



**水若鸿**，医学博士，复旦大学附属肿瘤医院病理科副主任医师，硕士生导师。1998年毕业于上海医科大学(现复旦大学上海医学院)临床医学系，获学士学位；2003年毕业于复旦大学上海医学院，获博士学位。2009年在美国MD Anderson癌症中心病理科任访问学者。擅长乳腺肿瘤和恶性淋巴瘤的病理诊断，主要研究方向为乳腺肿瘤和恶性淋巴瘤的分子病理及转化性研究。现担任中华医学会病理学分会乳腺疾病学组秘书、中国抗癌协会病理学专业委员会乳腺疾病学组秘书、上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会委员等学术职务。迄今，以课题负责人承担省部级等各类课题5项，以第一作者或通讯作者发表SCI和核心期刊学术论文20余篇，参与编写专著3本。

## 乳腺癌乳头乳晕复合体受侵犯的相关 临床病理因素

阮 淼，水若鸿

复旦大学附属肿瘤医院病理科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

**[摘要]** 保留乳头乳晕复合体(nipple areola complex, NAC)的乳房切除术(nipple-areola complex-sparing mastectomy, NSM)是传统的乳腺切除手术的一种改进术式，能完整切除肿瘤并最大限度保持乳房外形美观。目前有关NSM仍存在许多尚待解决的问题，其中一个重要问题就是如何在术前选择合适的患者。许多肿瘤的临床病理特征，如肿瘤到乳头的距离(tumor-to-nipple distance, TND)和肿瘤位置、肿瘤大小、多中心性肿瘤、淋巴结转移和脉管侵犯、组织学分级、HER-2表达情况等与NAC隐匿性的肿瘤累及率密切相关，但如何在NSM术前对这些指标进行精确评估仍需进一步探索。临床评估NAC有无异常，NAC后方乳腺组织的病理评估，并综合分析NAC累及相关的临床病理因素是目前用于判断乳腺癌患者是否可行NSM的主要方法。更多的大规模临床研究仍需进行，以利于制定统一的NSM患者选择标准。

**[关键词]** 乳腺癌；保留乳头乳晕复合体的乳房切除术；乳头乳晕复合体；病理

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.05.001

中图分类号: R739.63 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)05-0361-06

### The clinicopathologic factors associated with nipple-areola complex involvement in breast cancer

RUAN Miao, SHUI Ruohong (Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: SHUI Ruohong E-mail: shuiruohong2014@163.com

**[Abstract]** Nipple-areola complex-sparing mastectomy (NSM) is a surgical procedure that allows the preservation of the skin and nipple-areola complex (NAC) in mastectomy. The use of NSM for breast cancer is still controversial. The appropriate standard for selecting patients with low risk of NAC involvement has not been well established. The clinicopathologic characteristics of primary tumor (e.g., tumor-to-nipple distance, tumor location, tumor size, multicentricity, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, grade, HER-2 status) have been reported to be associated with NAC involvement. Clinical evaluation of NAC, retroareolar tissue biopsy and evaluation of

clinicopathologic characteristics of primary tumor are helpful to patient selection in current clinical practice of NSM.

Further studies are still needed to establish uniform selection criteria for NSM in breast cancer patients.

[Key words] Breast cancer; Nipple-areola complex-sparing mastectomy; Nipple-areola complex; Pathology

