

การรักษาแบบก้าวหน้า ในมะเร็งเต้านม: การตัดเต้านมแบบสงวนหัวนม และลานนม (modern treatment in breast cancer: nipple-sparing mastectomy)

สุกัญญา ศรีอัษฎาพร

บทนำ

การพัฒนาการรักษามะเร็งเต้านมจากอดีตถึงปัจจุบันมีความเปลี่ยนแปลงของการรักษาทั้งด้าน systemic treatment คือการมีความรู้ระดับ molecular มีความเข้าใจการดำเนินของโรคมมากขึ้น มีการพัฒนายาใหม่ ๆ ที่เฉพาะเจาะจงขึ้น มีประสิทธิภาพขึ้นทั้งในแง่ hormonal therapy, chemotherapy, targeted therapy และที่ยังมีการพัฒนาเพื่อหวังผลทาง clinic คือ immunotherapy การรักษาเฉพาะที่ได้แก่ radiotherapy ก็มีการพัฒนา technique ใหม่ ๆ ที่ลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่น ลดระยะเวลาการรับ radiotherapy อย่างไรก็ตาม การรักษาหลักสำหรับมะเร็งเต้านมคือการผ่าตัด ความเปลี่ยนแปลงด้านการรักษาอื่นมีผลต่อการพัฒนาวิธีการผ่าตัดในอดีต เมื่อไม่มี adjuvant treatment มีเพียงการผ่าตัดขอบเขตการผ่าตัดจึงมากเมื่อเทียบกับปัจจุบัน คือการทำ radical mastectomy แม้ว่าทำการผ่าตัดที่คาดหวังว่าจะไม่เกิดโรครื้อ ก็ยังพบว่าการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และแพร่กระจาย ทำให้มีการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค การเริ่มมี systemic treatment ทั้ง hormonal และ chemotherapy ร่วมกับมีการใช้ mammography ในการ screening breast cancer ทำให้พบมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นมากขึ้น จึงมีการศึกษาการทำ breast-conserving surgery (BCT) ในช่วงปี ค.ศ. 1970⁽¹⁻³⁾ เป็นต้นมาจนเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยบางอย่างที่ยังคงมีการพัฒนาเป็นการทำ skin-sparing mastectomy

(SSM) ในปี ค.ศ. 1991⁽⁴⁾ เนื่องจากความต้องการผู้ป่วยบางรายซึ่งอยากมีเต้านม แต่ไม่ต้องการ radiotherapy มีความกังวลการกลับเป็นซ้ำถ้าทำ BCT เมื่อมีการทำ SSM เป็นระยะเวลาที่พบว่า มีโอกาสเกิดเป็นซ้ำน้อยกว่ากับการทำ total mastectomy (TM) ในช่วงต้น ค.ศ. 2000 เริ่มมีการทำ nipple-sparing mastectomy มากขึ้น โดยมีข้อดีคือได้ cosmetic ที่ดีกว่า แต่ยังมีข้อสงสัยในการเลือกผู้ป่วย เทคนิคการทำ ผลข้างเคียง และการกลับเป็นซ้ำ

การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อทำ NSM

ผู้ป่วยที่เหมาะสมในการทำ NSM คือ ผู้ป่วยที่มีโอกาสพบเซลล์มะเร็งใน nipple areolar complex (NAC) น้อย (NAC+) จึงจำเป็นต้องรู้ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC involvement (NAC+) ซึ่งโอกาสพบ NAC+ แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาขึ้นอยู่กับวิธีการตัดชิ้นเนื้อ ระดับความลึกของการตัดชิ้นเนื้อจากผิวหนัง การพบ NAC+ โดยทั่วไปเกิดจาก direct extension จาก primary tumor, dissemination จาก duct, malignant change ใน NAC ซึ่งลักษณะการพบเซลล์มะเร็ง อาจพบใน duct, stroma, lymphatic vessels หรือพบร่วมกัน

Wertheim และ Ozzello⁽⁵⁾ ศึกษาการพบ NAC ใน 1,000 mastectomy specimens โดยจัดทำ longitudinal section ที่ apex ของ nipple เพื่อดู Paget's disease และ horizontal section ใน nipple พบว่าร้อยละ 23.4 NAC+ พบ Paget's disease ร้อยละ 1.8 ลักษณะที่พบ NAC+ คือ Paget's disease, carcinoma ใน ducts, stromal infiltration, lymphatic emboli โดย 58 ใน 234 รายพบมากกว่า 1 ลักษณะ โดยพบว่า gross pathology ปกติมี NAC+ ร้อยละ 16.1 ใน flat nipple พบมากกว่าคือร้อยละ 26.9 โดยพบว่า NAC+ บริเวณฐานร้อยละ 66.4 พบทุกระดับร้อยละ 33.6 ในกลุ่มที่ NAC+ พบว่า gross pathology ปกติร้อยละ 58 ลักษณะที่ผิดปกติ gross pathology คือ nipple retraction พบว่า NAC+ ร้อยละ 46.5, deformed nipple พบ NAC+ ร้อยละ 76.9, crusting และ discoloration พบ NAC+ ร้อยละ 100

ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ ขนาดก้อน (T) ขนาด 0.3-1 ซม. NAC+ ร้อยละ 13.8 T1 พบร้อยละ 17.6 T2 พบร้อยละ 21.1 T3 พบร้อยละ 46.5 ตำแหน่ง index tumor central พบ NAC+ ร้อยละ 53.5 peripheral location พบร้อยละ 16.9 multicentric cancer (MC) พบร้อยละ 25 ชนิดของ index tumor พบว่า DCIS พบ NAC+ มากที่สุด คือ ร้อยละ 38.5 IDC พบร้อยละ 24.5 ILC พบร้อยละ 19.2 lymph node involvement (LN+) พบ NAC+ ร้อยละ 33.4 LN- พบ NAC+ ร้อยละ 9.7 นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่มี NAC+ พบ LN+ มากกว่ากลุ่มที่ NAC- คือ ร้อยละ 79.5 และ ร้อยละ 45.4 ตามลำดับ

van Geel และ Menon⁽⁶⁾ ทำการตรวจ nipple 33 รายโดย cross section 3 ระดับ แต่ละระดับ (บน กลาง ฐาน) ตัด 3 parafin sections รวมเป็น 9 parafin sections ตรวจพบ NAC+ ร้อยละ 58 โดยร้อยละ 89 เป็น DCIS ร้อยละ 31.5 พบ tumor ทุกระดับ พบเพียงด้านบนร้อยละ 39 ถ้าตรวจไม่พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย NAC+ ร้อยละ 55 ถ้ามีความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย NAC+ ร้อยละ 75 MC พบ NAC+ ร้อยละ 62 UF พบร้อยละ 50 ขนาดมากกว่า 5 ซม. หรือน้อยกว่า 5 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 50 และร้อยละ 60 ตามลำดับ

Luttges และคณะ⁽⁷⁾ ศึกษาการพบ NAC+ จาก mastectomy 166 ราย พบ NAC+ ร้อยละ 38 โดยกลุ่มที่พบ tumor ร้อยละ 42 เป็น retromamillary ducts, stroma และ lymphagiosis carcinomatosa ร้อยละ 29 และ Paget's disease ร้อยละ 28 ในกลุ่มที่ตรวจพบ NAC+ ไม่มีความผิดปกติจากการตรวจร่างกายและ mammography ร้อยละ 65 ในคนที่มี retracted nipple พบ NAC+ ร้อยละ 95 โดยพบว่าอายุน้อยกว่า 65 ปีพบ NAC+ ร้อยละ 33 อายุมากกว่า 65 ปีพบ NAC+ ร้อยละ 45 ขนาดก้อนก็มีผลต่อการพบ NAC+ โดย T1 พบร้อยละ 27, T2 พบร้อยละ 46, T3 พบร้อยละ 73 การพบ LN+ เพิ่มโอกาสพบ NAC+ โดย N1 และ N2 พบ NAC+ ไม่แตกต่างกัน N0 พบร้อยละ 25, N1 ร้อยละ 54, N2 ร้อยละ 58 ระยะระหว่างก้อนและ nipple (tumor nipple distance, TND) ก็มีผลต่อ NAC+ โดยพบว่าถ้า TND ติดกันคือ 0 ซม. พบ TND ร้อยละ 100, 0-1 ซม. พบร้อยละ 87, 1-2 ซม. พบร้อยละ 36, 2-3 ซม. พบร้อยละ 13, 3-4 ซม. พบร้อยละ 39, มากกว่า 4 ซม. พบร้อยละ 15 ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ การพบ LCIS ร่วมด้วย พบ NAC+ ร้อยละ 100 การพบ ADH, ALH ในบริเวณอื่น พบ NAC+ ร้อยละ 64, MC พบ NAC+ ร้อยละ 69, LVI พบร้อยละ 47

