



· 论 著 ·

应用CT纹理分析评价胰腺癌透明质酸含量

解添淞¹, 马晓茜², 童彤¹, 周正荣^{1,3}

1. 复旦大学附属肿瘤医院放射诊断科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
3. 上海市闵行区肿瘤医院放射诊断科, 上海 200240

[摘要] 背景与目的: 肿瘤间质中大量聚集的透明质酸与胰腺癌的侵袭性和化疗抵抗密切相关, 对其含量的评价将为胰腺癌的个体化治疗提供指导。纹理分析是一种基于定量特征无创评价肿瘤表型的图像分析方法。探讨CT纹理分析在评价胰腺癌透明质酸含量上的价值。**方法:** 回顾性分析2015年6月—2015年12月复旦大学附属肿瘤医院经手术切除并且术前在复旦大学附属肿瘤医院行腹部CT检查的胰腺导管腺癌患者。应用免疫组织化学染色法评价肿瘤透明质酸含量。进一步使用3D-slicer软件在门静脉期手动逐层对肿瘤勾画感兴趣区 (region of interest, ROI), 使用基于Python的pyradiomics包对ROI提取56个纹理特征。使用组间相关系数评价特征的稳定性, 并使用Mann-Whitney *U* 检验选择出在高、低透明质酸含量组间存在显著差异的纹理特征。针对上述差异特征集, 应用logistic逐步回归法构建模型, 并使用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析评价模型在鉴别高、低透明质酸含量的胰腺癌上的诊断效能。**结果:** 纳入低透明质酸含量组13例, 高透明质酸含量组17例, 两组间未发现临床特征上的显著差异。纹理特征Volume、LeastAxis、Skewness、Energy在不同透明质酸含量的胰腺癌中存在显著差异。其中Skewness诊断效能最佳并被纳入模型, ROC曲线的曲线下面积为0.738, 特异度为69.2%, 灵敏度为76.5%。**结论:** CT纹理分析在评价胰腺癌透明质酸含量上有一定的应用价值。

[关键词] 胰腺肿瘤; 纹理分析; 透明质酸

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.03.010

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)03-0224-07

Evaluating hyaluronan content of pancreatic cancer based on CT texture analysis XIE Tiansong¹, MA Xiaoxi², TONG Tong¹, ZHOU Zhengrong^{1,3} (1. Department of Radiology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Department of Radiology, Cancer Hospital of Shanghai Minhang District, Shanghai 200240, China)

Correspondence to: ZHOU Zhengrong E-mail: zhouzr-16@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** The increased accumulation of hyaluronan correlates with cancer aggressiveness and chemoresistance. Evaluating hyaluronan content may provide information to individualized management in patients with pancreatic cancer. As an image analysis approach, texture analysis could predict tumor phenotype based on quantitative features in a non-invasive manner. This study aimed to investigate the value of CT texture analysis in evaluating hyaluronan content of pancreatic cancer. **Methods:** Patients with pancreatic ductal adenocarcinoma confirmed by pathology after surgery were retrospectively enrolled in Fudan University Shanghai Cancer Center from Jun. 2015 to Dec. 2015. All patients underwent CT examination before resection. According to hyaluronan staining in immunohistochemistry, patients were divided into high and low hyaluronan group. Clinical characteristics were compared between them. On portal venous CT images, region of interest (ROI) was manually segmented to encompass whole tumor by 3D-slicer. The pyradiomics package based on Python was used to extract 56 texture features. The inter-class correlation coefficient was used to assess the reproducibility of texture features. The Mann-Whitney *U* test was applied to select

基金项目: 上海市自然科学基金 (15ZR1408000, 12140901302, 18140901200)。

通信作者: 周正荣 E-mail: zhouzr-16@163.com

valuable features exhibiting significant difference between two groups. Stepwise logistic regression was applied to develop a model discriminating high/low hyaluronan tumor. The diagnostic power was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results:** There were 13 patients in low hyaluronan group and 17 patients in high hyaluronan group. There was no significant difference in clinical characteristics between two groups. Four texture features (Volume, LeastAxis, Skewness, Energy) exhibited significant difference between two groups. Eventually, Skewness was selected into logistic regression by two-sided stepwise method. The area under curve of model was 0.738, with a specificity and sensitivity of 69.2% and 76.5% respectively. **Conclusion:** CT-based texture analysis is valuable in evaluating hyaluronan content of pancreatic cancer.

