

基于生境分析对肝细胞癌Ki-67表达的预测

赵敏*, 王刚#

青岛大学附属医院放射科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月28日; 录用日期: 2026年4月22日; 发布日期: 2026年4月28日

摘要

目的: 构建一种基于钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)增强MRI的生境分析模型, 用于术前预测肝细胞癌术前的Ki-67表达。方法: 对来自两个医疗机构的433例经病理确诊的HCC患者进行回顾性分析。根据术后免疫组织化学检测的Ki-67表达水平, 将患者分为Ki-67高表达组(n = 320)和低表达组(n = 113), 并进一步按时间顺序划分为训练集(n = 349)和测试集(n = 84)。采用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析筛选最优预测因子, 建立基于磁共振成像的生境成像模型。使用受试者工作特征曲线下面积(AUC)、准确度、敏感度等评估性能。结果: 一共提取了3290个特征并将肿瘤内部划分成2个区域, 经特征降维后保留61个特征。在训练集和测试集中, 生境分析模型的AUC值分别为0.836和0.814。结论: 基于Gd-EOB-DTPA增强MRI的生境分析模型可作为术前无创预测Ki-67表达状态的有效方法。

关键词

肝细胞癌, 生境分析, 磁共振成像

Prediction of Ki-67 Expression in Hepatocellular Carcinoma Based on Habitat Analysis

Min Zhao*, Gang Wang#

Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 28, 2026; accepted: April 22, 2026; published: April 28, 2026

Abstract

Objectives: Construction of a habitat analysis model based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵敏, 王刚. 基于生境分析对肝细胞癌 Ki-67 表达的预测[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4996-5007.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641772

preoperative prediction of Ki-67 expression in hepatocellular carcinoma. Methods: A retrospective analysis was conducted on 433 patients with pathologically confirmed hepatocellular carcinoma (HCC) from two medical institutions. Based on the Ki-67 expression level detected by postoperative immunohistochemistry, patients were divided into a high Ki-67 expression group (n = 320) and a low expression group (n = 113), and were further chronologically divided into a training set (n = 349) and a test set (n = 84). The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression analysis was used to select optimal predictors for establishing a habitat imaging model based on magnetic resonance imaging. The performance of the model was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), accuracy, and sensitivity. **Results:** A total of 3290 features were extracted, and the tumor was divided into two subregions. After feature dimensionality reduction, 61 features were retained. The habitat analysis model achieved AUC values of 0.836 and 0.814 in the training set and the test set, respectively. **Conclusion:** The habitat analysis model based on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI can serve as an effective method for noninvasive preoperative prediction of Ki-67 expression status.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Habitat Analysis, Magnetic Resonance Imaging

Copyright © 2026 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

肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是全球癌症相关死亡的第二大原因[1], 其治疗主要包括手术切除、肝移植和肝动脉化疗栓塞等[2]。尽管手术切除是一种早期根治性治疗手段, 但高复发率仍是导致患者术后死亡的主要原因[3]。Ki-67 是一种与恶性肿瘤治疗效果和预后相关的核抗原[4]-[6], 也是评估 HCC 患者术后早期复发和不良预后的独立预测因子[7]。然而, 由于 Ki-67 的检测目前依赖于术后免疫组织化学, 因此其术前无创预测对于评估 HCC 复发风险和指导治疗方案的制定具有重要价值。传统影像组学能够通过高通量提取定量影像特征来反映肿瘤的组织学异质性[8]。已有研究表明, 基于影像组学方法的超声、CT 或 MR 图像特征能够实现 Ki-67 表达的无创预测[9]-[14]。然而, 传统影像组学将整个肿瘤视为均质体进行特征提取, 忽略了肿瘤内部的异质性。为了可视化地分析和定量地刻画肿瘤异质性, 生境成像技术应运而生, 它通过多种算法对肿瘤进行分割, 将肿瘤及其微环境划分为具有不同生物学特征的亚区域(即生境) [15]-[17]。目前, 生境成像方法在肝脏评估中的应用尚少, 仍未用于评估 HCC Ki-67 表达。基于钆塞酸二钠(Gd-EOB-DTPA)的 MRI 检查在 HCC 的诊断和预后评估中发挥着重要作用[9] [18]-[20], 相比传统的超声、CT 等影像学方法具有更多优势。因此, 本研究旨在构建基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的生境分析模型并评估在术前预测 HCC Ki-67 的表达性能, 为个体化治疗提供一种新的方法。

2. 材料与方法

本研究纳入了来自两个医疗中心的回顾性数据。机构审查委员会批准了这项回顾性研究, 并且由于研究的回顾性性质, 豁免了知情同意书。

2.1. 研究人群

回顾性纳入了两个医疗中心接受治愈性肝切除术的 HCC 患者。纳入青岛大学附属医院(2018 年 10 月

至 2023 年 3 月)和平度市中心医院(2021 年 3 月至 2024 年 4 月)的患者, 并将其分为训练集和测试集。纳入标准为: (1) 经病理确诊为 HCC 并获得 Ki-67 检测结果; (2) 术前 3 周内行 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查; (3) 术前未接受过任何癌症相关治疗, 包括放疗、化疗、介入栓塞或靶向治疗。排除标准为: (1) 混合型肝细胞-胆管癌或转移性肝肿瘤; (2) 手术切除或介入治疗后复发的 HCC; (3) 影像图像质量差。图 1 展示了详细的病例筛选流程。临床数据, 包括性别、年龄、肝硬化、肿瘤位置、甲胎蛋白(AFP)、乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)、中性粒细胞计数、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转移酶(GGT), 均从电子病历系统中收集。