Simmons และคณะ⁽⁸⁾ ศึกษาการพบ NAC+ จากการทำ SSMS, non-SSMS 217 ราย พบ NAC ร้อยละ 10.6 จำแนกตามขนาดก้อนคือ 1 ซม. พบร้อยละ 97.5, 1-2 ซม. พบร้อยละ 11.9, 2-4 ซม. พบร้อยละ 4.5, ขนาดมากกว่า 4 ซม. พบร้อยละ 18.2 ปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญ คือ ตำแหน่งก้อน central, retroareolar หรือ MC พบ NAC+ ร้อยละ 27.3 ตำแหน่งอื่น UF พบร้อยละ 6.4 โดยพบว่า areolar involvement พบเพียงร้อยละ 0.9 ซึ่งพบในระยะที่ 3 ขนาดมากกว่า 5 ซม. อยู่ central หรือ retroareolar และ MC

โอกาสการพบ NAC+ ที่แตกต่างกันขึ้นกับการเลือกศึกษาในกลุ่มที่มีความผิดปกติจากการตรวจร่างกายรวมกับกลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติ จึงไม่ได้แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการพบ NAC+ ในกลุ่มที่ไม่มีอาการโดยตรง หลายการศึกษาที่เลือกเฉพาะกลุ่มที่ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ Morimoto⁽⁹⁾ ศึกษาในรายที่ตรวจร่างกาย NAC ปกติ 141 ราย พบว่า NAC+ จาก pathology ร้อยละ 31 โดยพบเป็น intraductal growth ร้อยละ 82, stromal invasion ร้อยละ 7 และพบทั้ง 2 แบบร้อยละ 11 โดย index tumor ชนิด DCIS เป็นความผิดปกติที่พบ NAC+ มากที่สุด คือ ร้อยละ 80 พบว่า 44 รายที่พบ NAC+ ร้อยละ 20 ตรวจพบบริเวณ nipple ร้อยละ 64 พบ 1 ซม. ได้ nipple และร้อยละ 16 ตรวจพบ 1-2 ซม. ได้ nipple ขนาดของก้อนพบ NAC+ แตกต่างกัน ขนาดน้อยกว่า 1 ซม. พบร้อยละ 17, 1-2 ซม. พบร้อยละ 16, 2-5 ซม. พบร้อยละ 41, มากกว่า 5 ซม. พบร้อยละ 78, LN- พบร้อยละ 27, LN+ พบร้อยละ 40, TND มีผลต่อโอกาสการพบ NAC+ TND 0 ซม. พบร้อยละ 83, 0-1 ซม. พบร้อยละ 42, 1-2 ซม. พบร้อยละ 29, 2-3 ซม. พบร้อยละ 7%, 3-4 ซม. พบร้อยละ 27, มากกว่า 4 ซม. ไม่พบ NAC+

Laronga และคณะ⁽¹⁰⁾ ศึกษาการพบ NAC+ ใน 286 SSM โดยในรายที่ตรวจร่างกายผิดปกติ เช่น NAC มี induration, retraction, fixation, ulceration หรือ discharge จะไม่รวมในการศึกษาทำ vertical-section ของ NAC พบว่า NAC+ ร้อยละ 5.6 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญคือ ตำแหน่ง subareolar หรือ MC พบ NAC+ ร้อยละ 68.8 และ LN+ พบ NAC+ ร้อยละ 56.3

Brachtel และคณะ⁽¹¹⁾ ทำการศึกษา 232 mastectomy specimens ในรายที่ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ โดยทำ coronal section ในระดับความลึกอย่างน้อย 0.5 ซม. จากผิวหนัง โดยศึกษาบริเวณ

ฐานและด้านบนของ nipple พบ NAC+ ร้อยละ 21 ปัจจัยที่มีผลได้แก่ ขนาด T1 พบร้อยละ 16 T2 พบร้อยละ 36 N0 พบร้อยละ 17 N1 พบร้อยละ 30 N2-3 พบร้อยละ 41 มี LVI พบ NAC+ ร้อยละ 33 ไม่มี LVI พบร้อยละ 18 TND มากกว่า 4 ซม. พบร้อยละ 10 TND ไม่มากกว่า 4 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 30 index tumor ชนิด IDC ร่วมกับ DCIS พบ NAC+ ร้อยละ 28 เทียบกับ IDC ร้อยละ 11 subtype HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 47 เทียบกับ HER2- พบร้อยละ 19 โดย multivariate logistic regressive analysis พบว่าขนาด TND และ HER2+ มีผลต่อการพบ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนใหญ่ความผิดปกติที่พบใน NAC คือ DCIS พบร้อยละ 62 นอกจากนี้การพบ LVI ใน NAC มักพบร่วมกับ LVI บริเวณอื่นในเต้านม การตรวจพบ retroareolar ปกติพบความผิดปกติบริเวณ nipple ได้ถึงร้อยละ 18

Anderson และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาการพบ NAC+ โดยทำ horizontal section ทุก 3 มม. ที่ความลึก 1 ซม. ได้ areolar บริเวณส่วนบนของ nipple ทำ vertical section โดยมี 14 parafin sections พบ NAC+ ร้อยละ 50 พบ nipple involvement ไม่มี areolar involvement ร้อยละ 25 ร้อยละ 47.5 พบบริเวณ nipple และภายใน 6-7 มม. subareolar เมื่อแยกเฉพาะตำแหน่งที่ไม่ใช่ central ขนาดน้อยกว่า 3 ซม. ตรวจร่างกายปกติ พบ NAC+ ร้อยละ 38.8 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ ขนาดก่อนน้อยกว่า 2 ซม. พบร้อยละ 56.5 2-4 ซม. พบร้อยละ 33.3 มากกว่า 4 ซม. พบร้อยละ 100 ตำแหน่ง central พบร้อยละ 85.7 บริเวณอื่นพบร้อยละ 42.4

Fisher⁽¹³⁾ ศึกษา 1,000 mastectomy specimens พบ NAC+ ร้อยละ 11.1 พบ Paget's disease ร้อยละ 2.3 พบเป็น invasive ร้อยละ 52 โดยพบใน ducts ร้อยละ 36.4 lymphatic involvement ร้อยละ 28 พบทั้งใน duct และ lymphatic ducts และ epidermis ร้อยละ 10.3 ใน ducts และ lymphatic duct ร้อยละ 14 และ ducts และ epidermis ร้อยละ 11.2 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ การพบ skin involvement เหนือก้อน perineural extension, LVI, DCIS, LN+ มากกว่า 3, ขนาดก้อนมากกว่า 4 ซม. papillary lesion, MC และตำแหน่ง central

Lagios⁽¹⁴⁾ ศึกษา 149 mastectomy specimens โดยทำ section ทุก 2.5 มม. ศึกษา NAC และ subareolar ลึก 4 มม. โดยการใช้ radiography ร่วมด้วยเพื่อวัดระยะ TND พบว่า NAC+ ร้อยละ 30.2 โดยพบเป็น invasive ร้อยละ 14.7 noninvasive ร้อยละ 15.4 และแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ TND 0-2.5 ซม. และ TND มากกว่า 2.5 ซม. โดยพบว่า invasive NAC involvement ร้อยละ 95.4 พบภายใน TND น้อยกว่า 2.5 ซม. แต่ในกลุ่ม noninvasive พบว่า TND ไม่มีผล คือ พบร้อยละ 58.5 เมื่อ TND น้อยกว่า 2.5 ซม. และร้อยละ 43.5 เมื่อ TND มากกว่า 2.5 ซม. นอกจาก TND แล้ว tumor grade ก็มีผลต่อการพบ invasive NAC โดยพบ index tumor grade 3 ร้อยละ 68 ใน noninvasive NAC พบร้อยละ 21 การพบ LN+ มีผลต่อ NAC+ โดยพบว่า LN+ พบ NAC+ ร้อยละ 56 เทียบกับร้อยละ 31 ในกลุ่มที่ LN- ในทางกลับกัน กลุ่มที่ invasive NAC พบ LN+ ร้อยละ 72 noninvasive NAC พบ LN+ ร้อยละ 43 กลุ่มที่ NAC ปกติ LN+ ร้อยละ 31 ขนาดของก้อนก็แตกต่างกัน ในกลุ่มที่พบ invasive NAC ขนาดเฉลี่ย 3.5 ซม. กลุ่ม noninvasive และ NAC ปกติขนาดไม่แตกต่างกัน คือ 1.9 ซม. ในกลุ่มที่ NAC+ ตรวจพบความผิดปกติ NAC ร้อยละ 26.6 โดยพบ fixed หรือ indurated NAC ร้อยละ 92, crusted NAC ร้อยละ 8 ทั้งหมดตรวจพบ NAC+ ในกลุ่ม invasive NAC พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายร้อยละ 50 กลุ่ม noninvasive NAC

พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายร้อยละ 4.3 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ ขนาดก้อนมากกว่า 2 ซม. tumor grade 3, LN+ และตรวจร่างกายพบความผิดปกติของ NAC ในกลุ่ม noninvasive NAC ไม่มีปัจจัยใดช่วยในการแยกจากกลุ่ม NAC ปกติ ทำให้ยากต่อการเลือกผู้ป่วยที่จะไม่มี noninvasive NAC+ ซึ่งอาจทิ้งรอยโรคที่เป็น noninvasive NAC ไว้ถ้าไม่ทำการตัดชิ้นเนื้อ NAC ไปตรวจพิสูจน์

การศึกษาทางพยาธิวิทยาเพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ NAC+ ช่วยในการเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิด NAC+ น้อย การประเมินก่อนผ่าตัดด้วยการตรวจร่างกายมีส่วนช่วยถ้าพบความผิดปกติ แต่ในกลุ่มที่ตรวจร่างกายปกติยังพบ NAC+ การประเมินด้วยการตรวจทางรังสีวินิจฉัยก่อนผ่าตัดช่วยบอกโอกาสการพบ NAC+ ก่อนผ่าตัดได้

Wang และคณะ⁽¹⁵⁾ ศึกษา 787 mastectomy specimens โดยทำ vertical section ระยะ 2-3 มม. พบ NAC+ ร้อยละ 9.5 โดยพบความผิดปกติจาก gross ร้อยละ 28 ตรวจพบจากการตรวจร่างกายเพียงร้อยละ 9.3 โดยทั้งหมดเป็น Paget's disease ในกลุ่มที่ NAC+ พบ Paget's disease มากที่สุดคือร้อยละ 33, DCIS ร้อยละ 23, IDC ร้อยละ 20, LCIS ร้อยละ 15 Paget's disease ตรวจพบจากการตรวจร่างกายน้อยกว่าหนึ่งในสาม ตรวจพบโดย gross pathology ร้อยละ 50 ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ การพบ index lesion ในที่ quadrant ถ้าพบ 1 lesion NAC+ ร้อยละ 4, 2 quadrants พบร้อยละ 9, 3 quadrants พบร้อยละ 10, 4 quadrants พบร้อยละ 34, central พบร้อยละ 21 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ขนาดก้อนที่น้อยกว่า 5 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 7 มากกว่า 5 ซม. พบร้อยละ 20 grade 1 พบ NAC+ ร้อยละ 4 grade 2 พบร้อยละ 9 grade 3 พบร้อยละ 14, HER2(-) พบ NAC+ ร้อยละ 7 HER2(+) พบร้อยละ 18 การพบการแพร่กระจายต่อมน้ำเหลืองก็มีผล โดย LN(-) พบ NAC+ ร้อยละ 8 LN(+) พบ ร้อยละ 14 นอกจากนี้ได้ทำ model ช่วยในการประเมินโอกาสการพบ NAC+ ถ้าพบ index tumor 1 quadrant เป็น grade 1 และ HER2(-) โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 1.7 ถ้าพบ index tumor 2, 3 quadrants grade 3 HER2(+) โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 20 ถ้าพบ 4 quadrants grade 3 และ HER2(+) โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 66.3 ถ้าตำแหน่ง central grade3 HER2(+) โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 41.5

จากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าการตรวจพบ NAC+ แตกต่างกัน โดยทั่วไปพบได้ ร้อยละ 5.6-58 เมื่อพิจารณาเฉพาะรายงานที่ศึกษาเฉพาะกรณีที่ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายจะพบ NAC+ ร้อยละ 5.6-31 ในกรณีที่ gross pathology ปกติพบ NAC+ ร้อยละ 16.1⁽⁵⁾ ซึ่งถ้าเป็น flat nipple แม้ว่า gross pathology ปกติจะพบ NAC+ ร้อยละ 26.9 ถ้าตรวจร่างกายปกติพบ NAC+ ร้อยละ 5.6-55^(5, 6, 9-11, 16) พบว่า NAC+ ส่วนใหญ่เป็น occult คือ ตรวจร่างกายหรือ gross pathology ปกติร้อยละ 58-84^(5-7, 17) NAC+ ตรวจพบความผิดปกติจาก gross pathology ร้อยละ 28-42^(5, 15, 17) พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายร้อยละ 9-50^(6, 7, 14, 15) การตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายในกรณีที่ NAC+ โดย invasive cancer พบได้มากกว่าการที่ NAC+ โดย noninvasive cancer คือร้อยละ 50 และร้อยละ 4.3 ตามลำดับ⁽¹⁴⁾ การตรวจร่างกายพบ NAC ผิดปกติตรวจพบ NAC+ ร้อยละ 46-100^(5-7, 14) ขึ้นกับลักษณะที่พบ nipple retraction พบ NAC+ ร้อยละ 46, 95^(5, 7), deformed nipple พบ NAC+ ร้อยละ 76.9⁽⁵⁾, inversion fixation หรือ induration พบ NAC+ ร้อยละ 96-100^(5, 17) ถ้าพบ crusting หรือ discoloration พบ NAC+ ร้อยละ 100^(5, 14) ซึ่งส่วนใหญ่เป็น Paget's disease (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. การตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ nipple areolar complex (NAC+) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

การศึกษา	จำนวน (ราย)	วิธีการตรวจ	NAC+ (ร้อยละ)	Top nipple+ (ร้อยละ)	Gross/clinical-NAC+ (ร้อยละ)	Gross/clinical+NAC+ (ร้อยละ)	NAC+ gross/clinical (ร้อยละ)
Wertheim ⁽⁵⁾	1,000	Longitudinal apex transverse base	23.4	33.6	16.1 (gross)	46-100 (gross)	58 (gross)
Van Geel ⁽⁶⁾	33	Gross section (top, mid, base)	58	39	55 (clinical)	75 (clinical)	
Luttge ⁽⁷⁾	166		38			95 (clinical)	65
Lajos ⁽¹⁴⁾	149		30.2			92-100	73
Kryvenko ⁽²²⁾	90	Horizontal base vertical top	18		5	76	
Santini ⁽¹⁷⁾	1,291		12				66 (gross)
Wang ⁽¹⁵⁾	787	Vertical section	9.5				72
Morimoto ⁽⁹⁾	141		31	20	31		
Laronga ⁽¹⁰⁾	286	Vertical section	5.6		5.6		
Brachte ⁽¹¹⁾	232	Coronal (+0.5 cm subareolar)	21	18	21		
Anderson ⁽¹²⁾	40	Horizontal base+1 cm subareolar vertical top	50	25	50		

ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ได้แก่ขนาด โดยพบว่า ขนาดน้อยกว่า 1 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 9-17^(5, 8, 9) น้อยกว่า 2 ซม. พบร้อยละ 16-56.5^(7, 9, 11, 12) ขนาด 2-5 ซม. พบร้อยละ 20-46^(5, 7, 9, 11), ขนาดมากกว่า 5 ซม. พบร้อยละ 20-100^(5, 7, 9, 12, 15) การพบ LN+ พบ NAC+ ร้อยละ 14-69^(5, 7, 9-11, 14, 15) ถ้า LN- พบ NAC+ ร้อยละ 8-31^(5, 7, 9, 11, 14, 15) ในทางกลับกันการพบ NAC+ บ่งบอกความรุนแรงของโรคคือพบ LN+ ร่วมด้วย ร้อยละ 72-80^(5, 14) ในกรณีที่ NAC- พบ LN+ ร้อยละ 31-45^(5, 14)

ตำแหน่งของ index tumor มีผลต่อการตรวจพบ NAC+ โดยพบว่า tumor nipple distant (TND) ถ้า 0 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 83, 100^(7, 9) 0-1 ซม. พบร้อยละ 42, 87^(7, 9) 1-2 ซม. พบร้อยละ 29, 36^(7, 9) 2-3 ซม. พบร้อยละ 7, 13^(7, 9) 3-4 ซม. พบร้อยละ 27, 39^(7, 9) มากกว่า 4 ซม. พบ NAC+ ร้อยละ 0-15^(7, 9, 11)

การตรวจพบ index tumor มากกว่า 1 quadrant (multicentric, MC) พบ NAC+ ร้อยละ 25-69^(5-7, 10, 15) ถ้าพบ index tumor เพียงที่เดียว (unifocal, UF) พบ NAC+ ร้อยละ 4-6.4^(8, 15)

การตรวจพบ lymphovascular invasion (LVI) พบว่า NAC+ ร้อยละ 33-83^(5, 7, 11) ถ้า LVI- พบ NAC+ ร้อยละ 18⁽¹¹⁾ การตรวจพบ ADH, ALH ร่วมด้วยจะพบ NAC+ ถึงร้อยละ 64⁽⁷⁾ การพบ EIC พบ NAC+ ร้อยละ 50⁽¹⁶⁾ micropapillary DCIS พบ NAC+ ร้อยละ 50⁽¹⁶⁾

การศึกษาในช่วงที่มีการตรวจ HER2 พบว่าการมี HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 18-47^(11, 15) ถ้า HER2- พบ NAC+ ร้อยละ 7-19^(11, 15) ปัจจัยอื่นที่อาจมีความขัดแย้งกันในแต่ละการศึกษาได้แก่อายุ บางรายงานพบว่าอายุมากกว่า 65 ปีพบ NAC+ มากกว่าอายุน้อยกว่า 65 ปีคือ ร้อยละ 45, ร้อยละ 33 ตามลำดับ⁽⁷⁾ บางรายงานพบว่าอายุน้อยกว่า 50 ปีพบ NAC+ มากกว่าอายุมากกว่า 50 ปี คือพบ NAC+ ร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 17.5⁽¹⁶⁾

