

Relación entre el realce parenquimatoso de fondo y los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: **Begoña Cajal Campo**, Ana Isabel Hijas Gómez, Mercedes Torres Tabanera, Silvia Alonso Roca, Ana Belén Delgado Laguna

Objetivos

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de mama es un conjunto de enfermedades diversas con tipos histológicos, presentaciones clínicas y respuestas al tratamiento distintos.

El perfil de expresión génica, basándose en las similitudes genéticas que comparten estos cánceres, proporciona cierta organización estableciendo subtipos moleculares (1,2).

Avances en este campo han conseguido que se clasifique el cáncer de mama en cuatro subtipos moleculares distintos: Luminal A, Luminal B, HER 2, y triple negativo. Son estos subtipos moleculares los que proporcionan a los clínicos un nuevo método para predecir la evolución clínica y los beneficios del tratamiento, independientemente de los factores de riesgo tradicionales, de modo que puedan seleccionar el tratamiento más apropiado para cada paciente y ofrecer un manejo individualizado de su enfermedad (3).

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios sobre cáncer de mama se han centrado en la caracterización del tumor en sí mismo. Pero se conoce relativamente poco sobre el significado diagnóstico y pronóstico que posee el parénquima peritumoral en RM.

La captación del tejido fibroglandular de la mama en RM se denomina realce parenquimatoso de fondo (RPF) y según su cantidad se clasifica en mínimo, leve, moderado o marcado, siguiendo las recomendaciones de léxico para RM de la quinta edición del sistema BI-RADS® (4).

El significado de la cantidad de RPF y su influencia en el tratamiento de las pacientes aún se está estudiando (5), así como la influencia del tratamiento del cáncer de mama en el grado de RPF (6-8).

Hay evidencias de que el microambiente tumoral puede contribuir y regular la progresión del cáncer (9,10) así como predecir la recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento (11).

Por otro lado, varios trabajos concluyen que el RPF aumentado se asocia a un aumento significativo de riesgo de cáncer de mama (12-14).

Todas estas cuestiones nos llevan a la pregunta de si existe o no asociación entre el tipo de RPF y el cáncer de mama.

El objetivo de nuestro estudio es investigar si existe relación entre el tipo de RPF en RM y los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama.

Material y métodos

Se analizaron RM de estadificación locorregional de cáncer de mama realizadas en el Hospital Universitario Fundación de Alcorcón entre 2007 y 2012. Se estimó un tamaño muestral de 165 sujetos para una frecuencia esperada de RPF marcado-moderado del 30% de la muestra (19) de acuerdo a una confianza del 95% y una precisión del 7%.

Todas las pacientes habían sido previamente diagnosticadas de cáncer de mama mediante biopsia percutánea con aguja gruesa (14G) o asistida por vacío (10G). Se excluyeron del estudio pacientes portadoras de prótesis y/o con historia previa de cáncer de mama.

Cinco pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma bilateral tras la estadificación locorregional con RM de mama; en esos casos el subtipo molecular que se consideró fue el del tumor diagnosticado antes de realizar la RM.

Se incluyeron un total de 144 cánceres de mama (104 carcinomas ductales infiltrantes, 10 carcinomas lobulillares infiltrantes, 16 carcinomas intraductales, 2 carcinomas microinvasivos, 5 carcinomas papilares, 2 carcinomas mixtos, 2 carcinomas tubulares y 3 carcinomas infiltrantes mucinosos).

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes para conocer edad y estado menopáusico, así como los informes de Anatomía Patológica en los que se reflejaban los tipos histológicos y subtipos moleculares tumorales.

Todos los datos de las pacientes se hicieron anónimos antes de su análisis estadístico.

ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

La expresión de receptores hormonales tumorales (receptores de estrógenos [RE], receptores de progesterona [RP]), la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 [HER2]) y el Ki 67 –un marcador de proliferación celular- se determinó mediante análisis inmunohistoquímico.

La intensidad del c-erbB-2 se cuantificó como 0, 1+,2+,o 3+. Tumores con una puntuación de 3+ se clasificaron como HER2-positivo y tumores con puntuación de 0+ ó 1+ se clasificaron como negativos. En tumores con una puntuación de 2+ se emplearon técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o de hibridación cromogénica in situ (CISH) para determinar la amplificación de HER2.

