

CT 影像组学在甲状腺良恶性微小结节鉴别诊断中的价值

张大伟,王海宝,方杰,李之豪,徐丽艳,余长亮,王万勤,伏树奇,李晓舒

摘要 回顾性分析经手术病理学证实的 203 例甲状腺微小结节患者,其中甲状腺微小乳头状癌 148 例和微小结节性甲状腺肿 55 例,使用影像组学智能分析软件(AK)对甲状腺微小结节的 CT 平扫及增强图像进行组学分析,运用 6 种模型进行评估: Forest 模型、SVM 模型、KNN 模型、Tree 模型、Bayes 模型及 Logistic 模型。获取不同模型对于甲状腺良恶性微小结节鉴别诊断的准确度、特异性、敏感度及 AUC。平扫和增强扫描 Forest 模型诊断效能均最佳。平扫训练组诊断准确度 99.3%、特异性 97.9%、敏感度 100%、AUC 0.999,测试组诊断准确度 87.9%、特异性 81.0%、敏感度 91.1%、AUC 0.884。增强训练组诊断准确度 100%、特异性 100%、敏感度 100%、AUC 1.000,测试组诊断准确度 82.8%、特异性 93.3%、敏感度 71.4%、AUC 0.905。CT 影像组学 Forest 模型对甲状腺微小结节的良恶性鉴别诊断具有一定的价值,平扫和增强 CT 影像组学分别具有较高的敏感度和特异性。

关键词 影像组学;甲状腺微小结节;甲状腺微小癌;微小结节性甲状腺肿;CT

中图分类号 R 816.6

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)04-0652-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.04.029

甲状腺微小结节(直径 ≤ 1.0 cm)在临床上基本无明显症状,容易造成漏诊或误诊。如何鉴别甲状腺微小结节,特别是对甲状腺微小乳头状癌(papillary microcarcinoma of thyroid, PTMC)的早诊早治,对改善患者的预后具有重要临床价值^[1]。目前影像学检查在诊断甲状腺微小结节时,主要通过观察结节形态学如:形态、大小、钙化、边缘及有无颈部和远处淋巴结肿大等基本特征进行主观判断结节的良恶性。影像组学是通过计算机数学检测方法从图像中提取图像数字化纹理特征参数,并进行定性分析诊断。既往研究^[2]报道,CT 平扫的影像组学应用于良恶性甲状腺大结节(直径 > 1.0 cm)具有良好的

鉴别意义。目前,对于甲状腺微小结节(直径 ≤ 1.0 cm)的良恶性鉴别诊断 CT 影像组学的研究报道较少。该研究探讨 CT 平扫结合增强的影像组学在甲状腺微小结节良恶性鉴别诊断中的价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 回顾性收集 2016 年 1 月—2019 年 10 月在安徽医科大学第一附属医院及安庆市第一人民医院术前甲状腺 CT 平扫及增强检查甲状腺结节患者 203 例,所有病例均经手术或穿刺病理学证实,其中甲状腺微小乳头状癌(PTMC)148 例,男 37 例,女 111 例,年龄 $20 \sim 70(44.5 \pm 10.5)$ 岁;微小结节性甲状腺肿(micro nodular goiter, MNG)55 例,男 11 例,女 44 例,年龄 $20 \sim 77(53.9 \pm 11.0)$ 岁。纳入标准:①甲状腺微小结节(直径 ≤ 1.0 cm);②同时有高质量清晰 CT 图像、病理结果;③完整的原始图像数据(DICOM)。排除标准:①甲状腺直径 > 1.0 cm 结节;②亚急性甲状腺炎;③伪影较多、质量较差的图像。

1.2 主要仪器与试剂 GE Discovery CT 750 HD 64 排 CT 购自美国通用电气医疗系统有限公司;西门子 SOMATOM Definition AS + 64 排 CT 扫描仪器购自德国西门子医疗系统有限公司;碘海醇(浓度按碘计 50 ml: 17.5 g)购自江苏扬子江药业集团有限公司。

