



# MRI影像组学与乳腺癌肿瘤新生血管相关性研究

徐可佩<sup>1</sup>, 方晓政<sup>1</sup>, 林怡<sup>1</sup>, 许茂盛<sup>1,2</sup>, 王世威<sup>1,2</sup>, 张睿馨<sup>1,2\*</sup>

作者单位: 1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院医学影像科, 杭州 310006

\*通信作者: 张睿馨, E-mail: ruixinr@zcmu.edu.cn

中图分类号: R445.2; R737.9 文献标识码: A DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2022.08.033

本文引用格式: 徐可佩, 方晓政, 林怡, 等. MRI影像组学与乳腺癌肿瘤新生血管相关性研究[J]. 磁共振成像, 2022, 13(8): 146-149.

**[摘要]** 乳腺癌是严重危害全球女性健康的恶性肿瘤。乳腺癌的高度异质性导致难以对其进行精准评估, 从而不利于其个性化治疗的实践与发展。肿瘤新生血管参与肿瘤异质性的形成, 并在乳腺癌治疗反应、预后复发等方面发挥关键作用, 如何更好地借助肿瘤新生血管来评估乳腺癌发生发展并推进精准治疗是当前临床亟待解决的问题。乳腺MRI影像组学作为一个新的研究领域, 其高通量提取和定量分析的优势不仅能无创提取肿瘤及其新生血管的生物学相关信息, 而且能进一步从分子及基因水平实现对肿瘤新生血管相关因子及通路的表征, 因此乳腺MRI影像组学在评估肿瘤新生血管中具有极大的潜力。本文从乳腺MRI影像组学与乳腺癌发生发展及其肿瘤新生血管等方面进行阐述, 以期临床精准诊治提供新的思路。

**[关键词]** 肿瘤新生血管; 血管因子; 影像组学; 磁共振成像; 乳腺癌

## Correlation between MRI radiomics and neovascularization of breast cancer

XU Kepei<sup>1</sup>, FANG Xiaozheng<sup>1</sup>, LIN Yi<sup>1</sup>, XU Maosheng<sup>1,2</sup>, WANG Shiwei<sup>1,2</sup>, ZHANG Ruixin<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>First Clinical School of Medicine, Zhengjiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; <sup>2</sup>Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengjiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

\*Correspondence to: Zhang RX, E-mail: ruixinr@zcmu.edu.cn

Received 25 Apr 2022, Accepted 10 Aug 2022; DOI:10.12015/issn.1674-8034.2022.08.033

**ACKNOWLEDGMENTS** Science Foundation of National Health Commission of the People's Republic of China-Key project of Medical and Health Technology Plan of Zhejiang Province (No. WKJ-ZJ-2039); Basic Public Welfare Research Program of Zhejiang Province (No. LGF21H180003).

**Cite this article as:** Xu KP, Fang XZ, Lin Y, et al. Correlation between MRI radiomics and neovascularization of breast cancer[J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2022, 13(8): 146-149.

**Abstract** Breast cancer is a malignancy that seriously harms women's health worldwide. The high heterogeneity of breast cancer makes it difficult to accurately assess it, which is not conducive to the practice and development of its personalized treatment. Tumor angiogenesis is involved in the formation of tumor heterogeneity and plays a key role in breast cancer treatment response, prognosis and recurrence. How to better use tumor angiogenesis to evaluate the occurrence and development of breast cancer and promote precise treatment is an urgent clinical problem to be solved. As a new research field, breast MRI radiomics has the advantages of high-throughput extraction and quantitative analysis, which can not only non-invasively extract biologically relevant information of tumors and their new blood vessels, but also further realize the characterization of tumor angiogenesis-related factors and pathways at the molecular and gene levels. Therefore, breast MRI radiomics has great potential in evaluating tumor angiogenesis. In this paper, the relationship between breast MRI radiomics and the occurrence and development of breast cancer and tumor neovascularization are expounded, in order to provide new ideas for clinical accurate diagnosis and treatment.

