

以生物列印技術 重建女性乳房

■ 鄭匡善

女性乳房除了哺乳功能之外，也是女性第二性徵的明顯標記而與女性自信有關，新興的生物列印技術未來或許有機會重建女性因傷病而致缺損的乳房。

重建乳房的需求

自青春期開始，女性的乳房隨女性激素分泌量的提高而發育增長，一般在初潮後開始明顯擴大。乳房提供哺乳功能，且是女性第二性徵的一個外顯部分，與女性自信等心理功能有關。

乳房可能因為外傷或疾病而損傷，尤其是有罹患乳腺癌的高風險，或者已診斷出罹患乳腺癌，為了避免癌細胞擴散與轉移到其他部位，可能需要單次甚至多次切除局部或大範圍乳房組織，以除去含有腫塊的乳房組織和一些環繞在周圍健康組織而保護乳房。倘若侵襲範圍過大，甚至可能需要以全乳房切除術把受侵襲側的乳房完全切除。

需要部分或全部切除乳房的女性中，有些會考慮於切除手術的同時或在痊癒後一段時間進行乳房重建，以使外觀與常人無異。以下先介紹臨床已有的乳房重建技術的概要，而後介紹利用新興的生物列印法重建乳房這種仍在研究中的方法。



乳房提供哺乳功能，且是女性第二性徵的一個外顯部分，與女性自信等心理功能有關。（圖片來源：種子發）

既有的臨床乳房重建術

臨床上行之有年的乳房重建技術，分成針對乳房本體的重建及針對乳頭與乳暈重建 2 大類手術。以下分別介紹這些手術的技術概要。

乳房本體重建手術 乳房本體的重建手術大致可分成植入體重建（或義乳重建）手術與組織皮瓣重建手術 2 類，視患者需求與病況，也可能合併進行這 2 類手術。

義乳重建手術—這種手術與一般熟悉的隆乳手術相同，把無菌的人工植入體像是果凍矽膠袋或生理食鹽水袋植入，填充乳房本體的體積。

這種手術可能引發疼痛、感染與產生疤痕組織問題。倘若感染，通常在術後 2 周內發生症狀，可能需要把植入物移除治療數個月之後，待完全控制感染後重做植入手術。在疤痕方面，植入物周遭的夾膜（通稱疤痕）可能增厚並緊縮，進而壓縮其鄰近較軟的植入物，而使患者感覺重建的乳房變硬，這就是臨床上所稱的「莢膜攣縮」。這症狀的治療可能需要切割緊縮的莢膜並移除植入物，甚至可能需要移除並置換新的植入物。

另外，人工植入體的壽命有限。植入數年後，可能產生變形而影響外觀，甚至有滲漏或破裂發生，需要不只一次手術做後續替換。

在乳癌切除重建患者方面，為確認清除受癌細胞侵襲的部位，切除側乳房殘留的皮肉組織常罹有相當程度的短缺，致欠缺足夠皮肉組織包覆人工植入體。為此，臨床上常需先植入組織擴張器，逐漸把皮肉撐鬆，使擬植入部位產生夠寬鬆的皮肉空間，以容納日後置入的人工植入體。視患者與手術個別狀況而定，義乳重建手術患者一般需要 1 ~ 2 周的恢復期。

組織皮瓣重建手術—這種手術從患者自體它處摘取組織形成皮瓣，用以重建乳房。候選的組織摘取部位例如：下腹部由皮膚、脂肪、血管與至少一塊腹部肌肉組成的腹直肌皮瓣；深下腹含血管供應的脂肪與皮膚；上背部由皮膚、脂肪、血管與肌肉組成的闊背肌皮瓣；由大腿肌或臀肌的皮膚、脂肪、血管與肌肉組成的自由皮瓣。

自由皮瓣的移植手術較複雜，需要主治醫師透過顯微手術連接皮瓣與胸部的血管，患者的癒後時間也較久。但是，皮瓣的擺放最自由，便於醫師調整重建乳房的外型。

這類手術可能影響新乳房的乳頭和房體的感覺產生改變，也會有大面積的疤痕。但隨著時間可以恢復部分感覺，疤痕雖然不會完全消失，但會淡化。

另一方面，若皮瓣摘取部位的肌肉受損，可能導致該部位有無力感。若是由上背部摘取皮瓣卻傷及肌肉，可能使背部、肩膀或手臂有無力感；倘由腹部摘取皮瓣卻傷及肌肉，可能導致疝氣。

