

多参数磁共振组学预测甲状腺乳头状癌淋巴结转移的价值

胡文娟, 宋彬, 谢晓利, 申晋疆

【摘要】 目的:探讨基于术前原发肿瘤的多参数磁共振图像所构建的组学模型在预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移中的价值。**方法:**回顾性分析 129 例病理证实的甲状腺乳头状癌术前磁共振资料。从 T_2 WI、DWI、多期 T_1 WI 增强图像中提取影像组学特征,按照 7:3 比例随机将 129 例患者为训练组和验证组,在训练集中采用最小冗余最大关联度(mRMR)和最小绝对收缩选择算子(LASSO)筛选最优影像组学特征,构建组学特征模型。采用受试者操作特征(ROC)曲线评价多参数磁共振组学模型术前预测颈部淋巴结转移的预测效能,并在验证集中验证。**结果:**分别从 T_2 WI、DWI、多期 T_1 WI 增强提取 396 个影像组学特征,经预处理及筛选最终获得 18 个最佳组学特征,根据最优影像组学特征及相应权重系数建立影像组学预测模型并计算影像组学评分,训练组和验证组中影像组学评分淋巴结转移组高于无淋巴结转移组。训练组的 AUC 值为 0.92,敏感度为 83.3%,特异度为 88.9%,验证组的 AUC 值为 0.80,敏感度为 78.9%,特异度为 77.8%。**结论:**基于多参数磁共振组学模型可术前预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移,有望成为一种术前无创评估甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的方法。

【关键词】 甲状腺乳头状癌;磁共振成像;影像组学;淋巴结转移

【中图分类号】 R445.2;R736.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)07-0863-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.07.009

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Radiomics based on multiparametric MRI for preoperative prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma HU Wen-juan, Song Bin, XIE Xiao-li, et al. Department of Radiology, Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 201199, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the diagnostic performance of a radiomics model based on preoperative multiparametric MRI in preoperatively predicting lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** Data of 129 patients with histopathologically confirmed PTC were retrospectively reviewed in this study. Radiomics features were extracted from T_2 -weighted imaging (T_2 WI), diffusion weighted imaging (DWI) and T_1 -weighted multiphase contrast enhancement images of primary thyroid tumor, respectively. All patients were randomly assigned to training and validation cohorts at the ratio of 7:3. Minimum redundancy maximum relevance (mRMR) and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) were used to select an optimized features' subset to construct the radiomics signature in training cohort. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the efficacy of the radiomics signature for predicting performance in the training and validation cohorts, respectively. **Results:** Eighteen features was selected from the combined images. The Rad-score of patients with lymph node metastasis (LNM) were significantly higher than that of patients with non-LNM in both the training cohort and the validation cohort. According to the analysis of ROC curve, the area under the curve (AUC) of training cohort was 0.92, with the sensitivity of 83.3% and the specificity of 88.9%. The validation cohort also showed a good predictive ability, with the AUC of 0.80, the sensitivity of 78.9% and the specificity of 77.8%. **Conclusion:** Radiomics model based on multiparametric MRI images could be used to predict LNM in patients with PTC, which may expected to be an non-invasive method to evaluate LNM in PTC.

【Key words】 Papillary thyroid carcinoma; Magnetic resonance imaging; Radiomics; Lymph node metastasis

作者单位:201199 上海,复旦大学附属闵行医院放射科(胡文娟、宋彬),病理科(谢晓利、申晋疆)

