KITAHARA D, KOZONO S, et al. Increased proportion of the squamous cell carcinoma components is associated with aggressive behavior and a worse prognosis in resected pancreatic adenosquamous carcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2024, 56(1): 5.
- [10] KARDON D E, THOMPSON L D R, PRZYGDZKI R M, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic series of 25 cases[J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(5): 443–451.
- [11] BORAZANCI E. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: Molecular characterization of 23 patients along with a literature review[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2015, 7(9): 132.
- [12] NIAZI M K K, PARWANI A V, GURCAN M N. Digital pathology and artificial intelligence[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): e253–e261.
- [13] SAKAMOTO T, FURUKAWA T, LAMI K, et al. A narrative review of digital pathology and artificial intelligence: focusing on lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5): 2255–2276.
- [14] LI Y, CHEN C W, ZHANG Y S, et al. Development and validation of a pathomics model for accurate grading of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1): 235.
- [15] PIETRYGA J A, MORGAN D E. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(4): 343–357.
- [16] REN S, ZHAO R, CUI W J, et al. Computed tomography-based radiomics signature for the preoperative differentiation of pancreatic adenosquamous carcinoma from pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1618.
- [17] LI Q, LI X Z, LIU W B, et al. Non-enhanced magnetic resonance imaging-based radiomics model for the differentiation of pancreatic adenosquamous carcinoma from pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1108545.
- [18] WESTON B R, BHUTANI M S. Optimizing diagnostic yield for EUS-guided sampling of solid pancreatic lesions: a technical review[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 9(6): 352–363.
- [19] CRINÒ S F, LARGHI A, BERNARDONI L, et al. Touch imprint cytology on endoscopic ultrasound fine-needle biopsy provides comparable sample quality and diagnostic yield to standard endoscopic ultrasound fine-needle aspiration specimens in the evaluation of solid pancreatic lesions [J]. *Cytopathology*, 2019, 30(2): 179–186.
- [20] MOONS K G M, ALTMAN D G, REITSMA J B, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(1): W1–W73.
- [21] HESTER C A, AUGUSTINE M M, CHOTI M A, et al. Comparative outcomes of adenosquamous carcinoma of the pancreas: an analysis of the National Cancer Database[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 118(1): 21–30.
- [22] FANG Y, SU Z, XIE J, et al. Genomic signatures of pancreatic adenosquamous carcinoma (PASC)[J]. *J Pathol*, 2017, 243(2): 155–159.
- [23] BRODY J R, COSTANTINO C L, POTOCZEK M, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas harbors KRAS2, DPC4 and TP53 molecular alterations similar to pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(5): 651–659.
- [24] YANG D W, SUN X L, MONIRUZZAMAN R, et al. Loss of p53 and SMAD4 induces adenosquamous subtype pancreatic cancer in the absence of an oncogenic KRAS mutation [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(9): 101711.
- [25] TANIGAWA M, NAITO Y, AKIBA J, et al. PD-L1 expression in pancreatic adenosquamous carcinoma: PD-L1 expression is limited to the squamous component [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(12): 2069–2074.
- [26] ZHANG Z W, XIONG Q L, XU Y F, et al. The PD-L1 expression and tumor-infiltrating immune cells predict an unfavorable prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1398.
- [27] YUAN X H, CHEN C W, SHI Z, et al. Deep learning CT model for stratified diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: multicenter development, validation, and real-world clinical impact[J]. *npj Digit Med*, 2025, 8: 609.

(收稿日期: 2026-03-27 修回日期: 2026-04-14)