[Key words] Pancreatic neoplasm; Texture analysis; Hyaluronan

胰腺癌是恶性程度最高的消化道恶性肿瘤，其中约90%的病理学类型为胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC），5年生存率仅约7%^[1]。手术切除是目前可能治愈胰腺癌的唯一手段，但绝大部分患者确诊时已失去手术机会。与其他恶性肿瘤相比，胰腺癌的重要组织学特征在于肿瘤内含有大量的纤维基质，可达肿瘤体积的50%以上^[2]。其中，细胞外基质中的透明质酸在胰腺癌的发生、发展中扮演着重要的角色，并且与胰腺癌的化疗抵抗密切相关^[3]。有研究^[4-5]表明，不同透明质酸含量的胰腺癌在侵袭性和对间质靶向治疗的反应上存在显著差异，对肿瘤透明质酸含量的评价将有助于胰腺癌的个体化治疗。

当下临床上判断肿瘤表型的金标准是病理学检查，但是病理标本的获取存在有创操作的局限性。纹理分析通过对医学图像中的像素灰阶变化规律进行量化，提取出无法被影像医师肉眼所识别的丰富信息，在肿瘤影像学中受到越来越多的关注^[6]。有鉴于此，本研究基于CT图像展开纹理分析，寻找与胰腺癌透明质酸含量具有相关性的纹理特征，探讨CT纹理分析在评价胰腺癌透明质酸含量上的应用价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

回顾性分析2015年6月—2015年12月在复旦大学附属肿瘤医院治疗的PDAC患者，纳入标准：①经根治性手术后病理学检查证实为PDAC，病理标本留存于复旦大学附属肿瘤医

院组织库；②根治术2周前在复旦大学附属肿瘤医院行增强CT检查，扫描仪器为德国Siemens SOMATOM Sensation 64排螺旋CT；③手术前未经过其他治疗，如新辅助放化疗等。排除标准：①肿瘤直径过小或呈等密度，CT图像难以清晰地显示肿瘤边界；②CT图像上存在伪影。

1.2 CT检查方法

采用德国Siemens SOMATOM Sensation 64排螺旋CT进行腹部CT平扫及增强扫描。检查前4 h内禁食，上机扫描前口服约800 mL温水以充盈胃及十二指肠。扫描参数如下：管电压120 kV，管电流300 mA，层厚1 mm。对比剂采用碘佛醇（江苏恒瑞医药股份有限公司，含碘320 mg/mL），剂量1.5 mL/kg，由高压注射器经肘静脉团注，流率3.0 mL/s。注射对比剂后约30、80 s启动扫描获取动脉期、门静脉期图像。

1.3 纹理分析方法

患者的门静脉期CT图像以DICOM格式从PACS工作站导入3D-slicer图像后处理软件（www.slicer.org）。由1名放射科医师在不知晓免疫组织化学检测结果的前提下使用Segmentation组件对肿瘤的全部层面进行手动分割，避免将血管、胰管、胰周脂肪等结构置入感兴趣区（region of interest, ROI）内。为了衡量勾画者间的一致性，上述过程由另1名放射科医师再次独立完成（图1）。纹理参数提取使用基于Python的pyradiomics包（http://github.com/Radiomics/pyradiomics），计算ROI内纹理特征共56个，包括形态学特征13个，一阶特征（first-order）15个，灰度游程矩阵（gray level run-

length matrix, GLRLM) 12个, 灰度分差矩阵 (gray level differential matrix, GLDM) 11个, 灰度区域大小矩阵 (gray-level size zone matrix, GLSZM) 5个。