Cada muestra tumoral se clasificó como ER+, PR+ y/o HER2+, o triple negativo (TN) si los tres eran negativos. Además, los cánceres se clasificaron como Luminal A (Lum A, si ER+ y/o RP+, HER2-, Ki67<14%) o Luminal B (Lum B, si ER+ y/o PR+, HER2+ o Ki67> ó =14%), ya que esta clasificación también es importante para un tratamiento individualizado.

TÉCNICA DE ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Los estudios de RM fueron realizados siguiendo los tiempos establecidos en el protocolo diagnóstico de Hospital Fundación de Alcorcón para RM de mama. El equipo de RM empleado fue Signa[®] Excite HD de 1.5T (GE Healthcare) con antena de superficie específica multicanal (8-Channel 1.5T HD Breast Array). Las pacientes fueron estudiadas en posición decúbito prono para minimizar los artefactos respiratorios.

El protocolo utilizado incluía las siguientes secuencias:

-Fast Spin Echo (FSE) axial potenciada en T2 (TR: 40000; TE 120; ET: 18; Bandwidth: 62.50; Slice Thickness: 5; Spacing: 1.5; FOV 33; Matrix: 320x224; NEX: 2; Phase Fov:1; Freq DIR: A/P)

-Fast Spin Echo (FSE) axial potenciada en T1 (TR: 700; TE: Min Full; ET: 3; Bandwidth: 41.67; Slice Thickness: 5; Spacing: 1.5; FOV 26; Matrix: 384x256; NEX: 2; Phase Fov:1; Freq DIR: A/P)

-Short Time Inversion Recovery (STIR) en plano axial (TR: 4300; TE: 60; ET: 8; Bandwidth: 62.50; Slice Thickness: 5; Spacing: 1.5; FOV 26; Matrix: 320x224; NEX: 2; Phase Fov:1; Freq DIR: A/P)

-Estudio dinámico en eco de gradiente Fast Spoiledgradient-Echo [FSPGR] en T1 tridimensional (3D) VIBRANT (TE: Min Full; Flip Angle: 10; Bandwidth: 31.25; Slice Thickness: 2.5; Locs per slab: 96; FOV 20; Matrix: 256x160; NEX: 1; Freq DIR: A/P) antes y tras la administración intravenosa de un bolc de 0.1mmol/Kg Gd-DOTA (gadoterato de meglumina, Dotarem[®], Guerbet) a 2.5ml/s seguido de un bolc de suero salino de 20ml, incluyendo 6 fases que presentan una duración idéntica a la del estudio basal y que puede variar entre 60-120 segundos en función del grosor de la mama y con plano de adquisición sagital.

-Secuencia postcontraste en eco de gradiente (Fast Spoiledgradient-Echo [FSPGR] en T1 tridimensional (3D) VIBRANT (Flip Angle:10; Bandwidth: 41.67; Slice Thickness: 1.2; FOV: 20; Locs per slab: 156; Matrix: 384x350;Phase FOV:1 NEX: 1; Freq DIR: A/P).

-Secuencia potenciada en difusión SE-EPI b=600 (TR: 960; TE: Minimum; Slice Thickness: 5; Spacing 1; FOV: 33; Matrix: 256x192; NEX: 8; Phase Fov:1; Freq DIR: A/P; Diffusion Direction: S/I).

El postprocesado se realizó con un software Advantage Windows 4.3 (GE Healthcare) para obtener imágenes de sustracción y proyecciones de máxima intensidad (MIP) en planos axial y sagital.

ANÁLISIS DE IMÁGENES Y CODIFICACIÓN DEL RPF

Un radiólogo con 5 años de experiencia en RM de mama evaluó las imágenes obtenidas un minuto después de la inyección intravenosa de gadolinio. Basándose en una evaluación visual y empleando descriptores de RM de la 5ª edición del BIRADS[®], clasificó el RPF en cuatro categorías en función del porcentaje de tejido fibroglandular que captara contraste: mínimo (captación en <25% del tejido fibroglandular), leve (captación en 25-50% del tejido fibroglandular), moderado (captación en 50-75% del tejido fibroglandular) y marcado (captación >75% del tejido fibroglandular). Dichas imágenes se procesaron para obtener proyecciones de intensidad de señal máxima (MIP) [Fig. 1](#).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo para conocer las características clínicas de las pacientes.

