

## Research progresses of radiomics in thyroid nodules

LUO Peng, WANG Zhigang, REN Jianli\*

(Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** Radiomics can extract quantitative features from medical images and perform quantitative evaluation of tumors, so as to assist the diagnosis, treatment and prognosis evaluation, having great potential in diagnosis and treatment of tumors. With the increasing detection rate of thyroid nodules, radiomics has been gradually applied into studies of thyroid nodules. The research progresses of radiomics in thyroid nodules were reviewed in this article.

**[Keywords]** radiomics; thyroid nodule; thyroid cancer

**DOI:**10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.025

## 甲状腺结节影像组学研究进展

罗 朋, 王志刚, 任建丽\*

(重庆医科大学附属第二医院超声科, 重庆 400010)

**[摘要]** 影像组学可从医学图像中提取定量特征对肿瘤进行定量评估, 从而辅助诊断、治疗及预后评价等, 拥有巨大潜力。随着甲状腺结节检出率逐年上升, 影像组学逐渐用于研究甲状腺结节。本文对甲状腺结节影像组学研究进展进行综述。

**[关键词]** 影像组学; 甲状腺结节; 甲状腺癌

**[中图分类号]** R736.1; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)09-1379-04

医学图像中储存有与肿瘤病理生理相关的加密信息<sup>[1]</sup>, 影像组学从医学图像(CT、MRI、PET 及超声等)中提取这些信息并加以分析, 用于临床诊疗, 可辅助诊断、判断预后和提供临床决策支持等<sup>[2-3]</sup>。影像组学关注的是肿瘤的全部特征, 相对于穿刺活检结果更具有代表性。此外, 影像组学可在图像与基因信息之间建立联系<sup>[4]</sup>, 建立疾病与基因之间的预测模型, 以期从医学图像中得出分子诊断, 辅助精准治疗。本文围绕甲状腺结节影像组学研究进展进行综述。

### 1 影像组学研究方法

影像组学研究内容包括图像获取、病灶分割、特征提取、模型筛选及构建等<sup>[5-6]</sup>。图像存储与传输系统

(picture archiving and communications system, PACS)已广泛应用于临床, 可方便地获取医学图像。影像组学的最终目的是建立数据库和模型, 需要同一化和标准化的源数据作为支撑。目前 PACS 的规则在各家医院之间有所不同, 故有必要对图像管理定义规则进行标准化<sup>[7]</sup>。病灶分割指将病兆, 即 ROI 分离出来分离出来, 目前主要有手动分割、全自动分割和半自动分割 3 种方法。手动分割受主观影响较大, 与操作者经验有关, 可重复性差; 且建立影像组学数据库需要非常大的源数据量, 采用手动分割来完成这项工作耗时、耗力。全自动分割是指利用计算机算法自动勾画病灶轮廓, 无需人为参与, 工作量少, 可在一定程度

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81873901)。

**[第一作者]** 罗朋(1995—), 男, 四川德阳人, 在读硕士, 医师。研究方向: 影像医学与核医学。E-mail: 1021579463@qq.com

**[通信作者]** 任建丽, 重庆医科大学附属第二医院超声科, 400010。E-mail: 302111@cqmu.edu.cn

**[收稿日期]** 2019-12-10 **[修回日期]** 2020-09-05

上弥补手动分割重复性差的缺点,但易误判某些病灶边界。目前较为常用的分割方法是半自动分割,即计算机自动勾画出病灶轮廓后,采用人工操作根据经验进行修正,既减少了工作量,也可弥补全自动分割可能错误识别病灶边界的缺陷。就特征提取而言, MATLAB<sup>[8]</sup>和 Python<sup>[9]</sup>这两种开放源代码软件有特征提取软件包,研究者可根据需求自行编写程序; MaZda<sup>[10-11]</sup>和 ImageJ<sup>[12]</sup>是可直接用于确定 ROI 和提取特征的软件,仅可提取固定内容,相比 MATLAB 和 Python 灵活性较差。通过特征提取,研究者可以得到大量定量特征,但非每个特征均与研究目的有关。为避免过度拟合,需要对所得特征进行筛选,最后将精选特征用于建立模型。

