



· 论 著 ·

基于超声影像组学模型预测浸润性乳腺癌淋巴管血管侵犯状态

查海玲, 潘加珍, 刘 薇, 刘心培, 王 慧, 栗翠英

南京医科大学第一附属医院超声诊断科, 江苏 南京 210000

[摘要] 目的: 建立并验证浸润性乳腺癌 (invasive breast cancer, IBC) 患者术前预测淋巴管血管侵犯 (lymphovascular invasion, LVI) 的影像组学模型。方法: 纳入258例经病理组织学检查证实的IBC患者, 包括LVI阴性和阳性, 按7:3随机分配为训练集和验证集。运用最大相关性最小冗余度 (the maximum relevance minimum redundancy, mRMR) 和最小绝对收缩和选择算子 (the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 算法筛选自患者二维超声图像中获取的影像组学特征, 建立影像组学评分, 同时联合临床特征建立术前预测IBC患者LVI状态的模型, 并评估模型的效能。结果: 由最终筛选得到的10个影像组学特征建立的影像组学评分, 在训练集及验证集中均表现良好, 训练组及验证组曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为0.801和0.786。在临床模型中, 腋窝淋巴结 (axillary lymph node, ALN) 状态和超声乳腺影像报告和数据库 (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS) 分类对IBC患者的LVI状态预测是有意义的。最终, 整合了超声影像组学评分和临床模型有效临床特征的影像组学模型在训练集和验证集中预测能力均表现最佳 (训练组AUC: 0.865; 验证组AUC: 0.857)。决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 表明, 影像组学模型具有临床应用价值且优于其他两种单纯模型。结论: 上述影像组学模型可用于术前预测IBC患者的LVI状态, 并可作为指导后续个体化治疗的有效临床工具。

[关键词] 乳腺癌; 超声; 影像组学; 淋巴管血管侵犯

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2021.01.002

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2021)01-0006-10

Ultrasound-based radiomics nomogram for prediction of lymphovascular invasion in invasive breast cancer

ZHA Hailing, PAN Jiazhen, LIU Wei, LIU Xinpei, WANG Hui, LI Cuiying (Department of Ultrasound Diagnosis, First People's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: LI Cuiying E-mail: lynx_ko@163.com

[Abstract] **Objective:** To develop and validate a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymphovascular invasion (LVI) in patients with invasive breast cancer (IBC). **Methods:** In this study, 258 patients with histologically confirmed IBC with or without LVI, were randomly assigned to training and validation dataset at 7:3. The maximum relevance minimum redundancy (mRMR) and the least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) algorithms were used to screen the radiomics features obtained from two-dimensional ultrasound images, and the ultrasound-based radiomics score was established by these features. A final nomogram, combining the radiomics features and clinical features, for predicting LVI of IBC was established. Nomogram performance was assessed *via* both calibration and discrimination statistics. **Results:** Obtained from 10 features, the radiomics score indicated a favorable discriminatory capability in the training set with an area under curve (AUC) of 0.801, whereas a value of 0.786 was observed in the validation set. In the clinical model, ultrasound-reported axillary lymph node (ALN), ultrasound Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) classification were effective for LVI prediction in IBC. The final nomogram integrated the ultrasound radiomics score and two clinical features. Good calibration was achieved for the nomogram in both the training and validated datasets (AUC of training set: 0.865; AUC of validation set: 0.857). DCA demonstrated that the combined model was superior to the others in terms of clinical practicability. **Conclusion:** The above described radiomics nomogram can preoperatively

基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目 (F201949)

通信作者: 栗翠英 E-mail: lynx_ko@163.com

predict LVI in patients with IBC and may constitute a usefully clinical tool to guide subsequent personalized treatment.

[Key words] Breast cancer; Ultrasound; Radiomics; Lymphovascular invasion

超声影像组学特征有成为诊断、分型、预测预后或评估治疗反应的影像学标志物的潜力^[1-3]。因此,本研究旨在开发并验证一种基于二维超声图像的影像组学模型,帮助临床医师术前预测浸润性乳腺癌(invasive breast cancer, IBC)患者的淋巴管血管侵犯(lymphovascular invasion, LVI)状态,以制订个体化治疗策略。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2018年1月—2019年4月于南京医科大学第一附属医院术前进行超声检查的258例IBC患者,患者超声图像均来自于同一台超声仪器。纳入标准:①经术后病理组织学确诊的IBC患者;②无新辅助治疗史;③术前2周内行超声检查;④临床病理学资料及超声图像完整。排除标准:①有其他肿瘤病史;②多发性或非肿块性病灶;③病灶在超声检查前已进行活检;④超声图像未能成功提取特征。患者均为女性,年龄23~91岁,平均年龄54.56岁;肿块最大径为0.8~5.0 cm,平均直径2.17 cm。

1.2 仪器与检查方法

1.2.1 仪器

采用意大利Esaote公司的Mylab Twice彩色超声诊断仪,使用高频(4~13 MHz)线阵探头(LA523)。

1.2.2 检查方法

患者采用仰卧位或侧卧位,双手上举,充分暴露双侧乳房及腋窝,由经验丰富的超声科医师对完全暴露的乳头乳晕及乳房各个象限进行全面扫描并保留肿块最大截面。观察肿块的位置、形态边缘、内部回声、是否有钙化及后方回声等,根据美国放射学会(American College of Radiology, ACR)乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-

