

论 著

HER-2低表达与HER-2阳性乳腺癌的多参数磁共振鉴别价值分析*

谭非易¹ 杨宇² 邹紫勤^{3,*}

1.湖南中医药大学第一附属医院影像科

(湖南长沙410000)

2.湖南中医药大学第一附属医院放射科

(湖南长沙410000)

3.新干县人民医院影像科(江西吉安331300)

【摘要】目的 探讨MRI技术对乳腺癌患者中, HER-2低表达与阳性分型的辨别效能。**方法** 本研究属于临床回顾性研究, 将起始于2014年1月1日, 截止于2022年4月12日的78例乳腺癌患者纳入。纳入患者均在湖南中医药大学第一附属医院完善MRI以及病理检查, 对HER-2低表达组与阳性乳腺癌组患者的基本临床病情以及病灶相关MRI征象特点进行统计学分析。**结果** 两组在肿块最大径($P=0.02$)、内部强化特征($P=0.048$)、ADC值($P=0.001$)以及组织学分级($P=0.001$)上有显著的统计学差异($P<0.05$)。其余临床病理学及磁共振特征如, 年龄、肿块分布、肿块形态、肿块边缘及TIC曲线类型等均无统计学差异($P>0.05$)。logistic回归分析提示: 肿块最大径、ADC值以及组织学分级是区分两种乳腺癌的独立预测因子, 肿块直径(≤ 2 cm)组($OR=0.306, P=0.027$)、ADC值更低($OR=331.254, P=0.001$)以及较低的组织学分级($OR=5.001, P=0.001$)是低表达亚型的可能性更高。以ADC值为基准, 构建的ROC预测模型对区分两组亚型性能最佳, 其特征参数AUC为0.691。**结论** 乳腺癌患者中, HER-2低表达与阳性亚型组间, 其生物学特征之间存在一定差异, 利用组织学分级、ADC值、肿块最大径等临床病理及磁共振特征联合Logistic回归分析、ROC曲线等方法建立理论体系对鉴别两者具有一定的效能。

【关键词】 HER-2; 磁共振成像; 乳腺癌**【中图分类号】** R445.2; R737.9**【文献标识码】** A**【基金项目】** 湖南中医药大学重点学科建设(4910-6001006)**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2025.12.027

Multiparametric Magnetic Resonance Differential Value Analysis of HER-2 Low Expression and HER-2-positive Breast Cancer*

TAN Fei-yi¹, YANG Yu², ZOU Zi-qin^{3,*}

1.Department of Imaging, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan Province, China

2.Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan Province, China

3.Department of Imaging, People's Hospital of Xingan County, Ji'an 331300, Jiangxi Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the diagnostic efficacy of MRI technology in distinguishing between HER-2 low-expression and HER-2 positive subtypes among breast cancer patients. **Methods** This retrospective clinical study included 78 breast cancer patients enrolled between January 1, 2014, and April 12, 2022. All enrolled patients underwent comprehensive MRI and pathological examinations at the hospital. Statistical analysis was performed on the basic clinical characteristics and lesion-related MRI features between the HER-2 low-expression group and the HER-2 positive breast cancer group. **Results** The two groups showed statistically significant differences ($P<0.05$) in the maximum diameter of the mass ($P=0.02$), internal enhancement features ($P=0.048$), ADC values ($P=0.001$), and histological grading ($P=0.001$). The remaining clinicopathological and magnetic resonance features, such as age, mass distribution, mass morphology, mass margin and TIC curve type, were not statistically different ($P>0.05$). Logistic regression analysis indicates: maximum mass diameter, ADC value and histological grade were independent predictors to distinguish between the two types of breast cancer, and mass diameter (≤ 2 cm) group ($OR=0.306, P=0.027$), lower ADC values ($OR=331.254, P=0.001$), and lower histological grade ($OR=5.001, P=0.001$) were more likely to be the Low-expression subtype. Based on the ADC value, the constructed ROC prediction model demonstrated superior performance in distinguishing between the two subtypes, with a characteristic AUC of 0.691. **Conclusion** Among breast cancer patients, certain differences exist in biological characteristics between the HER-2 low-expression and HER-2 positive subtypes. A theoretical framework combining clinical-pathological features such as histological grade, ADC value, and maximum tumor diameter with methods like logistic regression analysis and ROC curves demonstrates efficacy in distinguishing between the two subtypes.

