

Научно-практическая конференция «Рак молочной железы»
29 ноября 2019 год
г. Москва

Цитологическая диагностика патологии молочной железы по выделениям из соска

*М.В. Савостикова,
Е.С. Федосеева,
Е.Ю. Фурминская*

Центр патоморфологии и
молекулярно-генетической диагностики
ФГБУ «Центральная клиническая
больница с поликлиникой» УДП РФ



**Объектом цитологического
исследования при патологии МЖ
являются:**

- пунктаты опухолевидных образований МЖ, регионарных лимфатических узлов, получаемые под контролем УЗИ;
- выделения из соска;
- соскобы с эрозированных и язвенных поверхностей соска и кожи;
- исследование содержимого кистозных полостей;
- отпечатки и соскобы с опухоли, краев резекции и лимфатических узлов при интраоперационной диагностике.



Introduction

Nipple discharge cytology is a recommended investigation for symptomatic discharge current departmental guidelines at the Princess Alexandra Hospital, a district general hospital in Harlow in the UK. We retrospectively evaluated this investigation's role in the hospital's breast service.



Цитологическая диагностика по выделениям из соска - оценка значимости метода и организации службы (финансовые издержки) Госпиталь принцессы Александры, Великобритания.

Данное исследование рекомендовано в нашем учреждении для пациенток с симптоматическими выделениями из соска.

Было проанализировано 220 историй болезни (2010-2016 гг), результаты цитологических исследований были сопоставлены с данными ТИАБ, кор-биопсии и послеоперационной гистологии для построения ROC-кривых.

В 11 случаях (5%) цитологически были диагностированы категории C4 и C5. Все эти пациентки были старше 50 лет, алгоритм их обследования независимо от данных цитологии включал другие методы (ТИАБ, кор-биопсия).

У всех пациенток моложе 50 лет цитологически патологии выявлено не было - C2/3 (n=109).

Таким образом, чувствительность теста составила 45%, специфичность 99%. Данный тест для нашей выборки был признан диагностически не значимым, исключение его из рекомендаций позволит сократить расходы подразделения на диагностику.

Заключение: цитологическое исследование выделений из соска практически не имеет значения в нашем учреждении (тактика ведения пациенток не меняется), в связи с чем считаем целесообразным убрать его из списка рекомендованных.

Причины возникновения выделений

Физиологические процессы выделений из груди:

- В период беременности и кормления грудью;
- Лактация после аборта (варьируется от нескольких дней до одного месяца);
- Прием комбинированных противозачаточных оральных средств.



Патологические процессы выделений из груди:

- Дуктэктазия;
- Мастопатия;
- Мастит;
- Рак;
- Экземоподобный рак;
- Вагинит, сифилис, цистит и прочие заболевания половых органов;
- Внешние и внутренние травмы груди (ушибы, удары);
- Раздражение сосков после грудного вскармливания;
- Внутрипротоковая папиллома;
- Галакторея
- Прием антибиотиков.

**Для уточнения причины выделений
необходимо комплексное
обследование:**

- осмотр маммолога,
- УЗИ молочных желез,
- цитологическое исследование выделений из сосков,
- исследование крови на гормоны,
- маммография с контрастированием протоков.
- Выделения из одного соска заслуживают особого внимания и исследования.
- При кровянистых выделениях из груди необходимо обратиться к врачу СРОЧНО!



- Выделения из сосков – частая причина жалоб, с которыми обращаются к врачу-маммологу.
- Жидкость может выделяться из одной или обеих желез, иногда сама по себе, иногда от сдавления.



По цвету выделения из груди могут быть

- ✓ белыми,
- ✓ серыми,
- ✓ желтыми,
- ✓ зеленоватыми,
- ✓ гнойными,
- ✓ прозрачными,
- ✓ мутными,
- ✓ молочноподобными,
- ✓ коричневыми,
- ✓ кровянистыми.



Виды выделений из соска МЖ и их возможные причины

Цвет выделений	Причины
Зеленые	при мастите (выделения сопровождаются не только увеличением груди, но и болями, краснотой и шелушением)
Прозрачные	Дуктэктазия. Нормой считаются, если они появляются перед менструацией или во время сексуального возбуждения
Желтые	в <u>период беременности</u> и лактации, когда во 2-ой фазе менструального цикла из сосков сочится желтая жидкость и ощущается боль в груди, то — это первые признаки фиброзно-кистозной мастопатии
Выделение жидкости	происходит выделение жидкости, но при этом женщина не кормит малыша грудью, то это может указывать на онкологическую болезнь
Коричневые выделения	сигнализируют о повреждении сосудов. Вызваны либо ростом раковой опухоли, либо проявлением кистозной формы мастопатии
Кровянистые	чаще всего информируют об опухолевых процессах (рак, внутрипротоковая папиллома, а также при травме)
Белые	Галакторея
Темные	сигнализирует о развитии доброкачественного или онкологического новообразования в грудной железе (цвет выдает наличие крови в субстанции)