RADS)分类标准^[4]对肿块进行分类。同时检查腋下I、II和III区淋巴结,如果超声检查时发现至少有以下可疑表现之一,则认为腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)阳性。①淋巴结皮质厚度大于3 mm;②长短径比大于2;③淋巴门完全或部分消失;④彩色多普勒超声图像显示非淋巴门型血流;⑤淋巴结内微钙化。

1.3 临床病理学资料

临床病理学因素从南京医科大学第一附属医院病历系统中获取,包括年龄、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、Ki-67标记指数及病理组织学类型(如浸润性导管癌、小叶癌及其他等)。ER、PR阳性定义为ER、PR染色阳性 $\geq 10\%$ 。经免疫组织化学法检测HER2时,若病灶为HER2⁺⁺⁺时,则直接定义为HER2阳性;若病灶为HER2⁺或无表达时,则直接定义为HER2阴性;若表现为HER2⁺⁺时,需进行荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测判断HER2基因扩增状态。根据2011年St. Gallen乳腺癌共识^[5]将Ki-67 $> 14\%$ 定义为Ki-67标记指数高。所有病灶术前均行穿刺活检,ER、PR、HER2、Ki-67标记指数及病理组织学类型等临床因素通过病灶粗针穿刺活检获得。

1.4 影像组学

1.4.1 肿瘤分割

肿瘤分割是由1名超声科医师使用ITK-SNAP软件进行手动分割。在每例患者病灶超声图像的最大横断面上绘制感兴趣区域(region of interest, ROI),沿着病灶的可见边界,以囊括整个病灶(图1)。在边缘模糊或有毛刺的情况下,则尽可能完全地包括病灶,绘制病灶的最大范围。分割结果最终由1名有15年工作经验的超声科医师进行验证。

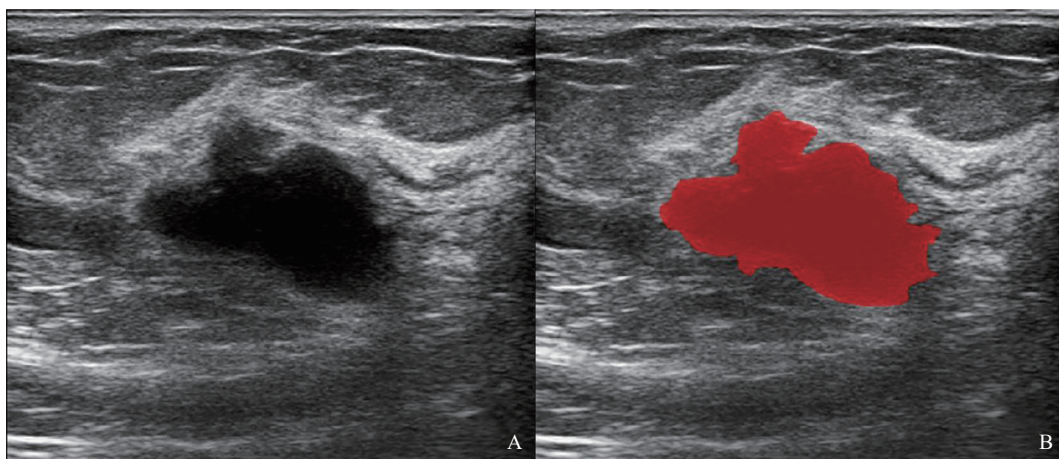


图1 ROI勾画示意图

A: 典型病例1超声声像图; B: 根据肿瘤轮廓绘制ROI。

1.4.2 特征提取与选择

从二维超声图像中可提取出反映肿瘤异质性的影像组学特征, 提取的影像组学特征可分为两类: 一阶特征和纹理特征。一阶特征包括形状、大小特征和强度特征等。纹理特征的提取是基于4种纹理矩阵, 包括灰度共生矩阵 (grey level cooccurrence matrix, GLCM)、灰度运行长度矩阵 (grey level run-length matrix, GLRLM)、灰度大小区域矩阵 (grey level size zone matrix, GLSZM) 和灰度依赖矩阵 (gray level dependence matrix, GLDM)。所有的特征提取均采用开源Pyradiomics软件包实现。为测试影像组学特征的稳定性, 2名超声科医师随机选取70例患者勾画ROI, 其中1名超声科医师在1周内独立重复上述操作。通过计算组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 和组间相关系数 (interclass correlation coefficient, CCC) 来确定特征的稳定性, ICC和CCC低于0.75的特征被排除在最终的特征数据集中。2种机器学习算法, 包括最大相关性最小冗余度 (maximum relevance minimum redundancy, mRMR) 和最小绝对收缩和选择算子 (the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 回归算法, 被用于筛选与预测LVI状态相关的影像组学特征。mRMR可最大限度区分LVI阴性和阳性的特征, 并消除冗余和不相关的特征, 本研究通过筛选, 保留了30个特征。随后使用LASSO回归算法与惩

