

· 综述 ·

保留乳头乳晕乳房切除-重建术研究进展

夏想厚 俞洋 杨红健

【摘要】 保留乳头乳晕乳房切除-重建术是近年来乳腺癌外科治疗的新方向和热点问题。相比于传统改良根治术,保留乳头乳晕乳房切除-重建术保留乳腺癌患者形体上完整,弥补了患者乳房缺失的心理缺失。然而保留乳头乳晕乳房切除-重建术在乳腺癌外科治疗上的安全性一直广受争议,手术适应证也未完全明确,手术切口选择、切缘处理及重建方式选择失当导致的乳头坏死等问题也亟须进一步探讨。笔者将从以上几个角度探讨一下保留乳头乳晕乳房切除-重建术研究的最新进展。

【关键词】 乳腺肿瘤; 乳房切除术,区段; 乳房成形术

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

外科手术是早期乳腺癌治疗的重要手段。100多年来,手术方式经历了重大演变,从传统根治术、改良根治术逐渐演进到保留乳房根治术、前哨淋巴结活检组织检查替代腋窝淋巴结清扫术,外科治疗理念从“最大可耐受治疗”转变为“最小有效治疗”,“保守”外科手术在早期乳腺癌治疗中的地位的提升显示了现代乳腺外科手术追求最大生存率的同时也更注重患者的生活质量。然而,并非所有有保留乳房要求的乳腺癌患者都适合保留乳房手术,尤其对于多灶性肿瘤、保留乳房手术后复发、乳房体积较小的患者,保留乳房手术在治疗及美容效果方面都存在局限性,对于这些不适合保留乳房术的患者,保留乳头乳晕的乳房重建为其提供了一个很好的选择。文献报道,已行保留乳头乳晕乳房重建术的乳腺癌患者在乳腺癌彻底切除的同时也获得了较高的美学和心理满意度^[1-2]。然而,保留乳头乳晕可能会引起肿瘤残留或残存的腺体组织恶变,保留乳头乳晕的乳房切除及重建在乳腺癌的外科治疗上的安全性一直广受争议,相关手术适应证也未完全明确。相关手术切口选择、切缘处理及重建方式选择失当导致的乳头坏死及肿瘤复发等问题也亟需进一步解决。笔者将从以上几个角度探讨保留乳头乳晕的乳房重建研究的最新进展。

一、保留乳头乳晕的意义

从乳房的美学角度考虑,乳头乳晕是乳房审美中心,其形态和位置不仅是维持女性乳房形态美的重要组成部分,也是维持女性性特征和性心理的重要因素。因此,一个美的乳房首先要有乳头乳晕,重建乳房要达到一定的美学标准,保留乳头乳晕就显得尤为重要。事实上,保留乳头乳晕乳房重建的乳腺癌患者乳房残缺的社交焦虑感明显降低,同时也获得了良好的自我形体认同感和性生活的满意度^[1-3]。

二、保留乳头乳晕的肿瘤治疗安全性

保留乳头乳晕的肿瘤治疗安全性争议源于乳头乳晕后

方肿瘤残留或残存的正常腺体和导管组织未来恶变的可能,进而可能导致肿瘤的局部复发率上升,患者OS下降。围绕这一争议,大量的研究进行了深入论证。现有的研究结果表明,在经过严格筛选的患者中开展预防性或治疗性保留乳头乳晕乳房切除术(nipple-sparing mastectomy, NSM)是安全可行的,与传统切除乳头乳晕复合体(nipple-areola complex, NAC)的手术相比,NSM的肿瘤局部复发率(local recurrence rate, LRR)无显著增加,患者DFS和OS无显著降低^[4]。

首先,乳头乳晕区的原发乳腺癌发病率较低,NSM术后的局部复发在NAC也较少见。Stolier等^[5]研究发现,大部分乳腺癌发生于乳腺终末导管或小叶单元(terminal duct/lobular unit, TDLU),而NAC内少有TDLU, TDLU多存在于NAC的基底部,而未被发现存于乳头内。而这一问题可以通过适当的外科技术解决。因此,适当而熟练的外科技术和严格患者筛选可以降低NSM可能残存腺体组织的癌变发生率。

