

# 浸润性乳腺癌动态增强MRI影像学特征及临床病理特征与脉管浸润的关系

郭诗琪<sup>1,2</sup>, 谢昱娇<sup>2,3</sup>, 李庆洋<sup>1,2</sup>, 陈思屹<sup>1,2</sup>, 孙嘉鸿<sup>1,2</sup>, 高兆凤<sup>2,3</sup>, 梁俊青<sup>4</sup>, 陈玉辉<sup>2</sup>, 鲍宝石<sup>1,2</sup>, 朱荔<sup>2\*</sup>, 王建东<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>解放军医学院, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心普通外科, 北京 100853; <sup>3</sup>南开大学医学院, 天津 300071; <sup>4</sup>内蒙古医科大学附属肿瘤医院乳腺外科, 内蒙古呼和浩特 010020

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0306

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 郭诗琪, 谢昱娇, 李庆洋, 等. 浸润性乳腺癌动态增强MRI影像学特征及临床病理特征与脉管浸润的关系[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 847-854.

[收稿日期] 2024-08-15 [录用日期] 2024-11-19 [上线日期] 2025-03-06

**[摘要]** **目的** 探究浸润性乳腺癌患者动态增强磁共振成像(DCE-MRI)影像学特征及临床病理特征与脉管浸润(LVI)的关系。**方法** 回顾性收集2019年1月—2021年8月于解放军总医院第一医学中心接受乳腺DCE-MRI检查的508例浸润性乳腺癌患者的影像学及临床病理学资料。根据术后常规病理结果将患者分为LVI阳性(LVI<sup>+</sup>)组( $n=79$ )与LVI阴性(LVI<sup>-</sup>)组( $n=429$ ), 应用单因素和多因素logistic回归分析LVI形成的危险因素。**结果** 与LVI<sup>-</sup>组相比, LVI<sup>+</sup>组年龄 $<45$ 岁者占比(44.3% vs. 27.0%,  $P=0.002$ )、非肿块样强化(NME)者占比(31.7% vs. 17.7%,  $P=0.004$ )、Ki-67表达率(40.0% vs. 30.0%,  $P<0.001$ )、Ki-67高表达占比(94.9% vs. 78.1%,  $P=0.001$ )、Luminal B型占比(76.0% vs. 60.1%,  $P=0.008$ )、腋窝淋巴结阳性率(72.2% vs. 31.5%,  $P<0.001$ )增高, Luminal A型占比(2.5% vs. 21.5%,  $P<0.001$ )降低。单因素及多因素logistic回归分析显示, 年龄 $\geq 45$ 岁( $OR=0.468$ , 95%CI 0.280~0.783,  $P=0.004$ )是LVI的独立保护因素, NME( $OR=1.987$ , 95%CI 1.126~3.444,  $P=0.016$ )是LVI的独立危险因素; 与Luminal A型相比, Luminal B型( $OR=10.482$ , 95%CI 3.164~64.923,  $P=0.001$ )、HER-2过表达型( $OR=11.571$ , 95%CI 2.755~79.341,  $P=0.003$ )和三阴性型( $OR=8.433$ , 95%CI 1.985~57.908,  $P=0.009$ )患者发生LVI的风险增高。**结论** 年龄 $\geq 45$ 岁是LVI的独立保护因素, NME是LVI的独立危险因素; 在分子亚型中, Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性型的患者LVI发生风险均高于Luminal A型。

**[关键词]** 脉管浸润; 动态增强磁共振成像; 非肿块样强化; 分子亚型; 浸润性乳腺癌

## Correlation between dynamic contrast-enhanced MRI imaging and clinical pathological features of invasive breast cancer and lymphovascular invasion

Guo Shi-Qi<sup>1,2</sup>, Xie Yu-Jiao<sup>2,3</sup>, Li Qing-Yang<sup>1,2</sup>, Chen Si-Yi<sup>1,2</sup>, Sun Jia-Hong<sup>1,2</sup>, Gao Zhao-Feng<sup>2,3</sup>, Liang Jun-Qing<sup>4</sup>, Chen Yu-Hui<sup>2</sup>, Bao Bao-Shi<sup>1,2</sup>, Zhu Li<sup>2\*</sup>, Wang Jian-Dong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China

<sup>2</sup>Department of General Surgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

<sup>3</sup>School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

<sup>4</sup>Department of Breast Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010020, China

\*Corresponding author. Wang Jian-Dong, E-mail: vicky1968@163.com; Zhu Li, E-mail: zhuxiaoli0430@163.com

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) and clinical pathological features of invasive breast cancer and lymphovascular invasion (LVI). **Methods** Imaging and clinical pathological data were retrospectively collected from 508 patients with invasive breast cancer who underwent breast DCE-MRI at the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2019 to August 2021. Patients were divided into the LVI-positive