1.3 逻辑回归等机器学习模型的建立 Logistic 是一个分类算法并非回归算法。通常是利用已知的自变量来预测一个离散型因变量的值,它的输出值在 0 到 1 之间。随机森林是基于机器学习中常见的决策树概念,该方法对一组决策树进行训练,引入了两个层次的随机化。所有的决策树都被训练来预测所有的单个树,并选择最高频率类别作为最终结果。支持向量机(SVM):是一种常用的机器判读方法。在机器学习领域,它是一种有监督的学习模型,通常用于模式识别、分类和回归分析。KNN(k-Nearest Neighbor)算法,可根据最近的一个或多个样本的类别来确定待分类样本的类别。决策树(Tree)是基于树的模型中最基础的概念,它可用于解决分类或回

2020-12-10 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81901726)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院放射科,合肥 230022

作者简介:张大伟,男,硕士研究生;

王海宝,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: wanghaibao916@163.com

归问题,该模型可用于拟合人们的决策行为,因变量既可以是分类变量,也可以是连续变量,该研究应用分类树进行预测。贝叶斯模型(Bayes)是运用贝叶斯统计进行的一种预测,该研究运用朴素贝叶斯统计模型进行预测。该研究对CT平扫及增强影像组学数据特征降维后,随机分组(训练组和测试组)并构建6种不同深度学习模型,包括Forest模型、SVM模型、KNN模型、Tree模型、Bayes模型及Logistic模型,进一步运用模型对两组特征数据进行统计分析和预测,以评估鉴别甲状腺微小癌(PTMC)和微小结节性甲状腺肿(MNG)的各影像组学模型效能,并获得准确度、特异性、敏感度及AUC(曲线下面积ROC)。

1.4 影像组学特征提取、降维及建模、降维及组成模型分析 将选定患者CT平扫及增强DICOM图像数据通过影像组学智能分析软件(AK软件)重建($1.0\text{ mm} \times 1.0\text{ mm} \times 1.0\text{ mm}$)并标准化处理,然后运用图像处理软件(ITK-SNAP),由2名像诊断医师对图像进行共同处理,其中1名5年以上工作经验诊断医师对甲状腺微小结节进行诊断,并对感兴趣区(region of interest, ROI)进行手动勾画,运用三维模式勾画病灶作为兴趣区(ROI),另1名更高年资诊断医师复核完善。在勾画ROI前认真阅片、观察图像质量、剔除伪影图像,平扫图像获得217个ROI,增强图像获得96个ROI,通过AK软件共提取402个影像组学特征,包括一阶特征和二阶特征6类参数:直方图参数、形态学矩阵、Haralick、灰度共生矩阵、灰度区域大小矩阵、游程矩阵参数,导入IPMS软件进行统计分析,通过2次特征性降维,首先通过Univariate-Logistic方法分别降到207个、157个特征参数,通过Lasso L1 Regularized Logistic Regression方法再次特征降维,分别剩余20、19个特征参数。随机分组为训练组:选择70%病例,测试组:剩余30%病例。并用这些影像组学特征组构建6种鉴别甲状腺微小癌(PTMC)和微小结节性甲状腺肿(MNG)的影像组学模型,分别为Forest模型、SVM模型、KNN模型、Tree模型、Bayes模型及Logistic模型并进行分类,进一步统计分析获得准确度、特异性、敏感度及AUC。

1.5 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据统计分析,采用缺失值中位数差补和数据标准化统计学方法,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组患者年龄及性别差异分别采用两独立样本 t 检验及卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTMC和MNG患者临床基本信息 两组患者年龄差异有统计学意义($t = 5.559, P = 0.000$),PTMC患者相对MNG患者明显年轻;两组性别差异无统计学意义,见表1。

表1 PTMC和MNG患者临床基本信息

项目	PTMC($n = 148$)	MNG($n = 55$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	44.5 ± 10.5	53.9 ± 11.0	5.559	0.000
性别(例)				
男	37	11	0.555	0.456
女	111	44		

2.2 PTMC和MNG患者CT平扫及增强诊断结果 PTMC通常形态欠规则,边缘中断呈“咬饼征”,平扫呈低密度,增强呈不均匀强化(图1A、B);MNG病灶一般形态规则,边缘光整,平扫多呈等密度,增强呈环形强化,也可不均匀强化(图1C、D)。CT检查正确诊断恶性结节112例,良性结节30例,假恶性结节25例,假良性结节36例,诊断的准确度65.0%,特异性54.5%,敏感度81.8%。