作者简介:胡文娟(1984-),女,安徽池州人,硕士研究生,副主任医师,主要从事甲状腺及乳腺影像诊断工作。

通讯作者:申晋疆, E-mail: shenjinjiang3721@163.com

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是最常见的内分泌恶性肿瘤,随着超声检查的普及,越来越多的 PTC 被检出,PTC 的发病率逐年上升,约 30%~80% 的 PTC 患者伴有颈部淋巴结转移^[1]。颈部淋巴结转移被认为是局部复发、远处转移和生存率降低的危险因素^[2]。预防性颈部淋巴结清扫可以提高疾病生存率和降低局部复发率,但其临床意义仍有争议,它可能增加甲状旁腺功能减退、喉返神经损伤等并发症的风险^[3]。因此,术前评估颈部淋巴结转移对手术方式的选择,降低术后复发率,减少手术并发症具有重要意义。磁共振成像作为一种无创、无辐射的成像手段,不仅能提供高对比度的解剖信息,多参数成像可以提供更丰富的影像学信息。但其在术前评估甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的准确度方面仍存在很大挑战。影像组学通过高通量提取大量影像图像中肉眼不可见、不可描述或难以量化的、可反映肿瘤异质性的定量特征并用于建立临床诊断、分期、预后预测模型,已成为目前学术研究的热点。研究证实,组学模型用于预测肿瘤淋巴结转移较传统方法具有更高敏感性 & 特异性^[4-7],组学模型在术前预测肿瘤淋巴结转移中具有较高的应用价值^[6,7]。然而,磁共振组学在 PTC 患者术前颈部淋巴结转移中的预测价值鲜见报导。本研究旨在探讨基于多参数磁共振组学模型术前预测 PTC 颈部淋巴结转移的价值。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性收集 2016 年 1 月—2019 年 2 月 203 例疑似 PTC 患者的病例资料。纳入标准:①经病理证实的 PTC,且 LNM 状态记录完整;②经中央组淋巴结清扫和/颈侧区淋巴结清扫术;③经术前 MRI 检查;④MRI 检查前无甲状腺手术、活检、头颈部癌及颈部放疗史。排除标准:①无淋巴结清扫;②肿瘤体积小(最大直径 < 5 mm);③MR 图像质量差(呼吸伪影、运动伪影、图像异形、血管搏动伪影等);④病理 MRI 不匹配;⑤MR 扫描参数不一致。最终入组病例 129 例,男 37 例,女 92 例。

2. MR 扫描方法

所有患者均术前 1~2 周行 MRI 扫描。采用 1.5T 磁共振扫描仪(Excite HD, GE Healthcare),16 通道高分辨率甲状腺专用线圈(上海辰光)。扫描序列包括横轴面 T_1 WI、 T_2 WI 及 DWI (b 值为 0 和 800 s/m²)和多

期增强 T_1 WI。采用高压注射器以 3 mL/s 的流速静脉注射对比剂钆剂(马根维显,拜耳医药)。在注射对比剂前及注射后 30 s、60 s、120 s、180 s、240 s、300 s 采集图像。所有患者在磁共振成像前接受呼吸训练,并采用呼吸门控技术确保采集阶段保持同一呼吸水平,以避免患者呼吸及吞咽伪影干扰。

3. 病灶分割、特征提取、筛选及模型构建

首先由两位分别有 10 年(医师 A)和 6 年(医师 B)甲状腺磁共振诊断经验的放射科医生共同阅片,根据术前 T_2 WI、DWI 和 T_1 WI 增强图像确定甲状腺原发肿瘤最大层面达成共识。由医师 B 在病灶最大层面的 T_2 WI、DWI 和 T_1 WI 增强横轴面图像上测量肿瘤最大径并沿肿瘤病灶轮廓内缘手动勾画 ROI,尽量与病灶边缘保持一致(图 1)。选择多期增强扫描中第 300 s 期相采集的图像用于 T_1 WI 增强影像组学特征的提取。对于多灶性 PTC,选择最大的病灶分割提取特征。两周后由医师 A、B 随机抽取 30 例再次勾画 ROI 分割病灶以提取影像组学特征,用以评估观察者内部及观察者之间的提取影像学特征的一致性,并计算其组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC),ICC > 0.75 被认为一致性较好。肿瘤分割提取采用 ITK-SNAP 软件包 3.4.0(www.itksnap.org)。

