



· 专题论著 ·



梁长虹，主任医师，教授，博士生导师，广东省人民医院影像医学部主任兼放射科主任，享受国务院政府特殊津贴，国家重点研发计划项目（原973项目）首席科学家，广东省医学领军人才。现任亚洲腹部放射学会主席，中华医学会放射学分会副主任委员，中国医师协会放射医师分会副会长，广东省医师学会放射医师分会主任委员。

基于术前分期CT的影像组学标签预测乳腺癌Ki-67增殖指数

黎 娇^{1,2}，吴 磊^{2,3}，刘再毅²，刘春玲²，杨晓君²，刘维肖²，叶维韬²，梁长虹^{1,2}

1. 南方医科大学第二临床医学院，广东 广州 510515；
2. 广东省人民医院（广东省医学科学院）放射科，广东 广州 510080；
3. 华南理工大学医学院，广东 广州 510006

[摘要] **目的：**探讨基于术前分期CT的影像组学标签对乳腺癌Ki-67增殖指数无创预测的附加价值。**方法：**收集2016年5月—2017年12月经手术后病理学检查证实为浸润性乳腺癌的患者245例，且均为临床术前评估分期需行常规胸部CT增强扫描，按时间顺序分为训练组（145例）和验证组（100例）。手动勾画病灶感兴趣区（region of interest, ROI），基于病灶三维图像提取影像组学特征，通过mRMR算法及Boruta算法筛选组学特征并利用logistic回归构建影像组学标签。采用受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线评价训练组中影像组学标签预测Ki-67增殖指数的效能，并以获得的预测阈值在验证组中进行验证。**结果：**最终获得由8个组学特征构成的影像组学标签，其对于乳腺癌术前Ki-67增殖指数具有较好的预测效能，在训练组和验证组中的ROC曲线的曲线下面积（area under curve, AUC）分别为0.782（95% CI: 0.691~0.874）和0.781（95% CI: 0.686~0.876）。**结论：**基于术前分期CT的影像组学标签在预测Ki-67增殖指数方面具有一定价值，也是术前常规胸部CT增强扫描在辅助临床分期之外的附加价值，有潜力成为一种无创方法来实现术前对Ki-67增殖指数的预测。

[关键词] 乳腺癌；影像组学；分期CT；Ki-67；预测

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.02.005

中图分类号: R737.9; R445.3 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)02-0090-08

Preoperative staging CT-based radiomics signature in predicting Ki-67 status in breast cancer LI Jiao^{1,2}, WU Lei^{2,3}, LIU Zaiyi², LIU Chunling², YANG Xiaojun², LIU Weixiao², YE Weitao², LIANG Changhong^{1,2} (1.The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China; 2. Department of Radiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; 3. The School of Medical, South China University of Technology,

基金项目：国家重点研究发展计划（2017YFC1309100）；国家自然科学基金青年科学基金项目（81701662）

通信作者：梁长虹 E-mail: liangchanghong@gdph.org.cn

Guangzhou 510006, Guangdong Province, China)

Correspondence to: LIANG Changhong E-mail: liangchanghong@gdph.org.cn

[**Abstract**] **Objective:** To explore the additional value of preoperative CT-based radiomics signature for non-invasive prediction of Ki-67 proliferation index in breast cancer. **Methods:** We retrospectively collected the data from 245 patients who were pathologically diagnosed with invasive breast cancer from May. 2016 to Dec. 2017. All patients were performed routine staging enhanced chest CT before surgery. The patients were chronologically divided into training group (145 patients) and validation group (100 patients). Regions of interest (ROI) were manually delineated around the tumor profile. Using the interclass correlation coefficients, mRMR algorithm and Boruta algorithm, we performed feature selection and construction of the radiomics signature. The predictive performances of the radiomics signatures for Ki-67 proliferation index were evaluated with receiver operating characteristic (ROC) curve in training group, then validated in validation group with the obtained predictive threshold. **Results:** The radiomics signatures were constituted by eight selective features, showed good discrimination for Ki-67 proliferation index, with area under curve (AUC) of 0.782 (95% CI: 0.691-0.874) in training group and 0.781 (95% CI: 0.686-0.876) in validation group. **Conclusion:** The radiomics signatures based on preoperative staging CT have certain value for preoperative prediction of Ki-67 proliferation index in breast cancer, which can provide additional value of preoperative staging enhanced chest CT for clinical treatment decisions, and it may serve as a noninvasive approach to facilitate the preoperative prediction of Ki-67 proliferation index in clinical practice.

