

综 述

影像组学在乳腺癌诊断及预后的应用进展*

黄金叶子 黎英姿 周 雯*
北京大学深圳医院医学影像科
(广东 深圳 518000)

【摘要】乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，为仅次于肺癌的第二大癌症相关死亡原因。它的诊断和筛查通常是通过不同的成像方式进行的，例如乳房X线摄影，磁共振成像和超声检查等等。然而，多种成像方式均有其局限性，比如乳房X线摄影中当乳腺为致密型腺体时对病变的遮蔽作用；超声成像技术不能识别病灶中的钙化成分等，在区分恶性肿瘤与良性病变方面其敏感性和特异性有限。为了进行进一步明确诊断，患者通常常常需要接受痛苦且昂贵的活检。在这种情况下，影像组学应运而生，并在肿瘤学领域日益发展，尤其在早期乳腺癌的诊断中，以改善癌症的诊断，预后和治疗。影像组学从多个医学成像模式中进行深度挖掘，定量的提取海量特征，识别肉眼不可见的图像特征，从而显着加强了医学像识别能力和预测潜力。本篇综述的范围是提供近3-5年来放射组学在乳腺癌诊断和预后的临床决策支持系统发展中的应用和局限性。

【关键词】影像组学；乳腺癌；组学特征；综述
【中图分类号】R737.9
【文献标识码】A
【基金项目】广东省医学科研基金：乳腺癌X线深度学习数据及高风险预警研究 (B2021369)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.03.060

Advances in the Application of Radiomics in the Diagnosis and Prognosis of Breast Cancer*

HUANG JIN Ye-zi, LI Ying-zi, ZHOU Wen*.

Imaging Center, ShenZhen Hospital Affiliated to Peking University, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignant tumor in women and the second leading cause of cancer-related death after lung cancer. Its diagnosis and screening are usually performed using different imaging modalities, such as mammography, magnetic resonance imaging and ultrasound. However, various imaging methods have their limitations, such as the screening effect on lesions when the breast is a dense gland in X-ray mammography; The ultrasound imaging technique cannot recognize the difference of the calcification in the lesion and has limited sensitivity and specificity in distinguishing malignant tumors from benign lesions. Patients often have to undergo painful and expensive biopsies to make a definitive diagnosis. In this context, radiology has emerged, especially in the diagnosis of early breast cancer, to improve the diagnosis, prognosis and treatment of cancer. Radiomics is an in-depth mining of multiple medical imaging modes, quantitative extraction of massive features, and identification of image features invisible to the naked eye, thus significantly enhancing the ability of medical image recognition and prediction potential. The scope of this review is to provide the application and limitations of radiometrics in the development of clinical decision support systems for breast cancer diagnosis and prognosis over the last three to five years.

Keywords: Radiomics; Breast Cancer; Radiomic Features; Review

1 介 绍

乳腺癌为目前已知世界范围内女性最常见的癌症之首，并位于癌症相关死亡原因的第二位^[1]。尽管如此，但40岁以下妇女患乳腺癌其实并不常见^[2]，所以乳腺癌的早期诊断和预后预测来得尤为重要，通常通过多种医学/诊断成像方法实现^[3]。乳腺癌的早期诊断得益于乳腺癌X线筛查的普及^[4]，包括全数字化钼靶摄影(FFDM)、X线数字断层摄影(DBT)，其次为常规超声检查及核磁共振检查技术。

由于临床、技术及人为因素的影响，例如在乳腺X线检查中，致密型腺体对病灶遮蔽作用，在乳腺MRI检查中，受检查成本高、磁场不稳定、月经周期等影响等^[5]；其次，由于经验差异、感知差异，各放射科医师的诊断结果相差较大且耗时，为了满足工作量要求，并以快速、高质量的报告呈现仍然是我们所追求的目标，所以提高过程效率是非常有必要的^[4]。

因此，影像组学概念的提出，为我们提供了这样的可能性：大大缩短乳腺癌诊断时间；提高诊断精确度；减少不必要的有创检查程序；指导预后、监测复发，评估转移情况等，为乳腺癌的临床决策，尤其在定制个性化治疗方案提供了有效的参考依据^[6]。

