

MRI影像组学在乳腺癌中的应用进展

钱昕毓, 柴圣杰, 葛丽红*

内蒙古医科大学附属医院放射科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月18日

摘要

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。磁共振成像因其良好的软组织分辨率、无辐射、可重复性等特点现已成为乳腺癌常用检查方法。影像组学技术通过高通量地提取人眼无法观察到的影像组学特征来反映肿瘤内异性, 具有可重复性、无创性及客观性等特点, 现已广泛应用于乳腺癌诊断、淋巴结转移评估及新辅助疗效评估等方面。本文就基于MRI影像组学技术在乳腺癌诊疗中的研究进展予以综述, 并探讨当前存在的局限性及挑战, 以期临床个体化精准医疗提供新思路。

关键词

乳腺癌, 磁共振成像, 影像组学, 诊断, 腋窝淋巴结, 新辅助治疗

Research Progress of Multiparametric MRI Radiomics in Breast Cancer

Xinyu Qian, Shengjie Chai, Lihong Ge*

Department of Radiology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 18th, 2024

Abstract

Breast cancer is one of the most common malignant tumours in women. Magnetic resonance imaging has now become a commonly used screening method for breast cancer due to its good soft tissue resolution, no radiation and reproducibility. Imaging histology technology reflects the internal heterogeneity of the tumour through high-throughput extraction of imaging histological features that cannot be observed by the human eye, which is reproducible, non-invasive and objective, and is now widely used in the diagnosis of breast cancer, the assessment of lymph node

*通讯作者。

metastasis, and the evaluation of neoadjuvant therapeutic efficacy. In this paper, we review the research progress of MRI-based imaging histology in breast cancer diagnosis and treatment, and discuss the current limitations and challenges, with a view to providing new ideas for clinical individualised precision medicine.

Keywords

Breast Cancer, Magnetic Resonance Imaging, Imaging Omics, Diagnosis, Axillary Lymph Nodes, Neoadjuvant Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来乳腺癌已超过肺癌，成为全球女性癌症发病率的主要原因，同时乳腺癌也是全球癌症死亡率的第五大原因。在多国家、多地域女性中，乳腺癌占四分之一的癌症病例和六分之一的癌症死亡病例，逐步成为女性健康关注的焦点[1]。当前通过多种影像学检查手段早期无创性诊断乳腺癌患者，同时进行临床分期、分子分型、腋窝淋巴结状态、新辅助治疗等准确评估，进而选择有效但不过度的最佳治疗方案，对于减低乳腺癌患者的病死率和复发率是至关重要的[2]。当前常用的影像学检查手段为超声、X线成像、磁共振成像及核医学等。然而超声检查对于操作者经验依赖性极大，X线成像[3]虽操作简单且对于钙化的诊断有绝对优势，但其软组织分辨率差，对于肿瘤内部、边缘及腋窝淋巴结的观察较为困难，且对于怀孕患者不适用。MRI因其具有良好的软组织分辨率和空间分辨率，以其多参数、多序列、无辐射等特点，同时可以三维全方位展现腋窝的信息，对于腋窝淋巴结状态的观察有很重要的意义[4]。杨亦等[5]回顾性分析了195例乳腺癌患者的超声、钼靶、MRI及CT检查影像图像及临床病理结果，并计算不同影像学方法评估乳腺癌腋窝淋巴结状态的敏感性、特异性及准确度等，最终研究结果表明在上述四种检查方法中，MRI评估淋巴结转移的敏感度及准确度最高，证明其具有最高的诊断效能。同时MRI的图像呈现是可重复且相对客观的，这非常有助于乳腺癌患者新辅助治疗的前后对比观察。