## 2 影像组学在甲状腺结节的研究

2.1 评估良恶性甲状腺结节 影像组学通过定量分析甲状腺结节图像,无创地从大量图像特征中寻找可区分良恶性甲状腺结节的特征,从而评估其良恶性。牡丹丹等<sup>[13]</sup>回顾性分析 110 例甲状腺腺瘤和 159 例甲状腺乳头状癌患者的 CT 平扫图像,采用支持向量机分类器、Logistic 回归及贝叶斯方法建立 3 种模型,分别随机选择 70% 入组病例作为训练组、30% 病例作为验证组,得到不同模型鉴别诊断两类甲状腺结节的准确率、特异度及灵敏度,并与常规超声及平扫 CT 诊断结果进行对比,发现 CT 影像组学联合支持向量机模型鉴别诊断甲状腺腺瘤与甲状腺乳头状癌优于常规超声及平扫 CT。SOLLINI 等<sup>[14]</sup>自 334 篇 2017 年 6 月 22 日前有关甲状腺纹理分析文献中选择 34 篇进行回顾性分析,发现纹理分析和机器学习方法可更好表征甲状腺结节和识别具有侵袭性行为的结节或肿瘤。SOLLINI 等<sup>[15]</sup>观察 50 例偶发甲状腺<sup>18</sup>F-FDG 摄取患者,经细胞学或组织学证实 32 例为良性病变,18 例为恶性病变,包括 15 例原发性甲状腺癌、3 例为转移性甲状腺癌,评估<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 纹理分析预测甲状腺偶发瘤最终诊断的能力,结果显示纹理特征中,偏度(skewness)的预测能力较好[曲线下面积(area under the curve, AUC)=0.66],基于标准摄取值的标准差(standard deviation of standardized uptake value, SUV<sub>std</sub>)和最大标准摄取值(maximal standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>)参数的特异性最高(分别为 88% 和 81%),表明纹理分析可对 PET 扫描中发现的偶发甲状腺结节进行危险分层,评估其恶性风险,辅助决定需要转诊进行细胞学检查。LIANG 等<sup>[16]</sup>利用影像组学方法分析 137 个甲状腺结节,计算影像组学评

分(radiomics score, Rad-score),建立预测良恶性结节的模型,发现 Rad-score 可较好区分良恶性甲状腺结节(AUC=0.921),并在含有 90 个甲状腺结节的验证组中得到验证(AUC=0.931);决策曲线分析显示,与美国放射学会(American College of Radiology, ACR)甲状腺影像报告和数据系统(thyroid imaging reporting and data system, TI-RADS)相比, Rad-score 能使患者获益更多。以上研究结果显示,利用影像组学预测甲状腺结节性质是可行的,且预测效能优于目前常用的 ACR TI-RADS,有望用于临床辅助鉴别诊断甲状腺良恶性结节,应用前景较好。

2.2 甲状腺癌淋巴结转移预测 针对甲状腺癌患者,术前以影像组学方法准确预测有无颈部淋巴结转移征象可为制定个体化治疗决策提供依据。周世崇等<sup>[17]</sup>在原有超声影像组学预测甲状腺乳头状癌的基础上筛选出 50 个可更好代表甲状腺癌淋巴结转移的特征,建立基于超声单图预测甲状腺肿瘤淋巴结转移模型,并纳入 30 例甲状腺癌超声图像,结果显示模型预测结果准确率为 96.7%,灵敏度为 100%,特异度为 93.3%,表明影像组学可较准确地预测甲状腺癌颈部淋巴结转移。LU 等<sup>[18]</sup>选取 221 例甲状腺癌的增强 CT 图像,探讨术前应用影像组学预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的可行性,在 ITK-SNAP 软件上对病灶进行分割,利用 MATLAB 2017b 提取 546 个特征,以最小冗余最大相关(minimal-redundancy maximal-relevancy, mRMR)方法筛选特征,使用支持向量机分类器构建模型,预测甲状腺癌有无颈部淋巴结转移,获得较好结果。LIU 等<sup>[19]</sup>回顾性分析 450 例经病理证实的甲状腺乳头状癌伴淋巴结转移患者的术前常规超声图像,从 614 个特征中筛选出 50 个最能区分淋巴结转移者,其 AUC 为 0.782,准确率为 71.2%;该方法在独立测试组获得类似结果,AUC 为 0.727,准确率为 71.0%。综上,影像组学具有预测甲状腺癌颈部淋巴结转移的潜力,可丰富临床检查手段,更全面地评估颈部淋巴结。