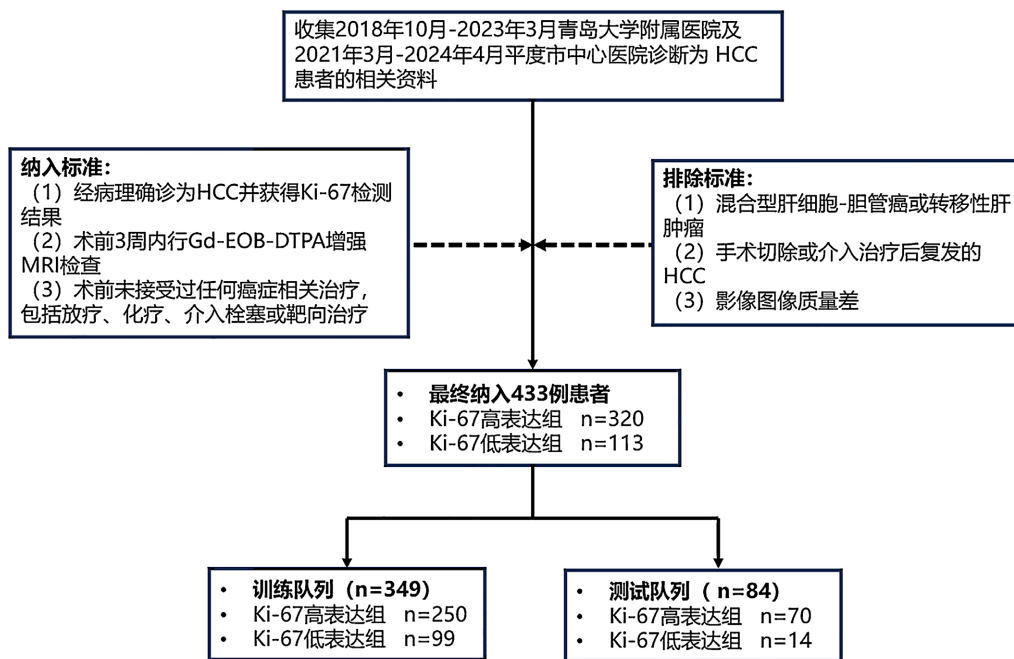


Figure 1. Flowchart of the study

图 1. 研究流程图

2.2. 病理特征

对 Ki-67 蛋白进行免疫组织化学染色, 并通过量化细胞核呈棕黄色的阳性细胞百分比来评估其表达水平。然后, 根据先前确定的标准[21]-[23], 将 Ki-67 表达分为低表达($\leq 10\%$)和高表达($> 10\%$)。

2.3. MRI 方案

所有患者均接受了 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 检查, 每个受试者的图像数据集包含以下五个序列: T2WI、DWI、动脉期(AP)、门静脉期(PVP)和肝胆期(HBP)。

2.4. 图像分析与数据测量

MR 图像分析由两名腹部放射科医生(分别具有 9 年和 6 年腹部诊断经验)执行, 他们对患者的所有临床和病理信息不知情。若意见不一致, 则咨询第三位阅片者(具有 20 年 HCC 诊断经验)以达成共识。两名放射科医生独立评估了 HCC 的以下 14 项 MR 影像特征, 包括最大肿瘤直径、结节数目、肿瘤边缘、形态、瘤内脂肪、肿瘤假包膜、晕征、瘤内坏死、动脉期强化方式、血管畸形、肝胆期信号、肝胆期瘤周低信号、信噪比(SNR)以及卫星结节。

2.5. 感兴趣区(ROI)的勾画

使用 ITK-SNAP 软件(版本 4.02, <https://www.itksnap.org/>)对影像数据进行三维手动分割。在 T2WI、DWI、AP、PVP 和 HBP 图像上手动勾画 HCC 的瘤内区域。选择尽可能大的测量层面勾画感兴趣区(ROI), 并保持各序列间 ROI 层面的一致性。特征提取前, 对 MRI 图像进行整个三维数据强度 0.5%和 99.5%的裁剪, 并使用 z-score 方法进行强度归一化。

2.6. 图像预处理及肿瘤亚区域分割

使用 pyradiomics(版本 3.0.1)进行图像预处理。除了官方版本提供的默认滤波器外, 还应用了包括拉普拉斯(Laplacian)、Gabor、高通滤波器和对比度拉伸在内的额外滤波器, 以提取多层次特征信息, 增强模型训练效果, 使图像的细节更加清晰。图像重采样的体素间距设置为[3, 3, 3]。使用 pyradiomics 模块进行特征提取, 包括对原始图像进行局部(ROI)像素强度归一化。将体素值映射到[0, 255]范围, 以减轻不同扫描设备引起的强度变化, 从而改善模型拟合性能。使用分位数变换(Quantile Transform)方法进行数据标准化。在生境分析中, 首先对五个 MRI 序列分别进行最优聚类数评估, 通过计算聚类有效性指标(如轮廓系数), 确定每个序列的最佳聚类数均为 2, 即将肿瘤区域划分为两个亚区域(区域 1 和区域 2), 如图 2 所示。随后对所有序列图像进行刚性配准, 确保空间对应一致性, 并基于 K-means 聚类算法对每个序列的肿瘤区域进行生境分割, 生成两个具有不同信号特征的亚区域可视化结果(图 3), 直观展示了分割后的肿瘤内部异质性分布。