การตรวจพบ NAC+ ส่วนใหญ่เป็น DCIS คือพบร้อยละ 39-89^(5, 6, 9, 11, 14) ประมาณร้อยละ 20-24 เป็น IDC, ILC⁽⁵⁾ ลักษณะที่พบใน NAC มีทั้ง duct extension ร้อยละ 31-82^(5, 7, 9, 13) พบใน stroma ร้อยละ 7-75^(5, 7, 9) lymphatic emboli ร้อยละ 15-28^(5, 13) พบร่วมกันหลายลักษณะร้อยละ 11-36^(5, 9, 13) พบเป็น Paget's disease ร้อยละ 7-28^(5, 7)

การตรวจพบ noninvasive cancer บริเวณ NAC ไม่มีปัจจัยใดช่วยแยกจาก NAC ปกติ แต่ถ้าพบ invasive cancer บริเวณ NAC มีปัจจัยช่วยแยกจาก NAC ปกติ คือ ขนาดเฉลี่ย 3.5 ซม. เทียบกับ noninvasive NAC+ และ NAC ปกติคือขนาด 1.9 ซม. grade 3 พบใน invasive NAC ร้อยละ 68 พบใน noninvasive ร้อยละ 21 TND ในกลุ่ม invasive NAC พบว่าร้อยละ 95.4 พบภายใน 2.5 ซม. แต่ noninvasive พบภายใน 2.5 ซม. ร้อยละ 58.5 ถ้า index tumor มากกว่า 2.5 ซม. ก็ยังพบ noninvasive NAC ได้ถึงร้อยละ 43.5 นอกจากนี้ invasive NAC ยังตรวจร่างกายพบ NAC ผิดปกติถึงร้อยละ 50 เทียบกับ noninvasive NAC พบร้อยละ 4.3 ดังนั้นปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อ NAC อาจไม่สามารถประเมิน noninvasive NAC ได้⁽¹⁴⁾ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ nipple areolar complex (NAC+)^(5-12, 14-16)

ปัจจัย	โอกาสพบ NAC+ (ร้อยละ)
T	<1 ซม. ร้อยละ 9-17, <2 ซม. ร้อยละ 15-56, 2-5 ซม. ร้อยละ 20-46, >5 ซม. ร้อยละ 20-100
LN+	ร้อยละ 14-69
LN-	ร้อยละ 8-31
TND	0 ซม. ร้อยละ 83-100, 0-1 ซม. ร้อยละ 42-87, 1-2 ซม. ร้อยละ 29-36, 2-4 ซม. ร้อยละ 7-39, >4 ซม. ร้อยละ 0-15
MC	ร้อยละ 25-69
UF	ร้อยละ 4-6.4
LVI+	ร้อยละ 33-83
LVI-	ร้อยละ 18
IDC+DCIS	ร้อยละ 50
IDC	ร้อยละ 25
HER2+	ร้อยละ 47
HER2-	ร้อยละ 19

เมื่อพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อ NAC+ มีการศึกษาที่ช่วยเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาส NAC+ น้อยได้แก่ UF, grade 1, HER2- พบ NAC+ ร้อยละ 1.7 การพบ index tumor 2-3 quadrant ร่วมกับ grade 3, HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 20 การพบ central lesion grade 3 HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 41.5 ถ้าพบ 4 quadrants grade 3 HER2+ พบ NAC+ ร้อยละ 66.3⁽¹⁵⁾

Rusby⁽¹⁸⁾ และคณะใช้ขนาดและ TND ใน model เพื่อประเมินโอกาสตรวจพบ NAC+ ซึ่งโอกาส NAC+ ในแต่ละกราฟต่างกันร้อยละ 10 เช่นขนาด 1.3 ซม. TND 5.4 ซม. โอกาส NAC+ ร้อยละ 10 ขนาด 7.1 ซม. TND 1.4 ซม. NAC+ ร้อยละ 64 โดยสามารถเข้าโปรแกรมคำนวณที่ <http://www.cancermath.net>

Gulben⁽¹⁹⁾ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ตำแหน่ง ถ้า central เทียบกับ peripheral HR 7.5, LN+ มากกว่า 9 เทียบกับ LN+ น้อยกว่า 10 HR 2.9 และถ้าพบ LVI HR 3.5 โดยเมื่อใช้ 3 ปัจจัยมาพิจารณาถ้ามี 2 ถึง 3 ปัจจัยมีโอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 50 ถ้าไม่พบปัจจัยใดเลยหรือมีเพียง 1 ปัจจัย โอกาสพบ NAC+ ร้อยละ 8.1

Seki⁽²⁰⁾ ศึกษาปัจจัยที่พบ NAC+ ใน 168 รายที่ทำ NSM หรือ SSM ทำ intraoperative frozen section และไม่เก็บ NAC ถ้าตรวจพบ NAC พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญคือ ขนาดก้อน ≥ 4 ซม. MRI TND น้อยกว่า 1 ซม. MMG TND น้อยกว่า 1 ซม. MRI enhancement ของ NAC โดย MRI ตำแหน่งใต้ NAC MC/MF clinical LN+ intraoperative sub-nipple biopsy vascular invasion และ pathologic LN+ โดยใช้ 7 ปัจจัยแรกที่สามารถประเมินได้ก่อนผ่าตัดในการทำ NAC involvement predictive index (NACPI) โดยให้ 1 คะแนนต่อแต่ละปัจจัย และจัด 0-3 คะแนนเป็น low risk ให้ 4 คะแนนเป็น intermediate risk 5-7 คะแนนเป็น high risk จากการติดตาม NACPI พบว่าร้อยละ 84.5 เป็นกลุ่ม low risk ร้อยละ 9.5 เป็น intermediate risk และร้อยละ 6 เป็น high risk และพบว่า NAC+ ร้อยละ 3.5 ในกลุ่ม low risk ร้อยละ 68.7 ใน intermediate risk และร้อยละ 90 ในกลุ่ม high risk โดยมีความไว ร้อยละ 80 ความจำเพาะร้อยละ 95.8 PPV ร้อยละ 76.9 NPV ร้อยละ 96.5 เมื่อเทียบกับการประเมินโดยไม่ใช้ NACPI มีความไวในการประเมิน NAC+ ร้อยละ 40 ความจำเพาะร้อยละ 93 PPV ร้อยละ 50 NPV ร้อยละ 89.9 และแนะนำว่า ถ้าประเมินเป็นกลุ่ม low risk แนะนำทำ NSM ถ้าเป็นกลุ่ม high risk ควรทำ SSM กลุ่ม intermediate ควรใช้ผลการทำ intraoperative frozen section ของ subareolar ในการพิจารณา แต่การประเมินด้วย NACPI ต้องทำ MRI ก่อนผ่าตัดทุกราย (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. แสดง models ในการประเมินโอกาสตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ nipple areolar complex (NAC+)⁽¹⁸⁻²⁰⁾

UF: unifocal, MC: multicentric

การศึกษา	ปัจจัย	โอกาส NAC+ (ร้อยละ)
Rusby	T, TND	T 1.3 ซม. TND 5.4 ซม. NAC+ ร้อยละ 10 T 7.1 ซม. TND 1.4 ซม. NAC+ ร้อยละ 64
Gulben	Central location, LN+, LVI+	0-1 ปัจจัย NAC+ ร้อยละ 8.1 2-3 ปัจจัย NAC+ ร้อยละ 50
Seki (NACPI)	T >4 ซม., TND <1 ซม. (MRI) TND <1 ซม. (MMG) NAC, subareolar enhancement (MRI) MC/MF, cLN+	0-3 ปัจจัย low risk NAC+ ร้อยละ 3.5 4 ปัจจัย intermediate risk NAC+ ร้อยละ 68.7 5-7 ปัจจัย high risk NAC+ ร้อยละ 90
Wang	UF/MC, grade, HER2	UF grade 1 HER2- NAC+ ร้อยละ 1.7 2-3 MC grade 3 HER2+ NAC+ ร้อยละ 20 Central grade 3 HER2+ NAC+ ร้อยละ 41.5 4 MC grade 3 HER2+ NAC+ ร้อยละ 66.3