Keywords: HER-2; Magnetic Resonance Imaging; Breast Cancer

乳腺癌发病率在最近几年中, 呈逐步上升趋势, 现已超过肺癌(11.7% vs 11.3%), 在世界范围内, 以成为最常见恶性肿瘤之一^[1]。HER-2蛋白是一类常见的受体蛋白, 与肿瘤的发生发展密切相关, 是乳腺癌的常规预后因素之一, 其阳性表达(HER-2+++或HER-2++/FISH+)约占乳腺癌中的20%~25%^[2]。2021年, CSCO发布了更正版的乳腺癌诊疗指南, 其中明确了HER-2低表达亚型概念。Perez等^[3]早前研究发现与HER-2阳性乳腺癌不同, 处在为HER-2低表达状态的乳腺癌, 对早前使用的抗HER-2治疗并不敏感, 这表明被明确为此两种亚型的乳腺癌, 临床治疗方案甚至预后可能存在很大的差异。但低表达亚型组并不同于HER-2阴性表达组, 其部分癌细胞也可以产生HER-2蛋白, 不难推导, 乳腺癌患者中, HER-2低表达与阳性亚组之间, 生物学特征可能存在一些共通性, 肿瘤的发生发展机制可能存在某些共性, 这会对临床及影像学检查对两者的鉴别造成一定程度的阻碍, 延误一些高恶性组乳腺癌患者(如HER-2阳性组)的有效诊疗^[4]。因此, 在乳腺癌患者疾病早期, 如何准确的鉴别HER-2低表达与阳性亚型对于临床早期个体化治疗以及后续手术与治疗方案的制定等尤为重要。此前, 国内外对多参数磁共振成像在乳腺癌患者中, 研究改良后HER-2表达状态的文献比较少见。本实验通过总结研究乳腺癌患者中, HER-2低表达组磁共振特征信息, 并在后续与阳性组相鉴别, 旨在为乳腺癌患者, 疾病早期诊断、以及后续诊疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究纳入了2014年1月1日至2022年4月12日之间湖南中医药大学第一附属医院乳腺癌患者138例, 其中根据病理进行HER-2分型, 为低表达组87例, 阳性组51例。

纳入标准: (1)患者在我院诊疗前, 未在他院行相关治疗及手术。(2)病灶可测量最大径 ≥ 10 mm。排除标准: (1)MRI图像影响诊断分析者。(2)处于怀孕或备孕阶段的患者。最终排除58例不符合要求的乳腺癌患者。最终在低表达亚组中纳入52例患者, 阳性亚组中纳入26例患者。

1.2 检查方法 检查器械均采用GE 3.0T 磁共振成像仪进行扫描, 扫描前嘱咐患者取俯卧

*第一作者: 谭非易, 女, 主治医师, 主要研究方向: 乳腺MRI。E-mail: 410241052@qq.com

*通讯作者: 邹紫勤, 男, 住院医师, 主要研究方向: 乳腺MRI。E-mail: 2783234713@qq.com

位, 技师辅助确保双乳下垂, 自然置于扫成像仪专配8通道线圈中。序列如下所示: (1)横截面DWI成像; (2)横截面IDEAL-IQ成像; (3)横截面T1-FSE; (4) VIBRANT成像。后续完成增强扫描, 共计扫描7副图像, (1期预扫+6期增强), 先进行造影前预扫, 取T1横断位, 后经静脉注射造影剂(钆双胺注射液), 匀速注射, 时间大致为7~8s, 共计约15mL, 后续进行扫描, 扫描时间增强每一期间隔均为60 s。

1.3 ADC值测量与TIC曲线的生成 所有患者的MRI图像均采用Functool软件进行图像后续处理, 在病灶实质强化最高、范围最大的层面, 选取病灶较大面积进行感兴趣区(region of interest, ROI)的选取, ROI的选取应着重注意避开坏死、囊变及正常组织区域, 范围为3~4mm, 应在病灶最大面积处利用ROC测量三次, 排除误差较大的情况下, 结果取数据平均值, 并在系统内自动生成TIC曲线。

1.4 磁共振特征分析 由两名高资历(五年以上相关临床经验)的专业影像学医师独立分析并记录所有患者的MRI图像特征, 记录结果如有争议, 则邀请更高资历医师(二十年以上相关临床经验)进行进一步讨论分析, 三人协商得出最终结果。