然而当前的检查方式皆存在影像诊断医师对于病灶诊断的主观性，且人眼读取影像图片的信息十分有限，这大大提高了诊断的假阴性。伴随计算机技术的快速发展，人工智能应运而生，影像组学技术逐步成为近年来研究的热点。影像组学[6]是指在医学影像中高通量提取大量影像信息，通过人工、自动进行肿瘤分割、特征提取与模型建立，对人眼观察不到的图像信息进行量化，进而对恶性肿瘤的生物学行为进行预测分析。本文就MRI影像组学在乳腺癌中的研究进展予以综述，以期对乳腺癌临床诊断及个体化治疗提供指导性意见。

2. MRI影像组学在乳腺癌诊断中的应用价值

当前诊断乳腺癌良恶性疾病的金标准仍为病理穿刺活检，然而有创性检查存在一系列术后并发症的同时存在一定的滞后性。MRI肿瘤基本特征及动态增强曲线、及ADC值等都对乳腺良恶性疾病有一定的诊断价值，但对于部分形态规整、动态增强曲线属于平台期的病灶的预测价值有限，对于非肿块型乳腺病变则表现更差。MRI影像组学利用其高通量地提取人眼不可及的影像学特征等优点，近年来已广泛应用于乳腺癌良恶性鉴别中。ZHANG等[7]在多序列MRI图像(包括T1WI、T2WI、DKI图、ADC图和

DCE-PK 参数图)中勾画病灶并提取影像学特征,分别构建单序列及多序列影像组学模型,最终由 T2WI、DKI 图和 DCE-PK 参数图影像组学特征构成的多序列模型对乳腺良恶性病变的鉴别能力最高, AUC 为 0.921。随着乳腺癌患者术前检查的完善,更多研究学者发现在多种检查(如超声、X 线成像、MRI 等)所获得的图像上勾画病灶同时构建多模态融合模型,可以提高单一检查模型的诊断准确性。Bai [8]等回顾性分析 131 例经病理证实的乳腺疾病患者的术前增强 MRI 和超声图像,其中良性疾病 73 例,恶性疾病 58 例。将超声和 MR 增强序列逐层绘制感兴趣区域,提取和筛选放射组学特征。分别构建超声模型、MRI 模型、超声与 MRI 结合模型。最终结果表明 MRI 与超声联合模型优于单纯超声模型和 MRI 模型,其训练组和验证组的 AUC 分别为 0.92 和 0.91。上述结果证实了 MRI 与超声结合的多模态放射组学模型可以更准确地预测乳腺良恶性疾病。超声、X 线成像、MRI 等检查技术是乳腺疾病检查的重要方式,多模态融合模型则将各个检查的优点相结合,并互相弥补成像及操作经验差异的缺点,从而进一步提高模型的诊断准确性。当前影像组学在肿块型乳腺疾病中的研究已逐渐成熟,但由于良恶性非肿块型乳腺癌在 MRI 基本形态特征及时间-强度曲线(TIC)类型具有重叠性,故其诊断仍是临床上的难点[9]。Li [10]等收集了 247 例组织病理学证实的 NMEs (恶性 191 例,良性 56 名)。并从乳腺 DCE-MRI 早期图像(注射造影剂后 90 秒左右)提取放射学特征。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归模型选择特征并构建基于放射组学的特征。临床多因素回归分析表明 TIC 类型和 ALN 状态是区分 NME 良恶性的独立因素,其构成的常规 MRI 模型灵敏度高但特异性低。然而将放射组学分析加入临床多变量回归模型后, MRI 报告的 ALN 状态不再是恶性肿瘤的独立因素。根据 TIC 类型和放射组学特征建立的联合模型,其特异性从常规 MRI 模型的 0.589 提高到联合模型的 0.839。同时研究发现恶性病变的最大直径明显长于良性病变。良性组呈线性分布的比例高于恶性组。恶性病变的最小 ADC 值明显低于良性病变。该研究证实加入放射组学特征可以明显提高模型的特异性。国外研学者[11]构建了一种 MRI 影像组学和临床的融合模型,用来鉴别特发性肉芽肿性乳腺炎与恶性乳腺癌,其 AUC 在训练集及验证集中分别为 0.979、0.942。上述两个研究再次证实 MRI 影像组学在非肿块型乳腺疾病中的诊断效能。但上述研究纳入的病例较少,期待未来有更多的前瞻性或多中心研究来进一步完善模型,提高其对非肿块型乳腺疾病的诊断性能。