**[作者简介]** 郭诗琪, 硕士研究生, 主要从事乳腺良恶性病变的基础与临床研究

**[通信作者]** 王建东, E-mail: vicky1968@163.com; 朱荔, E-mail: zhuxiaoli0430@163.com

(LVI<sup>+</sup>) group ( $n=79$ ) and LVI-negative (LVI<sup>-</sup>) group ( $n=429$ ) based on postoperative pathological results. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify risk factors for LVI. **Results** Compared with LVI<sup>-</sup> group, LVI<sup>+</sup> group had a higher proportion of patients aged <45 years (44.3% vs. 27.0%,  $P=0.002$ ), non-mass-like enhancement (NME) (31.7% vs. 17.7%,  $P=0.004$ ), Ki-67 expression rate (40.0% vs. 30.0%,  $P<0.001$ ), high Ki-67 expression (94.9% vs. 78.1%,  $P=0.001$ ), Luminal B subtype (76.0% vs. 60.1%,  $P=0.008$ ), and positive axillary lymph nodes rate (72.2% vs. 31.5%,  $P<0.001$ ), while the proportion of Luminal A subtype was lower (2.5% vs. 21.5%,  $P<0.001$ ). Univariate and multivariate logistic regression analyses showed that age  $\geq 45$  years ( $OR=0.468$ , 95%CI 0.280-0.783,  $P=0.004$ ) was an independent protective factor for LVI, while NME ( $OR=1.987$ , 95%CI 1.126-3.444,  $P=0.016$ ) was an independent risk factor. Compared with Luminal A subtype, patients with Luminal B subtype ( $OR=10.482$ , 95%CI 3.164-64.923,  $P=0.001$ ), HER-2 overexpression subtype ( $OR=11.571$ , 95%CI 2.755-79.341,  $P=0.003$ ) and triple-negative subtypes ( $OR=8.433$ , 95%CI 1.985-57.908,  $P=0.009$ ) had a higher risk of LVI. **Conclusions** Age  $\geq 45$  years is an independent protective factor for LVI, while NME is an independent risk factor. Among molecular subtypes, patients with Luminal B, HER-2 overexpression and triple-negative subtypes have a higher risk of LVI compared with the Luminal A subtype.

**[Key words]** lymphovascular invasion; dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging; non-mass enhancement; molecular subtypes; invasive breast cancer

GLOBOCAN 2022的数据显示,乳腺癌目前仍是全球女性的第一大癌,而影像学检查有助于乳腺癌的早筛、早诊、早治。动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)在乳腺的影像学诊断中准确率较高,可用于乳腺病变的筛查、术前检查、治疗方案决策、化疗反应评价等<sup>[1]</sup>。DCE-MRI影像学特征可为乳腺癌患者手术方式的选择,尤其是保乳手术方案的制订提供重要的参考。Rosen的组织病理学标准将脉管浸润(lymphovascular invasion, LVI)定义为在淋巴和血管系统内存在肿瘤栓子。LVI是浸润性乳腺癌局部淋巴结转移的前兆和远处转移的独立预后因素,与不良预后明显相关,故对术后辅助治疗的决策具有重要影响<sup>[2-4]</sup>。LVI通常在术后切除的病理标本中测得,而术前新辅助化疗会对术后标本中LVI状态的评估产生影响<sup>[5]</sup>。St. Gallen共识指出LVI阳性乳腺癌保乳术后局部复发率较高<sup>[6]</sup>,因此,在术前检查的成像阶段预测LVI状态可对乳腺癌整体治疗方案的制订起到指导作用,但目前国内外相关研究较少。本研究分析浸润性乳腺癌患者的DCE-MRI影像学特征及临床病理特征与LVI的关系,以期为临床决策提供参考,进而改善乳腺癌患者的预后。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究为回顾性病例对照研究。收集2019年1月—2021年8月于解放军总医院第一医学中心接受乳腺DCE-MRI检查的508例浸润性乳腺癌患者的影像学及临床病理学资料。纳入标准:(1)女性单侧乳腺浸润性癌(术后常规病理结果确诊);(2)术前在本中心行乳腺DCE-MRI检查,病例资料齐全;(3)初诊患者, MRI检查前未接受新辅助治疗、外科手术等特殊治疗。排除标准:(1)炎性乳癌;(2)病变的强化特征为点状强化;(3)合并其他恶性肿瘤。本

研究经解放军总医院第一医学中心伦理审查委员会批准(伦审第S2024-072-02号)。

**1.2 方法** 根据患者既往就诊病历,收集以下资料:(1)基线资料,包括年龄、体重指数(body mass index, BMI)、乳腺癌家族史、绝经情况等。(2)DCE-MRI影像学特征,包括病变强化特征[肿块样强化(mass enhancement, ME)和非肿块样强化(non-mass enhancement, NME)]、背景实质强化(background parenchymal enhancement, BPE)程度、时间-信号强度曲线(time-intensity curve, TIC)类型、早期强化率、表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)等。乳腺DCE-MRI检查采用Siemens 3.0T MRI检查仪(德国西门子公司),研究采用盲法诊断,每例患者的影像学资料均由两名具有8~12年工作经验且受过正规专业培训的乳腺疾病专业放射科医师分别进行独立阅读,评价乳腺DCE-MRI图像的影像学征象。对患者进行乳腺DCE-MRI检查的操作者、结果判断者、报告填写者均不知晓患者的临床资料、其他检查结果及接受的处理措施等。影像学特征的描述均参照第5版乳腺成像报告和数据库系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)词典。(3)病理组织学特征,包括激素受体(hormone receptor, HR)、增殖标志物Ki-67、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、乳腺癌分子亚型、Scarff-Bloom-Richardson (SBR)分级、LVI、神经侵犯、淋巴结受累情况等。术中取患者乳腺癌组织行免疫组化染色。对于HER-2蛋白“++”的患者,行荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测以明确HER-2基因是否扩增。根据LVI状态将纳入患者分为LVI<sup>+</sup>组( $n=79$ )与LVI<sup>-</sup>组( $n=429$ )。