1.5 免疫组化分析 根据新发布的中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南2021, HER-2表达标准定义如下:

阳性标准为: (1)免疫组化结果为(+++)(2)免疫组化结果为(++)时, 需做原位杂交检测进行进一步确认, 结果为(+)时, 则为HER-2阳性。

低表达标准为: (1)免疫组化结果为(+)(2)免疫组化结果为(++)时, 需做原位杂交检测进行进一步确认, 结果为(-)时, 则为HER-2低表达。

1.6 统计学分析 使用SPSS 25.0统计分析软件对各项临床病理及磁共振特征指标进行数据分析。计数资料采用了Pearson检验及Yates 矫正卡方分析。计量资料采用了独立样本t检验、Wilcoxon符号秩和检验二种方法。两组间的的多因素预测鉴别分析采用二分类 logistic 回归分析。数据均以P<0.05为两组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察者之间一致性 ICC检验显示病灶各特征及相关参数在两位医师之间一致性高, 各特征ICC系数如下所示, 最小值为0.883(表1)。

相关变量	ICC系数
病灶分布	0.905
形态	0.926
边缘	0.901
TIC曲线分型	0.946
背景实质强化	0.940
内部强化特征	0.946
长径	0.972
ADC值($\times 10^{-3}$ s/mm ²)	0.883

2.2 病灶病理学分布情况 在此次研究当中, 根据纳入与排除标准, 最终共计纳入了78例符合要求的乳腺癌患者, 均为肿块型乳腺癌, 其中绝大部分病理分型为浸润性非特殊性癌(76/78, 97.4%), 剩余两例乳腺特殊类型癌。一例为浸润性癌(神经内分泌癌), 一例为非浸润性癌(导管原位癌)。HER-2阳性乳腺癌中1例病例存在两种可能的TIC曲线, 我们将两种可能性均纳入。肿瘤的组织学分级主要以II-III级(75/82, 91.5%)为主, 其中有4例乳腺癌, 均拥有两种可能的组织学分级(HER-2低表达组为I-II, II-III, HER-2阳性组为II-III, II-III), 我们在单因素分析时将两种可能性都纳入, 而在构建logistic 回归分析模型中, 我们选取病灶中组织学分级较大的可能性纳入分析。

表2 HER-2阳性与HER-2阴性乳腺癌之间MRI特征比较

特征	低表达	阳性	F/t	P值
年龄	51±10.65	50.5±11.42	0.191	0.849
组织分级			454	0.001
I级	7	0		
II级	24	8		
III级	23	20		
病灶分布			1.135	0.606
单灶	41	18		
多灶	5	4		
多中心	6	4		
长径			5.375	0.02
≤2cm	24	5		
>2cm	28	21		
形态			2.786	0.246
类圆形	8	5		
分叶	32	19		
不规则	12	2		
边缘			1.118	0.644
光滑	8	5		
欠清	11	3		
毛刺	33	18		
背景实质强化			626	0.561
几乎无	12	4		
少量	27	15		
中量	4	2		
显著	9	5		
内部强化			3.9	0.048
均匀	0	0		
不均匀	36	12		
环形	16	14		
TIC曲线			1.321	0.434
I型	1	1		
II型	5	4		
III型	48	22		
ADC值($\times 10^{-3}$ s/mm ²)	0.767±0.144	0.862±0.150	2.714	0.008

2.3 临床病理与磁共振特征对HER-2低表达组与HER-2阳性组的鉴别价值分析

单变量模型分析结果具体见表2。HER-2阳性乳腺癌组肿瘤组织学分级、ADC值、肿块最大径均高于低表达组(P=0.001, P=0.008, P=0.02)。HER-2阳性组内部强化特征以环形强化为主, 与HER-2低表达相比, 差异有统计学意义(P=0.048)。其余临床病理与磁共振特征, 如年龄、肿块边缘、肿块形态、TIC曲线、背景实质强化等在两组间比较, 结果均无统计学差异。病例见图2和图3。

2.4 多因素二分类logistic回归分析 经过单因素模型筛查, 我们将组织学分级、ADC值、肿块最大径以及内部强化特征四个变量纳入回归分析模型中。结果显示(见表3), 只有组织学分级、ADC值、肿块最大径为鉴别HER-2低表达组与HER-2阳性组乳腺癌的独立预测因素。