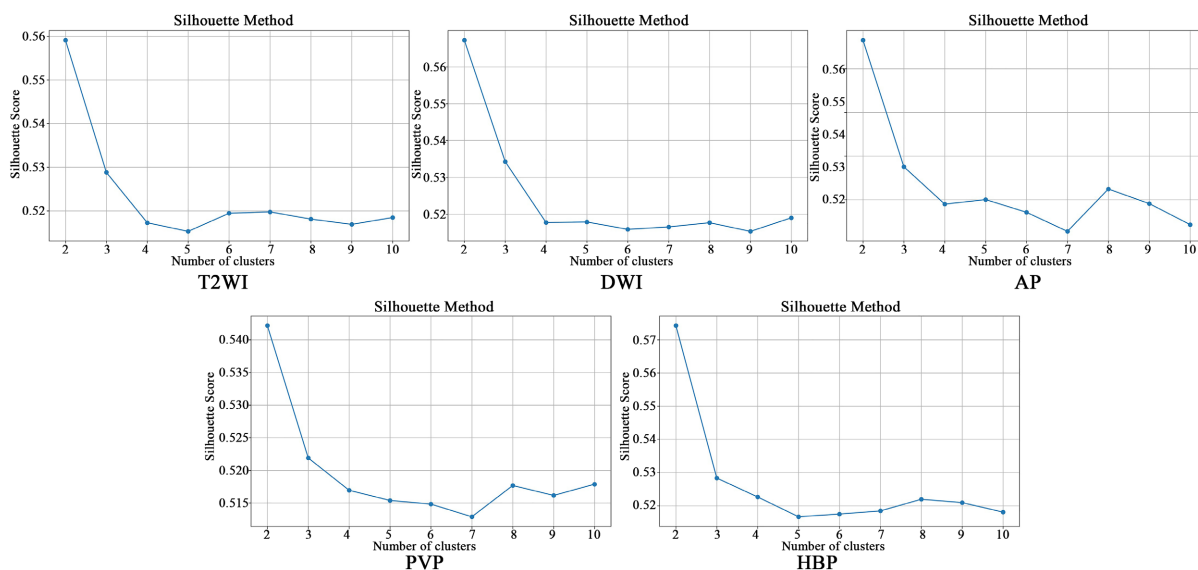


Figure 2. Evaluation of the optimal cluster number for habitat segmentation in five sequences

图 2. 五序列生境划分的最优聚类数评估

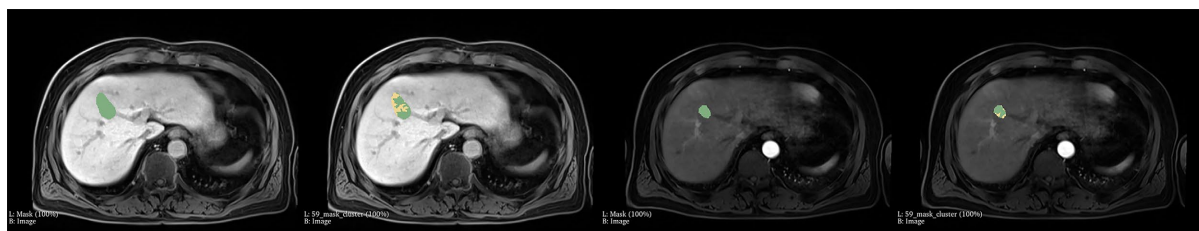


Figure 3. Delineated target areas and post-habitat-segmentation visualization maps from representative cases

图 3. 代表性病例的勾画靶区和生境分割后的可视化图

2.7. 统计分析

定量变量以均值 \pm 标准差(若服从正态分布)或中位数(若不服从正态分布)表示, 分类变量以计数和百分比表示。连续变量采用 Student's t-检验或 Mann-Whitney U 检验进行分析, 分类变量采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行分析。使用 ICC 评估提取特征的观察者间和观察者内可重复性。保留具有高稳定性($ICC \geq 0.8$)的生境分析特征用于后续分析。为了评估参数和模型的区分能力, 构建受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。统计分析使用 R 软件(版本 4.3.1)和 Python(版本 3.7: <https://www.python.org/>)进行。

3. 结果

3.1. 临床数据

本研究共纳入 433 例 HCC 患者, 中位年龄 59 岁, 范围在 17~82 岁之间; 男性共 353 例, 占比 81.5%。同时, 经对比发现, 高表达组较低表达组更易感染 HBV、肿瘤直径更大、形态更不规则、更易存在血管畸形、肝胆期更容易表现出低信号、信噪比更低的特点($p < 0.05$)。

3.2. 生境分析模型构建

如表 1 所示, 初步总提取特征数量 N (总数 3327-描述性特征) = 3290, 分别对 5 个序列分别做了 5 次生境分割并进行特征筛选。从模型效果出发, 综合生境模型的序列最终选取: HBP (1)、AP (1)、PVP (1)、PVP (2)、T2WI (1)、DWI (1)和 DWI (2), 其中(1)和(2)表示每个序列内的特定生境亚区域。分别对以上序列亚区域所提取的特征进行特征过滤, 步骤为: ① T.test (计算该特征在 label (0/1)之间的组间差异, 保留 P-value < 0.05 的特征)。② PCC (计算两两特征的相关系数 Cor, 当 Cor 大于 0.95 时, 保留上一步 T.test 中 P-value 较小的一个)。③ 最小绝对收缩与选择算法(the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)进行特征选择, 在筛选重要特征的同时, 防止模型过拟合。最终将以上模型特征合并后(共 113 个)再进行一次 LASSO 降维(图 4), LASSO 特征筛选过程超参数是 alpha: 0.01220617370052535, 另外, 通过交叉验证计算均方误差(MSE), 以确定最优惩罚参数 λ , 用于衡量模型预测的准确程度。最终共保留 61 个关键特征(见表 2)。将筛选后的特征用于训练多个单一机器学习模型, 并进行比较分析以评估各模型性能。结果显示, 支持向量机(SVM)模型获得了最佳预测性能, 因此被选用于最终建模。

Table 1. Total extracted feature types and feature counts

表 1. 总提取特征类型与特征个数

特征类型	特征含义	特征缩写	特征个数
First Order Features	一阶特征	firstorder	648
Shape Features	形态特征	Shape	14
Gray Level Co-occurrence Matrix Features	灰度共生矩阵	glcm	792
Gray Level Run Length Matrix Features	灰度游程矩阵	glrlm	576
Gray Level Size Zone Matrix Features	灰度尺寸区域矩阵	glszm	576
Gray Level Dependence Matrix Features	灰度依赖矩阵	gladm	504
Neighbouring Gray Tone Difference Matrix Features	邻域灰度差矩阵	ngtdm	180
diagnostics	描述性特征		37
总提取特征数量			3290