視患者與手術個別狀況而定，患者一般需要 6 ~ 8 周的恢復期；組織完全癒合與疤痕變淡更可能要 1 ~ 2 年。

乳頭與乳暈重建手術 完整的乳房除了本體膨大的部分，還有前端的乳頭與乳暈。對於這部分切除或接受全乳房切除術的患者，可能有接受這種手術以使重建的乳房有更近似於正常乳房外觀的需求。

新乳頭與乳暈的組織由患者自體的新乳房、它側乳頭、耳垂或大腿摘取。新乳頭和乳暈可能需要以特別的醫療技術刺繪，使兩邊的顏色對稱。

這種手術通常在新乳房本體重建手術之後，乳房傷口已經癒合才進行。等待期間因患者而異，通常是新乳房重建手術後約 3 ~ 4 個月。

利用生物列印技術重建乳房並非當前臨床可用的技術，仍處於實驗室培養和動物實驗的階段。

利用生物列印法重建乳房的技術概要

利用生物列印技術重建乳房並非當前臨床可用的技術，仍處於實驗室培養和動物實驗的階段。目前僅有歐洲、美國、澳洲與新加坡的一些實驗室專注於這方面的研究。

當前研究概況 目前國際上利用生物列印技術重建乳房的研究暫且專注於重建女性乳房房體的脂肪組織和血管結構方面，尚未觸及乳頭、乳腺與其他乳房構成組織的再生。

當前的主流技術是印製可生物降解的鷹架（*biodegradable scaffold*），並使附著在鷹架適當部位的脂肪組織、血管生成細胞、細胞生長因子等，能在前述富含各種細胞與生長因子的可生物降解鷹架植入患者胸部組織之後，經過適當時間發育生長出設計目標所定體積的脂肪組織，以及提供養分和排除廢物的血管組織結構。同時，不至於使患者因為前述植入手術而發生各種不良反應，諸如慢性發炎反應、產生肉瘤等。

鷹架材料使用可生物降解者，可說是生物組織與器官再生醫學的研究主流，因為植入的鷹架對人體而言畢竟是異物，有引起免疫反應如過敏等不良反應的風險。另外，也可能刺激人體發生如前述因結締組織增生，而使在鷹架周圍的疤痕增厚並壓迫鷹架，何況免疫系統也可能攻擊這些異物而降低其壽限。因此，能在人體內生物降解的材料受到偏好。

由於再生醫學對於各種植入人體的鷹架材料已累積多年研究，有些材料諸如聚乳酸、聚己內酯等，業經美國食品藥物管

理局核准用做各種人體植入物和其他醫療器材的材料，並且已有相當時間的臨床實用資料支持其與人體的生物相容性，以及其降解物無害於人體等特性。

鷹架的功能之一是做為植入人體的生物反應器的架構，提供附著於其上的各種細胞在人體內增生的穩定環境。部分研究的設計目標甚至希望植入的鷹架材料能吸引人體相關細胞與生長因子向鷹架增生，以加速目標細胞和組織的再生速率。然而，活體組織的細胞能有效穿透三維鷹架結構的滲入深度的能力頗為有限，目前的極限約在 0.2 公釐（即 200 微米）左右，是研究重點之一。

以脂肪組織為例，活體（動物與人類）的研究發現，當其增生環境受到較高的外界機械壓力壓迫時，增生速率有降低的現象。準此，鷹架的材料必須有一定的機械強度（例如勁度（*stiffness*）），以抵抗植入活體後周邊組織的壓迫，也必須抵抗生物體活動過程對其產生的擠壓。與此同時，鷹架必須在適當時間之後完全降解完畢，以免殘留在生物體內引發不良反應，或者使重建後的新乳房的觸感不自然。

脂肪組織再生是目前設計重點之一，畢竟它是填充乳房本體而使其外觀膨大的主要成分，因而需要整體設計鷹架材料與結構，以及附著其上的各種細胞成分，以促成脂肪細胞儘速生長充滿鷹架內的體積。這並非微不足道而易於達成的目標，這方面首要技術挑戰就是增生體積；目前的技術水準雖能在活體外及試驗動物體內達成在鷹架內增生數十毫升的脂肪組織的成果，