El RPF se dicotomizó para su análisis, dividiéndose en mínimo-leve y moderado-marcado.

Las variables cuantitativas se describieron mediante media y desviación estándar (DE) o mediante mediana (Q1-Q3) si no cumplían los criterios de normalidad, junto al intervalo de confianza (IC) al 95%. Las variables cualitativas (estado menopáusico, subtipo molecular y RPF) se describieron mediante distribución de frecuencias e IC 95% y se compararon mediante el test Chi², o el test exacto de Fisher cuando no se cumplían las condiciones de aplicación (número de casos esperados menor de 5 en más del 25%). Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba T de Student, y mediante estudio de la varianza (ANOVA) cuando se analizaron en más de dos grupos. Para el análisis estadístico y epidemiológico se empleó el programa SPSS.19. La significación estadística fue definida como p<0,05.

Imágenes en esta sección:

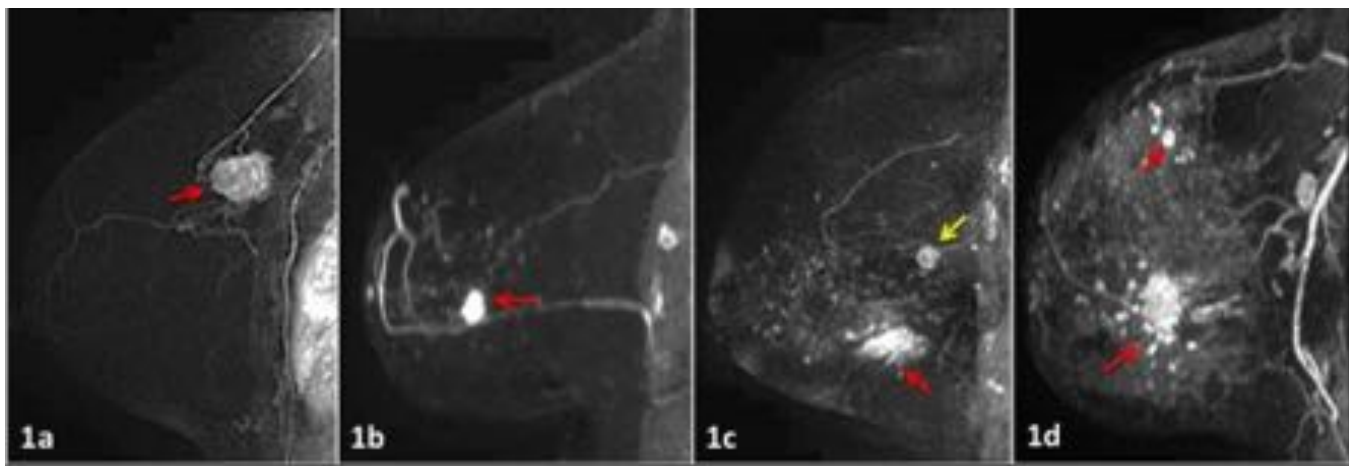


Fig. 1: Sustracciones MIP en plano sagital. 1a) RPF mínimo y carcinoma ductal infiltrante (CDI) triple negativo (flecha roja). 1b) RPF leve y CDI Luminal B (flecha roja). 1c) RPF moderado y CDI Luminal A (flecha roja) con adenopatía intramamaria metastásica (flecha amarilla). 1d) RPF marcado y CDI Luminal B multifocal multicéntrico (flechas rojas). Nótese la presencia del ‘signo del vaso adyacente’ en las imágenes 1a y 1b.

Resultados

La edad media de la muestra fue 57,3 (DE=13,47) años (IC95%: 55,08-59,52), con un rango de edad de 27,7 a 91,7 años. Respecto al estado menopáusico se encontraron 50 (34,7%; IC95%: 26,6-42,8) pacientes premenopáusicas y 94 (65,3%; IC95%: 57,2-73,4) pacientes postmenopáusicas.

La clasificación de las RM según la cantidad de RPF fue: 100 (69,4%; IC95%: 61,6-77,3) mínimo-leve y 44 (30,6%; IC95%: 22,7-38,4) moderado-marcado.