罚参数调整进行10倍交叉验证, 选择交叉验证二项偏差最小的最优特征数据集, 将非零系数定义为所选特征的权重, 表示特征与LVI的相关性。

1.4.3 模型建立

3种术前预测LVI状态的模型最终建立: 影像组学评分、临床模型及影像组学模型。为了建立临床模型, 我们对临床参数进行单因素和多因素分析, 最终将有统计学意义的参数纳入临床模型。并通过logistic回归算法联合影像组学评分和有效临床参数, 建立影像组学模型, 以预测IBC患者术前LVI状态。

1.4.4 模型评估

3种模型的诊断性能通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析评估, 并使用DeLong验证来比较不同模型曲线下面积 (areas under curve, AUC), 确定它们的诊断效能之间是否有显著差异。研究中预测数据和实际数据之间的差异通过校准曲线和Hosmer-Lemeshow试验来评估。最终, 通过对整个队列中不同阈值概率下的净效益进行量化, 进行决策曲线分析 (decision curve analysis, DCA) 以确定影像组学模型的临床有效性。

1.5 统计学处理

所有统计学分析均使用R 3.6.2软件包进行。分类变量用百分比表示, 采用 χ^2 检验或Fisher精确检验; 连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本研究中

所需R安装包：使用“mRMR”包进行mRMR算法；LASSO Cox回归使用“glmnet”包；“pROC”包用于绘制ROC曲线；“rms”包用于模型可视化和校准曲线；DCA通过“devtools”和“rmda”包执行。

2 结果

2.1 临床特征

训练组和验证组的临床特征如表1所示，单

因素分析显示，年龄、LVI患者数目、超声最大肿瘤直径（maximum tumor diameter, MTD）、肿瘤病理组织学类型、ER、PR、HER2、Ki-67、超声BI-RADS分类、超声ALN状态及ALN阳性数目等临床参数在训练组和验证组之间差异无统计学意义。表2显示了训练组和验证组中超声ALN状态和实际ALN状态对比，两者间差异无统计学意义（ $P=0.33$ ）。本研究中超声检测ALN准确度、特异度、灵敏度、PPV及NPV分别为72.48%、94.61%、31.87%、76.32%及71.82%。

表1 训练组和验证组中临床病理学特征比较

临床特征	n (%)			临床特征	n (%)		
	训练组 (n=182)	验证组 (n=76)	P值		训练组 (n=182)	验证组 (n=76)	P值
年龄/岁	54.56 ± 11.01	54.57 ± 11.73	0.99	BI-RADS分类			0.41
LVI例数	49 (26.92)	20 (26.32)	1.00	3类	0 (0.00)	1 (1.32)	
超声MTD/mm	21.39 ± 8.62	22.58 ± 9.36	0.33	4A类	3 (1.65)	1 (1.32)	
病理学类型			0.57	4B类	23 (12.64)	14 (18.42)	
浸润性导管内癌	174 (95.60)	70 (92.11)		4C类	131 (71.97)	50 (65.79)	
小叶癌	3 (1.65)	2 (2.63)		5类	25 (13.74)	10 (13.16)	
其他	5 (2.75)	4 (5.26)		超声ALN			1.00
ER			1.00	阴性	155 (85.16)	65 (85.53)	
阴性	42 (23.08)	18 (23.68)		阳性	27 (14.84)	11 (14.47)	
阳性	140 (76.92)	58 (76.32)		ALN阳性数			0.92
PR			0.79	0	155 (85.16)	65 (85.53)	
阴性	85 (46.70)	37 (48.68)		1~2	19 (10.44)	7 (9.21)	
阳性	97 (53.30)	39 (51.32)		3~9	8 (4.40)	4 (5.26)	
HER2			0.80	≥10	0 (0.00)	0 (0.00)	
阴性	168 (92.31)	69 (90.79)		ALN病理学状态			0.48
阳性	14 (7.69)	7 (9.21)		阴性	115 (63.19)	52 (68.42)	
Ki-67			0.84	阳性	67 (36.81)	24 (31.58)	
阴性	21 (11.54)	8 (10.53)					
阳性	161 (88.46)	68 (89.47)					

表2 超声腋窝淋巴结和腋窝淋巴结病理学状态

超声ALN	ALN病理学状态	
	阴性	阳性
阴性	158	62
阳性	9	29

2.2 临床模型建立

根据病理组织学结果, 可将患者分为两组: LVI阳性组和LVI阴性组。在训练集中对LVI阳性及阴性组临床特征进行单因素分析, 如表3所示, 年龄、超声MTD、超声BI-RADS分类、超

声ALN状态及ALN阳性数目等临床特征差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随之, 将单因素分析中有意义的临床因素纳入logistic多变量分析 (表4), 得出超声ALN状态及超声BI-RADS分类是预测IBC患者LVI状态的独立影像因子, 并根据多因素分析结果绘出临床预测模型 (图2)。

表4 训练组术前临床病理学特征多因素分析结果

临床特征	P值	β	OR值	95% CI
超声ALN	<0.01	2.180	8.850	3.267~23.975
超声BI-RADS分类	0.01	1.001	2.721	1.265~5.853

