

· 临床研究 ·

乳管镜辅助乳管冲洗液薄层液基细胞学检查诊断乳头溢液的研究

张安秦 王颀 张江宇 许娟 李文萍 陈中扬 杨剑敏 朱彩霞 施军涛 翁秀琼

【摘要】 目的 探讨乳管镜(FDS)检查中冲洗液薄层液基细胞学(TCT)检查辅助诊断乳头溢液病因的价值。**方法** 对2004年4月至2006年6月间107例乳头溢液患者进行FDS和冲洗液TCT检查,79例接受手术活检和治疗,将各种检查与病理检查结果进行对照研究。**结果** FDS下确定30例乳头溢液患者,乳管内隆起型病变的占77例,位于三级以下乳管占88.3%。FDS和TCT检查总符合率为74.7%和81.0%,病变在二级导管以上FDS和TCT检查符合率为86.7%和76.7%,三级以下导管,两种检查符合为67.3%和83.7%;FDS和TCT检查诊断多发乳头状瘤符合率、阳性试验似然比(likelihood ratio of a positive test, LR)分别为60.3%、3.67和84.2%、4.46;FDS和TCT检查诊断乳腺癌符合率、LR分别为66.7%、1.46和100%、6.84。TCT或FDS联合后对恶性病变诊断阳性试验似然比(LR)可达25.5。**结论** 二级以上乳管病变FDS检查准确性高,三级以下辅助乳管冲洗液TCT检查,提高乳头溢液诊断准确性。对于FDS诊断疑难的病例两者联合有助于提高良恶性病变的鉴别诊断。

【关键词】 乳头溢液;内窥镜;细胞学;诊断

【中图法分类号】 R655.8; R814.43

【文献标识码】 A

Intraductal aspiration TCT by Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge ZHANG An-qin*, WANG Qi, ZHANG Jiang-yu, XU Juan, LI Wen-ping, CHEN Zhong-yang, YANG Jian-min, ZHU Cai-xia, SHI Juntao, WENG Xiu-qiong.*
Breast Center, Guangdong Women and Children hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510010, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of intraductal aspiration Thin-Prep Cytology Test (TCT) by fiberoptic ductoscopy (FDS) in the diagnosis of nipple

基金项目: 广东省医学科研基金课题(B2004017)

作者单位: 510010 广州医学院附属广东省妇儿医院乳腺病中心[张安秦(E-mail: zhanganqin@gmail.com)、王颀、许娟、李文萍、陈中扬、杨剑敏、朱彩霞、施军涛、翁秀琼], 病理科(张江宇)

discharge. **Methods** FDS, intraductal aspiration TCT by FDS were used to diagnose and examine 107 patients with confused nipple discharge during April 2004 to June 2006; 79 patients were treated operatively. The results of diagnosis and biopsy pathology were studied. **Results** Using FDS 107 patients with nipple discharge were diagnosed. 77 were detected to have intraductal tumor, and 88.3% was below the third branch duct. The over accuracy of FDS and TCT was 74.7% and 81.0%. The accuracy of FDS and TCT was 86.7% and 76.7% over the second branch duct. But the first branch duct and the second branch duct accounted for 67.3% and 83.7%. The accuracy, sensitivity and specificity were 60.3%, 81.4% and 77.8% for intraductal papillomas, and those of TCT were 84.2%, 74.4% and 83.3%, respectively. And their Likelihood ratio of a positive test (LR) was 3.67 and 4.46, that of FDS for breast cancer was 66.7%, 31.6% and 78.3%, and that of TCT was 100%, 68.4% and 90%, respectively. FDS and TCT were used together to diagnose breast cancer, and the sensitivity and specificity were improved to 84.2% and 96.7%. And their LR was 1.46 and 6.84, LR of combined use of the two means to diagnose breast cancer reached 25.5. **Conclusions** FDS is a good method to diagnose nipple discharge of the first branch and the second branch. But for the third branch, combine use of FDS with TCT can improve the accuracy and decrease false-negative rate of nipple discharge. It is helpful in differentiating malignant from benign discharge.