La distribución por subtipos moleculares de cáncer de mama fue: 70 (48,6%; IC95%: 40,1-57,1) Luminal A, 56 (38,9%; IC95%: 30,6-47,2) Luminal B, 7 (4,9%; IC95%: 1,0-8,7) triple negativo y 9 (6,3%; IC95%: 1,9-10,5) HER2. En 2 pacientes no se encontraba disponible el subtipo molecular [Fig. 2](#).

Los subtipos moleculares más frecuentes fueron el Luminal A y Luminal B, siendo los receptores de estrógenos y progesterona con más frecuencia positivos. En caso de receptores hormonales positivos, el estado postmenopáusico fue más prevalente [Tbl. 3](#).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al analizar la edad o el estado menopáusico en función del tipo de receptor. Tampoco se encontraron al analizar la edad y el estado menopáusico con el subtipo molecular [Fig. 4](#).

De las 144 pacientes evaluadas, 142 pacientes presentaban clasificación del subtipo molecular. En la Tabla 5 pueden observarse las características de las mismas en función del RPF ([Tbl. 5](#)). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de tumor y el tipo de receptor respecto al RPF. Sin embargo, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de RPF respecto a la edad y el estado menopáusico.

El estado postmenopáusico fue el más frecuente (66,2%). Entre estas pacientes, el RPF mínimo-leve fue más prevalente (88,9%), mientras que en el grupo de mujeres premenopáusicas (33,8%) el RPF más prevalente fue el marcado-moderado (58,3%) [Fig. 6](#). Al estratificar por el estado menopáusico se observaron diferencias en la distribución del tipo molecular en función del RPF. Así, en las mujeres premenopáusicas los subtipos Luminal A y B fueron los más prevalentes, tanto en el RPF mínimo-leve como en el RPF moderado-marcado ($p=0,087$). Sin embargo, en mujeres postmenopáusicas la

distribución de los subtipos fue distinta, aumentando mucho la prevalencia del subtipo triple negativo en el RPF moderado-marcado, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,026$).

Imágenes en esta sección:

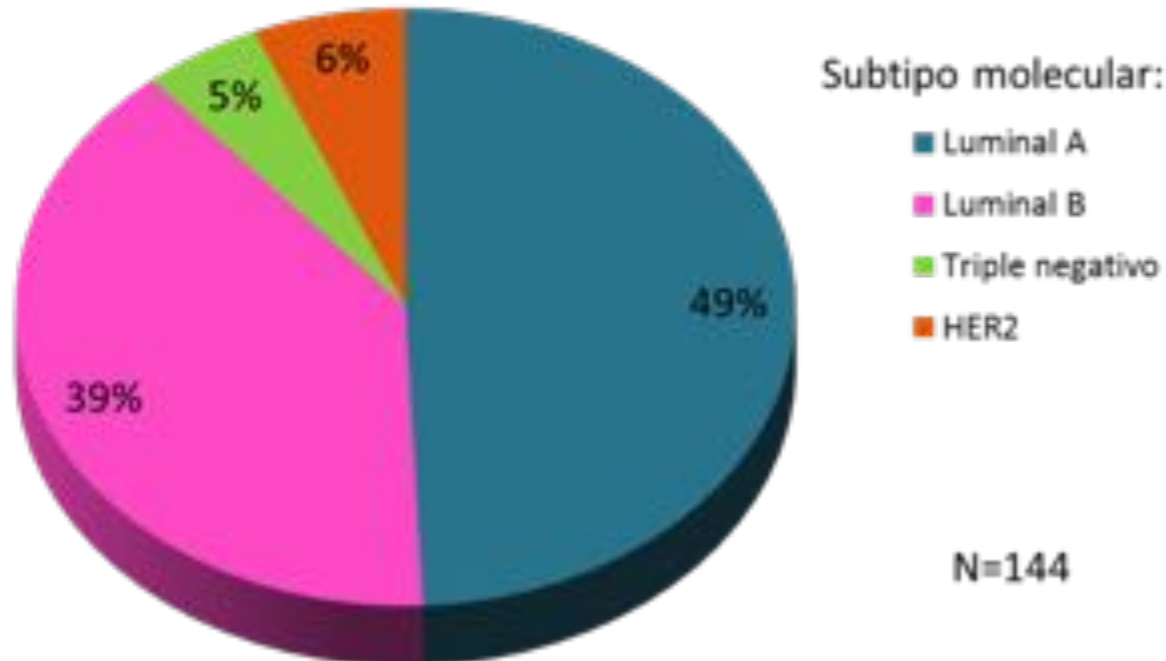


Fig. 2: Distribución de la muestra según el subtipo molecular tumoral. En dos pacientes no se encontraba disponible.