近百年来, 乳腺癌的手术方式不断发生着演变, 兼顾肿瘤完整切除和乳房外形效果的手术方式成为乳腺癌术式的发展趋势。对于肿瘤相对局限的早期乳腺癌患者, 保留乳房的手术切除联合术后放射治疗的处理方案已在临床广泛应用, 其疗效和安全性已被证实等同于传统的乳腺改良根治手术。但是, 在20%~30%的乳腺癌复发风险相对较高或有家族性遗传性乳腺癌倾向(如BRCA1/2基因突变)的高危人群中, 乳房切除手术目前仍然是临床采用的标准手术治疗方式<sup>[1]</sup>。保留乳头乳晕复合体(nipple-areola complex, NAC)的乳房切除术(nipple-areola complex-sparing mastectomy, NSM)是一种保留患者自身NAC和(或)其周围皮肤的乳房腺体切除手术, 以利于在术中或术后进行乳房重建<sup>[2]</sup>。NSM能够达到完整切除肿瘤并最大限度保持乳房外形美观的效果<sup>[3-4]</sup>。目前, 在NSM治疗中, 有许多问题尚未达成统一, 其中如何在术前评估中筛选出可行NSM的患者是一个重要问题。NSM术前筛选的基本标准就是NAC是否受肿瘤侵犯及受侵犯风险的评估。本文主要就乳腺癌中NAC侵犯的临床病理相关因素及病理评估方法作一阐述。

### 1 乳腺癌NAC的累及率及病理取材方法

NAC是指乳头、乳晕及其下方10 mm之内的乳腺组织。NAC的累及包括临床累及和隐匿性累及。临床累及指肉眼可见的NAC异常, 如乳头凹陷、溃疡破损、出血溢液、湿疹样改变、乳头后方扪及肿块等, 这类患者经术后病理检测大部分的NAC都有肿瘤累及, 不是NSM术式的适用人群。隐匿性NAC累及是指临床体检未发现NAC的任何异常, 而术后病理检测显示NAC被肿瘤侵犯。如何在NSM术前评估中发现隐匿性NAC累及是患者筛选的关键。病理学上肿瘤侵犯NAC主要包括以下情况: Paget病累及NAC的表皮, 导

管原位癌累及NAC的大导管, 浸润性癌侵犯NAC的间质, 以及NAC的间质脉管见肿瘤侵犯。NAC出现小叶原位癌是否也看作NAC受侵犯, 目前尚存争议<sup>[5-6]</sup>, 因为小叶原位癌目前被认为更可能是一种危险因素而非癌前病变。在近几年(2008—2014年)的文献报道中, 乳腺癌NAC累及率为8.9%~28.0%<sup>[7-18]</sup>, 平均累及率为16.7%(表1)。不同研究中报道的NAC累及率差异较大, 这可能与很多因素相关<sup>[15, 19]</sup>。研究病例中是否包含临床NAC累及的患者是影响NAC累及率的重要因素。有研究表明, 隐匿性NAC累及率低于总NAC累及率(包括临床及隐匿性NAC累及), 剔除临床NAC受累及的患者, 隐匿性NAC累及率相对较低<sup>[15, 19]</sup>。是否将小叶原位癌看作NAC累及也会影响乳腺癌NAC累及率的高低<sup>[5-6]</sup>。部分研究认为, NAC的病理取材方法也是影响NAC累及率的因素之一<sup>[16]</sup>。

在乳腺癌切除标本中, NAC的病理取材方法主要涉及取材方向、取材组织深度、组织厚度(间隔)和取材数量等因素(表1)。NAC的取材方向主要分为垂直乳头矢状面取材和平行乳头冠状面取材两种方法。取材组织深度文献报道不一。不同病理机构NAC取材数量也各不相同, 有些单位选择性取材一块, 有些单位则将NAC全部取材。在复旦大学附属肿瘤医院病理科常规病理取材工作中, 乳腺切除标本首先需要仔细观察NAC的大体表现是否异常(是否有凹陷、溃疡破损、湿疹样改变等)。如果NAC大体无明显异常, 则垂直于乳腺表面沿矢状面将NAC每隔3~5 mm多切面切开, 观察各切面无异常后, 最大矢状面选择性取材1~2块。如果NAC肉眼有异常, 则垂直于乳腺表面沿矢状面将NAC每隔3~5 mm多切面切开后全部取材。有研究显示, 病理取材方法不同(病理取材的深度及取材的数量等)可能

表1 近年来文献报道的乳腺癌NAC累及率及病理取材方法

Tab. 1 Incidence of NAC involvement and sampling methodology in breast cancer in recent years

