

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2024.09.012

医学影像物理

## 瘤内瘤周超声影像组学预测乳腺浸润导管癌 Ki-67 状态

师琳, 钟李长, 谷丽萍

上海交通大学医学院附属第六人民医院超声医学科, 上海 200233

**【摘要】目的:**探讨瘤内联合瘤周超声影像组学在预测乳腺浸润导管癌 Ki-67 表达水平中的应用价值。**方法:**选取接受乳腺手术且病理证实的 300 例乳腺浸润导管癌患者进行分析, 其中包括 Ki-67 低表达组 (Ki-67<30%) 169 例和高表达组 (Ki-67≥30%) 131 例。选择二维超声图像上病变的最大截面来勾画感兴趣区域, 同时自动造形向外扩展 5 mm 获得瘤周区域, 提取瘤内和瘤周的影像组学特征。将本研究病例按 7:3 随机分组分为训练组 ( $n=210$ ) 和验证组 ( $n=90$ )。所有特征经过 Z-score 标准化、 $t$  检验、Pearson 相关系数及最小绝对收缩和选择算法进行特征筛选, 得到最佳特征组合; 最后利用随机森林 (RF) 模型进行乳腺浸润导管癌 Ki-67 表达水平的分类, 建立瘤内、瘤周以及瘤内联合瘤周超声影像组学模型, 借助接受者操作特征曲线评估模型对预测乳腺浸润导管癌 Ki-67 表达水平的诊断效能。**结果:**基于瘤内联合瘤周超声影像组学特征的 RF 模型在预测乳腺癌 Ki-67 表达状态方面表现更佳, 模型在训练组和验证组的曲线下面积分别为 0.899 (95%CI: 0.860~0.939) 和 0.832 (95%CI: 0.746~0.917), 优于瘤内或瘤周影像组学单一预测效能, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论:**基于瘤内联合瘤周超声影像组学特征构建的 RF 模型, 在预测乳腺浸润性导管癌 Ki-67 表达水平方面表现出良好的诊断效能, 有望作为一种非侵入性工具, 为乳腺浸润性导管癌的个性化治疗策略提供有用信息。

**【关键词】**乳腺癌; Ki-67 水平; 超声影像组学; 瘤内; 瘤周; 机器学习

**【中图分类号】**R737.9

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2024)09-1139-06

## Prediction of Ki-67 status in breast invasive ductal carcinoma using intratumoral and peritumoral ultrasomics

SHI Lin, ZHONG Lichang, GU Liping

Department of Ultrasound Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Abstract: Objective** To explore the application value of intratumoral and peritumoral ultrasomics in predicting the expression level of Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma. **Methods** A retrospective study was conducted on 300 patients who underwent breast surgery and were pathologically confirmed to be breast invasive ductal carcinoma, including 169 cases in low expression group (Ki-67<30%) and 131 cases in high expression group (Ki-67≥30%). The largest cross-section of the lesion on the two-dimensional ultrasound images was selected to delineate the region of interest which was automatically expanded outward by 5 mm to obtain the peritumoral area, and the intratumoral and peritumoral ultrasomics features were extracted. The patients were randomly divided into training group ( $n=210$ ) and validation group ( $n=90$ ) in a ratio of 7:3. All features were screened through Z-score standardization,  $t$  test, Pearson correlation coefficient and least absolute shrinkage and selection operator algorithm to obtain the optimal feature combination. Random forest (RF) model was used to classify the expression level of Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma, and 3 models (intratumoral, peritumoral and combined models) were established, whose diagnostic efficacies in predicting the expression level of Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma were evaluated using receiver operating characteristic curve. **Results** The RF model constructed based on the combination of intratumoral and peritumoral ultrasomics features performed better in predicting the Ki-67 expression status in breast cancer, with the AUC values of 0.899 (95%CI: 0.860-0.939) in training group and 0.832 (95%CI: 0.746-0.917) in validation group, demonstrating its superior diagnostic efficacy over the intratumoral and peritumoral radiomics alone

**【收稿日期】**2024-04-16

**【基金项目】**上海市浦东新区科技发展基金事业单位民生科研专项 (医疗卫生) (PKJ2023-Y52); 上海市第六人民医院院级科学研究基金 (ynhglg202407)

**【作者简介】**师琳, 住院医师, 研究方向: 超声医学及医学图像处理, E-mail: shilin\_love@163.com

**【通信作者】**钟李长, 硕士, 主治医师, 研究方向: 超声医学及医学图像处理, E-mail: tjuzhonglichang@163.com

( $P<0.05$ ). **Conclusion** A RF model constructed based on intratumoral combined with peritumoral ultrasomics features which has good diagnostic performance in predicting the expression level of Ki-67 in breast invasive ducts has the potential to serve as a non-invasive tool, providing useful information for personalized treatment strategy of breast invasive ductal carcinoma.