【**Key words**】 Nipple discharge; Endoscopy; Cytology; Diagnosis

乳管镜(fiberoptic ductoscopy, FDS)检查诊断乳头溢液病因的准确性可达90%。但FDS对于三级以下乳管的多发隆起性病变、无隆起性病变的乳管出血、末梢乳管出血等诊断准确性下降,容易造成末稍导管的多发乳头状瘤(intraductal papillomas, IP)和导管内癌遗漏^[1-2]。我们进行了FDS辅助乳管冲洗液薄层液基细胞学(TCT)检查,以期提高乳头溢液诊断的准确性,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2004年4月至2006年6月间107例乳头溢液患者,女性106例,男性1例,年龄18~76岁,中位年龄41岁,多数FDS诊断较为困难。其中血性溢液64例(59.8%),浆液性32例(29.9%),乳汁样1例(0.9%)和水样10例(9.3%);单孔89例,多孔溢液18例;病程最短5d,最长5年,中位时间1月。手术共80例。

1 例标本不合规定剔除。

1.2 FDS 检查

纤维乳管镜为日本三菱公司产 FVS-3000 纤维乳管镜系统,光纤内径为 0.72 mm。FDS 检查时用足量的生理盐水冲洗乳管,平均约 15 ml,拔出镜头后,挤压乳房排出冲洗液,以干燥试管收集后,2 h 内送 TCT 检查。

1.3 TCT 检查

TCT 检查采用美国 Cytyc 公司生产的 ThinPrep 2000 处理器。将冲洗液离心后,将沉淀物放入有特殊缓冲固定液的容器中,经过在 ThinPrep 2000 处理器中的高速旋转、滤过等技术将部分细胞团块松解并筛滤非上皮成分杂质,然后将这些清晰的上皮细胞均匀地转移到玻片上,最后固定玻片和染色。因细胞是均匀分散于样本中,提高了制片质量,有利于诊断。经处理后有 23 例未见细胞,阳性率为 78.5% (84/107)。

1.4 结果判定

FDS 检查结果判定参照《乳管内视镜检查彩色图谱》^[3],有隆起性病变为阳性发现;TCT 检查参照《诊断细胞病理学》^[4],分为 0 ~ V 级,0 ~ I 级为阴性,II 级中考虑 IP 以及 III ~ IV 级为阳性。乳管镜或 TCT 检查如任一阳性发现,建议手术活检,两者均为阴性,随诊观察。

2 结果

本组 107 例,FDS 检查阴性 30 例,分别为乳管扩张 13 例、乳管炎症 10 例及末梢导管出血 7 例;阳性 77 例,其中乳管内乳头状瘤 70 例,疑为导管癌的 7 例,单发病灶 36 例,多发 41 例,伴有末梢出血的 29 例,一级导管病变 9 例,二级 22 例和三级以下 46 例共占 88.3%。

107 例 TCT 中未见细胞的 23 例,阳性率达 78.5%;考虑乳腺炎的 2 例,乳腺增生的 24 例,导管内乳头状瘤的 43 例,恶性可能的 13 例。

任一检查阳性的病例 89 例,同意手术的 80 例,1 例剔除。其中,腺病 17 例,乳头状瘤 41 例,乳头状瘤伴导管上皮中重度不典型增生 2 例,导管内乳头状瘤恶变 2 例,DCIS 9 例,DCIS 伴局部浸润 2 例,浸润性导管癌 6 例,11 例为 T0 期乳腺癌,7 例接受了保留乳房手术。另外,9 例未手术病例中,5 例长期随访,4 例失访。18 例两种检查均阴性者,随访 1 ~ 20 月,均未有阳性发现。可供统计分析的病例为 79 例。

