



**俞晓立**，医学博士，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，2015年毕业于复旦大学上海医学院，获博士学位。2002—2004年在美国Duke大学医学中心从事放疗相关研究工作，2012年4月—2012年8月在意大利国家粒子治疗中心进修质子重离子放疗技术。2011经资格考试及相关资格认证获得欧洲放疗学会(ESTRO)的访问学者，成为该学会在中国地区唯一的首批访问学者资格获得者。主要研究方向为乳腺癌及软组织肿瘤的临床及转化性研究。主要学术职务：上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会委员，上海市医学会肿瘤放射治疗专科分会青年委员，中国抗癌协会肉瘤专业委员会青年委员会青年委员，上海

市抗癌协会肉瘤专业委员会委员，以项目负责人身份主持国家自然科学基金青年项目研究1项，共发表论文36篇，其中以第一作者及通信作者发表SCI论文11篇，在中文核心期刊发表论文3篇。

## 保留乳头乳晕复合体的乳腺癌切除术中放疗的地位探讨

俞晓立，郭小毛

复旦大学附属肿瘤医院放射治疗中心，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

**[摘要]** 在乳腺癌切除术的术式选择中，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)保留了皮肤和NAC，从而有利于后期的重建。目前在NSM治疗中，有几个关键问题尚未达成统一共识，包括NSM术中或术后是否加用或联合局部放疗，最终指向保留NAC后的肿瘤复发的安全性即术后局部复发率问题。有研究报道，不管是术后放疗还是术中放疗，联合NSM都能降低局部复发率，然而，对比联合放疗的研究和未放疗的研究，显示NSM后局部复发率相似，因此从整个NSM的治疗原则出发，患者的选择和手术质控是整个治疗的关键，对于不同复发风险的患者需要采取不同的联合放疗的方案。

**[关键词]** 乳腺癌；保留乳头乳晕复合体的乳房切除术；放射治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.05.004

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)05-0378-05

**The role of radiotherapy in nipple-areola complex-sparing mastectomy for patients with breast cancer** YU Xiaoli, GUO Xiaomao (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xiaoli E-mail: stephanieyxl@hotmail.com

**[Abstract]** The technique of nipple-areola complex (NAC)-sparing mastectomy (NSM) facilitates the breast reconstruction due to preserving the skin and NAC of breast in the treatment of breast cancer. Key issues still remain controversial in NSM, in terms of the role of radiotherapy combined with NSM and sequence of radiotherapy and NSM, which arise from the consideration of the oncology safety. Some investigations addressed that post-NSM external beam irradiation and intra-operative radiotherapy (IORT) combined with NSM could reduce the local recurrence rate. Based

on the appropriate patient selection and good quality of surgery, radiotherapy would be applied in different strategies of combination with NSM according to the risk of local recurrence of the cancer.

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

在乳腺癌切除术的术式不断演进的百年间,可以清楚地发现乳腺癌治疗从注重肿瘤切除到关心病患心理及后期生活质量的转变。对于肿瘤相对局限的早期患者,从前期外科先驱者们追求以肿瘤完全切除为目的的扩大根治术,到20世纪70年代开始的局部肿瘤切除后全乳及原瘤床的辅助放疗,再到现阶段的治疗方式,经过多年的探索,保留乳腺的治疗方案已被证实疗效和安全性等同于改良根治术,但是在30%~40%的肿瘤复发风险相对高或有家族性遗传性乳腺癌倾向如BRCA1/2基因突变的病患群体中,改良根治手术仍然是标准的手术治疗术式<sup>[1]</sup>。虽然改良根治术保留了胸肌,使病患的长期生活质量如肺功能等较传统根治手术有所改善,但外观上的缺失可能殃及病患长期的心理健康。1991年Toth等<sup>[2]</sup>率先报道了改良根治术-保留皮肤的乳腺切除术(skin-sparing mastectomy, SSM)为后期的乳腺重建储备了足够的皮肤组织从而使后期的重建成为可能,而对于SSM手术的肿瘤复发风险,多项研究已显示,SSM的后续局部复发率与改良根治手术相似<sup>[3-5]</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)是对于SSM的进一步改良,是基于SSM术后约80%的患者重建NAC出现的各种不被接受的并发症形成的;NSM术后患者的良好评价和满意度均有积极报道<sup>[6-7]</sup>。目前,在NSM治疗中,有几个关键问题尚未达成统一共识,如患者适应证的选择,NSM术中或术后是否加用或联合局部放疗,NSM术式本身是否有进一步改进空间等,而这些问题最终指向的是保留NAC后的肿瘤复发的安全性即术后局部复发率问题。本文就放疗在NSM中的可能地位进行探讨。