**1.3 诊断标准** (1)DCE-MRI影像学特征:ME指乳腺DCE-MRI检查提示病变为三维占位性强化;NME指乳腺DCE-MRI检查提示病变呈散在强化,根据其

分布模式分为局灶、线样、节段、区域、多区域和弥漫性强化,根据内部增强模式分为均匀、混杂、簇集和串环样强化;BPE指乳腺正常实质的强化,分为轻、中、重度;ADC值是描述MRI扩散加权成像中不同水分子扩散运动速度和范围的参数;动态增强曲线为乳腺病变注射对比剂前后实时记录对比剂进入和排出组织的动力学过程,以获得病变兴趣区域的TIC类型;早期强化率计算公式:早期强化率=(增强后信号强度-增强前信号强度)/增强前信号强度×100%。(2)免疫组化染色:雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性定义为≥1%的肿瘤细胞核呈阳性染色,否则定义为阴性;ER高表达定义为>10%的肿瘤细胞核呈阳性染色,否则定义为低表达。孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性定义为≥1%的肿瘤细胞核呈阳性染色,否则定义为阴性;PR高表达定义为>10%的肿瘤细胞核呈阳性染色,否则定义为低表达。Ki-67表达率>14%定义为高表达,否则定义为低表达。HER-2的表达水平根据其在细胞膜上的染色比例和着色强度判断:“-”为无染色或≤10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色;“+”为>10%的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色;“++”为>10%的浸润癌细胞呈现弱-中等强度的、完整的细胞膜染色,或≤10%的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色;“+++”为>10%的浸润癌细胞呈现强、完整、均匀的细胞膜染色;免疫组化染色HER-2“+++”或“++”且FISH检测阳性的患者定义为HER-2阳性。根据2017年St. Gallen乳腺癌国际会议专家共识的标准<sup>[7]</sup>,将乳腺癌分为4种分子亚型:Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性乳腺癌。Luminal A型:ER/PR阳性、HER-2阴性且Ki-67表达率≤14%;Luminal B型:包括HER-2阴性型(ER/PR阳性、HER-2阴性且Ki-67表达率>14%) and HER-2阳性型(ER/PR阳性、HER-2阳性、Ki-67任何水平);HER-2过表达型:ER/PR阴性、HER-2阳性、Ki-67任何水平;三阴性:ER、PR、HER-2均为阴性,Ki-67任何水平。

**1.4 统计学处理** 采用R 4.4.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用Student's *t*检验,不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney *U*检验;计数资料及有序资料以例(%)表示,计数资料的两组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法,有序资料的两组间差异比较采用Mann-Whitney *U*检验。浸润性乳腺癌患者发生LVI的危险因素分析采用单因素和多因素logistic回归分析。均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组基线资料比较** 共纳入浸润性乳腺癌患者508例,均为女性;与LVI<sup>-</sup>组相比,LVI<sup>+</sup>组年龄<45岁者占比增高(44.3% vs. 27.0%,  $P=0.002$ );两组BMI、绝经情况、吸烟史、酗酒史、乳腺癌家族史等基线资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。

表1 LVI<sup>+</sup>组与LVI<sup>-</sup>组浸润性乳腺癌患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data in patients with invasive breast cancer between LVI<sup>+</sup> group and LVI<sup>-</sup> group

项目	LVI <sup>-</sup> 组(n=429)	LVI <sup>+</sup> 组(n=79)	$\chi^2/Z$	P
年龄[例(%)]			9.519	0.002
<45岁	116(27.0)	35(44.3)		
≥45岁	313(73.0)	44(55.7)		
BMI[kg/m <sup>2</sup> , M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	23.90(21.90, 26.30)	23.40(22.20, 25.35)	13.809	0.364
绝经情况[例(%)]			2.476	0.116
绝经前	237(55.2)	52(65.8)		
绝经后	192(44.8)	27(34.2)		
吸烟史[例(%)]			-	0.287
不吸烟	428(99.8)	78(98.7)		
吸烟	1(0.2)	1(1.3)		
酗酒史[例(%)]			0.009	0.926
不酗酒	422(98.4)	77(97.5)		
酗酒	7(1.6)	2(2.5)		
乳腺癌家族史[例(%)]			0.284	0.594
是	26(6.1)	3(3.8)		
否	403(93.9)	76(96.2)		
高血压[例(%)]			0.754	0.385
是	71(16.5)	10(12.7)		
否	358(83.5)	69(87.3)		
糖尿病[例(%)]			0.990	0.320
是	26(6.1)	2(2.5)		
否	403(93.9)	77(97.5)		
高脂血症[例(%)]			0.881	0.348
是	18(4.2)	1(1.3)		
否	411(95.8)	78(98.7)		

LVI. 脉管浸润; BMI. 体重指数

**2.2 两组DCE-MRI影像学特征比较** 与LVI<sup>-</sup>组相比,LVI<sup>+</sup>组浸润性乳腺癌患者DCE-MRI病变强化类型更多表现为NME(31.7% vs. 17.7%,  $P=0.004$ );两组BPE程度、ADC值、TIC类型及早期强化率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表2)。

**2.3 两组病理组织学特征比较** 与LVI<sup>-</sup>组相比,LVI<sup>+</sup>组Ki-67表达率[40.0%(27.5%, 50.0%) vs. 30.0%(15.0%, 45.0%),  $P<0.001$ ]、Ki-67高表达占比(94.9%