[**Key words**] Breast cancer; Radiomics; Staging CT; Ki-67; Prediction

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤，位列世界女性肿瘤发病率及女性癌症相关死亡率的第1位，并且其在世界范围内的发病率仍呈上升趋势，到2019年预估有268 600例新增患者和41 760例死亡患者^[1]。随着精准医疗的日益普及，肿瘤生物标志物检测在指导临床治疗中发挥着越来越重要的作用。美国临床肿瘤协会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）指南提出乳腺癌生物标志物可用于临床诊断、预测预后，以及监测乳腺癌的复发或进展^[2]。其中Ki-67增殖指数（Ki-67标记指数），作为一种细胞增殖标志物^[3]，被认为是一项有价值的预后指标。有研究表明，Ki-67在乳腺癌诊断、指导治疗方案选择、预后判断、预测复发风险，甚至在判断新辅助化疗效果等方面都有重要的价值^[4-7]，Ellis等^[4]的研究提出，Ki-67增殖指数可作为乳腺癌新辅助芳香化酶抑制剂治疗期间和治疗后化疗决策的工具；Viale等^[6]的研究指出，Ki-67增殖指数高与不良预后相关，对于Ki-67增殖指数高的患者，选择来曲唑进行内分泌治疗较他莫昔芬更能获益。另外Dowsett等^[8]的研究数据表明，在乳腺癌短期内内分泌治疗后测量肿瘤Ki-67增殖指数，通过将基线水平与治疗后的变化结合分析，可以改善对无复发生存期的预测。这使得早期检测乳腺癌Ki-67增殖指数对个性化治疗至关

重要。目前Ki-67增殖指数状况主要通过活组织标本免疫组织化学检测获得，为有创检查，且因忽略了肿瘤异质性，其准确率常受抽样误差的影响^[9]。相比之下，影像学检查一方面能无创地全面分析肿瘤的整体特征，另一方面能进行多次动态评价。影像组学采用高通量和自动化计算方法将医学影像数据转化为具有特征空间的定量化数据，并进行精准定量化分析，提取特征用于建立模型，对指导临床个性化诊断及治疗有重大意义^[10]。已有学者利用影像组学预测乳腺癌分子标志物的表达，且取得一定成果^[11]。

美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南建议将胸部CT增强扫描用于乳腺癌术前分期评估，现已被列入乳腺癌患者术前常规检查之一，其主要目的是用于辅助临床分期。相对于X线、超声及磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）检查，CT扫描在乳腺癌的诊断、评估方面并不具备优势，但随着影像组学的快速发展，已有研究表明，基于术前分期CT的影像组学标签可较好地鉴别乳腺癌分子分型^[12]。因此基于术前分期CT的影像组学标签亦有望无创性地预测Ki-67增殖指数，进一步挖掘乳腺癌术前常规CT增强扫描在辅助临床分期之外的附加价值，可为临床治疗决策提供参考。

本研究旨在不额外增加患者辐射剂量和经济负担的前提下, 基于影像组学的方法, 进一步挖掘乳腺癌术前分期CT图像所蕴含的信息, 探讨基于术前分期CT影像组学标签对乳腺癌患者Ki-67增殖指数无创预测的附加价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