表3 训练组术前临床病理学特征单因素分析结果

特征	LVI阴性 (n=133)	LVI阳性 (n=49)	P值	n (%)		
				特征	LVI阴性 (n=133)	LVI阳性 (n=49)
年龄/岁	55.59 ± 11.28	51.76 ± 9.80	0.04	Ki-67		0.80
超声最大径/mm	20.71 ± 8.28	23.23 ± 9.33	0.08	阴性	16 (12.03)	5 (10.20)
病理学类型			0.71	阳性	117 (87.97)	44 (89.80)
浸润性导管内癌	126 (94.74)	48 (97.96)		BI-RADS分类		<0.01
小叶癌	3 (2.26)	0 (0.00)		3类	0 (0.00)	0 (0.00)
其他	4 (3.01)	1 (2.04)		4A类	3 (2.26)	0 (0.00)
ER			1.00	4B类	21 (15.79)	2 (4.08)
阴性	31 (23.31)	11 (22.45)		4C类	99 (74.44)	32 (65.31)
阳性	102 (76.69)	38 (77.55)		5类	10 (7.52)	15 (30.61)
PR			0.24	超声ALN		<0.01
阴性	66 (49.62)	19 (38.78)		阴性	126 (94.74)	29 (59.18)
阳性	67 (50.38)	30 (61.22)		阳性	7 (5.26)	20 (40.82)
HER2			0.21	ALN阳性数		<0.01
阴性	125 (93.98)	43 (87.76)		0	126 (94.74)	29 (59.18)
阳性	8 (6.02)	6 (12.24)		1~2	6 (4.51)	13 (26.53)
				3~9	1 (0.75)	7 (14.29)
				≥10	0 (0.00)	0 (0.00)

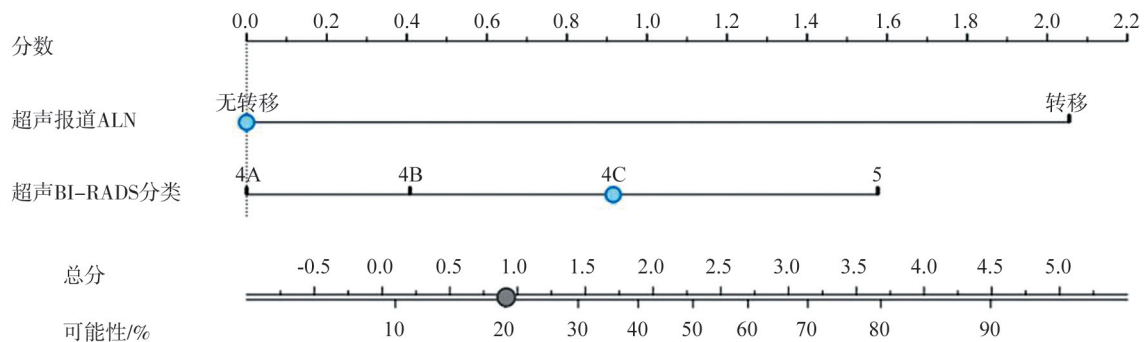


图2 临床模型

2.3 影像组学评分

共1 216个影像组学特征从二维超声图像中被提取，其中一阶特征264个，纹理特征952个。特征提取的观察者内和观察者间重现性均较好（ICC：0.774~0.903；CCC：0.752~0.891）。

所有影像组学特征经过mRMR及LASSO回归降维选择后，得到10个相关影像组学特征（图3、4）。最终影像组学评分的公式如下： $Radscord = -1.071 + \sum_{i=1}^{10} \alpha_i * F_i$ [具体系数（ α ）及特征（ F ）见表5]。

