

# 动态增强磁共振成像参照物模型定量参数与乳腺癌预后因素及分子病理分型的关系

李爱静<sup>1</sup>, 潘宇宁<sup>2</sup>, 陈斌<sup>1</sup>, 夏建笔<sup>1</sup>, 干放<sup>1</sup>, 金银华<sup>1</sup>, 郑建军<sup>1</sup>

1. 宁波市第二医院放射科, 浙江 宁波 315010

2. 宁波市第一医院放射科, 浙江 宁波 315010

**[摘要]** **目的:**评估动态增强磁共振成像(DCE-MRI)参照物模型定量参数与乳腺浸润性导管癌患者预后相关因素和乳腺癌分子病理分型之间的相关性。**方法:**回顾性分析50例经病理学检查证实的浸润性导管癌患者的MRI和病理学检查资料,运用DCE-MRI参照物模型测量药代动力学定量参数,包括病灶相对肌肉的容量转运常数( $RR K^{trans}$ )、病灶的速率常数( $K_{ep}$ )、病灶的容量转运常数与肌肉的血管外细胞外间隙容积比值( $K^{trans}/V_e$ ),分析上述定量参数与乳腺癌患者预后相关因素和乳腺癌分子病理分型之间的相关性。**结果:**组织学分级为3级的病灶的平均 $RR K^{trans}$ 和 $K_{ep}$ 值高于组织分级为1~2级的病灶(均 $P < 0.05$ );雌激素受体(ER)阴性者和孕激素受体(PR)阴性者的平均 $RR K^{trans}$ 值和 $K_{ep}$ 值分别高于ER阳性者和PR阳性者(均 $P < 0.05$ )。三阴性乳腺癌患者的 $RR K^{trans}$ 和 $K_{ep}$ 高于Luminal型乳腺癌患者(均 $P < 0.05$ )。**结论:**DCE-MRI参照物模型所得定量参数 $RR K^{trans}$ 和 $K_{ep}$ 有助于预测乳腺癌的预后和鉴别乳腺癌的分子病理分型。



**[关键词]** 乳腺肿瘤/诊断; 磁共振成像/方法; 钆/诊断应用; 血流动力学; 预后; 模型, 生物学; 回顾性研究

**[中图分类号]** R445.2; R737.9 **[文献标志码]** A

## Association of parameters in dynamic contrast-enhanced MRI using reference region model with prognostic factors and molecular subtypes of breast cancer

LI Aijing<sup>1</sup>, PAN Yuning<sup>2</sup>, CHEN Bin<sup>1</sup>, XIA Jianbi<sup>1</sup>, GAN Fang<sup>1</sup>, JIN Yinhua<sup>1</sup>, ZHENG Jianjun<sup>1</sup> (1. Department of Radiology, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China; 2. Department of Radiology, Ningbo First Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China)

收稿日期:2017-04-19 接受日期:2017-06-06

基金项目:宁波市自然科学基金(2016A610140);宁波市科技惠民科技项目(2016C51013);浙江省公益技术应用研究计划(2017C35003);宁波市社发领域重大科技专项(2015C50004);浙江省医药卫生重大科技计划(WKJ-ZJ-1807)

第一作者:李爱静(1980—),女,硕士,副主任医师,主要从事乳腺、头颈部影像诊断及新技术应用研究;E-mail: lajnbe@163.com; <http://orcid.org/0000-0001-8854-3541>

通讯作者:郑建军(1973—),男,大学,主任医师,硕士生导师,主要从事肿瘤分子影像学及其新材料研究;E-mail: zhjjnb@163.com; <http://orcid.org/0000-0002-6177-9607>

Corresponding author: ZHENG Jianjun, E-mail: zhjjnb2@163.com, http://orcid.org/0000-0002-6177-9607