表3 各因素对组间基本临床病理及MRI征象特点预测价值的logistic回归分析

影响因素	OR值	B	SE	Wald χ^2	95%置信区间	P值
组织学分级	5.001	1.610	0.491	10.754	1.911~13.090	0.001
肿块最大径	0.306	1.185	0.535	4.905	0.107~0.873	0.027
ADC值	331.254	5.803	1.792	10.488	9.884~11101.323	0.001

2.5 ROC曲线分析 我们将经过单因素筛查后所剩的唯一连续性变量ADC值纳入ROC曲线进行分析。结果显示: ADC值的AUC值为0.691, 曲线下面积的95%CI(0.568,0.815)(P=0.006), 该指标有诊断价值, ADC的最佳截断值0.811, 相应灵敏度为65.4%, 特异度为73.1%。见图1。

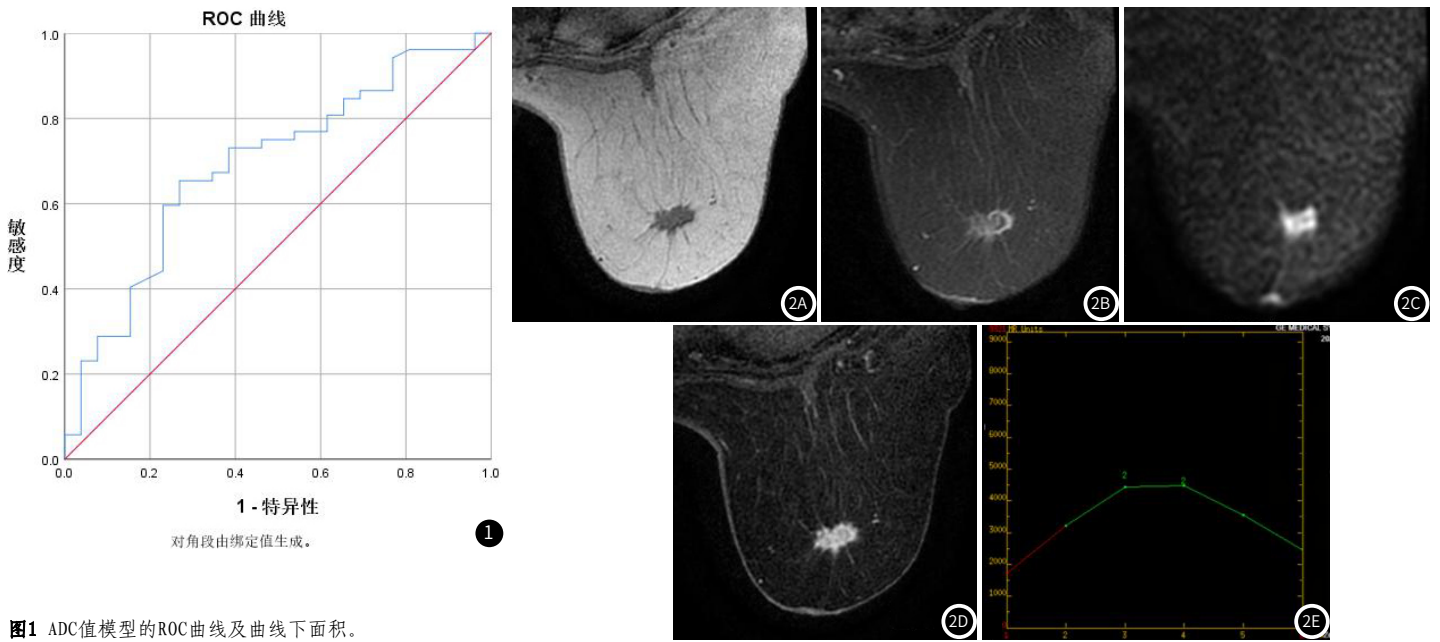


图1 ADC值模型的ROC曲线及曲线下面积。

图2 2A ~ 2E: 一位74岁女性的MRI图像, 患有HER-2低表达性乳腺癌。2A、2B: MRI扫描T1WI和T2WI图像, 肿块状强化病变在T1中为低信号, 在T2中为稍高信号; 2C: 是DWI图像, 不均匀的高信号; 2D: 是动态增强扫描图像, 左乳不规则、毛刺状、内部不均匀的肿块状强化病变; 2E: TIC曲线, (TICmax)表现为平台型(III型)。