本研究经广东省人民医院(广东省医学科学院)伦理委员会批准, 并免除知情同意要求。收集2016年5月—2017年12月于广东省人民医院(广东省医学科学院)病理学检查证实的浸润性乳腺癌患者245例, 均为女性, 年龄25~78岁。纳入标准: ①经手术和(或)活检组织病理学检查证实的乳腺癌; ②在新辅助化疗或术前1个月内进行CT增强扫描检查; ③有Ki-67增殖指数结果。排除标准: ①病灶显示不清或表现为非肿块样强化而难以勾画; ②特殊类型乳腺癌。③没有进行免疫组织化学检查或无Ki-67增殖指数结果。将患者按检查时间顺序分为训练组(145例, 2016年5月—2017年5月)和验证组(100例, 2017年6月—2017年12月)。

1.2 Ki-67增殖指数判定标准

Ki-67评分记录为染色阳性的恶性细胞百分比, 根据St.Gallen国际专家共识^[13], Ki-67增殖指数判定标准如下: $Ki-67 \geq 14\%$, 则记为阳性; $< 14\%$, 则记为阴性。

1.3 仪器与方法

所有患者术前均在广东省人民医院(广东省医学科学院)行胸部CT增强扫描检查。

CT图像来自不同的CT扫描仪, 包括荷兰Philips公司的Brilliance iCT 256, 美国GE公司的LightSpeed Ultra 8、LightSpeed VCT, 德国Siemens公司的Somatom Definition Flash。CT图像扫描参数如下: 管电压为120 kV; 管电流为130 mA; Brilliance iCT 256、LightSpeed Ultra 8和LightSpeed VCT的旋转时间为0.5 s; SOMATOM Definition Flash的旋转时间为0.28 s; 视场角(field of view, FOV)为350 mm × 350 mm; 矩阵为512 × 512; 重建厚度为1.0或1.25 mm。CT扫描方案如下: 先行常规CT扫描, 采集平扫CT图像; 后进行CT增强扫描, 静脉注射按1.5 mL/kg计算的碘造影剂(碘普罗胺注射液, 商品名优维显), 注射速度为3.5 mL/s; 分别于18、35 s延迟后采集肺动脉期、主动脉期CT图像。

1.4 图像处理

1.4.1 感兴趣区(region of interest, ROI)的勾画

采用itk-SNAP(<http://www.itksnap.org>)软件, 由1名有8年乳腺影像诊断经验的高年资放射医师(医师1)勾画肿瘤ROI(图1), 选取主动脉期图像, 注意避开肿瘤坏死、钙化、气体等部分, 勾画肿瘤全层ROI, 构建肿瘤瘤体感兴趣体积(volume of interest, VOI)。另外在训练组随机抽取30例患者, 由另1名有6年乳腺影像诊断经验的放射科医师(医师2)重新勾画ROI, 以评估测量者间的一致性。