Parámetro	Total	Según presencia de receptor			Subtipo molecular			
		RE+	RP+	HER2+	Luminal A	Luminal B	HER 2+	TN
Pacientes, n	144	124 (86,1%)	113 (78,5%)	17 (11,8%)	70 (48,6%)	56 (38,9%)	9 (6,3%)	7 (4,9%)
Lesiones, n	142 (98,6%)	124 (87,3%)	113 (79,6%)	17 (12%)	70 (49,3%)	56 (39,4%)	9 (6,3%)	7 (4,9%)
Edad (años)	57,3 (13,5)	57,7 (13,7)	57,5 (13,8)	51,4 (15,5)	58,1 (12,8)	58,9 (14,9)	55,6 (11,8)	58,3 (11,8)
Menopausia								
No	50 (34,7%)	43 (34,7%)	42 (37,2%)	6 (35,3%)	24 (34,3%)	20 (35,7%)	2 (22,2%)	2 (28,6%)
Si	94 (65,3%)	81 (65,3%)	71 (62,8%)	11 (64,7%)	46 (65,7%)	36 (64,3%)	7 (77,8%)	5 (71,4%)

N (%), excepto edad: Media (DE).

RE, receptor de estrógeno; RP, receptor de progesterona; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2

Tbl. 3: Distribución de la muestra en función del tipo de receptor y el subtipo molecular tumoral.