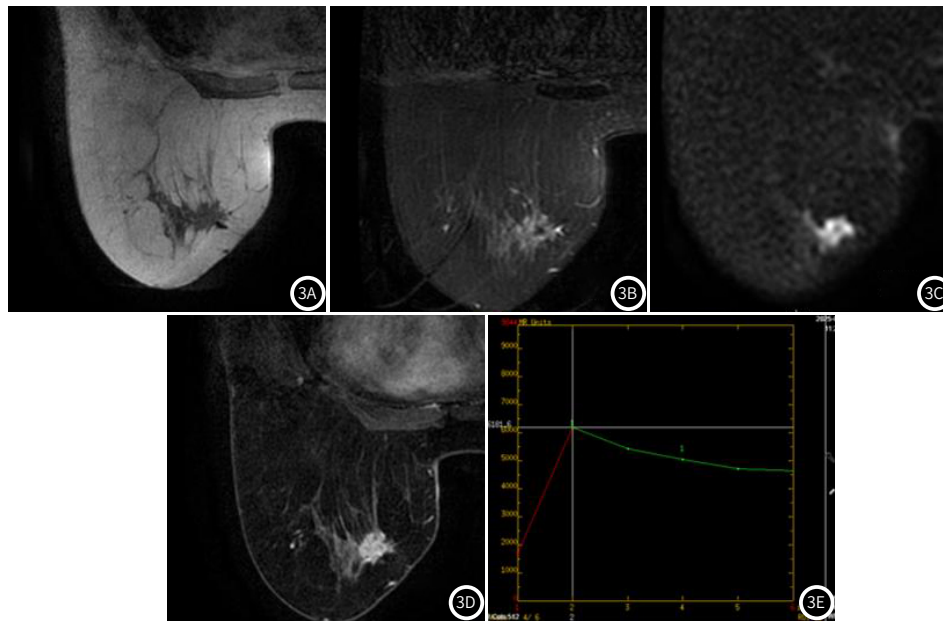


图3 3A ~ 3E: 62岁女性HER-2阳性乳腺癌患者(MRI图像)。3A ~ 3B: MRI扫描T1WI和T2WI图像, 肿块状强化病变在T1中为低信号, 在T2中为稍高信号; 3C: 是DWI图像, 不均匀高信号; 3D: 动态增强扫描图像, 左乳肿块状强化病变为类圆形, 边缘不清, 可见分叶、毛刺, 内部为簇状环状强化; 3E: TIC曲线, (TICmax)呈流出型(III型)。

3 讨论

对于HER-2低表达乳腺癌的治疗而言, 因其部分癌细胞仍会分泌一定程度的相关蛋白, 但这一组别乳腺癌患者, 很大程度上又对常规临床上抗HER-2综合治疗方案并不敏感^[3], 因此临床上目前并没有针对性的标准治疗方案。新型抗体-药物偶联物如T-DXd及SYD985等的出现给HER-2低表达乳腺癌的治疗带来的新的希望, Modi等人的Ib期临床研究结果显示T-DXd对治疗HER-2低表达乳腺癌上有着不错的效果, T-DXd对于治疗这一类型的乳腺癌患者, 经客观统计用药后的客观缓解率(ORR)达到约1/3, 中位缓解持续时间超过10个月^[5]。不同的综合治疗方案以及药物敏感性意味着早期及时的诊断这一亚型乳腺癌并与其他乳腺癌亚型鉴别(尤其是与HER-2阳性乳腺癌的鉴别)对临床早期治疗方案的制定与调整至关重要。

G Agrawal等人^[6]早前研究指出, 肿瘤大小对预测HER-2阳

性与否的表达状态而言, 并不存在价值。但受限于样本量较小的缘故, G Agrawal等人的实验难以摆脱随机误差带来的干扰。而在Congru等人^[7]近200例患者的研究当中, 他们发现, HER-2阳性乳腺癌肿块的直径明显要大于HER-2阴性乳腺癌组。尽管在Congru等人的研究当中, 乳腺癌分型标准与本研究有所差异, 且并未对传统HER-2阴性乳腺癌中的低表达组进行单独讨论。但也与我们的研究得出了部分相似的结论。但在本研究中, 我们对肿瘤大小数据的纳入与G Agrawal及Congru等人有所差异, 我们并未将其作为连续性计量资料纳入研究, 而是根据样本量的大小选择性的采用AJCC第八版的乳腺癌TNM分期标准, 以适应临床实际治疗需求。在本研究中, 我们发现, HER-2阳性组相比于HER-2低表达组在肿瘤直径(>2cm)中的比例更高, 且肿块最大径是鉴别两者的预测因素。究其原因, 可能与两组间HER-2表达