3. MRI 影像组学在乳腺癌分子分型中的预测价值

根据 2013 年 St Gallen 共识[12],乳腺癌可分为 4 种不同分子分型: Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型和三阴性。目前免疫组织化学和基因扩增技术是区分这些分子亚型的主要方法,但均为有创检查且经济成本较高。乳腺磁共振成像(MRI)影像组学提供了一种基于影像数据预测乳腺癌分子分型的非侵入性方法,为诊断医师和肿瘤学家提供了可靠的定量评估工具。XU 等[13]回顾性收集了 183 例乳腺癌 DCE-MRI 图像,勾画原发肿瘤区域及瘤周区域,提取影像组学特征后构建瘤内组学模型、瘤周组学模型及瘤内-瘤周联合模型,最终发现瘤内-瘤周联合影像组学模型对浸润性乳腺癌导管内成分有良好的术前预测能力,可以指导临床医生在术前制定个体化的治疗方案。黄晓妮等[14]在 DCE-MRI 增强后第二期肿瘤内部和肿瘤周围 5 mm 区域分别提取三维影像组学特征并计算影像组学得分(rad-score),并联合影像特征及临床信息共同构建联合模型,最终发现肿瘤边缘与 Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌独立相关,肿瘤强化达峰时间(TTP)与三阴性型乳腺癌独立相关。而联合了瘤内-瘤周影像组学特征及临川影像特征所构建的联合模型在预测乳腺癌分子亚型中有一定的潜在价值,特别在预测 Luminal A 型和三阴性型乳腺癌中的价值最高。影像组学可以作为一种潜在的生物标记物来预测乳腺癌分子亚型。Lucija [15]等通过对 DCE-MRI 多期图像中提取原发肿瘤的影像组学特征,构建模型以预测乳腺癌不同的分子分型,结果表明基于 DCE-MRI 第三期图像所构建的模型表现最好。张前勇[16]等收集 143 例乳腺癌患者的 MRI 影像组学相关参数,包括血管外细胞间隙容积比(Ve)、速率常数(Kep)、容积转移常数(Ktrans)、表观弥散

系数(ADC),同时对上述患者进行血管内皮生长因子(VEGF)检测,研究结果提示对于四种乳腺癌分子分型, V_e 、ADC 值与 VEGF 均呈负相关, K_{ep} 、 K_{trans} 与 VEGF 均呈正相关,同时研究还发现不同分子分型之间也存在上述影像组学相关参数的差异。这也同样为诊断乳腺癌不同分子分型提供另一种定量方式。上述结果通过 MRI 影像组学对乳腺癌分子分型的研究,进一步向我们以影像学的方式展现了肿瘤的异质性。不同分子分型的乳腺癌所选择的治疗方式有所不同,在术前无创性的、准确的诊断出乳腺癌的分子分型,对于后续治疗的选择具有很重要的指导意义。