Studies	Year	N	NAC involvement/%	Pathologic sampling		
				Direction	Depth //mm	Interval //mm
Loewen, et al <sup>[7]</sup>	2008	302	10.0	NR	10-15	2-3
Rusby, et al <sup>[8]</sup>	2008	130	24.6	Coronary	20	3
Gulben, et al <sup>[9]</sup>	2009	397	14.6	NR	NR	NR
Brachtel, et al <sup>[10]</sup>	2009	232	21.0	Coronary	≥5	3
Khan, et al <sup>[11]</sup>	2010	136	19.1	Sagittal	≥20	NR
Pirozzi, et al <sup>[12]</sup>	2010	50	28.0	Coronary/sagittal	3	4
Billar, et al <sup>[13]</sup>	2011	392	16.0	NR	NR	NR
Li, et al <sup>[14]</sup>	2011	2 323	14.2	Sagittal	5	NR
Wang, et al <sup>[15]</sup>	2012	787	9.5	Sagittal	NR	3
D'Alonzo, et al <sup>[16]</sup>	2012	100	14.0	Sagittal	4-5	1
Sakamoto, et al <sup>[17]</sup>	2013	81	21.0	Coronary/sagittal	NR	1-3
Eisenberg, et al <sup>[18]</sup>	2014	325	8.9	Coronary	15-20	1-4
Average NAC involvement/%			16.7			

NR: Not reported

影响NAC累及率的统计,如取材数量较少(选择性取材)有可能降低隐匿性NAC累犯的检出率<sup>[16, 20]</sup>。但Mallon等<sup>[19]</sup>综合分析了29项研究中采用的NAC病理取材方法和NAC累及率之间的关系,结果提示,NAC的累及率与NAC取材方向、取材组织深度、组织厚度和取材数量等病理取材因素并无明显相关性。

## 2 乳腺癌NAC累犯相关的临床病理因素

### 2.1 临床评估

术前对拟行NSM的乳腺癌患者进行仔细的筛选和评估对于降低NAC的累及率和术后复发率都非常重要。临床评估是重要的手段。有研究显示,临床NAC异常(乳头凹陷、溃疡破损、出血溢液、湿疹样改变和乳头后方扪及肿块等)的患者,NAC的累及率达61%<sup>[13]</sup>。临床NAC异常的患者一般不适合行NSM手术。

### 2.2 肿瘤的临床病理特征

如果临床NAC未见明显异常,肿瘤的许多临床病理特征被认为与NAC累及率相关,可用于评估隐匿性NAC累及的风险。

#### 2.2.1 肿瘤到乳头的距离(tumor-to-nipple distance, TND)和肿瘤位置

TND是一个比较重要的评估指标。TND指肿瘤到乳头基底部的最短距离。多项研究显示,TND与NAC累犯有较强的相关性<sup>[10, 13, 21-22]</sup>。肿瘤距乳头乳晕的距离越近,

NAC累及率越高。对于TND的最佳临界值的设置,许多研究意见不一。但较多研究认为,当TND小于等于2 cm时,NAC肿瘤累及率将显著增加。在边界较清楚的肿瘤中,TND与NAC的累及更具有相关性。与位于周围象限的乳腺癌相比,中央区或乳晕后的乳腺癌NAC累及率更高<sup>[9, 11, 14-15]</sup>。

#### 2.2.2 肿瘤大小

肿瘤的大小是影响NAC累及率的又一重要因素。Mallon等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,随着肿瘤最大径的增大,NAC累及率明显增加。NAC的累及率在小于2 cm的乳腺癌中为9.8%,2~5 cm的乳腺癌中为13.3%,而在肿瘤大于等于5 cm时,NAC累及率为31.8%。尽管有观点认为,行NSM术式的乳腺癌患者应同时满足肿瘤最大径小于2 cm和TND大于2 cm两个条件,但目前尚无证据证明这些标准是行NSM手术的必要条件<sup>[23]</sup>。

