

· 超声影像学 ·

基于二维超声图像的纹理分析在桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节良、恶性鉴别中的价值

王婷, 魏琪, 吴格格, 余杨, 邓又斌

【摘要】 目的:探讨基于二维超声图像的纹理分析对桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节良、恶性的鉴别诊断价值。**方法:**回顾性分析 2018 年 2 月—8 月在本院经病理证实的合并桥本甲状腺炎的甲状腺结节的二维超声图像。根据病理结果将甲状腺结节分为良性组和恶性组。采用 ITK-SNAPE 软件在甲状腺结节的二维超声图像上手工勾画兴趣区,通过 python 的 Pyradiomics 包提取纹理特征,采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验、Lasso 回归对特征进行筛选和建模,采用受试者操作特征(ROC)曲线评估模型诊断效能。**结果:**共纳入合并桥本甲状腺炎的甲状腺结节 93 例(良性组 45 例,恶性组 48 例)。筛选出 3 个纹理特征。构建的模型鉴别合并桥本甲状腺炎的甲状腺结节的良、恶性的 ROC 曲线下面积为 0.842(95%CI:0.764~0.920),敏感度为 0.791(95%CI:0.667~0.896),特异度为 0.778(95%CI:0.667~0.889),符合率为 0.785(95%CI:0.688~0.863)。模型的诊断效能高于单一纹理特征的诊断效能。**结论:**基于二维超声图像的纹理分析可用于桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节的良、恶性的鉴别诊断。

【关键词】 超声检查; 纹理分析; 甲状腺结节; 甲状腺癌; 桥本病

【中图分类号】 R445.1; R736.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)02-0253-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.02.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Discrimination of malignant and benign thyroid nodules coexistent with Hashimoto's thyroiditis based on B-mode ultrasound images texture analysis WANG Ting, WEI Qi, WU Ge-Ge, et al. Department of Medical Ultrasound, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to investigate the value of texture analysis in differentiating between malignant and benign thyroid nodules coexistent with Hashimoto's thyroiditis based on B-mode ultrasound images. **Methods:** The B-mode ultrasound images of the thyroid nodules coexistent with Hashimoto's thyroiditis confirmed by pathology after thyroidectomy in Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology from February 2018 to August 2018 were analyzed retrospectively. ROI was drawn manually to encompass the whole tumor by ITK-SNAP software. The python-based Pyradiomics package was used to extract texture features. The independent sample t test or Mann-Whitney U test and Lasso regression were used for features selection and model established. ROC curve was used to evaluate the diagnostic efficiency of the mode. **Results:** 93 thyroid nodules coexistent with Hashimoto's thyroiditis confirmed by pathology after thyroidectomy were analyzed retrospectively (benign: $n=45$; malignant: $n=48$) and 3 texture features were selected to establish a predictive model for discrimination of malignant and benign thyroid nodules coexistent with Hashimoto's thyroiditis. The area under curve of the model was 0.842 (95% CI, 0.764~0.920), with sensitivity 0.791 (95% CI, 0.667~0.896), specificity 0.778 (95% CI, 0.667~0.889) and accurate 0.785 (95% CI, 0.688~0.863), which was significantly higher than single texture feature. **Conclusion:** Texture analysis based on B-mode ultrasound images can be used to discriminate malignant thyroid nodules from benign thyroid nodules coexistent with Hashimoto's thyroiditis.

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院超声影像科

作者简介: 王婷(1986—), 女, 湖北武汉人, 硕士, 主治医师, 主要从事超声人工智能研究。

通信作者: 余杨, E-mail: 170189377@qq.com

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2020CFB597)

【Key words】 Ultrasonography; Texture analysis; Thyroid nodules; Thyroid carcinoma; Hashimoto's disease