**表2** LVI<sup>+</sup>组与LVI<sup>-</sup>组浸润性乳腺癌患者DCE-MRI影像学特征比较

**Tab. 2** Comparison of DCE-MRI imaging features of invasive breast cancer patients between LVI<sup>+</sup> group and LVI<sup>-</sup> group

DCE-MRI影像学特征	LVI <sup>-</sup> 组 (n=429)	LVI <sup>+</sup> 组 (n=79)	$\chi^2/Z$	P
强化类型[例(%)]			8.127	0.004
ME	353(82.3)	54(68.3)		
NME	76(17.7)	25(31.7)		
BPE程度[例(%)]			2.013	0.570
几乎无	97(22.6)	18(22.8)		
轻度	152(35.4)	22(27.8)		
中度	100(23.3)	21(26.6)		
重度	80(18.7)	18(22.8)		
ADC值[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	0.90(0.80,1.00)	0.85(0.78,0.94)	13.921	0.178
TIC类型[例(%)]			1.022	0.600
I型	7(1.6)	2(2.5)		
II型	81(18.9)	18(22.8)		
III型	341(79.5)	59(74.7)		
早期强化率[例(%)]			0.000	0.986
>120%	320(74.6)	59(74.7)		
≤120%	109(25.4)	20(25.3)		

LVI. 脉管浸润; ME. 肿块样强化; NME. 非肿块样强化; ADC. 表观弥散系数; TIC. 时间-信号强度曲线; BPE. 背景实质强化

vs. 78.1%,  $P=0.001$ )、Luminal B型占比(76.0% vs. 60.1%,  $P=0.008$ )、腋窝淋巴结阳性率(72.2% vs. 31.5%,  $P<0.001$ )增高, Luminal A型占比降低(2.5% vs. 21.5%,  $P<0.001$ ); 两组肿瘤组织学类型, ER、PR、HER-2状态, HER-2过表达型和三阴性乳腺癌占比, 神经侵犯, 以及SBR分级比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表3)。

**2.4 浸润性乳腺癌患者发生LVI的影响因素分析**  
单因素logistic回归分析显示, 年龄≥45岁是LVI的保护因素( $OR=0.466$ , 95%CI 0.285~0.765,  $P=0.002$ ), NME( $OR=2.150$ , 95%CI 1.245~3.644,  $P=0.005$ )、Ki-67高表达( $OR=5.261$ , 95%CI 2.115~17.581,  $P=0.002$ )是LVI的危险因素; 分子亚型中, 与Luminal A型相比, Luminal B型( $OR=10.698$ , 95%CI 3.252~66.049,  $P=0.001$ )、HER-2过表达型( $OR=11.189$ , 95%CI 2.726~75.729,  $P=0.003$ )、三阴性( $OR=8.762$ , 95%CI 2.088~59.742,  $P=0.008$ )乳腺癌发生LVI的风险增高(表4)。多因素logistic回归分析显示, 年龄≥45岁( $OR=0.468$ , 95%CI 0.280~0.783,  $P=0.004$ )是LVI的独立保护因素, NME( $OR=1.987$ , 95%CI 1.126~3.444,  $P=0.016$ )是LVI的独立危险因素; 与Luminal A型相比, Luminal B型( $OR=10.482$ , 95%CI 3.164~64.923,  $P=0.001$ )、HER-2过表达型( $OR=11.571$ , 95%CI 2.755~79.341,  $P=0.003$ )

**表3** LVI<sup>+</sup>组与LVI<sup>-</sup>组浸润性乳腺癌患者病理组织学特征比较

**Tab. 3** Comparison of histopathological features of invasive breast cancer patients between LVI<sup>+</sup> group and LVI<sup>-</sup> group

病理组织学特征	LVI <sup>-</sup> 组(n=429)	LVI <sup>+</sup> 组(n=79)	$\chi^2/Z$	P
肿瘤组织学类型[例(%)]			0.000	1.000
浸润性导管癌	405(94.4)	74(93.7)		
其他	24(5.6)	5(6.3)		
ER状态[例(%)]			1.458	0.227
低表达	88(20.5)	21(26.6)		
高表达	341(79.5)	58(73.4)		
PR状态[例(%)]			1.487	0.223
低表达	78(18.2)	19(24.1)		
高表达	351(81.8)	60(75.9)		
Ki-67表达率[%M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> )]	30.00(15.00, 45.00)	40.00(27.50, 50.00)	15.590	<0.001
Ki-67状态[例(%)]			11.105	0.001
低表达	94(21.9)	4(5.1)		
高表达	335(78.1)	75(94.9)		
HER-2状态[例(%)]			3.069	0.080
阴性	342(79.7)	56(70.9)		
阳性	87(20.3)	23(29.1)		
分子亚型[例(%)]			16.133	0.001
Luminal A型	92(21.5)	2(2.5)	15.826	<0.001
Luminal B型	258(60.1)	60(76.0)	7.122	0.008
HER-2过表达型	37(8.6)	9(11.4)	0.621	0.431
三阴性	42(9.8)	8(10.1)	0.009	0.927
神经侵犯[例(%)]			1.989	0.159
阴性	418(97.4)	74(93.7)		
阳性	11(2.6)	5(6.3)		
SBR分级[例(%)]			2.770	0.250
1级	33(7.7)	2(2.5)		
2级	339(79.0)	66(83.5)		
3级	57(13.3)	11(14.0)		
腋窝淋巴结转移[例(%)]			46.967	<0.001
阴性	294(68.5)	22(27.8)		
阳性	135(31.5)	57(72.2)		