การตรวจพบ NAC+ ที่แตกต่างกันขึ้นกับวิธีการตรวจทาง pathology บางรายงานบอกวิธีการตรวจ เช่น การทำ cross section nipple⁽⁶⁾, การทำ horizontal section บริเวณฐานและ vertical section บริเวณด้านบน⁽⁵⁾ การทำ horizontal section บริเวณฐานและ subareolar 1 ซม. vertical section บริเวณด้านบน^(12, 16) การทำเพียง vertical section⁽¹⁵⁾ และการทำ coronal section บริเวณ nipple และ 1 ซม. ได้ areolar⁽¹¹⁾ ซึ่งทำให้มีความละเอียดในการรายงานตำแหน่งที่พบ NAC+ โดยพบว่า NAC+ ด้านบนของ nipple ร้อยละ 11-68^(5, 6, 9, 11-13) 1 ซม. ได้ nipple ร้อยละ 64-66^(5, 9) 1-2 ซม. ได้ nipple ร้อยละ 16⁽⁹⁾ การตรวจ subareolar ปกติ แต่พบ NAC+ บริเวณด้านบน nipple พบได้ร้อยละ 18⁽¹¹⁾

แม้ว่าจะมีการศึกษา terminal duct tubular unit (TDLU) บริเวณ nipple, areolar เพื่อประเมินโอกาสการเกิดเป็นซ้ำบริเวณ NAC พบว่า TDLU พบบริเวณ nipple ร้อยละ 9-17^(13, 21-23) ดังนั้น แม้ว่าขณะผ่าตัดทำการตรวจ frozen section บริเวณ subareolar ปกติควรผ่าตัด nipple core ออกด้วยเพื่อไม่ให้หลงเหลือ TDLU ซึ่งมีโอกาสเกิดมะเร็งในภายหลัง

นอกจากการใช้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยามาประเมินการตรวจพบ NAC+ แล้ว ยังมีการใช้ mammography (MMG), ultrasonography (US) และ magnetic resonance imaging (MRI) มาพิจารณาเพื่อประเมินโอกาสการพบ NAC+ โดย Lim⁽²⁴⁾ และคณะทำการศึกษา mastectomy specimens โดยทำ sagittal section ของ NAC และศึกษาผลของ MMG, US และ MRI ในผู้ป่วย 156 ราย โดยแบ่งลักษณะการพบ NAC+ ใน US เป็น subareolar type, duct dilatation type และ invasion type พบว่า กลุ่มที่ NAC+ 29 รายพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับ NAC- โดยพบความไวในการพบ NAC+ ใน invasion type ร้อยละ 75.9 subareolar ร้อยละ 13.8 และ duct dilatation type ร้อยละ 10.3 การตรวจพบ periareolar thickening โดย MMG แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบร้อยละ 69 ใน NAC+ ร้อยละ 19.7 ใน NAC- ซึ่งความไวในการวินิจฉัย NAC+ ที่ร้อยละ 62 ความจำเพาะร้อยละ 80.3 การตรวจพบ continuous enhancement ระหว่าง tumor และ nipple พบร้อยละ 86.2 ใน NAC+ และร้อยละ 26.8 ใน NAC- มีความไวร้อยละ 86.2 ความจำเพาะร้อยละ 73.2 unilateral nipple enhancement มีความไวร้อยละ 86.2 ความจำเพาะร้อยละ 76.3 pattern ของ nipple enhancement ก็แตกต่างกัน โดย diffuse homogenous มีความไวร้อยละ 37.9 ความจำเพาะร้อยละ 97.6 focal enhancement มีความไวร้อยละ 24.1 ความจำเพาะร้อยละ 90.5 linear enhancement มีความไวร้อยละ 20.6 ความจำเพาะร้อยละ 83.4 diffuse heterogeneous มีความไวร้อยละ 13.7 ความจำเพาะร้อยละ 82.6 skin enhancement พบร้อยละ 31 ใน NAC+ ร้อยละ 11.2 ใน NAC- มีความไวที่ร้อยละ 31 ความจำเพาะร้อยละ 89.7 mean TND 0.2 ในกลุ่ม NAC+ 1.1 ซม. ในกลุ่ม NAC- เมื่อนำปัจจัยต่าง ๆ จากผลของ MMG, US, MRI มาทำ multivariate logistic regression analysis พบว่า invasion type ที่พบใน US มี odds ratio (OR) 4.635 short TND ใน MRI OR 0.208 unilateral enhancement OR 75.477 เป็นปัจจัยอิสระที่ประเมิน NAC+ ได้อย่างมีนัยสำคัญ

Byon⁽²⁵⁾ และคณะใช้ MRI ในการประเมินปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ ร่วมกับผลทางพยาธิวิทยา ในรายที่การตรวจร่างกายและ gross pathology ของ NAC ปกติ 466 รายที่ทำ mastectomy พบว่าขนาด

TND, LN+, LVI และ p53 mutation มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญต่อการเกิด NAC+ ในกลุ่มที่ NAC+ พบขนาดมากกว่า 2.2 ซม. ร้อยละ 66.7 เทียบกับร้อยละ 42.8 ในกลุ่มที่ NAC- TND น้อยกว่า 2 ซม. ร้อยละ 77.8 ในกลุ่ม NAC+ เทียบกับร้อยละ 47.7 ในกลุ่ม NAC- เมื่อทำการวิเคราะห์โดย multivariate มีเพียงขนาด และ TND ที่มีนัยสำคัญทางสถิติและทำการแบ่งเป็นกลุ่มโดยกลุ่มที่ 1 ขนาดน้อยกว่า 2.2 ซม. TND มากกว่า 2 ซม. กลุ่มที่ 2 ขนาดมากกว่า 2.2 ซม. TND มากกว่า 2 ซม. กลุ่มที่ 3 ขนาดน้อยกว่า 2.2 ซม. TND น้อยกว่า 2 ซม. กลุ่มที่ 4 ขนาดมากกว่า 2.2 ซม. TND น้อยกว่า 2 ซม. พบว่าโอกาสพบ NAC+ มากที่สุดในกลุ่มที่ 4 คือ OR 7.47 เทียบกับกลุ่มที่ 1 การใช้ MRI โดยประเมินด้วยขนาดและ TND ช่วยเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาสพบ NAC+ น้อยใช้เป็นข้อมูลก่อนผ่าตัด

Steen⁽²⁶⁾ ศึกษา NAC+ ในผู้ป่วย 71 ราย พบ NAC+ ร้อยละ 23.4 โดยพบว่าประวัติและการตรวจร่างกายที่พบความผิดปกติของ NAC มีความไวที่ร้อยละ 61 ความจำเพาะร้อยละ 92 PPV ร้อยละ 69 NPV ร้อยละ 89 MRI ความไวที่ร้อยละ 56 ความจำเพาะร้อยละ 95 PPV ร้อยละ 97 NPV ร้อยละ 88 เมื่อใช้ประวัติตรวจร่างกายและ MRI ความไวที่ร้อยละ 67 ความจำเพาะที่ร้อยละ 86 PPV ร้อยละ 60 NPV ร้อยละ 89

Liao⁽²⁷⁾ ศึกษา MRI เปรียบเทียบกับ histopathology ในผู้ป่วย 704 รายพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ NAC+ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ unilateral nipple enhancement OR 4.86 และ LN+ OR 2.43 โดย unilateral nipple enhancement มีความไวที่ร้อยละ 66.1 ความไว MRI ในการวินิจฉัย NAC+ คือ ร้อยละ 71.4 ความจำเพาะร้อยละ 81.6 PPV ร้อยละ 25.2 NPV ร้อยละ 97.6 accuracy ร้อยละ 80.8 แต่มี interobserver reliability ที่ต่ำ

Machida⁽²⁸⁾ และคณะศึกษาความผิดปกติที่ตรวจพบจาก MRI ที่บ่งบอกว่า NAC+ และเปรียบเทียบผลการอ่านระหว่างรังสีแพทย์ 2 คนใน 699 mastectomy specimens ที่มีการทำ MRI ก่อนผ่าตัด โดยเปรียบเทียบคนที่ NAC+ 51 รายและ NAC- 54 ราย พบว่าผลการอ่านที่สอดคล้องกัน คือ TND OR 0.93 และ 0.89 การพบ enhancement บริเวณ areolar OR 17.9 และ 24 จากการแปลผลของรังสีแพทย์ 2 คน การพบ unilateral enhancement OR 18.7 และ nonmass enhancement OR 4.2 มีความแตกต่างของการแปลผลที่มีความหมายของรังสีแพทย์ที่ 1 และ 2 เมื่อใช้ TND ที่ 0.5 ซม. เป็นเกณฑ์พบว่า PPV ร้อยละ 88.1 NPV ร้อยละ 77.8 ในรังสีแพทย์ที่ 1 และ PPV ร้อยละ 87 NPV ร้อยละ 81.4 ในรังสีแพทย์ที่ 2 ถ้าใช้ทั้ง TND ที่ 0.5 ซม. และ enhancement บริเวณ areolar เป็นเกณฑ์ได้ความไวที่ร้อยละ 80.4 ความจำเพาะที่ร้อยละ 88.9 สำหรับรังสีแพทย์ที่ 1 และ ความไวที่ร้อยละ 84.3 ความจำเพาะที่ร้อยละ 88.9 สำหรับรังสีแพทย์ที่ 2 ซึ่งแสดงว่า MRI สามารถใช้ในการประเมิน NAC+ ได้ ไม่ขึ้นกับผู้อ่าน