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the association of parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) using reference region model with prognostic factors and molecular subtypes of breast cancer. **Methods:** MRI and pathological data of 50 patients with pathologically confirmed invasive ductal carcinoma of the breast were retrospectively analyzed. Reference region model was applied to analyze pharmacokinetic quantitative parameters including volume transfer constant ( $RR K^{trans}$ ), rate constant ( $K_{ep}$ ) and the ratio of  $K^{trans}$  to extracellular space volume ( $K^{trans}/V_e$ ). The associations of the above parameters with prognostic factors and molecular subtypes of breast cancer were analyzed. **Results:**  $RR K^{trans}$  and  $K_{ep}$  were significantly higher in patients of histological grade 3 compared with those of histological grade 1 & 2 (all  $P < 0.05$ ); and the patients with estrogen receptor (ER)-negative and/or progesterone receptor (PR)-negative also had higher  $RR K^{trans}$  and  $K_{ep}$  than those with ER-positive or PR-positive (all  $P < 0.05$ ). For immunohistochemistry,  $RR K^{trans}$  and  $K_{ep}$  were significantly higher in triple negative breast cancer compared with luminal type breast cancer (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** High  $RR K^{trans}$  and  $K_{ep}$  are associated with poor prognosis of breast cancer, and which can also be used to distinguish molecular subtypes of breast cancer.

**[Key words]** Breast neoplasms/diagnosis; Magnetic resonance imaging/methods; Gadolinium/diagnostic use; Hemodynamics; Prognosis; Models, biological; Retrospective studies

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2017, 46(5):505-510.]

乳腺癌是一种异质性肿瘤,准确预测乳腺癌的预后对选择合适的治疗方式至关重要。传统的预后因素如肿瘤大小、组织学分型和分级、腋窝淋巴结转移以及免疫组织化学检测指标如雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)等需要通过穿刺活检或手术等有创方式获得。动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)定量分析是近年来应用于肿瘤影像学诊断中的一种功能性MRI,目前国内外学者开始尝试将这种新方法应用于乳腺癌的诊断、鉴别诊断,以及对乳腺癌新辅助化疗疗效的评估等<sup>[1-2]</sup>。国内外有文献报道,DCE-MRI药代动力学定量参数与乳腺癌的部分预后因素具有相关性<sup>[3-5]</sup>。在分析药代动力学定量参数时,大多数学者选用的是经典的双室模型<sup>[6]</sup>,但该模型对数据采集的时间和空间分

辨率要求较高。有学者认为,药代动力学参照物模型的应用可以降低对磁共振扫描仪的要求<sup>[7]</sup>。在本研究中,我们通过回顾性分析50例乳腺浸润性导管癌患者的DCE-MRI资料,利用DCE-MRI的参照物模型测量药代动力学定量参数,探讨不同预后因素及病理学分型之间各定量参数的差异,为DCE-MRI的参照物模型应用于预测乳腺癌患者预后积累资料。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

连续收集2014年7月至2016年12月宁波市第二医院的乳腺浸润性导管癌患者。纳入标准:①组织病理学检查证实为乳腺浸润性导管癌;②治疗前行DCE-MRI检查;③DCE-MRI检查前未行化疗、放疗及其他抗肿瘤治疗。排除标准:①有MRI检查禁忌证或患者无法配合完成MRI检查;②影像质量不佳,不能满足临床诊断需要;

### ③对磁共振对比剂过敏。

共 50 例患者纳入本研究,均为女性,年龄 32 ~ 74 岁,平均年龄为(52 ± 11)岁。本研究经医院伦理委员会批准,检查前患者均签署知情同意书。

#### 1.2 仪器、试剂和软件

MRI 扫描采用德国 Siemens avanto 1.5T 磁共振扫描仪,乳房相控线圈。对比剂采用爱尔兰 GE Healthcare 公司生产的钆双胺注射液(欧乃影)。采用 DCE-MRI 血流动力学定量分析软件 Omni Kinetics(美国 GE Healthcare 公司)测量药代动力学定量参数。

#### 1.3 MRI 检查方法

患者采用头先进、俯卧位,双侧乳房自然悬垂于线圈空洞中心。常规三平面定位扫描后,采用快速自旋回波序列行  $T_1$  加权像( $T_1WI$ ) [重复激发时间 380 ms,回波时间 80 ms,矩阵 384 × 224,激励次数 2,层厚 3 mm,层间隔 1 mm,成像野 34 cm × 34 cm] 和  $T_2$  加权像( $T_2WI$ ) (重复激发时间 3800 ms,回波时间 80 ms,矩阵 384 × 224,激励次数 2,层厚 3 mm,层间隔 1 mm,成像野 34 cm × 34 cm) 横断面扫描。

