



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.015
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.015
Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(5):625-629.

· 简要论著 ·

病理性乳头溢液的细胞病理诊断特点分析

雷亚丽¹, 王小莉¹, 李艳春¹, 陈志鸿¹, 张超杰², 李代强³

(湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院 1. 病理科 2. 乳腺甲状腺外科, 湖南长沙 410005; 3. 中南大学湘雅二医院 病理科, 湖南长沙 410004)

摘要

背景与目的: 细胞病理检查与诊断以微创或无创、价廉、耗时短、诊断准确率较高等优点, 成为疾病筛查或 / 和诊断的手段之一, 在临床各专业领域广泛开展。本文探讨细胞病理检查与诊断在病理性乳头溢液诊断中的特点及临床应用价值。

方法: 回顾性分析湖南省人民医院病理科 2014 年 12 月—2018 年 9 月期间 162 例行病理性乳头溢液细胞病理诊断标本及其中 55 例行乳腺活检组织病理诊断标本。通过与组织病理对照, 观察溢液的肉眼特性、细胞病理诊断特点及乳腺肿物情况, 并分析其与乳腺病变的关系。

结果: 细胞学诊断导管内乳头状瘤 / 乳头状肿瘤的准确率为 90.9% (20/22), 诊断乳腺癌、乳腺增生性病变、乳腺炎症性病变的准确率分别为 100% (4/4, 10/10, 4/4)。浆液性溢液 49.4% (80/162), 血性 33.3% (54/162), 水样 12.3% (20/162), 乳汁样 4.94% (8/162); 55 例组织活检病例中血性溢液 67.3% (37/55), 由导管内乳头状瘤导致者 48.6% (18/37), 乳腺癌导致 27.0% (10/37); 90.9% (10/11) 乳腺癌溢液表现为血性溢液。溢液伴可触及乳腺结节者 19 例 (19/55), 未触及乳腺结节但影像学检查异常者 36 例 (36/55); 乳腺癌占溢液伴可触及乳腺结节者的 42.1% (8/19); 导管内乳头状瘤占溢液伴未触及乳腺结节者的 61.1% (22/36), 乳腺癌占 8.3% (3/36)。

结论: 结合乳头溢液的肉眼性状、乳腺肿物的体查或(和)影像学检查及溢液细胞病理诊断的较高准确率, 溢液细胞病理检查与诊断可以作为病理性乳头溢液临床筛查及诊断的方法。

关键词

乳头溢液 / 诊断; 乳头溢液 / 细胞学; 病理学, 外科

中图分类号: R655.8

病理性乳头溢液是乳腺疾病患者比较常见临床症状之一, 甚至是一些患者就诊的唯一症状, 明确溢液原因对疾病治疗至关重要。溢液细胞病理检查与乳腺体查及钼靶 X 线摄影一并成为乳头溢液患者一线检查方法^[1-2]。本文回顾性分析 162 例病理性乳头溢液细胞病理特点, 其中 55 例有组织病理诊断结果, 将其细胞病理、临床及影像检查与组织病理结果对照, 探讨细胞病理在病理性乳头溢液诊断中的特点。

基金项目: 湖南省科技厅重点研发计划基金资助项目 (2017SK2142)。

收稿日期: 2019-03-22; **修订日期:** 2020-04-14。

作者简介: 雷亚丽, 湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院主治医师, 主要从事肿瘤病理方面的研究。

通信作者: 张超杰, Email: zhangchaojie74@126.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集湖南省人民医院病理科 2014 年 12 月—2018 年 9 月行乳头溢液细胞病理检查病例 162 例, 女 160 例, 男 2 例; 年龄 20~75 岁, 中位年龄 52 岁。120 例为单侧乳腺单孔溢液, 其中左侧 54 例, 右侧 66 例; 双侧溢液 42 例。55 例行组织病理检查患者中乳头溢液伴触诊乳腺结节者 19 例, 结节直径 0.5~8.0 cm; 36 例乳腺未触及肿块但超声或磁共振显示高/中/低回声区或结节或异常信号灶及乳管镜显示新生物者视为检查异常。