2 影像组学的工作流程

影像组学是当今生物医学领域的一个快速发展的研究领域，旨在对医学图像放射特征进行定量、高通量、可重复性的提取，其提取的放射组学特征为肉眼不可见的病变和组织的特征(如肿瘤异质性、形态、纹理等)，可以单独或结合组织学、基因组或蛋白质组学数据，以解决一系列的临床相关问题^[7]，描述纹理的术语有粗糙度，平滑度等，但描述数字数据则使用纹理分析这种方法来描述其中的信息内容^[8]。影像组学工作流程主要分为如下步骤^[3, 7, 9, 10]：高质量标准化图像的获取；感兴趣区域的识别；图像分割；建立数据库；分类器建模及数据共享。

3 影像组学在乳腺癌分类的诊断价值

多项研究表明影像组学在对乳腺良恶性病变的鉴别、不同组织病理学类型、分级、分期等乳腺癌诊断中具有临床提示意义^[6, 9, 11]。

3.1 应用于良恶性病变的鉴别 Ning Mao^[12]等人通过影像组学对乳腺X线影像进行提取和量化，证实了影像组学对乳腺良、恶性肿瘤具有良好的鉴别诊断能力。研究采用四种机器学习算法构建预测模型，分别为支持向量机、logistic回归、K-NN分类器和朴素贝叶斯分类器，具有比以往研究模型具有更高的准确性、特异性和敏感性，并证实logistic回归在本次研究中的识别性能最佳，基于乳腺X线检查这一前提，可提高有经验的放射科医师诊断性能，为评估恶性病变做出有益补充。近来，Li^[13]通过多示例学习，对乳腺X线进行最大值池化和特征融合的平均值池化完成全图的分类，并证明了引入良性肿块信息可以对恶性肿块的判别结果有较大提升。

【第一作者】黄金叶子，女，住院医师，主要研究方向：乳腺、骨肌影像学诊断。E-mail: 649971065@qq.com

黎英姿，女，住院医师，主要研究方向：乳腺、骨肌影像学诊断。E-mail: 2322419937@qq.com

174 【通讯作者】周 雯，女，副主任医师，主要研究方向：乳腺诊断学与人工智能。E-mail: 798380277@qq.com

最近有研究证明了以超声成像和数字乳腺断层合成(DBT)的结合的方式,从中提取的放射学特征在区分良、恶性病变方面具有诊断价值。Tagliafico^[14]等在致密型腺体的患者中提取组学特征,发现在癌性组织和正常乳腺组织之间有3种主要组学特征显著差异,分别为能量、熵和相异度。同时该研究也证实上述功能不能单独用于乳腺癌的诊断(AUC 56.7%)。并且,乳腺X线照相术,超声检查和DCE-MRI的结合使用也逐渐运用于乳腺癌的诊断中^[15]。

Whitney等^[16]人通过另一项基于一个大型乳腺核磁共振数据库的研究表明,通过使用定量放射组学特征,可提高鉴别良性病变和Luminal A型乳腺癌的准确性。对212个良性病变与296个Luminal A型乳腺癌提取38个组学特征,得出AUC仅最大线性尺寸为0.797,而包括大小特征和排除大小特征的特征选择方案的AUC值分别为0.846和0.848^[17]。几种模型或放射学分类器可通过变化但可接受的AUC值(0.842-0.851)准确地区分良恶性病变。在区分良性和恶性的临床任务中病变和Luminal A型乳腺癌是一种使用此处描述的特征进行放射学标记的方法,从MR图像中定量提取,显著提高了鉴别良性病变与Luminal A型乳腺癌的能力。此次研究另一发现是,从分类中排除与大小相关的特征会导致放射学特征在AUC方面等效于使用所有特征的放射学特征,在实际影像诊断工作中放射科医师对病变大小的常规视觉评估中是非常重要的,因此这一发现值得引起我们注意。另外,为了通过病变周围组织来实现对大型肿块的自动检测并评估诊断的准确性,Zhuo^[18]等人使用ResNet50进行深度学习,使用每种模型计算恶性概率(阈值0.5)进行诊断,将肿瘤以最小的包围盒以及1.2、1.5、2.0倍放大的包围盒进行输入,对于每个病灶的诊断其准确性分别为91%(最小)、84%(1.2倍)、73%(1.5倍)和73%(2.0倍),证实了使用包含近端周围组织的最小包围盒作为输入的精度更高。针对在影像学检查中定义为良性的乳腺肿块(尤其是BI-RADS 3类的肿块),为避免患者进行不必要的活检和手术^[19],Vogl^[20]等人结合了动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI)、弥散加权成像(DWI)和18-F脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(18F-FDG PET),提取其纹理特征对乳腺结节良恶性进行鉴别。研究中对良性和恶性病变的检出率分别为83.3%和100%,按区域进行分类的表现接收器工作特性分析时的AUC值为0.978,灵敏度为0.946,特异性为0.936。DWI和FDG PET提供的信息可帮助提高DCE-MRI的分割效果,但不会提高分类性能。而对病变分类的价值最大的是动力学和联合时空纹理特征,18F-FDG-PET对形态特征的预测性较差。故mpPET / MRI凭借其功能、分割和分类的优越性可以作为一种新颖的评估方法,帮助探索不同的模式、功能及其对乳腺病变的检测和分类的作用。