## 1 放疗在NSM中的研究实践

NSM术式肿瘤安全性的基础为NAC无隐

匿性的肿瘤累及,然而,既往文献中所报道的NAC肿瘤的累及率为0%~58%,肿瘤累及率的差异与原发肿瘤大小、部位及腋淋巴结是否阳性等相关<sup>[8]</sup>。对于NSM病例选择的不肯定和对病患NAC是否肿瘤累及的不确定使学者们开始探讨NSM是否可以在术中和术后联合放疗。

### 1.1 外照射研究

外照射在NSM手术后的应用并不常见,文献报道的结合外照射的病例数较少,其中瑞典Karolinska研究所的Benediktsson等<sup>[9]</sup>于1988年—1994年前瞻性地入组了216例患者并行NSM手术治疗,其中73.6%为多发病灶,64.8%为T<sub>1</sub>病灶,33.8%为T<sub>2</sub>病灶,40%的患者淋巴结呈阳性。

经过中位随访时间13年后,研究结果显示,10年的总生存率达80.5%,中位局部复发时间为2.9年,其中局部复发时间小于3年的早期复发患者的OS明显低于复发时间大于3年的晚期复发患者。该研究中有47例患者接受了术后辅助放疗。接受放疗的患者中局部复发率为8.5%,而未接受放疗的患者局部复发率高达28.4%。该研究结果显示,局部放疗能降低局部复发率。

该研究对美容结果的讨论有限,所有病患均接受假体重建,作者指出在年龄相对大的患者中双侧乳腺的对称性比年轻患者好。

### 1.2 术中电子线放疗(Eliot)

在NSM与放疗的结合中,除了传统的外照射,意大利欧洲肿瘤研究所(Istituto Europeo di Oncologia, IEO)报道了针对NSM的特殊术中放疗技术,这个研究也是迄今为止报道病例数最多的NSM。

#### 1.2.1 手术放疗技术

该研究自2002年起入组病例,接受NSM的指征为无乳头回缩及溢血,冰冻病理提示NAC下无肿瘤累及,肿瘤距离乳头3 cm以上,腋下淋巴结阴性。采用的手术方式为皮下腺体切除

的乳腺切除手术, 保留3~5 mm皮肤厚度及皮下血管, 同时单独取乳头后方组织进行冰冻病理检查。如冰冻病理结果为阳性, 则切除NAC; 如冰冻病理结果为阴性, 则开始电子线术中放疗(electron intraoperative treatment, ELIOT)的步骤。具体放疗的靶区为NAC及外扩1 cm范围为计划放疗靶区, 放疗剂量为单次电子线16 Gy。基于Yarnold等<sup>[10]</sup>的START-pilot研究结果, 乳腺癌复发的放射生物学参数 $\alpha/\beta$ 值为4, 因此, 单次16 Gy剂量的治疗效果相当于常规放疗每次2 Gy、总剂量为40~45 Gy的疗效, 该剂量也是乳腺癌术后辅助放疗的标准剂量。

### 1.2.2 肿瘤控制效果

2012年, 有研究者报道了中位随访期为50个月的局部控制率等疗效<sup>[11]</sup>, 在772例浸润性肿瘤患者中, 乳腺内复发为3.6%, NAC复发率为0.8%; 在162例原位肿瘤患者中, 乳腺其他部位复发率为4.9%, NAC复发率为2.9%。总共934例患者中有861例接受放疗, 其中只有1.3%的患者出现NAC部位的复发。对复发高危因素的分析, 研究认为, 在浸润性肿瘤患者中的高危因素是肿瘤分级及HER-2状态, 但对于NAC复发高危因素则是EIC及雌激素受体状态等。

### 1.2.3 美容效果和并发症

75%~85%的患者对术后的美容效果评价为“好”或“满意”。该研究中感染和坏死的发生率为2%~10%, IEO中心分析了另外1 001例接受NSM及术中放疗患者NAC的坏死率<sup>[12]</sup>, NAC全部坏死率为3.5%(35例), 部分坏死率为5.5%(55例), 最终NAC因并发症而切除的患者为50例(5.5%)。

## 2 对于NSM联合放疗临床研究的再思考

以上两项临床研究是在NSM中为数不多的前瞻性探索研究, 尤其是IEO的研究设计可圈可点, 并且两项研究结果都提示了不管是术后放疗(瑞典研究)还是术中放疗(意大利研究), 联合NSM都能降低局部复发率。值得关注的是, 瑞典研究中术后患者入组放疗的指征并不很明确, 因此评价该研究中放疗是否能降低局部复发率仍需谨慎, 反而在对整组患者的局部复发部位的分析结果显示, 77%的患者的复发部位