4. MRI 影像组学在乳腺癌腋窝淋巴结转移中的预测价值

腋窝淋巴结是乳腺癌淋巴结转移的常见途径[17]。腋窝淋巴结状态直接影响乳腺癌患者的无病生存期及预后。当前评估腋窝淋巴结状态的首选方法仍是腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND),但这属于有创检查,对于操作人员有较高的技术要求,同时患者后续会存在多种术后并发症,如上肢水肿麻痹、神经损伤等,对于患者后续的生活质量也有影响[18]。MRI 检查因为其较高的软组织分辨率在乳腺癌诊断中广泛应用,但其对于腋窝淋巴结状态准确判断的能力较差,尤其对于一些体积较小、形态较规整的淋巴结无法对其性质做出准确判断。SHAN 等[19]通过两个中心共 145 名患者的 DCE-MRI 图像进行原发肿瘤勾画后,提取影像组学特征,通过 LASSO 回归选择出最优的 5 个影像学特征联合淋巴结动态曲线特征构建联合模型,最终发现该模型的 AUC 值在训练集和验证集中分别为 0.91 和 0.86,呈现了良好的预测效能。CHENG [20]等收集了 208 例浸润性乳腺癌患者影像学资料(包括 DM、DBT、DCEMRI、DWI),在上述四个序列勾画原发肿瘤区域及瘤周区域并构建乳房 X 线模型(DM + DBP)和 MRI (DCE-MRI + DWI)模型,结果显示在每一种模型中,联合肿瘤和瘤周特征所产生的 AUC 都高于单一肿瘤特征所构成的模型。YU 等[21]通过勾画 1214 例患者的原发肿瘤及腋窝淋巴结两个感兴趣区,联合临床病理信息构建迁移学习模型,发现联合模型化对于腋窝淋巴结状态的评估性能高于单一肿瘤或淋巴结模型。此结论在 CHEN 等的[22]研究中也得到了验证。当前对于腋窝淋巴结的研究逐渐成熟,感兴趣区从原发肿瘤和瘤周区域、逐步加入了淋巴结感兴趣区,研究方法也逐步从影像组学到深度学习模型,进一步证明了 MRI 影像人工智能在预测乳腺癌腋窝淋巴结状态中的价值。

5. MRI 影像组学在乳腺癌新辅助治疗疗效评估中的应用价值

新辅助治疗(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)已被确立为大多数乳腺癌的标准治疗,NAC 能够降低癌症分期,减少转移,检测药物敏感性,并提高保乳治疗的可能性[23] [24]。理想情况下,当 NAC 后达到病理完全缓解(pCR)时,可能大大延长患者的无病生存期。同时大多数乳腺癌患者通过新辅助治疗后原发肿瘤体积会缩小,边缘更明显,便于后续手术的方案选择。然而目前并没有一种有效方式可以在术前对 NAC 反应进行有效评估国内外学者通过影像组学在近几年做出过一些尝试。LIU [25]等收集 4 家不同医院共 586 名乳腺癌患者行 NAC 前的影像资料(包括 T2WI、DWI、T1 增强序列),勾画原发肿瘤感兴趣区并提取影像组学特征构成放射组学模型,最终联合临床病理独立危险因素构成最终的联合模型,该模型在验证集中的 AUC 值为 0.79,且在不同验证集中也体现出良好的预测性能。本研究结果进一步证实多参数 MRI 影像组学模型可以在 NAC 开始之前对其治疗后 pCR 进行有效预测,为临床医生制定后续治疗计划及 NAC 周期有很好的指导作用。然而由于肿瘤具有异质性的特点,不同人群对于新辅助治疗后的反应不尽相同。所以为了加强模型预测的准确性,较多学者通过联合多个治疗周期的影像组学特征构建模型来进一步评估 NAC 治疗反应。国外学者[26]收集了 163 例患者,获得 NAC 开始前、治疗 2、4 周期后的 T1 增强图像,提取其原发肿瘤及瘤周的放射影像组学特征,并将三个时间节点的影像组学特征相融合,最后发现使用治疗前后放射组学特征差值构建的组学模型在预测 NAC 后 pCR 中的表现最佳,AUC 值均