Виды выделений из соска МЖ и их возможные причины

Цвет выделений	Причины
Темно-зеленые	такие выделения наблюдаются при мастопатии или при воспалительных процессах в молочной железе, осложненных присоединением стафилококков, стрептококков и кишечной палочки
Светлые	выделяется светлая жидкость из 2-ух желез одновременно и не имеет запаха (если выделения не связаны с интересным положением женщины), то — это однозначно галакторея. Также можно наблюдать при внутрипротоковой папилломе



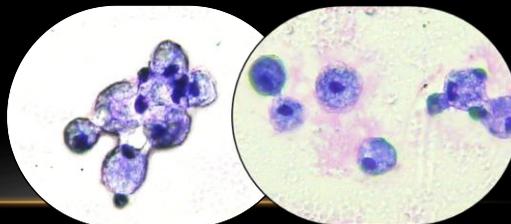
По консистенции выделения могут быть

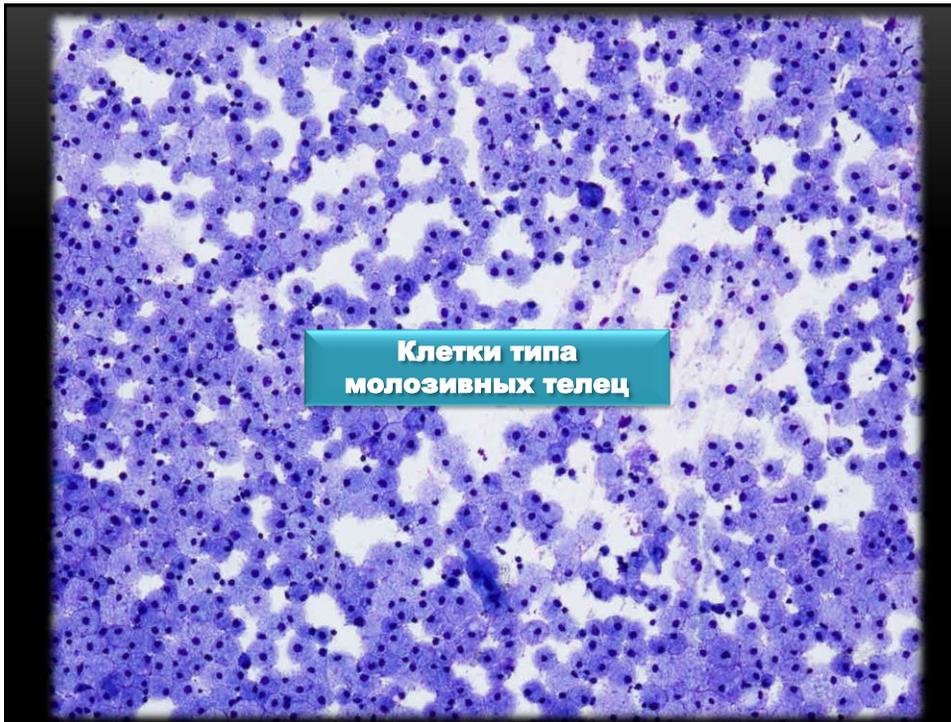
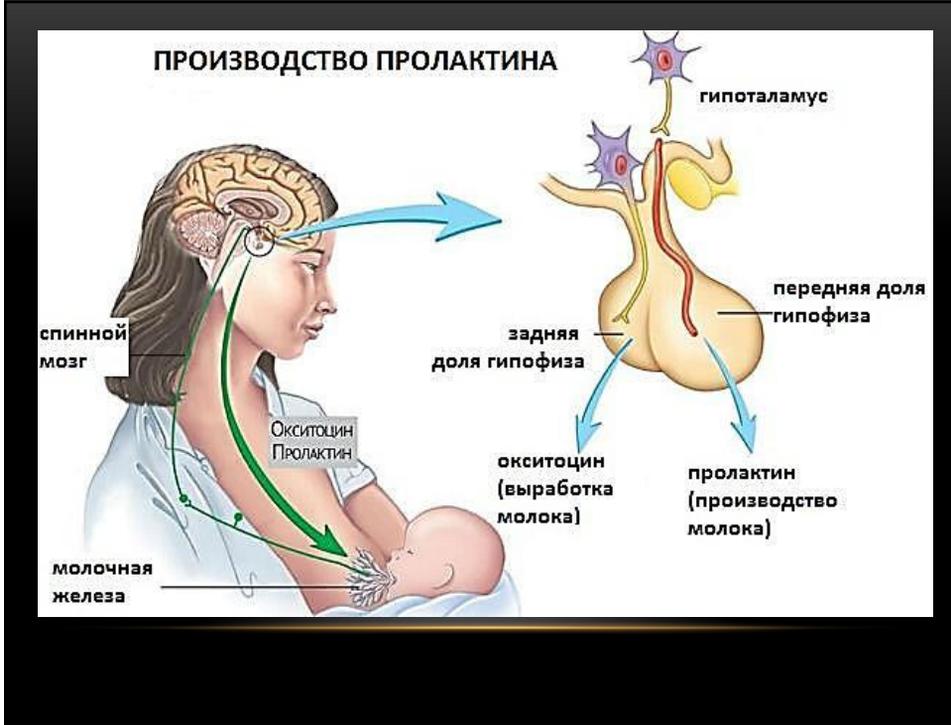
- густыми,
- сливкообразными,
- совсем жидкими,
- водянистыми.



