

• 专题论著 •



周世崇，复旦大学附属肿瘤医院超声诊断科医师，博士研究生。目前国外SCI收录期刊及国内核心权威期刊发表有关论文十余篇。作为负责人承担国家级、省部级课题各1项，作为主要参与者参加国家级课题3项、省部级课题2项。

## 影像组学在甲状腺癌应用的初步研究

周世崇<sup>1</sup>，刘桐桐<sup>2,3</sup>，周瑾<sup>1</sup>，余锦华<sup>2,3</sup>，郭翌<sup>2,3</sup>，汪源源<sup>2,3</sup>，李佳伟<sup>1</sup>，常才<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院超声诊断科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；

2. 复旦大学电子工程系，上海 200433；

3. 上海市医学图像处理与计算机辅助手术重点实验室，上海 200433

**【摘要】** 目的：探索影像组学在甲状腺癌中的应用价值。方法：选择于复旦大学附属肿瘤医院手术的77例甲状腺乳头状癌单灶患者的病灶超声图像，进行影像组学特征研究并判断有无淋巴结转移，并与病理结果进行比较。结果：77例患者中，淋巴结转移27例，超声术前发现4例；淋巴结未转移50例，超声术前发现47例。通过影像组学方法判断病灶淋巴结有无转移，对照病理结果，准确率为73.1%，灵敏度为71.4%，特异度为74.0%。结论：影像组学在判断甲状腺乳头状癌淋巴结转移中有明确价值和极大潜力。

**【关键词】** 甲状腺癌；影像组学；淋巴结转移

中图分类号：R445.1 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2017)02-0102-04

**Preliminary study on application of radiomics in thyroid carcinoma** ZHOU Shichong<sup>1</sup>, LIU Tongtong<sup>2,3</sup>, ZHOU Jin<sup>1</sup>, YU Jinhua<sup>2,3</sup>, GUO Yi<sup>2,3</sup>, WANG Yuanyuan<sup>2,3</sup>, LI Jiawei<sup>1</sup>, CHANG Cai<sup>1</sup> (1. Department of Ultrasound, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Electronic Engineering, Fudan University, Shanghai 200433, China; 3. Key Laboratory of Medical Imaging, Computing and Computer-Assisted Intervention, Shanghai 200433, China)

Correspondence to: CHANG Cai E-mail: changcai@sina.com

**【Abstract】** **Objective:** To explore the value of radiomics in thyroid carcinoma. **Methods:** Seventy-seven cases with unifocal papillary thyroid carcinoma in Fudan University Shanghai Cancer Center were chosen. The ultrasound examines were performed before surgery. The ultrasound images were analyzed and predicted lymph nodes metastasis by radiomics. The radiomics results were compared with pathological results. **Results:** There were 27 cases with lymph node metastasis. Among them, 4 cases were diagnosed by ultrasound before surgery. There were 50 cases without lymph node metastasis. Among them, 47 cases were diagnosed by ultrasound before surgery. Compared with pathological results, the accuracy, sensitivity and specificity of lymph node metastasis prediction by radiomics were 73.1%, 71.4% and 74.0%, respectively. **Conclusion:** There are certain value and great potential to determine the lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma by radiomics.

**【Key words】** Thyroid carcinoma; Radiomics; Lymph node metastasis

基金项目：国家自然科学基金项目(No: 81401422); 上海市科委引导项目(No: 134119a1500)

通信作者：常才 E-mail: changcai@sina.com

近年来我国女性甲状腺癌的发病率持续增高<sup>[1]</sup>,引起社会广泛关注,其中以乳头状癌发病率增加为主<sup>[2]</sup>。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)的淋巴结转移是手术范围和方式选择的重要指征<sup>[3]</sup>,因此术前判断有无淋巴结转移有极大的临床意义。超声是探测甲状腺癌的最有效影像学方式<sup>[4]</sup>,但目前超声诊断的标准定义并不清晰,应用过程中过于依赖经验,主观性较强。影像组学(radiomics)这一概念由 Lambin 等<sup>[5]</sup>于2012年提出,定义为高通量地从放射影像中提取大量高级的定量影像学特征,并进行分析。通过计算机客观地提取、分析和判断超声图像信息,进而解决超声诊断中存在的问题。本研究尝试应用影像组学方法来分析PTC病灶的超声特征与淋巴结转移之间的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