**Keywords:** breast cancer; Ki-67 level; ultrasomics; intratumoral; peritumoral; machine learning

## 前言

乳腺癌成为女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率持续增长,同时呈现出患病年龄趋向年轻化的趋势<sup>[1]</sup>。随着精准医疗技术的快速进步,肿瘤生物标志物在肿瘤患者的临床管理中变得越来越重要,其中,Ki-67作为一种细胞增殖标记物,在乳腺癌治疗决策中扮演着关键角色<sup>[2]</sup>,Ki-67的高表达通常意味着疾病的侵袭性增强、复发风险升高及预后较差<sup>[3]</sup>。目前,评估Ki-67的主要方法是免疫组化,这需要通过穿刺或手术获取组织样本,进而由病理医生通过视觉分析来评估<sup>[4]</sup>,但这种方法存在侵入性、耗时、结果不一致等缺点<sup>[5]</sup>。因此,开发一种无创的预测乳腺癌Ki-67表达水平的预测方法显得尤为迫切。影像组学提供一种可能的解决方案,其通过高通量分析数字图像中的大量定量特征,突破人类视觉的限制<sup>[6]</sup>,识别影像学特征与组织信息间的相关性,进而能够提升肿瘤生物学特征和预后评估的准确性,优化复杂的临床决策<sup>[7]</sup>。

既往研究主要关注肿瘤内部特征在超声预测Ki-67水平方面的作用,黄贵廉等<sup>[8]</sup>研究结果仅限于乳腺癌Ki-67表达水平与某些超声声像图特征成正相关,如病灶直径 $\geq 2$  cm、内伴有杆状或微小钙化、形态不规则、血流丰富等,在预测Ki-67的特异性、敏感性、准确率等方面具有局限性。然而,乳腺癌不仅由肿瘤细胞构成,还涉及间质细胞,瘤周区域内的相互作用同样影响肿瘤的发展<sup>[9]</sup>,如诱导细胞因子的释放,从而促进免疫抑制的微环境形成<sup>[10]</sup>。此外,水肿和血管生成等瘤周因素与肿瘤恶性程度相关<sup>[11]</sup>。且Ki-67的表达通常与上述乳腺癌肿瘤内异质性及肿瘤周围微环境相关<sup>[12]</sup>。因此,在影像组学分析中考虑瘤内和瘤周区域可能提高预测效能。

此研究通过基于超声的影像组学方法,结合瘤内和瘤周区域信息,建立一个随机森林(Random Forest, RF)机器学习模型来预测乳腺浸润导管癌中Ki-67的表达水平,从而促进个体化治疗策略的制定和预后评估。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性收集2020年1月~2024年1月上海交通大学医学院附属第六人民医院(临港院区)接受常规超声检查并且手术病理诊断为乳腺浸润导管癌的348例患者数据。纳入标准包括:(1)术前在本院接受常规超声检查且检查结果提示存在乳腺肿块的患者;(2)通过术后或穿刺病理确认为乳腺浸润导管癌;(3)所有患者术后都有免疫组化染色结果。排除标准为:(1)患者有穿刺史或接受过放疗;(2)同时患有其他恶性肿瘤;(3)缺少乳腺癌免疫组化资料;(4)超声图像质量差。8例患者有穿刺史、12例患者患有其他恶性肿瘤、10例患者缺少乳腺癌免疫组化资料及18例患者超声图像质量差被排除,最终300例患者被纳入此研究。通过计算机生成随机数方法将患者分为两组,70%(210例)被分配到训练组,剩下的30%(90例)则被分配到验证组。研究经上海交通大学医学院附属第六人民医院伦理委员会批准(伦理编号为2019-027)。

### 1.2 临床资料收集

收集乳腺浸润性导管癌患者的临床特征资料,包括年龄、肿瘤大小、肿瘤位置、手术病理结果。

### 1.3 免疫组织化学

采用免疫组织化学检测乳腺浸润导管癌生物标志物Ki-67的表达,Ki-67的阳性细胞比例 $\geq 30\%$ 为高表达、 $<30\%$ 为低表达<sup>[13]</sup>。