**Key words** tumor neovascularization; vascular factors; radiomics; magnetic resonance imaging; breast cancer

乳腺癌已超过肺癌成为世界范围内最常见的癌症<sup>[1]</sup>, 其高度异质性导致即使是相同病理分型的乳腺癌也会出现治疗效果及预后的极大差异<sup>[2-3]</sup>, 因此寻找一种新的评估乳腺癌异质性的方法将有助于提高对疾病疗效及预后的评估与预测能力。除了肿瘤细胞本身对异质性的影响, 肿瘤新生血管不同程度的增生与浸润也参与了乳腺癌异质性的形成<sup>[4-5]</sup>, 因此检测肿瘤内部及其周围血管新生状态将在评估肿瘤异质性中起重要作用。但是由于不均一的肿瘤血管分布及血管新生的动态过程, 导致仅依赖于活检相关指标所提供的肿瘤血管信息是有限的。影像组学利用更多、更深层次的图像信息既可对肿瘤新生血管进行无创、客观量化及动态表征, 也为建立图像特征与组织病理学特征、分子特征之间的联系带来更多可能<sup>[6-8]</sup>, 这将有助于提高临床医生对乳腺癌异质性与进展状态的评估能力, 提供更个体精准化的诊疗方案。现将MRI影像组学与乳腺癌发生发展中血管新生的相关研究进展综述如下。

### 1 乳腺癌新生血管

#### 1.1 乳腺癌血管新生概述

乳腺癌发生发展离不开肿瘤新生血管的支持<sup>[9]</sup>。肿瘤细胞的快速增殖常使其处于缺氧和营养不足的状态, 因此需要建立新的血液供应来满足增加的代谢需求<sup>[10]</sup>。根据肿瘤血管生成开关假说, 大多数肿瘤在生长到直径1~2 mm时就会大量诱导血管生成相关因子的表达, 从而启动并建立新的血管网络, 促进肿瘤发生发展<sup>[11]</sup>。因此, 肿瘤的侵袭通常与肿瘤新生血管网络有关。在乳腺癌发生发展中, 缺氧被发现是诱导血管生成的始动因素之一<sup>[12]</sup>。缺氧通过肿瘤细胞内缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)的激活, 招募大量RNA聚合酶II (RNA polymerase II, RNA Pol II)从而增加缺氧乳腺癌细胞中血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)等的表达, 导致肿瘤血管生成与肿瘤的转移<sup>[13]</sup>。VEGF不仅可以促进内皮细胞增殖和血管结构重建, 还可以通过介导上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)细胞和上皮性

收稿日期: 2022-04-25 接受日期: 2022-08-10

基金项目: 国家卫生健康委员会科研基金-浙江省医药卫生科技计划重点项目(编号:WKJ-ZJ-2039);浙江省基础公益研究计划(编号:LGF21H180003)

乳腺癌细胞之间的交流,诱导产生不同的亚克隆细胞群体,提高瘤内异质性,促进肿瘤发生发展<sup>[14-15]</sup>。此外,Notch、活性氧(reactive oxygen species, ROS)/p53/脑组织特异性血管生成抑制因子1(brain-specific angiogenesis inhibitor 1, BAI1)等信号通路也均参与了乳腺癌血管新生<sup>[16-17]</sup>。

## 1.2 乳腺癌新生血管评估及应用

病理指标微血管密度(microvessel density, MVD)依旧是评估肿瘤新生血管的金标准,MVD通过血小板-内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1/CD31)、CD34、CD105抗体对内皮细胞进行免疫组化染色后计数肿瘤组织中细小和弯曲的血管而获得<sup>[18]</sup>。Wei等<sup>[19]</sup>发现使用CD105标记的MVD与不同的乳腺癌组织学分级、恶性肿瘤国际临床分期(即TNM分期)和肿瘤引流区淋巴结(tumor draining lymph node, TDLN)是否转移有关。在根据中位数将瘤内MVD分成高MVD组和低MVD组后,Qian等<sup>[20]</sup>还发现高瘤内MVD组与较差的无进展生存期(progression free survival, PFS)有关。因此,通过测量肿瘤MVD判定肿瘤新生血管状态,有助于研究肿瘤的发生发展、侵袭转移等生物学行为。与MVD仅能反映新生血管数量相比较,VEGF、HIF等作为能表征肿瘤血管新生的通路因子,能在更早期反映出肿瘤血管新生的趋势。Wang等<sup>[21]</sup>通过检测VEGF在乳腺癌患者新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)期间血清含量变化,发现病理完全缓解(pathological complete response, pCR)患者的VEGF下降程度明显高于非pCR患者。该研究结果表明VEGF可以在NAC早期识别出具有不同反应的患者,并可用于预测患者的复发风险。而Kiso等<sup>[22]</sup>发现VEGF/神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)通路的激活可调控乳腺癌细胞的形态以及迁移和侵袭的能力,并与激素受体阴性乳腺癌患者的无病生存相关,因此VEGF/NRP-1轴可能是乳腺癌抗血管生成治疗的一个有价值的靶点<sup>[23]</sup>。但是,血管生成机制的复杂性和个体间的差异性在一定程度上限制了抗血管生成治疗的有效性,因此研究者们仍在不断探索新的血管生成机制和靶点,以期找到乳腺癌精准治疗的重要切入点<sup>[9,24]</sup>。