采用 AIT 3.0.0(GE Healthcare)软件提取影像组学特征。采用 R 软件(version 3.5.1)建立模型。以随机抽样方法按 7:3 比例将患者分为训练组(n=90)和验证组(n=39)。首先训练组中采用最小冗余最大关联度(mRMR)以消除所有冗余和不相关的特征,最后保留 30 个特征。然后,采用最小绝对收缩选择算子(LASSO)方法筛选特征,获得鉴别效能最优化的特征子集(图 2)。基于最佳影像组学特征,以二元 Logistic 回归方法建立甲状腺癌淋巴结转移预测模型,并计算淋巴结转移组与无转移组中甲状腺癌灶的影像组学评分(特征与对应权重系数乘积的和);并于验证组中对该模型进行验证。

4. 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计分析软件及 R 软件(version 3.5.1)。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布时采用

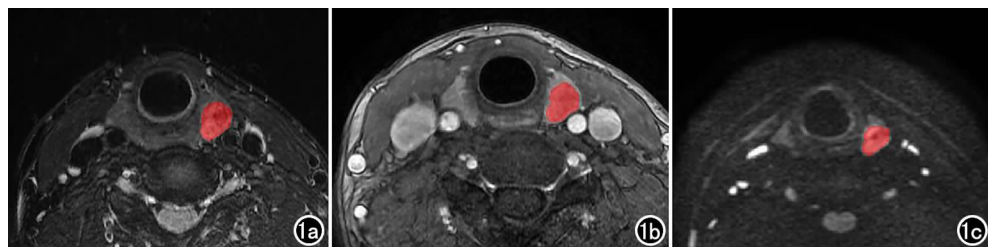


图 1 基于肿瘤最大层面沿肿瘤边界手动勾画 ROI 示意图。a) T_2 WI;b) T_1 WI 增强;c)DWI。

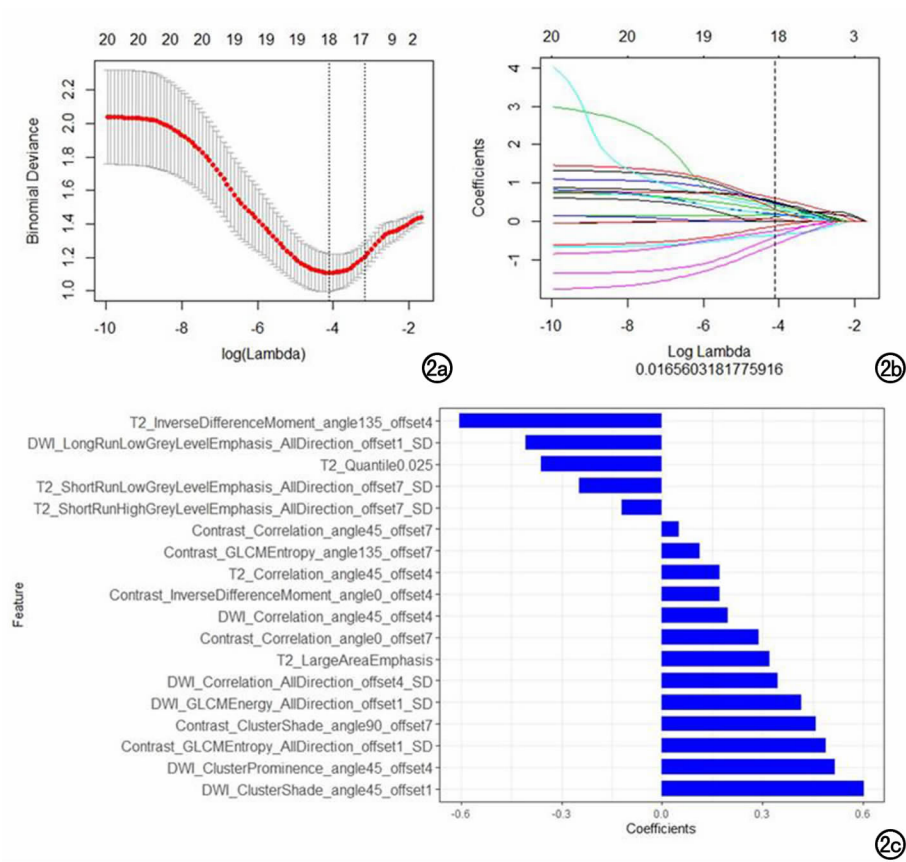


图 2 磁共振组学特征筛选。a) LASSO 算法调节参数 log(Lambda) 的选择; b) 所有特征在模型中的系数, 垂直线表明经过 10 倍交叉验证后最佳选择 log(Lambda) 值, 最终获取 18 个系数非零的特征; c) 模型选择的 18 个特征及其权重图。