### 1.4 超声检查及感兴趣区域(ROI)勾画

在术前1周内,使用来自德国西门子医疗系统的ACUSON S2000超声仪器,探头检测频率为4~9 MHz,对所有患者进行乳腺常规超声检查。患者取仰卧位,对患者的乳腺目标肿瘤进行横切面、纵切面扫描。取肿瘤最大切面,在获得较好的二维图像质量基础上,图像以DICOM形式储存硬盘中。

两名超声医师分别在符合纳入标准的乳腺肿瘤二维超声图像上描绘乳腺肿瘤的轮廓,使用软件ITK-SNAP(版本3.8.0),勾画前不知晓病理结果。当两名医师勾画结果不一致时,请一名具有15年以上乳腺超声诊断经验的高级医生进行仲裁以统一结果。使用软件OneKey(<http://www.media.icu>)根据勾画的瘤内ROI的边界自动适形向外扩展5 mm,形成的周围区域即为瘤周ROI(图1)。

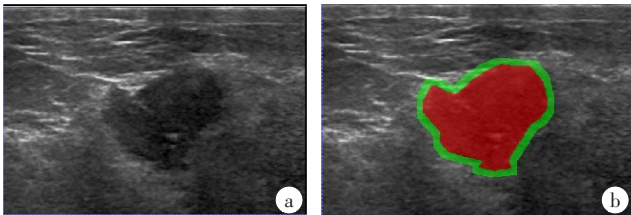


图1 乳腺肿瘤超声图像感兴趣区域(a)及瘤周5 mm(b)的勾画(红色表示瘤内区域,绿色表示瘤周5 mm区域)

Figure 1 Delineating region of interest (a) and peritumoral 5 mm (b) in ultrasound images of breast tumor, with intratumoral area in red and peritumoral 5 mm in green

1.5 影像组学特征的提取、筛选和影像模型构建

应用Pyradiomics软件包提取已勾画完成的ROI区域的超声影像组学特征,包含形态特征、纹理特征、强度特征、小波特征等。通过提取超声影像组学特征,并进行Z-score标准化处理,接着利用*t*检验、Pearson相关性分析和最小绝对收缩和选择算法(LASSO)进行特征筛选,再结合10倍交叉验证进行超参数筛选,最终构建了基于超声影像组学的最优特征模型RF模型,通过接受者操作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线评估超声影像组学模型的诊断效能。

1.6 统计学分析

特征筛选及预处理采用R软件(Version 3.6.0)进行统计分析。使用SPSS(26.0版,IBM,美国)进行数据统计分析。首先进行正态分布和方差齐性检验,如果数据符合正态分布,就进行两样本独立*t*检验;如果不符合正态分布,则使用Mann-Whitney *U*检验比较连续性变量。对于分类变量的比较,采用 $\chi^2$ 检验。同时,采用Delong检验(MedCalc软件,20.01版本)比较不同模型之间的差异,使用SPSS软件来评估筛选临床变量。使用Python(3.10版)执行Pearson相关性分析、Z-score标准化处理和LASSO回归分析。绘制预测模型ROC曲线,比较模型的准确率、曲线下面积(AUC)、敏感性、特异性、精确率、F1值等。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入300例乳腺浸润导管癌患者,其中外科手术病理证实存在Ki-67低表达病例共计169例,Ki-67高表达病例共计131例。训练组和验证组在临床特征上差异没有统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

2.2 影像组学特征的提取、筛选和影像模型构建

使用Pyradiomics软件包提取乳腺肿瘤超声图像的

表1 乳腺肿瘤患者临床信息

Table 1 Clinical information of breast tumor patients

| 临床特征            | 训练组(n=210)  | 验证组(n=90)   | $\chi^2/t$ 值 | P值    |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|-------|
| 年龄/岁            | 54.02±11.60 | 55.32±13.01 | 0.86         | 0.392 |
| 肿瘤最大径/mm        | 21.84±9.77  | 22.91±12.92 | 0.70         | 0.483 |
| 肿瘤位置<br>(左侧/右侧) | 118/92      | 43/47       | 1.79         | 0.181 |

瘤内超声影像组学特征1561个,其中包括一阶特征306个、形态特征14个、纹理特征1241个。经过Z-score、*t*检验、Pearson相关性分析、LASSO分析等步骤,最终确定了具有重要意义的14个瘤内超声影像组学特征(表2)。