1.4.2 影像组学特征提取

基于美国Mathworks公司的MATLAB2016a软件进行影像分析, 采用最小-最大标准化方法标

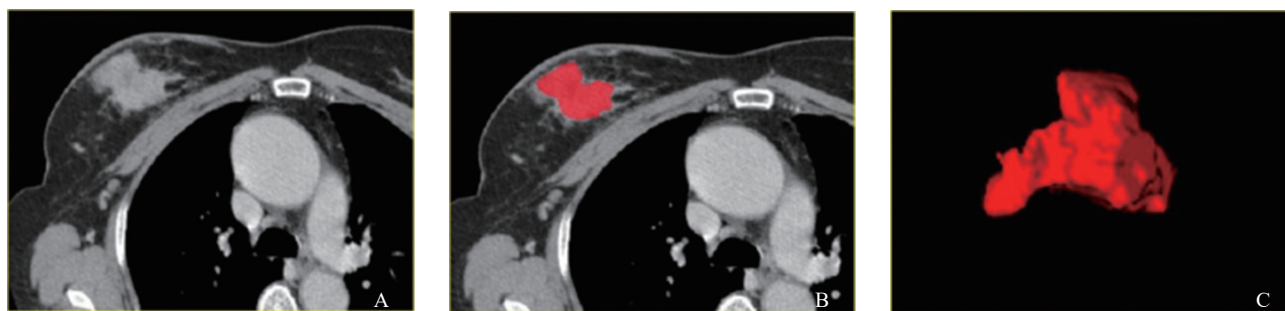


图1 乳腺癌ROI勾画示意图

A: 主动脉期示右乳浅分叶状肿块; B: 沿肿块边缘勾画ROI; C: 肿瘤瘤体VOI。

准化主动脉期CT图像，将所有像素强度值转换为1~100的整数强度值，然后提取包括一阶统计量特征、形态学特征、纹理特征及小波特征在内的四大类特征，总计6 601个特征。

1.4.3 影像组学特征筛选、标签构建

首先，应用组间相关系数（interclass correlation coefficient, ICC）评估所提取影像组学特征的观察者间一致性。认为 $ICC > 0.75$ 表示一致性良好，可视为重复性高的特征，选择 $ICC > 0.75$ 的特征进行下一步分析；接下来，采用基于C-statistics的方法对所选择的特征进行预测效能的评估，进一步筛选出具有预测价值的特征。其中C-statistics > 0.55 的特征被视为有效的预测变量。然后，利用mRMR算法来选择非冗余和高显著的特征集合，mRMR算法使用相互信息准则来过滤特征，同时使用10倍交叉验证确定构建预测模型的关键特征的数量，对筛选的影像组学特征进行评分，由高到低排序，选择前10%的特征。最后，应用Boruta算法，确定最终的关键特征，利用logistic回归构建影像组学标签。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0统计分析软件对数据进行处理。对于患者的临床病理学资料，符合正态分布的计量资料以均数表示，不符合正态分布的计量资料以中位数（上下四分位数）表示。根据数据类型分别采用独立样本t检验、 χ^2 检验或者Mann-Whitney U检验进行分析。

采用R软件3.5.2版（<http://www.r-project.org>）中的“caret”、“mRMRe”和“Boruta”软件包进行分析，筛选基于主动脉期VOI提取的影像组学特征构建模型；使用“pROC”软件包绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线，评估基于CT的影像组学标签预测Ki-67增殖指数的效能，计算曲线下面积（area under curve, AUC）、灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值（positive predictive value, PPV）和阴性预测值（negative predictive value, NPV），并将训练组中鉴别Ki-67增殖指数的阈值用于验证组，进一步验证预测模型的

性能。为了评估模型预测值分布的偏差，采用“rms”、“rmda”软件绘制校准曲线；使用决策曲线分析探究患者如何从预测模型中获益，并通过量化不同阈值概率下的标准净收益来评估预测模型的临床实用性和稳健性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床病理学资料

训练组平均年龄为（ 51.2 ± 10.3 ）岁，验证组（ 50.2 ± 10.2 ）岁，差异无统计学意义（ $t=0.698$, $P=0.486$ ）。根据免疫组织化学结果，Ki-67 $\geq 14\%$ ，记为阳性； $< 14\%$ ，则记为阴性。训练组中Ki-67增殖指数记为阳性为103例，记为阴性为42例；验证组中Ki-67增殖指数阳性为65例，记为阴性为35例；两亚组间Ki-67增殖指数差异无统计学意义（ $\chi^2=0.740$, $P=0.390$ ，表1）。

表1 乳腺癌患者的临床资料及病理学检查结果分析

临床特征	训练组	验证组	t/χ^2 值	P值
年龄/岁	51.2 ± 10.3	50.2 ± 10.2	0.698	0.486
月经状态			3.218	0.073
绝经前	96	54		
绝经后	49	46		
病理分级			0.360	0.835
I	12	7		
II	73	54		
III	60	39		
分子分型			1.712	0.634
Luminal A	40	30		
Luminal B	52	28		
HER2过表达型	41	32		
三阴性	12	10		
Ki-67免疫染色			0.740	0.390
阳性	103	65		
阴性	42	35		