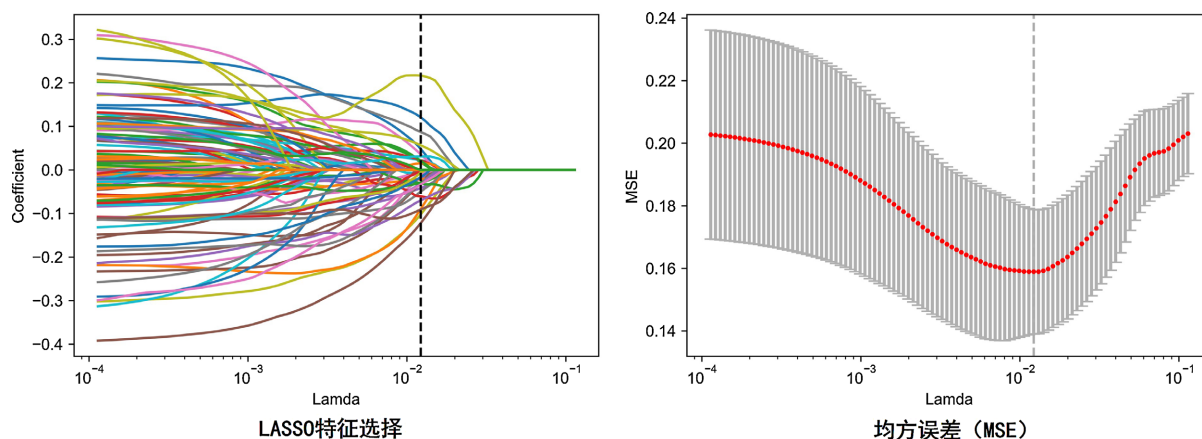


Figure 4. Habitat analysis feature selection

图 4. 生境分析特征选择

Table 2. Habitat analysis model features

表 2. 生境分析模型特征

序号	序列	生境亚区	滤波器类型	特征类型	特征名称
1	HBP	Habitat 1	wavelet-LHL	firstorder	Skewness
2	HBP	Habitat 1	wavelet-HHL	glcm	Difference Variance
3	HBP	Habitat 1	lbp-3D-m1	glcm	Correlation
4	HBP	Habitat 1	lbp-3D-k	firstorder	Skewness
5	HBP	Habitat 1	lbp-3D-k	glcm	Imc1
6	HBP	Habitat 1	exponential	glszm	Small Area Low Gray Level Emphasis
7	HBP	Habitat 1	Gradient Direction	glcm	Imc1
8	AP	Habitat 1	log-sigma-1-0-mm-3D	firstorder	Maximum
9	AP	Habitat 1	wavelet-HLH	firstorder	10Percentile
10	AP	Habitat 1	wavelet-HHL	firstorder	Median
11	AP	Habitat 1	wavelet-HHL	firstorder	Skewness
12	AP	Habitat 1	wavelet-LLL	glcm	Joint Average
13	AP	Habitat 1	wavelet-LLL	glcm	Cluster Shade
14	AP	Habitat 1	lbp-3D-k	glrlm	Short Run Emphasis
15	AP	Habitat 1	square	glszm	Small Area Low Gray Level Emphasis
16	AP	Habitat 1	Mean-bilateral-Image	firstorder	Interquartile Range
17	AP	Habitat 1	Gradient Direction	gldm	Small Dependence Emphasis
18	AP	Habitat 1	High Pass Filter	firstorder	Kurtosis
19	AP	Habitat 1	Edge Enhancement	glcm	Idm
20	AP	Habitat 1	Edge Enhancement	glcm	Inverse Variance
21	AP	Habitat 1	Contrast Stretching	glszm	Small Area Low Gray Level Emphasis
22	PVP	Habitat 1	wavelet-LHL	firstorder	Median
23	PVP	Habitat 1	wavelet-HLL	glcm	Cluster Shade
24	PVP	Habitat 1	wavelet-HLH	firstorder	Skewness

续表

25	PVP	Habitat 1	wavelet-HLH	glcm	Cluster Shade
26	PVP	Habitat 1	exponential	ngtdm	Busyness
27	PVP	Habitat 1	square	firstorder	Kurtosis
28	PVP	Habitat 1	logarithm	ngtdm	Complexity
29	PVP	Habitat 1	lbp-2D	firstorder	Kurtosis
30	PVP	Habitat 1	High Pass Filter	firstorder	10Percentile
31	PVP	Habitat 1	High Pass Filter	firstorder	Kurtosis
32	PVP	Habitat 2	log-sigma-3-0-mm-3D	glcm	Difference Variance
33	PVP	Habitat 2	wavelet-HHL	firstorder	10Percentile
34	PVP	Habitat 2	lbp-3D-m1	firstorder	Maximum
35	PVP	Habitat 2	lbp-3D-m1	glszm	Size Zone Non Uniformity Normalized
36	PVP	Habitat 2	lbp-3D-m1	glszm	Zone Entropy
37	PVP	Habitat 2	square	glcm	Difference Variance
38	T2WI	Habitat 1	wavelet-LLH	firstorder	Median
39	T2WI	Habitat 1	wavelet-HHH	glcm	Id
40	T2WI	Habitat 1	wavelet-LLL	glcm	Inverse Variance
41	T2WI	Habitat 1	square	firstorder	Skewness
42	T2WI	Habitat 1	Prewit	glcm	Inverse Variance
43	T2WI	Habitat 1	Gradient Direction	glszm	Gray Level Non Uniformity Normalized
44	DWI	Habitat 1	original	shape	Flatness
45	DWI	Habitat 1	lbp-3D-m1	firstorder	Kurtosis
46	DWI	Habitat 1	lbp-3D-m1	firstorder	Skewness
47	DWI	Habitat 1	lbp-3D-m1	glszm	Gray Level Variance
48	DWI	Habitat 1	squareroot	ngtdm	Complexity
49	DWI	Habitat 1	logarithm	ngtdm	Busyness
50	DWI	Habitat 1	Gradient Direction	glcm	Imc2
51	DWI	Habitat 1	gabor	firstorder	Kurtosis
52	DWI	Habitat 1	gabor	glrlm	Short Run Emphasis
53	DWI	Habitat 1	lbp-2D	firstorder	Minimum
54	DWI	Habitat 1	High Pass Filter	glcm	Inverse Variance
55	DWI	Habitat 2	wavelet-HLH	glcm	Correlation
56	DWI	Habitat 2	square	firstorder	Minimum
57	DWI	Habitat 2	squareroot	glrlm	Run Variance
58	DWI	Habitat 2	Mean-bilateral-Image	glcm	Sum Entropy
59	DWI	Habitat 2	Mean-bilateral-Image	ngtdm	Coarseness
60	DWI	Habitat 2	lbp-2D	firstorder	Minimum
61	DWI	Habitat 2	Scale Space Filtering	glcm	Inverse Variance