表2 瘤内影像组学最佳特征

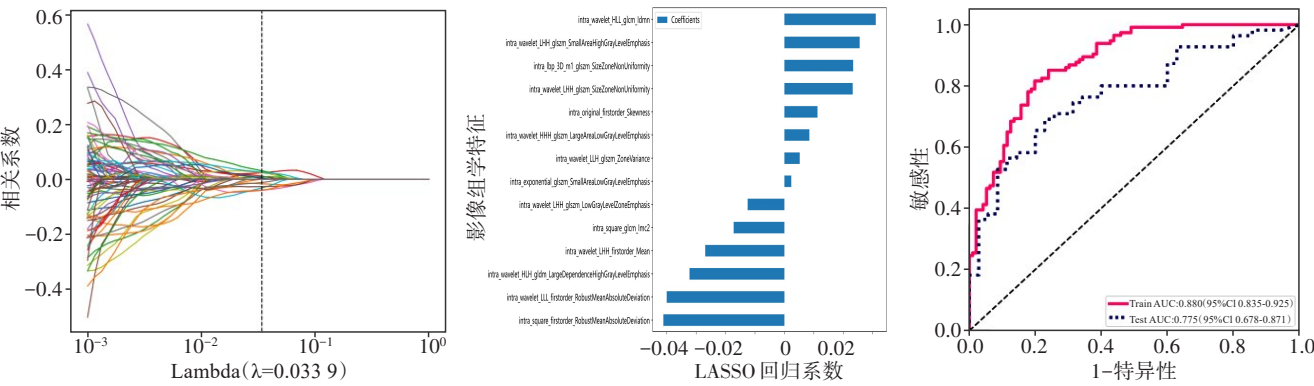
Table 2 Optimal intratumoral radiomics features

| 特征序号 | 瘤内影像组学特征名称  |
|------|---|
| 1    | exponential_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis       |
| 2    | lbp_3D_m1_glszm_SizeZoneNonUniformity                 |
| 3    | original_firstorder_Skewness                          |
| 4    | square_firstorder_RobustMeanAbsoluteDeviation         |
| 5    | square_glcmm_Imc2                                     |
| 6    | wavelet_HHH_glszm_LargeAreaLowGrayLevelEmphasis       |
| 7    | wavelet_HLH_gldm_LargeDependenceHighGrayLevelEmphasis |
| 8    | wavelet_HLL_glcmm_Idmn                                |
| 9    | wavelet_LHH_firstorder_Mean                           |
| 10   | wavelet_LHH_glszm_LowGrayLevelZoneEmphasis            |
| 11   | wavelet_LHH_glszm_SizeZoneNonUniformity               |
| 12   | wavelet_LHH_glszm_SmallAreaHighGrayLevelEmphasis      |
| 13   | wavelet_LLH_glszm_ZoneVariance                        |
| 14   | wavelet_LLL_firstorder_RobustMeanAbsoluteDeviation    |

构建瘤内超声影像组学RF预测模型预测乳腺浸润导管癌Ki-67的表达水平,此模型在训练组AUC值为0.880(95%CI:0.835~0.925),其准确率、敏感性、特异性、精确率分别为0.805、0.807、0.802、0.829,验证组的AUC为0.775(95%CI:0.678~0.871),其准确率、敏感性、特异性、精确率分别为0.711、0.673、0.771、0.822。见图2和表3。

提取了乳腺肿瘤周围5 mm超声影像的1561个特征,其中包括一阶特征306个、形态特征14个、纹理特征1241个。通过筛选的方法确定15个具有重要意义的瘤周最优特征(提取和筛选特征方法同上)(表4)。





a: LASSO 特征筛选系数随参数  $\log(\lambda)$  变化示意图      b: 瘤内特征的系数直方图      c: 瘤内预测模型训练集和验证集 ROC 曲线

图 2 瘤内影像组学特征筛选及模型构建

Figure 2 Intratumoural radiomics feature screening and model construction

表 3 特征组合模型的诊断性能

Table 3 Diagnostic performance of the combined model

| 模型           | 组别  | AUC(95%CI)         | 准确率   | 敏感性   | 特异性   | 精确率   |
|--------------|-----|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| 瘤内影像组学模型     | 训练组 | 0.880(0.835~0.925) | 0.805 | 0.807 | 0.802 | 0.829 |
|              | 验证组 | 0.775(0.678~0.871) | 0.711 | 0.673 | 0.771 | 0.822 |
| 瘤周影像组学模型     | 训练组 | 0.854(0.805~0.904) | 0.757 | 0.649 | 0.885 | 0.871 |
|              | 验证组 | 0.796(0.702~0.889) | 0.689 | 0.545 | 0.914 | 0.909 |
| 瘤内联合瘤周影像组学模型 | 训练组 | 0.899(0.860~0.939) | 0.819 | 0.895 | 0.729 | 0.797 |
|              | 验证组 | 0.832(0.746~0.917) | 0.778 | 0.764 | 0.800 | 0.857 |