1.4 透明质酸含量检测

调取组织库内病理标本进行石蜡切片, 使用免疫组织化学染色对胰腺癌组织透明质酸含量进行半定量分析。山羊抗人透明质酸

多克隆一抗、驴抗山羊单克隆二抗均购自英国Abcam公司, 实验步骤按试剂盒说明书进行。由1名病理科医师根据肿瘤间质染色信号占肿瘤面积之比来判断透明质酸含量。阳性染色大于50%者列入透明质酸高表达 (high-hyaluronan, high-HA) 组, 小于50%者列入透明质酸低表达 (low-hyaluronan, low-HA) 组 (图1)。

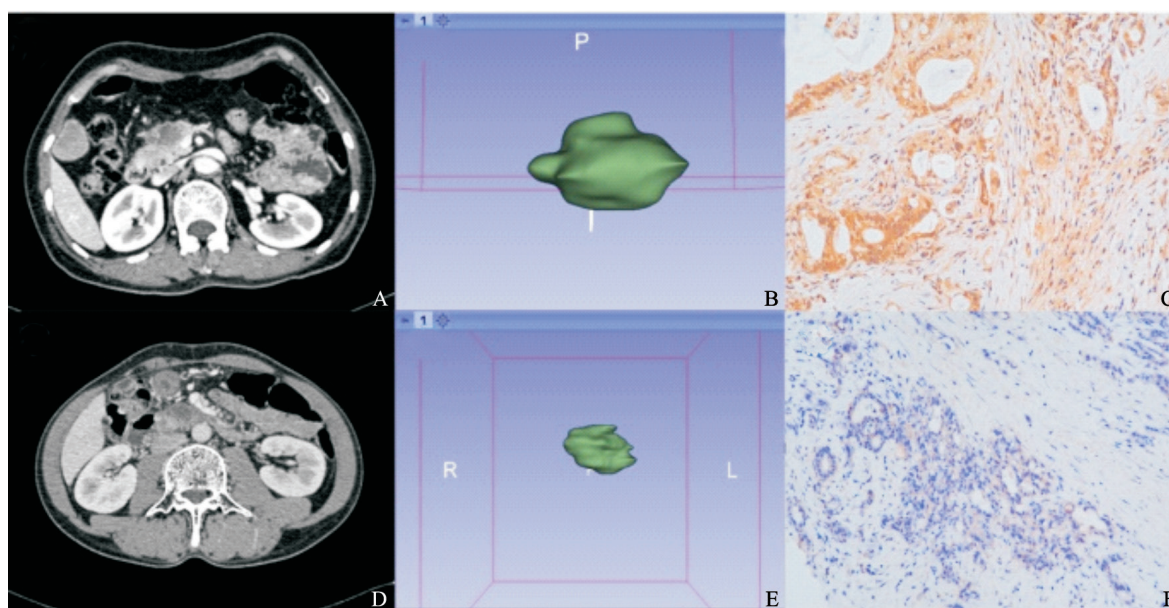


图1 患者的CT图像和病理学图像

Fig. 1 CT and pathological images of the patients

A-C: Derived from the same PDAC patient whose lesion was located in pancreatic head with hyaluronan content more than 75%; D-F: Derived from the same PDAC patient whose lesion was located in pancreatic head with hyaluronan content less than 25%

1.5 统计学处理

使用统计软件R3.5.1 (<http://www.R-project.org>) 进行特征筛选和模型构建。使用组间相关系数 (interclass correlation index, ICC) 评价两名ROI勾画者间特征的一致性, ICC大于0.75认为特征一致性良好。比较high-HA组和low-HA组间的纹理特征差异: 首先采用Shapiro-Wilk检验判断两组特征的正态性, 两组均符合正态分布则采用Bartlett检验判断两组间方差齐性, 符合方差齐性者采用Student *t*检验, 不符合方差齐性者采用Welch *t*检验; 不符合正态分布者使用非参数Mann-Whitney *U*检验。针对两组间差异显著的纹理参数进行构建logistic回归评价预测效