3.3. 模型开发与评估

基于生境分析模型, 我们进一步绘制了训练集和测试集的相关指标图进行可解释性分析(图 5)。通过

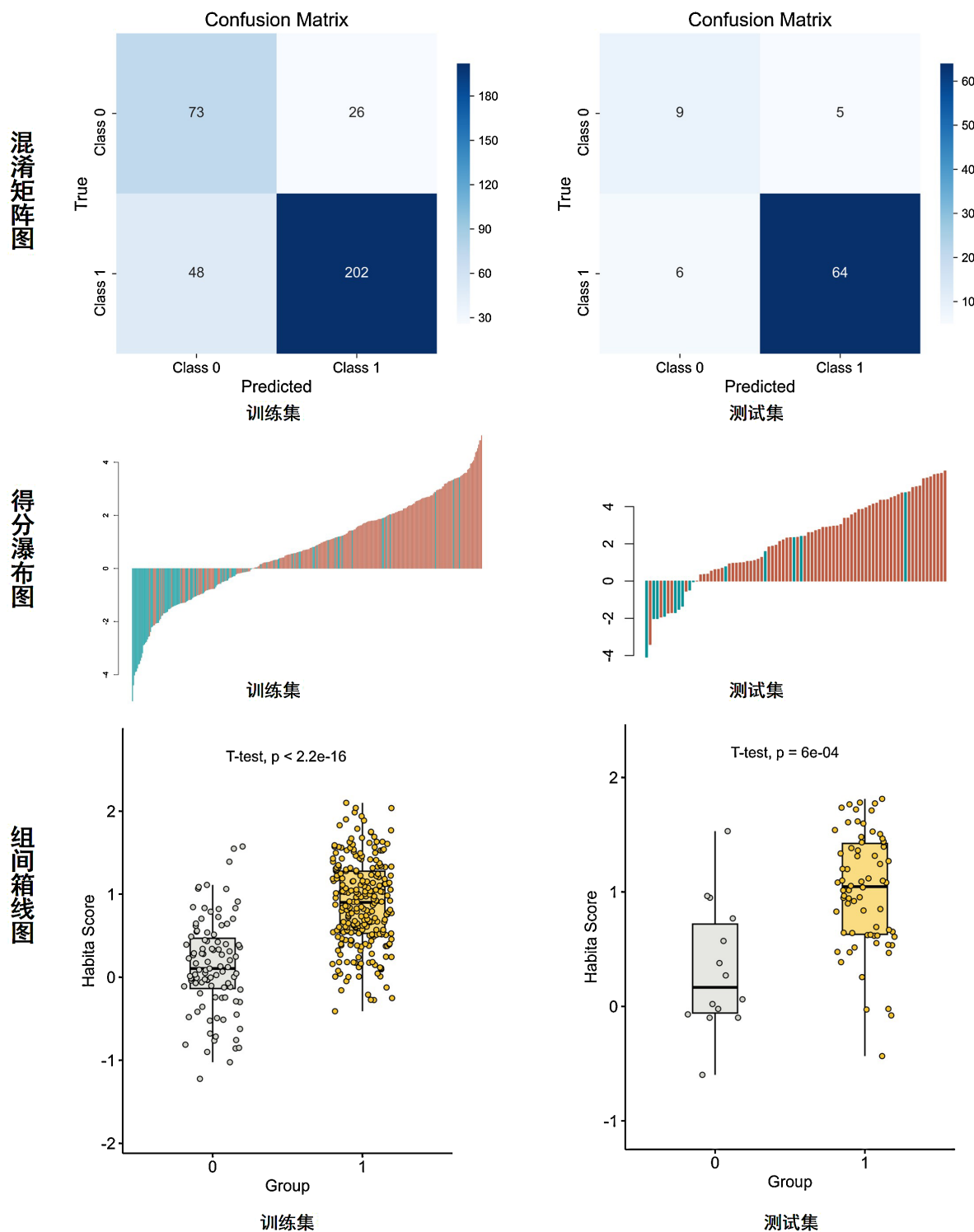


Figure 5. Model validation and interpretability analysis
图 5. 模型验证及可解释性分析

混淆矩阵图以评估其在训练集和验证集中的分类效果(包括准确率、敏感度和特异度)。同时构建了得分瀑布图, 直观展示每个样本的预测得分及各特征的贡献方向, 其中, 红色为高表达组, 蓝绿色为低表达组, Ki-67 高表达组的正向得分更高, 提示其生境特征更倾向于高增殖、高侵袭性, 可能对应更差的预后, 而低表达组生境更稳定, 预后可能更好。此外, 通过组间箱线图比较了高、低 Ki-67 表达组在关键特征及预测得分上的分布差异, Group 1 为高表达组, Group 0 为低表达组。高表达组生境得分显著更高, 提示其生境更倾向于促增殖表型, 而低表达组生境得分更中性, 提示生境更稳定。这进一步验证了模型的临床区分能力。