定量动态增强扫描首先利用多反转角技术(5°、10°、15°、20°、25°)进行  $T_1$  图扫描,定量  $T_1$  值是采用多个反转角的  $T_1$  图拟合计算而得,然后用相同参数进行动态增强扫描,共 20 期(1 期蒙片和 19 期增强),分别在注射药物前、注射药物后即刻至注射药物后 324 s 进行连续横断面扫描,每期时相 18 s。检查前用 12G 静脉留置针埋在右手背静脉,对比剂 0.2 mmol/kg,注射速率 0.2 mL/s,注射完毕后推注 10 mL 等渗氯化钠溶液。

#### 1.4 MRI 定量参数及病理学指标

将数据传至 DCE-MRI 血流动力学定量分析软件 Omni Kinetics,运用参照物模型计算 MRI 各项定量参数。 $T_1$  图由 5 个不同的反转角拟合、计算得出。以病灶对侧胸大肌为参照区域,通过选取感兴趣区计算三个药代动力学定量参数来评估组织和血管通透性并用伪彩图显示。定量参数包括:相对肌肉的容量转运常数( $RR K^{trans}$ )、病灶的速率常数( $K_{ep}$ )、病灶的容量转运常数与肌肉的血管外细胞外间隙容积比值( $K^{trans}/V_e$ )。

组织病理学信息来源于病理检查报告。肿瘤大小定义为手术标本的最大径。组织学分级的指

标包括:腺管形成、细胞核大小形状及染色质异型性、核分裂像等<sup>[8]</sup>。1 级为高分化,2 级为中分化,3 级为低分化。ER、PR 和 HER2 采用 SP 法检测。ER、PR 的结果判断标准:在 10 倍镜视野,阳性肿瘤细胞核至少 10% 为阳性,否则为阴性<sup>[9]</sup>。HER2 的免疫组织化学结果判断标准:HER2 的表达半定量记分为 0、+、++、+++ ,其中 0、+ 判定为阴性;+++ 判定为阳性;++ 需进一步采用荧光原位杂交(FISH)法检测,基因扩增者定义为 HER2 阳性,反之为阴性。根据免疫组织化学检测 ER、PR、HER2 的表达情况将乳腺癌分为三型<sup>[5,10]</sup>:Luminal 型乳腺癌(ER 和/或 PR 阳性),三阴性乳腺癌(ER、PR、HER2 均阴性),HER2 过表达型乳腺癌(ER 和 PR 阴性,HER2 阳性)。

#### 1.5 统计学方法

采用 Excel 2007 录入并建立数据库。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。按照预后因素分组的各组别之间 DCE-MRI 定量参数比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验;不同分型之间 DCE-MRI 定量参数比较采用 Kruskal-Wallis 检验,对差异具有统计学意义的定量参数再利用 Bonferroni 检验进行两两比较。采用 PASW Statistics 18.0 软件进行统计学分析, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DCE-MRI 定量参数与乳腺癌患者预后相关因素的关系

50 例患者中,组织学分级为 3 级的病灶的平均  $RR K^{trans}$  和  $K_{ep}$  值高于组织学分级为 1 ~ 2 级的病灶( $U = 190.5$  和  $179.0$ ,均  $P < 0.05$ );ER 阴性者平均  $RR K^{trans}$  值和  $K_{ep}$  值高于 ER 阳性者( $U = 192.0$  和  $193.0$ ,均  $P < 0.05$ );PR 阴性者平均  $RR K^{trans}$  值和  $K_{ep}$  值高于 PR 阳性者( $U = 210.5$  和  $193.0$ ,均  $P < 0.05$ ),见表 1。典型病例的 DCE-MRI 图像和伪彩图见图 1、2。上述结果提示,肿瘤的组织学分级和 ER、PR 状态与  $RR K^{trans}$  和  $K_{ep}$  值存在相关性。