收集2016年1—3月于复旦大学附属肿瘤医院接受手术的患者。入组条件:术前于复旦大学附属肿瘤医院行超声检查,并均留图;无论超声或CT提示有无淋巴结转移,均行可疑区域颈部淋巴结清扫;术后获取病理结果证实为单灶性PTC。超声检查由不同年资的主治医师完成。癌灶的大小以超声检查时相应的病灶大小测量为准,测量3个径线。按世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的标准<sup>[6]</sup>,最大径线 $\leq 10$  mm的为PTC为甲状腺乳头状微癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC),最小径线 $>10$ mm的为非PTMC。

### 1.2 研究方法

采用影像组学方法分析患者的甲状腺病灶超声图像。首先,由高年资主治医师手工勾勒肿瘤边缘。然后,根据甲状腺超声诊断标准(大小、形态、边界、边缘、内部回声和后方回声),设计并由计算机提取460个高通量特征,包括形态特征<sup>[7-10]</sup>、灰度特征<sup>[11]</sup>、纹理特征<sup>[12-17]</sup>和小波特征<sup>[18]</sup>。采用最大相关最小冗余准则的遗传算法(genetic algorithm combined with maximum correlation minimum redundancy certain, GA\_mRMR)<sup>[19]</sup>的特征选择方法,以及基于稀疏表示(sparse representation, SR)<sup>[20]</sup>的特征选择

方法,筛选出最具代表性的14个特征。最后,将筛选出的特征输入支持向量机(support vector machine, SVM)分类器,采用留一法交叉验证(leave-one-out cross validation, LOOCV)进行相关性分析。

## 2 结果

符合入组条件的患者共77例,年龄最小22岁,最大77岁,淋巴结转移情况见表1。术前超声检查怀疑淋巴结转移情况见表2。4例超声诊断准确的转移淋巴结,均来自非PTMC病灶,分别位于颈部Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ区。术前超声诊断淋巴结转移的灵敏度14.81% (4/27),特异度94.00% (47/50),准确率66.23% (51/77)。

表1 淋巴结转移情况(n)

	非PTMC	PTMC	总计
淋巴结转移	13	14	27
淋巴结无转移	18	32	50
总计	31	46	77

表2 术前超声怀疑淋巴结转移对比病理结果(n)

	超声阳性	超声阴性	总计
病理阳性	4	23	27
病理阴性	3	47	50
总计	7	70	77

影像组学分析方面,图1与2分别为1例淋巴结转移和未转移患者的PTC超声图像。其中图A为原始图像,图B为手工勾勒边缘结果。由此可见手工勾勒的高准确性。

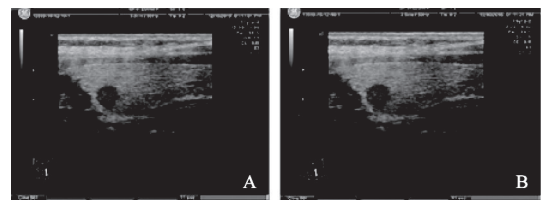


图1 甲状腺癌淋巴结转移的PTC超声图像(一)

A: 原图; B: 手工勾勒结果

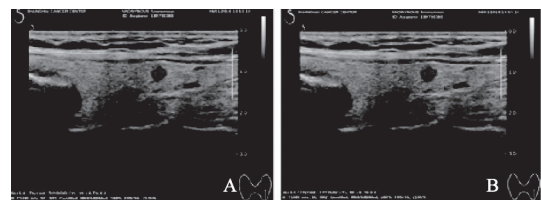


图2 甲状腺癌淋巴结转移的PTC超声图像(二)

A: 原图; B: 手工勾勒结果

通过2次特征筛选，最后获得14个特征，分别为与区域具有相同标准二阶中心矩的椭圆的长轴与X轴的交角、分叶数、第一层近似第二种锐度定义、矩形拟合因子、边缘环形区的信噪比(signal to noise ratio, SNR)、第一层水平肿瘤内外的自相关系数对比度的标准偏差、GLZLM.LRLGE、第一层近似LRLGE、第一层垂直GLV、第一层对角Correlation、第一层近似感兴趣区(region of interest, ROI)的非相似度的标准偏差、第一层垂直Cluster Shade、第一层近似ROI的协方差的标准偏差、第一层垂直相对亮度。分别表示肿瘤的形状、边界、边缘、回声模式等特性。最终达到了准确率=0.731、曲线下面积(area under curve, AUC)=0.789的准确率。表3为特征预测结果，图3为其受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。