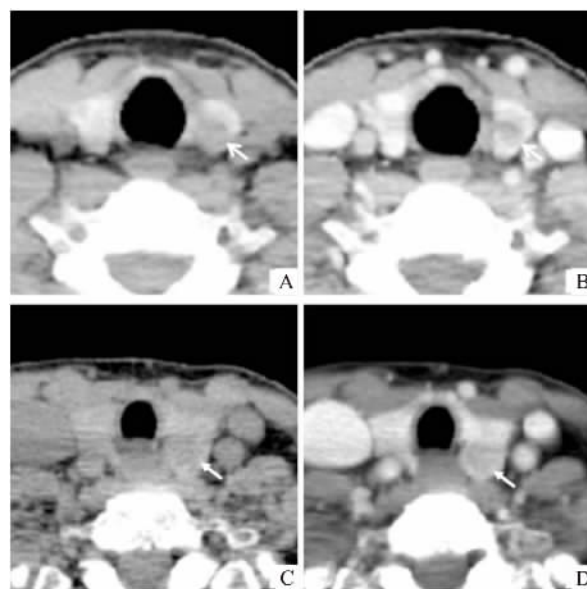


图1 甲状腺结节

A: 甲状腺左叶PTMC CT平扫; B: 增强图像(箭头所示); C: 甲状腺左叶MNG CT平扫; D: 增强图像(箭头所示)

2.3 CT平扫影像组学分析结果 构建不同深度学习模型,进一步对CT平扫影像组学数据特征进行分类及统计分析评估,获取不同组的准确度、特异性、敏感度及AUC(具体见方法部分)。Forest模型鉴别诊断效能最佳,见表2及图2A。

表 2 CT 平扫影像组学不同模型鉴别诊断结果

模型	分组	准确度	特异性	敏感度	AUC(95%置信区间)
Forest	训练	0.993	0.979	1.000	0.999(0.998~1.000)
	测试	0.879	0.810	0.911	0.884(0.834~0.935)
SVM	训练	0.960	0.917	0.981	0.989(0.978~1.000)
	测试	0.879	0.714	0.956	0.931(0.880~0.982)
KNN	训练	0.901	0.792	0.951	0.973(0.947~0.999)
	测试	0.909	0.714	1.000	0.926(0.871~0.981)
Tree	训练	0.954	0.854	1.000	0.994(0.988~1.000)
	测试	0.758	0.619	0.822	0.731(0.608~0.854)
Bayes	训练	0.927	0.875	0.951	0.972(0.951~0.993)
	测试	0.818	0.667	0.889	0.885(0.825~0.945)
Logistic	训练	0.960	0.917	0.981	0.996(0.992~1.000)
	测试	0.803	0.762	0.822	0.877(0.825~0.929)

2.4 CT 增强影像组学分析结果 构建不同深度学习模型,进一步对 CT 增强影像组学数据特征进行分类及统计分析评估,获取不同组的准确度、特异性、敏感度及 AUC(具体见方法部分)。Forest 模型鉴别诊断效能最佳。见表 3 及图 2B。

表 3 CT 增强影像组学不同模型鉴别诊断结果

模型	分组	准确度	特异性	敏感度	AUC(95%置信区间)
Forest	训练	1.000	1.000	1.000	1.000(1.000~1.000)
	测试	0.828	0.933	0.714	0.905(0.855~0.975)
SVM	训练	0.940	0.879	1.000	0.994(0.988~1.000)
	测试	0.793	0.867	0.714	0.867(0.823~0.911)
KNN	训练	0.881	0.818	0.941	0.971(0.947~0.995)
	测试	0.862	0.800	0.929	0.898(0.806~0.990)
Tree	训练	0.925	0.879	0.971	0.934(0.884~0.984)
	测试	0.724	0.733	0.714	0.719(0.665~0.773)
Bayes	训练	0.910	0.909	0.912	0.957(0.935~0.979)
	测试	0.862	0.933	0.786	0.912(0.860~0.964)
Logistic	训练	0.925	0.909	0.941	0.975(0.950~1.000)
	测试	0.724	0.800	0.643	0.862(0.811~0.913)