### 2.2 DCE-MRI 定量参数与乳腺癌分子病理分型的关系

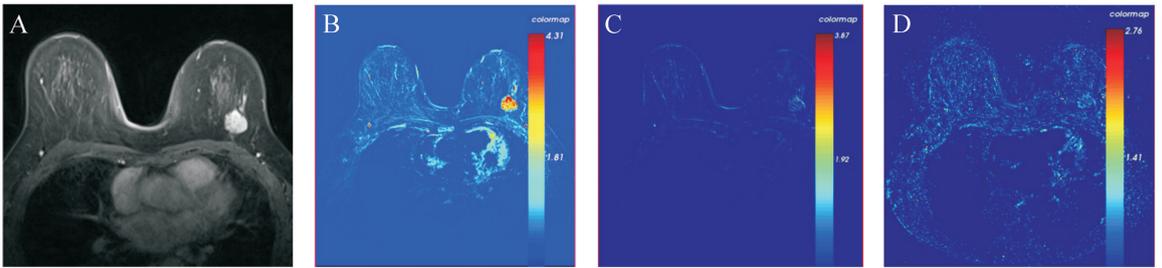
$RR K^{trans}$  和  $K_{ep}$  在乳腺癌不同分子病理分型之间的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中,三阴性乳腺癌的  $RR K^{trans}$  和  $K_{ep}$  高于 Luminal 型乳腺癌(均  $P < 0.05$ ),见表 2。结果提示,利用定量

表1 乳腺癌动态增强磁共振参照物模型定量参数与患者预后相关因素的关系

Table 1 Quantitative DCE-MRI parameters in patients with different prognostic factors

预后相关因素	n	RR $K^{trans}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_{ep}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K^{trans}/V_e$
肿瘤大小 >2 cm	27	4.036 ± 1.949	1.950 ± 1.020	0.883 ± 0.491
≤2 cm	23	3.510 ± 1.123	1.500 ± 0.672	0.929 ± 0.414
淋巴结转移 阴性	28	3.528 ± 1.160	1.899 ± 0.955	0.855 ± 0.488
阳性	22	4.085 ± 2.010	1.524 ± 0.777	0.965 ± 0.408
组织学分级 1~2级	22	3.232 ± 0.913	1.402 ± 0.828	0.950 ± 0.459
3级	28	4.223 ± 1.903*	1.951 ± 0.882*	0.868 ± 0.453
雌激素受体 阴性	24	4.326 ± 1.921	2.024 ± 0.853	0.911 ± 0.501
阳性	26	3.306 ± 1.029#	1.451 ± 0.870#	0.897 ± 0.411
孕激素受体 阴性	26	4.245 ± 1.906	2.035 ± 0.943	0.878 ± 0.495
阳性	24	3.310 ± 0.992#	1.464 ± 0.761#	0.935 ± 0.404
人类表皮生长因子受体2 阴性	29	4.106 ± 1.849	1.887 ± 0.968	0.811 ± 0.401
阳性	21	3.368 ± 1.047	1.624 ± 0.817	0.937 ± 0.409

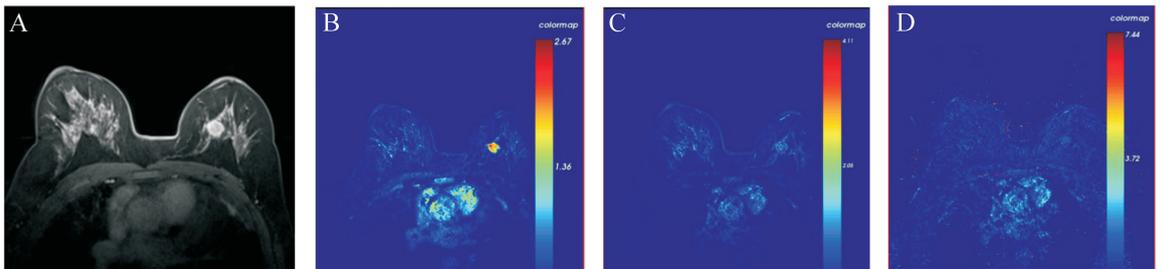
RR  $K^{trans}$ :相对肌肉的容量转常数; $K_{ep}$ :病灶的速率常数; $K^{trans}/V_e$ :病灶的容量转常数与肌肉的血管外细胞外间隙容积比值.与组织学分级1~2级比较,\* $P < 0.05$ ;与雌(孕)激素受体阴性比较,# $P < 0.05$ .