Mariscotti⁽²⁹⁾ ศึกษาการใช้ MRI ในการวินิจฉัย NAC+ ใน 200 รายที่ตรวจร่างกาย NAC ปกติพบ NAC+ ร้อยละ 35.5 ทุกรายทำ intraoperative frozen section NAC และ subareolar พบว่า TND เป็นปัจจัยที่ช่วยวินิจฉัย NAC+ ได้อย่างมีนัยสำคัญและมีความสอดคล้องกันของการแปลผลระหว่างรังสีแพทย์ 2 คน โดยพบว่า TND ที่ 1 ซม. วินิจฉัย NAC+ มีความไวที่ร้อยละ 82 ความจำเพาะร้อยละ 72 PPV ร้อยละ 84 NPV ร้อยละ 69 accuracy ร้อยละ 79 (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. การประเมินการตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ nipple areolar complex (NAC+) โดยการตรวจร่างกาย และ imaging

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, MMG: mammography, PE: physical examination, MRI: magnetic resonance imaging

การศึกษา	วิธีประเมิน	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	PPV (ร้อยละ)	NPV (ร้อยละ)	Accuracy (ร้อยละ)
Steen ⁽²⁶⁾	PE	61	92	69	89	
	PE+MRI	67	86	60	89	
Lim ⁽²⁴⁾	US (invasion type)	75.9	70.8			
	MMG (periareolar thickening)	62	80.3			
	MRI (unilateral enhancement)	86.2	76.3			
Liao ⁽²⁷⁾	MRI	71.4	81.6	25.2	97.6	80.8
Machida ⁽²⁸⁾	MRI (TND 0.5 cm., areolar enhancement)	80.4	88.9			
Mariscotti ⁽²⁹⁾	MRI (TND 1 cm.)	82	72	84	69	79

Bufl⁽³⁰⁾ ศึกษาการใช้ MRI ในการประเมิน TND และโอกาสการพบ NAC+ พบว่า TND ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ซม. เป็นปัจจัยเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติในการประเมิน NAC+ มี OR 10.48 มีความไวร้อยละ 79.1 ความจำเพาะร้อยละ 97.2 PPV ร้อยละ 89.5 NPV ร้อยละ 94 และ accuracy ร้อยละ 93.1

Ponzzone⁽³¹⁾ ศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อ NAC+ ใน 112 รายที่ทำ NSM พบว่า NAC+ ร้อยละ 27.7 เมื่อวัด TND โดย MRI ระยะน้อยกว่า 1 ซม. ความไวในการวินิจฉัย NAC+ ที่ร้อยละ 38.7 ความจำเพาะร้อยละ 85.8 เมื่อ TND น้อยกว่า 5 มม. ร่วมกับ NAC+ โดย intraoperative histology ความไวการพบ NAC+ คือ ร้อยละ 50 ความจำเพาะร้อยละ 96.2 PPV ร้อยละ 82.3 NPV ร้อยละ 84.4 accuracy ร้อยละ 84.1 ถ้าใช้เพียง intraoperative pathology sensitivity ร้อยละ 46.7

การศึกษาต่าง ๆ เพื่อหาปัจจัยในการประเมินโอกาส NAC+ เพื่อใช้ในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการทำ NSM ปัจจัยที่สามารถประเมินได้ก่อนผ่าตัดเช่น การตรวจร่างกาย US MMG MRI มีประโยชน์ในการแนะนำผู้ป่วยถึงโอกาสการเก็บ NAC อย่างไรก็ตามการประเมินก่อนผ่าตัดก็ยังไม่แม่นยำทั้งหมด การใช้ intraoperative assessment subareolar โดย frozen section (FS) ยังมีความสำคัญในการเก็บ NAC อย่างปลอดภัย ลดโอกาสการผ่าตัดครั้งที่สองถ้าทำเพียง permanent section

รายงานผลการทำ FS และ permanent section มีความแตกต่างในเรื่องเทคนิคการตัดชิ้นเนื้อ subareolar ถึงระดับความหนา และเทคนิคการอ่าน FS อย่างไรก็ตาม ความไวของ FS คือ ร้อยละ 50-93.3, ความจำเพาะร้อยละ 89-100, PPV ร้อยละ 52-100, NPV ร้อยละ 93-99.1^(20, 32-35) accuracy ที่ร้อยละ

92-98.6^(32, 33, 35) false negative ร้อยละ 0.8-54.5^(20, 31, 32) false positive ร้อยละ 11-48^(20, 32)

D'Alonzo⁽³²⁾ ศึกษาการทำ FS ของ subareolar 1 ซม. จากฐานของ nipple และรายงาน margin โดย negative margin คือ tumor ถึงบริเวณ NAC มากกว่าหรือเท่ากับ 1 มม. intermediate คือน้อยกว่า 1 มม. positive คือติดสีบน tumor เมื่อ FS subareolar positive ก็ตัด NAC ออก โดยพบว่า NAC+ ร้อยละ 42.3 ปัจจัยที่ช่วยประเมิน NAC+ คือ margin โดยกลุ่มที่ negative margin ไม่พบ NAC+ กลุ่มที่ positive margin พบ NAC+ ร้อยละ 83 การพบ low grade DCIS ใน FS subareolar ควรรอผล permanent section เพราะอาจทำให้ตัด NAC โดยไม่จำเป็นเพราะอ่านผลเป็น false positive

Heinzen⁽³³⁾ ศึกษาการทำ FS ของ subareolar ใน 224 NSM และแยกตรวจ permanent ของ intranipple duct โดยเลือกเฉพาะขนาดก่อนน้อยกว่า 3 ซม. cN0-cN1, TND จากการตรวจร่างกายและ MRI มากกว่า 2 ซม. พบว่า FS ของ subareolar ปกติร้อยละ 97.8 NAC+ วินิจฉัยร้อยละ 4.5 จาก 224 ราย วินิจฉัยโดย FS ร้อยละ 2.2 วินิจฉัยโดย permanent section ร้อยละ 1.4 และวินิจฉัยจาก intranipple duct โดยที่ FS และ permanent section ปกติ ร้อยละ 0.9 แนะนำให้เอา intranipple duct ออกทุกราย

Kneubil⁽³⁶⁾ ศึกษาโอกาสการเกิด local recurrence (LR) ในรายที่ false negative (FN) FS subareolar หรือ close margin 98 ราย พบ DCIS ร้อยละ 38.8 invasive carcinoma ร้อยละ 19.4 LCIS ร้อยละ 20.4 atypia ร้อยละ 11.2 มี 5-year cumulative LRR ร้อยละ 11.2 NAC recurrence ร้อยละ 2.4 และการพบ atypia บริเวณ subareolar มี 5-year LRR ร้อยละ 42.9 และ NAC recurrence ร้อยละ 12.9 การพบ DCIS ใน index tumor พบ NAC recurrence ร้อยละ 11.9 ในกลุ่มที่ไม่มี DCIS ไม่พบ NAC recurrence นอกจากนี้ LRR ก็พบมากกว่าเมื่อมี DCIS คือ ร้อยละ 17.5 เทียบกับร้อยละ 9.5

การทำ NSM ให้ได้ผลที่ดีมีภาวะแทรกซ้อนน้อยขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ปัจจัยที่เกี่ยวกับผู้ป่วย การเลือกทำ NSM ในรายที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย เช่น บางรายงานจำกัดข้อบ่งชี้ไม่ทำในรายที่ BMI ต่ำหรือสูงเกินไป การที่ BMI ต่ำมีผลต่อคุณภาพ flap เนื่องจาก tissue บาง การเสริมสร้างด้วย implant อาจไม่สำเร็จ BMI สูงก็มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนหลายอย่าง เช่น flap neurosis, NAC necrosis, implant loss, infection, seroma โดย BMI มี OR 1.4 smoking ก็มีผลต่อภาวะแทรกซ้อน มี OR 1.6-6.7^(37, 38)

Frey⁽³⁹⁾ รายงานการทำ NSM 809 รายในขนาดเต้านมที่แตกต่างกัน พบว่า mastectomy specimens ที่มีน้ำหนักเยื่อหุ้มภาวะแทรกซ้อนมากกว่าที่น้ำหนักน้อยกว่า โดยขนาดที่มากขึ้นสัมพันธ์กับ BMI ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 800 ก. มี BMI เฉลี่ย 29.19 กก./ตร.ม. ขนาด 799-400 ก. BMI 25.57 กก./ตร.ม. ขนาดน้อยกว่า 400 ก. มี BMI 22.11 กก./ตร.ม. โดยพบ major flap necrosis ร้อยละ 24.2, ร้อยละ 11.9 และร้อยละ 3.1 ตามลำดับ complete NAC necrosis ร้อยละ 12.1, ร้อยละ 2.7 และร้อยละ 1 ตามลำดับ implant loss ร้อยละ 18.2, ร้อยละ 2.2 และร้อยละ 2.4 ตามลำดับ minor infection ร้อยละ 12.1, ร้อยละ 14 และร้อยละ 1.9 ตามลำดับ major infection ร้อยละ 4.5, ร้อยละ 1.2 และร้อยละ 0.7 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ วิธีการ reconstruction ก็แตกต่างกัน ในเต้านมขนาดน้อยกว่า 400 ก. ทำ direct to implant (DTI) ร้อยละ 31.8 เต้านมขนาดมากกว่า 800 ก. ทำ DTI ร้อยละ 9.1 ร้อยละ 33.3 ทำ autologous ร้อยละ 54.5