3 讨论

甲状腺癌发病率从 1975—2009 年增加了 3 倍,其中甲状腺微小乳头状癌(WHO 定义直径 ≤ 1.0 cm 甲状腺乳头状癌,不论有无淋巴结转移)增加了 49%^[3-4]。超声结果显示甲状腺结节直径低至 2 mm,是目前首选诊断甲状腺微小结节的影像检查^[5],但其受诊断医师诊断水平等主观因素影响较大。CT 显示结节内砂砾样钙化及颈部淋巴结肿大高度提示恶性。MNG 大多形态规则,边缘光整,可有粗大钙化,环形强化等特征,PTMC 通常形态欠规则,边缘中断呈“咬饼征”,可有砂砾样钙化,中心强化^[6]。

荷兰学者在 2012 年首次提出影像组学的概念^[7]。通过计算机技术从影像图像中提取数字化纹理特征参数,量化评估病变图像异质性^[8],已经

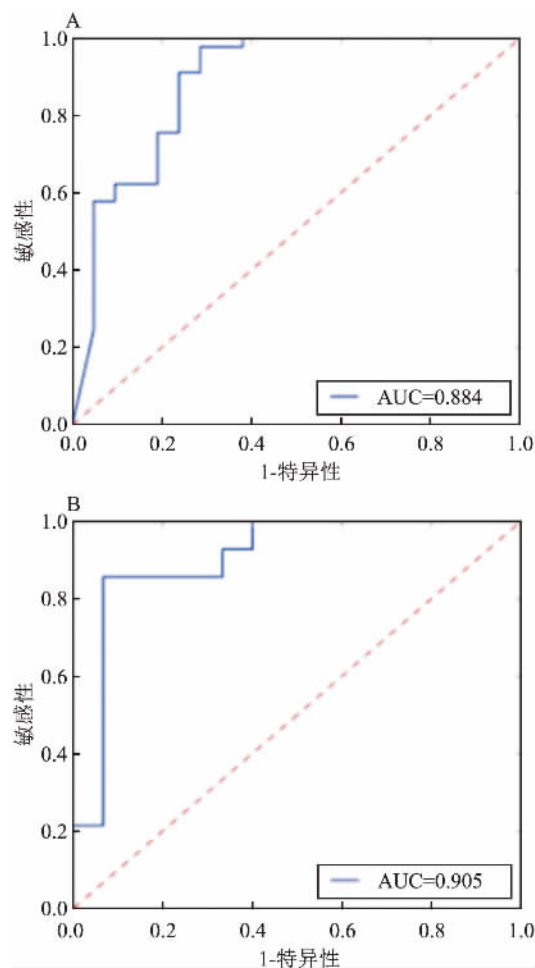


图 2 测试组 Forest 模型 ROC 曲线

A: CT 平扫; B: CT 增强扫描

运用于肿瘤诊断、分期、治疗和预后评估^[9-12]。既往研究^[13]表明甲状腺恶性结节熵值比良性结节高,差异有统计学意义。Yu et al^[14]对甲状腺结节超声图像纹理分析研究表明 SVM 及神经网络模型对甲状腺良恶性结节鉴别诊断的准确率达 99%~100%。杜丹丹等^[2]运用 CT 影像组学联合 SVM 模型研究表明,对大于 1 cm 的甲状腺腺瘤及乳头状癌结节鉴别诊断的准确度、特异性及敏感度显著提高。该研究对应用 CT 影像组学方法鉴别甲状腺微小结节良恶性的可行性进行初步探索,构建 Forest 模型、SVM 模型、KNN 模型、Tree 模型、Bayes 模型及 Logistic 模型等 6 种影像组学模型用于鉴别甲状腺微小乳头状癌和微小结节性甲状腺肿,CT 平扫及增强影像组学每个模型对甲状腺良恶性微小结节鉴别诊断的准确度、特异性、敏感度均高于常规增强 CT 研究结果^[15]。CT 平扫及增强影像组学 Forest 模型对 PTMC 和 MNG 具有较高的鉴别价值。该研究 CT 平扫的准确度、特异性及敏感度与杜丹丹等^[2]运用平

扫 CT 平扫影像组学联合 SVM 模型研究结果相比稍低,但较常规 CT 影像诊断的准确率有所提高。可能原因: MNG 是上皮滤泡增生与正常甲状腺组织差异不大,同时 MNG 及 PTMC 病灶较小,少有囊变、坏死,密度分辨率小; MNG 以纤维、胶质等成分为主,这些成分取代了大部分的毛细血管床,呈较低强化方式;而甲状腺微小乳头状癌内含纤维成分较多,但含相对较少的胶质等成分,占据相应较少毛细血管床结构,强化程度高于 MNG^[15]。