量的差异相关。HER-2不仅可以通过诱导血管内皮生长因子的产生^[8]，后续更能进一步促进病灶内部肿瘤血管的增值，从而获得更快的生长速度，也可以通过调控细胞周期，促进细胞的增殖而抑制凋亡从而迅速增长体积^[9]。

乳腺癌肿瘤组织学分级是乳腺癌常规评估恶性程度的指标之一。通常而言，乳腺癌肿瘤组织的高组织学分级，与乳腺癌的高恶性程度以及较差的预后密切相关。Tong等人研究发现^[10]，HER-2阳性乳腺癌组间组织学分级高于阴性表达组。这可能归因于乳腺癌内HER-2的阳性表达被视为更具侵袭性的表现，与生存期的缩短及肿瘤的早期复发密切相关，患者往往预后不佳^[11]。而在本研究当中，组织学分级是区分乳腺癌患者中，HER-2阳性与低表达组的预测因素，HER-2阳性乳腺癌病灶的组织学分级达到III级的比例远高于低表达组。

在Kawashima等人^[12]的研究当中，HER-2+型乳腺癌内部强化特征以不均匀强化为主，占64.29%(9/14)。这也与Long等人部分研究结果一致。Long在文中将其解释为Her-2的过度表达更易导致肿瘤浸润性的侵犯周围组织，从而出现不均匀的强化，但目前这一解释仍未得到临床或病理相关的支持。传统乳腺癌患者中，HER-2阴性分型间，除了低表达分型外，也包含了HER-2零表达在内，因此，HER-2低表达与阳性组乳腺癌的内部强化特征的差异并不能因此而定。在本次研究当中，虽然HER-2阳性组更易出现环形强化，且与HER-2低表达组存在统计学意义。这可能与VGEF的高表达状态会诱导大量的肿瘤血管生成，而新生的肿瘤血管更倾向于分布在生长速度更快的肿瘤外部，导致肿瘤周边血管的密度增高^[8]，而肿瘤中心部血管相对稀疏，易出现缺血缺氧状态，导致肿瘤中心部的坏死及纤维化，从而在磁共振上出现肿瘤的环形强化相关。但在二元Logistic回归模型得出数据当中，我们发现肿块内部强化特征并不能够作为鉴别HER-2表达阳性或低表达组间的预测因素。究其原因，我们猜测可能与(1)入组乳腺癌类型相关，本次入组乳腺癌患者中，HER-2低表达组相比于以往的阴性组，定量分析，存在HER-2表达的总数会更高，与HER-2阳性组之间的特征表达差异更小，从而导致出现环形强化的比例不存在明显差异。(2)本次研究入组病例数仍较少，患者之间的异质性，HER-2的表达与其基因扩增不一致^[14]等因素相关。

ADC值是我们用于观测病灶内部弥漫程度的参数之一，其大小与水分子的弥散程度呈负相关。Horvat等人^[15]早前研究指出，HER-2的阳性表达与较高的ADC值密切相关。而Catalano等人研究也发现了这一点。尽管上述研究乳腺癌分类标准与本研究并不一致，但本次研究结果与其大致相符，在乳腺癌患者当中，HER-2的表达程度更高，其病灶内部弥漫程度越低。本组研究结果显示，HER-2阳性组病灶内部弥散程度(ADC)显著高于低表达组，ADC值为鉴别两者的预测因素，AUC值为0.691，ADC的最佳截断值0.811。通常来说，乳腺癌患者肿瘤细胞多处于高增殖状态，细胞内核质比大，排列紧密，生长迅速，因此，细胞内外水分子往往运动更不自由，相对于良性组织而言，ADC值较低^[17]。而HER-2的阳性表达能通过抑制肿瘤细胞的凋亡，促进其增生，进一步提高肿瘤细胞生长的密度，从而降低ADC值^[18]。然而，ADC值的测量还会受相应区域血流灌注影响，而HER-2的过度表达可以促进VGEF从而加强肿瘤内的增生血管供血^[8]，有效地降低ADC值，综合考虑两者，考虑本研究结果提示，肿瘤内部增生的血供对于ADC值的作用力要更高，占比更大，所以，导致HER-2阳性组ADC值要高于低表达组。