表 4 瘤周影像组学最佳特征

Table 4 Optimal peritumoral radiomics features

| 特征序号 | 瘤周最佳影像组学特征名称                                    |
|------|---|
| 1    | exponential_glcml_dmn,                          |
| 2    | exponential_glcml_dn                            |
| 3    | exponential_glszm_GrayLevelNonUniformity        |
| 4    | exponential_glszm_SmallAreaEmphasis             |
| 5    | lbp_3D_m1_glszm_GrayLevelVariance               |
| 6    | lbp_3D_m1_glszm_SmallAreaEmphasis               |
| 7    | lbp_3D_m1_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis   |
| 8    | original_shape_MinorAxisLength                  |
| 9    | square_firstorder_InterquartileRange            |
| 10   | wavelet_LHH_glcml_ClusterTendency               |
| 11   | wavelet_LHH_glrml_ShortRunHighGrayLevelEmphasis |
| 12   | wavelet_LHL_glszm_GrayLevelNonUniformity        |
| 13   | wavelet_LLL_glcml_Idn                           |
| 14   | wavelet_LLL_glcml_InverseVariance               |
| 15   | wavelet_LLL_ngtdm_Contrast                      |

构建预测乳腺浸润导管癌 Ki-67 表达水平的 RF 模型。其训练组 AUC 值为 0.854 (95%CI: 0.805~

0.904), 准确率、敏感性、特异性、精确率分别为 0.757、0.649、0.885、0.871; 验证组 AUC 值为 0.796 (95%CI: 0.702~0.889), 验证组的准确率、敏感性、特异性、精确率分别为 0.689、0.545、0.914、0.909。见图 3 和表 3。

从每个患者的瘤内和瘤周区域共提取 3 122 个特征, 经过 Z-score、t 检验、Pearson 相关性分析、LASSO 分析等步骤, 最终确定使用 18 个非零系数的超声影像组学特征来构建瘤内联合瘤周超声影像组学预测模型, 其中包括 10 个瘤内和 8 个瘤周超声影像组学特征。瘤内联合瘤周超声影像组学 RF 预测模型在训练组的 AUC 值为 0.899(95%CI: 0.860~0.939), 准确率、敏感性、特异性、精确率分别为 0.819、0.895、0.729、0.797; 验证组的 AUC 值为 0.832 (95%CI: 0.746~0.917), 准确率、敏感性、特异性、精确率分别为 0.778、0.764、0.800、0.857。见图 4 和表 3。

### 3 讨论

Ki-67 表达水平与肿瘤恶性程度呈正相关<sup>[14]</sup>, 其表达水平与乳腺癌的侵袭性、类型、治疗效果及预后密切相关, 既往的一些研究也表明乳腺癌的超声图像特征与其病理组织学的良恶性变化存在一定关联