FDS 检查符合率 59/79 (74.7%),TCT 为 64/79 (81.0%)。病变在二级导管以上共 30 例,FDS 及 TCT 符合率分别为 26/30 (86.7%) 及 23/30 (76.7%)。49

例病变在三级以下导管,两种检查符合为 33/49(67.3%)及 41/49(83.7%)。见表 1、2。

表 1 79 例 FDS 诊断与术后病理检查对比

| FDS 诊断 | 术后病理 | | | | 合计 |
|--------|-----------------|----|-------------------|-----|----|
| | IP | 腺病 | DCIS ^a | 浸润癌 | |
| 乳管扩张 | 4 | 2 | | | 6 |
| 乳管炎 | 1 | 2 | | | 3 |
| IP | 35 ^a | 11 | 9 | 3 | 58 |
| 可疑癌 | 2 | 1 | 4 | 2 | 9 |
| 末梢出血 | 1 | 1 | | 1 | 3 |
| 合 计 | 43 | 17 | 13 | 6 | 79 |

a:包括 IP 恶变 2 例

表 2 79 例 TCT 检查与术后病理检查比较

| TCT 诊断 | 术后病理 | | | | 合计 |
|--------|-----------------|----|-------------------|-----|----|
| | IP | 腺病 | DCIS ^a | 浸润癌 | |
| 乳管扩张 | 6 | 5 | 1 | 0 | 12 |
| 乳管炎 | 1 | | | | 1 |
| IP | 33 ^a | 1 | 2 | 2 | 38 |
| 可疑癌 | | | 10 | 3 | 13 |
| 末梢出血 | 3 | 11 | | 1 | 15 |
| 合 计 | 43 | 17 | 13 | 6 | 79 |

a:包括 IP 恶变 2 例

FDS 诊断 IP 58 例,诊断符合率、灵敏度和特异度分别为 35/58(60.3%)、35/43(81.4%)和 28/36(77.8%);怀疑恶性 9 例,诊断符合率、灵敏度和特异度分别为 6/9(66.7%)、6/19(31.6%)和 47/60(78.3%);TCT 诊断 IP 38 例,诊断符合率、灵敏度和特异度分别为 33/38(86.8%)、33/43(76.7%)和 30/36(83.3%),怀疑恶性 13 例,诊断符合率、灵敏度和特异度分别为 13/13(100%)、13/19(68.4%)和 54/60(90%)。

TCT 检查 11 例未见细胞,术后病理检查 6 例 IP,其中 4 例 FDS 诊断正确,1 例 DCIS,FDS 考虑恶性,漏诊 6 例恶性病变中,5 例 FDS 发现有隆起性病灶,3 例诊断正确。FDS 阴性的 12 例中,病理检查为 9 例 IP,TCT 诊断 6 例;漏诊 13 例恶性病变中 TCT 检查确诊了 10 例。

如果将 TCT 或 FDS 任一检查诊断为恶性即为恶性,两者联合诊断对恶性病变诊断灵敏度及特异度分别为 16/19(84.2%)及 58/60(96.7%)。

FDS、TCT 检查诊断 IP 的阳性试验似然比(likelihood ratio of a positive test,

LR) 分别为 3.67、4.46; 两者诊断恶性病变的 LR 分别为 1.46、6.84, 而两者联合诊断的 LR 为 25.5。

3 讨论

FDS 对于乳头溢液的诊断仅通过图象特征有时较困难。本组 59.7% 乳管内隆起型病变位于三级导管以下, FDS 诊断困难, 诊断符合率仅为 74.7%。

近年来报导乳头溢液细胞学检查诊断阳性率在 30% ~ 60% 之间, 尽管有学者报告其特异性可达 88.2%^[5], 但是过低的阳性发现阻碍使其作用局限。曾有报导导管吸取液细胞学检查, 敏感度为 75%, 特异度为 86.3%, 准确率可达 85.1%, 较以往的方法有明显的改善^[6]。但是, 对于亚洲人这种方法并非合适。洛杉矶的一项研究发现移民的华人要比在美国出生的中国人难吸取液体 (31.2%:46.3%)^[7]。