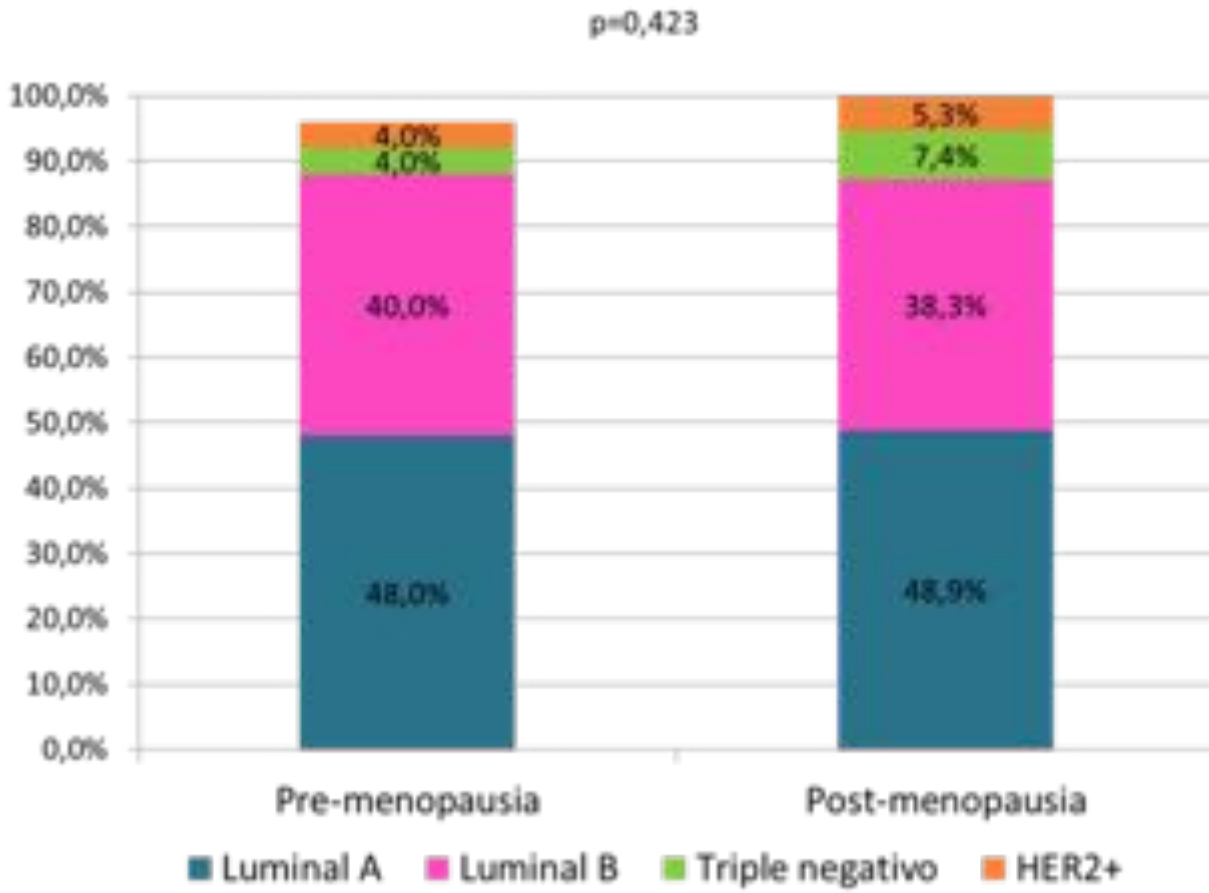


Fig. 4: Distribución del subtipo molecular tumoral en pacientes pre- y post-menopáusicas.

	RPF mínimo-leve (n=100)	RPF moderado-marcado (n=42)	p
Edad, años	61,0 (12,70)	49,1 (11,48)	<0,001
≤50	23 (23,0%)	26 (66,7%)	<0,001
>50	77 (77,0%)	14 (33,3%)	
Estado menopáusico			<0,001
Premenopausia	20 (20,0%)	26 (66,7%)	
Postmenopausia	80 (80,0%)	14 (33,3%)	
RE			0,139
Negativo	10 (10,0%)	8 (19,0%)	
Positivo	90 (90,0%)	34 (81,0%)	
RP*			0,473
Negativo	17 (17,0%)	11 (26,2%)	
Positivo	82 (82,0%)	31 (73,8%)	
HER2*			0,702
Negativo	88 (88,0%)	35 (83,3%)	
Positivo	10 (10,0%)	7 (16,7%)	
Subtipo molecular			0,092
Luminal A	46 (46,0%)	24 (57,1%)	
Luminal B	45 (45,0%)	11 (26,2%)	
Triple Negativo	3 (3,0%)	4 (9,5%)	
HER2+	6 (6,0%)	3 (7,1%)	

N (%), excepto edad: Media (DE).

RE, receptor de estrógenos; RP, receptor de progesterona; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2

* No disponible PR en 1 caso (1,0%). No disponible HER2 en 2 casos (2,0%).

Tbl. 5: Parámetros clínico-patológicos de las pacientes con subtipo molecular definido en función del RPF en RM.