虽然VEGF、HIF等血管生成标志物能为抗血管靶向治疗提供更大的帮助,但并不适用于血管状态的长期和动态监测,同时单次病理标本采集也因存在时间和空间上的限制性而影响结果准确性。因此,目前临床上多采用动态对比增强磁共振成像(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)的定量、半定量分析对血管及血流灌注情况进行动态监测与评估,其中定量参数包括容积转运常数( $K^{trans}$ 值)、速率常数( $K_{ep}$ 值)、血管外细胞外间隙容积分数( $V_e$ 值)等。异常新生血管常表现为过多的分支、不连续的内皮细胞,以及出现有缺陷的基底膜和周细胞,这些特征都表明血管可能存在成熟受损、通透性增加等问题<sup>[25]</sup>,而DCE-MRI的定量参数能够反映对比剂在血管内外的动态情况,从而提供肿瘤血管的渗透性和灌注信息<sup>[26]</sup>。 $K^{trans}$ 值是体现对比剂的渗透能力的重要指标,血管通透性增加会导致 $K^{trans}$ 值的明显升高<sup>[27]</sup>。有研究表明,乳腺癌患者的 $K^{trans}$ 值与组织学分级、淋巴结转移、雌激素与孕激素受体表达有关,从而预示疾病进展<sup>[28]</sup>,而 $K_{ep}$ 值和 $V_e$ 值则分别分别与对比剂回流能力和血管密集程度有关。但是,目前关于灌注参数与血管病理指标相关性的研究较少,灌注参数对反映血管状态尚不具有特异性。

综上所述,血管新生在监测乳腺癌疗效及预后中均起着重要作用,现临床上多采用相关病理指标、成像参数等对乳腺癌血管及血流动力学情况进行评估。但是,侵入性的组织病理检查并不适用于对肿瘤血管的长期和动态监测,而无创的影像血流动力学评估手段虽能部分解决病理检查的局限性,却也存在特异性不高、不能同时兼顾影像形态学信息与血流信息等问题。若能借助于影像组学实现乳腺癌异质性的可视化以及评估MVD、血管生成通路中相关因子的表达,甚至构建起灌注参数与血管病理标志物之间的关联性,将为临床提供

更多动态和全局化信息,最终推进精准治疗的实施和发展。

## 2 MRI影像组学与乳腺癌新生血管

影像组学可以对肿瘤整体特征、亚区特征和瘤周特征等多方面特征进行提取和分析,在评估乳腺癌进展上发挥着重要作用,其纹理特征基于DCE-MRI及灌注相关参数能间接反映血管及血流动力学上的变化<sup>[29-30]</sup>。同时,影像组学的深度分析优势为探讨成像表型与分子之间的关系提供更多可能,探索影像组学与血管相关病理表现及分子基因之间的关系已成为热点研究领域。