能, 并进行受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。患者一般资料的比较使用Fisher精确检验。

2 结果

2.1 临床资料

本研究共纳入PDAC患者30例, 中位年龄61.5岁。免疫组织化学检测结果显示, low-HA组13例, high-HA组17例。TNM分期、组织学分化级别、脉管癌栓、周围神经侵犯等临床特征在两组间均未发现显著差异 (表1)。

表 1 不同透明质酸含量胰腺癌患者的临床特征

Tab. 1 Clinical characteristics of PDAC patients with different hyaluronan content

Characteristic	Hyaluronan content		P value
	Low-HA group (n=13)	High-HA group (n=17)	
Gender			1.000
Male	7	10	
Female	6	7	
Age median (range)/year	60 (53-63)	66 (55-70)	0.327
Location			0.713
Head/neck	6	10	
Body/tail	7	7	
Differentiation			1.000
Poor	5	6	
Well/moderate	8	11	
T stage			0.056
T ₁ -T ₂	7	3	
T ₃ -T ₄	6	14	
N stage			1.000
N ₀	5	6	
N ₁ -N ₂	8	11	
M stage			0.613
M ₀	12	14	
M ₁	1	3	
LVI			1.000
Negative	10	13	
Positive	3	4	
PNI			1.000
Negative	2	2	
Positive	11	15	
Margin			0.104
Negative	12	11	
Positive	1	6	
CA19-9 c _B /(mmol·L ⁻¹)	156.7 (72.8-242.6)	200.4 (75.5-500.1)	0.615

LVI: Lymphovascular invasion; PNI: Perineural invasion

2.2 纹理分析

基于CT门静脉期图像所提取的56个特征中, ICC大于0.75的有18个。正态性检验发现上述18个特征均呈偏态分布。经Mann-Whitney *U*检验对特征集在两组患者间的差异进行分析, 发现有4个特征在高、低透明质酸含量的患者间存在显著差异, 分别是

Volume、LeastAxis、Skewness、Energy (表2)。为避免多重共线性, 选择逐步回归法筛选变量并构建logistic回归模型(双向法), 最终Skewness作为自变量进入模型, 似然比检验 $P=0.03$ 。ROC曲线分析结果显示, 该模型AUC值为0.738, 在最佳诊断截断点时特异度为69.2%, 灵敏度为76.5%(图2)。

表 2 不同肿瘤透明质酸含量的胰腺癌患者的纹理特征

Tab. 2 Texture features in PDAC patients with different tumor hyaluronan content

Texture features	Hyaluronan content		Mann-Whitney <i>U</i> value	<i>P</i> value
	Low-HA group (<i>N</i> =13)	High-HA group (<i>N</i> =17)		
Volume	5 149.00 (3 418.00-8 156.00)	7 827.00 (5 872.00-13 413.00)	63.0	0.048*
MajorAxis	24.40 (23.02-29.67)	29.26 (25.08-36.24)	71.0	0.103
LeastAxis	15.30 (12.93-17.32)	18.89 (16.61-21.30)	50.0	0.010*
Maximum2DDiameterColumn	26.63 (24.70-33.96)	30.87 (27.00-37.58)	73.5	0.127
SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	137.0	0.281
Skewness	0.09 (0.02-0.20)	0.01 (- 0.07-0.05)	163.0	0.028*
Energy	8 339.13 (5 049.78-12 454.22)	11 870.40 (9 462.38-25 085.52)	63.0	0.048*
RobustMeanAbsoluteDeviation	0.03 (0.03-0.03)	0.03 (0.03-0.03)	102.0	0.742
Maximum	1.45 (1.40-1.50)	1.50 (1.41-1.56)	87.0	0.341
RootMeanSquared	1.24 (1.21-1.27)	1.23 (1.20-1.34)	97.0	0.592
X90Percentile	1.30 (1.26-1.35)	1.30 (1.26-1.42)	95.0	0.536
Minimum	1.01 (0.98-1.09)	1.04 (0.96-1.09)	110.0	1.000
Range	0.41 (0.40-0.42)	0.43 (0.40-0.47)	94.0	0.509
Variance	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	101.0	0.711
X10Percentile	1.19 (1.13-1.21)	1.17 (1.14-1.27)	98.0	0.621
Kurtosis	3.06 (2.96-3.14)	3.12 (2.98-3.23)	94.0	0.509
RunVariance	21.60 (15.01-27.11)	26.89 (23.86-41.59)	64.0	0.053
ShortRunHighGrayLevelEmphasis	0.22 (0.20-0.23)	0.22 (0.21-0.25)	101.0	0.711