t 检验, 不符合正态分布时采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。影像组学特征的筛选、降维及影像组学模型建立采用 R 软件 (version 3.5.1)。采用受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价影像组学模型的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床基线特征

129 例中, 术后病理显示 63 例存在颈部淋巴结转移 (LNM 组), 66 例无颈部淋巴结转移 (无 LNM 组)。两组间临床特征比较见表 1。两组间在性别上差异没有统计学意义。LNM 组平均年龄小于无 LNM 组, LNM 组肿瘤直径大于无 LNM 组, LNM 组最大淋巴结长径、短径均大于无 LNM 组, 差异均有统计学意义。双侧 PTC 和多灶 PTC 在 LNM 组更常见。两组间淋巴结长短径比值差异无统计学意义。训练集和验证集两组间在年龄、性别、部位、是否多发病灶、淋巴结大小方面差异均无统计学意义 (表 2)。

2. 筛选组学特征

从 T₂WI、DWI 和 T₁WI 增强图像中分别提取 396 个特征。经观察者间和观察者内部一致性评估, ICC > 0.75 的特征被保留, 最终提取 358 个 T₂WI 特征、331 个 DWI 特征和 374 T₁WI 增强特征。训练集中 1063 个特征, 经过 mRMR 及 LASSO 筛选后, 最终组学模型保留 18 个最优特征, 其中 1 个直方图特征, 3 个纹理特征, 4 个灰度长度矩阵特征, 10 个灰度共生矩阵特征。

3. 影像组学模型建立与验证

根据上述最优特征及其权重系数建立组学模型, 并以 10 次交叉验证方法于训练组中获得最佳预测模型, 以各特征权重系数计算影像组学评分, 并在验证集中验证。训练组和验证组中 LNM 组患者的组学评分高于无 LNM 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 3)。ROC 曲线分析结果显示, 训练组的 AUC 为 0.92 (95% CI 0.87~0.97), 敏感度为 83.3%, 特异度为 88.9%, 验证组中预测模型同样显示出比较好的预测能力, AUC 为 0.80 (95% CI 0.65~0.94), 敏感度为 78.9%, 特异度为 77.8% (图 4)。

表 1 淋巴结转移组与非转移组临床特征比较

特征	甲状腺癌颈淋巴结转移		t/ Z	P
	无 (n=66)	有 (n=63)		
年龄/岁	47.9±13.4	41.6±13.3	2.67	<0.01*
最大直径/cm	1.01±0.4	1.47±0.71	4.62	<0.01*
性别/例 (%)			0.13	0.72
女	48 (72.7)	44 (69.8)		
男	18 (27.3)	19 (30.2)		
部位/例 (%)			8.07	<0.05*
右叶 7	6 (54.5)	26 (41.3)		
左叶	29 (43.9)	28 (44.4)		
峡部	0 (0)	2 (3.2)		
双侧	1 (1.5)	7 (11.1)		
多灶/例 (%)			8.09	<0.01*
否	62 (93.9)	48 (76.2)		
是	4 (6.1)	15 (23.8)		
淋巴结短径/mm	3.92±1.93	5.02±2.06	3.13	<0.01*
淋巴结长径/mm	5.37±2.63	6.91±3.45	2.86	<0.01*
淋巴结长径/短径比值	1.29±0.46	1.37±0.30	1.13	0.26