1.2 方法

首先了解乳腺有无肿块或结节。若触诊或影像学提示有肿块则轻轻按摩肿块且从肿块远端沿导管引流方向向乳头方向轻轻挤压, 若无肿块则沿乳腺外周向乳头方向挤压, 待液体溢出后, 取

中间段或末段的液体滴至载玻片涂片，一般涂片2~3张（一般根据溢液量的多少决定涂片数量，若溢液量多则可以先采取直接涂片，然后将多余溢液转移到液基细胞保存瓶内保存并行沉降式超薄层液基细胞制片术），直接涂片后载玻片立即放入95%酒精固定，至少15 min，再行苏木素-伊红或巴氏染色，封片后光学显微镜下阅片观察。

2 结果

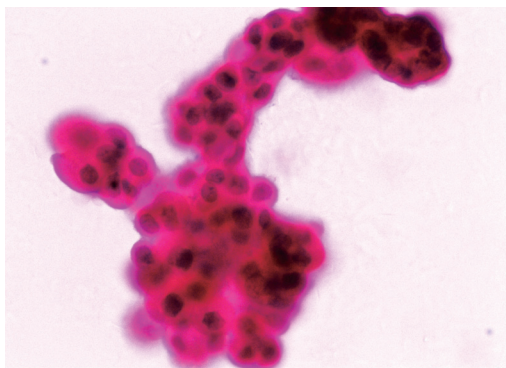
2.1 溢液细胞病理特点及与组织病理结果对照

本组中导管内乳头状瘤47.3% (26/55)，乳腺癌20.0% (11/55)，恶性叶状肿瘤1.8% (1/55)，乳腺腺病或纤维囊性增生21.8% (12/55)，乳腺炎症7.3% (4/55)，纤维腺瘤1.8% (1/55)。细胞学诊断导管内乳头状瘤/乳头状肿瘤共22例（图1-2），组织病理结果证实导管内乳头状瘤16例，导管内乳头状癌1例，浸润性导管癌1例，导管原位癌1例，神经内分泌肿瘤1例，恶性叶状肿瘤1例，乳腺纤维囊性增生症1例，细胞学诊断准确率90.9% (20/22)。细胞学诊断腺癌4例（图3），

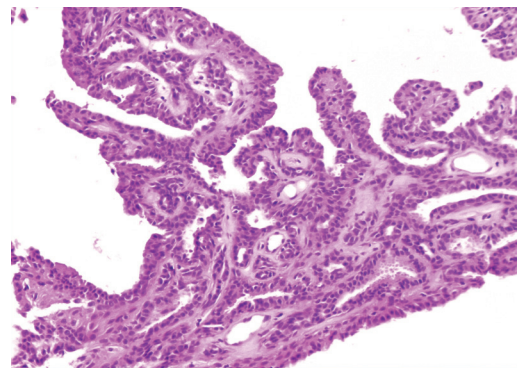
组织病理诊断导管内乳头状癌1例，浸润性导管癌2例，导管原位癌1例，诊断准确率100%。细胞学诊断乳腺增生性病变10例（图4），组织病理诊断为乳腺腺病或纤维囊性增生6例，导管内乳头状瘤4例，诊断准确率100%。细胞学诊断4例炎性病变组织病理证实为不同类型乳腺炎（图5），诊断准确率100%。15例细胞学阴性病例（细胞学未见肿瘤细胞示溢液涂片中仅见少量泡沫细胞，没有可以诊断的实质性细胞），组织病理诊断导管内乳头状瘤6例，乳腺癌3例，纤维腺瘤1例，乳腺腺病/纤维囊性增生5例（表1）。

2.2 乳头溢液性状与乳腺疾病的关系

162例病理性乳头溢液中浆液性溢液49.4% (80/162)，血性33.3% (54/162)，水样12.3% (20/162)，乳汁样4.94% (8/162)。55例乳腺病理活检患者中血性溢液67.3% (37/55)，其中由导管内乳头状瘤引起者48.6% (18/37)，乳腺癌引起27.0% (10/37)。另外，11例乳腺癌溢液（本组中的导管内乳头状瘤、导管原位癌伴或不伴有微小浸润、浸润性导管癌及神经内分泌肿瘤）中10例表现为血性溢液 (90.9%，10/11)（表2）。