#### 2.2.3 多灶性及多中心性肿瘤

多灶性肿瘤(multifocal tumor)是指同一象限内肿瘤病灶数大于等于2个,且各病灶之间距离小于等于5 cm。多中心性肿瘤(multicentric tumor)包括以下两种情况:① 肿瘤病灶数大于等于2个且位于乳腺的不同象限;② 同一象限内肿瘤病灶数大于等于2个,且各病灶之间距离大于5 cm。研究显示,多中心肿瘤的NAC累及率(29.6%)显著高于单灶性肿瘤(12.4%)<sup>[19]</sup>。多灶性肿瘤与单

灶性肿瘤相比, NAC的累及率无明显差别<sup>[19]</sup>。

#### 2.2.4 淋巴结状态和脉管侵犯

解剖学上, 乳头乳晕处的真皮和皮下组织内分布有浅表的淋巴管丛。因此, 理论上推断腋窝淋巴结状态与NAC累犯有一定的相关性。研究结果的确显示, 淋巴结阳性的乳腺癌患者更易发生NAC的累及<sup>[19]</sup>。NAC阳性的乳腺癌患者中出现淋巴结转移的概率也较高<sup>[13]</sup>。淋巴结阳性个数的多少是否与NAC的累及率相关, 目前尚有争议。有研究结果显示, NAC的累及率随着阳性淋巴结数量的增多而增高<sup>[9-10, 24-25]</sup>。肿瘤周边的脉管侵犯与淋巴结的转移密切相关。研究显示, 与脉管未累及的患者相比, 肿瘤周边脉管受侵犯的乳腺癌患者出现NAC累及率相对较高<sup>[9-11, 14, 22, 26]</sup>。

#### 2.2.5 组织学分型和分级

常见的乳腺癌组织学类型(如浸润性导管癌、浸润性小叶癌、导管原位癌等)与NAC的累及率无明显相关。Li等<sup>[14]</sup>的研究表明, 与其他组织学分型的乳腺癌相比, 浸润性微乳头状癌患者的NAC累及率相对较高, 可达26%。Brachtel等<sup>[10]</sup>的研究显示, 伴广泛导管原位癌成分(extensive intraductal component, EIC)的浸润性导管癌患者NAC累及率较高。组织学级别高低与NAC的累及率也有相关性。组织学级别越高, NAC越易出现累及。组织学3级的乳腺癌NAC累及率明显高于低级别的乳腺癌<sup>[10, 15, 22]</sup>。

#### 2.2.6 HER-2及激素受体表达情况

乳腺癌中人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)的表达情况与NAC的累及率相关。HER-2阳性的乳腺癌NAC累及率高于HER-2阴性的乳腺癌<sup>[10, 12, 14-15]</sup>。Li等<sup>[14]</sup>的研究显示, HER-2阳性患者NAC的累及率达18%, 而HER-2阴性患者NAC的累及率为10%。雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)的表达情况与NAC的累及率是否相关, 尚存争议。Li等<sup>[14]</sup>的研究显示, ER阴性乳腺癌NAC累及率(15%)高于ER阳性乳腺癌(10%), PR阴性乳腺癌NAC累及率高于PR阳性乳腺癌(10%)。但也有一些研究结果显示, ER、PR的表达情况与

NAC的累及率无明显相关<sup>[9-10, 15, 27]</sup>。

根据ER、PR和HER-2与NAC累及率的相关性, 文献报道中将上述临床病理因素划分为高危及低危因素。TND小于等于2 cm、乳晕后有肿块、肿瘤大小大于等于2 cm、组织学3级、淋巴结转移和脉管侵犯、多中心性肿瘤和HER-2阳性等被认为是NAC累及的高危因素<sup>[19-20]</sup>。但有关NAC累及率与这些临床病理因素的研究大部分都是回顾性研究, 研究者主要对乳腺切除标本中的临床病理因素与NAC累及率之间的相关性进行分析。如何在NSM术前对这些指标进行精确的评估是临床工作中的重要问题。磁共振、钼靶和超声检查等影像学方法可以在术前对TND、肿瘤位置、肿瘤大小及多中心肿瘤等因素进行大致的评估<sup>[13, 28]</sup>。乳腺肿块的粗针穿刺活检可以在术前帮助明确肿瘤的组织学分级、激素受体和HER-2等病理指标的表达情况。腋下淋巴结的穿刺活检也可以在一定程度上帮助明确淋巴结的状态。但由于穿刺活检组织均较少, 有可能存在肿瘤成分异质性的问题, 最终肿块完整切除标本中有可能出现与穿刺组织不一致的病理特征。