LVI. 脉管浸润; ER. 雌激素受体; PR. 孕激素受体; HER-2. 人类表皮生长因子受体-2; SBR. Scarff-Bloom-Richardson 分级系统

和三阴性( $OR=8.433$ , 95%CI 1.985~57.908,  $P=0.009$ )乳腺癌患者发生LVI的风险增高(表5)。

表4 浸润性乳腺癌患者发生LVI的单因素logistic回归分析

Tab.4 Univariate logistic regression analysis of LVI formation in patients with invasive breast cancer

变量	$\beta$	SE	Z	P	OR	95%CI
年龄( $\geq 45$ 岁)	-0.764	0.251	-3.040	0.002	0.466	0.285~0.765
BMI	-0.026	0.038	-0.689	0.491	0.974	0.903~1.047
月经状态(绝经后)	-0.445	0.256	-1.736	0.083	0.641	0.383~1.051
吸烟史	1.702	1.420	1.199	0.230	5.487	0.215~139.735
酗酒史	0.448	0.811	0.553	0.580	1.566	0.230~6.623
乳腺癌家族史	-0.491	0.622	-0.789	0.430	0.612	0.143~1.794
高血压	-0.314	0.362	-0.865	0.387	0.731	0.340~1.428
糖尿病	-0.910	0.744	-1.222	0.222	0.403	0.064~1.385
高脂血症	-1.228	1.035	-1.187	0.235	0.293	0.016~1.449
NME	0.766	0.273	2.805	0.005	2.150	1.245~3.644
BPE						
几乎无					Ref.	-
轻度	-0.248	0.343	-0.724	0.469	0.780	0.398~1.543
中度	0.124	0.351	0.352	0.725	1.132	0.568~2.272
重度	0.193	0.366	0.527	0.599	1.213	0.589~2.496
ADC值	-0.383	0.613	-0.625	0.532	0.682	0.198~2.193
TIC类型						
I型					Ref.	-
II型	-0.251	0.843	-0.298	0.766	0.778	0.170~5.510
III型	-0.502	0.814	-0.616	0.538	0.606	0.142~4.131
早期强化率( $\leq 120\%$ )	-0.005	0.282	-0.017	0.986	0.995	0.562~1.702
ER高表达	-0.339	0.281	-1.204	0.229	0.713	0.416~1.259
PR高表达	-0.354	0.291	-1.215	0.224	0.702	0.402~1.268
Ki-67高表达	1.660	0.526	3.156	0.002	5.261	2.115~17.581
HER-2阳性	0.479	0.275	1.741	0.082	1.615	0.928~2.741
分子亚型						
Luminal A型					Ref.	-
Luminal B型	2.370	0.729	3.251	0.001	10.698	3.252~66.049
HER-2过表达型	2.415	0.806	2.998	0.003	11.189	2.726~75.729
三阴性	2.170	0.812	2.672	0.008	8.762	2.088~59.742
神经侵犯	0.943	0.554	1.702	0.089	2.568	0.790~7.280
SBR分级						
1级					Ref.	-
2级	1.167	0.741	1.576	0.115	3.212	0.944~20.109
3级	1.158	0.799	1.449	0.147	3.184	0.792~21.393

LVI. 脉管浸润; BMI. 体重指数; NME. 非肿块样强化; BPE. 背景实质强化; ADC. 表观弥散系数; TIC. 时间-信号强度曲线; ER. 雌激素受体; PR. 孕激素受体; HER-2. 人类表皮生长因子受体-2; SBR. Scarff-Bloom-Richardson 分级系统

### 3 讨论

本研究探讨了浸润性乳腺癌患者的基线资料、DCE-MRI 影像学特征及病理组织学特征与LVI的关系,分析了LVI发生的危险因素。LVI是乳腺癌患者局部复发和远处转移的危险因素,也是无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)的不良预后因素<sup>[8]</sup>。目前已有研究确定了影响乳

腺癌预后的其他因素,如年龄、腋窝淋巴结受累情况、肿瘤组织学分级、HR状态、HER-2表达情况、Ki-67表达率等<sup>[9-10]</sup>,也有研究报道乳腺癌患者LVI与上述已知预后因素之间存在相关性<sup>[11]</sup>,但不同研究的结果并不完全一致<sup>[12-14]</sup>。

除局部侵袭外,癌症的主要特征之一是其具有扩散能力,可导致癌细胞转移,而后者是癌症患者死亡的主要原因<sup>[15]</sup>。在癌细胞转移到继发部位前,

表5 浸润性乳腺癌患者发生LVI的多因素logistic回归分析

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of LVI formation in patients with invasive breast cancer

变量	$\beta$	SE	Z	P	OR	95%CI
年龄( $\geq 45$ 岁)	-0.760	0.262	-2.905	0.004	0.468	0.280~0.783
NME	0.687	0.284	2.417	0.016	1.987	1.126~3.444
分子亚型						
Luminal A型					Ref.	
Luminal B型	2.350	0.731	3.212	0.001	10.482	3.164~64.923
HER-2过表达型	2.448	0.815	3.003	0.003	11.571	2.755~79.341
三阴性	2.132	0.817	2.608	0.009	8.433	1.985~57.908