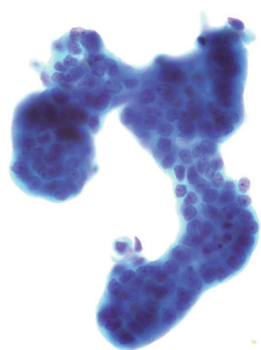


A

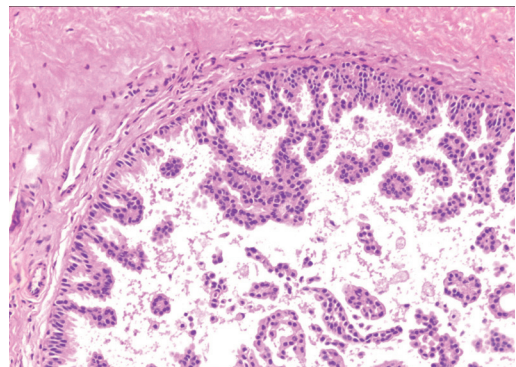


B

图1 导管内乳头状瘤 A: 细胞学形态特点 (HE×400, 液基制片): 肿瘤细胞量较少, 呈乳头状结构, 细胞黏附性好, 细胞核有轻度非典型性, 细胞浆较丰富, 可见肌上皮细胞; B: 组织学形态 (HE×100)



A



B

图2 乳头状肿瘤 A: 细胞学形态特点 (巴氏染色×400, 液基制片): 肿瘤细胞量丰富, 呈三维立体细胞团或呈乳头状结构, 细胞大小一致, 细胞拥挤, 核/浆比例增高, 核染色质增粗, 可见小核仁, 有或无肌上皮细胞; B: 导管内乳头状瘤, 考虑伴有导管内乳头状癌变 (HE×100)

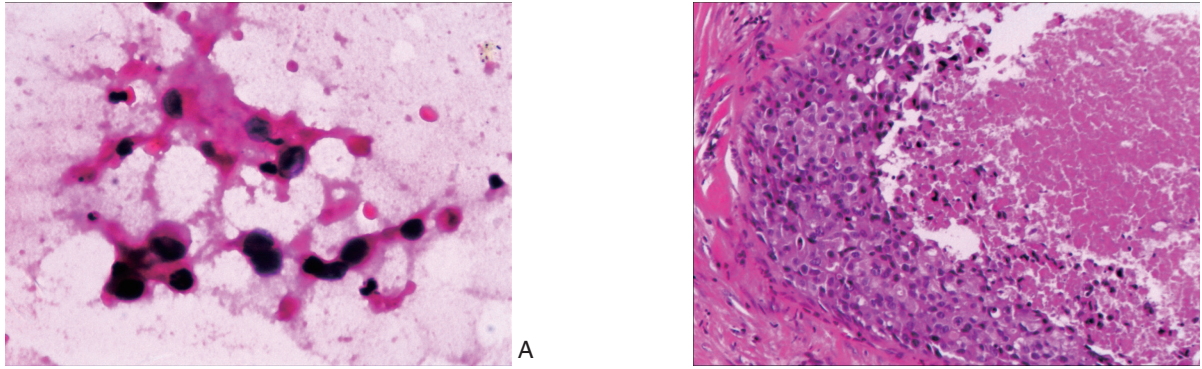


图3 高级别导管原位癌 A: 癌细胞形态特点(HE×400,涂片): 癌细胞排列松散或单个散在,细胞核显著异型性,核染色深,核/浆比例增高,无肌上皮细胞,可有出血坏死背景; B: 组织学形态(HE×100)