上述研究主要不仅体现影像组学在乳腺良、恶性特征的诊断价值,而且还降低了可疑乳腺癌的假阳性诊断率,并有效避免了不必要的有创检查及手术。

3.2 对肿瘤类型和分级的鉴别 在过去的几年里,放射组学已经被证明是一种解码肿瘤表型、评估肿瘤侵袭性、激素受体状态与肿瘤等级等无创性方法^[21-22],将放射组学作为成像和活检之间的一个步骤,可以完全改变确定特定基因型的准确性^[23]。

Marino等^[24]通过分别调查和比较乳腺X线(CEM)与增强核磁共振(DCE-MRI)对于乳腺癌影像组学分析对原发性乳腺癌的潜力(包括浸润性,激素受体状态和肿瘤分级),对浸润性和非浸润性乳腺癌的分类准确率分别为92%(CEM)、90%(DCE-MRI);HR+VS. HR-乳腺癌分别为95.6%(CEM)、82.6%(DCE-MRI);低级别G1、G2和高级别G3浸润性癌分别为77.8%(CEM)、77.8%(DCE-MRI),并证实了两者均能体现无创性评估肿瘤的侵袭性,激素受体状态和肿瘤等级等情况,并且可用CEM替代MRI检查。在影像组学分割图像这一环节中,通常使用的是手动分割、半自动分割及自动分割,为了缩小手动分割和半自动分割的操作时间和图像判断主观因素带来的结果差异,同时为了评估影像组学对乳腺癌肿瘤亚型的预测能力,Demircioglu等^[25]提出一种基于感兴趣的体积(VOI)进行值域化提取组学特征方法,对98例基于乳腺MRI诊断为BI-RADS 5、6的未经治疗患者进行组学特征的提取并分析,证实了该方法对预测分子亚型,激素受体状态, Ki67/

HER2的高表达状态^[26],淋巴结转移和淋巴管受累程度以及分级分子亚型,患者的分级等方面均能与现有研究具有程度相当的准确度,且该方法快速、临床可重复高。

Leithner, D.^[27]等在高b值的DCE-MRI图像与其ADC图像上手动分割病变,并进行定量的特征提取可以评估乳腺癌受体状态和分子分型,具有较高的诊断准确性,且证实了ADC图上进行乳腺肿瘤分割能获得更好的准确率。La Forgia D^[28]等人,通过对比增强乳腺x线成像(CESM)14个放射学特征的分析处理,获得了鉴别ER+ / ER-, PR+ / PR-, HER2+ / HER2-, Ki67+ / Ki67-, 高等级/低等级和TN / NTN的结果,并在区分HER2+ / HER2-(90.87%), ER+ / ER-(83.79%)和Ki67+ / Ki67-(84.80%)方面获得了最高的性能。同样基于比增强乳腺x线成像(CESM), Marino^[29]以共现矩阵+一阶直方图/互信息的方法区分G1、G2、G3浸润性癌的准确性为90%,无浸润性癌几乎为100%。Ma^[30]等人发表开发了三种能够区分不同癌症亚型的二元分类器:三阴性与非三阴性,富含HER2的与非富含HER2的以及管腔内(A+B)与非管腔肿瘤的分类准确率更高(79.6%)。Huang等^[31]在放射学框架中使用¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)正电子发射断层扫描(PET)和MR图像来区分乳腺癌的表型。特别是,他们使用正则化逻辑回归(具有重复的嵌套交叉验证)来表明PET衍生的一阶统计量和GLCM纹理特征能够区分乳腺癌中的肿瘤等级。对于超声影像组学, Li等^[32]利用多模态超声成像(B型超声成像,剪切波弹性成像和对比增强的US成像),通过自举聚合属性组学特征分析与多模态US图像相结合的方法,提高了组学特征的使用效率,在临床中准确诊断乳腺肿瘤。