大于 0.80。该结论进一步说明加入多时序的影像组学特征会提高预测模型准确性，可以指导临床医生后续的术后方案及术后放化疗方案。目前研究表明乳腺背景实质强化与乳腺癌 NAC 后反应有一定的相关性，LI 等[27]系统性分析了 13 篇近十年相关研究，以此探讨乳腺磁共振成像(MRI)背景实质增强(BPE)作为新辅助化疗(NACT)后病理完全缓解(pCR)的成像生物标志物的可行性。CHEN 等[28]基于患者年龄进行了亚组分析，发现年轻患者(<55 岁)的基线 BPE 明显高于老年患者(≥ 55 岁) (20.2% VS 12.0%; $P = 0.007$)。对年轻患者的亚组分析也显示，pCR 患者的初始 BPE 高于非 pCR 患者(21.1% VS 18.8%)。Arasu 等[29]对 her2 阴性癌症女性进行了研究，发现对于 HR 阳性患者，PCR 组的 BPE 变化(术前 - 初始)明显高于非 PCR 组。但由于不同研究方案纳入的患者在 NACT 方案、周期、亚型等均存在一定程度上的差异，故部分研究结果并未显示出 BPE 与 NAC 后 PCR 的相关性。由于 BPE 是否可以成为预测乳腺癌 NAC 反应的生物指标尚未有明确的定论，未来则需要更大样本量的多中心和前瞻性研究。同时构建标准化的 BPE 定量计算方法也是目前研究的重点。随着人工智能的进步，影像组学生境分析已逐步应用于多种肿瘤分析中。生境分析是在生态学研究研究生物的生存环境的概念，而在影像组学中，我们可以将其类比为肿瘤或其他病变组织内部的不同生物学环境。影像组学生境分析基于医学影像数据(如 CT、MRI、PET 等)，通过提取和分析图像特征，来描述和量化组织内部的异质性和各个区域之间的相互关系[30] [31]。SHI 等[32]研究了 335 例乳腺癌患者行 NAC 前的 DCE-MRI 图像，提取常规影像组学特征，通过对具有相似放射组学特征的肿瘤内亚区进行聚类后形成肿瘤内部多样性特征(ITH 指数)，研究结果表明将 ITH 指数加入到常规影像组学特征构成的模型中，其 AUC 在训练集及验证集中皆高于单纯常影像组学模型。该研究创造性地将肿瘤内部异质性以一种近乎定量的测量方式展现在大众面前，这种研究方法赋予不同影像组学特征以生物学意义，可能会在后续研究，如耐药性、新的药物靶点等方向有更多的应用价值。

6. 总结与展望

MRI 影像组学在乳腺癌的研究中发挥了重要作用，随着精准医疗时代的到来，乳腺癌患者术前检查更加全面，现在关于影像组学的研究逐渐趋向于多序列、多模态分析。将 MRI、乳腺 X 线成像及超声检查进行融合构建多模态模型已逐步成为研究热点，多模态模型将弥补单一成像模式的缺陷。然而目前研究大多为回顾性研究，且国内部分医院的治疗决策更倾向于对于高危或已经确定恶性的患者行 MRI 检查，这样存在一定的选择误差。期待未来的影像组学研究能够逐步扩大研究样本量，且进行前瞻性研究和多中心研究，逐步提高模型的泛化能力。同时，MRI 影像组学的研究更应与当前的临床进展紧密连接，加强与病理学及基因、蛋白组学的联合，为乳腺癌临床研究提供新思路。

参考文献

- [1] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., *et al.* (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [2] Kolarik, D., Pecha, V., Skovajsova, M., Zahumensky, J., Trnkova, M., Petruzelka, L., *et al.* (2013) Predicting Axillary Sentinel Node Status in Patients with Primary Breast Cancer. *Neoplasma*, **60**, 334-342. https://doi.org/10.4149/neo_2013_045
- [3] Yoen, H., Jang, M.J., Yi, A., *et al.* (2024) Artificial Intelligence for Breast Cancer Detection on Mammography: Factors Related to Cancer Detection. *Academic Radiology*.
- [4] Berg, W.A. (2019) MR BI-RADS Lexicon and Usage. In: Berg, W.A. and Leung, J.W.T., Eds., *Diagnostic Imaging: Breast (3rd ed)*, Elsevier, 320.
- [5] 杨亦, 姚钰, 刘家伟, 等. 多种影像学手段评估乳腺癌患者腋窝淋巴结状态的对比研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(5): 721-726.
- [6] Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., Carvalho, S., van Stiphout, R.G.P.M., Granton, P., *et al.* (2012) Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *European Journal of Cancer*,