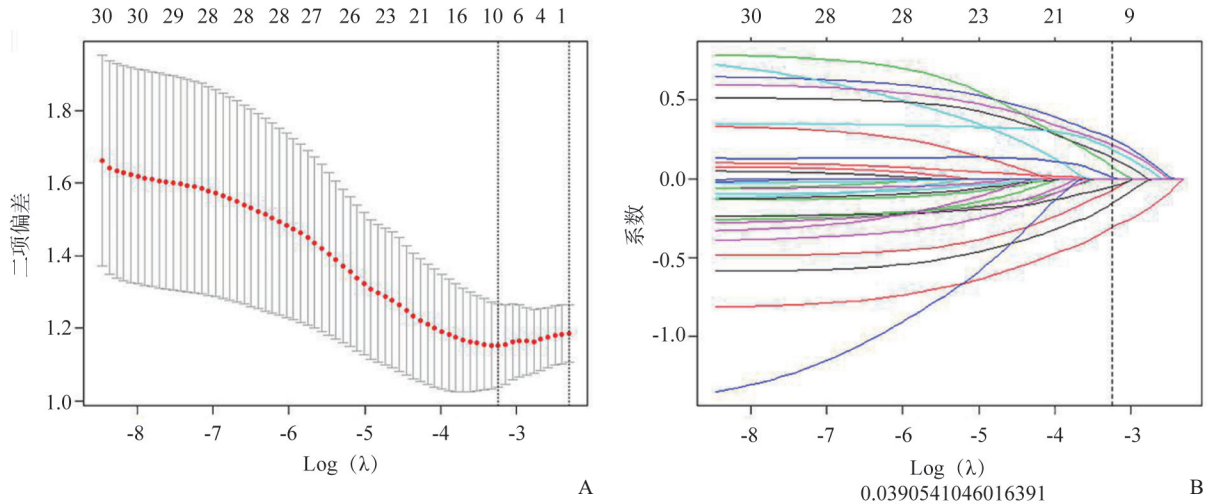


图3 LASSO回归算法

A：使用LASSO通过10次交叉验证来选择惩罚参数（ λ ）。绘制二项偏差值与惩罚参数（ λ ）的关系图，并根据最小准则和最小准则 ± 1 个标准差在最佳值处绘制垂直线。B：经mRMR选择后的影像组学特征的LASSO系数分布，并在最佳值处绘制垂直线，最终得到10个非零系数特征。

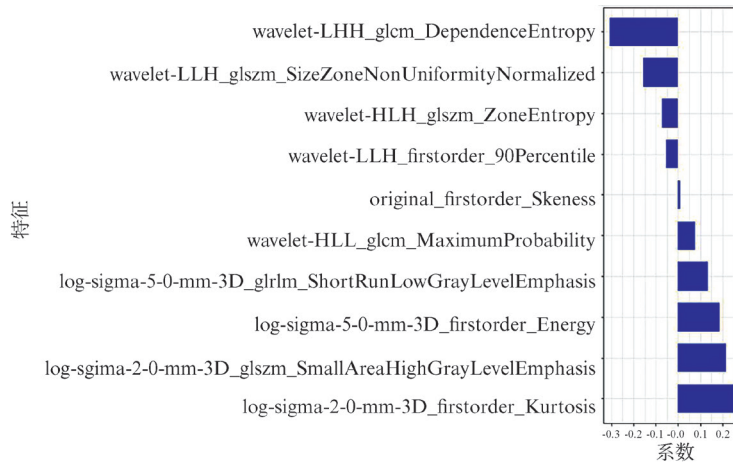


图4 经mRMR及LASSO回归算法选择的特征

表5 公式系数及特征

序号	系数（ α ）	特征（ F ）
1	-0.307	wavelet-LHH_glcM_DependenceEntropy
2	0.254	log-sigma-2-0-mm-3D_firstorder_Kurtosis
3	-0.156	wavelet-LLH_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized
4	0.217	log-sigma-2-0-mm-3D_glszm_SmallAreaHighGrayLevelEmphasis
5	0.133	log-sigma-5-0-mm-3D_glrM_ShortRunLowGrayLevelEmphasis
6	-0.072	wavelet-HLH_glszm_ZoneEntropy
7	0.010	original_firstorder_Skeness
8	-0.052	wavelet-LLH_firstorder_90Percentile
9	0.076	wavelet-HLL_glcM_MaximumProbability
10	0.187	log-sigma-5-0-mm-3D_firstorder_Energy

2.4 联合模型的建立和验证

通过logistic回归算法联合影像组学评分和有效的临床病理学参数, 建立影像组学模型(图5)。如图6A、B所示, 在训练组中, 影像组学模型在3种模型中具有最好的预测能力, 影像组学模型AUC为0.865, 而另两种模型分别为0.729和0.801, 在验证组中亦然(AUC: 0.857 vs 0.786 vs 0.759), 较之单纯使用影像组学评分或临床模型, 联合了超声影像组学评分和有效临床因素的影像组学模型预测能力显著提高

(表6)。校准曲线验证了在训练集和验证集中预测的LVI状态与实际LVI状态有良好的一致性(图7A、B), 且通过Hosmer-Lemeshow检验, 显示预测数据和实际数据之间差异无统计学意义($P=0.371$ 、 0.094), 说明组合模型具有良好的校准能力。图8总结了DCA预测模型的临床应用情况, 结果证明, 影像组学模型在很大的风险阈值概率范围内可提高对LVI阳性风险的预测能力。因此, 我们构建了一个列线图以可视化方式表示预测结果。

