

· 专家共识 ·

乳腺导管内乳头状瘤诊治共识

中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组

乳腺导管内乳头状瘤是良性病变,约占乳腺全部良性病变的 5.3%^[1],实性病变的 3% 左右^[2]。多数病例缺乏特异的临床表现和影像学征象,常需通过穿刺活检和手术获得正确诊断,同时在病理学定义和癌变诊断标准上也存在诸多分歧,且缺乏规范的诊治流程。有鉴于此,中华预防医学会妇女保健分会乳腺保健与乳腺疾病防治学组组织专家,根据近年来国内外的研究结果进行多次讨论,形成共识,以期利于乳腺导管内乳头状瘤的规范诊治。本病属良性病变,目前尚无前瞻性临床随机对照研究,文中的证据主要参考了大宗病例对照研究和回顾性研究的结论。

乳腺导管内乳头状瘤的分类

根据解剖学部位和组织学特征将导管内乳头状瘤分为两型:中央型(单发)和外周型(多发)。中央型导管内乳头状瘤起源于大导管,通常位于乳晕下,不累及终末导管小叶单位;外周型导管内乳头状瘤则起源于终末导管小叶单位。本病多为中央型,常见于年龄 30 ~ 50 岁的女性;外周型仅占总数的 10% 左右^[3]。既往曾将外周型导管内乳头状瘤称之为乳头状瘤病,现已弃用。

乳腺导管内乳头状瘤的临床表现

一、临床症状

中央型导管内乳头状瘤多以单侧单孔乳头溢液为主要表现,常为血性或浆液性。部分患者体格检查时可触及乳腺肿物,多位于乳晕周边,挤压肿瘤所在区域,乳头相应乳管开口处可有血性或其他性质液体溢出^[4]。

外周型导管内乳头状瘤多表现隐匿,有时可有血性或浆液性溢液,当乳头状瘤成簇生长时,有时可触及肿物。

二、辅助检查结果

1. 超声:超声诊断导管内乳头状瘤的灵敏度要高于乳腺 X 线检查^[5]。大部分病灶的美国放射学会乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)分类通常为 3 类。表现常为实性低回声肿物,形态规则、边界清晰;有时可表现为边界清晰的囊实混合性肿物。位于扩张导管内的乳头状瘤有时会与囊内结节相混淆,但是通过细致的扫查,可发现邻近的非扩张乳管而确诊^[5]。当存在梗死或钙化,或多个病灶成簇分布时,BI-RADS 分类可达 4 类或更高。

2. 乳腺 X 线检查:可见圆形或卵圆形、边界清晰的孤立肿物影,典型者位于乳晕周围。周边不伴有结构紊乱,有时可见肿物周围有透明晕环存在。部分可表现为多发肿物。25% 左右的乳头状瘤,可以在肿物内存在微钙化或粗大钙化^[6]。当乳头状瘤内存在硬化或梗死时,会引起结构紊乱,这种表现有时易与浸润性癌相混淆^[7]。较小的中央型导管内乳头状瘤,在乳腺 X 线检查中常无阳性发现。外周型乳头状瘤在乳腺 X 线片上常无异常改变,部分可表现为外周型微钙化或多发小结节。

3. MRI: MRI 对于乳头状瘤病变诊断的灵敏度较高。无论是术前确定手术切除范围,还是检测超声无法查到的病变,其对于外周型病变的评估更有价值^[8]。乳头状瘤可表现为边界清晰的高信号影像。较大的病变可呈现不规则的边界,并且快速对比增强。增强曲线的评估通常没有作用^[8]。

4. 乳头溢液的细胞学检查:乳头溢液的细胞学涂片提供了正常、异型性或恶性病变的信息,但其诊断乳头状瘤的阳性率较低。乳头状瘤的形态学特征有时与低级别癌细胞相似,此时需要通过组织活检来进一步明确诊断^[9]。

5. 乳腺导管造影:进行选择性乳腺导管造影时,约 90% 的病例可见导管内有光滑圆形充盈缺损,或可见乳腺导管突然中断,断端呈光滑杯口状,还可表现为导管迂曲、扩张。在断端或充盈缺损区的近端导管可有明显扩张。较大的导管内乳头状瘤可见病