讨 论

1. 预测甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的价值及目前研究的局限性

尽管 PTC 被认为是一种惰性肿瘤, 但容易早期发

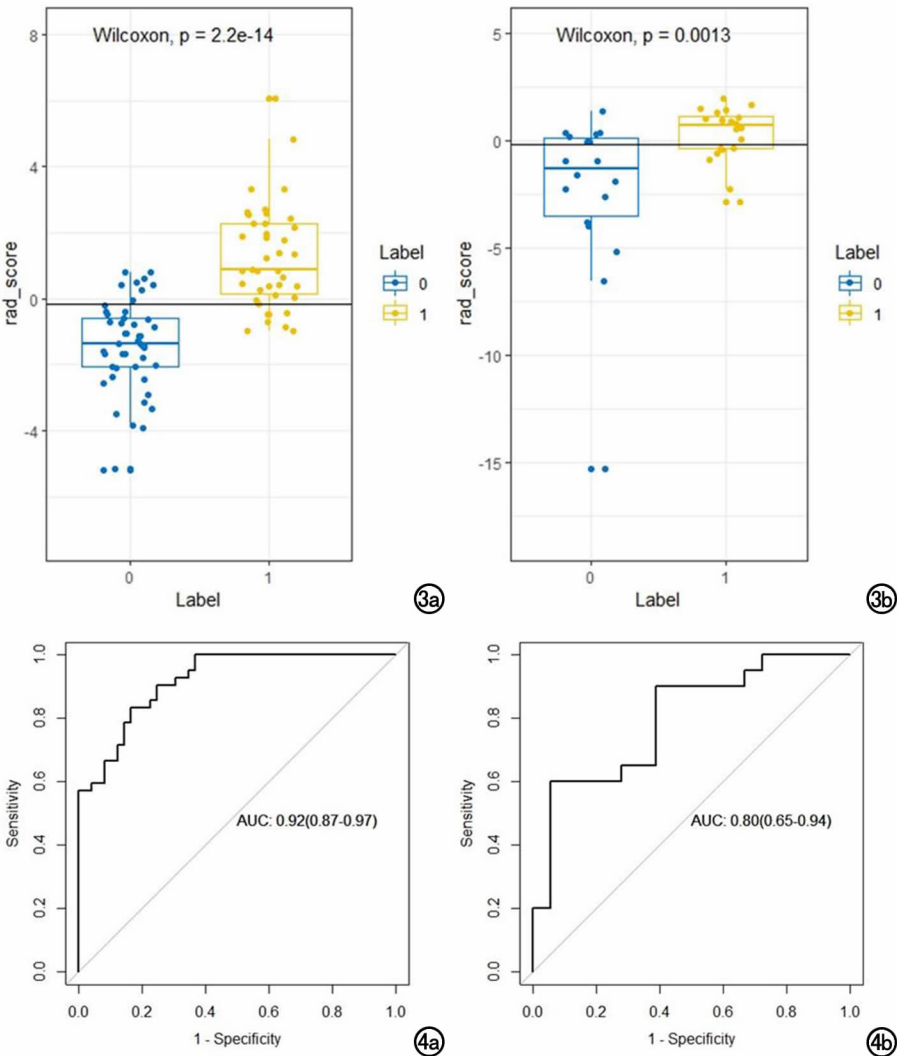


图 3 Rad-score 图,蓝色代表无淋巴结转移,黄色代表淋巴结转移,分值越大转移概率越高。a)训练组;b)验证组。图 4 基于多模态磁共振组学特征的预测模型诊断甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的 ROC 曲线。a)训练组;b)验证组。

表 2 训练集与验证集患者临床特征比较

特征	训练集	验证集	t/Z	P
年龄/岁	44.51±13.3	44.59±13.4	0.03	0.98
最大直径/cm	1.27±0.61	1.32±0.68	0.35	0.73
性别/例(%)			0.25	0.62
女	63(71.3)	29(71.4)		
男	27(28.7)	10(28.6)		
部位/例(%)			1.10	0.78
右叶	42(46.7)	20(51.3)		
左叶	40(44.4)	17(43.6)		
峡部	2(2.2)	0(0)		
双侧	6(6.7)	2(5.1)		
多灶/例(%)			0.31	0.58
否	75(75.53%)	34(94.87%)		
是	14(18.09%)	5(5.13%)		
淋巴结短径/mm	4.39±1.63	4.13±1.44	0.86	0.39
淋巴结长径/mm	5.28±1.67	5.36±1.16	0.26	0.80
淋巴结长径/短径比值	1.30±0.50	1.42±0.54	1.23	0.22