参考文献

- [1] 徐 雷,李仕亮,杨 旭,等. 甲状腺微小结节和甲状腺微小癌的临床病理关系及影响因素研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (24): 2880 - 3.
- [2] 杜丹丹,李小虎,刘 斌,等. CT 影像组学对甲状腺腺瘤及乳头状癌的诊断价值 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(6): 950 - 3.
- [3] Davies L, Morris L G, Haymart M, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer [J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(6): 686 - 96.
- [4] Holoubek S A, Yan H, Kuchta K M, et al. Trends in nonoperative management of papillary thyroid microcarcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(6): 952 - 7.
- [5] Ma H J, Yang J C, Leng Z P, et al. Preoperative prediction of papillary thyroid microcarcinoma via multiparameter ultrasound. [J]. *Acta Radiol*, 2017, 58(11): 1303 - 11.
- [6] 杨玉婵,成建明,姜宏宁,等. CT 增强扫描鉴别甲状腺微小结节良恶性价值 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2019, 25 (1): 12 - 6.
- [7] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441 - 6.
- [8] 刘 慧. 基于 CT 图像纹理分析肿瘤异质性的研究进展及应用 [J]. 国际医学放射学杂志, 2016, 39(5): 543 - 8.
- [9] Meyer H J, Hamerla G, Hhn A K, et al. CT texture analysis-correlations with histopathology parameters in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Front Oncol*, 2019, 9(444): 1 - 8.
- [10] Digumarthy S R, Padole A M, Lo Gullo R, et al. CT texture analysis of histologically proven benign and malignant lung lesions [J]. *Medicine*, 2018, 97(26): 1 - 6.
- [11] Baiocco S, Barone D, Gavelli G, et al. Texture analysis of non-small Ccell lung cancer on unenhanced CT and blood flow maps: a potential prognostic tool [C]. 24th Conference of Open Innovations Association FRUCT, 2019, 854(24): 31 - 9.
- [12] Kumar S, Yuning L, Michael A S, et al. CT texture analysis of pancreatic cancer [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29: 1067 - 73.
- [13] 胡云婷,黄增发,谢元亮,等. 一阶 CT 纹理分析在甲状腺良恶性结节鉴别中的价值 [J]. 临床放射学杂志, 2019(3): 422 - 5.
- [14] Yu Q, Jiang T, Zhou A, et al. Computer-aided diagnosis of malignant or benign thyroid nodes based on ultrasound images [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(7): 2891 - 7.
- [15] 韩 晶,张 菁,韩志江,等. CT 强化模式在甲状腺微小乳头状癌和微小结节性甲状腺肿鉴别诊断中的价值 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(10): 14 - 7.

The value of CT radiomics in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid micro-nodules

Zhang Dawei, Wang Haibao, Fang Jie, et al

(Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract 203 thyroid micro-nodules pathologically confirmed were retrospectively analysed, including 148 cases of thyroid microcarcinoma and 55 cases of micronodular goiter. The software (AK) was used to perform radiomics analysis on CT plain and enhancement scan images of thyroid micro-nodules. Six models were used for evaluation: Forest model, SVM model, KNN model, Tree model, Bayes model and Logistic model. 70% of the cases were randomly selected as the training group, and the testing group was the remaining 30%. The accuracy, specificity, sensitivity and AUC of different models for the differential diagnosis of two types of micro-thyroid nodules were obtained. The diagnostic efficiency of plain scan and enhanced scan were analyzed and Forest model was the best. The diagnostic accuracy, specificity, sensitivity and AUC of the plain scan were 99.3%, 97.9%, 100% and 0.999, respectively for training group while 87.9%, 81%, 91.1% and 0.884 for the testing group. For the enhancement scan, those of the training group were all 100% and the test group were 82.8%, 93.3%, 71.4% and 0.905. For CT radiomics, Forest model is of certain value in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid micro-nodule. Plain scan and enhanced CT have high sensitivity and specificity, respectively.

Key words radiomic; thyroid micro-nodule; papillary micro-carcinoma of thyroid; micro-nodular goiter; computed tomography