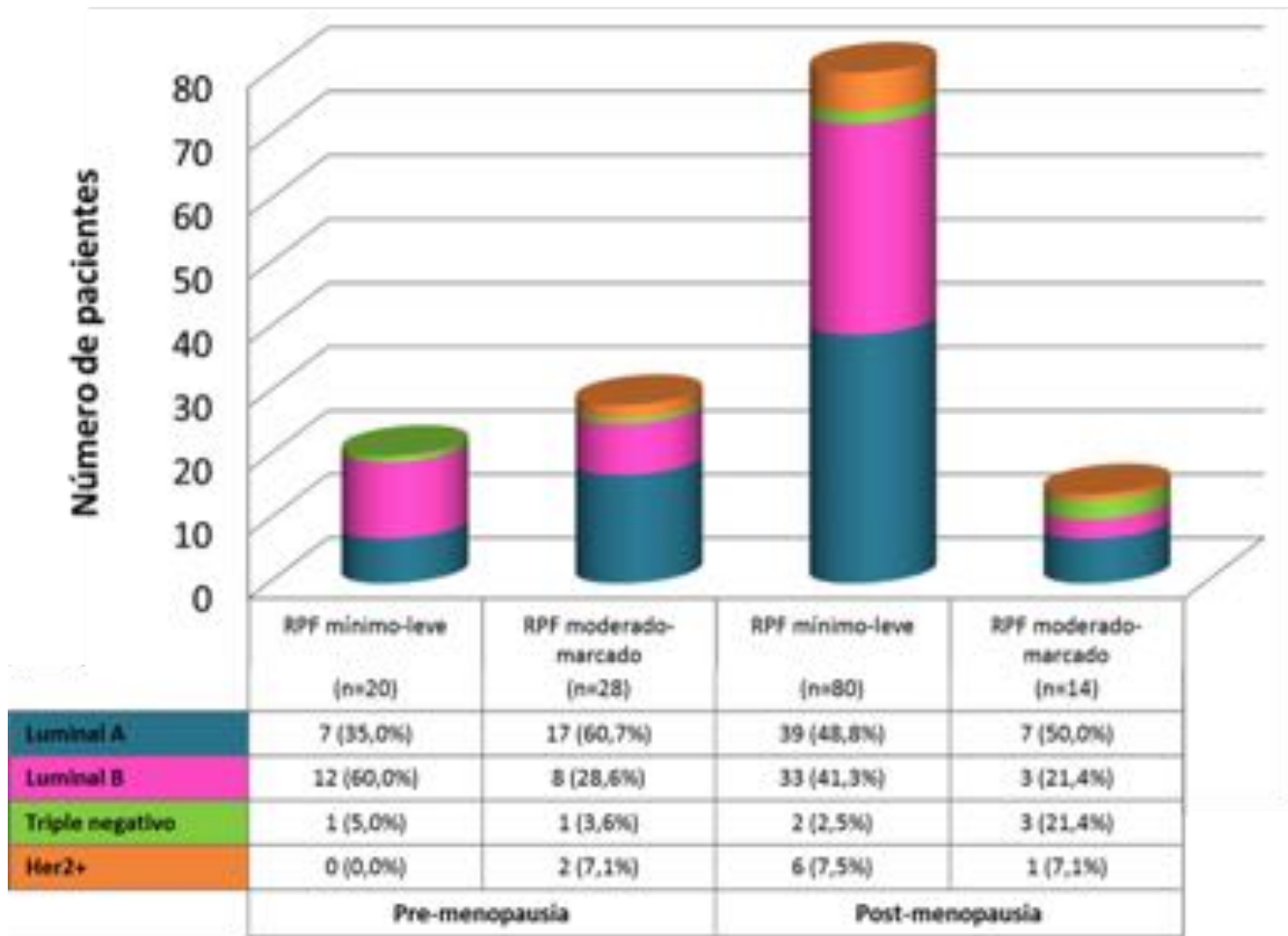


Fig. 6: Distribución del subtipo molecular tumoral en función del RPF, estratificado por estado menopáusico.

Conclusiones

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El RPF se refiere a la captación del tejido fibroglandular normal en RM. Por lo tanto, el grado de RPF está relacionado con la permeabilidad y el aporte vascular (15). Existen estudios que afirman que el RPF puede estar aumentado por el incremento de permeabilidad vascular que se asocia a los estrógenos y por el efecto mitógeno que se asocia a la progesterona (16). En las mamas normales, el RPF es dependiente del estado menopáusico y es mayor en mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas (17, 18), como ocurre en nuestra muestra. En nuestro estudio el realce mínimo-leve fue el más frecuente (70,4%), al igual que en otras publicaciones recientes (5,22,19) siendo la frecuencia del RPF moderado o marcado (29.5%) similar a la publicada en los estudios de Kim (19), Uematsu (20) y Baek (21), todos ellos trabajos realizados sobre pacientes con cáncer de mama.

Aunque el RPF puede ser un factor de riesgo para cáncer de mama, en nuestro trabajo no hemos demostrado una asociación significativa entre el RPF y los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama, de forma concordante con los datos existentes en la literatura (19,22,23). No obstante, en mujeres

postmenopáusicas parece existir una mayor asociación entre el subtipo triple negativo y el RPF moderado-marcado, resultado congruente con el reciente trabajo de Kim (22) en el que refiere que los cánceres que expresan receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) asocian RPF más altos, siendo los tumores que con mayor frecuencia expresan este receptor los cánceres de mama triple negativo e inflamatorio, ambos especialmente agresivos. Esta posible asociación según el estado menopáusico de las pacientes debería considerarse en futuros estudios que evalúen la relación entre las características del tumor y el RPF.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar es un estudio con análisis retrospectivo y el número de pacientes no alcanzó la muestra esperada, por lo que la precisión del estudio podría no ser suficiente; no obstante, los resultados obtenidos son acordes con estudios de similar tamaño (19,20). En segundo lugar, aunque en la mayoría de las pacientes premenopáusicas la fecha de RM se intentó ajustar al momento óptimo del ciclo menstrual, no tenemos registrada dicha información y no es posible saber si en algún caso no se consiguió, ya que se trataba de exploraciones para estadificación tumoral. En tercer lugar, la interpretación cualitativa del RPF es un método subjetivo y fue llevada a cabo por un único observador.