- 48, 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- [7] Zhang, Q., Peng, Y., Liu, W., Bai, J., Zheng, J., Yang, X., *et al.* (2020) Radiomics Based on Multimodal MRI for the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Breast Lesions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **52**, 596-607. <https://doi.org/10.1002/jmri.27098>
 - [8] Bai, D., Zhou, N., Liu, X., Liang, Y., Lu, X., Wang, J., *et al.* (2024) The Diagnostic Value of Multimodal Imaging Based on MR Combined with Ultrasound in Benign and Malignant Breast Diseases. *Clinical and Experimental Medicine*, **24**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01377-1>
 - [9] Torous, V.F., Resteghini, N.A., Phillips, J., Dialani, V., Slanetz, P.J., Schnitt, S.J., *et al.* (2021) Histopathologic Correlates of Nonmass Enhancement Detected by Breast Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **145**, 1264-1269. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0266-0a>
 - [10] Li, Y., Yang, Z.L., Lv, W.Z., Qin, Y.J., Tang, C.L., Yan, X., *et al.* (2021) Non-Mass Enhancements on DCE-MRI: Development and Validation of a Radiomics-Based Signature for Breast Cancer Diagnoses. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 738330. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.738330>
 - [11] Kayadibi, Y., Saracoglu, M.S., Kurt, S.A., Deger, E., Boy, F.N.S., Ucar, N., *et al.* (2024) Differentiation of Malignancy and Idiopathic Granulomatous Mastitis Presenting as Non-Mass Lesions on MRI: Radiological, Clinical, Radiomics, and Clinical-Radiomics Models. *Academic Radiology*. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.03.025>
 - [12] Harbeck, N., Thomssen, C. and Gnant, M. (2013) St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, **8**, 102-109. <https://doi.org/10.1159/000351193>
 - [13] Xu, H., Liu, J., Chen, Z., Wang, C., Liu, Y., Wang, M., *et al.* (2022) Intratumoral and Peritumoral Radiomics Based on Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Preoperative Prediction of Intraductal Component in Invasive Breast Cancer. *European Radiology*, **32**, 4845-4856. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08539-3>
 - [14] 黄晓妮. DCE-MRI 影像特征联合影像组学标签预测浸润性乳腺癌分子亚型的价值研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2023.
 - [15] Kovačević, L., Štajduhar, A., Stemberger, K., Korša, L., Marušić, Z. and Prutki, M. (2023) Breast Cancer Surrogate Subtype Classification Using Pretreatment Multi-Phase Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Radiomics: A Retrospective Single-Center Study. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article 1150. <https://doi.org/10.3390/jpm13071150>
 - [16] 张前勇, 王斌. 磁共振成像影像组学特征与乳腺癌分子分型的相关性研究[J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(10): 1307-1312.
 - [17] Kim, M.Y. (2021) Breast Cancer Metastasis. In: Noh, D.Y., Han, W. and Toi, M., Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer Singapore, 183-204. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6_9
 - [18] Chang, J.M., Leung, J.W.T., Moy, L., Ha, S.M. and Moon, W.K. (2020) Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*, **295**, 500-515. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192534>
 - [19] Shan, Y., Xu, W., Wang, R., Wang, W., Pang, P. and Shen, Q. (2020) A Nomogram Combined Radiomics and Kinetic Curve Pattern as Imaging Biomarker for Detecting Metastatic Axillary Lymph Node in Invasive Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 1463. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01463>
 - [20] Cheng, Y., Xu, S., Wang, H., Wang, X., Niu, S., Luo, Y., *et al.* (2022) Intra- and Peri-Tumoral Radiomics for Predicting the Sentinel Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Based on Preoperative Mammography and MRI. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1047572. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1047572>
 - [21] Yu, Y., He, Z., Ouyang, J., Tan, Y., Chen, Y., Gu, Y., *et al.* (2021) Magnetic Resonance Imaging Radiomics Predicts Preoperative Axillary Lymph Node Metastasis to Support Surgical Decisions and Is Associated with Tumor Microenvironment in Invasive Breast Cancer: A Machine Learning, Multicenter Study. *eBioMedicine*, **69**, Article ID: 103460. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103460>
 - [22] Chen, Y., Wang, L., Dong, X., Luo, R., Ge, Y., Liu, H., *et al.* (2023) Deep Learning Radiomics of Preoperative Breast MRI for Prediction of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *Journal of Digital Imaging*, **36**, 1323-1331. <https://doi.org/10.1007/s10278-023-00818-9>
 - [23] Huober, J. and von Minckwitz, G. (2011) Neoadjuvant Therapy—What Have We Achieved in the Last 20 Years. *Breast Care*, **6**, 419-426. <https://doi.org/10.1159/000335347>
 - [24] Navarro-Cecilia, J., Dueñas-Rodríguez, B., Luque-López, C., Ramírez-Expósito, M.J., Martínez-Ferrol, J., Ruíz-Mateas, A., *et al.* (2013) Intraoperative Sentinel Node Biopsy by One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) Avoids Axillary Lymphadenectomy in Women with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **39**, 873-879. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.05.002>
 - [25] Liu, Z., Li, Z., Qu, J., Zhang, R., Zhou, X., Li, L., *et al.* (2019) Radiomics of Multiparametric MRI for Pretreatment Prediction of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Multicenter Study.

