

207例病理性乳头溢液的临床回顾性分析

杨丽^① 吴迪^② 范志民^②

摘要 目的:病理性乳头溢液的病因主要以良性病变为主,但仍有恶性病变的可能,病理性乳头溢液可为乳腺癌唯一或首发症状。本研究旨在探讨与病理性乳头溢液患者病变性质相关的临床因素。**方法:**回顾性分析吉林大学第一医院乳腺外科2000年1月至2009年12月间207例病理性乳头溢液患者的临床资料。**结果:**单因素分析中年龄>50岁、伴乳房肿块或乳腺钙化是乳头溢液患者与乳腺癌相关的高危因素($P<0.05$);溢液的性状、病程长短对病变性质的鉴别无明确临床意义($P>0.05$)。多因素分析中年龄>50岁、伴乳房肿块和伴乳腺钙化是乳头溢液患者与乳腺癌相关的高危因素($P<0.05$)。**结论:**患者年龄、是否伴乳房肿块及乳腺钙化对鉴别导致乳头溢液病变的良、恶性具有重要临床意义。

关键词 病理性乳头溢液 单因素分析 多因素分析

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.15.010

Retrospective analysis of 207 patients with pathological nipple discharge

Li YANG¹, Di WU², Zhi-min FAN²

Correspondence to: Zhi-min FAN; E-mail: fanzhimn@163.com

¹The Second Department of General Surgery, Shunyi Hospital, Beijing 101300

²Department of Breast Surgery, The First Hospital of Jilin University, Changchun 13002, China

Abstract Objective: Pathological nipple discharge (PND) is commonly associated with benign breast disorders. However, PND lesions can also be malignant and can be the initial or unique presenting symptom of breast cancer. This study aimed to investigate the relationship between the clinical factors and the character of PND lesions. **Methods:** The clinical data of 207 patients with PND as their primary complaint were retrospectively analyzed. **Results:** Univariate analysis showed that the risk factors for breast cancer usually increase in patients with PND accompanied by a breast lump or breast calcification or those aged over 50 ($P<0.05$). The characteristics and course of PND were not correlated with the diagnoses of benign and malignant degrees of PND ($P>0.05$). Multivariate analysis indicated that patients aged over 50 with PND accompanied by a breast lump or breast calcification have a higher risk of suffering from breast cancer. **Conclusion:** The ages of patients with PND accompanied by a breast lump or breast calcification may significantly affect the diagnosis of benign and malignant PND lesions.

Keywords: pathological nipple discharge, univariate analysis, multivariate analysis

病理性乳头溢液(pathological nipple discharge, PND)指女性非妊娠期非哺乳期有液体自乳头溢出。乳腺的良、恶性病变均可以导致PND。本研究通过回顾性分析207例PND患者的临床资料,探讨与PND病变性质相关的临床因素与诊断问题。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集2000年1月至2009年12月吉林大学第一医院乳腺外科收治的以PND为首发症状就诊的207例患者临床资料,均为非妊娠期或非哺乳期女性,年龄19~76岁,平均年龄44.6岁。本研究的临床资料调查均在取得患者及家属同意后进行。本组PND患者的临床资料见表1。

1.2 方法

1.2.1 术前辅助检查 本组患者手术前行钼靶摄片91例,其中可见乳腺钙化者24例,未见钙化者67例。根据美国放射学院乳腺影像报告和资料系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)分类将乳腺钙化分为5类,分别为阴性表现、良性表现、可能良性、可疑恶性、高度怀疑恶性^[1-2]。根据此分级标准,本研究将本组乳腺钙化分为2组,4级及以上的钙化19例;3级及以下的钙化5例。

1.2.2 治疗方案 本临床研究中207例患者均行手术治疗。手术术式:乳腺区段切除术150例,乳腺癌改良根治术50例,乳房单纯切除术与乳房单纯切除术+前哨淋巴结活检术各2例,全乳皮下切除+I期假

作者单位:①北京市顺义区医院普外二科(北京市101300);②吉林大学第一医院乳腺外科

通信作者:范志民 fanzhimn@163.com

体植入乳房重建术、全乳皮下切除+腋窝淋巴结清扫+I期假体植入乳房重建术与乳头乳晕复合体切除术各1例。

1.3 统计学方法

采用统计学软件SPSS 13.0对所得数据进行统计学分析处理。病程长短采用Mann-Whitney *U*检验法,其他因素采用 χ^2 检验法分别进行单因素分析,从中筛选对病变性质影响有统计学意义的临床因素作为自变量,并对这些变量运用逐步Logistic回归分析法进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 207例PND患者的临床资料