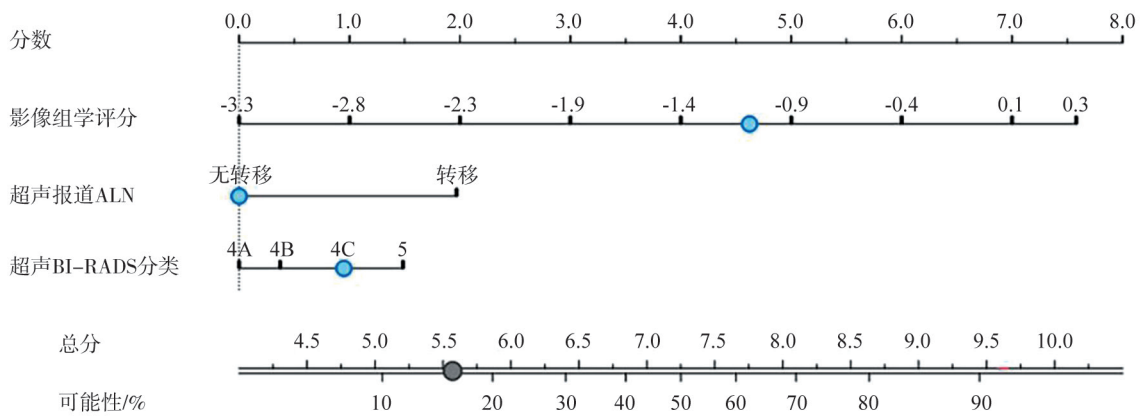


图5 影像组学模型

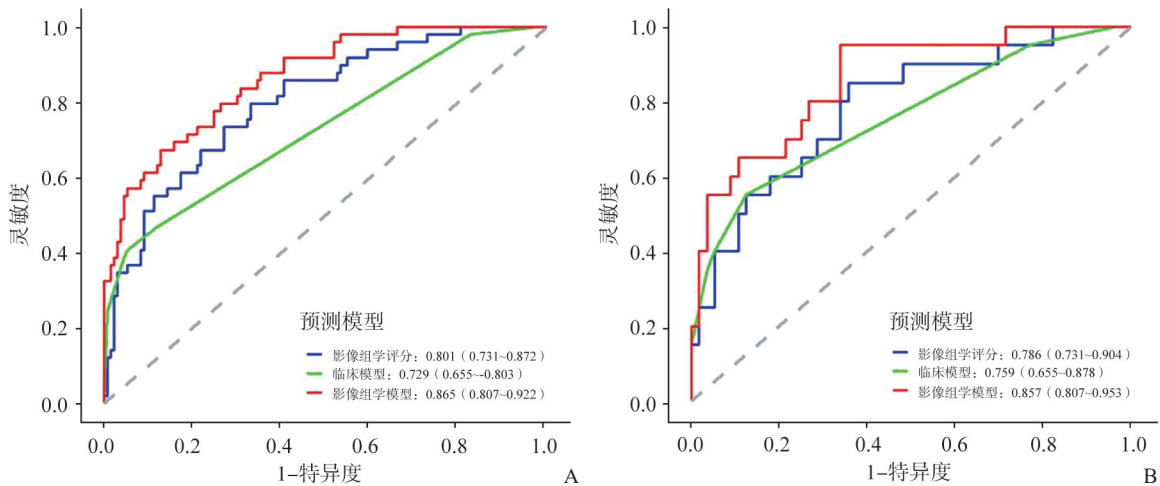


图6 训练组(A)及验证组(B)中各个模型的ROC曲线

表6 3种预测模型的AUC比较

项目	训练组 (n=182)			验证组 (n=76)		
	AUC	95% CI	P值	AUC	95% CI	P值
影像组学评分	0.801	0.731~0.872		0.786	0.731~0.904	
临床模型	0.729	0.655~0.803		0.759	0.655~0.878	
影像组学模型	0.865	0.807~0.922		0.857	0.807~0.953	
影像组学评分 vs 临床模型			0.162			0.743
影像组学评分 vs 影像组学模型			0.028			0.045
临床模型 vs 影像组学模型			<0.001			0.086