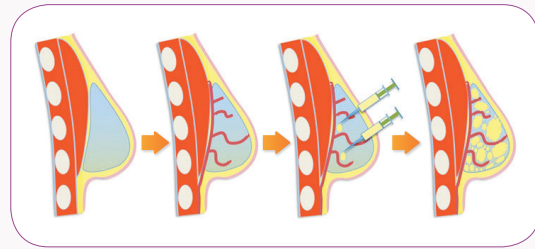
這個數量級的體積仍遠未能達成完整乳房重建所需的至少數百毫升的目標。

具有正常功能的血管結構的增生也是設計重點之一，畢竟細胞的存活需要血管帶來養料與移除廢物。對此，在乳房重建方面，目前有兩種技術經過動物試驗證實有效。一種是常用於各種組織再生的技術，自始就把促成血管結構生長的細胞與生長因子附著在鷹架上植入活體內成長。另一種技術分成兩個階段進行手術，第一階段的手術僅植入空的鷹架，一段時間之後再進行第二次手術，把各種細胞與生長因子注入先前植入的鷹架上。

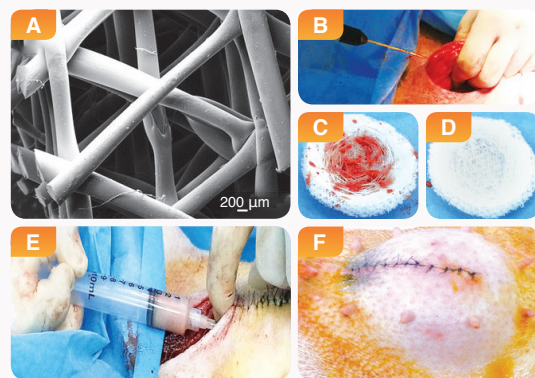
由於活體本身就有細胞與組織再生的復原功能，即使僅在活體胸部植入空的鷹架，也會有結締組織與血管結構增生以填補該處傷口。雖然也有少量的脂肪組織於該處再生，但數量遠低於植入鷹架自始就含有脂肪組織的狀況。既然能正常運作的血管結構有助於輸送細胞生長所需養分，並移除細胞活動所生的廢物，前述二階段植入方式的理論基礎，就是在已有相當程度正常運作的血管結構的鷹架上，注入脂肪組織後預期有更好的再生效果。

不過，西元 2016 年有免疫活性的迷你豬活體植入試驗的解剖檢查發現，在不注入生長因子的狀況下，這種二階段植入策略確實比利用常見的單階段植入策略產生較多的脂肪組織。這兩種植入再生策略最終的脂肪組織再生，經解剖比較的面積差異如後述；在乳房再生組織中，脂肪細胞占全部再生細胞的比率，自始植入含脂肪細胞的鷹架是 $39.67\% \pm 2.04$ ($p < 0.05$)，二階段手術則是 $47.32\% \pm 4.12$ ($p < 0.01$)。

一個可能讓人忽略的因素是，正常女性乳房本體的柔軟觸感的產生端賴脂肪組織，然而人體正常復原反應所增生的纖維結締



二階段手術的概念圖。第一階段以手術置入不含脂肪細胞也不含生長因子的空鷹架，手術後等 2 周，讓結締組織和血管結構在鷹架結構預置的諸多直徑 0.46 公釐的空隙長出微血管結構。然後進行第二階段手術，注入 4 立方公分（不含生長因子的）脂肪細胞到鷹架上的諸多空隙，觀察初次手術後第 24 周時乳房組織再生的情形。（圖片來源：Balmayor, Chhaya et al., 2016）



單階段與二階段手術執行簡圖。子圖 A 是所採用的鷹架局部的電子顯微鏡圖。子圖 B 顯示吸除試驗動物乳房組織的手術狀況。子圖 C 顯示空鷹架。子圖 D 顯示在鷹架上各空隙注入脂肪細胞的狀況。子圖 E 顯示於第二階段手術對試驗動物於植入的空鷹架空隙注入脂肪細胞的狀況。子圖 F 顯示二次手術後再生乳房的隆起外觀。