#### 2.3 NAC后方组织的病理评估

在NSM的术前患者评估工作中, 临床体检评估NAC是第一道筛查线, 临床NAC异常的患者不是NSM术式的适用人群。对于肉眼NAC正常且有意愿行NSM手术的患者, NAC后方组织的病理活检评估是决定是否能行此类手术的关键, 也是目前临床采用的主要方法。通过对NAC基底部组织进行病理评估可一定程度上预判NAC是否有肿瘤累犯。病理评估主要有术中冰冻切片病理评估和术前病理活检等方法。术中对NAC基底的乳腺组织进行冰冻切片的快速病理诊断是目前在NSM术式中最常用的方法。如果冰冻检测结果为阴性, 则可行NSM手术, 如果送检组织见肿瘤累犯, 则改行传统的乳腺切除等其他术式。但是术中冰冻检测存在假阴性的可能, 曾有研究报道假阴性率分别为8.6%<sup>[29]</sup>和4.6%<sup>[22]</sup>。假阴性的可能原因为送检组织较小, 有时含有脂肪组织, 冰冻制片比较困难, 容易导致送检组织制片不全。这些冰冻检测假阴性的患者经术后石蜡切片证实为NAC后方组织受肿瘤累犯后, 仍需切除NAC。术前对NAC后方的组织进行活检是另一种可供选择的病理评估方法。手术医生可以根据病理活检报告的

结果来决定手术方案。对病理医生而言,观察石蜡切片中的活检组织远比在冰冻切片中观察少量组织更为容易,病理报告的准确性也会更高。因此,越来越多的机构推荐术前对NAC后方的组织进行病理活检来评估是否可行NSM。术前对NAC后方的乳腺组织进行麦默通(Mammotome)活检也是一种可以考虑的活检方法。研究结果显示,麦默通活检显示NAC后方受肿瘤累及的病例,乳房切除后NAC的肿瘤累及率达100%<sup>[30]</sup>。

### 3 总结

综上所述,NSM是传统的乳腺切除手术的一种改进术式,能完整切除肿瘤并最大限度保持乳房外形美观。但目前有关NSM仍存在许多尚待解决的问题,其中一个重要问题就是如何在术前选择合适的患者。许多肿瘤的临床病理特征,如TND和肿瘤位置、肿瘤大小、多中心性肿瘤、淋巴结转移和脉管侵犯、组织学分级和HER-2表达情况等与隐匿性NAC的累及率密切相关,但如何在NSM术前对这些指标进行精确评估仍需进一步探索。临床评估NAC有无异常,NAC后方乳腺组织的病理评估,并综合分析NAC累及相关的临床病理因素是目前用于评估患者是否可行NSM的主要方法。更多的大规模临床研究仍需进行,以利于制定统一的NSM患者选择标准。