上述研究可表明影像组学通过使用不同的成像方式在分解乳腺癌亚型、分期和受体状态等方面具有巨大诊断价值。

4 影像组学对乳腺癌的预测价值

在预测对治疗的反应和复发风险方面,不同的研究已将放射学方法整合到提高乳腺癌预后的准确性中^[33]。且越来越多的研究发现放射组学特征是潜在基因表达模式、治疗反应、复发、患者生存和其他临床和病理结果的预测标志物^[23]。

在既往大多数研究中表明肿瘤基质比率(TSR)是大多数实体瘤中重要的预后生物标志物^[34],总体基质含量高往往可提示较差的预后,在乳腺癌中,一些研究表明三阴性乳腺癌的不良预后与高间质相关,但是雌激素受体(ER+)疾病的结果却有些矛盾可以预测侵袭性三阴性乳腺癌的预后^[35]。Millar^[36]等使用QuPath软件,通过计算机图像分析和机器学习算法,证实了这一观点,TSR可作为乳腺癌新的预后指标,且高间质是一种有利的预后特征,可能反映了较低的分级和有利的组织学类型。

4.1 对新辅助化疗反应的预测 新辅助化疗(NAC)是最常见的乳腺癌术前治疗方法,对新辅助全身治疗的反应是预测结果和选择最佳辅助治疗的最重要因素^[37],然而,能达到病理完全缓解(pCR)的患者却不足1/2^[6],病理完全缓解(pCR)的定义是手术切除时乳房或腋窝淋巴结无残留浸润性癌^[38,39]。影像组学能够量化肿瘤内部的异质性,并且可能改善乳腺癌NAC反应评估^[40]。

Bitencourt^[41]等人基于MRI的临床和放射学特征以及机器学习,来评估接受NAC的HER2过表达乳腺癌患者中HER2表达水平,发现MRI特征与NAC后HER2表达水平和病理反应的差异相关,预测HER2异质性的模型的MRI参数(两个临床参数,一个组学参数),灵敏度为99.3%,特异性为81.3%,诊断准确性为97.4%。预测pCR模型的MRI参数(两个临床参数,四个放射学参数),灵敏度为86.5%,特异性为80.0,诊断准确性为83.9%。证实可预测NAC后过度表达HER2的乳腺癌患者的pCR,并当机器学习模型同时包含临床和放射MRI参数时,可以达到最佳准确性。Drukker等人^[42]表明DCE-MRI功能能够预测具有浸润性淋巴结和接受NAC后淋巴结状态的患者的NAC反应。作者发现,在接受NAC前LN功能能够预测pCR(AUC: 82%)和NAC后LN状态(AUC: 72%)。有一项基于18F-FDG PET/CT检查并接受NAC治疗的患者的研究。Antunovic等人^[43]利用LIFEx软件对PET图像上的原发病灶,提取一阶、二阶和高阶成像特征,用多元logistic回归

模型分析这些参数与NAC的关系,所有模型均提示与pCR的相关性(AUC值为0.70~0.73)HER2+和三阴性乳腺癌的患者比luminal型的患者更有可能发生NAC pCR。虽然pCR率能够在短时间内评估HER2过表达乳腺癌患者对NAC的敏感性,但它不能代替长期生存率的评估^[44],在本研究中,LI等^[45]利用增强MRI图像计算新的序列纹理特征随时间点的变化,确定基于增强MRI的影像组学评分可作为一种潜在生物标志物,用于对NAC治疗的HER2阳性浸润性乳腺癌患者无病生存率(DFS)进行风险分层,有助于定制个性化治疗策略。

4.2 对全身复发的预测 近年多项研究表明,影像组学也可有效用于对乳腺癌全身复发的预测,尤其为三阴性乳腺癌(TNBC),其总体4年生存率为77.0%,低于其他亚型的总生存率^[46]。Koh等通过乳腺磁共振成像(MRI)的三维组学特征作为预测三阴性乳腺癌(TNBC)全身复发的预后因素,建立了预测系统性复发的临床和Rad模型,并证实预测TNBC全身复发的Rad模型c指数明显高于临床模型,虽然在外验证并没有显示Rad模型优于临床模型。Chitalia等^[47]针对浸润性乳腺癌患者的术前DCE-MRI生成信号增强比(SER)图,从中提取60个纹理和形态的放射组学特征进行无监督的分层聚类,识别肿瘤异质性的内在表型。在发现队列中发现了低、中、高三种显著的异质性表型($P<0.01$)。Kaplan-Meier曲线显示各表型间无复发生存率(RFS)差异有统计学意义($P<0.05$)。放射学表型对预测RFS有较大的预测价值($c=0.73$)。证实初诊时乳腺癌肿瘤异质性的内在影像表型可预测10年复发。Drukker等^[48]使用ACRIN 6657动态对比增强MRI图像子集,自动计算治疗前和治疗早期检查的最大强化肿瘤体积(METV),分析评估METV在预测复发任务中的表现,自动计算的METV的性能与ACRIN 6657研究中描述的半手动模型不相上下(已发表的C-统计0.72[0.60; 0.84]),证实了基于MRI的放射组学能够预测乳腺癌新辅助化疗“早期”的无复发生存率。另外Huang等^[31]已经使用18F-FDGPET和MR图像来提取乳腺癌预后的放射学特征,并通过弹性网络Logistic回归的方法,证明了PET和MR放射组学预测1年和2年的无复发生存率(AUC分别为75%、68%)。最后,Kontos等^[49]人最近证明,放射组学能够识别乳房X线摄影实质复杂性的表型,这对确定乳腺癌的危险因素是非常有价值的。