組織，硬度高於脂肪組織。既然植入鷹架以重建乳房的過程免不了造成傷口而刺激人體的復原反應，倘若重建的新乳房內部含有過多比率的結締組織，則新乳房會比正常乳房堅硬而觸感異常。

為此，植入鷹架部位除了用以引發再生的初始脂肪組織之外，也必須含有適當種類與數量的促脂肪組織再生因子，以確保再

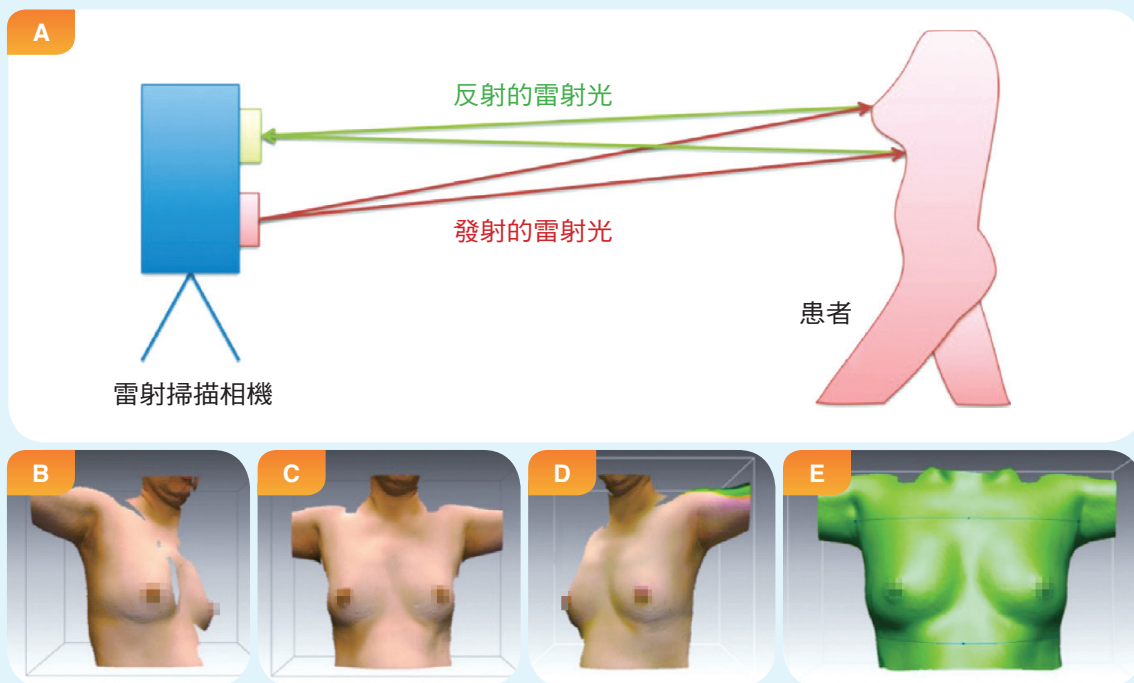


圖 A 顯示以雷射掃描相機掃描患者取得其乳房與周邊胸廓資料。圖 B ~ D 分別是患者正對雷射波束不同角度（ -30° , 0° , 30° ）的輸出影像圖。圖 E 是把圖 B ~ D 的資料合併後，以電腦軟體建立的患者數位模型表面圖。

生的脂肪組織體積比率遠高於人體復原反應生成的結締組織體積，使新生的乳房本體具有正常外觀的同時也有正常的觸感。

如前述，有些技術必須在植入的鷹架部位注入適當的生長因子以再生正常乳房，但是這些生長因子是否會一併促成異常細胞如癌細胞的生長，是必須同時考量的重要因素，因為需要乳房重建手術尤其是全乳房重建手術的女性，多半是為了避免乳癌細胞擴散而進行部分或全乳房切除術的患者。

雖然目前臨床經驗顯示，若前述患者選用植入義乳或者以組織皮瓣手術重建乳房，並沒有促成乳癌復發的現象，除非先前切除癌病灶時並未把癌細胞清除乾淨。

相較下，某些動物實驗已顯示，採用生物列印技術重建乳房時，某些促進脂肪組織生長的成分例如脂肪間充質幹細胞的注入，可能透過 HGF / c-Met 訊號的途徑再度誘發乳癌細胞的產生。