其次,与传统手术相比,在严格把握适应证的基础上,NSM不增加乳腺癌患者的LRR,不影响其DFS和OS。Gerber等^[6]对246例乳腺癌患者分组行传统改良根治术(modified radical mastectomy, MRM)、保留皮肤的乳房切除术(skin sparing mastectomy, SSM)及NSM,长达101个月的随访分析发现,3组患者在LRR、远处转移率及乳腺癌相关病死率方面差异无统计学意义。Sakurai等^[7]对788例NSM和144例MRM患者进行中位时间为78个月的随访研究发现,NSM组的LRR为8.6%,略高于MRM组的7.8%,但差异无统计学意义,NSM组局部复发在乳头乳晕区的比例为3.7%,复发患者采取乳头乳晕切除治疗,也取得较好预后。该研究的长期随访分析显示,NSM组和MRM组患者在DFS和OS方面差异无统计学意义。

然而,在对NSM肿瘤治疗安全性乐观的同时,也应该看到现有研究的一些局限性。首先,目前研究多是回顾性研究,证据力度较强的前瞻性研究数量不多。由于受限于伦理原因及患者的选择性,目前尚未有大规模随机对照的前瞻性研究报道。其次,大部分研究随访时间在5年内,更长时间

的随访后研究结果是否会改变还不得而知。有文献报道, NSM 患者的 LRR 高于对照组^[8], 虽然不能完全排除技术因素, 但这也提示, 目前的研究结论有待更多的高级别证据支持。另外, NSM 的手术适应证缺乏统一标准, 相关外科技术也缺乏统一规范。因此, 目前 NSM 尚未在临床大范围常规开展。

三、保留乳头乳晕乳房切除-重建术适应证

1962年, Freeman等^[9]报道 NSM 时, NSM 的治疗对象主要为乳腺良性疾病, 而目前 NSM 已经应用于恶性肿瘤及其高危人群的手术治疗。所以, NSM 的手术适应证经过不断的探索和完善, 发生了重大变化。国内学者于 1995 年提出 NSM 的适应证^[10]: (1) 肿瘤单发, 直径 ≤ 3 cm, 未侵及皮肤、胸大肌; (2) 肿瘤至乳晕距离 ≥ 3 cm; (3) NAC 检查无肿瘤浸润征象; (4) 同侧腋窝淋巴结 N₀ 或 N_{1a}; (5) 乳腺 X 线摄影显示无广泛的钙化点, MRI、X 线摄影、彩色超声等影像学检查提示肿瘤与乳头之间无明显肿瘤累及; (6) 术前检查无远处转移。Petit 等^[11]报道欧洲肿瘤研究所米兰中心采用的 NSM 适应证: (1) 肿瘤至乳晕 ≥ 1 cm; (2) 乳头无凹陷或血性溢液; (3) 乳晕后方无微小钙化。该研究中 NSM 患者补充术中放射治疗, 以降低患者 NAC 的 LRR。Coopey 等^[12]报道美国麻省总医院 NSM 的手术适应证相对较为宽松, 仅排除了以下患者: (1) 临床查体或影像学可发现的 NAC 受累; (2) 皮肤受侵犯的局部晚期乳腺癌; (3) 炎性乳腺癌; (4) 乳头溢血。总结以上 NSM 适应证的异同, 笔者发现, NSM 适应证的制定就是要明确肿瘤累及 NAC 的因素和可能累及 NAC 的高危因素。