P value was derived from Mann-Whitney *U* test; *: *P*<0.05

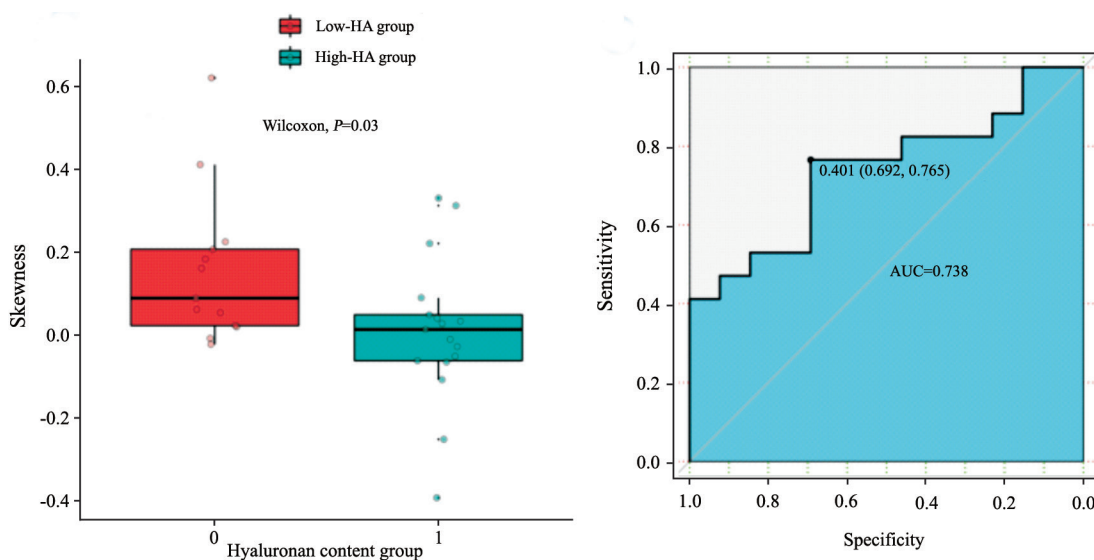


图 2 通过logistic逐步回归, 最终选择出Skewness作为最优特征, 其鉴别高、低透明质酸含量的胰腺癌患者效能最佳

Fig. 2 Skewness was selected as the best feature in discriminating PDAC patients with high and low hyaluronan content by logistic stepwise regression

3 讨 论

丰富的纤维基质是胰腺癌区别于其他实体瘤的显著特点。研究^[3]显示, 肿瘤细胞外基质中的透明质酸不仅与胰腺癌的侵袭性具有密切

的联系, 并且在胰腺癌化疗抵抗中发挥着关键作用。促进癌组织中透明质酸的降解或抑制透明质酸的合成均可能会增加胰腺癌的化疗敏感性^[7-8]。目前, 可针对性降解肿瘤组织中透明质酸的药物PEGPH20已进入临床试验阶段, 并取