利用佐以鷹架的生物印製法重建乳房的流程概要 以下簡介結合醫學造影技術、患者個人化數位模型建立技術與生物列印技術，為患者重建乳房的概要流程。

患者胸部數位模型的建立—這步驟以雷射掃描等光學技術掃描患者雙乳與附近胸部的外觀與外型，再把這些資料以數位方式存入電腦，然後利用專門的視覺化軟體，把前述資料轉換成三維的曲面模型。

結合醫學造影技術、患者個人化數位模型建立技術與生物列印技術，將可為患者重建乳房。

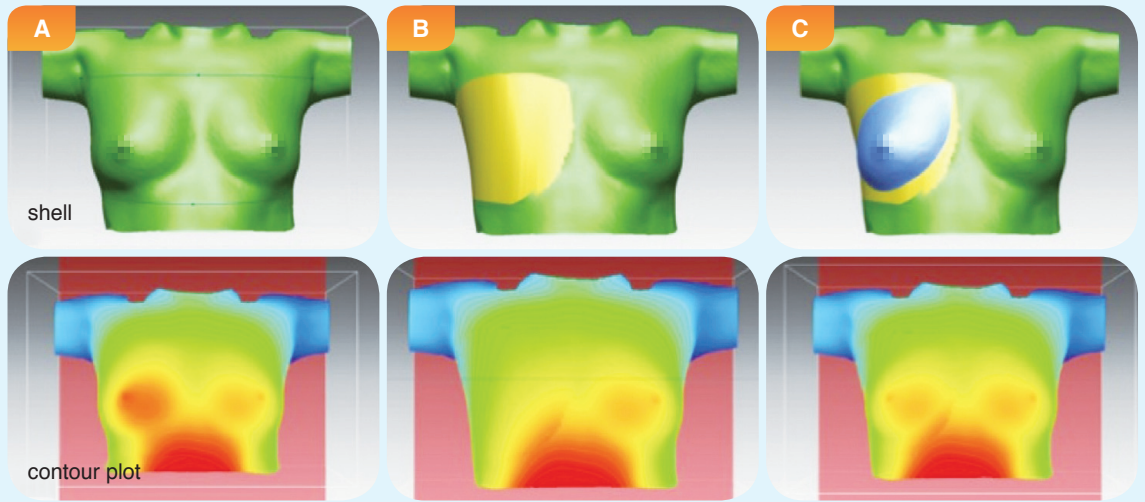


圖 A 是患者原始狀態的數位模型。圖 B 是把右乳擬切除部分移除後露出下方胸廓的數位模型。圖 C 是把以部分健康左乳為鏡像重建於右胸側的數位模型。各圖下方繪出相應的等位圖 (contour)，以協助醫師確認重建的雙乳對稱性。(圖片來源：Melchels, Wiggenhauser et al., 2011)

除了倚賴單一造影技術之外，也可能結合一種以上的造影技術，例如光斷層造影術、磁振掃描造影術等，以利主治醫師更清楚地區分乳房與胸部肌肉分野的邊界。

利用不只一種造影術建立患者數位模型時，患者的姿勢與造影儀的相對位置並不相同，而且不同造影術所得影像的座標系統通常不同，必須用影像處理軟體使不同來源的影像對齊，或稱註冊，才能進行後續處理。

以治療計畫估算擬重建的乳房本體——患者的數位模型能用於治療計畫之前，需先由影像專家結合影像軟體自動辨識與專家手動辨識的步驟，辨識出患者數位軟體的各個解剖部位，像是皮膚、乳房的脂肪組織、肌肉、胸骨等部位，並在數位模型上分別標示出來，這步驟稱為影像分割。

然後，主治醫師利用有乳房治療計畫功能的專門軟體估算擬切除的乳房部位與體積，並且估算對側健康乳房的體積，從而估計對切除部分的重整體積，以盡可能在重建後令雙乳體積與外型自然對稱。