Галакторея

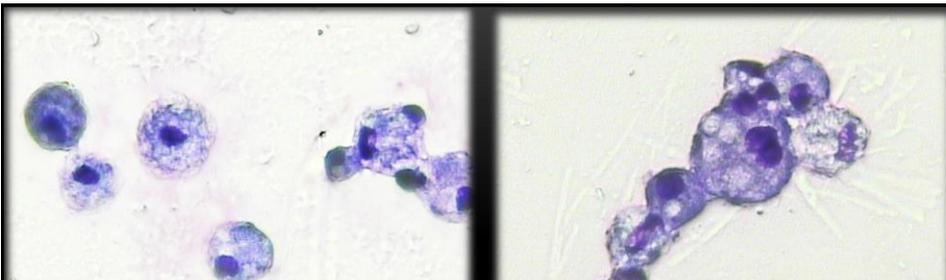
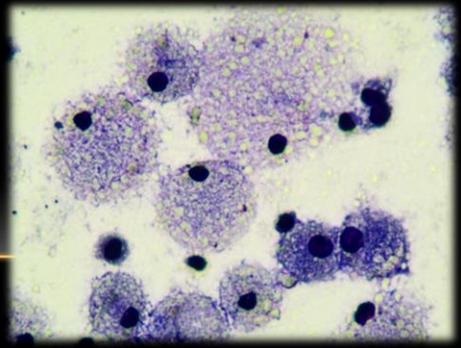
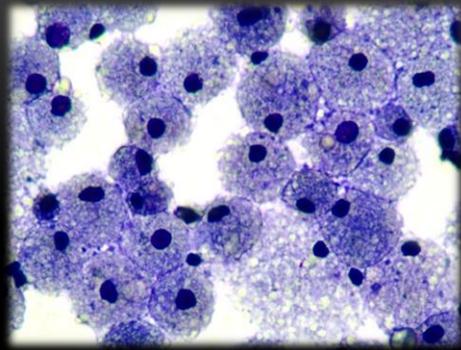
- это выделение молока/молозива из сосков, которое вызвано длительным приемом гормональных препаратов.
- С кормлением никак не связано.
- Причины - повышение уровня пролактина в организме, а также другие гормональные сбои в организме в результате приема гормональных контрацептивов, недостаточности функции щитовидной железы, опухоли гипофиза (пролактинома) и др.