注：人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）。

2.2 影像组学特征选择与标签构建

提取标准化后特征共6 601个, 选出ICC>0.75的特征2 374个; 经过计算C-statistic后选出138个具有预测价值的特征 (0.550<C-statistic

<0.674); 应用mRMR算法及Boruta算法最终筛选出8个影像组学特征, 构建logistic回归模型 (图2)。

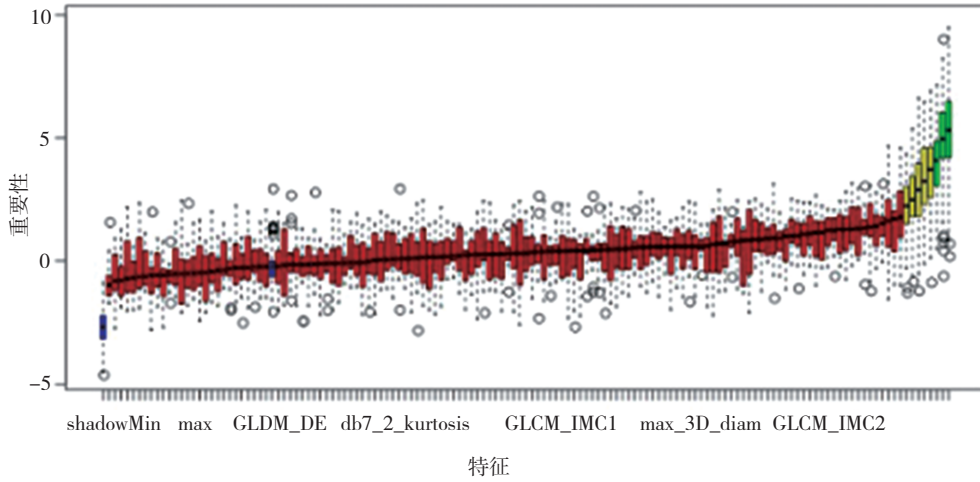


图2 以Boruta算法筛选影像组学特征

2.3 影像组学标签的预测效能

本研究建立的影像组学标签对Ki-67增殖指数具有较好的预测效能。ROC曲线结果显示, 基于术前分期CT影像组学标签在训练组中预测Ki-67增殖指数AUC为0.782 (95% CI: 0.691~0.874), 阈值0.63, 将该阈值用于验证组, 预测Ki-67增殖指数AUC为0.781 (95% CI: 0.686~0.876)。见表2、图3。

在训练组和验证组中, Ki-67增殖指数预测概率的影像组学标签校准曲线显示, 预测结果与实际结果具有良好的一致性 (图4)。

影像组学标签的决策曲线分析见图5。结果表明, 在训练组和验证组中, 当阈值概率分别大于0.33和0.03时, 使用基于术前分期增强CT的影像组学标签预测Ki-67增殖指数的净收益大于将所有患者均分为阳性或阴性。

表2 影像组学标签模型预测Ki-67增殖指数的诊断性能分析

组别	AUC (95% CI)	准确率	灵敏度	特异度	PPV	NPV
训练组	0.782 (0.691~0.874)	0.834	0.893	0.690	0.876	0.725
验证组	0.781 (0.686~0.876)	0.770	0.862	0.600	0.800	0.700