虽然目前尚无统一的 NSM 适应证标准, 多数临床研究中普遍接受的 NSM 禁忌证是明确的^[11-14]: (1) 肿瘤累及皮肤或 NAC; (2) 炎性乳腺癌; (3) Paget's 病; (4) 乳头溢血; (5) 病理切缘阳性。可能累及 NAC 的高危因素也被普遍认同: 肿瘤较大、肿瘤到乳头的距离 (tumor-to-nipple distance, TND) 较小、淋巴结转移数目较多、广泛脉管癌栓、HER-2 阳性、高病理分级等^[13]。准确定量这些 NAC 受累的高危因素的临界点还需要大量深入研究。然而, 导致 NAC 受累的肿瘤大小临界值在各个研究中都不同。有文献报道, TND 小于 2 cm 会有 NAC 受累, 而大于 4.7 cm, NAC 则很少受累^[14-15], 而 TND 的临界值却很难确定。因此, NSM 手术适应证的细化在于 NAC 受累高危因素临界值的精确。

四、保留乳头乳晕乳房切除-重建术的外科关注

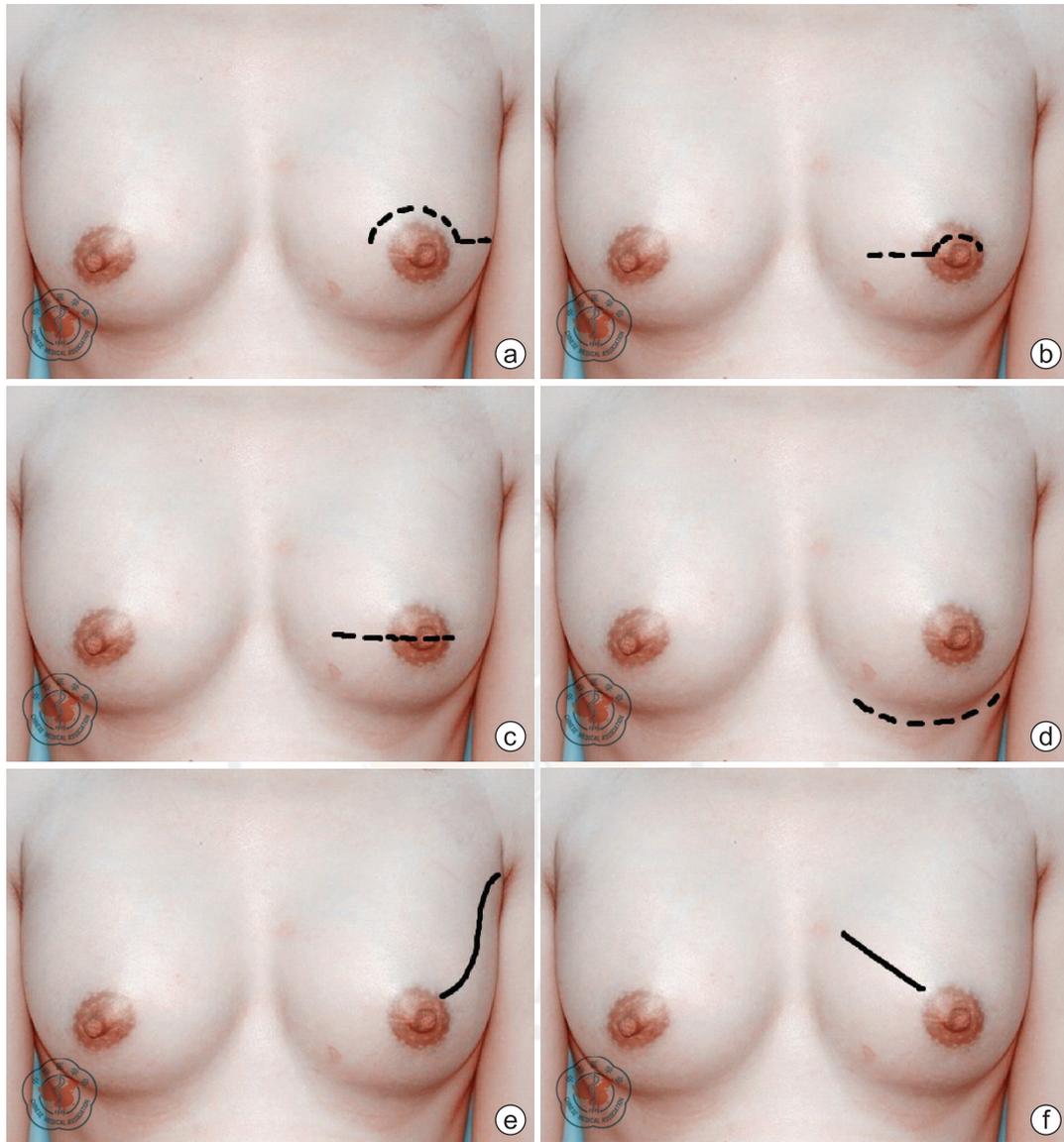
1. 保留乳头乳晕乳房切除-重建术的切口设计

保留乳头乳晕乳房切除-重建术的切口设计要符合三方面的要求: 外形美观, 腺体切除术野暴露, 乳头乳晕的血供不受或少受影响, 同时还要顾及肿瘤位置及腋窝淋巴结清扫与否。因此, 每一例 NSM 的手术切口都要术前精心设计。文献报道, NSM 切口种类主要有以下几种^[16-17]: (1) 沿乳晕弧形-侧方延伸切口 (图 1a)。(2) 沿乳头弧形-侧方延伸切口 (图 1b), 该类切口优点与沿乳晕弧形-侧方延伸切口相似, 局限性在于乳晕范围内切口瘢痕形成有可能导致乳头凹陷, 与对侧乳头不对称, 同样, 近乳头的切口也更容易影响乳头