生淋巴结转移,最常见的转移部位是中央组淋巴结。淋巴结转移被认为是 PTC 患者术后局部复发、远处转移的危险因素^[2],颈部淋巴结清扫术对降低局部复发

风险具有重要意义。颈部淋巴结是否转移是指导临床选择合适手术的重要指标。目前,超声和超声引导下细针穿刺活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)是评估 PTC 患者淋巴结状态的首选检查。但超声预测淋巴结转移的敏感性不高,评估中央组淋巴结和上纵隔淋巴结存在局限性^[8]。FNAB 是一种有创性的检查方法,敏感性低且存在操作者依赖性。CT 对中央组淋巴结的检测优于超声,但对颈侧淋巴结的检测低于超声^[9],且由于需要使用碘对比剂,不推荐用于 PTC 患者的颈部淋巴结的术前评估。研究表明,肿瘤最大径>1 cm、肿瘤包膜侵犯、甲状腺外延伸(extrathyroidal extension, ETE)是 PTC 患者淋巴结转移的危险因素^[10-11]。笔者研究团队前期研究结果亦证实肿瘤边缘模糊和甲状腺轮廓突出征有助于鉴别颈部淋巴结转移的高危患者^[12]。然而,这些影像学特征的判断存在主观性,临床价值有限。因此,临床需要一种方法来提高 PTC 患者术前颈部淋巴结评估的准确性。

2. 磁共振影像组学术前预测 PTC 淋巴结转移的价值

影像组学是一种新的非侵入性方法,从医学图像中提取反应肿瘤异质性的高通量特征,建立合适的模型,从而提高疾病诊断、预后预测的准确性。Lu 等^[13]用影像组学的方法预测 PTC 患者颈部淋巴结转移,从平扫及静脉期增强 CT 图像中提取组学特征,建立预测模型,训练集与验证集 AUC 分别 0.759、0.706。Liu 等^[14]通过提取二维超声图像的组学特征,建立预测模型,训练集与验证集 AUC 分别为 0.78、0.73。本研究结果显示多参数磁共振组学模型具有更好的预测性能(训练集与验证集 AUC 分别为 0.92、0.80),且敏感度和特异度之间具有良好的平衡(敏感度和特异度:训练组为 83.3%、78.9%,验证组为 88.9%、77.8%)。可能是因为本研究组学模型融合了 T₂WI、DWI 及 T₁WI 增强三种序列影像的组学特征,能够提供更多的反应肿瘤的异质性的信息。且本研究团队前期研究结果亦表

明 DWI 可用于高侵袭性与低侵袭性 PTC 的鉴别^[15], T_1 WI 增强后期肿瘤边缘模糊和甲状腺轮廓突出征是甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的独立危险因素^[12]。本研究模型 AUC 略低于近期发表的一项基于淋巴结 CT 增强图像的影像组学特征预测 PTC 淋巴结转移^[16], 可能是由于本研究所学特征提取于原始肿瘤而不是直接提取于淋巴结, 基于淋巴结影像组学特征可能更真实反应转移淋巴结的异质性, 但术后病理标记的淋巴结与术前 CT 图像淋巴结的一致性可能存在选择偏倚, 尤其是直径 <5 mm 的淋巴结, 从而影响结果的准确性。