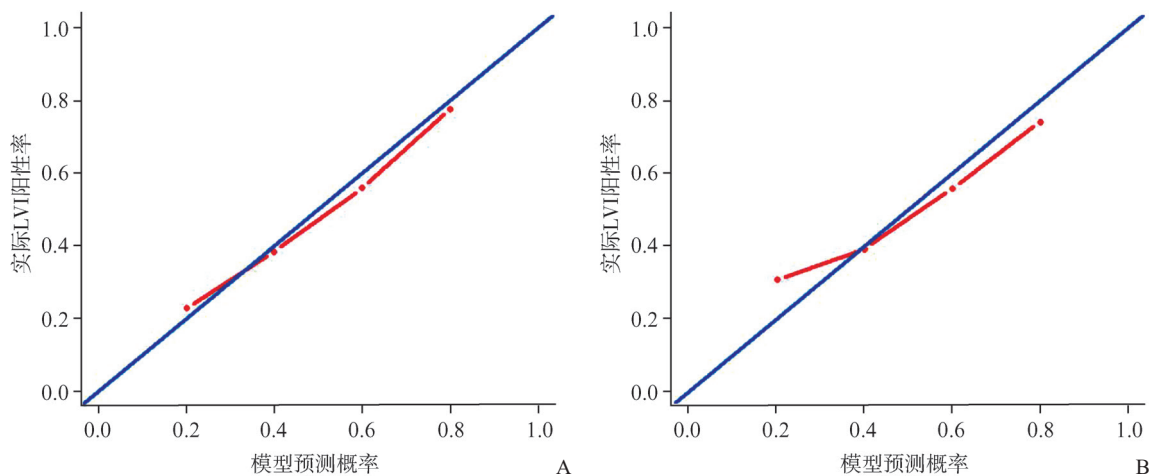


图7 训练组 (A) 及验证组 (B) 中影像组学模型的校准曲线

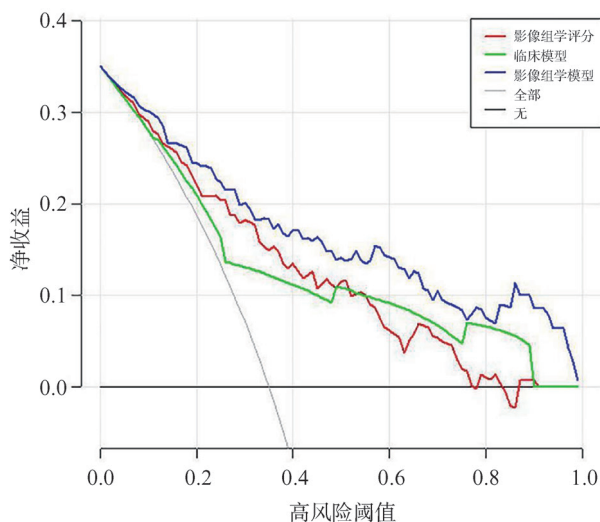


图8 影像组学模型的DCA

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，其预后情况也是人们关注的重中之重^[6]。患者的年

龄、肿瘤大小、ALN状态、肿瘤的组织学分级、ER、PR和HER2等因素是评估乳腺癌患者预后和制订适当的治疗策略的重要指标^[7-9]。而近年来，LVI也被报道为乳腺癌患者的一个较强的预后因素^[10-11]。LVI是指肿瘤细胞侵犯淋巴管血管壁或弥漫于管腔内形成癌栓，是肿瘤细胞播散转移导致疾病复发或进展的关键步骤。超声检查可以发现较大脉管内形成的癌栓。先前的研究^[12-14]发现，LVI与较低的平均年龄、Ki-67标记指数、肿瘤大小、阳性淋巴结和组织学分级等有关。本研究表明，ALN状态与LVI阳性风险相关。LVI患者的ALN阳性概率大于无LVI患者，这与Zhang等^[15]的观点相似，这种相关性可以部分解释ALN阳性乳腺癌患者的不良预后。超声BI-RADS分类亦是IBC患者LVI状态的一个重要的独立预测因子。BI-RADS分类越高LVI阳性率越大，这或许是病灶的超声BI-RADS分类越高，恶性征象（如边缘毛刺或

乳房悬韧带受牵拉等)更多、更显著,肿瘤侵袭性更强,发生LVI的可能性更大,导致预后更差^[16-17]。

影像组学是一种计算机辅助技术,通过计算机算法将医学影像信息转换成一系列数据^[18]。既往研究^[19-20]发现,影像组学特征与肿瘤的微观结构和生物学行为密切相关。影像组学特征反映了肿瘤的纹理信息,是判断肿瘤内和肿瘤间异质性的指标。肿瘤内异质性可能是基因组异质性的结果,这与肿瘤进展和转移行为有关,基因组异质性越大,肿瘤越容易转移和产生耐药性,预后就越差^[21]。研究^[22]表明,基因组异质性可以从医学图像中识别出来,然而,生物过程和影像组学特征之间的联系仍然是复杂的。纹理特征可以量化单个肿瘤在结构和功能上的空间变化,而其中应用最广泛的纹理特征便是GLCM, GLCM通过描述图像灰度的空间相关性来反映纹理信息,既往多项研究^[23-26]支持GLCM与肿瘤内部异质性相关,这与本研究结果相一致。一阶特征中的峰度也是本研究中影像组学评分的重要组成部分,是基于图像直方图平均值的不对称分布尺度。峰度在影像组学研究中的应用也较为广泛,在Niu等^[27]的研究中证实了此项特征与肿瘤的异质性相关。

超声医师主观判断的超声图像特征,结合临床病理学或基因因素,在术前预测IBC患者的LVI状态^[17]。本研究结果表明,根据影像组学特征权重开发的影像组学评分对LVI预测能力较佳。此外,将超声影像组学评分纳入临床模型后,临床模型的AUC从0.729显著提高到0.865,预测LVI的能力优于单独的影像组学评分和临床模型,且在预测IBC患者LVI方面是稳定的。DCA显示,比起临床模型和影像组学评分,超声影像组学模型将使更多的患者受益,这表明影像组学评分增加了临床危险因素在临床有用性方面的增量价值。因此,我们开发基于超声影像组学特征的模型用于术前个体化预测IBC患者的LVI状态,且为了临床医师使用更为便捷可视化,我们进一步开发了包含超声影像学评分和临床病理学特征等多种危险因素的列线图,以帮助临床医师术前对患

者LVI状态进行个体化预测。

本研究有以下局限性:首先,由于样本规模相对较小,统计能力可能会有所欠缺。其次,本研究完全是回顾性分析,需要通过前瞻性研究进行验证,且缺乏多中心验证。第三, Fujii等^[28]发现, LVI中血管侵犯(blood vessel invasion, VI),而非淋巴管侵犯(lymphatic invasion, LI)可能是生物侵袭性的指标,是一个有效的预后因素。然而,本研究没有单独分析LI和VI对乳腺癌患者预后的影响,这也是我们未来研究的方向之一。