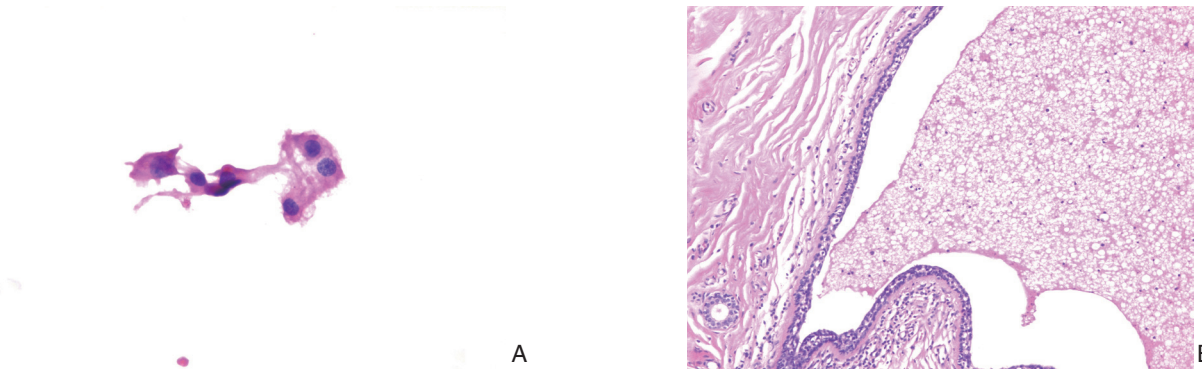


图4 乳腺纤维囊性增生症 A 良性导管上皮细胞(HE×400,涂片): 细胞量少,细胞呈单层平铺,细胞核/浆比小,核圆形,核膜光滑,核染色质细腻,胞浆丰富; B: 组织学形态(HE×100)

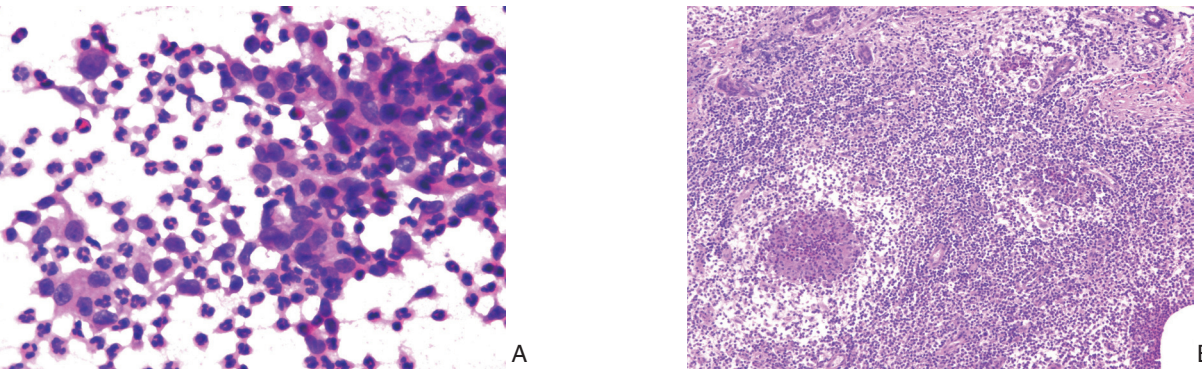


图5 肉芽肿性小叶性乳腺炎 A: 细胞学改变(HE×400,涂片): 大量的中性粒细胞、少量组织细胞及增生导管上皮细胞; B: 组织学形态(HE×100)

表1 细胞病理与组织病理诊断结果比较(n)

| 细胞病理诊断 | 组织病理诊断 | | | | | | | | | |
|---------|-------------|-------------|------------|---------------------|-------------|------------|-----------------|----------|----------|----|
| | 导管内乳 头状瘤 | 导管内乳 头状癌 | 浸润性 导管癌 | 导管原位癌,伴或 不伴有微小浸润 | 神经内分 泌肿瘤 | 恶性叶 状肿瘤 | 乳腺腺病或纤 维囊性增生 | 纤维 腺瘤 | 炎症 病变 | 合计 |
| 导管内乳头状瘤 | 9 | — | — | — | — | — | 1 | — | — | 10 |
| 乳头状肿瘤 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | — | — | — | 12 |
| 腺癌 | — | 1 | 2 | 1 | — | — | — | — | — | 4 |
| 乳腺增生性病变 | 4 | — | — | — | — | — | 6 | — | — | 10 |
| 炎症病变 | — | — | — | — | — | — | — | — | 4 | 4 |
| 未见肿瘤细胞 | 6 | 1 | 1 | 1 | — | — | 5 | 1 | — | 15 |
| 合计 | 26 | 3 | 4 | 3 | 1 | 1 | 12 | 1 | 4 | 55 |