桥本甲状腺炎是甲状腺最常见的炎性疾病,甲状腺乳头状癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤病理类型,桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌已有广泛报道^[1-3]。桥本甲状腺炎背景下的甲状腺良、恶性结节超声图像表现不典型,容易造成漏诊或误诊^[4]。高频超声是诊断甲状腺癌的首选影像学检查方法,但是超声诊断的准确性高度依赖医生的经验。纹理分析能够从图像中提取大量的定量信息,已被证明在多种肿瘤的鉴别诊断中具有较好的效能^[5-6]。目前尚缺少桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节二维超声图像纹理分析研究。笔者旨在探讨基于二维超声图像的纹理分析鉴别桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节良、恶性的价值。

材料与方法

1. 研究对象

回顾性搜集 2018 年 2 月—8 月本院符合以下条件的患者。纳入标准:①甲状腺切除术后病理报告甲状腺组织淋巴细胞浸润,诊断为桥本甲状腺炎;②甲状腺切除术后甲状腺结节有明确的病理诊断结果;③甲状腺切除术前有且仅有一个目标病灶接受超声引导下细针穿刺,并留存有穿刺前超声图像资料。排除标准:①图像因为伪影等原因显示不清;②甲状腺结节超声检查前已行穿刺、射频消融术、放疗或化疗;③伴发其他恶性肿瘤。本项回顾性研究不涉及患者重要隐私,使用相关数据进行研究无需患者知情同意,本院伦理委员会同意对相关资料进行研究(批号:2019S1233)。

2. 仪器与方法

超声检查采用三星 RS80A 超声仪,线阵探头,频率 3~12 MHz,由一名具有五年工作经验的超声医生按照甲状腺检查规范进行检查,并针对拟进行超声引导下细针穿刺的目标病灶存图,留存病灶最大直径切面的二维超声图像。外科医生行甲状腺切除术后,常规标记目标病灶的手术标本,因此,病灶的二维超声图像与病理结果相对应。

3. 图像分析

在不知晓病理结果的情况下,由 2 名(分别具有 8 年和 10 年甲状腺疾病超声诊断经验)医师通过 ITK-SNAP 软件(版本 3.8.0, <http://www.itksnap.org>)在二维超声图像上沿甲状腺结节边缘手工分割感兴趣区(图 1、2),通过组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评估两名医生分割区域的一致性。

基于 python(版本 3.6.2, <https://www.python.org>)的 pyradiomics 包(版本 2.2.0, <https://github.com/Radiomics/pyradiomics>)提取分割区域中的纹理特征^[7],包括一阶灰度(first order)、形状(Shape)、灰度共生矩阵(gray level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度相关矩阵(gray level dependence matrix, GLDM)、灰度行程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)、灰度区域大小矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)和邻域灰度差分矩阵(neighbouring gray tone dependence matrix, NGTDM),共 107 个特征^[8]。

4. 统计学分析

统计分析采用 R 软件(版本 3.6.1, <https://www.r-project.org>)进行。两组特征之间的一致性通过 ICC 评估,ICC>0.80 表示一致性良好。符合正态分布和不符合正态分布的特征分别采用独立样本 t 检验和 Mann-Whitney U 检验。计数资料的比较采用卡方检验。通过 5 折交叉验证的 Lasso 回归分析方法筛选出区分甲状腺结节良、恶性效能最好的纹理特征组合,并构建诊断甲状腺结节良、恶性的预测模型。采用受试者操作特征(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线评价模型的诊断效能,ROC 曲线的比较采用 Delong 检验。研究中均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床资料

每位患者只有一个病灶纳入研究,总共有 93 名患者的 93 个病灶被纳入研究,男 15 例,女 78 例,平均年龄 47.99 ± 11.58 岁。根据甲状腺结节标本的组织病