总之,影像组学特征可以作为术前预测IBC患者LVI情况的影像学标记,基于超声影像组学评分和临床病理学特征的影像组学模型有助于指导制订个性化治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] GUO Y, HU Y Z, QIAO M Y, et al. Radiomics analysis on ultrasound for prediction of biologic behavior in breast invasive ductal carcinoma [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(3): e335-e344.
- [2] LEE S E, HAN K, KWAK J Y, et al. Radiomics of US texture features in differential diagnosis between triple-negative breast cancer and fibroadenoma [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13546.
- [3] 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.
- [4] D'ORSI C J, SICKLES E A, MENDELSON E B, et al. ACR BIRADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System [M]. Reston: American College of Radiology, 2013: 121-140.
- [5] GOLDBIRSCHE 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.
- [6] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [7] LI G, HU J, HU G. Biomarker studies in early detection and prognosis of breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1026: 27-39.
- [8] ALSALEEM M A, BALL G, TOSS M S, et al. A novel prognostic two-gene signature for triple negative breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(11): 2208-2220.

- [9] KOLARIK D, PECHA V, SKOVAJSOVA M, et al. Predicting axillary sentinel node status in patients with primary breast cancer [J] . Neoplasma, 2013, 60(3): 334–342.
- [10] INVERNIZZI M, CORTI C, LOPEZ G, et al. Lymphovascular invasion and extranodal tumour extension are risk indicators of breast cancer related lymphoedema: an observational retrospective study with long-term follow-up [J] . BMC Cancer, 2018, 18(1): 935.
- [11] RYU Y J, KANG S J, CHO J S, et al. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J] . Medicine (Baltimore), 2018, 97(30): e11647.
- [12] SHEN S D, WU G H, XIAO G F, et al. Prediction model of lymphovascular invasion based on clinicopathological factors in Chinese patients with invasive breast cancer [J] . Medicine (Baltimore), 2018, 97(43): e12973.
- [13] SHEN S D, ZHONG S Z, WANG C Z, et al. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factors in invasive breast cancer: a meta-analysis [J] . Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 17789–17795.
- [14] ZHAO Y, YANG N, WANG X, et al. Potential roles of lymphovascular space invasion based on tumor characteristics provide important prognostic information in T₁ tumors with ER and HER2 positive breast cancer [J] . Clin Transl Oncol, 2020, 22(12): 2275–2285.
- [15] ZHANG S, ZHANG D, YI S H, et al. The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . Oncotarget, 2017, 8(2): 2863–2873.
- [16] LI J W, TONG Y Y, ZHOU J, et al. Tumor proliferation and invasiveness derived from ultrasound appearances of invasive breast cancers: moving beyond the routine differential diagnosis [J] . J Ultrasound Med, 2020, 39(8): 1589–1599.
- [17] TONG Y Y, SUN P X, ZHOU J, et al. The association between ultrasound features and biological properties of invasive breast carcinoma is modified by age, tumor size, and the preoperative axilla status [J] . J Ultrasound Med, 2020, 39(6): 1125–1134.
- [18] GILLIES R J, KINAHAN P E, HRICAK H. Radiomics: images are more than pictures, they are data [J] . Radiology, 2016, 278(2): 563–577.
- [19] GROSSMANN P, STRINGFIELD O, EL-HACHEM N, et al. Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer [J] . Elife, 2017, 6: e23421.
- [20] GUO Y, HU Y Z, QIAO M Y, et al. Radiomics analysis on ultrasound for prediction of biologic behavior in breast invasive ductal carcinoma [J] . Clin Breast Cancer, 2018, 18(3): e335–e344.
- [21] HU H T, WANG Z, HUANG X W, et al. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma [J] . Eur Radiol, 2019, 29(6): 2890–2901.
- [22] NINATTI G, KIRIENKO M, NERI E, et al. Imaging-based prediction of molecular therapy targets in NSCLC by radiogenomics and AI approaches: a systematic review [J] . Diagnostics (Basel), 2020, 10(6): 359.
- [23] 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] MOON W K, CHEN H H, SHIN S U, et al. Evaluation of *TP53/PK3CA* mutations using texture and morphology analysis on breast MRI [J] . Magn Reson Imaging, 2019, 63: 60–69.
- [25] KOZEGAR E, SORYANI M, BEHNAM H, et al. Breast cancer detection in automated 3D breast ultrasound using iso-contours and cascaded RUSBoosts [J] . Ultrasonics, 2017, 79: 68–80.
- [26] BASARA AKIN I, OZGUL H, SIMSEK K, et al. Texture analysis of ultrasound images to differentiate simple fibroadenomas from complex fibroadenomas and benign phyllodes tumors [J] . J Ultrasound Med, 2020, 39(10): 1993–2003.
- [27] NIU X K, CHEN Z F, CHEN L, et al. Clinical application of biparametric MRI texture analysis for detection and evaluation of high-grade prostate cancer in zone-specific regions [J] . AJR Am J Roentgenol, 2018, 210(3): 549–556.
- [28] FUJII T, SUTOH T, MORITA H, et al. Vascular invasion, but not lymphatic invasion, of the primary tumor is a strong prognostic factor in patients with colorectal cancer [J] . Anticancer Res, 2014, 34(6): 3147–3151.

(收稿日期: 2020-10-21 修回日期: 2020-12-16)