4.3 对远处转移的预测 最近多项研究还表明,影像组学还能准确识别早期乳腺癌患者的腋窝淋巴结(ALN)受累情况,对于确定合适的腋窝治疗方案,从而避免不必要的腋窝手术和并发症是很重要的。Zheng等^[50]在乳腺癌常规超声成像和剪切波弹性成像的基础上,利用深度学习放射组学(DLR)在早期乳腺癌患者术前预测ALN状态,证实了可预测是否存在腋窝淋巴结转移,AUC值为0.902(95%可信区间:0.843, 0.961),亦证实了可预测腋窝病变转移的数量,AUC值为0.905(95%CI: 0.814, 0.996)。同样基于超声成像,等人的研究阐述了研究中的神经卷积神经网络(CNN)、放射组学模型结合瘤内和瘤周区域在预测乳腺癌ALN转移方面显示出良好整体性能,并在瘤周联合区域上的AUC均明显优于瘤内或瘤周区域的AUC($P<0.05$)。Yu等^[51]人还基于MRI的机器学习提出一种新的个性化临床决策列线图,可用于预测腋窝淋巴结转移、状态和无病生存率(DFS),根据提取的放射组学特征确定了临床放射学标准图预测了开发和验证队列中的ALNM(AUC分别为0.92和0.90),无病生存率(DFS)受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为0.89和0.90,证实临床的价值有利于对早期乳腺癌患者个体化选择手术进行干预,从而指导临床决策。另外,^[52]等人还综合临床危险因素和数字乳腺摄影(MG)图像的放射组学特征,建立乳腺癌腋窝淋巴结(ALN)转移的放射组学列线图,其对转移性淋巴结的检测(原始队列和验证队列中的AuC分别为0.883和0.863)优于独立的临床特征(原始队列和验证队列中的AuC分别为0.707和0.657)和放射组学特征(原始队列和验证队列中的AUC分别为0.876和0.862)。

影像组学不仅能准确识别早期乳腺癌患者的腋窝淋巴结(ALN)转移情况,还能在肉眼可见之前及早发现肺转移,Qi等^[53]则进行了一项研究,探究在乳腺癌患肺转移前期肺CT图像中是否存在组学特征,在转移区域中提取了33个组学特征,并与转移

前病灶的核磁共振图像(MR)以及对侧非转移区域(NMR)及正常对照组(CG)进行对比,证实在MR与NMR,MR与CG组几乎所有的放射学特征均存在明显差异,转移组的5个特征与肿瘤的生长之间存在显著的相关性,而非转移组则没有,故特征运行百分比有望成为肿瘤细胞向肺组织微浸润的图像替代标志。

总体而言,通过使用放射组学,多项研究表明了组学在对乳腺癌早期患者,可获得人眼无法识别的补充数据,这在乳腺癌的预后中尤其有用。

5 影像组学目前的局限性

Radiomics作为今年来最具有潜力的研究领域之一,现在世界范围已涌现大量研究成果,但在在科研文献之外的实际临床工作中,却鲜有对这些技术进行广泛的临床实践以临床为基础的评估^[9],亟待解决的问题主要有:影像组学的基本概念还尚未对放射科医生广泛普及;缺乏图像的标准化,无法对不同的图像之间进行精确的对比;缺乏对特征可重复性提取的系统;可供外部验证的数据共享十分有限;大部分影像组学的文献为回顾性研究,样本量较小,仍需要更大规模,高质量的前瞻性研究来验证此类研究的结果,此外,涉及到手动分割图像的步骤耗时较长,操作者的视觉主观差异等。且放射学研究的整体科学质量仍不足,特别是在特征可重复性方面、临床效用分析和开放科学类别方面,使用TRIPOD声明可以改善陈述研究目标,对结果,样本量和数据类别缺失的盲目评估^[54]。