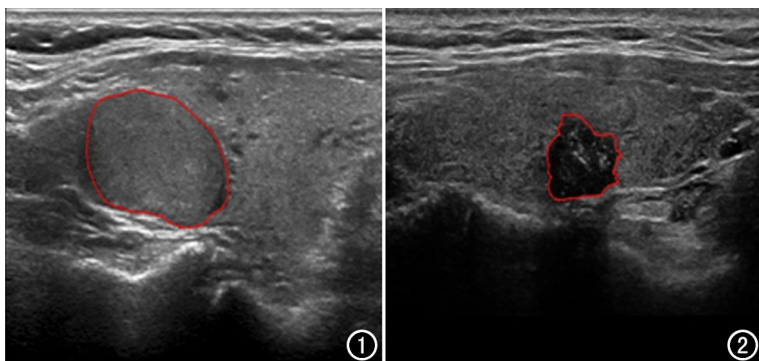


图 1 桥本甲状腺炎背景下结节性甲状腺肿患者(良性)甲状腺结节区域勾画示意图。图 2 桥本甲状腺炎背景下甲状腺乳头状癌患者(恶性)甲状腺结节区域勾画示意图。

理学诊断结果分为：良性组 45 例，平均年龄 50.58±11.14 岁；恶性组 48 例，平均年龄 45.56±11.56 岁。良性组患者平均年龄高于恶性组，两组患者性别差异无统计学意义(P 均>0.05)(表 1)。

表 1 良性组与恶性组甲状腺结节患者一般临床资料比较

临床资料	良性组 (n=45)	恶性组 (n=48)	统计值	P 值
年龄(岁)	50.58±11.14	45.56±11.56	2.128	0.036
性别(男/女)	8/37	7/41	0.175	0.676

2.纹理特征筛选及建模

共提取 107 个纹理特征,ICC 介于 0.42~0.96,删除 ICC≤0.80 的影像特征。一致性良好的特征经 t 检验或 Mann-Whitney U 检验分析,删除在良、恶性组间差异无统计学意义的特征。最后通过 Lasso 回归采用 5 折交叉验证方式(图 3~5),筛选出 3 个非零系数的纹理特征,分别为 GLRLM 的长游程高灰度优势(long run high gray level emphasis,LRHGLE)、形状的延伸率(Elongation)、NGTDM 的粗糙度(Coarseness),并通过线性加权的方式构建组学预测模型^[9],截距、LRHGLE、延伸率、粗糙度对应的系数分别是 0.065、-0.155、0.146、0.066。

3.模型诊断效能评估

基于三个纹理特征构建的模型鉴别良性和恶性甲状腺结节的 ROC 曲线下面积为 0.842(95% CI: 0.764~0.920),敏感度为 0.791(95% CI: 0.667~0.896),特异度为 0.778(95% CI: 0.667~0.889),符合率为 0.785(95% CI: 0.688~0.863)。在良、恶性甲状腺结节组间差异有统计学意义的 3 个纹理参数中,单独用于鉴别良、恶性甲状腺结节,诊断效能最高的是 LRHGLE,ROC 曲线下面积为 0.765(95% CI: 0.670~0.860),低于模型的诊断效能(表 2,图 5、6),差异具有统计学意义($P=0.035$,DeLong 检验)。

讨 论

近年来,甲状腺癌的发病率一直在迅速上升,甲状腺癌中最常见的病理类型是甲状腺乳头状癌,虽然其预后良好^[10],但是甲状腺切除术后,患者的生活质量明显下降^[11]。这可能在一定程度上与甲状腺切除术后的并发症,如暂时性或永久性的喉返神经麻痹、甲状旁腺功能障碍等有关^[12-13]。最近,甲状腺癌的过度诊

断已经引起广泛关注。桥本甲状腺炎约占中国甲状腺疾病患者的 20%~25%,是最常见的甲状腺炎性疾病,已有大量的研究报道了桥本甲状腺炎和甲状腺乳头状癌之间的密切关系^[1-3,14-15],目前,桥本甲状腺炎到底是甲状腺癌的风险因素还是保护因素尚有争议,有待进一步研究,但是桥本甲状腺炎的存在会降低超声诊断甲状腺结节良、恶性的准确性,也会降低超声引导下细针穿刺的诊断效能^[4,16]。这可能与桥本甲状腺炎的假结节与甲状腺癌存在一些相似的超声表现以及桥本甲状腺炎病变过程中成纤维细胞的增殖导致的超声声像图的变化有关^[4,17]。