得初步成果。2018年,来自美国福瑞德-哈金森癌症研究中心的HALO-202 II期随机临床试验显示^[5],在透明质酸高含量的IV期胰腺癌患者中应用PEGPH20可提高吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇化疗的效果,患者的无进展生存期显著延长;而在透明质酸低含量的患者中,这一治疗方法的预后改善并不显著。该研究为胰腺癌的治疗提供了新思路,同时也提示肿瘤透明质酸含量水平可能是PEGPH20治疗的指征。此外,也有研究指出,肿瘤透明质酸含量是胰腺癌的独立预后因素^[9]。因此,评价肿瘤透明质酸含量对胰腺癌的个体化治疗具有重要意义。

近期研究^[10-11]表明,动态对比增强成像、扩散加权成像等功能磁共振方法在胰腺癌透明质酸含量的动态监测上具有应用价值。但磁共振成像时间长,并且存在禁忌证,在临床应用上受到一定限制。CT扫描速度快,空间分辨率高,是胰腺癌术前诊断和分期的首选影像学检查。常规CT图像仅能反映肿瘤的形态学信息,无法实现对微观组织成分的评价。纹理分析是一种新兴的图像分析方法,通过对医学图像中的像素灰阶进行数学分析获得纹理参数,并寻找纹理参数与肿瘤表型或临床特征间的关联,为无创评价肿瘤异质性提供了新方法。近年来,越来越多的研究发现纹理分析在胰腺癌临床诊疗的多个方面均具有应用前景。在鉴别诊断方面,Reinert等^[12]基于CT门静脉期图像发现了8个在胰腺癌和神经内分泌肿瘤间具有鉴别价值的纹理特征,其中二阶特征GLCM_IMC2诊断效能最佳。Huang等^[13]的研究发现,CT纹理特征S(5,-5)SumAverg可用于胰腺淋巴瘤和胰腺癌间的鉴别,AUC为0.704。在预后评价方面,有研究^[14]指出,由CT静脉期提取的阳性体素平均值是不可切除性胰腺癌的独立预后因素。Qiu等^[15]基于CT图像所提取的纹理特征构建支持向量机,用于对高、低分化的胰腺癌进行术前预测,该模型的准确度可达86%。此外,Borhani等^[16]的研究显示,纹理分析还可用于预测胰腺癌新辅助治疗的疗效,其中,治疗过程中Skewness参数的变化与肿瘤标志物下降存在相关性。

本研究对胰腺癌患者的CT门静脉期图像展开纹理分析,从18个一致性良好的特征中发现Volume、LeastAxis、Skewness、Energy 4个纹理特征在不同透明质酸含量的胰腺癌患者中存在显著差异。其中,Volume、LeastAxis属于形态学特征,Volume用于描述肿瘤体积的大小,而LeastAxis则用于描述肿瘤三维容积的最短轴距。透明质酸高含量的胰腺癌所提取的Volume和LeastAxis显著增高,提示肿瘤体积与透明质酸含量存在关联,这与Gebauer等^[17]的结论基本一致。Skewness和Energy属于一阶特征,它们基于直方图分析的方法分别描述ROI内灰阶的分布和强度。肿瘤细胞外基质中的透明质酸可以大量吸附水分子,增加肿瘤内部的组织静水压,从而导致肿瘤血管的塌陷、闭塞^[18]。上述病理生理学改变会间接影响对比剂分子在肿瘤组织中流入、流出过程,这可能是引起图像灰阶改变及纹理特征差异的病理学基础。最终,通过logistic逐步回归的筛选发现,Skewness在鉴别两组胰腺癌患者中的诊断效能最佳,AUC为0.738。