表2 乳头溢液性状与乳腺疾病的关系(n)

| 溢液性状 | 组织病理结果 | | | | | | 合计 |
|------|---------|-----|--------|-------------|------|------|----|
| | 导管内乳头状瘤 | 乳腺癌 | 恶性叶状肿瘤 | 乳腺腺病或纤维囊性增生 | 纤维腺瘤 | 炎性病变 | |
| 血性 | 18 | 10 | 1 | 7 | — | 1 | 37 |
| 浆液性 | 8 | 1 | — | 2 | 1 | 3 | 15 |
| 水样 | — | — | — | 3 | — | — | 3 |
| 合计 | 26 | 11 | 1 | 12 | 1 | 4 | 55 |

2.3 乳腺检查及影像学结果与乳腺疾病的关系

触诊乳腺肿块者19例,其中乳腺癌42.1% (8/19)。未触及乳腺肿块但影像学及乳管镜

发现异常者36例,其中22例为导管内乳头状瘤 (61.1%, 22/36), 3例为乳腺癌 (8.3%, 3/36) (表3)。

表3 乳腺检查及影像学与乳腺疾病的关系(n)

| 临床检查 | 组织病理结果 | | | | | | 合计 |
|----------|---------|-----|--------|-------------|------|------|----|
| | 导管内乳头状瘤 | 乳腺癌 | 恶性叶状肿瘤 | 乳腺腺病或纤维囊性增生 | 纤维腺瘤 | 炎性病变 | |
| 触诊乳腺肿块 | 4 | 8 | 1 | 1 | 1 | 4 | 19 |
| B超/MRI异常 | 21 | 2 | — | 11 | — | — | 34 |
| 乳管镜异常 | 1 | 1 | — | — | — | — | 2 |
| 合计 | 26 | 11 | 1 | 12 | 1 | 4 | 55 |

3 讨论

病理性乳头溢液是非妊娠期、非哺乳期发生的溢液,多数为乳腺良性病变或良性肿瘤引起,也可以发生于恶性肿瘤^[3-4]。报道显示导管内乳头状瘤是病理性乳头溢液最常见的原因,约占病理性乳头溢液病因的40%~70%^[5-7]。Parthasarathy等^[8]报道乳头溢液是乳腺癌的一个早期预警信号,因此明确乳头溢液良恶性质对乳腺疾病诊治至关重要。本组病例中导管内乳头状瘤是引起病理性乳头溢液的主要原因(47.3%),与国内外报道^[9-11]较一致。

乳头溢液外观性状有多种,血性乳头溢液与乳腺恶性病变高风险性有关^[12-14]。浆液性溢液(80/162)在本组研究中最多见。55例乳腺病理活检患者中血性溢液占67.3%,血性溢液由导管内乳头状瘤引起占48.6%,乳腺癌引起占27.0%。另外,本组11例乳腺癌溢液中10例表现为血性溢液占90.9%。从本组结果看,虽然乳腺癌不是引起血性溢液的主要原因,但是乳腺癌引起的乳头溢液大部分表现为血性外观,出现血性乳头溢液需高度警惕乳腺癌可能。

乳腺肿块是乳头溢液的高危险因素之一,国外报道伴有病理性乳头溢液的乳腺癌发生率在7%~15%^[15-16],如果患者发现隐匿性肿块或者影像学异常,这个比例会增高^[17]。本组溢液患者乳腺体查、影像学或乳管镜检查均发现有肿块及异常改变,乳腺癌的发生率为20.0%,与上述文献报道较一致。本组伴有乳腺可触及肿块的乳头溢液者中乳腺癌占42.1%,未触及乳腺肿块但影像学及乳