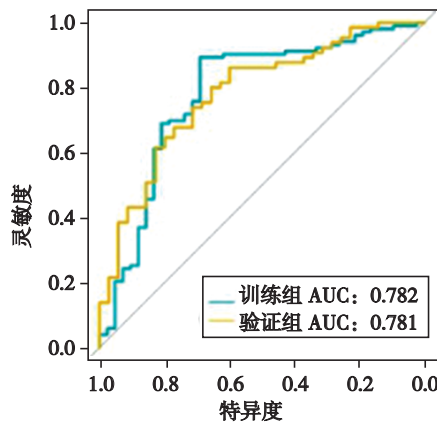


图3 影像组学标签模型预测Ki-67增殖水平的ROC曲线

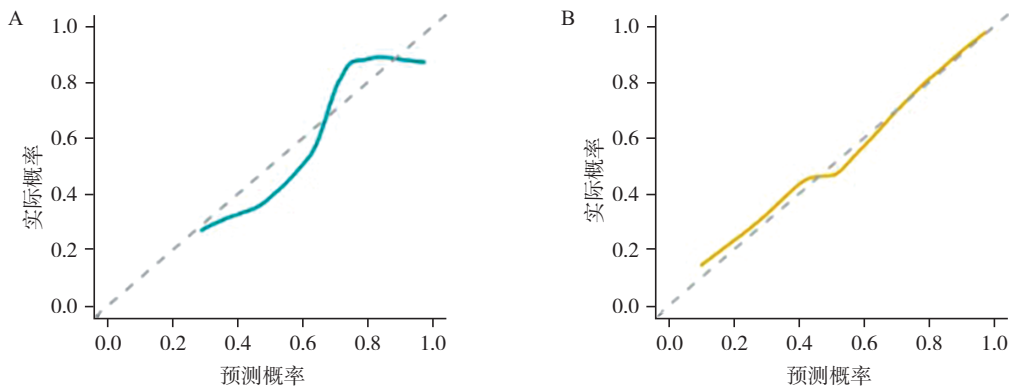


图4 影像组学标签校准曲线

A: 训练组; B: 验证组。

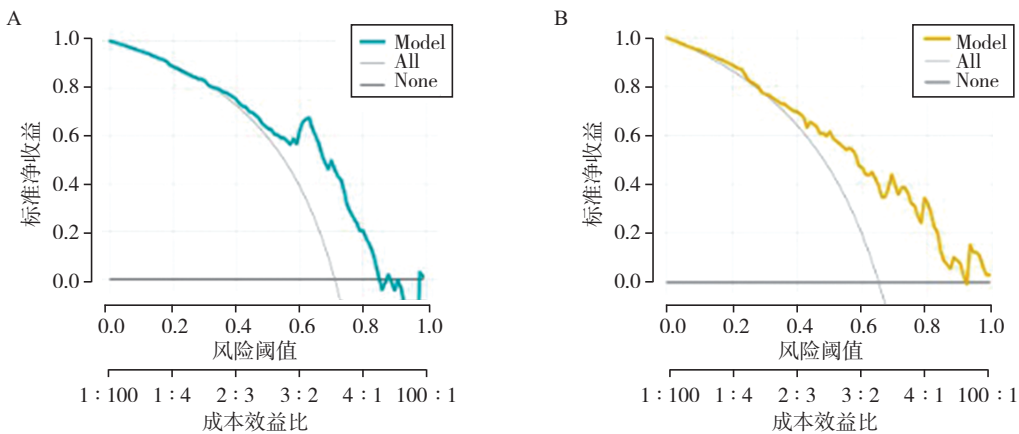


图5 影像组学标签的决策曲线

A: 训练组; B: 验证组。横轴表示风险阈值与成本效益比的对应关系。

3 讨 论

本研究结果表明基于影像组学的方法可进一步挖掘术前分期CT图像所蕴含的信息,构建的影像组学标签可在术前无创预测乳腺癌Ki-67增殖指数,同时未额外增加患者的辐射剂量和经济负担,具有附加的临床价值,所构建的预测模型显示出较好的预测效能,在训练组和验证组AUC分别可达0.782、0.781。

乳腺癌作为一种高度异质性肿瘤,在肿瘤细胞起源、组织学形态、远处转移潜能、临床分期、疗效及预后等方面都有极大的复杂性和异质性^[14]。精准医疗强调个体化治疗的重要性,不仅依赖于发现可识别的治疗靶点,而且依赖于用可靠的、非侵入性的方法来识别这些靶点