| Clinical factors | Number of cases | Percentage (%) |
|----------------------|-----------------|----------------|
| Age (years) | | |
| ≤50 | 151 | 72.9 |
| >50 | 56 | 27.1 |
| Course | | |
| <1m | 69 | 33.3 |
| 1 to 6 months | 68 | 32.9 |
| 6 to 12 months | 24 | 11.6 |
| 1 to 5 years | 39 | 18.8 |
| ≥5 years | 7 | 3.4 |
| Types | | |
| Bloody* | 133 | 64.3 |
| Serous | 56 | 27.1 |
| Watery | 10 | 4.8 |
| Milky | 7 | 3.4 |
| Puriform | 1 | 0.4 |
| Breast lump | | |
| Accompanied | 73 | 35.3 |
| Not accompanied | 134 | 64.7 |
| Breast calcification | | |
| Accompanied | 24 | 26.4 |
| Not accompanied | 67 | 73.6 |

*Red dark red brown, and pink nipple discharges were classified as blood type

2 结果

2.1 石蜡病理结果

导管内乳头状瘤83例(40.1%),乳腺导管扩张症39例(18.8%),乳腺囊性增生症29例(14.0%),纤维腺瘤2例(1%),导管原位癌10例(4.8%),浸润性导管癌40例(19.3%),筛状癌、黏液癌、髓样癌、Paget's病各1例(0.5%)。乳腺癌合计54例(26.1%)。本研究中所提及恶性病变特指乳腺癌。

2.2 临床因素与乳腺病变性质的单因素分析

2.2.1 年龄与病变性质的关系 年龄≤50岁与>50岁

的PND患者良、恶性疾病的发病例数见表2。通过 χ^2 检验对两组间进行比较($P<0.001$)。提示:年龄>50岁的PND患者患乳腺癌可能性高于年龄≤50岁的患者。

表2 患者年龄与病变性质单因素分析

| Age (years) | Number of malignant cases | Number of benign cases | Totals |
|-------------|---------------------------|------------------------|--------|
| ≤50 | 28 | 123 | 151 |
| >50 | 26 | 30 | 56 |
| Totals | 54 | 153 | 207 |

χ^2 test: $\chi^2=16.424, P<0.001$

2.2.2 病程与病变性质的关系 本组207例PND患者中,病程时间1天至10年,平均时间8.6个月。良性病变病程中位数3.0个月,恶性病变病程中位数1.25个月,应用Mann-Whitney *U*检验法进行检验,差异无统计学意义($U=3442.50, P=0.068$)。

2.2.3 溢液的性状与病变性质的关系 本组病例中各种溢液性状组良、恶性疾病的发病例数见表3,通过 χ^2 检验对5组间进行比较,差异无统计学意义($P=0.233$)。

表3 溢液的性状与病变性质的关系

| Types | Number of malignant cases | Number of benign cases | Totals |
|----------|---------------------------|------------------------|--------|
| Bloody | 37 | 96 | 133 |
| Serous | 13 | 43 | 56 |
| Watery | 3 | 7 | 10 |
| Milky | 0 | 7 | 7 |
| Puriform | 1 | 0 | 1 |
| Totals | 54 | 153 | 207 |

χ^2 test: $\chi^2=5.242, P=0.233$

2.2.4 是否伴乳房肿块与病变性质的关系 本组病例中伴乳房肿块与不伴乳房肿块两组临床资料见表4,通过 χ^2 检验对数据进行比较分析,差异有统计学意义($P<0.001$)。提示:伴乳房肿块的PND患者患乳腺癌的风险高于未伴乳房肿块者。

表4 是否伴乳房肿块与病变性质的关系

| Breast lump | Number of malignant cases | Number of benign cases | Totals |
|-----------------|---------------------------|------------------------|--------|
| Accompanied | 43 | 30 | 73 |
| Not accompanied | 11 | 123 | 134 |
| Totals | 54 | 153 | 207 |

χ^2 test: $\chi^2=62.986, P<0.001$

2.2.5 是否伴乳腺钙化与病变性质的关系 根据是否伴钙化及钙化分级,将本组病例资料分为未伴乳腺钙化、伴3级及以下钙化和伴4级及以上钙化3组。由表5中可见各组病例分布情况,通过Fisher精确概率法对3组进行比较($P<0.001$)。提示:伴乳腺钙化的PND患者患乳腺癌的风险高于未伴乳腺钙化者,且伴4级及以上钙化的PND患者患乳腺癌的风险高于伴3级及以下钙化者。