管镜发现异常者中导管内乳头状瘤占61.0%,乳腺癌占8.3%。由此可见,病理性乳头溢液若伴有可触及乳腺肿块者需高度警惕乳腺恶性肿瘤可能,若无乳腺可触及肿块者良性病变的可能性大,但需进一步影像学和/或乳管镜^[18-19]检查排除乳腺微小病变。

细胞学对引起乳头溢液的不同疾病诊断标准有较充分解释^[3],有时良性与恶性上皮性肿瘤细胞形态特征上有重叠^[20],尤其是乳腺乳头状病变,当肿瘤细胞量丰富,出现三维立体细胞团及裸核瘤细胞等细胞学改变时更倾向于乳头状癌。但是仅仅通过细胞形态特点来确诊良恶性乳头状病变是不充分的^[21],故肿瘤细胞异型性小、缺乏癌细胞特征时细胞学上宜采用“乳头状肿瘤/病变”的诊断术语^[9]。免疫组织化学技术标记肌上皮细胞则对确诊乳腺良恶性乳头状病变至关重要^[21]。细胞学诊断22例导管内乳头状瘤/乳头状肿瘤,组织病理均借助免疫组织化学方法标记肌上皮细胞得到最终确诊,本组细胞学乳头状肿瘤诊断与组织学诊断符合率90.9%。另外,细胞学上很难区分乳腺原位癌与浸润性癌。细胞学诊断的4例腺癌,术后组织病理诊断包括导管内乳头状癌、导管原位癌及浸润性导管癌。

国外研究^[22]报道引起乳头溢液细胞学假阴性率最常见的原因是标本不满意,如没有细胞或者细胞量极少。本组15例细胞学阴性结果就是因为涂片内仅见泡沫细胞而未发现可供诊断的实质性细胞,与上述报道一致。其后组织病理结果证实3例为乳腺癌,6例为导管内乳头状瘤,其他6例为良性病变。溢液细胞学结合乳腺异常的影像学改

变会提高乳腺病变的阳性预测^[23]。上述15例细胞学阴性病例中3例可触及乳腺肿块、12例乳腺影像学有异常发现,这样就弥补了单独细胞学诊断的假阴性率,从而避免了乳腺癌的漏诊。

虽然乳头溢液细胞病理存在假阴性率等问题,但是结合溢液性状、乳腺体查及影像学检查结果,乳头溢液细胞学对判断病理性乳头溢液良恶性较有帮助,同时它也是一项操作简单、价廉、快速的检查方法。