变乳管扩张呈囊状,管壁光滑,其间可见分叶状充盈缺损。

6. 乳管镜:导管内乳头状瘤的镜下表现为导管内红色或淡红色及红、黄、白相间的实质性占位,表面光滑或呈小颗粒状,在管腔内可小范围前后移动,周围管壁光滑有弹性。通过乳管镜可在直视下进行乳腺导管灌洗,或为导管系统中较深部的病变做术中引导^[10]。与直接采集乳头溢液做细胞学诊断相比较,经乳管镜检查后行导管灌洗可使灌洗液中的导管上皮细胞数明显增加,而有利于细胞学诊断^[11]。

乳腺导管内乳头状瘤的诊断和鉴别诊断

一、诊断

临床诊断应包括病史、临床表现、体格检查和超声、乳腺 X 线检查等。尽管本病往往缺乏特异性影像学征象,但常规的影像学检查信息有助于鉴别诊断。以肿物为主要表现者,可采用超声引导下的空心针穿刺取得组织进行组织病理学诊断。以乳头溢液为主要表现者,可进一步行乳头溢液的细胞学检查、乳管镜或乳腺导管造影检查(图 1)。

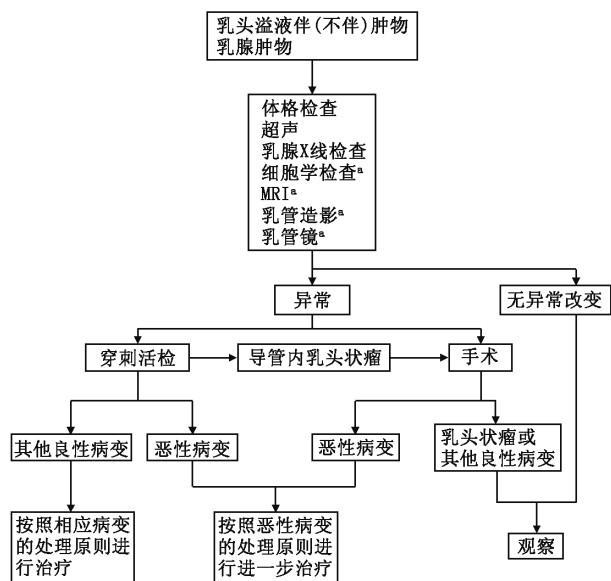


图1 乳腺导管内乳头状瘤相关诊治流程

MRI 在评估乳头状病变中的作用仍有争议^[12]。MRI 适用于超声发现导管扩张、直径 $> 3 \text{ mm}$, 既往有乳头状瘤病史、乳腺癌家族史, 或怀疑有外周型导管内乳头状瘤的患者。乳腺导管造影是一种有创性检查, 在病变检测中有局限性, 可酌情使用^[3,13]。

穿刺活检常有助于诊断导管内乳头状瘤。细针

穿刺诊断恶性病变的准确性要明显低于粗针穿刺, 有时也会出现假阳性结果, 特别是存在硬化性乳头状病变时。粗针穿刺诊断恶性病变的准确性约为 84%^[14], 并不能完全替代外科手术活检^[15-17]。一项包括 34 项研究 2 236 例病例的 Meta 分析的结果显示, 346 例经空心针穿刺诊断为非恶性乳头状病变的病例, 在随后的外科手术切除时发现为恶性病变, 低估率为 15.7%^[18]。

二、组织病理学特点^[19]

中央型和外周型导管内乳头状瘤均以密集而分支的结构为特征, 由纤维血管轴心、单层肌上皮细胞和外覆上皮细胞构成。肌上皮细胞通常不明显, 使用肌上皮细胞标志物进行免疫组化染色, 如平滑肌肌球蛋白重链、钙调蛋白、p63 等, 均有助于证实其存在。上皮成分由单层立方、柱状细胞构成, 可伴有普通型导管增生灶。

出血或梗死可继发于穿刺活检或纤维血管轴扭转。常见间质纤维化, 广泛者可遮盖乳头状结构, 这种病变曾称为硬化性乳头状瘤, 为导管腺瘤的一个亚型。上皮巢可嵌入纤维化区域, 酷似浸润癌, 肌上皮层的保留可证实其良性本质。乳头状瘤所在的导管通常扩张, 可作为活检或切除标本中存在乳头状瘤病变的线索。

三、鉴别诊断

乳腺导管内乳头状瘤需与以下疾病进行鉴别。

1. 纤维腺瘤: 实性乳头状瘤需要与纤维腺瘤相鉴别。纤维腺瘤较大及表浅时, 体格检查时可触及。超声多表现为边界清晰、形态规则的低回声肿物, 有时可有小分叶存在, BI-RADS 分类多为 2~3 类。乳腺 X 线检查可表现为形态规则、边界清晰的等或略高密度肿物影, BI-RADS 分类多为 3 类。

