

中文摘要

超声影像组学预测甲状腺微小乳头状癌中央区淋巴结转移的研究

目的:

根据可能预测颈部中央区淋巴结转移 (central lymph node metastasis, CLNM) 的超声 (ultrasound, US) 影像组学特征和临床风险因素建立一个用于术前预测甲状腺微小乳头状癌 (papillary thyroid microcarcinom, PTMC) 的 CLNM 的梯度提升决策树 (Gradient Boosting Decision Tree, GBDT) 模型, 并进一步评估其性能。

方法:

对吉林大学中日联医院甲状腺外科 2020 年 1 月至 2022 年 7 月收治的共 274 名 PTMC 患者进行了回顾性分析。患者按照 8: 2 的比例被随机分为训练队列和验证队列。开源软件 (ITK-SNAP, 3.8.0, www.itksnap.org) 中输入 PTMC 病灶的超声图像, 在超声图像中手动绘制病灶的感兴趣区域 (region of interest, ROI), 使用开源软件 Pyradiomics 提取其中的影像组学特征, 删除数值缺失的影像组学特征, 余特征中的异常数据使用中值进行填充, 然后通过最大最小归一化方法对原始数据进行预处理。WEKA 软件用于选择 CLNM 相关的影像组学特征。通过统计学方法筛选出与 CLNM 相关的临床危险因素。结合影像组学特征、临床危险因素, 通过 scikit-learn Python 库 (1.0.2 版) 建立 GBDT 模型, 并与超声报告的颈部淋巴结状态的诊断效能进行对比。通过 modeFRONTIER 软件对训练和验证队列的 GBDT 模型进行约束, 避免其发生过拟合。绘制受试者工作曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 并计算曲线下面积 (area under curve, AUC), 用于模型诊断性能的评估。应用 SHapley Additive exPlanations (SHAP) 实现 GBDT 模型全局和局部的可视化分析, SHAP 算法由 SHAP Python 框架 (0.41.0 版) 执行实现。通过绘制检测误差权衡 (Detection error tradeoff, DET) 曲线, 更准确地评估模型的判断性能, 并使用决策曲线来衡量不同阈值概率下的净收益, 以评估模型的临床实用性。

结果:

在训练队列中, 从每张原始超声图像中提取了 1034 个特征。删除了 52 个

无效特征，保留了 982 个有效特征。经 WEKA 软件筛选后，7 个影像组学特征与中央区淋巴结状态显著相关。经过学生 t 检验、卡方检验后，发现临床因素中性别（31.5% vs. 12.0%， $P<0.001$ ）、年龄（ 41.88 ± 9.66 vs. 46.94 ± 8.12 ， $P<0.001$ ）与 CLNM 显著相关，联合影像组学特征、性别、年龄、体重指数（body mass index, BMI）构建 GBDT 模型。GBDT 模型在训练队列和验证队列中的 AUC 值分别为 0.946（95%CI, 0.920-0.972）和 0.845（95%CI, 0.714-0.976），而单独的超声报告的淋巴结状态的 AUC 值分别为 0.583（95%CI, 0.508-0.659）和 0.582（95%CI, 0.430-0.736）。Delong 检验显示两者有显著性差异（0.946 vs. 0.583， $P<0.001$ ），验证队列显示类似的结果（0.845 vs. 0.582， $P<0.001$ ）。DET 曲线显示两个队列的曲线都集中在第三象限，说明其错误拒绝率和错误接受率都在较低水平，GBDT 模型的判别效能较好。SHAP 图提示性别、影像组学特征、46-55 年龄段、26-35 年龄段是模型的关键特征。决策曲线分析当阈值概率在 0.1 至 1.0 之间时，与全接受治疗或全不治疗相比，用 GBDT 模型预测 PTMC 患者的 CLNM 可使患者受益更多。

结论：

1. 基于超声影像组学和临床风险因素的 GBDT 模型可以预测 PTMC 患者的 CLNM，指导患者治疗的临床决策。
2. 基于超声影像组学和临床风险因素的 GBDT 模型在预测 PTMC 的 CLNM 方面优于传统超声。
3. 根据临床特征分析，青年男性 PTMC 患者更容易发生 CLNM。

关键词：

影像组学，中央区淋巴结转移，甲状腺微小乳头状癌，超声

Abstract

Ultrasound radiomics analysis to predict central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma

Objective:

To develop a Gradient Boosting Decision Tree (GBDT) model for preoperative prediction of central compartment lymph node metastases (CLNM) in papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) based on ultrasound (US) radiomics features and clinical risk factors that may predict CLNM, and to further evaluate its performance.