A:横断位动态增强磁共振图像,可见左侧乳房外上象限明显强化肿块影,边缘可见分叶及毛刺征象;B:相对肌肉的容量转常数(RR  $K^{trans}$ )伪彩图;C:病灶的速率常数( $K_{ep}$ )伪彩图;D:病灶的容量转常数与肌肉的血管外细胞外间隙容积比值( $K^{trans}/V_e$ )伪彩图.

图1 组织学分级为2级的乳腺癌患者动态增强磁共振定量参数伪彩图

Figure 1 Color maps of DCE-MRI quantitative parameters of breast cancer which is grade 2



A:横断位动态增强磁共振图像,可见左侧乳房内上象限明显强化肿块影,边缘可见分叶征象;B:相对肌肉的容量转常数(RR  $K^{trans}$ )伪彩图;C:病灶的速率常数( $K_{ep}$ )伪彩图;D:病灶的容量转常数与肌肉的血管外细胞外间隙容积比值( $K^{trans}/V_e$ )伪彩图.

图2 组织学分级为3级的乳腺癌患者动态增强磁共振定量参数伪彩图

Figure 2 Color maps of DCE-MRI quantitative parameters of breast cancer which is grade 3

参数RR  $K^{trans}$  和  $K_{ep}$  有助于鉴别三阴性和 Luminal 型乳腺癌。

### 3 讨论

DCE-MRI 定量分析通过动态监测对比剂浓

度的变化,评估其在体内的药代动力学过程,获得定量的血流动力学参数,从而反映细胞分子功能水平的生理信息。DCE-MRI 定量分析可提供RR  $K^{trans}$ 、 $K_{ep}$ 、 $V_e$ 等定量参数,用以评估与肿瘤相关的药代动力学参数如血容量、渗透性等。然而,

表 2 乳腺癌动态增强磁共振参照物模型定量参数与乳腺癌分子病理分型的关系

Table 2 Quantitative DCE-MRI parameters in patients with different molecular subtypes of breast cancer

分子病理分型	<i>n</i>	RR $K^{trans}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_{ep}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K^{trans}/V_e$
Luminal 型	19	3.10 ± 0.22	1.46 ± 0.20	0.88 ± 0.07
HER2 过表达型	17	4.30 ± 0.55	1.73 ± 1.19	0.93 ± 0.13
三阴性	14	4.13 ± 0.26*	2.13 ± 0.24*	0.91 ± 0.12
检验值	—	8.74	5.40	0.03
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05	>0.05

HER2:人类表皮生长因子受体 2;RR  $K^{trans}$ :相对肌肉的容量转运常数; $K_{ep}$ :病灶的速率常数; $K^{trans}/V_e$ :病灶的容量转运常数与肌肉的血管外细胞外间隙容积比值。“—”:无相关数据.与 Luminal 型比较,\* $P < 0.05$ .

DCE-MRI 定量分析尚未常规应用于临床,原因主要有以下两点:首先定量参数需要引入合适的模型才能得出,经典 Tofts“两室”模型是 DCE-MRI 最常用的药代动力学模型,用以描述血浆与血管周围间隙的造影剂交换,但这种方法需要较高的空间分辨率及信噪比,对磁共振扫描仪和序列设置要求较高。其次,需要得到血浆中的造影剂浓度—时间变化率,才能将 DCE-MRI 得到的信号强度—时间过程的数据转化为造影剂浓度。因此,选择合适的动脉输入函数也是一个重要因素。利用动脉导管在多个时间点直接测量血液标本可能是测量造影剂浓度最准确的方法<sup>[5]</sup>,但这种方法是有创的,也很难实施。

参照物模型可以在一定程度上克服动脉输入函数选择困难的问题<sup>[7,11]</sup>。参照物模型中,感兴趣区的曲线与一个较稳定的参照区域(一般选择对侧胸大肌)的曲线作对照。这样就避免了直接测量动脉输入函数,同时不用受空间分辨率的影响,可以在较低场强的磁共振扫描仪上实现。因此,本研究中选择了参照物模型作为 DCE-MRI 定量分析的药代动力学模型。