6 结论

影像组学是一个新兴的研究领域,旨在从医学图像中提取海量特征^[55],如乳腺x线摄影(MG)^[52,56]、超声(US)^[57-60]、计算机断层扫描(CT)^[53]和磁共振成像(MRI)^[18,44,45,55,61-65]等多种成像方式,协同临床信息和深度学习方法的结合在乳腺癌研究中变得越来越普遍,该方法不仅可以在乳腺癌早期识别恶性病变、区分肿瘤分类、分级,还可以用于预测预后情况,所以,影像组学分析的重要优势在于,它是一种直接从临床医学图像上鉴别肿瘤的无创性的检查方法,并有望成为临床实践工作中临床决策的有益补充,对于改善患者生活质量均有不可替代的价值。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] MENES T, SELLA T, CHODICK G. Time to cancer diagnosis in young women presenting to surgeons with breast-related symptoms: A population-based cohort study[J]. Journal of women's health (2002), 2020, 29(4): 493-502.
- [3] VALDORA F, HOUSAMI N, ROSSI F, et al. Rapid review: radiomics and breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(2): 217-29.
- [4] TRAN W T, SADEGHI-NAINI A, LU F I, et al. Computational radiology in breast cancer screening and diagnosis using artificial intelligence[J]. Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes, 2020, 846537120949974.
- [5] COMSTOCK C E, GATSONIS C, NEWSTEAD G M, et al. Comparison of abbreviated breast MRI vs digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening[J]. Jama, 2020, 323(8): 746-56.
- [6] CRIVELLI P, LEDDA R E, PARASCANDOLO N, et al. A new challenge for radiologists: radiomics in breast cancer[J]. BioMed research international, 2018, 2018(6120703).
- [7] MAYERHOEFER M E, MATERKA A, LANGS G, et al. Introduction to radiomics[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 488-95.
- [8] 刘璟, 马国林. 乳腺癌磁共振成像的影像组学研究进展[J]. 中国CT和MRI杂志. 2019, 17(5): 148-50.
- [9] TAGLIAFICO A S, PIANA M, SCHENONE D, et al. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication[J]. Breast, 2020, 49(74-80).
- [10] PINKER K, SHITANO F, SALA E, et al. Background, current role, and potential applications of radiogenomics[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(3): 604-20.
- [11] CONTI A, DUGGENTO A, INDOVINA I, et al. Radiomics in breast cancer classification and prediction[J]. Semin Cancer Biol, 2020.
- [12] MAO N, YIN P, WANG Q, et al. Added value of radiomics on mammography for breast cancer diagnosis: A feasibility study[J]. J Am Coll Radiol, 2019, 16(4 Pt A): 485-91.
- [13] 李超. 基于深度检测和分割网络的乳腺癌图像分析[D]. 华中科技大学, 2019.
- [14] TAGLIAFICO A S, VALDORA F, MARISCOTTI G, et al. An exploratory radiomics analysis on digital breast tomosynthesis in women with mammographically negative dense breasts[J]. Breast, 2018, 40(92-6).