本研究尚存在一些局限性:①由于样本量相对有限,本研究未使用独立的验证集对结论加以验证,但控制了特征提取的数量,并利用一致性分析和逐步回归对特征进行了筛选,可在一定程度上避免过拟合;②为保证图像参数的标准化,本研究获取的图像均由同一台CT扫描仪采集,其他的扫描条件是否能得到一致的结论仍有待研究。综上所述,CT纹理分析有望成为无创评价胰腺癌透明质酸含量的新方法,为胰腺癌的个体化治疗提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] ADAMSKA A, DOMENICHINI A, FALASCA M. Pancreatic ductal adenocarcinoma: current and evolving therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1338.
- [2] FARRAN B, NAGARAJU G P. The dynamic interactions between the stroma, pancreatic stellate cells and pancreatic tumor development: novel therapeutic targets [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 48: 11-23.
- [3] SATO N, KOHI S, HIRATA K, et al. Role of hyaluronan in pancreatic cancer biology and therapy: once again in the spotlight [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(5): 569-575.
- [4] LARSON B K, GUAN M, PLACENCIO V, et al. Stromal

- hyaluronan accumulation is associated with low tumor grade and nodal metastases in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Hum Pathol, 2019, 90: 37-44.
- [5] HINGORANI S R, ZHENG L, BULLOCK A J, et al. HALO 202: Randomized phase II study of PEGPH20 plus nab-paclitaxel/gemcitabine versus nab-paclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . J Clin Oncol, 2018, 36(4): 359-366.
- [6] 陈 瑾, 王海屹, 叶慧义. 纹理分析在肿瘤影像学中的研究进展 [J] . 中华放射学杂志, 2017, 51(12): 979-982.
- [7] PROVENZANO P P, CUEVAS C, CHANG A E, et al. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Cancer Cell, 2012, 21(3): 418-429.
- [8] YOSHIDA E, KUDO D, NAGASE H, et al. 4-methylumbelliferone decreases the hyaluronan-rich extracellular matrix and increases the effectiveness of 5-fluorouracil [J] . Anticancer Res, 2018, 38(10): 5799-5804.
- [9] CHENG X B, SATO N, KOHI S, et al. Prognostic impact of hyaluronan and its regulators in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . PLoS One, 2013, 8(11): e80765.
- [10] CAO J, PICKUP S, CLENDENIN C, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI detects responses to stroma-directed therapy in mouse models of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Clin Cancer Res, 2019, 25(7): 2314-2322.
- [11] MALONEY E, DUFORT C C, PROVENZANO P P, et al. Non-invasive monitoring of stromal biophysics with targeted depletion of hyaluronan in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Cancers (Basel), 2019, 11(6): E772.
- [12] REINERT C P, BAUMGARTNER K, HEPP T, et al. Complementary role of computed tomography texture analysis for differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from pancreatic neuroendocrine tumors in the portal-venous enhancement phase [J] . Abdom Radiol (NY), 2020, 45(3): 750-758.
- [13] HUANG Z, LI M, HE D, et al. Two-dimensional texture analysis based on CT images to differentiate pancreatic lymphoma and pancreatic adenocarcinoma: a preliminary study [J] . Acad Radiol, 2019, 26(8): e189-e195.
- [14] SANDRASEGARAN K, LIN Y, ASARE-SAWIRI M, et al. CT texture analysis of pancreatic cancer [J] . Eur Radiol, 2019, 29(3): 1067-1073.
- [15] QIU W, DUAN N, CHEN X, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: machine learning-based quantitative computed tomography texture analysis for prediction of histopathological grade [J] . Cancer Manag Res, 2019, 11: 9253-9264.
- [16] BORHANI A A, DEWAN R, FURLAN A, et al. Assessment of response to neoadjuvant therapy using CT texture analysis in patients with resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . AJR Am J Roentgenol, 2020, 214(2): 362-369.
- [17] GEBAUER F, KEMPER M, SAUTER G, et al. Is hyaluronan deposition in the stroma of pancreatic ductal adenocarcinoma of prognostic significance? [J] . PLoS One, 2017, 12(6): e0178703.
- [18] JACOBETZ M A, CHAN D S, NEESSE A, et al. Hyaluronan impairs vascular function and drug delivery in a mouse model of pancreatic cancer [J] . Gut, 2013, 62(1): 112-120.

(收稿日期: 2020-01-15 修回日期: 2020-02-28)