LVI. 脉管浸润; NME. 非肿块样强化; HER-2. 人类表皮生长因子受体-2

常先进入到淋巴血管系统, 因此, LVI以及较小程度的神经侵犯是系统性扩散和转移的生物学先决条件之一<sup>[8]</sup>。Liu等<sup>[16]</sup>回顾了2009年1月—2017年9月共14782例在中国医学科学院肿瘤医院接受手术的单侧乳腺癌患者的诊疗记录, 发现年轻与更差的OS相关, 但与DFS的关联并不显著; 但另有一些研究表明, 年轻与更差的DFS有关<sup>[17-18]</sup>。这种不一致可能是由于组织病理类型和分期差异造成的。本研究中, LVI<sup>+</sup>组年龄 $<45$ 岁者占比更高(44.3% vs. 27.0%,  $P=0.002$ ), 且多因素logistic回归分析发现, 年龄 $\geq 45$ 岁( $OR=0.468$ , 95%CI 0.280~0.783,  $P=0.004$ )是LVI的独立保护因素, 与既往研究结果相似<sup>[19-20]</sup>。不同于老年妇女, 年轻女性中发生的乳腺癌是一种独特的生物实体, 由统一的致癌信号通路驱动, 其特点是激素敏感性较低, HER-2表达较高<sup>[21]</sup>。有研究发现了年轻女性乳房肿瘤特有的共同生物学特征, 包括调节免疫功能的基因、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路、缺氧、乳腺癌易感基因-1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)、干细胞生物学、凋亡、组蛋白去乙酰化酶和致癌信号通路<sup>[22-24]</sup>。一些研究表明, 肿瘤体积大、分级高、有丝分裂率高、HER2表达升高、ER和PR表达降低, 以及LVI的存在与年轻女性乳腺癌患者预后不良有关<sup>[25]</sup>。在年轻女性浸润性癌中, 遗传因素如BRCA基因突变起到了重要作用, 而三阴性分子亚型、p53功能丧失和Ki-67高表达是BRCA相关浸润性癌的标志<sup>[26]</sup>。因此推测, 年轻乳腺癌患者LVI的风险增高可能与上述生物学机制有关, 但尚无明确的研究证实, 这也是未来的研究方向之一。

超声、X线摄影、DCE-MRI等影像学检查是目前乳腺癌诊断及鉴别诊断的主要手段, 但表现为NME的乳腺癌是影像学诊断的难点。NME乳腺癌的病灶松散, 其内可夹杂正常的纤维腺体组织, 临床触诊困难, 且其病理类型广泛, 缺乏典型的影像学表现。超声和X线摄影的敏感性较低, 而MRI具有

良好的软组织分辨率及空间分辨率, 能进行多参数、多方位成像, 充分显示NME乳腺癌的形态学及血流动力学特征, 具有较高的敏感性<sup>[27]</sup>。乳腺DCE-MRI检查能发现微小、散在的病灶, 有助于指导手术方式的选择。先前已有研究证实保乳手术联合放射治疗的DFS和OS与乳房切除术无明显差异<sup>[28-29]</sup>; Liu等<sup>[16]</sup>的研究发现, 接受保乳手术的患者表现出更好的OS, 这可能归因于放疗和患者术后更高的生活质量及更少的术后并发症。目前发达国家的保乳手术率大幅上升, 而中国的保乳率虽较前有所提升, 但与发达国家相比仍处于较低水平<sup>[30-31]</sup>。St. Gallen共识指出LVI阳性的乳腺癌患者保乳手术后具有更高的局部复发率<sup>[6]</sup>; Liu等<sup>[32]</sup>的研究也发现LVI阳性是保乳手术切缘阳性以致局部复发风险增高的独立预测因素。因此, 在术前影像学检查阶段预测LVI的状态将有助于指导手术方式的选择。DCE-MRI影像上NME型乳腺癌不同的内部增强模式和分布模式可能代表了不同的肿瘤特征; 有研究表明, NME内相对低信号、狭窄的导管及其分支周围的动脉可能与侵袭性增强有关<sup>[33]</sup>。NME的弥漫性分布可能归因于肿瘤较高的增殖活性, 而簇集环增强与Ki-67高表达明显相关, 这反映了肿瘤具有更强的侵袭性<sup>[34]</sup>。目前尚未见研究专门探讨NME型乳腺癌分布-内部增强模式与LVI的关系, 其间的生物学机制也尚未明确; 这可能是由于NME在病变强化类型中占比较低, 约占浸润性乳腺癌乳腺病变的21%<sup>[35]</sup>; 本研究中NME占比约为19.9%, 与之相近。本研究发现, LVI<sup>+</sup>组浸润性乳腺癌患者DCE-MRI上的病变强化类型更多表现为NME(31.7% vs. 17.7%,  $P=0.004$ ), 且NME是LVI的独立危险因素( $OR=1.987$ , 95%CI 1.126~3.444,  $P=0.016$ )。但Cheon等<sup>[36]</sup>发现, NME并非LVI的影响因素( $P=0.797$ ); 这可能是由于该研究纳入的NME病例数较少(仅22例)。因此, 术前的乳腺DCE-MRI检查有助于患者的临床治疗决策, 对于强化类型表现为NME的浸润性乳腺癌患者, 应更加警惕LVI的存

在, 慎重选择手术及辅助治疗方案, 以降低术后局部复发及远处转移的风险。未来可针对NME型乳腺癌人群进行调查研究, 进一步探究其分布-内部增强模式与LVI的关系。