- [15] ANTROPOVA N, HUYNH B Q, GIGER M L. A deep feature fusion methodology for breast cancer diagnosis demonstrated on three imaging modality datasets [J]. *Medical physics*, 2017, 44 (10): 5162-71.
- [16] WHITNEY H M, TAYLOR N S, DRUKKER K, et al. Additive benefit of radiomics over size alone in the distinction between benign lesions and luminal a cancers on a large clinical breast MRI dataset [J]. *Acad Radiol*, 2019, 26 (2): 202-9.
- [17] MA W, JI Y, QI L, et al. Breast cancer Ki67 expression prediction by DCE-MRI radiomics features [J]. *Clin Radiol*, 2018, 73 (10): 909.e1-.e5.
- [18] ZHOU J, ZHANG Y, CHANG K T, et al. Diagnosis of benign and malignant breast lesions on DCE-MRI by using radiomics and deep learning with consideration of peritumor tissue [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51 (3): 798-809.
- [19] SOLLINI M, COZZI L, NINATTI G, et al. PET/CT radiomics in breast cancer: Mind the step [J]. *Methods*, 2020,
- [20] VOGL W D, PINKER K, HELBICH T H, et al. Automatic segmentation and classification of breast lesions through identification of informative multiparametric PET/MRI features [J]. *Eur Radiol Exp*, 2019, 3 (1): 18.
- [21] SMITH C P, CZARNIECKI M, MEHRALIVAND S, et al. Radiomics and radiogenomics of prostate cancer [J]. *Abdominal radiology (New York)*, 2019, 44 (6): 2021-9.
- [22] LOTAN E, JAIN R, RAZAVIAN N, et al. State of the art: machine learning applications in glioma imaging [J]. *AJR American journal of roentgenology*, 2019, 212 (1): 26-37.
- [23] PESAPANE F, SUTER M B, ROTILI A, et al. Will traditional biopsy be substituted by radiomics and liquid biopsy for breast cancer diagnosis and characterisation? [J]. *Med Oncol*, 2020, 37 (4): 29.
- [24] MARINO M A, LEITHNER D, SUNG J, et al. Radiomics for tumor characterization in breast cancer patients: a feasibility study comparing contrast-enhanced mammography and magnetic resonance imaging [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10 (7): 10.
- [25] DEMIRIOGLU A, GRUENEISEN J, INGENWERTH M, et al. A rapid volume of interest-based approach of radiomics analysis of breast MRI for tumor decoding and phenotyping of breast cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (6): e0234871.
- [26] 许华, 陈士新, 付伟, 等. 术前MRI影像学检查与乳腺癌KI-67表达的相关性 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18 (10): 66-9.
- [27] LEITHNER D, BERNARD-DAVILA B, MARTINEZ D F, et al. Radiomic signatures derived from diffusion-weighted imaging for the assessment of breast cancer receptor status and molecular subtypes [J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22 (2): 453-61.
- [28] LA FORGIA D, FANIZZI A, CAMPOBASSO F, et al. Radiomic analysis in contrast-enhanced spectral mammography for predicting breast cancer histological outcome [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10 (9): 10.
- [29] MARINO M A, PINKER K, LEITHNER D, et al. Contrast-enhanced mammography and radiomics analysis for noninvasive breast cancer characterization: Initial results [J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22 (3): 780-7.
- [30] MA W, ZHAO Y, JI Y, et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features [J]. *Acad Radiol*, 2019, 26 (2): 196-201.
- [31] HUANG S Y, FRANC B L, HARNISH R J, et al. Exploration of PET and MRI radiomic features for decoding breast cancer phenotypes and prognosis [J]. *NPJ breast cancer*, 2018, 4 (24): 24.
- [32] LI Y, LIU Y, ZHANG M, et al. Radiomics with attribute bagging for breast tumor classification using multimodal ultrasound images [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39 (2): 361-71.
- [33] TSOUGOS I, VAMVAKAS A, KAPPAS C, et al. Application of radiomics and decision support systems for breast MR differential diagnosis [J]. *Comput Math Methods Med*, 2018, 2018 (7417126): 7417126.
- [34] WU J, LIANG C, CHEN M, et al. Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (42): 68954-65.
- [35] KRAMER C J H, VANGANGELT K M H, VAN PELT G W, et al. The prognostic value of tumour-stroma ratio in primary breast cancer with special attention to triple-negative tumours: a review [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173 (1): 55-64.
- [36] MILLAR E K, BROWNE L H, BERETOV J, et al. Tumour stroma ratio assessment using digital image analysis predicts survival in triple negative and luminal breast cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12 (12): 12.
- [37] SHIEN T, IWATA H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer [J]. *Japanese journal of clinical oncology*, 2020, 50 (3): 225-9.
- [38] KRSTEL-WHITEMORE M, XU J, BROGI E, et al. Pathologic complete response rate according to HER2 detection methods in HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant systemic therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177 (1): 61-6.
- [39] RYE I H, TRINH A, SAETERSDAL A B, et al. Intratumor heterogeneity defines treatment-resistant HER2+ breast tumors [J]. *Molecular oncology*, 2018, 12 (11): 1838-55.
- [40] 路红, 季宇, 张迎, 等. 多参数磁共振成像在乳腺癌新辅助化疗中的应用研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 1-5.