### 2.1 MRI影像组学在血管相关影像中的应用

DCE-MRI是一种能以定量、半定量的方式评估血管结构和功能的重要影像技术,特别是动力学模式和灌注参数,均被较广泛地用于反映病变组织中微血管通透性及血流灌注变化<sup>[31-32]</sup>。基于DCE-MRI得到的影像组学纹理参数可以量化灰度强度和空间变化,捕获图像内部隐藏的异质性,为临床诊断和治疗评估提供更准确的成像标志物。在Parekh等<sup>[33]</sup>研究中,学者们从DCE-MRI中提取大量纹理特征后根据纹理随时间的变化得出纹理演化曲线,然后对比分析纹理演化曲线分别在良恶性病变的腺体和肿瘤组织中的表现,最终发现纹理演化曲线能够反映组织微环境中的血管结构异质性,并可用于区分良恶性病变。但是,该研究未探讨纹理特征与血管血流动力学指标、血管特定标志物之间的相关性,因此仅初步确定了纹理特征与血管之间的关系。同时,由于肿瘤血管分布不均一的特征导致从整体研究肿瘤血流状态所获得的信息不能完全反映肿瘤血管的真实状态,而亚区分割的研究方法降低了因忽略肿瘤内部的区域表型变异而对结果产生的影响。Fan等<sup>[34]</sup>根据三种动态增强模式将每个肿瘤划分为多个亚区,并从每个肿瘤亚区中提取18个纹理特征,最终发现相较于肿瘤的整体纹理特征,基于不同动态增强模式提取的瘤内亚区纹理特征与增殖细胞核抗原Ki-67的增殖状态之间存在显著的相关性,并可在预后评估中发挥更重要的作用。Zhang等<sup>[35]</sup>利用对比剂到达峰值的时间也将DCE-MRI减影图像中的肿瘤区域划分为早、中、晚三个亚区,并分别提取整个肿瘤和三个亚区的纹理特征,最终发现表征瘤内亚区血流动力学的纹理特征在乳腺癌良恶性鉴别上的能力明显优于表征整个肿瘤的纹理特征。

除此之外,瘤周血管的表征也在乳腺癌的侵袭转移评估中发挥着重要作用。Xu等<sup>[36]</sup>发现联合基于相同动态增强模式提取的瘤内和瘤周纹理特征有助于在术前预测浸润性乳腺癌的导管内成分,并帮助患者制订更个性化的治疗方案。Zhou等<sup>[37]</sup>基于DCE-MRI序列并采用随机森林方法选取15个瘤内和瘤周的纹理参数构建影像组学模型,最终发现由于恶性肿瘤显示出增强效果更强的洗脱动态增强模式,因此使用基于感兴趣区域的模型可以获得76%的准确率,而在此基础上产生的放射组学模型的诊断准确率则高达84%。但是,肿瘤微环境包括多种间质细胞、免疫细胞、血管和淋巴管网络等,而瘤周纹理特征作为能反映肿瘤微环境异质性的指标所反映的并不单单是瘤周血管状态,因此该研究的瘤周纹理特征在反映瘤周血管状态上缺乏准确性和特异性,而Fan等<sup>[38]</sup>则通过挖掘表征动态增强时间信号的体素建立了瘤周纹理特征与血管血流动力学之间的联系。学者们利用一种完全无监督的混合凸(convex analysis of mixtures, CAM)方法将肿瘤及其周围实质根据不同动力学特征分解为三个亚区,并从亚区中分别提取像素值的平均值、最大值以及灰度共生矩阵(grey-level co-occurrence matrix, GLCM)特征来表征图像异质性,最终发现GLCM特征表征的快速动力学区域在不同分子亚型中存在较大差异。该研究在一定程度上提高了瘤周纹理特征与瘤周血管状态之间的相关性,同时,相较于通过提取大量纹理特征后取均值的做法,该研究探索的是单一感兴趣体素与血管之间的关系,因此能更清楚地表征单一体素的相关作用。



除了动态增强的相关参数,灌注参数也通过反映乳腺癌血管新生状态而对乳腺癌分级分型、治疗预后评估有指导意义<sup>[39-40]</sup>。Wu等<sup>[41]</sup>根据病灶的动力学和灌注参数将每个肿瘤分为多个空间分离、表型一致的亚区域,然后根据定义的多区域空间相互作用(multiregion spatial interaction, MSI)矩阵计算了22个图像特征,并使用网络分层策略整合所有图像特征用于预测不同危险组患者的无复发生存期(recurrence free survival, RFS),最终发现除了临床病理和基因组因素,根据灌注亚区形成的影像异质性所定义的多区域特征是RFS的独立预测因子。但是,该研究使用了一种临床并不普遍的DCE-MRI方案,而在同一普通成像方案下对纹理特征与灌注参数分别进行评估的方法目前还没有得到充分的研究,因此两者的联合应用尚存在较多问题<sup>[42]</sup>。而且,当前关于纹理特征与灌注参数的结合是否能在乳腺癌进展中起重要作用的研究还比较少,未来应该被更大规模的研究证实。