随时间推移而发生的动态变化^[15]。Ki-67所识别的增殖期细胞核内相关抗原主要参与细胞增殖过程,研究表明其在细胞周期不同阶段存在差异,这种差异与肿瘤生长动力学的异质性有关^[7, 16],因此Ki-67增殖指数可反映乳腺癌患者的肿瘤增殖情况。乳腺癌不同区域的Ki-67增殖指数范围为1%~90%,使得评估整个肿瘤对准确获得Ki-67增殖指数尤为重要^[17]。目前临床上对Ki-67增殖指数的常规测量方法是侵入性的,即通过对活检或者手术后的取材标本行免疫组织化学检查,活检一方面有创,同时也难以全面地反应肿瘤内部的异质性,且Ki-67增殖指数在乳腺癌患者的病程中是动态变化的^[18],这使得活检测量的方法无法便捷、有效地获取其值。影像学方法无创、简便,已成为乳腺癌的重要检查手段,且近年来,随着在图像处理(分类、检测

及分割等)方面取得显著成功,影像组学已经成为医学影像领域的一个研究热点,目前已有研究表明乳腺癌MRI、PET/CT、乳腺X线摄影影像特征与Ki-67增殖指数有一定相关性,例如Liang等^[19]应用影像组学方法,建立了基于乳腺癌T2WI图像的放射学分类器,可在术前对乳腺癌Ki-67增殖指数较好地进行分类,其AUC在训练组和验证组分别为0.762和0.740,本研究所建立的影像组学标签亦展示出良好的分类能力,在验证组中AUC可达0.781;Mori等^[20]的研究表明基于平均表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的影像组学特征对Ki-67增殖指数具有高度预测性(AUC为0.810),但是纳入样本量较小(86例)且未进行验证;在唐明灯等^[21]的研究中发现¹⁸F-FDG摄取与肿瘤细胞增殖呈中度正相关。这些研究成果均表明通过影像学特征鉴定乳腺癌Ki-67增殖指数具有巨大的潜在临床价值。在本研究中,我们分析了直接从术前分期CT图像中提取的影像特征,并构建了一个影像组学标签,验证组的AUC为0.781,在预测Ki-67增殖指数方面表现良好。

在以往的大多数研究中,Ki-67增殖指数的预测是基于MRI图像。而本研究以乳腺癌术前分期CT图像为研究重点,术前分期CT成像在乳腺癌的管理中起着重要的作用,不仅可评估病变的范围,还可评估皮肤、胸壁、区域淋巴结(腋窝、内乳、锁骨上淋巴结等)、远处器官及骨转移情况,为进一步治疗提供系统的临床分期依据。此外,CT扫描较MRI扫描耗时短,费用也较低,即使是在基层医院亦可得到普及。乳腺癌术前分期CT所蕴含的影像信息有望为早期预测乳腺癌Ki-67增殖指数提供有效的补充信息。本研究构建的基于增强CT影像组学分类器在预测乳腺癌Ki-67增殖指数方面有较满意的效能,在训练组和验证组AUC分别达0.782、0.781。这表明基于增强CT影像组学的方法术前预测浸润性乳腺癌的Ki-67增殖指数同样具有较高的可行性,可提供有效的补充信息,有利于在治疗前辅助临床决策,从而有助于乳腺癌患者的个体化治疗。

本研究的创新点在于探索性地挖掘乳腺癌蕴

含在术前分期CT中的影像组学特征,构建预测模型术前预测乳腺癌Ki-67增殖指数,同时并不会增加患者的辐射剂量及经济负担,因此可为常规检查带来额外的临床价值。当然本研究也有一些不足之处,首先本研究为单中心研究,没有外部验证进行支持,多中心研究已经纳入了下一步的研究计划;另外,本研究仅基于主动脉期的CT图像进行分析,主要原因在于主动脉期病灶的显示最为清晰,有利于ROI的勾画,从而避开其他组织对结果的影响,今后希望进一步探讨结合动态多期图像是否能提高对Ki-67增殖指数的预测效能。