对生境分析模型的预测性能进行了系统评估, 包括其在训练集和测试集中的 AUC 值(附 95%置信区间)、准确度、敏感性和特异性, 具体结果见表 3。在训练集中, 该模型表现出优秀的预测效能, AUC 值为 83.7%, 准确度为 86.9%, 敏感性达 91.4%。图 6 展示了模型的 ROC 曲线, 训练集和测试集中的 AUC 值分别为 0.837 和 0.814。此外, 决策曲线分析(DCA)结果显示, 该模型在临床应用中具有良好的净收益(图 7)。

Table 3. Prediction performance of the model

表 3. 模型的预测性能

	AUC (95% CI)	准确度	敏感度	特异度
训练集	0.837 (0.795~0.878)	0.788	0.808	0.737
测试集	0.814 (0.712~0.917)	0.869	0.914	0.643

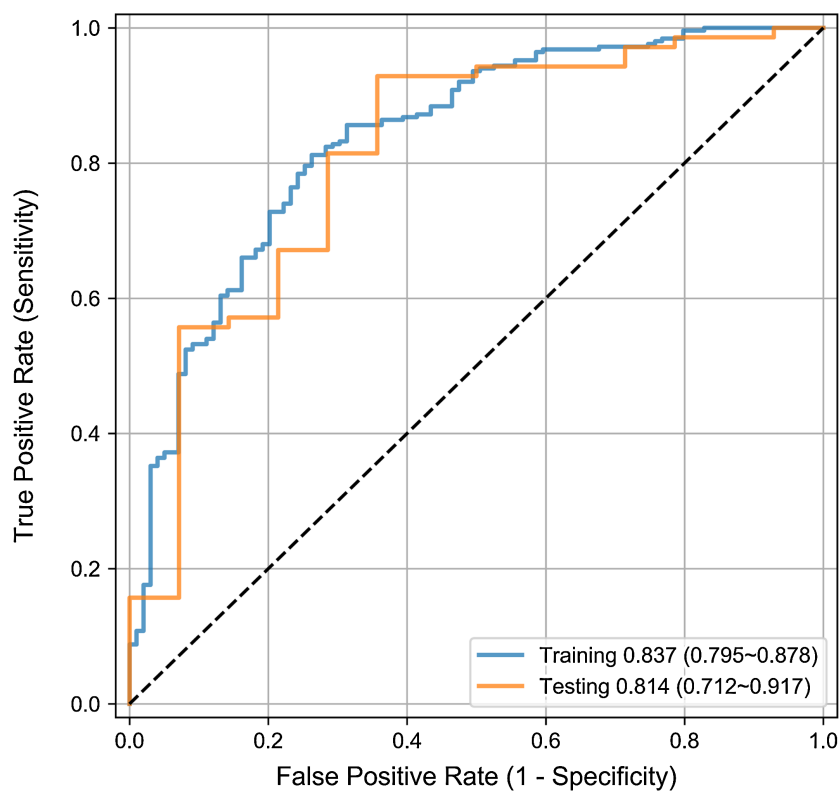


Figure 6. ROC curves of training and test sets

图 6. 训练集与测试集 ROC 曲线

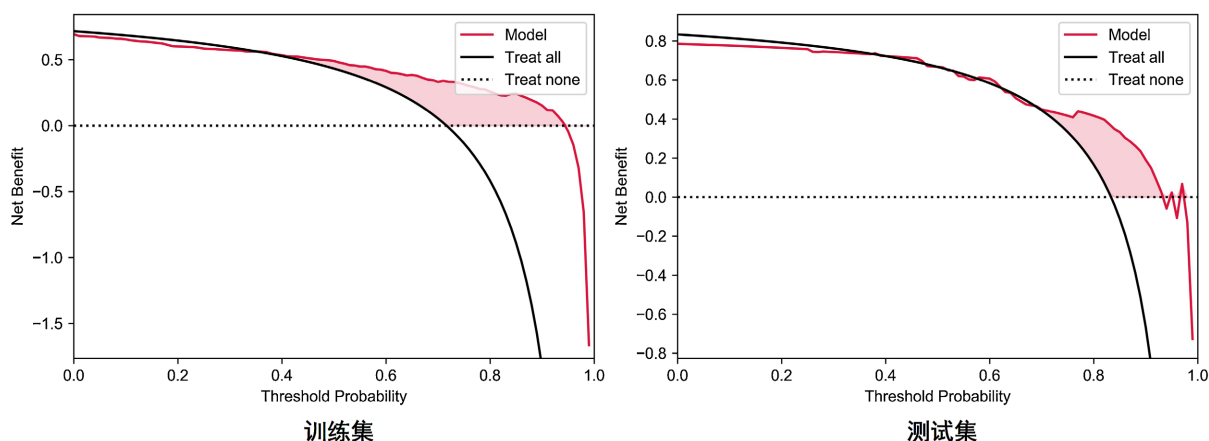


Figure 7. DCA curves of training and test sets

图 7. 训练集和测试集的 DCA 曲线

4. 讨论

本研究首次将基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 的生境分析应用于肝细胞癌 Ki-67 表达的术前预测, 构建的模型在训练集和验证集中均表现出良好的预测效能(AUC 分别为 0.837 和 0.814), 为临床提供了一种无创评估肿瘤增殖活性的新方法。此外, 研究纳入了多中心数据并按时间顺序进行分组, 进一步增强了模型的稳定性和可重复性。