血供。(3) 横跨乳头乳晕-侧方延伸切口 (图 1c), 这一切口横行劈开乳头乳晕, NAC 后方腺体及导管组织暴露最好, 切口极少涉及横断血管, 所以对乳头乳晕的血供影响也最小。(4) 沿乳房皱褶切口 (图 1d), 乳房下皱褶或外侧皱褶切口瘢痕一般较为隐蔽, 美容效果上是最佳的, 并且由于乳头乳晕和乳房皮肤血供主要来自乳房内侧的胸廓内动脉穿支, 下皱褶或外侧皱褶切口对 NSM 的血供影响较小。(5) 放射状 S 形切口 (图 1e) 或直形切口 (图 1f), 从乳晕外侧 1 cm 处开始向各个象限腺体边缘延伸的放射状切口可以根据肿瘤位置较为灵活的选用, 切口越靠近 NAC, NAC 后方腺体及导管组织暴露越充分。外上象限的切口还可用于腋窝淋巴结清扫。与直形放射状切口相比, 放射状 S 形切口用于外上象限可以获得更好的美观外形效果。此类切口也很少涉及横断血管, 对皮瓣及乳头乳晕区的血供影响较小。所以放射状切口在临床上较为常用。与其他类型切口的局限性一样, 切口对侧象限的腺体暴露受限。(6) 其他切口, 在乳房重建前, 部分患者的乳房可能存在活组织检查针道、局部切除手术瘢痕或先天性皮肤色素痣, 前述 5 类手术切口可能都不完全适合, 选择切口时要在遵循美观、不影响血供及操作方便原则同时, 灵活选择切口, 例如与既往手术瘢痕一致的切口, 切除色斑及活组织检查针道的切口等。另外, 部分情况下单一切口无法同时兼顾腺体切除和腋窝淋巴结清扫时, 可以灵活选择乳房切口和腋窝切口联合。