2.3 分子诊断 在影像组学的理念中,肿瘤基因与图像之间存在密切联系,肿瘤有关基因变异带来的基因表达变化会在图像中表现出来。周世崇等<sup>[17]</sup>针对 30 例甲状腺乳头状癌进行蛋白质分析,对比癌症基因组图谱数据库中的蛋白质数据,得到高突变率蛋白质,将具有表达差异的蛋白质作为侵袭性蛋白质,共获得 4 395 种蛋白质,其中转移组与未转移组分别具有 3 462 和 1 947 种蛋白质,共同蛋白质 1 014 种,最终确

认 11 种蛋白质与甲状腺乳头状癌侵袭性相关; Pearson 相关性分析发现 4 种蛋白质与 19 个特征呈良好相关, 5 种蛋白质与 23 个特征呈良好相关, 表明这些分子改变很可能是构成影像组学特征差异的分子基础。GU 等<sup>[20]</sup>招募 103 例接受甲状腺切除术和免疫组织化学检查的甲状腺结节患者, 免疫组织化学标记物为细胞角蛋白 19 (cytokeratin-19, CK-19)、半乳凝素 3 (galectin-3, Gal-3)、甲状腺过氧化物酶 (thyroid peroxidase, TPO) 和高分子量细胞角蛋白 (high molecular weight cytokeratin, HMWCK); 采用重测信度和 Spearman 相关系数特征选择方法从 828 个特征中选择了 86 个可再现、非冗余特征用于构建模型, 结果显示 CK-19、Gal-3 和 TPO 预测模型在训练组中的准确率分别为 84.4%、82.5% 和 81.4%, 在验证组中的准确率分别为 80.0%、85.0% 和 84.2%; HMWCK 预测模型准确率较低 (65.7%), 无法进行验证, 表明采用影像组学方法构建模型可预测甲状腺癌的免疫组织化学结果及其侵袭性。影像组学可辅助对甲状腺结节进行分子诊断, 为精准诊疗提供依据。

2.4 预后评估 影像组学可作为甲状腺癌患者风险分层工具, 帮助制定个性化治疗方案和评估预后。PARK 等<sup>[21]</sup>纳入 768 例接受甲状腺切除或近甲状腺全切术患者, 自术前超声图像中提取、筛选与无病生存情况相关的特征影像组学特征, 预测甲状腺癌患者的无病生存期, 并评估影像组学特征对临床病理风险因素的增量价值; 平均随访 117.3 个月, 记录无病生存患者人数, 计算 Rad-score, 结果显示 Rad-score 与无病生存状况相关 (风险比 = 3.087), 相比临床病理模型, 影像组学模型能更好地预测无病生存 (一致性指数: 0.777 vs 0.721), 表明影像组学特征可成为评估甲状腺癌患者预后的潜在影像生物学标志物。

### 3 挑战与前景

影像组学在许多方面显示出其优点, 但作为一种新兴的研究方法, 其在评估甲状腺结节方面也有着亟待解决的难题: ①利用影像组学进行医学图像分析的前提是获取标准图像, 目前超声是最常用的甲状腺影像学检查手段, 灵活性较高, 但超声仪器成像参数、病灶深度和操作人员手法均可影响图像质量, 导致源数据标准化面临困难; ②肿瘤边界特征与肿瘤性质有关, 准确勾勒病灶边界非常重要, 但对于边界模糊的肿瘤存在一定困难; ③构建模型需要大量数据作为支撑, 时间和物力耗费巨大; ④提取和筛选特征、建立模型的方式较多, 需要多学科合作寻求最优组合。