既往多项基于传统影像组学的研究已证实其预测 HCC Ki-67 表达的可行性[24]-[27]。目前, HCC 中 Ki-67 表达的预测仍然主要依赖于传统的影像组学方法, 这具有一定的局限性。传统的影像组学方法通常分析整个肿瘤区域, 但未能充分捕捉瘤内空间异质性[28], 从而影响了模型的预测准确性。相比之下, 生境分析通过划分不同的功能亚区域, 能够更精细地捕获肿瘤的微观生物学信息。先前的研究已经证明了生境成像在预测 HCC 生物学行为及其术后复发方面的可行性[29] [30]。本研究中, 五个序列均被划分为两个亚区域, 分别对应不同的信号特征, 我们推测, 区域 1 代表高增殖活性的肿瘤实质区, 其在多参数 MRI 上表现为 DWI 呈更高信号, 动脉期强化更早且更明显, 意味着血供更丰富; 区域 2 则代表低增殖活性的坏死区, 多分布于肿瘤中心, DWI 呈等或低信号, 增强扫描表现为延迟强化或无强化。通过量化和可视化肿瘤内不同的亚区域可以提供关于 HCC 异质性的更详细信息, 从而为术前预测 HCC Ki-67 表达提供更有价值的见解。另外, Fan 等人[10]证明, 相较于单一特征模型, 整合了 AP 和 HBP 特征的联合模型展现出更优的预测性能。本研究并非直接比较五个单一序列的效果, 而是直接对每个序列特征进行降维, 最后得到了 61 个纹理特征。由于 Gd-EOB-DTPA MRI 既能提供病变的结构信息, 也能提供肝胆期的功能信息[19] [31], 我们基于此方法开发了一个生境分析模型来预测 HCC Ki-67 表达, 该模型取得了较好的预测性能。

本研究存在一定的局限性。首先, 尽管我们尝试通过使用双中心数据和按时间顺序划分训练集与测试集来减少偏倚, 但回顾性设计使得选择偏倚不可避免。其次, 目前对于 HCC 中 Ki-67 的表达水平尚无标准化的阈值, 已有的研究中使用了不同的标准, 如 5%、14%或 25% [25] [32] [33]。我们定义的 10% 的截断值可能存在争议。

总之, 本研究基于 Gd-EOB-DTPA 增强 MRI 建立的生境分析模型为术前预测 HCC Ki-67 表达提供了新的参考。这种无创且有效地预测 Ki-67 表达的方法可以帮助临床医生做出更好的治疗相关决策, 并可能为指导 HCC 患者的个体化预后管理提供参考。

声明

本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(审批号: QYFYWZLL30258), 因回顾性研究免除受试者知情同意。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Xie, D., Ren, Z., Zhou, J., Fan, J. and Gao, Q. (2020) 2019 Chinese Clinical Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: Updates and Insights. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **9**, 452-463. <https://doi.org/10.21037/hbsn-20-480>
- [3] Forner, A., Reig, M. and Bruix, J. (2018) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **391**, 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30010-2)
- [4] Harbeck, N., Rastogi, P., Martin, M., Tolaney, S.M., Shao, Z.M., Fasching, P.A., et al. (2021) Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer: Updated Efficacy and Ki-67 Analysis from the MonarchE Study. *Annals of Oncology*, **32**, 1571-1581. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015>
- [5] Li, Z., Li, F., Pan, C., He, Z., Pan, X., Zhu, Q., et al. (2021) Tumor Cell Proliferation (Ki-67) Expression and Its Prognostic Significance in Histological Subtypes of Lung Adenocarcinoma. *Lung Cancer*, **154**, 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.009>
- [6] Ramos-Santillan, V., Oshi, M., Nelson, E., Endo, I. and Takabe, K. (2024) High Ki67 Gene Expression Is Associated with Aggressive Phenotype in Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Oncology*, **15**, 257-267. <https://doi.org/10.14740/wjon1751>
- [7] Zhang, X., Wu, Z., Peng, Y., Li, D., Jiang, Y., Pan, F., et al. (2021) Correlation between Ki67, VEGF, and P53 and Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Liver Transplant Patients. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6651397. <https://doi.org/10.1155/2021/6651397>
- [8] Nardone, V., Reginelli, A., Rubini, D., Gagliardi, F., Del Tufo, S., Belfiore, M.P., et al. (2024) Delta Radiomics: An Updated Systematic Review. *La radiologia medica*, **129**, 1197-1214. <https://doi.org/10.1007/s11547-024-01853-4>
- [9] Ye, Z., Jiang, H., Chen, J., Liu, X., Wei, Y., Xia, C., et al. (2019) Texture Analysis on Gadoteric Acid Enhanced-MRI for Predicting Ki-67 Status in Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study. *Chinese Journal of Cancer Research*, **31**, 806-817. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.05.10>
- [10] Fan, Y., Yu, Y., Wang, X., Hu, M. and Hu, C. (2021) Radiomic Analysis of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI Predicts Ki-67 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *BMC Medical Imaging*, **21**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s12880-021-00633-0>
- [11] Cai, C., Wang, L., Tao, L., Zhu, H., Ren, Y., Li, D., et al. (2025) Imaging-Based Prediction of Ki-67 Expression in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Cancer Medicine*, **14**, e70562. <https://doi.org/10.1002/cam4.70562>
- [12] Zhao, Y., Xie, S., Wang, J., Zhang, Y., Li, W., Ye, Z., et al. (2023) Added Value of CE-CT Radiomics to Predict High Ki-67 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *BMC Medical Imaging*, **23**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12880-023-01069-4>
- [13] Zhou, L., Chen, Y., Li, Y., Wu, C., Xue, C. and Wang, X. (2024) Diagnostic Value of Radiomics in Predicting Ki-67 and Cytokeratin 19 Expression in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1323534. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1323534>
- [14] Zhang, D., Zhang, X., Lu, W., Liao, J., Zhang, C., Tang, Q., et al. (2024) Predicting Ki-67 Expression in Hepatocellular Carcinoma: Nomogram Based on Clinical Factors and Contrast-Enhanced Ultrasound Radiomics Signatures. *Abdominal Radiology*, **49**, 1419-1431. <https://doi.org/10.1007/s00261-024-04191-1>
- [15] Napel, S., Mu, W., Jardim-Perassi, B.V., Aerts, H.J.W.L. and Gillies, R.J. (2018) Quantitative Imaging of Cancer in the Postgenomic Era: Radio(geno)mics, Deep Learning, and Habitats. *Cancer*, **124**, 4633-4649. <https://doi.org/10.1002/cncr.31630>
- [16] Jardim-Perassi, B.V., Huang, S., Dominguez-Viqueira, W., Poleszczuk, J., Budzevich, M.M., Abdalah, M.A., et al. (2019) Multiparametric MRI and Coregistered Histology Identify Tumor Habitats in Breast Cancer Mouse Models. *Cancer Research*, **79**, 3952-3964. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-0213>
- [17] Wang, C., Wu, F., Wang, F., Chong, H., Sun, H., Huang, P., et al. (2025) The Association between Tumor Radiomic Analysis and Peritumor Habitat-Derived Radiomic Analysis on Gadoteric Acid Disodium-Enhanced MRI with Microvascular

- Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **61**, 1428-1439. <https://doi.org/10.1002/jmri.29523>
- [18] Tang, M., Zhou, Q., Huang, M., Sun, K., Wu, T., Li, X., *et al.* (2021) Nomogram Development and Validation to Predict Hepatocellular Carcinoma Tumor Behavior by Preoperative Gadoteric Acid-Enhanced MRI. *European Radiology*, **31**, 8615-8627. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-07941-7>
- [19] Murakami, T., Sofue, K. and Hori, M. (2022) Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Using Gd-EOB-DTPA MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, **21**, 168-181. <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0031>
- [20] Yan, M., Zhang, X., Zhang, B., Geng, Z., Xie, C., Yang, W., *et al.* (2023) Deep Learning Nomogram Based on Gd-EOB-DTPA MRI for Predicting Early Recurrence in Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy. *European Radiology*, **33**, 4949-4961. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09419-0>
- [21] Yang, F., Wan, Y., Xu, L., Wu, Y., Shen, X., Wang, J., *et al.* (2021) MRI-Radiomics Prediction for Cytokeratin 19-Positive Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 672126. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.672126>
- [22] Wu, H., Han, X., Wang, Z., Mo, L., Liu, W., Guo, Y., *et al.* (2020) Prediction of the Ki-67 Marker Index in Hepatocellular Carcinoma Based on CT Radiomics Features. *Physics in Medicine & Biology*, **65**, Article ID: 235048. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abac9c>
- [23] Dong, Y., Zuo, D., Qiu, Y., Cao, J., Wang, H. and Wang, W. (2022) Prediction of Histological Grades and Ki-67 Expression of Hepatocellular Carcinoma Based on Sonazoid Contrast Enhanced Ultrasound Radiomics Signatures. *Diagnostics*, **12**, Article 2175. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092175>
- [24] Qiu, G., Chen, J., Liao, W., Liu, Y., Wen, Z. and Zhao, Y. (2023) Gadoteric Acid-Enhanced MRI Combined with T1 Mapping and Clinical Factors to Predict Ki-67 Expression of Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1134646. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1134646>
- [25] Liu, Z., Yang, S., Chen, X., Luo, C., Feng, J., Chen, H., *et al.* (2022) Nomogram Development and Validation to Predict Ki-67 Expression of Hepatocellular Carcinoma Derived from Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI Combined with T1 Mapping. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 954445. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.954445>
- [26] Li, H., Zhang, J., Liu, B., Zheng, Z. and Xu, Y. (2025) Histogram Analysis of Multiple Mathematical Diffusion-Weighted Imaging Models for Preoperative Prediction of Ki-67 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1531236. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1531236>
- [27] Yan, Y., Lin, X.S., Ming, W.Z., Chuan, Z.Q., Hui, G., Juan, S.Y., *et al.* (2024) Radiomic Analysis Based on Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI for the Preoperative Prediction of Ki-67 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Academic Radiology*, **31**, 859-869. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.07.019>
- [28] Zhang, H.D., Li, X.M., Zhang, Y.H., *et al.* (2023) Evaluation of Preoperative Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Through Multidimensional Parameter Combination Modeling Based on Gd-EOB-DTPA MRI. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **11**, 350-359.
- [29] Zhang, Y., Yang, C., Qian, X., Dai, Y. and Zeng, M. (2024) Evaluate the Microvascular Invasion of Hepatocellular Carcinoma (≤ 5 cm) and Recurrence Free Survival with Gadoteric Acid-Enhanced MRI-Based Habitat Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **60**, 1664-1675. <https://doi.org/10.1002/jmri.29207>
- [30] Zhang, Y., Chen, J., Yang, C., Dai, Y. and Zeng, M. (2024) Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma Using Diffusion-Weighted Imaging-Based Habitat Imaging. *European Radiology*, **34**, 3215-3225. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10339-2>
- [31] Chen, Y., Qin, X., Long, L., Zhang, L., Huang, Z., Jiang, Z., *et al.* (2020) Diagnostic Value of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI for the Expression of Ki67 and Microvascular Density in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **51**, 1755-1763. <https://doi.org/10.1002/jmri.26974>
- [32] Hu, X., Yang, Z., Liang, H., Ding, Y., Grimm, R., Fu, C., *et al.* (2017) Whole-Tumor MRI Histogram Analyses of Hepatocellular Carcinoma: Correlations with Ki-67 Labeling Index. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **46**, 383-392. <https://doi.org/10.1002/jmri.25555>
- [33] Li, Y., Chen, J., Weng, S., Sun, H., Yan, C., Xu, X., *et al.* (2019) Small Hepatocellular Carcinoma: Using MRI to Predict Histological Grade and Ki-67 Expression. *Clinical Radiology*, **74**, 653.e1-653.e9. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.05.009>