甲状腺超声是甲状腺结节的首选检查方法,如何使用常规超声准确鉴别甲状腺结节的良、恶性,避免漏诊和不必要的甲状腺切除术是急需解决的问题。目前的研究显示低回声、微钙化和边界不清是超声诊断桥本甲状腺炎背景下恶性结节最有价值的声像图指标^[18-20]。之前有学者就桥本甲状腺炎背景下超声鉴别甲状腺良恶性结节的相关研究进行综述^[4],多项研究结果表明^[18,21],合并桥本甲状腺炎时超声诊断甲状腺结节良、恶性的准确性降低,分析表明由于桥本甲状腺炎背景表现多样,良性结节常无清晰边界,恶性结节常有粗大钙化及环状钙化这样的良性指标,此外,桥本甲状腺炎的炎症和纤维化可能会对甲状腺结节的生长方式造成影响,桥本甲状腺炎背景下的良性结节纵横比≥1 的比例增高^[21],这些因素都有可能造成误诊和漏诊。还有学者报道,桥本甲状腺炎的存在会导致超声引导下细针穿刺诊断甲状腺微小乳头状癌的假阴性率增高。

纹理分析可以提供大量的定量特征,反映肿瘤病灶的异质性,已被证明在多种疾病的诊断和评估中取得了良好的应用前景^[22]。在甲状腺癌的诊断方面,基于各种成像技术的影像组学研究已有大量文献报道,均显示基于图像的定量分析技术可以预测甲状腺结节的良、恶性,并且在某些方面的表现优于影像学专家,例如预测甲状腺癌颈部淋巴结转移^[23]。目前,基于二维超声图像的纹理分析是否可以预测桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节的良、恶性的研究尚未见有文献报道。本研究基于普通二维超声图像,从桥本甲状腺炎背景下的甲状腺结节中提取了 107 个纹理特征,通过 Las-

表 3 模型和部分纹理参数鉴别桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节良、恶性的效能

	AUC(95% CI)	灵敏度(95% CI)	特异度(95% CI)	符合率(95% CI)
模型	0.842(0.764~0.920)	0.792(0.667~0.896)	0.778(0.644~0.889)	0.785(0.688~0.863)
长游程高灰度				
优势	0.765(0.670~0.860)	0.813(0.688~0.917)	0.600(0.467~0.734)	0.710(0.606~0.799)
延伸率	0.742(0.643~0.842)	0.688(0.563~0.813)	0.711(0.578~0.844)	0.699(0.595~0.790)
粗糙度	0.756(0.660~0.852)	0.792(0.667~0.896)	0.578(0.422~0.711)	0.688(0.584~0.780)