2.3 年龄、是否伴乳房肿块及是否伴乳腺钙化与病变性质的多因素分析

通过单因素分析,本研究筛出对PND病变性质影响有统计学意义的3组变量,即年龄、是否伴乳房肿块及乳腺钙化,通过逐步Logistic回归对其进行多因素分析。由表6中可见3种临床因素,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。通过其各自的OR值可知:1)年龄 >50 岁的PND患者患乳腺癌的风险是年龄 ≤ 50

岁人群的7.300倍($P<0.05$);2)伴乳房肿块的PND患者患乳腺癌的风险是未伴肿块者的10.063倍($P<0.05$);3)乳腺钙化的OR值为8.456。提示:伴乳腺钙化的PND患者患乳腺癌的风险高于未伴乳腺钙化者,且伴4级及以上钙化的乳头溢液患者患乳腺癌的风险高于伴3级或3级以下钙化者($P<0.05$)。

表5 是否伴乳腺钙化与病变性质的关系

Table 5 Relationship between breast calcification and character of the lesions

| Accompanied by breast calcification | Number of malignant cases | Number of benign cases | Totals |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------|
| Not accompanied | 11 | 56 | 67 |
| $\leq 3^{\text{rd}}$ grade | 1 | 4 | 5 |
| $\geq 4^{\text{th}}$ grade | 18 | 1 | 19 |
| Totals | 30 | 61 | 91 |

Fisher exact test: $\chi^2=40.757, P<0.001$

表6 临床因素与乳腺病变性质的多因素分析

Table 6 Multivariate analysis of the relationship between clinical factors and character of the lesions

| Variables | df | B | SE | Wald | P | OR | 95% CI | |
|----------------------|----|-------|-------|--------|----------|--------|--------|--------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Ages | 1 | 1.988 | 0.719 | 7.662 | 0.006 | 7.300 | 1.787 | 29.826 |
| Breast calcification | 1 | 2.135 | 0.559 | 14.564 | <0.001 | 8.456 | 2.825 | 25.311 |
| Breast lump | 1 | 2.309 | 0.730 | 9.993 | 0.002 | 10.063 | 2.404 | 42.115 |

3 讨论

PND是乳腺外科患者就诊日常主诉最常见的临床症状之一,其发生率高达7%~10%^[3]。PND可为乳腺癌的首发或唯一症状,因而对乳腺癌的早期诊断具有重要价值。PND病因的不同会影响到临床治疗方案的选择及患者的预后,因此对PND病因的诊断十分重要。PND从其发生原因可分为全身性原因和乳腺本身病变引起两大类。因乳腺本身疾病引起的PND常以单侧乳腺单孔溢液为主,需要外科治疗。PND的病因主要为良性病变如导管内乳头状瘤、导管扩张症、囊性增生症、乳腺炎等^[3],但是仍有恶性可能,如Montroni等^[4]报道乳腺癌在PND患者的病因中所占比例为23.9%。本研究中乳腺癌所占比例为26.1%,与其报道相近。

目前公认的PND患者与乳腺癌相关的高危因素包括:年龄 >50 岁、血性溢液及伴乳房肿块。本研究中通过单因素和多因素分析结果,提示年龄 >50 岁的PND患者患乳腺癌的风险高于 ≤ 50 岁患者。年龄50岁以上PND患者应给予高度重视,与文献报道相符^[5]。

多数学者认为血性溢液是PND患者与乳腺癌相

关的高危因素之一。Dolan等^[5]报道乳腺癌的发病率在血性溢液患者中为9%,在非血性溢液患者中为2%。Chen等^[6]总结血性溢液患者患乳腺癌的风险较其他性状溢液患者要高。但也有部分学者认为两者之间并无绝对对应关系。Morrogh等^[7]报道,血性溢液并不预示着恶性病变或高危风险,而非血性溢液亦不能排除恶性肿瘤的可能。Sauter等^[8]报道血性溢液的主要病因为导管内乳头状瘤,非血性溢液以乳腺囊性增生症为主要病因。本研究结果显示溢液的性状对PND病变性质的鉴别差异无统计学意义。因此,本研究认为溢液的性状与PND病变的良、恶性的关系仍存争议。

Dolan等^[5]报道在PND患者中,伴有乳房肿块者乳腺癌的发病率为18%,未伴乳房肿块者乳腺癌发病率为2%,证实伴有乳房肿块为PND患者与乳腺癌相关的高危因素。另据统计,55%的PND患者伴有乳房肿块,其中19%为乳腺癌^[9]。本研究结果显示伴乳房肿块的PND患者患乳腺癌的风险高于未伴乳房肿块者。未伴乳房肿块者的PND患者良性病变可能性大,且以导管内乳头状瘤为主要病因。