2. 保留乳头乳晕乳房切除-重建术乳头坏死的手术预防

NSM 乳房重建最主要的并发症是乳头坏死。文献报道乳头坏死率在 0~48%, 但多数乳头坏死率 $< 10\%$ ^[18-20]。乳头坏死的高危因素包括: 乳房下垂、腺体较大、吸烟、放射治疗、NAC 皮瓣厚度小于 5 mm、影响血供的手术切口等^[21-22]。预防乳头坏死不仅要合理选择手术对象, 更重要是注重手术切口选择和外科技术的巧妙运用。首先, NAC 后方组织的外科处理是最重要的, 切除过多 NAC 后方组织使 NAC 坏死概率上升。Rusby 等^[23]对乳头组织连续石蜡切片研究发现, 若仅保留乳头皮下 2 mm 组织, 即可切除 96% 乳头区腺体组织, 同时保留 50% 乳头血供。保留乳头皮下 5 mm 则可保留 68% 的血供。为了尽量减少皮瓣游离时 NAC 的血供受损, Rossi 等^[17]术前在 NAC 区域注射 0.9% 氯化钠溶液及少量肾上腺素, 使 NAC 后方组织水肿, 皮下脂肪与腺体的间隙增大, 便于游离 NAC, NAC 后方的腺体切除采用剪刀而非电刀, 以避免电凝对真皮下毛细血管网的损害。其次, 切口的选择很重要, Rawlani 等^[24]研究发现, 乳腺下皱褶切口引起的 NAC 坏死率明显低于沿乳晕弧形切口。Amanti 等^[25]根据术前乳腺 MRI 三维血管成像分析选择手术切口, 避开乳房的主要供血血管, 发现乳房下皱褶切口引起的全乳头坏死率仅为 0.9%。再次, 选择恰当的乳房重建的方式对预防乳头坏死也很重要。体积较大乳房若选择假体重建时, 可以选择扩张器植入后, 逐渐扩张胸大肌后方间隙, 再二期假体植入。这样避免了一次植入过大假体后皮瓣张力过高, 引起皮瓣及乳头乳晕区血供受损。并且, 皮瓣游离时医师要注意保护乳头乳晕的供血血管, 与 MRM、SSM 术式一样, NSM 的腺



注:图 a 表示沿乳晕弧形-侧方延伸切口;图 b 表示沿乳头弧形-侧方延伸切口;图 c 表示横跨乳头乳晕-侧方延伸切口;图 d 表示沿乳房皱褶切口;图 e 表示放射状 S 形切口;图 f 表示放射状直形切口

图 1 保留乳头乳晕乳房切除-重建术的切口设计示意图

体游离在皮下脂肪浅筋膜浅层进行,皮瓣厚约 3 ~ 5 mm,注意保留皮瓣真皮下毛细血管网,较大面积的皮瓣坏死也可能引起 NAC 的继发坏死。

3. 保留乳头乳晕乳房切除-重建术的重建方式

保留乳头乳晕的乳房重建可以选择扩张器-假体重建、即刻假体重建或自体肌皮瓣重建。需要关注的是,NSM 后的乳房重建要考虑重建后短期内假体或自体组织对乳头乳晕血供的影响。如果选择假体重建,对于乳房体积较小的患者,可以选择一期假体植入。对乳房中等以上体积的患者,选择扩张器植入后,逐渐扩张胸大肌后方间隙,再二期假体植入可能更为合适,原因如前所述。虽然二期假体植入可能造成患者费用增高,治疗时间延长,但也可以获得更好的重建乳房外形。有文献报道,对于大乳房、下垂乳房患者来讲,自体肌皮瓣或自体肌皮瓣联合假体植入也是安全可行

的^[26]。

五、结语

保留乳头乳晕乳房切除-重建术为有强烈保留乳房意愿却没有保留乳房指征的部分乳腺癌患者提供了一个选择,使患者们在乳腺癌治疗的同时,保留了形体的“完整”,获得了良好的形体美学及性心理学满足感,提高了生活质量。在严格的患者筛选基础上,保留乳头乳晕乳房切除-重建术在肿瘤治疗上是安全的,并发症也是可控的,患者 OS 不受影响。然而,支撑这一结论的证据较少,未来尚需更多的前瞻性队列研究以充分论证这一结论,这样开展这项手术的医师和接受这类手术的患者也许都能更有信心。