Methods:

A total of 274 patients with PTMC treated in the Department of thyroid surgery of China-Japan Union Hospital of Jilin University from January 2020 to July 2022 were analyzed retrospectively. Under the principle of random allocation, patients were divided into training cohorts and verification cohorts according to the ratio of 8:2. The US images of PTMC lesions were imported into the open-source software (ITK-SNAP, 3.8.0, www.itksnap.org), the region of interest (ROI) of the lesions was manually drawn in the ultrasound images. Using the open source software Pyradiomics to extract the radiomics features. The radiomics features with missing values were removed, and the abnormal data in the remaining features were filled with median. The raw data is then preprocessed by the maximum and minimum normalization method. Weka software is used to select CLNM-related radiomics features. Clinical risk factors associated with CLNM were statistically screened. The GBDT model was established by scikit-learn Python library (version 1.0.2) based on radiomics characteristics and clinical risk factors, and the diagnostic efficacy of cervical lymph node status reported by the US was compared. The modeFRONTIER software is used to constrain the GBDT model of the training and verification queues to avoid over-fitting of the model. Draw the receiver operating characteristic curve (ROC) and calculate the area under curve (AUC) for the evaluation of the diagnostic

performance of the model. SHapley Additive ExPlanations (SHAP) was used to implement global and local visual analysis of GBDT models, and the SHAP algorithm is implemented by the SHAP Python framework (version 0.41.0). Evaluate the judgment performance of the model more accurately by plotting the Detection error tradeoff (DET) curve, and use decision curves to measure net benefits at different threshold probabilities to assess the clinical utility of the model.

Results:

In the training cohort, 1034 features were extracted from each raw ultrasound image. 52 invalid features were removed and 982 valid features were retained. After screening by Weka software, seven radiomics features were significantly correlated with the status of central lymph nodes. After the student's t-test and chi-square test, gender (31.5% vs. 12.0%, $P < 0.001$), age (41.88 ± 9.66 vs. 46.94 ± 8.12 , $P < 0.001$) were among the clinical factors ($P < 0.001$) was significantly correlated with CLNM, and the GBDT model was constructed by combining radiomics characteristics, sex, age, and body mass index (BMI). The AUC values of the GBDT model in the training and validation cohorts were 0.946 (95% CI, 0.920-0.972) and 0.845 (95% CI, 0.714-0.976), respectively, while the AUC values for lymph node status reported by the US alone were 0.583 (95% CI, 0.508-0.659) and 0.582 (95% CI, 0.430-0.736), respectively. The Delong test showed a significant difference (0.946 vs. 0.583, $P < 0.001$) and the validation cohort showed similar results (0.845 vs. 0.582, $P < 0.001$). The DET curve shows that the curves of both cohorts are concentrated in the third quadrant, indicating that their false rejection rate and false acceptance rate are both at a low level, and the discriminant performance of the GBDT model is better. SHAP plots suggest that gender, radiomics characteristics, age 46-55, and age groups 26-35 are the key features of the model. Decision curve analysis When the threshold probability is between 0.1 and 1.0, the GBDT model is more beneficial to predict CLNM than all treated or untreated patients.

Conclusion:

1. GBDT model based on US radiomics and clinical risk factors can predict

CLNM in PTMC patients and guide clinical decisions on patients' treatment.

2. GBDT models based on US radiomics and clinical risk factors outperform traditional ultrasound in predicting CLNM in PTMC.

3. According to the analysis of clinical features, young male PTMC patients are more likely to develop CLNM.

Keywords:

Radiomics, Central compartment lymph node metastases, Papillary thyroid microcarcinoma, Ultrasound

目 录

第 1 章 引 言	1
第 2 章 文献综述	3
2.1 中央区淋巴结清扫的争议	3
2.2 传统影像学方法诊断中央区淋巴结转移	4
2.2.1 超声 (ultrasound, US)	4
2.2.2 计算机断层扫描 (computed tomography, CT)	4
2.2.3 其他	5
2.3 临床危险因素预测中央区淋巴结转移	5
2.3.1 影像特征	5
2.3.2 临床因素加影像特征	6
2.4 影像组学方法诊断中央区淋巴结转移	7
2.4.1 超声影像组学	7
2.4.2 CT 影像组学	8
2.5 展望	9
第 3 章 材料与方法	10
3.1 研究设计	10
3.2 研究对象	10
3.3 纳入排除标准	10
3.4 研究方法	12
3.4.1 超声图像采集	12

3.4.2	颈部中央区淋巴结状态的评估	12
3.4.3	感兴趣区域划分和影像组学特征提取	12
3.4.4	影像组学特征及临床危险因素筛选	12
3.4.5	模型建立和效能验证	13
3.4.6	模型可视化分析	13
3.4.7	统计分析	13
第 4 章	结 果	15
4.1	性别和年龄是 CLNM 的临床危险因素	15
4.2	共 7 个影像组学特征与 CLNM 相关	17
4.3	GBDT 模型诊断 CLNM 的效能较好	18
4.4	SHAP 可视化分析模型中各特征的权重	20
第 5 章	讨 论	22
第 6 章	结 论	26
	参考文献	27
	作者简介及科研成果	36
	致 谢	37