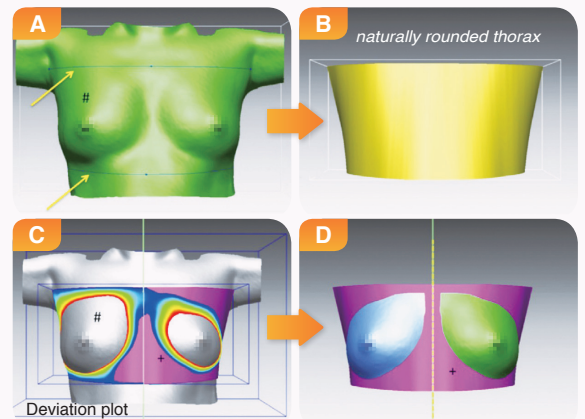


圖 A 是患者原始狀態的數位模型 (右乳加上 # 記號表示將切除側)。圖 B 是根據圖 A 的數據做近似而建立的胸廓模型。圖 C 則標注切除的右乳邊界以及用以重建的健康側左乳房的邊界。圖 D 則在圖 B 的胸廓模型上疊加上健康的左乳，並以左乳為鏡像建立擬重建的右乳。(圖片來源：Melchels, Wiggenhauser et al., 2011)

以生物印製法製造乳房本體重建材料——治療計畫完成後，把前述步驟估算確認應重建的乳房體積與形狀的數位資料輸入生物印製法的鷹架設計軟體，調整擬印製

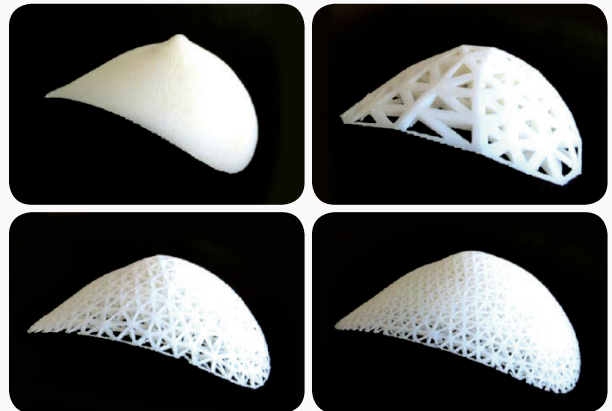
鷹架的各種幾何參數，完成擬印製的可生物降解鷹架的設計。規劃擬注入前述鷹架的各種細胞種類以及印製位置和步驟，然後把前述設計檔案輸入生物列印機，以印出各部位附有各種指定細胞的鷹架。

植入患者體內靜待新乳房生成—最後的步驟是把前述富含細胞的鷹架透過手術置入患者胸部，靜待注入的各種細胞自然生長成新的乳房，以及可生物降解的鷹架在新乳房成長過程中逐步降解消失，最終於患者胸部長出如所設計的新乳房。

雖然目前已有重建部分或全部女性乳房的臨床技術，即義乳重建術與皮瓣組織重建術，但前者以人工植入物持續充填於人體內，而有諸如植入物破損與壽限更換的缺點，後者則有傷及患者自體摘取皮瓣部位肌肉，而使該部位或區域功能異常的缺點。

利用生物印製技術製造出富含乳房組織再生物質的生物可降解鷹架植入患者胸部，理想上預期能再生外觀與觸感如同自然乳房房體的新乳房，且植入的鷹架異物會無害地降解消失於人體。

不過，這項技術仍在學界研究當中。目前雖然有動物試驗成功再生含有正常血管結構供應養分與移除廢物的新乳房，構成乳房體積的脂肪組織體積數量級仍僅在一般女性全乳房脂肪組織體積的十分之一左右。另外，這技術採用的生物可降解鷹架的材料與結構也仍待研究提升，以便在新乳房再生前期保護增生中的脂肪細胞不受外力壓迫而減低再生速率，又能在適當時期儘早於人體內無害降解。更重要的是，對於因為乳癌而進行乳房切除術的患者，某些用以促進新乳房組織再生的幹細胞促進物有可能誘發乳癌病灶復發。



根據不同格網參數利用立體印表機印製出來的乳房鷹架，最適用於印製適合植入患者的鷹架建構參數需從其他實驗獲得。(圖片來源：Melchels, Wiggerhauser et al., 2011)



另一種乳房鷹架的設計，這種設計是前述比對單階段與二階段手術的迷你豬試驗所用的鷹架型式。(圖片來源：Chhaya, Melchels et al., 2015)

綜合言之，這種生物列印的乳房再生技術仍有待研究改良，希望其能早日成功進入臨床使用。

鄭匡善

《醫學物理》期刊資深副編輯