参考文献

- [1] Zervoudis S, Iatrakis G, Economides P, et al. Nipple discharge screening[J]. *Womens Health (Lond)*, 2010, 6(1):135–151. doi: 10.2217/whe.09.81.
- [2] Provencher L, Hogue JC, Desbiens C, et al. Is clinical breast examination important for breast cancer detection?[J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(4):e332–339. doi: 10.3747/co.23.2881.
- [3] 刘东戈, 余小蒙. 子宫颈与乳腺细胞病理学图谱[M]. 北京:人民军医出版社, 2013:296–303.
- [4] Liu DG, Yu XM. Atlas of Cervical and Breast Cytopathology[M]. Beijing: People's Military Medical Publisher, 2013:296–303.
- [5] Yang L, Wu D, Fan ZM. Retrospective analysis of pathologic nipple discharge[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1):1143–1149. doi: 10.4238/2015.February.13.23.
- [6] Han Y, Li JY, Han SJ, et al. Diagnostic value of endoscopic appearance during ductoscopy in patients with pathological nipple discharge[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):300. doi: 10.1186/s12885-017-3288-3.
- [7] Simpson JS, Connolly EM, Leong WL, et al. Mammary ductoscopy in the evaluation and treatment of pathologic nipple discharge: a Canadian experience[J]. *Can J Surg*, 2009, 52(6):E245–248.
- [8] Onstad M, Stuckey A. Benign breast disorders[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2013, 40(3):459–473. doi: 10.1016/j.ogc.2013.05.004.
- [9] Parthasarathy V, Rathnam U. Nipple discharge: an early warning sign of breast cancer[J]. *Int J Prev Med*, 2012, 3(11):810–814.
- [10] Masood S, Khalbuss WE. Nipple fluid cytology[J]. *Clin Lab Med*, 2005, 25(4):787–794. doi: 10.1016/j.cll.2005.08.010.
- [11] Vagios I, Nonni A, Liakea A, et al. Intraductal papilloma of the male breast: a case report and review of the literature[J]. *J Surg Case Rep*, 2019, 2019(2):rjz023. doi: 10.1093/jscr/rjz023.
- [12] 徐承箴, 范常勇, 赖建军, 等. 乳头溢液118例[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(5):387–388. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2004.05.022.
- [13] Xu CZ, Fan CY, Nai JJ, et al. Analysis of nipple discharge: a report of 117 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2004, 13(5):387–388. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2004.05.022.
- [14] Harris JR, Lippman M, Morrow M, et al. *Diseases of the breast*[M]. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
- [15] Chen L, Zhou WB, Zhao Y, et al. Bloody nipple discharge is a predictor of breast cancer risk: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(1):9–14. doi: 10.1007/s10549-011-1787-5.
- [16] Wong Chung JE, Jeurien-van de Ven SA, van Helmond N, et al. Does Nipple Discharge Color Predict (pre-) Malignant Breast Pathology?[J]. *Breast J*, 2016, 22(2):202–208. doi: 10.1111/tbj.12544.
- [17] Louie LD, Crowe JP, Dawson AE, et al. Identification of breast cancer in patients with pathologic nipple discharge: does ductoscopy predict malignancy?[J]. *Am J Surg*, 2006, 192(4):530–533. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.06.004.
- [18] Van Zee KJ, Ortega Pérez G, Minnard E, et al. Preoperative galactography increases the diagnostic yield of major duct excision for nipple discharge[J]. *Cancer*, 1998, 82(10):1874–1880.
- [19] Falkenberg SS. Nipple discharge[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2002, 29(1):21–29.
- [20] 付艳, 吴志琴, 陈述, 等. 乳管镜在乳头溢液诊治中的临床应用价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(5):573–576.
- [21] Fu Y, Wu ZQ, Chen S, et al. Application value of ductoscopy for diagnosis of pathologic nipple discharge[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2012, 21(5):573–576.
- [22] 郭玉辉, 唐利立, 何英, 等. 乳管镜在无肿块乳头溢液疾病中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15(10):815–816. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2006.10.026.
- [23] Wu YH, Tang LL, He Y, et al. Breast fiberoptic ductoscopy for nipple discharge[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2006, 15(10):815–816. doi: 10.3969/j.issn.1005-6947.2006.10.026.
- [24] Moriarty AT, Schwartz MR, Laucirica R, et al. Cytology of spontaneous nipple discharge—is it worth it? Performance of nipple discharge preparations in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytopathology[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, 137(8):1039–1042. doi: 10.5858/arpa.2012-0231-CP.
- [25] Prathiba D, Rao S, Kshitija K, et al. Papillary lesions of breast—An introspect of cytomorphological features[J]. *J Cytol*, 2010, 27(1):12–15. doi: 10.4103/0970-9371.66692.
- [26] Kaplan R, Hoda SA, Hoda RS. Cytological evaluation of bloody nipple discharge fluid[J]. *Diagn Cytopathol*, 2013, 41(2):183–185. doi: 10.1002/dc.21844.
- [27] Kalu ON, Chow C, Wheeler A, et al. The diagnostic value of nipple discharge cytology: breast imaging complements predictive value of nipple discharge cytology[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 106(4):381–385. doi: 10.1002/jso.23091.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 雷亚丽, 王小莉, 李艳春, 等. 病理性乳头溢液的细胞病理诊断特点分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(5):625–629. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.015

Cite this article as: Lei YL, Wang XL, Li YC, et al. Analysis of diagnostic characteristics of pathologic nipple discharge cytology[J]. *Chin J Gen Surg*, 2020, 29(5):625–629. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.05.015