表3 影像组学分析特征预测结果

特征	AUC	准确率(%)	灵敏度(%)	特异度(%)
GAmRMR-SR	0.789	0.731	0.714	0.740

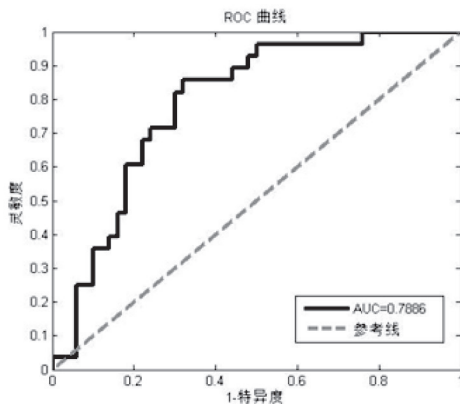


图3 14个特征预测结果的ROC曲线

### 3 讨 论

据报道，PTC的淋巴结转移比例为20%~50%<sup>[21]</sup>，本研究结果41.94% (13/31)与之吻合；PTMC的Ⅵ区淋巴结转移比例约为32.81%<sup>[22]</sup>，本研究结果30.43% (14/46)也与之基本吻合(部分淋巴结并非来自Ⅵ区)。结果表明，本研究取样基本与既往研究取样具有一致性。

本研究发现，仅依靠超声检查诊断淋巴结转移的灵敏度为14.81%，特异度为94%。有报道证实<sup>[21]</sup>，术前超声只能分辨出半数在术中发现的异常淋巴结，即超声对阳性淋巴结的检出率较低。因此，如何有效发现PTC的淋巴结转移成为研究热点。虽有研究报告<sup>[23]</sup>，基于超声能发现的淋巴结图像特点进行转移性分析，根据淋巴结的钙化、内部回声不均匀和淋巴结大小特点判定转移与否，可获得AUC为0.74、灵敏度为65%、特异度为85%这一较为乐观的结论，与本研究结果相比稍低，但考虑到并不是所有淋巴结都能被超声探测发现这个前提，该结果可能会大打折扣。

那么，如何探测转移淋巴结的存在呢？淋巴结转移是肿瘤的生物学特征，很多研究<sup>[22,24]</sup>已证实，患者年龄、性别，以及肿瘤大小、钙化、多灶性等因素与PTC/PTMC的淋巴结转移具有相关性，尤其钙化和多灶性为高危因素。但这样的风险研究仅能提示，在面对具有高危特征的患者时需更加小心地进行超声检查，而不能直接判定是否有淋巴结转移。

本研究尝试应用影像组学对甲状腺癌病灶的图像特征进行提取和分析，进而预判是否存在淋巴结转移。考虑到多灶性PTC可能由腺体内播散和(或)多中心灶造成，无法判定是否更易引起淋巴结转移<sup>[25]</sup>，因此仅选择单灶性PTC作为研究对象，以期更准确地获得超声影像学特征与淋巴结转移的关系。基于同样目的，本研究未刻意筛选甲状腺肿瘤大小及患者性别和年龄，仅随机入组。

本研究应用影像组学针对PTC病灶特征判断转移性淋巴结的准确率为0.731，灵敏度为0.714，特异度为0.74，大大高于常规研究中二维超声扫查的诊断率，也高于一般报道的20%~31%的超声检出率<sup>[21]</sup>，结果比较让人鼓舞。分析其高预测性的原因，主要有两点：①根据甲状腺超声诊断设计和提取了460个高通量特征，这些量化特征可避免人为经验带来的诊断误差，并极大丰富了肉眼观察范围。特别用经过小波分解获得的特征，体现了超声图像更深层次的内容，比仅观察回声模式和边缘特性更有说服力。②通过2次筛选和最优组合后获得的特征集更具有代表性，能充分反映甲状腺超声图像的特