在临床病理特征方面, Choi<sup>[37]</sup>认为, 组织学分级、Ki-67表达率、HR状态与LVI无明显相关性; 但本研究中, 与LVI<sup>-</sup>组相比, LVI<sup>+</sup>组Ki-67表达率( $P<0.001$ )、Ki-67高表达占比( $P=0.001$ )增高, 这种结果的差异可能与Choi<sup>[37]</sup>的研究中样本量较小(仅132例)有关。Ki-67高表达常提示高度活跃的肿瘤增殖, 反映了更强的侵袭性, 与肿瘤较大、淋巴结受累、预后较差和早期复发相关, 由此推测这可能是其促进LVI的原因之一<sup>[38]</sup>。本研究还发现, 与Luminal A型相比, Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性乳腺癌患者发生LVI的风险增高。既往有研究表明, LVI多见于HR阴性、HER-2阳性、Ki-67表达率较高的肿瘤, 根据乳腺癌的主要分子亚型, LVI在HER-2过表达型和Luminal B型中更为常见<sup>[39,40]</sup>, 与本研究结果相似。既往研究表明, 不同分子亚型之间大量基因表达的差异使其表现出不同的潜在生物学特性, 而肿瘤的侵袭性即转移能力是由一组独特的基因驱动的, 肿瘤微环境中许多已鉴定的基因都被证实是在远处转移中起重要作用<sup>[41]</sup>。在ER阳性肿瘤中, 与Luminal B型和Luminal A型肿瘤相比常具有较高的ER信号通路表达和较低的增殖基因(HER2相关)表达。表达HER2的乳腺癌常具有更高的生物侵袭性, 与淋巴结转移相关。HER2过表达患者预后较差, 复发率高于Luminal A型患者<sup>[42]</sup>。本研究也发现, LVI<sup>+</sup>组有更高的腋窝淋巴结阳性率(72.2% vs. 31.5%,  $P<0.001$ )。腋窝淋巴结转移往往预示着远处转移风险增加, 这也解释了LVI是肿瘤细胞远处转移的危险因素和DFS、OS的不良预后因素<sup>[8]</sup>。因此, 对于乳腺病变穿刺活检提示为浸润性乳腺癌的患者, 通过检测穿刺肿瘤组织的HR、HER-2状态及Ki-67表达率来初步判断分子亚型, 可使临床医师警惕LVI的存在以选择更合适的治疗方案。

由于NME的概念较新且此类患者占比较低, 目前探究NME与LVI之间关系的研究较少, 而本研究初步探讨了两者之间的关系。但本研究存在以下局限性: (1)为单中心回顾性研究, 部分病例因就医距离远、费用高或其他原因等不求医, 可能导致研究病例的选择性偏倚; (2)由于本研究针对DCE-MRI, 部分偏远地区、医疗设施落后的机构可能无法提供3.0T MRI检查仪, 且由于医疗资源分配不均的问题, 不同放射科及病理科医师对病灶的判断可能出现观察者间的不一致, 在一定程度上影响研究结果的外推性; (3)因随访时间较短, 未探究NME与浸润性

乳腺癌患者预后的关系; (4)由于NME患者的数量较少, 未进一步探究NME的分布-内部增强模式与LVI的关系。未来将收集更多不同医疗机构的病例来验证本研究结论的普适性, 同时也将收集更多暂未手术的NME型乳腺病灶, 进一步开展前瞻性研究来验证NME与LVI的关系。

综上所述, 本研究发现, 年龄 $\geq 45$ 岁是LVI的独立保护因素, NME是LVI的独立危险因素; 在分子亚型中, Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性乳腺癌患者发生LVI的风险较Luminal A型高。在术前检查的成像阶段预测LVI的状态将有助于患者的个性化治疗, 未来有必要进行更大规模的研究来验证该结果。

#### 【参考文献】

- [1] Mann RM, Cho N, Moy L. Breast MRI: state of the art[J]. *Radiology*, 2019, 292(3): 520-536.
- [2] Ragage F, Debled M, Macgrogan G, et al. Is it useful to detect lymphovascular invasion in lymph node-positive patients with primary operable breast cancer? [J]. *Cancer*, 2010, 116(13): 3093-3101.
- [3] Zhang S, Zhang D, Gong M, et al. High lymphatic vessel density and presence of lymphovascular invasion both predict poor prognosis in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 335.
- [4] Ma Q, Dieterich LC, Detmar M. Multiple roles of lymphatic vessels in tumor progression[J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 53: 7-12.
- [5] Kayadibi Y, Kocak B, Ucar N, et al. MRI radiomics of breast cancer: machine learning-based prediction of lymphovascular invasion status[J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(Suppl 1): S126-S134.
- [6] Ignatiadis M, Buysse M, Sotiriou C. St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer: an invaluable tool for physicians and scientists[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1519-1520.
- [7] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the primary therapy of early breast cancer 2017[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1700-1712.
- [8] Kuhn E, Gambini D, Despini L, et al. Updates on lymphovascular invasion in breast cancer[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3): 968.
- [9] Schwartz AM, Henson DE, Chen D, et al. Histologic grade remains a prognostic factor for breast cancer regardless of the number of positive lymph nodes and tumor size: a study of 161 708 cases of breast cancer from the SEER Program[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(8): 1048-1052.
- [10] Curigliano G, Burstein HJ, Gnani M, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the primary therapy of individuals with early breast cancer 2023[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(11): 970-986.
- [11] Shen SD, Zhong SZ, Wang CZ, et al. Correlation of lymphovascular invasion with clinicopathological factors in invasive breast cancer: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 17789-17795.
- [12] Uematsu T. Focal breast edema associated with malignancy on T<sub>2</sub>-weighted images of breast MRI: peritumoral edema, prepectoral