2. 其他导管内乳头状病变: 与导管内乳头状瘤相比, 其他导管内乳头状病变(如导管内乳头状瘤伴非典型增生或导管原位癌、乳头状导管原位癌、包裹性乳头状癌、实性乳头状癌)的临床表现与影像学征象均缺乏特异性, 需要通过组织病理学来确诊(见 2012 年 WHO 颁布的第四版乳腺肿瘤分类)。当乳头状瘤内存在硬化或梗死时, 其影像学 BI-RADS 分类可达到 4C 或 5 类, 与恶性病变难以鉴别^[20]。当乳头状瘤伴有微钙化时, 其恶性可能也增大^[21-22]。

有两种方法定义乳头状瘤伴不典型增生及原位癌, 采用何种尚存争议。其一, 乳头状瘤内非典型导管上皮增生范围 $\leq 3 \text{ mm}$ 时为不典型性导管内乳头

状瘤,若 $>3\text{ mm}$ 则诊断为导管内乳头状瘤伴导管内癌。其二,以不典型增生范围 30% 作为诊断阈值^[23]。目前 WHO 推荐采用第 1 种方法进行鉴别^[19]。

乳腺导管内乳头状瘤的外科治疗

所有诊断为导管内乳头状瘤的病变,尤其是外周型导管内乳头状瘤和伴有血性溢液的导管内乳头状瘤,均应常规行包括病变导管在内的区段切除术^[24]。对于单发、不伴有乳头溢液的良性乳头状瘤,半数以上的参与专家建议行开放手术切除;在有设备条件的医院,也可在超声引导下使用真空辅助活检系统进行完整切除^[25-26]。还可通过乳管镜术中定位指导开放性手术或直接切除导管内乳头状瘤^[25]。如病变多发涉及全乳腺时,超过 9 成的参与讨论专家赞成行全乳腺切除术+乳房重建;因此,可酌情考虑全乳腺切除术或全乳腺切除术+乳房重建。若术中或术后病理诊断为导管内乳头瘤恶变,遵循乳腺癌的处理原则。

乳腺导管内乳头状瘤的预后

外周型导管内乳头状瘤和伴有非典型性病变的乳头状瘤其继发乳腺癌的风险增高^[1]。

参与本共识编写及讨论的专家(按姓氏汉语拼音排序): 曹旭晨(天津医科大学附属肿瘤医院)、陈杏初(湖南省妇幼保健院)、崔树德(河南省肿瘤医院)、段学宁(北京大学第一医院)、范志民(吉林大学第一医院)、郭晓光(四川省妇幼保健院)、何建军(西安交通大学医学院第一附属医院)、江泽飞(军事医学科学院附属医院)、蒋宏传(首都医科大学附属北京朝阳医院)、金锋(中国医科大学附属第一医院)、李波(北京医院)、李晓曦(中山大学附属第一医院)、厉红元(重庆医科大学第一附属医院)、刘健(福建省肿瘤医院)、刘荫华(北京大学第一医院)、刘运江(河北医科大学第四医院)、马秀芬(甘肃省妇幼保健院)、毛大华(贵阳医科大学附属第一医院)、欧阳涛(北京大学肿瘤医院)、孙靖中(山东大学第二医院)、唐金海(江苏省肿瘤医院)、田富国(山西省肿瘤医院)、王俊鹏(陕西省妇幼保健院)、王宁(北京大学肿瘤医院)、王顺(广东省妇幼保健院)、王殊(北京大学人民医院)、王翔(中国医学科学院肿瘤医院)、薛付忠(山东大学公共卫生学院流行病学与卫生统计研究所)、尉承泽(军事医学科学院附属医院)、余之刚(山东大学第二医院)、张斌(辽宁省肿瘤医院)、张嘉庆(北京大学人民医院)、张建国(哈尔滨医科大学附属第二医院)、郑莹(上海市疾病预防控制中心)、邹天宁(云南省肿瘤医院)