- Clinical Cancer Research*, **25**, 3538-3547. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-3190>
- [26] Panthi, B., Mohamed, R.M., Adrada, B.E., Boge, M., Candelaria, R.P., Chen, H., *et al.* (2023) Longitudinal Dynamic Contrast-Enhanced MRI Radiomic Models for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Systemic Therapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1264259. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1264259>
- [27] Li, X. and Yan, F. (2024) Predictive Value of Background Parenchymal Enhancement on Breast Magnetic Resonance Imaging for Pathological Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancers: A Systematic Review. *Cancer Imaging*, **24**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s40644-024-00672-0>
- [28] Chen, J.H., Yu, H.J., Hsu, C., Mehta, R.S., Carpenter, P.M. and Su, M.Y. (2015) Background Parenchymal Enhancement of the Contralateral Normal Breast: Association with Tumor Response in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Translational Oncology*, **8**, 204-209. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2015.04.001>
- [29] Arasu, V.A., Kim, P., Li, W., Strand, F., McHargue, C., Harnish, R., *et al.* (2020) Predictive Value of Breast MRI Background Parenchymal Enhancement for Neoadjuvant Treatment Response among HER2—Patients. *Journal of Breast Imaging*, **2**, 352-360. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbaa028>
- [30] Gatenby, R.A., Grove, O. and Gillies, R.J. (2013) Quantitative Imaging in Cancer Evolution and Ecology. *Radiology*, **269**, 8-14. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122697>
- [31] Natrajan, R., Sailem, H., Mardakheh, F.K., Arias Garcia, M., Tape, C.J., Dowsett, M., *et al.* (2016) Microenvironmental Heterogeneity Parallels Breast Cancer Progression: A Histology-Genomic Integration Analysis. *PLOS Medicine*, **13**, e1001961. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001961>
- [32] Shi, Z., Huang, X., Cheng, Z., Xu, Z., Lin, H., Liu, C., *et al.* (2023) MRI-Based Quantification of Intratumoral Heterogeneity for Predicting Treatment Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Radiology*, **308**, e222830. <https://doi.org/10.1148/radiol.222830>