与药代动力学分析提供的定量数据相比,MRI影像组学通过深层次的数据挖掘和图像分析,增加了与体素相关的放射学特征,改进了定量分析,因此纹理特征能为单纯的定量参数提供更丰富的信息<sup>[33]</sup>。同时,根据纹理特征与半定量参数、灌注参数的相关性有助于探索影像组学在乳腺癌血管状态评估中的作用。但是,成像参数与新生血管在分子基因层面的相关性还不确定,因此基于动态增强模式和灌注参数所提取的纹理特征与血管新生相关分子标志物之间尚不能建立可靠的联系。相较于VEGF、HIF等血管指标,这些影像参数与血管之间多为间接联系,这些研究结果是否适用于当前的分子靶向治疗时代仍有待探讨和进一步研究。

## 2.2 MRI影像组学在血管相关分子基因中的应用

MRI影像组学能将纹理特征与肿瘤的微观结构和组织病理学特征相联系,其深度分析的能力为建立图像特征与分子机制之间的联系提供更多的可能性。Xiao等<sup>[43]</sup>通过对切片进行CD31标记染色后计数得到的MVD来表征血管新生状态,并最终发现根据GLCM和灰度游程矩阵(gray-level run-length matrix, GLRLM)所提取的特征可用于区分MVD的高低。由于已有研究发现CD31与长链非编码RNA NR2F1-AS1(long chain noncodingRNA NR2F1-AS1, lncRNA NR2F1-AS1)通过胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)/胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factors-1, IGF-1R)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)途径促进乳腺癌血管生成的过程有关,其中IGF-1是一种可调节乳腺发育的小多肽,IGF-1不仅可以诱导乳腺癌细胞的增殖和迁移,还可通过诱导乳腺癌微环境中的VEGF而起促血管新生作用<sup>[44-46]</sup>,因此Xiao等的研究结果初步说明纹理特征可通过MVD在无创性表征乳腺癌血管新生的分子途径中发挥重要作用。不同于以往根据动力学参数和(或)灌注参数构建影像组学与血流动力学之间关系的研究,该研究探究的是影像组学直接反映血管新生状态的能力,并为进一步探索影像组学与血管新生相关分子通路和基因之间的关系提供借鉴,而未来需要更多、更大规模的研究证实纹理特征与MVD甚至VEGF、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)等血管生成标志物之间的直接关联。其他研究虽也初步发现基于DCE-MRI纹理特征而形成的成像表型与临床病理、分子基因之间的相关性,但这些研究并未直接探究与血管相关标志物之间的关系,因此能提供的指导借鉴意义较小<sup>[47-50]</sup>。

以上研究表明,基于肿瘤血流动力学信息所提取的影像组学纹理特征能够反映乳腺癌的疗效及预后,而利用影像组学可表征乳腺癌分子和基因特征,为构建起影像组学与血管深层特征之间的关系提供了基础和依据。但是目前影像组学与血管新生相关指标之间的联系存在较多不确定性和非特异性,若能对此进行深入研究,将会有助于提高对乳腺癌发生发展的临床监测能力和评估准确性,从而适用于当前的精准治疗时代。

## 3 总结与展望

综上所述,利用MRI影像组学来表征乳腺癌血管新生在乳腺癌发生发展中的作用已经成为国内外学者研究的热点,建立起影像特征与血管状态之间的相关性有利于实现对病变组织的全方位动态监测和精准评估。但是,借助于影像学方法特别是结合影像组学来构建图像纹理特征与乳腺癌血管新生之间关系的研究还在探索中,乳腺癌MRI影像组学特征与肿瘤新生血管病理指标之间的生物学相关性也尚未建立。未来若有更多研究从分子和基因水平上探讨影像组学评估乳腺癌患者血管生成的能力,将既能为影像评估提供可靠的生物学基础,也为分子机制的可视化提供动力。同时,将临床病理、成像参数、影像组学进行联合研究有望在更大程度上发挥MRI影像组学的重要作用。