本文资料显示,组织级别高和 ER、PR 阴性的乳腺癌组织中 RR  $K^{trans}$  值增高,与文献报道一致<sup>[4-5]</sup>。有研究发现,在生长迅速的肿瘤中,细胞生长旺盛,毛细血管密度增高,结构紊乱,这是由于血管内皮生长因子增多导致肿瘤血管生成而致血管通透性增加引起的<sup>[11]</sup>,而 RR  $K^{trans}$  值反映的正是造影剂从血管向血管周围间隙渗出的速度。因此,RR  $K^{trans}$  增高与血管数量增多、通透性增加有关,RR  $K^{trans}$  高可能提示预后不良。

$K_{ep}$  值反映的是对比剂返回脉管系统的速度。本文资料中,组织级别高和 ER、PR 阴性的乳腺癌组织中  $K_{ep}$  值增高,说明对比剂返回脉管系统的

速度加快,而这可能是毛细血管通透性增加所致。因此, $K_{ep}$  值增高也可能提示预后不良。需要注意的是,有研究表明, $K_{ep}$  比 RR  $K^{trans}$  可更好地描述肿瘤毛细血管的通透性,因为 RR  $K^{trans}$  测量可能会受到心输出量或高血压等影响血流灌注的因素的干扰,而  $K_{ep}$  则不易受到这些因素的影响<sup>[12]</sup>。

曾有文献报道,在组织级别高和 ER 表达阴性的肿瘤中平均  $V_e$  值降低<sup>[5]</sup>,表明  $V_e$  值降低也是乳腺癌预后差的预测因素。 $V_e$  减低与细胞环境活跃有关,以血管外细胞外间隙更紧凑为特征。Tofts 等<sup>[13]</sup> 研究表明, $V_e$  值不稳定,这可能与病变周围水肿影响  $V_e$  值有关。本文资料中, $K^{trans}/V_e$  与各预后因素均无相关性,这可能是由于不同参照区域间的  $V_e$  值范围存在一定重叠性所致。

不同分子病理分型乳腺癌的生物学行为和疾病发展不同。本研究对 DCE-MRI 定量参数与乳腺癌分子病理分型之间的关系进行了分析,结果显示,三阴性乳腺癌的 RR  $K^{trans}$  和  $K_{ep}$  值高于 Luminal 型乳腺癌,与相关研究结果一致<sup>[14-15]</sup>,分析原因可能与三阴性乳腺癌的内皮生长因子水平最高且新生血管最丰富有关<sup>[16]</sup>。

综上所述,DCE-MRI 参照物模型所得定量参数有助于预测乳腺癌患者的预后和鉴别乳腺癌的分子病理分型。但本项研究还存在以下几点不足:首先,纳入的样本数量较少,可能不足以反映定量参数的微弱变化,且无法对 Luminal 型作进一步分型,可能会导致结果的细微偏差;其次,仅纳入了乳腺浸润性导管癌,其他组织病理学类型的乳腺癌与定量参数之间是否具有相同的相关性有待于进一步研究;此外,在测量时采用的是手工勾画感兴趣区,这可能会导致与全病灶测量不同。因此,关于 DCE-MRI 参照物模型所得定量参数与乳腺癌之间的关系,还需进一步研究来证实。