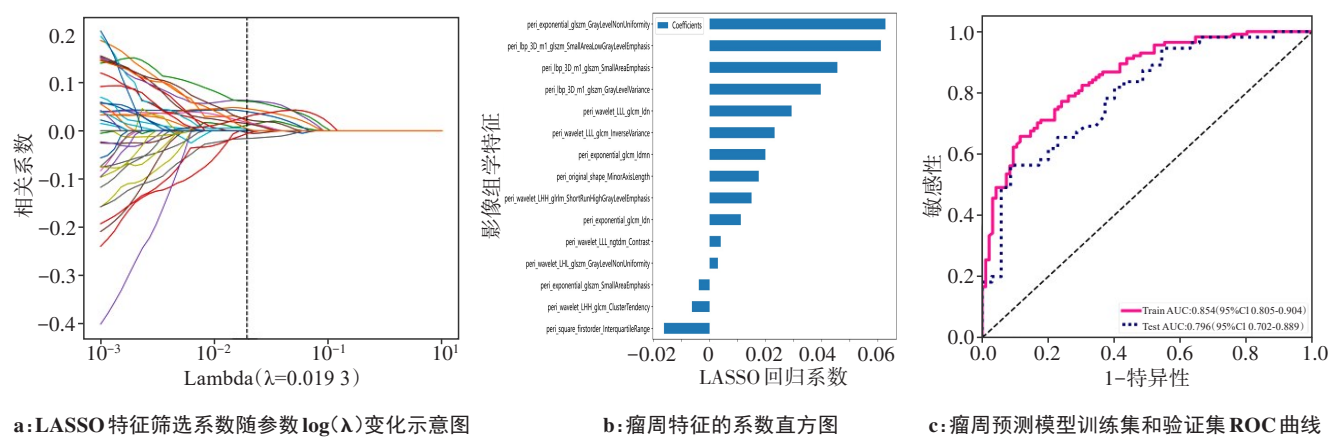


图3 瘤周影像组学特征筛选及模型构建

Figure 3 Peritumoral radiomics feature screening and model construction

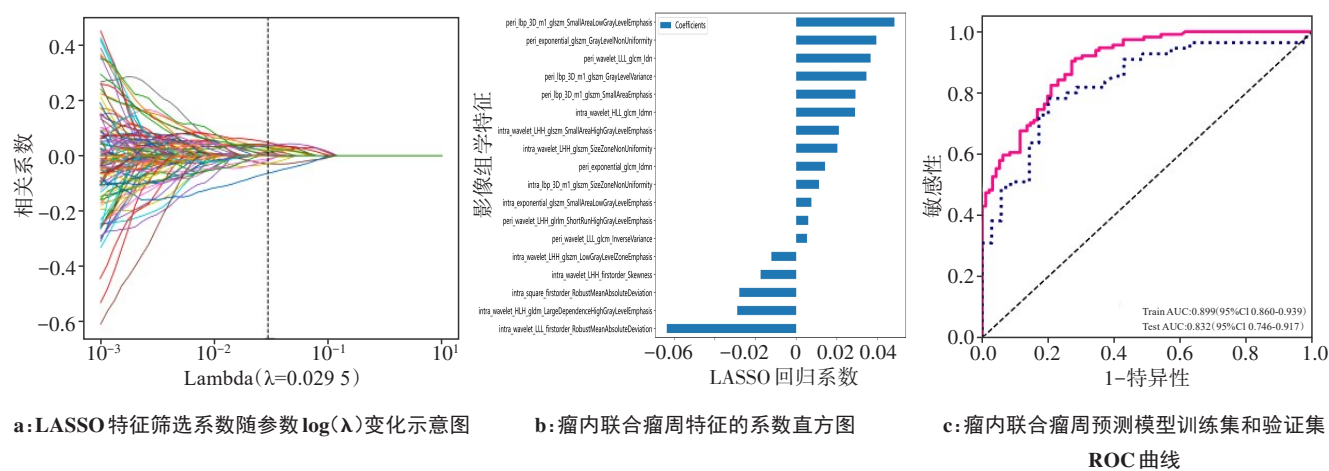


图4 瘤内联合瘤周影像组学特征筛选及模型构建

Figure 4 Screening of intratumoral combined with peritumoral radiomics features and model construction

性。在先前研究中发现微小钙化、血流显像分级呈富血供及发生淋巴结转移与Ki-67阳性率增高有关<sup>[15]</sup>,而储小爱等<sup>[16]</sup>研究发现肿瘤的最大直径、边界、声触诊组织定量及阻力指数是乳腺癌Ki-67高表达的独立危险因素,虽然每种病理亚型均有一些典型的超声图像特征,但这些特征也可能存在重合。因此,在临床实践中,需要一个准确、无创的预测因子来预测乳腺浸润性导管癌的Ki-67表达水平。

影像组学通过自动算法从ROI中提取大量的影像特征,提供一种稳定的、非侵入性的方法来反映病变的异质性,关键数据通过多种统计分析和数据挖掘方法进行<sup>[17]</sup>。影像组学在一定程度上促进了肿瘤异质性的定量评估,在临床应用中显示出巨大的优势<sup>[18]</sup>。基于放射组学领域的重大进展,研究主要集中在利用MRI来预测乳腺癌组织中的Ki-67水平<sup>[19-20]</sup>。相比之下,基于超声的影像组学特征对Ki-67表达水平预测仍相对较少。与MRI相比,超声成像具有显著优势,包括更广泛的可及性、成本效益、对重复检