中英文缩略词对照表

缩略词	英文全称	中文全称
AJCC	American Joint Committee on Cancer	美国癌症联合委员会
AUC	Area under curve	曲线下面积
ATA	American Thyroid Association	美国甲状腺协会
BMI	Body mass index	体重指数
CI	Confidence interval	置信区间
CLND	Central lymph node dissection	中央区淋巴结清扫
CLNM	Central lymph node metastasis	中央区淋巴结转移
CT	Computed tomography	计算机断层扫描
DET	Detection error tradeoff	检测误差权衡曲线
GBDT	Gradient Boosting Decision Tree	梯度提升决策树
IBSI	Image Biomarker Standardization Initiative	图像生物标准化倡议
PTC	Papillary thyroid cancer	甲状腺乳头状癌
PTMC	Papillary thyroid microcarcinom	甲状腺微小乳头状癌
RAI	Radioactive iodine	放射性碘
ROC	Receiver operating characteristic curves	受试者工作曲线
ROI	Region of interest	感兴趣区域
Tg	Thyroglobulin	甲状腺球蛋白
TGAb	Anti-thyroglobulin antibodies	抗甲状腺球蛋白抗体

第1章 引言

全球癌症报告的资料表明,近年来甲状腺癌的发病率在全球范围内明显提高^[1]。在我国,甲状腺癌的发病率已经排名于肿瘤发病率的第7位,成为最常见的恶性肿瘤之一。其中,超过50%的新发病例确诊为甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC),增长显著^[2,3]。与甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)生物学行为相似,PTMC也易发生颈部淋巴结转移,其中最常累及中央区淋巴结^[4],文献报道PTMC中央区淋巴转移(central compartment lymph node metastases, CLNM)率约为30%-65%,最高可达82.0%^[5-8],淋巴结转移可能造成甲状腺癌的局部复发和远处转移^[9,10]。

根据美国ATA指南^[11]中的淋巴结清扫策略,对于伴有临床发现的CLNM的PTMC患者应接受甲状腺全切术并进行治疗性的中央区淋巴结清扫(compartment lymph node dissection, CLND)。而对于没有发现淋巴结转移的患者,行预防性的CLND是否合理,国内外研究没有形成共识。有研究显示行预防性CLND有助于疾病特异性生存率的提高,可以降低甲状腺癌局部复发率,还可用于指导术后RAI辅助治疗^[12-14],并提高复发风险评估的准确性^[15]。相反,在一些研究中,预防性CLND非但没有改善患者的长期预后情况,反而增加了患者喉返神经损伤、甲状旁腺损伤的风险^[16,17]。对于低危PTMC,有无淋巴结的转移也是其能否进行动态随访观察的重要参考指标^[11]。所以,术前准确识别CLNM对PTMC患者的治疗至关重要。

高分辨率超声(ultrasound, US)是PTMC患者颈部淋巴结状态评估的首选方法,但是超声对甲状腺癌中央区淋巴结转移诊断的敏感度低(20-60%)^[18,19],且易受到超声系统质量、操作者经验及气管、血管及周围组织影响的影响^[20]。细针穿刺细胞学检查对中央区淋巴结的评估基于超声对可疑淋巴结的筛选,对于微转移和隐匿转移,超声无法准确识别,故细针穿刺细胞学检查无法全面准确的评估CLNM。计算机断层扫描(computed tomography, CT)在组织和空间分辨力方面具有优势,但其对CLNM的诊断效能不足^[21,22],而且增强CT中造影剂的使用会影响患者术后放射性碘治疗(radioactive iodine, RAI)。因此,基

于影像学方法准确的术前评估 CLNM 仍然是一项挑战。

近年来,影像组学领域发展迅速,它基于医学标准成像,提取图像的高通量特征,发掘其中的深层信息。用于恶性肿瘤的精准诊治、预后及复发风险评估,以协助临床医生的医疗决策^[23, 24],基于超声图像的影像组学研究在 PTC 的诊断及术前对颈部淋巴结转移预测中表现出一定的潜力。但既往研究显示仅根据超声影像组学特征建立模型预测 PTC 患者的 CLNM,曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.705~0.805^[25, 26],根据临床危险因素预测 PTMC 患者的 CLNM, AUC 值也仅为 0.709~0.780^[27, 28]。单独基于超声图像影像组学特征或临床因素的研究的效果无法达到较高水平,两者结合可能会进一步提高模型的诊断性能。