本研究选择 mRMR 和 LASSO 回归分析筛选组学特征, mRMR 能够最大化特征与分类变量之间的相关性, 同时最小化特征之间的相关性, 这有助于选择冗余较少的特征。LASSO 最突出的优点是通过惩罚回归排除了相对不重要的变量系数, 所有自变量可以同时处理, 大大提高了建模的稳定性。本研究所学模型最终筛选出 18 个与淋巴结转移相关性较强的磁共振组学特征, 其中以纹理特征最多, 包括 3 个原始图像纹理特征、10 个 GLCM 特征和 4 个 RLM 特征, 纹理特征是描述像素空间分布及强度等级的特征, 反映病灶内部结构及异质性, 本研究所获模型以纹理特征为主, 提示甲状腺癌内部结构及异质性与其淋巴结转移密切相关。

3. 局限性

本研究存在一定的局限性: ①本研究是一项单中心小样本量研究, 研究结果可能存在偏移, 需要多中心大样本量研究结果进一步验证。②本研究排除了小于 5 mm 的肿瘤, 可能影响结果的准确性。③对于多灶性的肿瘤仅选择了最大的肿瘤进行分割提取特征, 可能存在选择偏移。④本研究基于诊断经验仅选取了延迟期一期图像用于 T_1 WI 增强影像组学特征的提取, 可能影响结果准确性, 多期增强图像之间的比较尚需进一步研究。

综上所述, 基于多模态磁共振组学模型可用于术前预测甲状腺乳头状癌淋巴结转移, 其具有无创、低成本、可重复性等优点, 将为 PTC 患者术前危险分层、手术方案的优化选择及合理的个性化治疗提供依据。

参考文献:

- [1] Eskander A, Merdad M, Freeman JL, et al. Pattern of spread to the lateral neck in metastatic well-differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 583-592.
- [2] Randolph GW, Duh QY, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be

- stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension[J]. *Thyroid*, 2012, 22: 1144-1152.
- [3] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [4] 张玉姣, 宋德领, 王燕飞, 等. 基于乳腺 X 线图像影像组学列线图对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值[J]. *放射学实践*, 2022, 37(1): 48-54.
- [5] 赖树盛, 郑石磊. 基于磁共振的影像组学对前列腺癌盆腔淋巴结转移的诊断价值[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(3): 230-234.
- [6] 郭峰, 罗琦, 郑伊能, 等. 基于 CT 影像组学模型术前预测喉癌淋巴结转移[J]. *放射学实践*, 2021, 36(11): 1365-1370.
- [7] Liu C, Ding J, Spuhler K, et al. Preoperative prediction of sentinel lymph node metastasis in breast cancer by radiomic signatures from dynamic contrast-enhanced MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(1): 131-140.
- [8] Khokhar MT, Day KM, Sangal RB, et al. Preoperative high-resolution ultrasound for the assessment of malignant central compartment lymph nodes in papillary thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2015, 25(12): 1351-1354.
- [9] Yang SY, Shin JH, Hahn SY, et al. Comparison of ultrasonography and CT for preoperative nodal assessment of patients with papillary thyroid cancer: diagnostic performance according to primary tumor size[J]. *Acta Radiol*, 2020, 61(1): 21-27.
- [10] Li F, Wu Y, Chen L, et al. Evaluation of clinical risk factors for predicting insidious right central and posterior right recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma patients (cN0): experience of a single center[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(1): 8.
- [11] 史学伟, 唐笑先, 赵杰, 等. 甲状腺乳头状癌 CT 特征与中央组淋巴结转移的相关性[J]. *实用放射学杂志*, 2021, 37(3): 373-376.
- [12] Wang H, Liu K, Ren J, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of papillary thyroid carcinoma for the prediction of cervical central compartment lymph node metastasis[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2019, 43(6): 963-969.
- [13] 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.
- [14] 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: 1533034498.
- [15] Song B, Wang H, Chen Y, et al. Efficacy of apparent diffusion coefficient in predicting aggressive histological features of papillary thyroid carcinoma[J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24(6): 348-356.
- [16] 赵泓博, 尹映丽, 刘畅, 等. 基于 CT 双期增强影像组学预测甲状腺乳头状癌淋巴结转移[J]. *放射学实践*, 2021, 36(4): 458-463.

(收稿日期: 2022-06-22 修回日期: 2022-10-11)