En resumen, en mujeres con cáncer de mama el RPF en RM parece ser independiente de las características tumorales. Sin embargo, este estudio sugiere que en mujeres menopáusicas existe una mayor asociación entre cáncer de mama triple negativo y RPF moderado-marcado, por lo que en este grupo de pacientes el RPF podría suponer un predictor adicional de cánceres con peor pronóstico.

Bibliografía / Referencias

- (1) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 Aug 17;406(6797):747-752.
- (2) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Sep 11;98(19):10869-10874.
- (3) Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge. *Cancer Treat Rev* 2014 Feb;40(1):129-138.
- (4) Morris E, Comstock C, Lee C, et al. *Magnetic Resonance Imaging. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. Reston, VA, American College of Radiology : Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
- (5) Preibsch H, Wanner L, Bahrs SD, Wietek BM, Siegmann-Luz KC, Oberlecher E, et al. Background parenchymal enhancement in breast MRI before and after neoadjuvant chemotherapy: correlation with tumour response. *Eur Radiol* 2015 Sep 17.
- (6) Kim YJ, Kim SH, Choi BG, Kang BJ, Kim HS, Cha ES, et al. Impact of radiotherapy on background parenchymal enhancement in breast magnetic resonance imaging. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(7):2939-2943.
- (7) Chen JH, Yu HJ, Hsu C, Mehta RS, Carpenter PM, Su MY. Background Parenchymal Enhancement of the Contralateral Normal Breast: Association with Tumor Response in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Transl Oncol* 2015 Jun;8(3):204-209.
- (8) Schrading S, Kuhl CK. Breast Cancer: Influence of Taxanes on Response Assessment with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015 Dec;277(3):687-696.
- (9) Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest* 2007 Nov;117(11):3155-3163.
- (10) Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013 Nov;19(11):1423-1437.
- (11) Jones EF, Sinha SP, Newitt DC, Klifa C, Kornak J, Park CC, et al. MRI enhancement in stromal

tissue surrounding breast tumors: association with recurrence free survival following neoadjuvant chemotherapy. *PLoS One* 2013 May 7;8(5):e61969.

(12) King V, Brooks JD, Bernstein JL, Reiner AS, Pike MC, Morris EA. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging and breast cancer risk. *Radiology* 2011 Jul;260(1):50-60.

(13) Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, et al. Are Qualitative Assessments of Background Parenchymal Enhancement, Amount of Fibroglandular Tissue on MR Images, and Mammographic Density Associated with Breast Cancer Risk? *Radiology* 2015 Aug;276(2):371-380.

(14) Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Breast MRI background parenchymal enhancement (BPE) correlates with the risk of breast cancer. *Magn Reson Imaging* 2016 Feb;34(2):173-176.

(15) Morris EA. Diagnostic breast MR imaging: current status and future directions. *Radiol Clin North Am* 2007 Sep;45(5):863-80, vii.

(16) Soderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, Carlstrom K, Tani E, Skoog L. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jan;176(1 Pt 1):123-128.

(17) Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997 Apr;203(1):137-144.

(18) Soderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, Carlstrom K, Tani E, Skoog L. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jan;176(1 Pt 1):123-128.

(19) Kim MY, Choi N, Yang JH, Yoo YB, Park KS. Background parenchymal enhancement on breast MRI and mammographic breast density: correlation with tumour characteristics. *Clin Radiol* 2015 Jul;70(7):706-710.

(20) Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Does the degree of background enhancement in breast MRI affect the detection and staging of breast cancer? *Eur Radiol* 2011 Nov;21(11):2261-2267.

(21) Baek JE, Kim SH, Lee AW. Background parenchymal enhancement in breast MRIs of breast cancer patients: impact on tumor size estimation. *Eur J Radiol* 2014 Aug;83(8):1356-1362.

(22) Kim JY, Kim SH, Kim YJ, Kang BJ, An YY, Lee AW, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magn Reson Imaging* 2015 Jan;33(1):72-80.

(23) Koo HR, Cho N, Song IC, Kim H, Chang JM, Yi A, et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers. *J Magn Reson Imaging* 2012 Jul;36(1):145-151.