我们的实验仍然存在一些局限性。首先，我们的样本规模仍属于小样本且纳入样本的时间跨度较大，一些研究参数容易被一些研究过程中产生的偶然变异所影响，缺乏可靠性。再者，研究的绝大部分患者，肿瘤病理类型均属于乳腺癌中的非特殊类型，我们后续仍需考虑将多数特殊类型乳腺癌患者病例纳入研究，以分析磁共振成像在多数病理类型乳腺癌病例中的诊断价值。

4 结论

由上可得，一些临床病理及磁共振成像特征在区分HER-2低表达与阳性乳腺癌当中存在良好的鉴别价值，并且使用Logistic回归分析与ROC曲线建立理论的体系对辨别两者具有一定的效能。

作者利益冲突声明：全体作者均声明无利益冲突。

作者贡献声明：杨宇起草、规划本次研究的方案，并提供理论指导；邹紫勤起草和撰写稿件；谭非易获取、分析或解释本研究的数据。全体作者都同意发表最后的修改稿，同意对本研究的所有方面负责，确保本研究的准确性和诚信。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Bruele ABVD, Ferraro E, Sevilimedu V, et al. Does preoperative MRI accurately stratify early-stage HER2+ breast cancer patients to upfront surgery vs neoadjuvant chemotherapy? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 189(2): 307-315.
- [3] Perez EA, Hurvitz SA, Amler LC, et al. Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: a randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3): R50.
- [4] Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer [J]. *Lancet*, 2017, 389(10087): 2415-2429.
- [5] Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1887-1896.
- [6] Agrawal G, Chen JH, Baek HM, et al. MRI features of breast cancer: a correlation study with HER-2 receptor [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(11): 1903-1904.
- [7] Yuan C, Jin F, Guo XL, et al. Correlation analysis of breast cancer DWI combined with DCE-MRI imaging features with molecular subtypes and prognostic factors [J]. *J Med Syst*, 2019, 43(4): 83.
- [8] Lee EYP, Yu X, Chu MMY, et al. Perfusion and diffusion characteristics of cervical cancer based on intravoxel incoherent motion MR imaging—a pilot study [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(7): 1506-1513.
- [9] Meng N, Wang XJ, Sun J, et al. A comparative study of the value of amide proton transfer-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging in the diagnosis and evaluation of breast cancer [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(3): 1707-1717.
- [10] Tong ZJ, Shi NY, Zhang ZJ, et al. Expression and prognostic value of HER-2/neu in primary breast cancer with sentinel lymph node metastasis [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): BSR20170121.
- [11] Jackisch C, Lammers P, Jacobs I, et al. Evolving landscape of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer treatment and the future of biosimilars [J]. *Breast*, 2017, 32: 199-216.
- [12] Kawashima H, Inokuchi M, Furukawa H, et al. Magnetic resonance imaging features of breast cancer according to intrinsic subtypes: correlations with neoadjuvant chemotherapy effects [J]. *Springerplus*, 2014, 3: 240.
- [13] Long N, Ran C, Sun J, et al. Correlation study between the magnetic resonance imaging features of breast cancer and expression of immune molecular subtypes [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(22): 11518-11527.
- [14] Makkat S, Luypaert R, Stadnik T, et al. Deconvolution-based dynamic contrast-enhanced MR imaging of breast tumors: correlation of tumor blood flow with human epidermal growth factor receptor 2 status and clinicopathologic findings—preliminary results [J]. *Radiology*, 2008, 249(2): 471-482.
- [15] Horvat JV, Iyer A, Morris EA, et al. Histogram analysis and visual heterogeneity of diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping in the prediction of molecular subtypes of invasive breast cancers [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2019, 2019: 2972189.
- [16] Catalano OA, Horn GL, Signore A, et al. PET/MR in invasive ductal breast cancer: correlation between imaging markers and histological phenotype [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(7): 893-902.
- [17] Yuan C, Jin F, Guo X, et al. Correlation Analysis of Breast Cancer DWI Combined with DCE-MRI Imaging Features with Molecular Subtypes and Prognostic Factors [J]. *J Med Syst*, 2019, 43(4): 83.
- [18] Uslu H, Onal T, Tosun M, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for breast cancer: a comparison with molecular subtypes and histological grades [J]. *Magn Reson Imaging*, 2021, 78: 35-41.