因此,本研究的目的在于根据超声影像组学特征和可能预测 CLNM 的临床危险因素建立一个用于术前预测 PTMC 的 CLNM 的模型,并进一步评估其性能。

第 2 章 文献综述

甲状腺乳头状癌中央区淋巴结转移的诊断进展

近年来, 甲状腺癌作为最常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其发病率在全球范围内显著上升。在我国, 甲状腺癌也成为最常见的恶性肿瘤之一, 以每年约 20% 的速度迅速增长。甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 在甲状腺癌所有病理分型种占比最高^[29], 恶性程度相对较低, 但容易发生颈部淋巴结转移, 其中中央区淋巴结最常受到累及。中央区淋巴结转移 (central compartment lymph node metastases, CLNM) 是导致甲状腺癌局部复发的重要危险因素之一, 对于 PTC 患者, 是否常规进行预防性的中央区淋巴结清扫 (compartment lymph node dissection, CLND), 国内外尚未形成一致共识。因此, PTC 患者 CLNM 的精准预测对其治疗策略的选择和预后效果的判断至关重要。文章将对现有的 PTC 的 CLNM 的诊断方式的优势、局限及未来发展方向进行概述。

2.1 中央区淋巴结清扫的争议

中央区淋巴结清扫术即对包括气管前、喉前、气管食管旁的所有淋巴脂肪组织进行清扫, 清扫范围为: 两侧至颈动脉鞘的内侧缘, 上界为甲状软骨, 下界为胸腺。2015 版美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 指南中的淋巴结清扫策略指出, 对于 PTC 患者, 如临床发现 CLNM, 应进行甲状腺全切术及治疗性的 CLND。如没有发现淋巴结转移, 即 cN0 的患者, 是否需要预防性的 CLND 尚未形成共识。相比 ATA 指南, 我国指南对于中央区淋巴结的治疗方案相对积极, 原因在于约 1/3^[30] 的患者在术前影像学和术中快速病理检查时未发现 CLNM, 而是在预防性 CLND 后, 经过石蜡病理得以确诊, 而 CLNM 对患者疾病的临床分期以及术后治疗方案有较大影响。

对于直径 $\leq 1\text{cm}$ 的 PTC (即 PTMC) 患者, CLNM 更是其治疗方案选择的重要参考指标。各国指南对 PTMC 患者的治疗建议有所不同, 2015 年英国甲状腺协会和 ATA 指南指出, 对 T1 和 T2 或 cN0 的 PTMC 患者不进行常规预防性

CLND^[31]。这与中国和日本的指南有所不同。我国 2016 年版《甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识》指出，cN0 PTMC 患者可行预防性 CLND。日本 PTMC 管理特别小组的共识声明则认为，对于低风险的 PTMC 患者可以进行主动监测（AS）。但是，对于有淋巴结转移的患者，应进行手术治疗。有无淋巴结的转移也是其能否进行 AS 的重要参考指标。

综上所述，目前对 PTC 患者的 CLND 存在争议，术前准确识别 CLNM 对 PTC 患者的治疗具有十分重要的意义。

2.2 传统影像学方法诊断中央区淋巴结转移

2.2.1 超声（ultrasound, US）

高分辨率超声检查是评估颈部淋巴结性质的首选方法，相比于其他检查方式，其具备方便快捷、实时无创等优势。细点状钙化，囊性变，周边血管征象等超声特征均提示淋巴结转移。研究显示超声对侧颈淋巴结转移的诊断敏感性和特异性较高^[32]。但是，中央区淋巴结受胸骨遮挡，位置较深，同时在超声检查时受气管内气体干扰，回声紊乱，难以完全显示，无法准确全面的判断中央区淋巴结性质，研究显示敏感度低（20-60%）^[33, 34]，超声还易受到超声系统质量、操作者经验的影响^[35]，因此超声对 PTC 的 CLNM 的诊断价值有限。

超声造影和弹性成像是传统超声检查的重要补充，根据原发病灶的弹性评分和灌注情况判断淋巴结状态，在 CLNM 的诊断方面有一定价值，但相关研究的样本量较小^[36, 37]，其诊断效能需进一步研究。

2.2.2 计算机断层扫描（computed tomography, CT）

放射科医生根据大小、密度、形态、增强等 CT 特征对中央区淋巴结的性质进行评估，相比于超声检查，CT 检查的空间、软组织分辨率较高，并且可进行多平面图像重构，在评估 CLNM 方面具有一定优势。一项荟萃分析结果提示增强 CT 对 PTC 的 CLNM 的诊断敏感性和特异性优于超声^[38]。但研究^[39]发现增强 CT 在增加颈部阳性淋巴结的检出率方面效果较好，但对 CLNM 的检出率的增加效果不明显且主要发生在直径大于 1cm 的 PTC 患者中，这表明增强 CT 并不能提高 PTMC 患者 CLNM 诊断的敏感性。双能量 CT 和 CT 灌注成

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/827056032110006046>