参 考 文 献

[1] Didier F, Radice D, Gandini S, et al. Does nipple preservation in

- mastectomy improve satisfaction with cosmetic results, psychological adjustment, body image and sexuality? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(3):623-633.
- [2] Momoh AO, Colakoglu S, de Blacam C, et al. The impact of nipple reconstruction on patient satisfaction in breast reconstruction[J]. *Ann Plast Surg*, 2012, 69(4):389-393.
- [3] Stanec Z, Žic R, Budi S, et al. Skin and nipple-areola complex sparing mastectomy in breast cancer patients: 15-year experience[J]. *Ann Plast Surg*, 2014, 73(5):485-491.
- [4] De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, et al. Overall survival, disease-free survival, local recurrence, and nipple-areolar recurrence in the setting of nipple-sparing mastectomy: a meta-analysis and systematic review[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(10):3241-3249.
- [5] Stolier AJ, Wang J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy: terminal duct lobular units in the nipple[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(2):438-442.
- [6] Gerber B, Krause A, Dieterich M, et al. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(3):461-468.
- [7] Sakurai T, Zhang N, Suzuma T, et al. Long-term follow-up of nipple-sparing mastectomy without radiotherapy: a single center study at a Japanese institution[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1):481.
- [8] de Alcantara FP, Capko D, Barry JM, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(11):3117-3122.
- [9] Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement[J]. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*, 1962, 30:676-682.
- [10] 马榕, 孙靖中, 王建丽, 等. 乳腺瘤乳头和乳晕部浸润[J]. *中华外科杂志*, 1996, 34(3):61-64.
- [11] Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intra operative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 117(2):333-338.
- [12] Coopey SB, Tang R, Lei L, et al. Increasing eligibility for nipple-sparing mastectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(10):3218-3222.
- [13] Huang NS, Wu J. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: from an oncologic safety perspective[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(16):2256-2261.
- [14] Brachtel EF, Rusby JE, Michaelson JS, et al. Occult nipple involvement in breast cancer: clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30):4948-4954.
- [15] Billar JA, Dueck AC, Gray RJ, et al. Preoperative predictors of nipple-areola complex involvement for patients undergoing mastectomy for breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(11):3123-3128.
- [16] Chirappappa P, Petit JY, Rietjens M, et al. Nipple sparing mastectomy: does breast morphological factor related to necrotic complications? [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2014, 2(1):e99.
- [17] Rossi C, Mingozi M, Curcio A, et al. Nipple areola complex sparing mastectomy[J]. *Gland Surg*, 2015, 4(6):528-540.
- [18] Komorowski AL, Zanini V, Regolo L, et al. Necrotic complications after nipple- and areola-sparing mastectomy[J]. *World J Surg*, 2006, 30(8):1410-1413.
- [19] Davies K, Allan L, Roblin P, et al. Factors affecting post-operative complications following skin sparing mastectomy with immediate breast reconstruction[J]. *Breast*, 2011, 20(1):21-25.
- [20] Janssen S, Holz-Sapra E, Rades D, et al. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer patients: the role of adjuvant radiotherapy (review) [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(6):2435-2441.
- [21] Algaithy ZK, Petit JY, Lohsiriwat V, et al. Nipple sparing mastectomy: can we predict the factors predisposing to necrosis? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(2):125-129.
- [22] 蔡英, 张亚男. 保留乳头乳晕复合体乳房切除术后复合体坏死的研究[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2014, 8(5):361-364.
- [23] Rusby JE, Brachtel EF, Taghian A, et al. George Peters Award. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy[J]. *Am J Surg*, 2007, 194(4):433-437.
- [24] Rawlani V, Fiuk J, Johnson SA, et al. The effect of incision choice on outcomes of nipple-sparing mastectomy reconstruction[J]. *Can J Plast Surg*, 2011, 19(4):129-133.
- [25] Amanti C, Vitale V, Lombardi A, et al. Importance of perforating vessels in nipple-sparing mastectomy: an anatomical description[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2015, 7:179-181.
- [26] Schneider LF, Chen CM, Stolier AJ, et al. Nipple-sparing mastectomy and immediate free-flap reconstruction in the large ptotic breast[J]. *Ann Plast Surg*, 2012, 69(4):425-428.

(收稿日期:2016-03-09)

(本文编辑:宗贝歌)

夏想厚, 俞洋, 杨红健. 保留乳头乳晕乳房切除-重建术研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2016, 10(4):243-246.