点, 准确率往往比常用诊断标准更高。

目前正在进行更大样本的研究, 以期获得更可靠的结果而用于临床。

### 参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132.
- [2] LIVOLSI V A. Papillary thyroid carcinoma: an update [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(Suppl 2): S1–S9.
- [3] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10): 779–797.
- [4] DAVIES L, WELCH HG. Current thyroid cancer trends in the United States [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(4):317–322.
- [5] 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): 441–446.
- [6] DELELLIS R A, LLOYD R D, HEITZ P U, et al. WHO: Pathology and Genetics. Tumours of endocrine organs [J]. Lyon: IARC press, 2004.
- [7] SELLAMI L, BEN S O, CHTOUROU K, et al. Breast cancer ultrasound images' sequence exploration using BI-RADS features' extraction: towards an advanced clinical aided tool for precise lesion characterization [J]. *IEEE Trans Nanobiosci*, 2015, 14(7): 740–745.
- [8] HUANG Y L, CHEN D R, JIANG Y R, et al. Computer-aided diagnosis using morphological features for classifying breast lesions on ultrasound [J]. *Ultrasound Obs Gyn*, 2008, 32(4): 565–572.
- [9] CHEN C M, CHOU Y H, HAN K C, et al. Breast lesions on sonograms: Computer-aided diagnosis with nearly setting-independent features and artificial neural network [J]. *Radiology*, 2003, 226(2): 504–514.
- [10] JOO S, YANG Y S, MOON W K, et al. Computer-aided diagnosis of solid breast nodules: use of an artificial neural network based on multiple sonographic features [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2004, 23(10): 1292–1300.
- [11] FAVE X, MACKIN D, YANG J, et al. Can radiomics features be reproducibly measured from CBCT images for patients with non-small cell lung cancer? [J]. *Med Phys*, 2015, 42(12): 6784–6797.
- [12] SHAN J, ALAM S K, GARRA B. Computer-aided diagnosis for breast ultrasound using computerized BI-RADS features and machine learning methods [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(4): 980–988.
- [13] HARALICK R M, SHANMUGAM K, DINSTEN I. Textural features for image classification [J]. *IEEE Trans Syst Man Cyb*, 1973, 3(6): 610–621.
- [14] CHU A, SEHGA C M, GREENLEAF J F. Use of gray value distribution of run lengths for texture analysis [J]. *Pattern Recogn Lett*, 1990, 11(6): 415–419.
- [15] GALLOWAY M M. Texture analysis using gray level run lengths [J]. *Comput Graph Image Processing*, 1975, 4(2): 172–179.
- [16] THIBAUT G, FERTIL B, NAVARRO C, et al. Texture indexes and gray level size zone matrix application to cell nuclei classification [J]. *Pattern Recogn Inf Process*, 2009:140–145.
- [17] AMADASUN M, KING R. Textural features corresponding to textural properties [17]. *IEEE Trans Syst Man CyB*, 1989, 19(5): 1264–1274.
- [18] AERTS H J, VELAZQUEZ E R, LEIJENAAR R T, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4006–4006.
- [19] 蔡凌云. 乳腺超声图像的自动分割与特征分析研究 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015.
- [20] 耿耀君. 高通量数据特征选择算法研究 [M]. 西安: 西安电子科技大学出版社, 2013.
- [21] 李小毅. 2015年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读:外科部分 [J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(1): 13–18.
- [22] WANG W H, XU S Y, ZHAN W W. Clinicopathologic factors and thyroid nodule sonographic features for predicting central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective study of 1204 patients [J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 23(11): 2475–2481.
- [23] PATEL N U, MCKINNEY K, KREIDLER S M, et al. Ultrasound-based clinical prediction rule model for detecting papillary thyroid cancer in cervical lymph nodes [J]. A pilot study, *J Clin Ultrasound*, 2016, 44(3): 143–151.
- [24] LIU Z, SUN M, XIAO Y, et al. Predictors of metastasis to lymph nodes posterior to the right recurrent laryngeal nerve in differentiated thyroid carcinoma: A prospective study [J]. *Asian J Surg*, 2016. [Epub ahead of print]
- [25] 王宇, 嵇庆海, 黄彩平, 等. 甲状腺乳头状微癌Ⅵ区淋巴结转移相关因素分析 [J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(24): 1899–1901.

(收稿日期: 2017-04-01)