目前已有大量研究证实影像组学可为精准治疗肿瘤提供帮助。越来越多患者接受甲状腺检查, 可为建立源数据库提供大量数据; 在人工智能大环境下, 计算机技术的发展可为影像组学研究提供技术支持。基于影像组学建立的甲状腺结节预测模型及数据库将为临床诊疗甲状腺结节带来巨大帮助。

### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 宁培钢, 高飞, 海金金, 等. 基于增强 CT 放射组学预测肝细胞肝癌病理分级[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(7):1051-1056.
- [4] ZHANG Y, ZHU Y, ZHANG K, et al. Invasive ductal breast cancer: Preoperative predict Ki-67 index based on radiomics of ADC maps[J]. Radiol Med, 2020, 125(2):109-116.
- [5] GILLIES R J, KINAHAN P E, HIRCAK H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2):563-577.
- [6] LAMBIN P, LEIJENAAR R, DEIST T M, et al. Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12):749-762.
- [7] TANIKAWA T, YAGAHARA A, FUKUDA A, et al. Should the picture archiving and communication system (PACS) settings be standardized? Questionnaire survey for safe medical image management[J]. Stud Health Technol Inform, 2019, 264: 1990-1991.
- [8] DEASY J O, BLANCO A I, CLARK V H. CERR: A computational environment for radiotherapy research[J]. Med Phys, 2003, 30(5):979-985.
- [9] van GRIETHUYSEN J J M, FEDOROV A, PARMAR C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype[J]. Cancer Res, 2017, 77(21):e104-e107.
- [10] STRZELECKI M, SZCZYPIŃSKI P, MATERKA A, et al. A software tool for automatic classification and segmentation of 2D/3D medical images[J]. Nucl Instrum Meth A, 2013, 702: 137-140.
- [11] SZCZYPIŃSKI P M, STRZELECKI M, MATERKA A, et al. MaZda—A software package for image texture analysis[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2009, 94(1):66-76.
- [12] COLLINS T J. ImageJ for microscopy[J]. Biotechniques, 2007, 43(1 Suppl):25-30.
- [13] 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):950-953.

- [14] SOLLINI M, COZZI L, CHITI A, et al. Texture analysis and machine learning to characterize suspected thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Where do we stand? [J]. Eur J Radiol, 2018, 99:1-8.
- [15] SOLLINI M, COZZI L, PEPE G, et al. [<sup>18</sup>F] FDG-PET/CT texture analysis in thyroid incidentalomas: Preliminary results [J]. Eur J Hybrid Imaging, 2017, 1(1):3.
- [16] LIANG J, HUANG X, HU H, et al. Predicting malignancy in thyroid nodules: Radiomics score versus 2017 American College of Radiology thyroid imaging, reporting and data system [J]. Thyroid, 2018, 28(8):1024-1033.
- [17] 周世崇, 童宇洋, 黄云霞, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移的超声影像学特征与侵袭性蛋白质的相关性 [J]. 肿瘤影像学, 2018, 27(2):65-69.
- [18] LU W, ZHONG L, DONG D, et al. Radiomic analysis for preoperative prediction of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. Eur J Radiol, 2019, 118:231-238.
- [19] LIU T, ZHOU S, YU J, et al. Prediction of lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: A radiomics method based on preoperative ultrasound images [J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18:1533033819831713.
- [20] GU J, ZHU J, QIU Q, et al. Prediction of immunohistochemistry of suspected thyroid nodules by use of machine learning-based radiomics [J]. AJR Am J Roentgenol, 2019; 213(6):1348-1357.
- [21] PARK V Y, HAN K, LEE E, et al. Association between radiomics signature and disease-free survival in conventional papillary thyroid carcinoma [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):4501.

## 2019 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国介入影像与治疗学》

由中国科学技术信息研究所主持的“2018 中国科技论文统计结果发布会”于 2019 年 11 月 19 日在北京国际会议中心举行。《中国介入影像与治疗学》杂志在《2019 版中国科技期刊引证报告》(核心版)的相关数据为:

- 1 文献来源量:171 篇;
- 2 基金论文比:0.42;
- 3 核心总被引频次:792;
- 4 核心影响因子:0.853;
- 5 学科扩散指标:11.65;
- 6 学科影响指标:0.91;
- 7 综合评价总分:47.8。