乳腺钙化是乳腺癌的重要征象之一,特别是临床触诊阴性的乳腺癌患者有时是唯一征象,为恶性病变可靠的诊断依据^[10-11]。本研究显示,伴乳腺钙化的PND患者患乳腺癌的风险高于未伴乳腺钙化者,且伴4级及以上钙化的PND患者患乳腺癌的风险高于伴3级及以下钙化者。钙化大小越不一致,形态越多样化,BI-RADS分级越高,恶性可能性越大。

目前CA125、CEA及CA153被认为是检测乳腺癌较灵敏的肿瘤标志物^[12]。联合检测可提高乳腺癌早期诊断的敏感性及特异性,如在乳腺癌患者血清中CA125和CEA的联合阳性率明显高于CA125单项的阳性率^[13]。乳腺癌患者乳头溢液中CEA、CA153的含量显著高于良性病变组中的含量,且前者乳头溢液中CEA、CA153的阳性检出率明显高于血清中的阳性检出率,同时联合阳性检出率亦高于各自单项的阳性检出率^[14-15]。因此,检测乳头溢液和血清中CA125、CEA及CA153的含量对辅助诊断乳腺癌具有临床意义,有助于PND患者乳腺癌的早期诊断。

总之,PND是乳腺疾病常见的症状之一,主要源于导管内病变,对早期乳腺癌的诊断具有重要意义。本研究认为年龄>50岁、伴乳房肿块及乳腺钙化是PND患者与乳腺癌相关的高危因素,需高度警惕,通常需要活检或手术治疗以明确诊断。

参考文献

- Orel SG, Kay N, Reynolds C, et al. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy[J]. *Radiology*, 1999, 211(3):845-850.
- Lieberman L, Abramson AF, Squires FB, et al. The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 171(1):35-40.
- Zervoudis S, Iatrakis G, Economides P, et al. Nipple discharge screening[J]. *Womens Health (Lond Engl)*, 2010, 6(1):135-151.
- Montroni I, Santini D, Zucchini G, et al. Nipple discharge: is its significance as a risk factor for breast cancer fully understood? Observational study including 915 consecutive patients who underwent selective duct excision[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(3):895-900.
- Dolan RT, Butler JS, Kell MR, et al. Nipple discharge and the efficacy of duct cytology in evaluating breast cancer risk[J]. *Surgeon*, 2010, 8(5):252-258.
- 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.
- Morrogh M, Park A, Elkin EB, et al. Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast[J]. *Am J Surg*, 2010, 200(1):73-80.
- Sauter ER, Schlatter L, Lininger J, et al. The association of bloody nipple discharge with breast pathology[J]. *Surgery*, 2004, 136(4):780-785.
- Gioffrè Florio M, Manganaro T, Pollicino A, et al. Surgical approach to nipple discharge: a ten-year experience[J]. *J Surg Oncol*, 1999, 71(4):235-238.
- 薛晓蕾,叶兆祥,赵玉梅,等.数字乳腺X线导丝定位技术在不可触及乳腺病变的应用[J].*中国肿瘤临床*,2011,38(6):339-341.
- Hofvind S, Iversen BF, Eriksen L, et al. Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening[J]. *Acta Radiol*, 2011, 52(5):481-487.
- 吕晓娟,黄焱.乳腺癌肿瘤标志物新的研究进展[J].*中国肿瘤临床*, 2012,39(10):745-748.
- 蒋莹,王东,杨雪琴,等.多肿瘤标志物蛋白芯片检测中CA125对恶性肿瘤的诊断价值[J].*中国肿瘤临床*,2012,39(9):607-610.
- 庄志刚,余剑敏,蒋蓓琦,等.乳头溢液中CA153检测在乳腺癌诊断中的意义[J].*中国肿瘤临床*,2005,32(12):690-691.
- 王荣华,高峰,刘玉堂.蛋白芯片联合检测乳头溢液中CA153、CEA在乳腺癌早期诊断中的价值[J].*中国现代医药杂志*,2012,14(9):29-31.

(2013-01-02收稿)

(2013-04-08修回)

(本文编辑:邢颖)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本期刊论文层次编排格式要求

每种期刊都有自己规定的论文层次编排格式。本期刊所采用的论文层次编排格式为:1)正文层次分级一般不超过3级(如1;1.1;1.1.1);2)同一层次各段内容是否列标题应统一。各层次标题一律用阿拉伯数字连续编码,各级序号之间加一个下圆点。末尾一级序号后不加圆点;3)各层次标题均另起行。

论文的层次标题:论文各层次的标题应该用简单得体的词语准确而简明地概括本章、节中的特定内容。标题末不用标点符号。并且,同一层次的标题应反映同一层次的内容。