**作者利益冲突声明:**全体作者均声明无利益冲突。

## 参考文献 [References]

- [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. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Groza IM, Braicu C, Jurj A, et al. Cancer-associated stemness and epithelial-to-mesenchymal transition signatures related to breast invasive carcinoma prognostic[J/OL]. Cancers, 2020, 12(10) [2022-04-25]. https://www.mdpi.com/2072-6694/12/10/3053. DOI:10.3390/cancers12103053.
- [3] Wilson MM, Weinberg RA, Lees JA, et al. Emerging mechanisms by which EMT programs control stemness[J]. Trends Cancer, 2020, 6(9): 775-780. DOI:10.1016/j.trecan.2020.03.011.
- [4] Bannani-Baiti B, Pinker K, Zimmermann M, et al. Non-invasive assessment of hypoxia and neovascularization with MRI for identification of aggressive breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2020 [2022-04-17]. https://doi.org/10.3390/cancers12082024. DOI:10.3390/cancers12082024.
- [5] Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis[J]. Oncologist, 2008, 13(Suppl 3): 21-26. DOI: 10.1634/theoncologist.13-S3-21.
- [6] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446. DOI:10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- [7] Liu ZY, Wang S, Dong D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges[J]. Theranostics, 2019, 9(5): 1303-1322. DOI:10.7150/thno.30309.
- [8] Guiot J, Vaidyanathan A, Deprez L, et al. A review in radiomics: making personalized medicine a reality via routine imaging[J]. Med Res Rev, 2022, 42(1): 426-440. DOI:10.1002/med.21846.
- [9] Zhang ML, Liu JQ, Liu G, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in breast cancer: molecular pathway, potential targets, and current treatment strategies[J]. Cancer Lett, 2021, 520: 422-433. DOI:10.1016/j.canlet.2021.08.005.
- [10] Gillies RJ, Brown JS, Anderson ARA, et al. Eco-evolutionary causes and consequences of temporal changes in intratumoural blood flow[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(9): 576-585. DOI:10.1038/s41568-018-0030-7.
- [11] Craft PS, Harris AL. Clinical prognostic significance of tumour angiogenesis[J]. Ann Oncol, 1994, 5(4): 305-311. DOI:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058829.
- [12] de Heer EC, Jalving M, Harris AL. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer[J]. J Clin Invest, 2020, 130(10): 5074-5087. DOI:10.1172/JCI137552.
- [13] Niu YL, Bao L, Chen Y, et al. HIF2-induced long noncoding RNA RAB11B-AS1 promotes hypoxia-mediated angiogenesis and breast cancer metastasis[J]. Cancer Res, 2020, 80(5): 964-975. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-19-1532.
- [14] Gong K, Jiao JY, Xu CQ, et al. The targetable nanoparticle BAF312@cRGD-CaP-NP represses tumor growth and angiogenesis by downregulating the S1PR1/P-STAT3/VEGFA axis in triple-negative breast cancer[J/OL]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1) [2022-04-25]. https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-021-00904-6. DOI:10.1186/s12951-021-00904-6.
- [15] Kong DG, Zhou HB, Neelakantan D, et al. VEGF-C mediates tumor growth and metastasis through promoting EMT-epithelial breast cancer cell crosstalk[J]. Oncogene, 2021, 40(5): 964-979. DOI:10.1038/s41388-020-01539-x.
- [16] Shen Q, Reedijk M. Notch signaling and the breast cancer microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1287: 183-200. DOI:

- 10.1007/978-3-030-55031-8\_12.
- [17] Cao JH, Liu XH, Yang Y, et al. Decylubiquinone suppresses breast cancer growth and metastasis by inhibiting angiogenesis via the ROS/p53/Bcl-1 signaling pathway[J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(3): 325-338. DOI:10.1007/s10456-020-09707-z.
- [18] Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(1): 1-8. DOI:10.1056/NEJM199101033240101.
- [19] Wei LJ, Zhu SS, Li MH, et al. High indoleamine 2, 3-dioxygenase is correlated with microvessel density and worse prognosis in breast cancer [J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9 [2022-04-25]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00724/full>. DOI:10.3389/fimmu.2018.00724.
- [20] Qian XL, Xu P, Zhang YQ, et al. Increased number of intratumoral IL-17+ cells, a harbinger of the adverse prognosis of triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(2): 311-319. DOI: 10.1007/s10549-020-05540-6.
- [21] Wang RX, Chen S, Huang L, et al. Monitoring serum VEGF in neoadjuvant chemotherapy for patients with triple-negative breast cancer: a new strategy for early prediction of treatment response and patient survival[J]. *Oncologist*, 2019, 24(6): 753-761. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0602.
- [22] Kiso M, Tanaka S, Saji S, et al. Long isoform of VEGF stimulates cell migration of breast cancer by filopodia formation via NRP1/ARHGAP17/Cdc42 regulatory network[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(11): 2905-2918. DOI:10.1002/ijc.31645.
- [23] Song Y, Zeng SS, Zheng GP, et al. FOXO3a-driven miRNA signatures suppresses VEGF-A/NRP1 signaling and breast cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(4): 777-790. DOI:10.1038/s41388-020-01562-y.
- [24] Wan XY, Guan SD, Hou YX, et al. FOSL2 promotes VEGF-independent angiogenesis by transcriptionally activating Wnt5a in breast cancer-associated fibroblasts[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4975-4991. DOI:10.7150/thno.55074.
- [25] Eelen G, Treps L, Li XR, et al. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis updated[J]. *Circ Res*, 2020, 127(2): 310-329. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316851.
- [26] Zhong MH, Yang ZQ, Yao C, et al. Correlation between quantitative DCE-MRI parameters, ADC values and the expressions of p53 and CK56 in breast cancer[J]. *Int J Med Radiol*, 2021, 44(4): 403-407. DOI: 10.19300/j.2021.L18779.  
钟明浩, 杨志企, 姚纯, 等. 定量DCE-MRI参数、ADC值与乳腺癌p53、CK56表达状态相关性研究[J]. *国际医学放射学杂志*, 2021, 44(4): 403-407. DOI:10.19300/j.2021.L18779.
- [27] Wang J, Tang WW, Tian ZF, et al. Correlation between DCE-MRI parameters/ADC and pathological molecular prognostic markers of breast cancer[J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2021, 12(3): 76-79. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2021.03.017.  
王洁, 唐文伟, 田忠甫, 等. 乳腺癌DCE-MRI参数及ADC与病理分子预后标记物的相关性分析[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(3): 76-79. DOI:10.12015/issn.1674-8034.2021.03.017.
- [28] Qin K, Ye F, Gu GY, et al. Correlation of DCE-MRI parameters and expression of miR-27 and miR-155 with breast cancer[J]. *Imaging Sci Photochem*, 2022, 40(2): 263-268.  
秦恺, 叶飞, 顾桂源, 等. 磁共振动态增强参数及miR-27、miR-155表达与乳腺癌的关联性[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(2): 263-268.
- [29] Kim JJ, Kim JY, Suh HB, et al. Characterization of breast cancer subtypes based on quantitative assessment of intratumoral heterogeneity using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(2): 822-833. DOI:10.1007/s00330-021-08166-4.
- [30] Onishi N, Sadinski M, Hughes MC, et al. Ultrafast dynamic contrast-enhanced breast MRI may generate prognostic imaging markers of breast cancer[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1) [2022-04-25]. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01292-9>. DOI:10.1186/s13058-020-01292-9.
- [31] Keil VC, Gielen GH, Pintea B, et al. DCE-MRI in glioma, infiltration zone and healthy brain to assess angiogenesis: a biopsy study[J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31(4): 1049-1058. DOI:10.1007/s00062-021-01015-3.
- [32] Pradillo JM, Hernández-Jiménez M, Fernández-Valle ME, et al. Influence of metabolic syndrome on post-stroke outcome, angiogenesis and vascular function in old rats determined by dynamic contrast enhanced MRI[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(7): 1692-1706. DOI:10.1177/0271678X20976412.
- [33] Parekh VS, Jacobs MA. Integrated radiomic framework for breast cancer and tumor biology using advanced machine learning and multiparametric MRI[J/OL]. *NPJ Breast Cancer*, 2017, 3 [2022-04-25]. <https://www.nature.com/articles/s41523-017-0045-3>. DOI:10.1038/s41523-017-0045-3.
- [34] Fan M, Cheng H, Zhang P, et al. DCE-MRI texture analysis with tumor subregion partitioning for predicting Ki-67 status of estrogen receptor-positive breast cancers[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(1): 237-247. DOI:10.1002/jmri.25921.