查的适用性、优越的空间分辨率、实时可用性,以及没有特定患者情况的禁忌症。在既往的研究中,一些学者探索了超声影像组学在预测Ki-67水平方面的应用,虽然一些研究展现了令人鼓舞的成果,但其预测效能有限,AUC通常为0.7~0.8<sup>[21-23]</sup>。本研究从瘤内超声影像组学提取并筛选出的特征构建的预测乳腺浸润性导管癌Ki-67表达水平的RF模型中,在训练组的AUC值为0.880,验证组的AUC值为0.775,AUC与以上两项研究基本一致<sup>[21-23]</sup>。

然而既往研究多关注肿瘤内的影像特征,忽视了肿瘤周围区域的关键生物学信息,可能限制影像组学模型的预测准确性。乳腺癌瘤周区域可能包含重要的生物学信息,其中包括间质反应、淋巴管和血管的瘤周浸润、周围血管的生成<sup>[24]</sup>。这些信息的获取有助于更深入地了解乳腺癌的发展和扩散机制,Ki-67作为一种细胞增殖标记物,同样与乳腺癌的发展和扩散机制相关<sup>[2]</sup>。通过提取乳腺肿瘤的瘤周和瘤内超声影像组学特征并筛选出关键特征,筛选出10个瘤内和8个瘤周

超声影像组学特征,并建立瘤内联合瘤周的超声影像组学模型。在训练组中,该模型的AUC为0.899,在验证组中AUC为0.832,这两个数值均显著高于单一瘤内或瘤周模型( $P<0.05$ )。Klimonda等<sup>[25]</sup>利用超声影像组学特征构建的鉴别乳腺良恶性病变模型中,瘤内影像组学特征构建的模型AUC为0.83,低于瘤内联合瘤周超声影像组学特征模型的AUC(0.94)。此研究同样是基于瘤内和瘤周特征预测模型的AUC高于单独瘤内影像组学特征模型,原因可能为瘤周超声影像组学特征展现了一些与乳腺浸润性导管癌Ki-67表达水平相关的额外影像特征,而这些特征在瘤内超声影像组学特征难以展现。因此,瘤周影像组学特征的引入可以为Ki-67预测提供更全面和准确的信息,弥补瘤内影像组学特征的局限性。通过对瘤周影像特征的分析和应用,有助于提高乳腺浸润性导管癌Ki-67表达水平预测的准确性和可靠性。

此研究存在几个局限:第一,研究为回顾性研究,可能会导致选择性偏倚;第二,研究中超声图像为二维图像,缺乏肿瘤的其他维度特征。第三,研究为单中心研究,同时纳入的样本量较小,而影响预测模型的稳定性。第四,在分析瘤周区域时,本研究仅选择了瘤周5 mm的区域,未将瘤周5 mm以外的区域考虑进来,可能导致一些瘤周影像组学特征的丢失。

尽管存在这些局限,本研究模型在预测乳腺浸润性导管癌患者的Ki-67表达水平方面展现出了一致且可靠的性能,因此基于瘤内联合瘤周影像组学特征构建的RF模型可为乳腺浸润性导管癌患者的个性化治疗策略提供有用信息。