- edema, and subcutaneous edema[J]. *Breast Cancer*, 2014, 22(1): 66-70.
- [13] Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Is evaluation of the presence of prepectoral edema on T<sub>2</sub>-weighted with fat-suppression 3T breast MRI a simple and readily available noninvasive technique for estimation of prognosis in patients with breast cancer? [J]. *Breast Cancer*, 2013, 21(6): 684-692.
- [14] Mori N, Mugikura S, Takasawa C, *et al.* Peritumoral apparent diffusion coefficients for prediction of lymphovascular invasion in clinically node-negative invasive breast cancer[J]. *Eur Radiol*, 2015, 26(2): 331-339.
- [15] Mohammed RA, Martin SG, Mahmmud AM, *et al.* Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up[J]. *J Pathol*, 2011, 223(3): 358-365.
- [16] Liu G, Kong X, Dai Q, *et al.* Clinical features and prognoses of patients with breast cancer who underwent surgery[J]. *JAMA Network Open*, 2023, 6(8): e2331078.
- [17] Han W, Kim SW, Park IA, *et al.* Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2004, 4: 82.
- [18] Chen BF, Tsai YF, Huang CC, *et al.* Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of luminal B1 breast cancer in Taiwan[J]. *J Chin Med Assoc*, 2022, 85(2): 190-197.
- [19] Kollias J, Elston CW, Ellis IO, *et al.* Early-onset breast cancer--histopathological and prognostic considerations[J]. *Br J Cancer*, 1997, 75(9): 1318-1323.
- [20] Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(18): 2632-2642.
- [21] Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, *et al.* Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(20): 3324-3330.
- [22] Vleugel MM, Greijer AE, Shvarts A, *et al.* Differential prognostic impact of hypoxia induced and diffuse HIF-1 $\alpha$  expression in invasive breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2005, 58(2): 172-177.
- [23] Bild AH, Yao G, Chang JT, *et al.* Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies[J]. *Nature*, 2006, 439(7074): 353-357.
- [24] Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(10): 1305-1320.
- [25] Khwaja SS, Ivanovich J, Dewees TA, *et al.* Lymphovascular space invasion and lack of downstaging after neoadjuvant chemotherapy are strong predictors of adverse outcome in young women with locally advanced breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(2): 230-238.
- [26] Morrison DH, Rahardja D, King E, *et al.* Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(2): 382-387.
- [27] 张天月, 汪登斌, 王丽君, 等. IVIM磁共振成像对乳腺非肿块强化病变的诊断价值[J]. *放射学实践*, 2017, 32(3): 242-247.
- [28] Fisher B, Anderson S, Bryant J, *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [29] van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10 801 trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(14): 1143-1150.
- [30] Bao X, Sun K, Tian X, *et al.* Present and changing trends in surgical modalities and neoadjuvant chemotherapy administration for female breast cancer in Beijing, China: a 10-year (2006-2015) retrospective hospitalization summary report-based study[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(6): 707-717.
- [31] van Maaren MC, Strobbe LJA, Koppert LB, *et al.* Nationwide population-based study of trends and regional variation in breast-conserving treatment for breast cancer[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(13): 1768-1777.
- [32] Liu J, Zhou D, Pan T, *et al.* Socioeconomic and clinical factors affecting the proportion of breast conserving surgery in Chinese women with breast cancer[J]. *Gland Surgery*, 2022, 11(2): 341-351.
- [33] Machida Y, Tozaki M, Shimauchi A, *et al.* Two distinct types of linear distribution in nonmass enhancement at breast MR imaging: difference in positive predictive value between linear and branching patterns[J]. *Radiology*, 2015, 276(3): 686-694.
- [34] Nie T, Feng M, Yang K, *et al.* Correlation between dynamic contrast-enhanced MRI characteristics and apparent diffusion coefficient with Ki-67-positive expression in non-mass enhancement of breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21451.
- [35] Lee SM, Nam KJ, Choo KS, *et al.* Patterns of malignant non-mass enhancement on 3-T breast MRI help predict invasiveness: using the BI-RADS lexicon fifth edition[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(11): 1292-1299.
- [36] Cheon H, Kim HJ, Lee SM, *et al.* Preoperative MRI features associated with lymphovascular invasion in node-negative invasive breast cancer: a propensity - matched analysis[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(4): 1037-1044.
- [37] Choi BB. Dynamic contrast enhanced-MRI and diffusion-weighted image as predictors of lymphovascular invasion in node-negative invasive breast cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 76.
- [38] Plaza MJ, Handa P, Esserman LE. Preoperative MRI evaluation of axillary lymph nodes in invasive ductal carcinoma: comparison of luminal A versus luminal B subtypes in a paradigm using Ki-67 and receptor status[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(4): 910-915.
- [39] Houvenaeghel G, Cohen M, Classe JM, *et al.* Lymphovascular invasion has a significant prognostic impact in patients with early breast cancer, results from a large, national, multicenter, retrospective cohort study[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100316.
- [40] Nishimura R, Osako T, Okumura Y, *et al.* An evaluation of lymphovascular invasion in relation to biology and prognosis according to subtypes in invasive breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(2): 245.
- [41] Kang Y, Siegel PM, Shu W, *et al.* A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone[J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(6): 537-549.
- [42] Ha R, Jin B, Mango V, *et al.* Breast cancer molecular subtype as a predictor of the utility of preoperative MRI[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(6): 1354-1360.