- [35] Zhang B, Song LR, Yin JD. Texture analysis of DCE-MRI intratumoral subregions to identify benign and malignant breast tumors[J/OL]. *Front Oncol*, 2021 [2022-04-19]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.688182>. DOI:10.3389/fonc.2021.688182.
- [36] Xu H, Liu JK, Chen Z, et al. Intratumoral and peritumoral radiomics based on dynamic contrast-enhanced MRI for preoperative prediction of intraductal component in invasive breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(7): 4845-4856. DOI:10.1007/s00330-022-08539-3.
- [37] Zhou JJ, Zhang Y, Chang KT, et al. Diagnosis of benign and malignant breast lesions on DCE-MRI by using radiomics and deep learning with consideration of peritumor tissue[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(3): 798-809. DOI:10.1002/jmri.26981.
- [38] Fan M, Zhang P, Wang Y, et al. Radiomic analysis of imaging heterogeneity in tumours and the surrounding parenchyma based on unsupervised decomposition of DCE-MRI for predicting molecular subtypes of breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(8): 4456-4467. DOI: 10.1007/s00330-018-5891-3.
- [39] Ochoa-Albiztegui RE, Sevillamedu V, Horvat JV, et al. Pharmacokinetic analysis of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging at 7T for breast cancer diagnosis and characterization[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020 [2022-04-19]. <https://doi.org/10.3390/cancers12123763>. DOI:10.3390/cancers12123763.
- [40] Kang SR, Kim HW, Kim HS. Evaluating the relationship between dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) parameters and pathological characteristics in breast cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(5): 1360-1373. DOI:10.1002/jmri.27241.
- [41] Wu J, Cao GH, Sun XL, et al. Intratumoral spatial heterogeneity at perfusion MR imaging predicts recurrence-free survival in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. *Radiology*, 2018, 288(1): 26-35. DOI:10.1148/radiol.2018172462.
- [42] Park HS, Lee KS, Seo BK, et al. Machine learning models that integrate tumor texture and perfusion characteristics using low-dose breast computed tomography are promising for predicting histological biomarkers and treatment failure in breast cancer patients[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(23) [2022-04-25]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/23/6013>. DOI:10.3390/cancers13236013.
- [43] Xiao J, Rahbar H, Hippe DS, et al. Dynamic contrast-enhanced breast MRI features correlate with invasive breast cancer angiogenesis[J/OL]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1) [2022-04-25]. <https://www.nature.com/articles/s41523-021-00247-3>. DOI:10.1038/s41523-021-00247-3.
- [44] Belfiore A, Malaguarnera R, Nicolosi ML, et al. A novel functional crosstalk between DDR1 and the IGF axis and its relevance for breast cancer[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(4): 305-314. DOI:10.1080/19336918.2018.1445953.
- [45] de Francesco EM, Sims AH, Maggiolini M, et al. GPER mediates the angiocrine actions induced by IGF1 through the HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway in the breast tumor microenvironment[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1) [2022-04-25]. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-017-0923-5>. DOI:10.1186/s13058-017-0923-5.
- [46] Zhang Q, Li TF, Wang ZC, et al. lncRNA NR2F1-AS1 promotes breast cancer angiogenesis through activating IGF-1/IGF-1R/ERK pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 8236-8247. DOI:10.1111/jcmm.15499.
- [47] Chitalia RD, Rowland J, McDonald ES, et al. Imaging phenotypes of breast cancer heterogeneity in preoperative breast dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) scans predict 10-year recurrence[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(4): 862-869. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4067.
- [48] Lee JY, Lee KS, Seo BK, et al. Radiomic machine learning for predicting prognostic biomarkers and molecular subtypes of breast cancer using tumor heterogeneity and angiogenesis properties on MRI[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(1): 650-660. DOI:10.1007/s00330-021-08146-8.
- [49] Fan M, Cui YJ, You C, et al. Radiogenomic signatures of oncotype DX recurrence score enable prediction of survival in estrogen receptor-positive breast cancer: a multicohort study[J]. *Radiology*, 2022, 302(3): 516-524. DOI:10.1148/radiol.2021210738.
- [50] Bismeyer T, van der Velden BHM, Canisius S, et al. Radiogenomic analysis of breast cancer by linking MRI phenotypes with tumor gene expression[J]. *Radiology*, 2020, 296(2): 277-287. DOI:10.1148/radiol.2020191453.