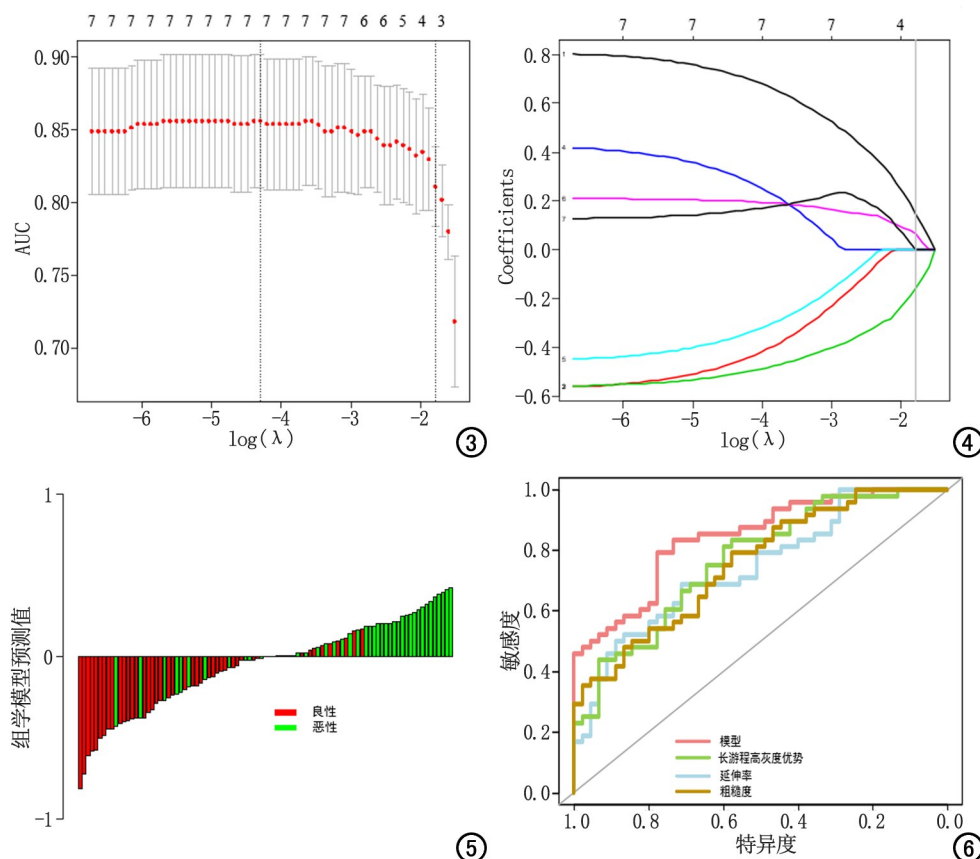


图 3 对纹理特征进行五折交叉验证的 Lasso 回归分析, λ 与模型效能变化过程。

图 4 鉴别良、恶性甲状腺结节的最优纹理特征的筛选过程。图 5 模型预测结果条形图。图 6 组学预测模型与筛选出的三个纹理特征的 ROC 曲线。

so 回归模型筛选出最具诊断效率的特征并构建鉴别良、恶性甲状腺结节的诊断模型。本研究最后筛选出 GLRLM 的长游程高灰度优势(病灶区域内高亮度像素点的长距离联合分布)、形状的延伸率(病灶形状的长轴和短轴的比值)、NGTDM 的粗糙度(病灶区域内像素亮度的空间变化率)三个特征构建组学预测模型,该模型鉴别桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节良、恶性的 ROC 曲线下面积为 0.842, 敏感度为 79.1%, 特异度为 77.8%, 符合率为 78.5%, 高于之前研究报道的桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节术前超声诊断的符合率(54.29%)^[4]。这是因为本研究一方面基于纹理分析通过对图像的深度挖掘, 发现了潜在的肉眼不可见的信息, 另一方面, 笔者从大量纹理特征中筛选出的鉴别良恶性甲状腺结节的最优特征, 在此基础上构建的预测模型能够提供更好的诊断效能。

本研究还存在一定局限性: 首先, 桥本甲状腺炎背景下, 病灶与背景甲状腺组织分界欠清, 在图像分割时可能导致边界不明确等问题, 本研究中进行人工手动勾画 ROI 的超声医生具有 8 年的工作经验, 并选取部分病例由另外一名具有 10 年工作经验的超声医生进

行组间一致性评估, 尽量避免人为错误。其次, 由于样本量有限, 未构建验证组进行模型性能验证, 但是在特征筛选时采用 5 折交叉法进行验证, 在一定程度上可以避免模型过度拟合^[24]。然后, 作为一项回顾性研究, 本研究仅纳入了进行了甲状腺切除术且甲状腺结节在超声图像上完整显示的病例, 可能会导致选择性偏倚。最后, 因为样本量不足, 未将病例术前二维超声数据按同样的设计指标统计分析, 并与基于二维超声图像的纹理分析对比分析, 在后续的研究中应进一步扩大样本量, 对比分析两种结果, 客观评价基于二维超声图像的纹理分析的优势与不足。综上所述, 基于二维超声图像的纹理分析可以鉴别桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节的良、恶性, 可以为临床决策提供支持。

参考文献:

- [1] Liang J, Zeng W, Fang F, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients [J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2017, 37(5): 393-400.
- [2] Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(3): 343-349.
- [3] Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma [J]. Am Surg, 2005, 71(10): 874-878.
- [4] 李云华, 杜联芳, 常才. 超声对桥本甲状腺炎合并良恶性结节的鉴别诊断价值 [J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(12): 1093-1097.
- [5] 王绎忱, 张瑾, 张连宇, 等. 全病灶 MRI 纹理分析鉴别不同病理类型肾细胞癌 [J]. 放射学实践, 2018, 33(8): 785-788.
- [6] 范婵媛, 闵祥德, Li Quibai, 等. 基于 ADC 图的纹理分析在低、高级别前列腺癌诊断中的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(10): 859-863.
- [7] van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype [J]. Cancer Res, 2017, 77(21): 104-107.
- [8] Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiog-

- raphy[J].Eur Heart J,2019,40(43):3529-3543.
- [9] Yu FH,Wang JX,Ye XH,et al.Ultrasound-based radiomics nomogram;a potential biomarker to predict axillary lymph node metastasis in early-stage invasive breast cancer[J].Eur J Radiol,2019,119:108658.
- [10] Barney BM,Hitchcock YJ,Sharma P,et al.Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy,near-total,or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer[J].Head Neck,2011,33(5):645-649.
- [11] Massolt ET, Van Windt M,Korevaar TI,et al.Thyroid hormone and its metabolites in relation to quality of life in patients treated for differentiated thyroid cancer[J].Clin Endocrinol,2016,85(5):781-788.
- [12] Wenlong,Wang,Fada,et al.Prediction of permanent hypoparathyroidism by parathyroid hormone and serum calcium 24h after thyroidectomy[J].Am J Otolaryngol,2018,39(6):746-750.
- [13] Wang W,Li X,Xia F,et al.Risk factors for hypoparathyroidism after thyroidectomy[J].J Cent South Univ (Med Sci),2019,44(3):315-321.
- [14] Molnár C,Molnár S,Bedekovics J,et al.Thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyroiditis:clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis[J].Pathol Oncol Res,2019,25(3):1191-1197.
- [15] Graceffa G,Patrone R,Vieni S,et al.Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma;a retrospective analysis of 305 patients[J].BMC Endocr Disord,2019,19(Suppl 1):26.
- [16] Gao L,Ma B,Zhou L,et al.The impact of presence of Hashimoto's thyroiditis on diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules:A retrospective study from FUSCC[J].Cancer Med,2017,6(5):1014-1022.
- [17] Wu G,Zou D,Cai H,et al.Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis[J].Front Bio,2016,21(5):1006-1012.
- [18] 刘伯元,罗骥,沈业芹,等.超声对桥本氏甲状腺炎甲状腺微小结节良恶性的鉴别诊断[J].牡丹江医学院学报,2018,39(4):31-34.
- [19] 吕燕芬,陆永萍,徐飞,等.桥本氏甲状腺炎合并乳头状癌病理和超声特征分析[J].中国临床医学影像杂志,2018,29(8):592-594.
- [20] Peng Q,Niu C,Zhang M,et al.Sonographic characteristics of papillary thyroid carcinoma with coexistent Hashimoto's thyroiditis;conventional ultrasound, acoustic radiation force impulse imaging and contrast-enhanced ultrasound[J].Ultrasound Med Biol,2019,45(2):471-480.
- [21] 杨志芳,詹维伟,周建桥.超声对桥本甲状腺炎甲状腺微小乳头状癌的诊断价值[J].中华医学超声杂志(电子版),2014,11(10):56-60.
- [22] 张利文,方梦捷,臧亚丽,等.影像组学的发展与应用[J].中华放射学杂志,2017,51(1):75-77.
- [23] 朱潜,李佳伟,周世崇,等.超声诊断桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的临床价值[J].中华超声影像学杂志,2016,25(11):962-965.
- [24] Friedman J,Hastie T,Tibshirani R.Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent[J].J Stat Softw,2010,33(1):1-22.

(收稿日期:2020-11-24 修回日期:2021-01-30)