## 参考文献

- [1] BERG W A, GUTIERREZ L, NESSAIVER M S, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer[J]. **Radiology**, 2004, 233(3):830-849.
- [2] 李海歌, 刘 斐, 韩晖云, 等. 动态增强磁共振多时相减影技术在常见乳腺肿瘤诊断中的应用[J]. **中华医学杂志**, 2013, 93(17):1318-1320.  
LI Haige, LIU Fei, HAN Huiyun, et al. Application value of multiple phase subtraction imaging of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in common breast tumor[J]. **National Medical Journal of China**, 2013, 93(17):1318-1320. (in Chinese)
- [3] KIM J Y, KIM S H, KIM Y J, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers[J]. **Magn Reson Imaging**, 2015, 33(1):72-80.
- [4] BELLI P, COSTANTINI M, BUFI E, et al. Diffusion magnetic resonance imaging in breast cancer characterisation: correlations between the apparent diffusion coefficient and major prognostic factors[J]. **Radiol Med**, 2015, 120(3):268-276.
- [5] KOO H R, CHO N, SONG I C, et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers[J]. **J Magn Reson Imaging**, 2012, 36(1):145-151.
- [6] 李瑞敏, 顾雅佳, 毛 健, 等. 定量动态增强 MRI 鉴别乳腺良恶性病变的研究[J]. **中华放射学杂志**, 2011, 45(2):164-169.  
LI Ruimin, GU Yajia, MAO Jian, et al. Evaluation of quantitative dynamic contrast enhanced MRI in differential diagnosis of breast lesions [J]. **Chinese Journal of Radiology**, 2011, 45(2):164-169. (in Chinese)
- [7] LEE J, PLATT S, KENT M, et al. An analysis of the pharmacokinetic parameter ratios in DCE-MRI using the reference region model [J]. **Magn Reson Imaging**, 2012, 30(1):26-35.
- [8] 王林伟, 袁静萍, 李 雁. 乳腺癌组织学分级系统的研究进展和发展方向[J]. **实用肿瘤学杂志**, 2014, 28(2):160-164.  
WANG Linwei, YUAN Jingping, LI Yan. Research progress and development direction on histological classification system of breast cancer [J]. **Practical Oncology Journal**, 2014, 28(2):160-164. (in Chinese)
- [9] 于 洋, 霍天龙, 赖云耀, 等. 不同分子亚型乳腺癌的 MRI 和病理特征初探[J]. **中华放射学杂志**, 2014, 48(3):184-188.  
YU Yang, HUO Tianlong, LAI Yunyao, et al. MRI and pathological features of different molecular subtypes of breast cancer [J]. **Chinese Journal of Radiology**, 2014, 48(3):184-188. (in Chinese)
- [10] 杨 钱, 陈 洁, 李宏江, 等. 不同分子亚型乳腺癌的临床病理特征及预后分析[J]. **中华肿瘤学杂志**, 2008, 30(6):456-461.  
YANG Qian, CHEN Jie, LI Hongjiang, et al. Clinical characteristics and prognosis of different subtypes of breast cancer [J]. **Chinese Journal of Oncology**, 2008, 30(6):456-461. (in Chinese)
- [11] YU Y, JIANG Q, MIAO Y, et al. Quantitative analysis of clinical dynamic contrast-enhanced MR imaging for evaluating treatment response in human breast cancer[J]. **Radiology**, 2010, 257(1):47-55.
- [12] LI S P, PADHANI A R, TAYLOR N J, et al. Vascular characterisation of triple negative breast carcinomas using dynamic MRI [J]. **Eur Radiol**, 2011, 21(7):1364-1373.
- [13] TOFTS P S. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging [J]. **J Magn Reson Imaging**, 1997, 7(1):91-101.
- [14] 李丽环, 刘万花, 王 瑞, 等. MRI 定量增强参数与乳腺癌预后因子及分型的相关性[J]. **中华放射学杂志**, 2016, 50(5):329-333.  
LI Lihuan, LIU Wanhua, WANG Rui, et al. Correlation of quantitative perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast carcinoma [J]. **Chinese Journal of Radiology**, 2016, 50(5):329-333. (in Chinese)
- [15] 赵莉芸, 周纯武, 张仁知, 等. 动态增强 MRI 定量参数与乳腺癌分子亚型的关系[J]. **中国医学影像技术**, 2013, 29(7):1126-1130.  
ZHAO Liyun, ZHOU Chunwu, ZHANG Renzhi, et al. Correlation of quantitative parameters of dynamic contrast-enhanced MRI with subtypes of breast carcinoma [J]. **Chinese Journal of Medical Imaging Technology**, 2013, 29(7):1126-1130. (in Chinese)
- [16] LINDERHOLM B K, HELLBORG H, JOHANSSON U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer[J]. **Ann Oncol**, 2009, 20(10):1639-1646.