- [41] BITENCOURT A G V, GIBBS P, ROSSI SACCARELLI C, et al. MRI-based machine learning radiomics can predict HER2 expression level and pathologic response after neoadjuvant therapy in HER2 overexpressing breast cancer [J]. *EBioMedicine*, 2020, 61 (103042): 103042.
- [42] DRUKKER K, EDWARDS A, DOYLE C, et al. Breast MRI radiomics for the pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer patients [J]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2019, 6 (3): 034502.
- [43] ANTUNOVIC L, DE SANCTIS R, COZZI L, et al. PET/CT radiomics in breast cancer: promising tool for prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46 (7): 1468-77.
- [44] KIM S, KIM M J, KIM E K, et al. MRI radiomic features: Association with disease-free survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 3750.
- [45] LI Q, XIAO Q, LI J, et al. MRI-based radiomic signature as a prognostic biomarker for HER2-Positive invasive breast cancer treated with NAC [J]. *Cancer management and research*, 2020, 12 (10603-13): 10603-13.
- [46] HOWLANDER N, CRONIN K A, KURIAN A W, et al. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the united states [J]. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 2018, 27 (6): 619-26.
- [47] CHITALIA R D, ROWLAND J, MCDONALD E S, et al. Imaging phenotypes of breast cancer heterogeneity in preoperative breast dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) scans predict 10-Year recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (4): 862-9.
- [48] DRUKKER K, LI H, ANTROPOVA N, et al. Most-enhancing tumor volume by MRI radiomics predicts recurrence-free survival "early on" in neoadjuvant treatment of breast cancer [J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18 (1): 12.
- [49] KONTOS D, WINHAM S J, OUSTIMOV A, et al. Radiomic phenotypes of mammographic parenchymal complexity: toward augmenting breast density in breast cancer risk assessment [J]. *Radiology*, 2019, 290 (1): 41-9.
- [50] ZHENG X, YAO Z, HUANG Y, et al. Deep learning radiomics can predict axillary lymph node status in early-stage breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1236.
- [51] YU Y, TAN Y, XIE C, et al. Development and validation of a preoperative magnetic resonance imaging radiomics-based signature to predict axillary lymph node metastasis and disease-free survival in patients with early-stage breast cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3 (12): e2028086.
- [52] TAN H, WU Y, BAO F, et al. Mammography-based radiomics nomogram: a potential biomarker to predict axillary lymph node metastasis in breast cancer [J]. *Br J Radiol*, 2020, 93 (1111): 20191019.
- [53] QI Y, CUI X, HAN M, et al. Radiomics analysis of lung CT image for the early detection of metastases in patients with breast cancer: preliminary findings from a retrospective cohort study [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30 (8): 4545-56.
- [54] PARK J E, KIM D, KIM H S, et al. Quality of science and reporting of radiomics in oncologic studies: room for improvement according to radiomics quality score and TRIPOD statement [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30 (1): 523-36.
- [55] ZHOU J, TAN H, LI W, et al. Radiomics signatures based on multiparametric MRI for the preoperative prediction of the HER2 status of patients with breast cancer [J]. *Acad Radiol*, 2020,
- [56] PHI X A, TAGLIAFICO A, HOUSAMI N, et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts-a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 380.
- [57] QUIAOIT K, DICENZO D, FATIMA K, et al. Quantitative ultrasound radiomics for therapy response monitoring in patients with locally advanced breast cancer: Multi-institutional study results [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (7): e0236182.
- [58] QIU X, JIANG Y, ZHAO Q, et al. Could ultrasound-based radiomics noninvasively predict axillary lymph node metastasis in breast cancer? [J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39 (10): 1897-905.
- [59] GAO Y, LUO Y, ZHAO C, et al. Nomogram based on radiomics analysis of primary breast cancer ultrasound images: prediction of axillary lymph node tumor burden in patients [J]. *Eur Radiol*, 2020,
- [60] YU F H, WANG J X, YE X H, 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): 108658.
- [61] JIANG Y, EDWARDS A V, NEWSTEAD G M. Artificial intelligence applied to breast MRI for improved diagnosis [J]. *Radiology*, 2021, 298 (1): 38-46.
- [62] ZHOU J, LU J, GAO C, et al. Predicting the response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: wavelet transforming radiomics in MRI [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20 (1): 100.
- [63] PARK V Y. Expanding applications of MRI-based radiomics in HER2-positive breast cancer [J]. *EBioMedicine*, 2020, 61 (103085): 103085.
- [64] GRANZIER R W Y, VERBAKEL N M H, IBRAHIM A, et al. MRI-based radiomics in breast cancer: feature robustness with respect to inter-observer segmentation variability [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 14163.
- [65] CHOUDHERY S, GOMEZ-CARDONA D, FAVAZZA C P, et al. MRI radiomics for assessment of molecular subtype, pathological complete response, and residual cancer burden in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Acad Radiol*, 2020,