为同侧象限, 此结果也提示了加强原病灶床区局部治疗的必要性。

对于IEO系列研究的解读就更需谨慎。Petit等<sup>[12]</sup>在随访26个月时对部分NAC术后石蜡阳性或切缘较近的患者进行了分析, 统计发现有79例患者NAC冰冻病理阴性, 而后期石蜡标本阳性, 另外有81例患者术中切缘近, 需2次手术切除才达到阴性, 总共160例患者在接受手术及放疗随访26个月后, 无一例出现局部复发。虽然此结果支持了术中放疗可能会杀灭手术中残留的亚临床病灶的可能, 但整个NSM联合术中放疗的系列研究中的患者是高度选择的, 以临床复发低危患者为主。在IEO同一研究中心的针对保乳术后患者瘤床区术中电子线加量的前瞻性临床研究中, 术中放疗组局部复发率并不理想<sup>[13]</sup>。自2001年起IEO进行保乳术后同期术中电子线放疗的研究, 共入组1 305例患者, 肿瘤大小均小于2.5 cm, 保乳术后随机分为术中电子线单次21 Gy放疗及术后全乳放疗及后期瘤床加量至60 Gy, 其中T<sub>1</sub>期患者占84%, ALN阴性患者占73%, 90%的患者ER为阳性。中位随访期5.8年后, 在原瘤床区域发生复发的概率, 术中放疗组(2.4%)显著大于术后全乳联合瘤床放疗组(0.4%)。对比此研究和NSM术中放疗的研究不难发现, 首先, 患者入组标准是有差异的; 其次, 术中放疗技术在目前是非主流的。总之, 即使在保乳治疗中, ELIOT的复发率也比常规放疗高, 而用ELIOT取代整个胸壁的照射及区域淋巴结的照射, 也是值得商榷的。

## 3 NSM治疗联合放疗与不放疗的疗效对比

放疗能否降低NSM局部复发率还需对比其他未联合放疗的NSM研究, 表1综述了不同NSM的研究的患者入组标准及局部复发情况。对比不同的研究可以发现, 多数研究对入组肿瘤的大小要求在3 cm以下, 肿瘤距乳头距离至少1 cm。Monhoz等<sup>[19]</sup>的研究要求肿瘤距乳头至少5 cm, 另外需要排除其他可能的NAC侵犯及皮肤侵犯的高危因素, 如无溢血/乳头回缩、非炎性乳癌等。类似标准的患者入组标准都是为了确保NSM手术后局部复发的安全性, 同时涉及放疗的研究对比于未放疗的研究, 局部复

发率相似，在这些背景的存在下，局部放疗在NSM中还有多大存在的价值，值得探讨。

#### 4 未来放疗与NSM整合的可能方式

从NSM的治疗原则出发，患者的选择和手术质控是整个治疗的关键。从本质上分析NSM术式，其实是为了后期重建而改良的乳腺全切除术，探讨放疗在NSM中的地位还需回归到乳腺癌切除术后辅助放疗的目的层面。

丹麦研究和加拿大温哥华研究在20世纪末已确立了在复发高危的乳腺癌患者中给予局部胸壁及区域淋巴结放疗后不仅能降低近2/3局部复发率，还能提高约10%的总生存率<sup>[21-23]</sup>。因此在复发高危患者如淋巴结转移数目较多及原发肿瘤病灶较大的患者中，根治术后推荐局部胸壁及区域淋巴结放疗。在这个前提下，将表1中放疗和不放疗的研究结果进行对比，如果NSM挑选的患者肿瘤足够小，距离乳头足够远，术中冰冻乳头下方组织无肿瘤累及，术中前哨淋巴结为阴性，复发低危的患者可能不需要术中放疗及术后放疗的参与；如果是复发高危的患者接受了NSM，如腋下淋巴结阳性数目大于等于4枚，肿块大于5 cm，则需要在术后行

局部胸壁、NAC及区域淋巴结的辅助放疗；在复发风险中危的患者中是否要联合放疗，以何种放疗方式介入，放疗的剂量确定等则需要更多的临床研究和数据来说明，有待后期更多的临床实践和探讨。

#### 5 总结

NSM手术是改良根治术后的一种改进，基于既往的临床研究，高危复发患者如淋巴结转移数大于等于4枚，或者肿块大于5 cm的患者需要接受术后辅助放疗。中危复发的患者(淋巴结1~3枚转移)是否接受放疗需要考虑复发风险以及放疗对美容效果等的影响。

NAC的术中电子线放疗常规应用于接受NSM手术的患者存在争议，特别是患者肿瘤足够小，距离乳头足够远，术中冰冻显示乳头下方组织无肿瘤累及，术中前哨淋巴结阴性的患者。但是对于乳头乳晕后方切缘假阴性或者近切缘的患者应该考虑给予局部放疗。单纯应用ELIOT技术在NSM手术后淋巴结有转移的患者中的价值还需要更长时间的随访或者前瞻性研究的支持。