总之,本研究提出基于分期CT的影像组学标签在术前预测乳腺癌Ki-67增殖指数方面具有良好的预测效能。

[参 考 文 献]

- [1] MILLER K D, NOGUEIRA L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 69(5): 363-385.
- [2] HARRIS L, FRITSCH H, MENNEL R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33): 5287-5312.
- [3] LOPEZ F, BELLOC F, LACOMBE F, et al. Modalities of synthesis of Ki-67 antigen during the stimulation of lymphocytes [J]. *Cytometry*, 1991, 12(1): 42-49.
- [4] ELLIS M J, SUMAN V J, HOOG J, et al. Ki-67 proliferation index as a tool for chemotherapy decisions during and after neoadjuvant aromatase inhibitor treatment of breast cancer: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1061-1069.
- [5] KONTZOGLOU K, PALLA V, KARAOLANIS G, et al. Correlation between Ki-67 and breast cancer prognosis [J]. *Oncology*, 2013, 84(4): 219-225.
- [6] VIALE G, GIOBBIE-HURDER A, REGAN M M, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(34): 5569-5575.
- [7] YERUSHALMI R, WOODS R, RAVDIN P M, et al. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 174-183.
- [8] DOWSETT M, SMITH I E, EBBS S R, et al. Prognostic value of Ki-67 expression after short-term presurgical endocrine therapy

- for primary breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(2): 167-170.
- [9] DIWAKAR N, SPERANDIO M, SHERRIFF M, et al. Heterogeneity, histological features and DNA ploidy in oral carcinoma by image-based analysis [J]. *Oral oncol*, 2005, 41(4): 416-422.
- [10] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446.
- [11] GUO W, LI H, ZHU Y, et al. Prediction of clinical phenotypes in invasive breast carcinomas from the integration of radiomics and genomics data [J]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2015, 2(4): 041007.
- [12] 张 文, 何 兰, 范志豪, 等. 基于术前分期CT的影像组学标签预测三阴性乳腺癌 [J]. *放射学实践*, 2019, 34(9): 947-951.
- [13] GOLDHIRSCH A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [14] SETYAWATI Y, RAHMAWATI Y, WIDODO I, et al. The association between molecular subtypes of breast cancer with histological grade and lymph node metastases in Indonesian woman [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(5): 1263-1268.
- [15] PINKER K, CHIN J, MELSAETHER A N, et al. Precision medicine and radiogenomics in breast cancer: new approaches toward diagnosis and treatment [J]. *Radiology*, 2018, 287(3): 732-747.
- [16] BERESFORD M J, WILSON G D, MAKRI S A. Measuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(6): 216.
- [17] BESUSPARIS J, PLANCOULAIN B, RASMUSSEN A, et al. Impact of tissue sampling on accuracy of Ki-67 immunohistochemistry evaluation in breast cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2016, 11(1): 82.
- [18] CABRERA-GALEANA P, MUÑOZ-MONTAÑO W, LARA-MEDINA F, et al. Ki-67 changes identify worse outcomes in residual breast cancer tumors after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Oncologist*, 2018, 23(6): 670-678.
- [19] LIANG C, CHENG Z, HUANG Y, et al. An MRI-based radiomics classifier for preoperative prediction of Ki-67 status in breast cancer [J]. *Acad Radiol*, 2018, 25(9): 1111-1117.
- [20] MORI N, OTA H, MUGIKURA S, et al. Luminal-type breast cancer: correlation of apparent diffusion coefficients with the Ki-67 labeling index [J]. *Radiology*, 2015, 274(1): 66-73.
- [21] 唐明灯, 刘道佳, 林端瑜, 等. 乳腺癌¹⁸F-FDG PET/CT显像SUV_{max}与Ki-67、ER、PR、HER2的关系 [J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(12): 944-946.

(收稿日期: 2020-01-25 修回日期: 2020-02-26)