#### [参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] AGARWAL S, AGARWAL S, NEUMAYER L, et al. Therapeutic nipple-sparing mastectomy: trends based on a national cancer database [J]. *Am J Surg*, 2014, 208(1): 93-98.
- [3] 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.
- [4] DJOHAN R, GAGE E, GATHERWRIGHT J, et al. Patient satisfaction following nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: an 8-year outcome study [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(3): 818-829.
- [5] MENON R S, VAN GEEL A N. Cancer of the breast with nipple involvement [J]. *Br J Cancer*, 1989, 59(1): 81-84.
- [6] LAGIOS M D, GATES E A, WESTDAHL P R, et al. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique [J]. *Am J Surg*, 1979, 138(1): 135-142.
- [7] LOEWEN M J, JENNINGS J A, SHERMAN S R, et al. Mammographic distance as a predictor of nipple-areola complex involvement in breast cancer [J]. *Am J Surg*, 2008, 195(3): 391-394.
- [8] RUSBY J E, BRACHTEL E F, OTHUS M, et al. Development and validation of a model predictive of occult nipple involvement in women undergoing mastectomy [J]. *Br J Surg*, 2008, 95(11): 1356-1361.
- [9] GULBEN K, YILDIRIM E, BERBEROGLU U. Prediction of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients [J]. *Neoplasma*, 2009, 56(1): 72-75.
- [10] BRACHTEL E F, RUSBY J E, MICHAELSON J S, et al. Occult nipple involvement in breast cancer: Clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30): 4948-4954.
- [11] KHAN K, CHAKRABORTI S, MONDAL S. Morphological predictors of nipple areola involvement in malignant breast tumors [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2010, 53(2): 232-237.
- [12] PIROZZI P R, ROSSETTI C, CARELLI I, et al. Clinical and morphological factors predictive of occult involvement of the nipple-areola complex in mastectomy specimens [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148(2): 177-181.
- [13] BILLAR J A, DUECK A C, GRAY R J, 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.
- [14] LI W D, WANG S L, GUO X L, et al. Nipple involvement in breast cancer: Retrospective analysis of 2323 consecutive mastectomy specimens [J]. *Int J Surg Pathol*, 2011, 19(3): 328-334.
- [15] WANG J, XIAO X, WANG J, et al. Predictors of nipple-areolar complex involvement by breast carcinoma: Histopathologic analysis of 787 consecutive therapeutic mastectomy specimens [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(4): 1174-1180.
- [16] D'ALONZO M, MARTINCICH L, BIGLIA N, et al. Clinical and radiological predictors of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(15): 2311-2318.
- [17] SAKAMOTO N, TOZAKI M, HOSHI K, et al. Is MRI useful for the prediction of nipple involvement? [J]. *Breast Cancer*, 2013, 20(4): 316-322.
- [18] EISENBERG R E, CHAN J S, SWISTEL A J, et al. Pathological evaluation of nipple-sparing mastectomies with emphasis on occult nipple involvement: The Weill-Cornell

- experience with 325 cases [J]. *Breast J*, 2014, 20(1): 15–21.
- [ 19 ] MALLON P, FERON J G, COUTURAUD B, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: A comprehensive review of the literature [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 131(5): 969–984.
- [ 20 ] HUANG N S, WU J. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: from an oncologic safety perspective [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(16): 2256–2261.
- [ 21 ] 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.
- [ 22 ] VLAJICIC Z, ZIC R, STANEC S, et al. Nipple-areola complex preservation: Predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion [J]. *Ann Plast Surg*, 2005, 55(3): 240–244.
- [ 23 ] COOPEY S B, TANG R, LEI L, et al. Increasing eligibility for nipple-sparing mastectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(10): 3218–3222.
- [ 24 ] SIMMONS R M, BRENNAN M, CHRISTOS P, et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: Can the areola be preserved? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2002, 9(2): 165–168.
- [ 25 ] KISSIN M W, KARK A E. Nipple preservation during mastectomy [J]. *Br J Surg*, 1987, 74(1): 58–61.
- [ 26 ] VYAS J J, CHINOY R F, VAIDYAT J S. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 1998, 24(1): 15–16.
- [ 27 ] LARONGA C, KEMP B, JOHNSTON D, et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 1999, 6(6): 609–613.
- [ 28 ] FRIEDMAN E P, HALL-CRAGGS M A, MUMTAZ H, et al. Breast MR and the appearance of the normal and abnormal nipple [J]. *Clin Radiol*, 1997, 52(11): 854–861.
- [ 29 ] PETIT J Y, VERONESI U, ORECCHIA R, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 96(1): 47–51.
- [ 30 ] GOVINDARAJULU S, NARREDDY S, SHERE MH, et al. Preoperative mammotome biopsy of ducts beneath the nipple areola complex [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006, 32(4): 410–412.

(收稿日期: 2015-12-30)