执笔专家:吴迪、石爱平、范志民

参 考 文 献

- [1] Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(6): 665-672.
- [2] Gendler LS, Feldman SM, Balassanian R, et al. Association of breast cancer with papillary lesions identified at percutaneous image-guided breast biopsy[J]. Am J Surg, 2004, 188(4): 365-370.
- [3] Al Sarakbi W, Worku D, Escobar PF, et al. Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality[J]. Int Semin Surg Oncol, 2006, 3:1.
- [4] Nassar H, Qureshi H, Adsay NV, et al. Clinicopathological analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(4): 501-507.
- [5] Eiada R, Chong J, Kulkarni S, et al. Papillary lesions of the Breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances[J]. AJR, 2012, 198(2): 264-271.
- [6] Cardenosa G, Eklund GW. Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings[J]. Radiology, 1991, 181(3): 751-755.
- [7] McCulloch GL, Evans AJ, Yeoman L, et al. Radiological features of papillary carcinoma of the breast[J]. Clin Radiol, 1997, 52(11): 865-868.
- [8] Kurz KD, Roy S, Saleh A, et al. MRI features of intraductal papilloma of the breast: sheep in wolf's clothing? [J]. Acta Radiol, 2011, 52(3): 264-272.
- [9] Sneige N. Fine-needle aspiration cytology of *in situ* epithelial cell proliferation in the breast[J]. Am J Clin Pathol, 2000, 113(5 Suppl 1): S38-S48.
- [10] Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S, et al. Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge[J]. Surgery, 2002, 132(4): 582-587.
- [11] Shen KW, Wu J, Lu JS, et al. Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge[J]. Surg Endosc, 2001, 15(11): 1340-1345.
- [12] Schell AM, Rosenkranz K, Lewis PJ. Role of breast MRI in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 192(5): 1438-1444.
- [13] Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(15): 3524-3531.
- [14] Lam WW, Chu WC, Tang AP, et al. Role of radiological features in management of papillary lesions of the breast[J]. AJR Am J Roentgenol, 2006, 186(5): 1322-1327.
- [15] Puglisi F, Zuiani C, Bazzocchi M, et al. Role of mammography, ultrasound and core biopsy in the diagnostic evaluation of papillary breast lesions[J]. Oncology, 2003, 65(4): 311-315.
- [16] Lee AHS, Denley HE, Pinder SE, et al. Excision biopsy findings of patients with breast needle core biopsies reported as suspicious of malignancy (B4) or lesion of uncertain malignant potential (B3)[J]. Histopathology, 2003, 42(4): 331-336.
- [17] Rozentsvay E, Carver K, Borkar S, et al. Surgical excision of benign papillomas diagnosed with core biopsy: a community hospital approach[J]. Radiol Res Pract, 2011, 2011: 679864.
- [18] Kamali S, Bender O, Kamali GH, et al. Diagnostic and therapeutic value of ductoscopy in nipple discharge and intraductal proliferations compared with standard methods[J]. Breast Cancer, 2014, 21(2): 154-161.
- [19] World Health Organization. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition[R]. Geneva: WHO, 2012.
- [20] Kim MJ, Kim D, Jung W, et al. Histological analysis of benign

- breast imaging reporting and data system categories 4c and 5 breast lesions in imaging study[J]. Yonsei Med, 2012, 53(6): 1203-1210.
- [21] Brookes MJ, Bourke AG. Radiological appearances of papillary breast lesions[J]. Clin Radiol, 2008, 63(11): 1265-1273.
- [22] Yang L, Wu D, Fan ZM. Retrospective analysis of pathologic nipple discharge[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(1): 1443-1449.
- [23] Richter-Ehrenstein C, Tombokan F, Fallenberg EM, et al. Intraductal papillomas of the breast: diagnosis and management of 151 patients[J]. Breast, 2011, 20(6): 501-504.
- [24] Bonaventure T, Cormier B, Lebas P, et al. Les macrobiopsies échoguidées assistées par le vide peuvent-elles constituer une alternative à l'exérèse chirurgicale de papillome bénin? [J]. J Radiol, 2007, 88: 1165-1168.
- [25] Kibil W, Hodorowicz-Zaniewska D, Popiela TJ, et al. Vacuum-assisted core biopsy in diagnosis and treatment of intraductal papillomas[J]. Clin Breast Cancr, 2013, 13(2): 129-132.
- [26] Kibil W, Hodorowicz-Zaniewska D, Popiela TJ, et al. Mammotome biopsy in diagnosing and treatment of intraductal papilloma of the breast. [J]. Pol Przegl Chi, 2013, 85(4): 210-215.
- (收稿日期: 2015-09-08)
(本文编辑: 夏爽)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华外科杂志》对运用统计学方法的有关要求

本刊编辑部

1. 统计学符号: 按 GB/T 3358.1—2009《统计词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计: 应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究), 实验设计(应告知具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等), 临床试验设计(应告知属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等); 主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明, 尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达: 应写明所用统计学方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等); 在用不等式表示 P 值的情况下, 一般情况下选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式, 无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 应再给出 95% CI 。