表1 不同NSM的研究的患者入组标准及局部复发情况

Fig. 1 The enrolled standard of patients in different NSM studies and their local recurrence

Author	N	Radiotherapy/ n	Method	Follow-up (median) t/month	TNM stage	LR/%
Petit 2012 <sup>[11]</sup>	934	900	ELIOT(n=875) EBRT+/-ELIOT (n=25)	50	pT <sub>is</sub> -T <sub>3</sub> N(+), n=422	5.1
Benediktsson 2008 <sup>[9]</sup>	216	47	EBRT	156	pT <sub>is</sub> -T <sub>3</sub> N(+), n=87 Stage 0- III <sub>B</sub>	No radiotherapy/radiotherapy 20.8/8.5
Gerber 2009 <sup>[14]</sup>	60	16	EBRT	101	N(+), n=32 pT <sub>is</sub> -T <sub>1</sub>	11.7
Sacchini 2006 <sup>[15]</sup>	68	No	/	24.6	N(+), n=7	3
Boneti* 2011 <sup>[16]</sup>	293	22	EBRT	25.3-38.2	/	LRR: 4.7
Crowe 2008 <sup>[17]</sup>	58	N/A	/	41	N(+), n=10	1.7
Wijayanayagam 2008 <sup>[18]</sup>	35	N/A	/	-	T <sub>is</sub> or stage I - II	-
Munhoz 2013 <sup>[19]</sup>	106/158	N/A		65.6		3.7
Poruk 2015 <sup>[20]</sup>	130	36	EBRT	25.8	Stage 0- IV	0.8

\*: Skin-sparing mastectomy

#### [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] TOTH B A, LAPPERT P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning [J]. Plast Reconstr Surg, 1991, 87(6): 1048-1053.

[3] KROLL S S, KHOO A, SINGLETARY S E, et al. Local

- recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1999, 104(2): 421-425.
- [ 4 ] MEDINA-FRANCO H, VASCONEZ L O, FIX R J, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer [J]. *Ann Surg*, 2002, 235(6): 814-819.
- [ 5 ] SPIEGEL A J, BUTLER C E. Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2003, 111(2): 706-711.
- [ 6 ] 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.
- [ 7 ] 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.
- [ 8 ] CHUANG A P, SACCHINI V. Nipple sparing mastectomy: where are we now? [J]. *Surg Oncol*, 2008, 17(4): 261-266.
- [ 9 ] BENEDIKTSSON K P, PERBECK L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(2): 143-148.
- [ 10 ] YARNOLD J, ASHTON A, BLISS J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial [J]. *Radiother Oncol*, 2005, 75(1): 9-17.
- [ 11 ] PETIT J Y, VERONESI U, ORECCHIA R, et al. Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(8): 2053-2058.
- [ 12 ] PETIT J Y, VERONESI U, ORECCHIA R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative 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.
- [ 13 ] VERONESI U, ORECCHIA R, MAISONNEUVE P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13): 1269-1277.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] SACCHINI V, PINOTTI J A, BARROS A C, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? [J]. *J Am Coll Surg*, 2006, 203(5): 704-714.
- [ 16 ] BONETI C, YUEN J, SANTIAGO C, et al. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction [J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(4): 686-693.
- [ 17 ] CROWE J P, PATRICK R J, YETMAN R J, et al. Nipple-sparing mastectomy update: one hundred forty-nine procedures and clinical outcomes [J]. *Arch Surg*, 2008, 143(11): 1106-1110.
- [ 18 ] WIJAYANAYAGAM A, KUMAR A S, FOSTER R D, et al. Optimizing the total skin-sparing mastectomy [J]. *Arch Surg*, 2008, 143(1): 38-45.
- [ 19 ] MUNHOZ A M, MONTAG E, GEMPERLI R. Oncoplastic breast surgery: indications, techniques and perspectives [J]. *Gland Surg*, 2013, 2(3): 143-157.
- [ 20 ] PORUK K E, YING J, CHIDESTER J R, et al. Breast cancer recurrence after nipple-sparing mastectomy: one institution's experience [J]. *Am J Surg*, 2015, 209(1): 212-217.
- [ 21 ] OVERGAARD M, JENSEN M B, OVERGAARD J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial [J]. *Lancet*, 1999, 353(9165): 1641-1648.
- [ 22 ] OVERGAARD M, HANSEN P S, OVERGAARD J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(14): 949-955.
- [ 23 ] RAGAZ J, OLIVOTTO I A, SPINELLI J J, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(2): 116-126.

( 收稿日期: 2015-01-02 )