## 【参考文献】

- [1] 任晓燕,陶玉梅,金晓霞,等. 雄激素受体在不同分子分型乳腺癌中的表达及临床病理意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(1): 62-66.  
Ren XY, Tao YM, Jin XX, et al. Significance of AR expression in different molecular classification of invasive breast cancer[J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2020, 40(1): 62-66.
- [2] Mohamed HT, Gadalla R, El-Husseiny N, et al. Inflammatory breast cancer: activation of the aryl hydrocarbon receptor and its target CYP1B1 correlates closely with Wnt5a/b- $\beta$ -catenin signalling, the stem cell phenotype and disease progression[J]. J Adv Res, 2019, 16: 75-86.
- [3] Dani C, Gonçalves LK, Proença IT, et al. Effects of maternal grape juice intake on unfolded protein response in the mammary glands of offspring of high fat diet fed rat Dams[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2253.
- [4] Yankaskas CL, Thompson KN, Paul CD, et al. A microfluidic assay for the quantification of the metastatic propensity of breast cancer specimens[J]. Nat Biomed Eng, 2019, 3(6): 452-465.
- [5] Jiang XY, Jia HD, Zhang ZY, et al. The feasibility of combining ADC value with texture analysis of T<sub>2</sub>WI, DWI and CE-T<sub>1</sub>WI to preoperatively predict the expression levels of Ki-67 and p53 of endometrial carcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 11: 805545.
- [6] Li YP, Jiang JH, Lu JY, et al. Radiomics: a novel feature extraction method for brain neuron degeneration disease using <sup>18</sup>F-FDG PET imaging and its implementation for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: 1756286419838682.
- [7] Hu QY, Wang GJ, Song XY, et al. Machine learning based on MRI DWI radiomics features for prognostic prediction in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(13): 3201.
- [8] 黄贵康,陈智毅. 乳腺癌超声征象与分子标志物的相关性研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(1): 86-88.  
Huang GL, Chen ZY. Research progress of correlation between ultrasonic signs and molecular markers in breast cancer[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2021, 29(1): 86-88.
- [9] Chen FH, Fang JM. Benefits of targeted molecular therapy to immune infiltration and immune-related genes predicting signature in breast cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 824166.
- [10] Dong ST, Zhang Y, Guo XN, et al. Glutathione pulse therapy: promote spatiotemporal delivery of reduction-sensitive nanoparticles at the "cellular level" and synergize PD-1 blockade therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(27): e2202744.
- [11] Santucci D, Faiella E, Cordelli E, et al. The impact of tumor edema on T<sub>2</sub>-Weighted 3T-MRI invasive breast cancer histological characterization: a pilot radiomics study[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(18): 4635.
- [12] Egeland NG, Jonsdottir K, Lauridsen KL, et al. Digital image analysis of Ki-67 stained tissue microarrays and recurrence in Tamoxifen-Treated breast cancer patients[J]. Clin Epidemiol, 2020, 12: 771-781.
- [13] Xiang HY, Liu YH, Zhang H, et al. Clinicopathologic analysis of 722 breast cancer patients who MET the inclusion criteria of the TAILORx trial[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(24): 2914-2919.
- [14] Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, et al. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker[J]. Clin Chim Acta, 2019, 491: 39-45.
- [15] 钟李长,谷丽萍,马方,等. 乳腺浸润性导管癌超声声像图特征与ER、PR、Ki-67阳性率的关系研究[J]. 肿瘤影像学, 2019, 28(1): 13-16.  
Zhong LC, Gu LP, Ma F, et al. Correlation between ultrasonographic features and positive rates of ER, PR and Ki-67 in breast invasive ductal carcinoma[J]. Oncoradiology, 2019, 28(1): 13-16.
- [16] 储小爱,胡爱丽,汪璐莉,等. 多模态超声特征结合机器学习可预测乳腺浸润性导管癌中Ki-67的表达水平[J]. 分子影像学杂志, 2024, 47(2): 157-162.  
Chu XA, Hu AL, Wang JL, et al. Value of combining multimodal ultrasound features with machine learning to predict high expression of Ki-67 in breast infiltrating ductal carcinoma [J]. Journal of Molecular Imaging, 2024, 47(2): 157-162.
- [17] Fan YH, Jiang SZ, Hua M, et al. Machine learning-based radiomics predicts radiotherapeutic response in patients with acromegaly[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 588.
- [18] Fan SX, Cui XN, Liu CL, et al. CT-Based radiomics signature: a potential biomarker for predicting postoperative recurrence risk in stage II colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 644933.
- [19] Fan M, Yuan W, Zhao WR, et al. Joint prediction of breast cancer histological grade and Ki-67 expression level based on DCE-MRI and DWI radiomics[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2020, 24(6): 1632-1642.
- [20] Ma W, Ji Y, Qi L, et al. Breast cancer Ki-67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features[J]. Clin Radiol, 2018, 73(10): 909.e1-909.e5.
- [21] Zhu YP, Dou YP, Qin L, et al. Prediction of Ki-67 of invasive ductal breast cancer based on ultrasound radiomics nomogram [J]. J Ultrasound Med, 2023, 42(3): 649-664.
- [22] Wu JF, Fang QQ, Yao JC, et al. Integration of ultrasound radiomics features and clinical factors: a nomogram model for identifying the Ki-67 status in patients with breast carcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 979358.
- [23] Liu JJ, Wang XC, Hu MS, et al. Development of an ultrasound-based radiomics nomogram to preoperatively predict Ki-67 expression level in patients with breast cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 963925.
- [24] Liu CL, 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.
- [25] Klimonda Z, Karwat P, Dobruch-Sobczak K, et al. Breast-lesions characterization using quantitative ultrasound features of peritumoral tissue[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7963.

(编辑:薛泽玲)