นอกจากปัจจัยผู้ป่วยแล้ว วิธีการผ่าตัดก็มีผลต่อภาวะแทรกซ้อน ที่สำคัญได้แก่ flap necrosis และ NAC necrosis การเลือกตำแหน่งของแผลมีผลต่อภาวะแทรกซ้อน บางรายงานมีเกณฑ์การเลือกแผลผ่าตัดชัดเจน โดยทั่วไปถ้าก่อนชนิดผิวหนังควรลงแผลผ่าตัดเหนือก้อนและเอาผิวหนังออกด้วย Frey⁽⁴⁰⁾ รายงานการทำ NSM 1,207 ราย และเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนในแต่ละแบบของแผลผ่าตัด พบ major flap necrosis ร้อยละ 5-33.3 โดยพบมากใน wise pattern คือร้อยละ 33.3 และ periareolar ร้อยละ 21.1 minor flap necrosis ร้อยละ 3-11.4 พบมากใน wise pattern ร้อยละ 10 และ previous incision ร้อยละ 11.4 complete NAC necrosis ร้อยละ 1.9-10.5 พบมากใน periareolar ร้อยละ 10.5 wise pattern ร้อยละ 5 partial NAC necrosis ร้อยละ 4.3-22.9 พบมากใน previous incision ร้อยละ 22.9 periareolar ร้อยละ 21.1 minor infection พบร้อยละ 1.9-11.4 พบมากใน previous incision ร้อยละ 11.4 และ periareolar ร้อยละ 10.5 implant loss พบร้อยละ 2.6-13 พบมากใน wise pattern ร้อยละ 13 vertical radial ร้อยละ 10.7 ภาวะแทรกซ้อนโดยรวมพบร้อยละ 16.1 ใน vertical radial ร้อยละ 21 ใน IMF ร้อยละ 31.6 ใน lateral radial ร้อยละ 36.8 ใน periareolar ร้อยละ 45.7 ใน previous incision และร้อยละ 50 ใน wise pattern โดยพบว่า IMF เป็นปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่น้อยและ wise pattern มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากปัจจัยของผู้ป่วย เช่น อายุ และ BMI

Park⁽⁴¹⁾ ทำการเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนในการทำ NSM 290 ราย BMI เฉลี่ย 22.4 กก./ตร.ม. ทำ DTI ร้อยละ 89 autologous ร้อยละ 4.5 TE ร้อยละ 6.6 ทำ IMF 176 ราย radial 52 ราย periareolar 61 ราย ภาวะแทรกซ้อนรวมร้อยละ 26.9 โดยพบใน periareolar มากที่สุดคือ ร้อยละ 42.6 radial ร้อยละ 35.8 และ IMF ร้อยละ 18.8 NAC necrosis พบใน periareolar ร้อยละ 31.1 radial ร้อยละ 17 และ IMF ร้อยละ 9.7 complete NAC necrosis พบใน periareolar ร้อยละ 21.3 radial ร้อยละ 11.3 และ IMF ร้อยละ 3.4 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ periareolar incision เมื่อเทียบกับ IMF มี OR 4.231

ตารางที่ 5. ภาวะแทรกซ้อนในการทำ nipple-sparing mastectomy (NSM)^(38, 40, 41, 52)

DTI: direct to implant, TE: tissue expander

ภาวะแทรกซ้อน	Vita 2023 NSM DTI 16.5%, TE 83.5% (ร้อยละ)	Frey 1207 NSM TE 53%, DTI 23%, autologous 24% (ร้อยละ)	Park 290 NSM DTI 89%, TE 6.6%, autologous 4.5% (ร้อยละ)	Balci 193 NSM DTI, TE (ร้อยละ)
Major flap necrosis	6.1	5-33		
Minor flap necrosis	6.9	0-11	8.6	2.9
Total NAC necrosis	2.1	1.9-10.5	8.6	2.32
Partial NAC necrosis	5.4	4.3-22.9	6.9	
Major infection	1.4	0-2.9	4.5	3.48
Minor infection		1.9-11.4		
Hematoma	4.8	0-5.7		
Seroma		0-2.9		
Capsular contracture		0-0.5		2.32
Implant loss		2.6-13	3.8	2.32

ตารางที่ 6. ผลการรักษาด้วยการ nipple-sparing mastectomy (NSM)

RT: radiotherapy, NAC: nipple areolar complex, LRR: locoregional recurrence

การศึกษา	ปี	จำนวน	Median follow-up time (เดือน)	RT (ร้อยละ)	LRR (ร้อยละ)	NAC recurrence (ร้อยละ)	NAC thickness (mm)	NAC necrosis (ร้อยละ)
Benediktsson ⁽⁴²⁾	1988-1994	216	156	Yes 21.7 No 78.2	8.5 28.4	8.9 8.9	5	NR
Gerber ⁽⁴³⁾	1994-2000	60	101	27	10	1.67	NR	NR
de Alcantara ⁽⁴⁴⁾	2000-2010	157	10.8	NR	NR	0	5	0.2
Kim ⁽⁴⁵⁾	2001-2006	152	60	5.3	2	1.3	2	9.6
Spear ⁽⁴⁶⁾	1989-2010	99	30	NR	NR	0	NR	2
Bonetti ⁽⁴⁷⁾	1998-2010	281	25±18.8	NR	4.6	0	7	0.7
Jensen ⁽⁴⁸⁾	1997-2008	127	60.2	16	0	0	<2	0
WU ⁽⁴⁹⁾	2003-2015	1369	112	11	8.7	4.8		
MOO ⁽⁵⁰⁾	2007-2013	368	32	13.9	2.2	0.2		
Alsharif ⁽⁵¹⁾	2008-2014	245	60	12.2	4.1	1.6		
Balci ⁽⁵²⁾	2007-2017	193	62		4.6	1.5		
Galimberti ⁽⁵³⁾	2003-2011	1989	94		5.1	1.8		

NR: not report

โดยสรุป การทำ NSM ที่มากขึ้นมีหลายปัจจัย ตั้งแต่การมีการตรวจคัดกรองจึงได้ระยะของโรคที่เริ่มต้น การขยายข้อบ่งชี้ คือทำในรายที่ทำ mastectomy เนื่องจาก BCT ไม่เหมาะสม เช่น diffuse malignant calcifications, MF, MC หรือความต้องการของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการทำเพื่อป้องกันในกลุ่ม high risk เช่น genetic mutations โดยทั่วไปควรพิจารณา oncologic safety การเลือกก่อนผ่าตัดเพื่อประเมินว่าสามารถเก็บ NAC ได้ มีผลในการให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงโอกาสเก็บ NAC วิธีการที่ช่วยคือการพิจารณา T, LN+, TND, LVI, EIC, grade, HER2 status บางปัจจัยต้องอาศัย final histopathology จึงไม่สามารถใช้ประเมินก่อนผ่าตัดได้ ปัจจุบันการทำ MRI เพื่อดู NAC involvement และการดู TND ที่น้อยกว่า 1 ซม. ช่วยบอกโอกาสเกิด NAC+ ได้ดี นอกจากนี้การทำ NSM ที่ดีควรมี LR ที่ไม่ต่างจาก mastectomy ซึ่งเป็นผลที่ควรคำนึงถึงลำดับแรก ผลที่คำนึงถึงอีกข้อซึ่งสำคัญน้อยกว่าคือ cosmetic outcome การเลือกทำในคนไข้ที่ BMI ไม่ต่ำหรือสูงเกินไป (<20 กก./ตร.ม. หรือ >25 กก./ตร.ม.) การที่ไม่สูบบุหรี่ ขนาดเต้านมไม่ใหญ่กว่า 500-600 มล. ถ้าเลือกทำ DTI โดยทั่วไปขนาด implant 200-300 ซีซี การเลือกแผลผ่าตัด ถ้าก่อนอยู่ชนิดผิวหนังควรลงแผลเหนือก้อนและเอาผิวหนังออก ถ้าอยู่ไม่เต้าน IMF เป็นแผลที่มีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุดและได้ cosmetic outcome ดีที่สุด แต่เหมาะกับ small, medium breast เนื่องจากโดยเทคนิคทำยากกว่าวิธีอื่น

เอกสารอ้างอิง

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-41.
3. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1143-50.
4. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048-53.
5. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980;4:543-9.
6. Van Geel AN, Menon RS. Cancer of the breast with nipple involvement. *Br J Cancer* 1989;59:81-4.

7. Lüttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1987;113:481-7.
8. Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areolar be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9:165-8.
9. Morimoto T, Komaki K, Inui K, Umemoto A, Yamamoto H, Harada K, et al. Involvement of nipple and areola in early breast cancer. *Cancer*. 1985 May 15;55:2459-63.
10. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609-13.
11. Brachtel EF, Rusby JE, Michaelson JS, Chen LL, Muzikansky A, Smith BL, et al. Occult nipple involvement in breast cancer: clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens. *J Clin Oncol*. 2009;27:4948-54.
12. Andersen JA, Pallesen RM. Spread to the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1979;189:367-72.
13. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer a syllabus derived from findings of the national surgical adjuvant breast project (protocol no.4). *Cancer* 1975;36:1-85.
14. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, Richards V, Alpert BS. 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. *Am J Surg*. 1979;138:135-42.
15. Wang J, Xiao X, Wang J, Iqbal N, Baxter L, Skinner KA, et al. Predictors of nipple-areolar complex involvement by breast carcinoma: histopathologic analysis of 787 consecutive therapeutic mastectomy specimens. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1174-80.
16. Pirozzi PR, Rossetti C, Carelli I, Ruiz CA, Pompei LM, Piato S. Clinical and morphological factors predictive of occult involvement of the nipple-areolar complex in mastectomy specimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:177-81.
17. Santini D, Taffurelli M, Gelli MC, Grassigli A, Giosa F, Marrano D, et al. Neoplastic involvement of nipple-areolar complex in invasive breast cancer. *Am J Surg* 1989;158:399-403.
18. Rusby JE, Brachtel EF, Othus M, Michaelson JS, Koerner FC, Smith BL. Development and validation of a model predictive of occult nipple involvement in women undergoing mastectomy. *Br J Surg* 2008;95:1356-61.
19. Gulben K, Yildirim E, Berberoglu U. Prediction of occult nipple-areolar complex involvement in breast cancer patients. *Neoplasia* 2009;56:72-5.

20. Seki H, Sakurai T, Mizuno S, Tokada T, Kaburagi T, Seki M, et al. A novel nipple-areolar complex involvement predictive index for indicating nipple-sparing mastectomy in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2019;26:808-16.
21. Stoler 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. *Ann Surg Oncol* 2008;15:438-42.
22. Kryvenko ON, Yoon JY, Chitale DA, Lee MW. Prevalence of terminal duct lobular units and frequency of neoplastic involvement of the nipple in mastectomy. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:955-60.
23. Rosen PP, Tench W. Lobules in the nipple. Frequency and significance for breast cancer treatment. *Pathol Annu* 1985;20:317-22.
24. Lim S, Park G, Choi HJ, Kwon WJ, Kang BS, Bang M. Use of preoperative mammography, ultrasonography and MRI to predict nipple areolar complex involvement in breast cancer. *Br J Radiol* 2019;92:20190074.
25. Byon W, Kim E, Kwon J, Park YL, Park C. Magnetic resonance imaging and clinicopathological factors for the detection of occult nipple involvement in breast cancer patients. *J Breast Cancer* 2014;17:386-92.
26. Steen ST, Chung AP, Han SH, Vinstein AL, Yoon JL, Giuliano AE. Predicting nipple areolar involvement using preoperative breast MRI and primary tumor characteristics. *Ann Surg Oncol* 2013;20:633-9.
27. Liao CY, Wu YT, Wu WP, Chen CJ, Wu HK, Lin YJ, et al. Role of breast magnetic resonance imaging in predicting malignant invasion of the nipple-areolar complex: potential predictors and reliability between inter-observers. *Medicine* 2017;96:28(e7170).
28. Machida Y, Shimauchi A, Igarashi T, Hoshi K, Fukuma E. Preoperative breast MRI: reproducibility and significance of findings relevant to nipple-areolar complex involvement. *Breast Cancer* 2018;25:456-63.
29. Mariscotti G, Durando M, Houssami N, Berzovini CM, Esposito F, Fasciano M, et al. Preoperative MRI evaluation of lesion-nipple distance in breast cancer patients: thresholds for predicting occult nipple-areolar complex involvement. *Clin Radiol* 2018;73:735-43.
30. Bufi E, Piacentini M, Belli P, Conti M, Ciriello G, Franceschini G, et al. Is subareolar intraoperative biopsy still necessary to predict nipple involvement. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:661-8.
31. Ponzzone R, Maggiorotto F, Carabalona S, Rivolin A, Pisacane A, Kubatzki F, et al. MRI and

intraoperative pathology to predict nipple-areola complex (NAC) involvement in patients undergoing NAC-sparing mastectomy. *Eur J Cancer* 2015;51:1882-9.

32. D'Alonzo M, Pecchio S, Campisi P, De Rosa G, Bounous VE, Villasco A, et al. Nipple-Sparing Mastectomy: Reliability of sub-areolar sampling and frozen section in predicting occult nipple involvement in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1736-1742
33. Heinzen RN, de Barros ACSD, Carvalho FM, Aguiar FN, Nimir CDCBA, Jacomo AL. Nipple-sparing mastectomy for early breast cancer: the importance of intraoperative evaluation of retroareolar margins and intra-nipple duct removal. *Gland Surg* 2020;9:637-646.
34. Morales Piato JR, Aguiar FN, Mota BS, Ricci MD, Dória MT, Alves-Jales RD, et al. Improved frozen section examination of the retroareolar margin for prediction of nipple involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:986-90.
35. Hogan KO, Lai SM, Wagner JL, Fan F. The utility of intraoperative retroareolar margin frozen section assessment and the management of atypical epithelial proliferative lesions at the retroareolar margin in nipple-sparing mastectomies. *Ann Diagn Pathol* 2021;51:151697.
36. Kneubil MC, Lohsiriwat V, Curigliano G, Brollo J, Botteri E, Rotmensz N, et al. Risk of locoregional recurrence in patients with false-negative frozen section or close margins of retroareolar specimen in nipple-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4117-23.
37. Odom EB, Parikh RP, Um G, Kantola SW, Cyr AE, Margenthaler JA, et al. Nipple-Sparing Mastectomy Incisions for Cancer Extirpation Prospective Cohort Trial: Perfusion, Complications, and Patient Outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2018;142:13-26.
38. De Vita R, Zoccali G, Buccheri EM, Costantini M, Botti C, Pozzi M. Outcome Evaluation after 2023 Nipple-Sparing Mastectomies: Our Experience. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:335e-347e
39. Frey JD, Salibian AA, Karp NS, Choi M. The Impact of Mastectomy Weight on Reconstructive Trends and Outcomes in Nipple-Sparing Mastectomy: Progressively Greater Complications with Larger Breast Size. *Plast Reconstr Surg* 2018;141:795e-804e.
40. Frey JD, Salibian AA, Levine JP, Karp NS, Choi M. Incision Choices in Nipple-Sparing Mastectomy: A Comparative Analysis of Outcomes and Evolution of a Clinical Algorithm. *Plast Reconstr Surg* 2018;142:826e-835e.
41. Park S, Yoon C, Bae SJ, Cha C, Kim D, Lee J, et al. Comparison of complications according to incision types in nipple-sparing mastectomy and immediate reconstruction. *Breast* 2020;53:85-91.
42. Benediktsson KP, 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. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:143-8.
43. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg.* 2009;249:461-8.
 44. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3117-22.
 45. Kim HJ, Park EH, Lim WS, Seo JY, Koh BS, Lee TJ, et al. Nipple areola skin-sparing mastectomy with immediate transverse rectus abdominis musculocutaneous flap reconstruction is an oncologically safe procedure: a single center study. *Ann Surg.* 2010;251:493-8.
 46. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sidawy M, Al-Attar A, et al. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:1005-14.
 47. Boneti C, Yuen J, Santiago C, Diaz Z, Robertson Y, Korourian S, et al. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. *J Am Coll Surg.* 2011;212:686-95.
 48. Jensen JA, Orringer JS, Giuliano AE. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1665-70.
 49. Wu ZY, Kim HJ, Lee J, Chung IY, Kim J, Lee SB, et al. Oncologic Safety of Nipple-Sparing Mastectomy in Patients with Breast Cancer and Tumor-to-Nipple Distance ≤ 1 cm: A Matched Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2021;28:4284-4291.
 50. Moo TA, Pinchinat T, Mays S, Landers A, Christos P, Alabdulkareem H, et al. Oncologic Outcomes After Nipple-Sparing Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3221-5.
 51. Alsharif E, Ryu JM, Choi HJ, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Oncologic Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction in Patients with Tumor-Nipple Distance Less than 2.0 cm. *J Breast Cancer* 2019;22:613-623.
 52. Balci FL, Kara H, Dulgeroglu O, Uras C. Oncologic safety of nipple-sparing mastectomy in patients with short tumor-nipple distance. *Breast J* 2019;25:612-618.
 53. Galimberti V, Morigi C, Bagnardi V, Corso G, Vicini E, Fontana SKR, et al. Oncological Outcomes of Nipple-Sparing Mastectomy: A Single-Center Experience of 1989 Patients. *Ann Surg Oncol* 2018;25:3849-3857.