TCT 技术的广泛应用于宫颈涂片检查, 提高了发现低度和高度病变的敏感度。TCT 法识别高度病变的灵敏度和特异度为 87% 和 94%^[8], 主要由制片误差所致假阴性^[9]。而采用 FDS 冲洗液 TCT 检查可明显提高脱落细胞学阳性率。

本组中二级导管以上病变 FDS 符合率 86.7% 高于 TCT 的 76.7%, 仍然是最好的检查手段。三级以下导管病变 FDS 检查符合率 67.3%, TCT 为 83.7%, 很好的弥补了 FDS 三级以下导管检查。另外, 在 TCT 检查阴性的 6 例 IP, 4 例 FDS 诊断正确; 漏诊的 6 例恶性病变, 5 例 FDS 发现有隆起性病灶, 3 例诊断正确。FDS 阴性为 9 例 IP, TCT 诊断 6 例; 漏诊的 13 例恶性病变中 TCT 检查确诊了 10 例。两者配合可以减少隆起性病变的漏诊。

FDS 诊断乳头状瘤 58 例, LR 为 3.67 稍差于 TCT 检查的 4.46; 而对恶性病变诊断的 TCT 检查 LR 6.84 明显好于 FDS 的 1.46。可能由于恶性病变多数位于末梢导管, 病灶细小, FDS 图象特征不明显, 诊断困难, 相反这类病变细胞增殖快容易脱落, 冲洗液阳性率高, 灵敏度和特异度均好于对良性病变的诊断, 其中 FDS 漏诊的 13 例恶性病变中 TCT 检查确诊了 10 例, 因此冲洗液 TCT 检查辅助 FDS 有利于发现 T0 期乳腺癌。两种检查相结合 LR 可达 25.5, 可以更好地提高诊断效率。

乳头溢液是乳腺导管病变的重要临床表现, 通过 FDS 下收集乳管冲洗液获得更多的乳腺导管上皮脱落细胞, TCT 检查又有较高的特异度, 尤其可以很好的鉴别乳腺导管良恶性病变。因此, 对于 FDS 下可疑恶性病变或难以辨清图象特征时辅助冲洗液 TCT 检查是一种值得推荐的手段, 有利于提高早期乳腺癌的检出率。

参考文献

- [1] 张安秦,王颀,陈中扬,等.乳管内乳头状瘤的现代诊治—附 89 例报告. 肿瘤防治杂志,2003,10:740 – 742.
- [2] 王颀,张安秦,施军涛,等.乳管内视镜诊断乳管内隆起性病变的价值. 中国实用外科杂志,2000,20:541 – 543.
- [3] 王颀.乳管内视镜检查彩色图谱美国. 纽约:国际中华科学技术出版社,2002:9 – 13.
- [4] 马本忠. 诊断细胞病理学. 郑州:河南科学技术出版社,2002:490 – 508.
- [5] Yamamoto D, Senzaki H. Detection of chromosomalaneusomy by fluo 2 rescence in situ hybridization for patients with nipple discharge. Cancer,2003,97:690 – 694.
- [6] Baitchev G, Gortchev G, Todorova A, *et al* . Intraductal aspirarion cytology and galactography for nipple discharge. Int Surge, 2003,88:83.
- [7] Shao Z M, Mai N. Nipple aspiration in diagnosis of breast cancer. Seminars in Surgical Onc,2001,20:175 – 180.
- [8] King B L, Crisi G M, Tsai S C, *et al* . Immunocyto chemicalanalysis of breast cells btained by ductal lavage. Cancer,2002,96: 244 – 249.
- [9] Hutchinson M L, *et al* . homegeneous sampling accounts for the increase diagnostic accuracy using the ThinPrep Processor. Am J Clin Pathol,1994,10:215.

(收稿日期:2007-01-26)

(本文编辑:张毅)