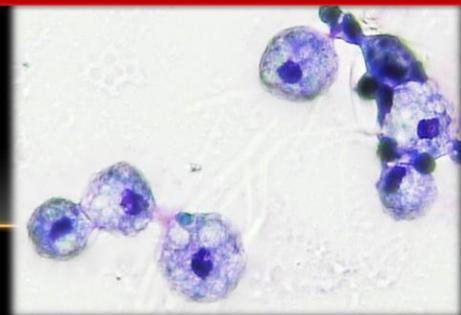


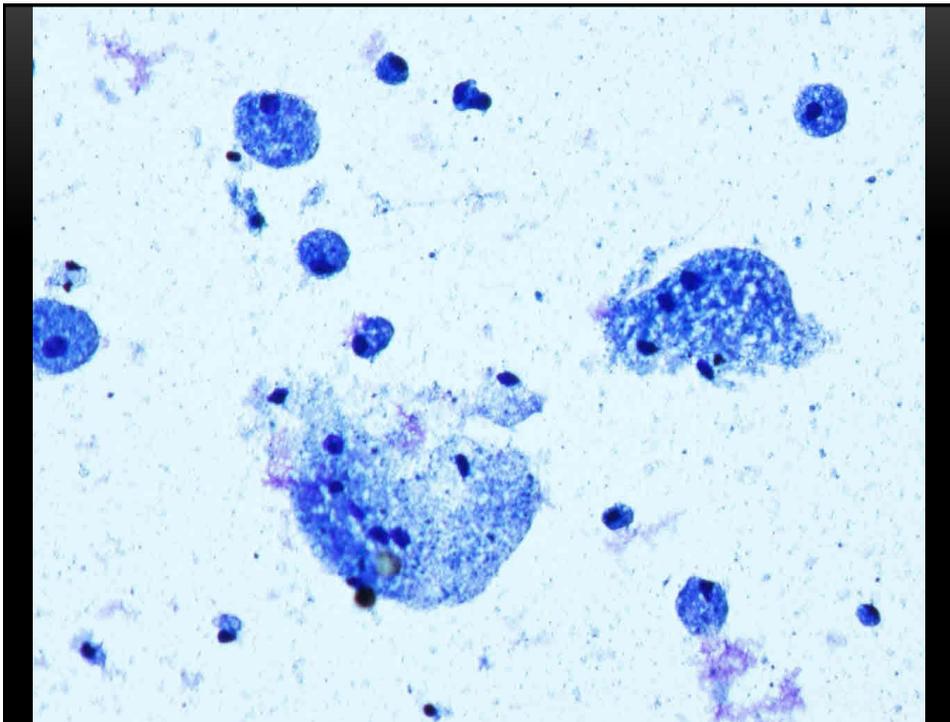
Клетки типа молочивных телец (пенистые, ксантомные, макрофагилитофаги)

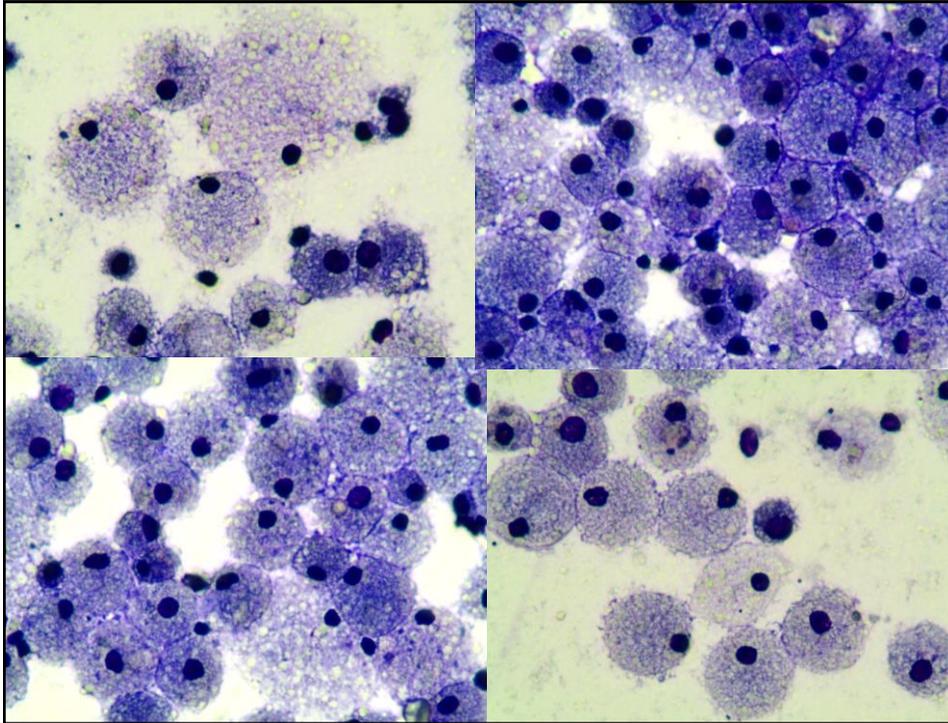
Эти клетки имеют большое сходство с молочивными тельцами молочива женщин в период лактации. Поэтому их и назвали клетки типа молочивных телец. Такое название обусловлено также тем, что в основе патологических процессов в молочивной железе лежат дисгормональные расстройства, которые могут влиять на секреторную функцию молочивной железы и вызывать процессы, сходные с лактацией.



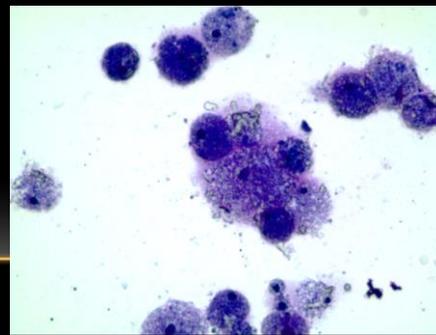
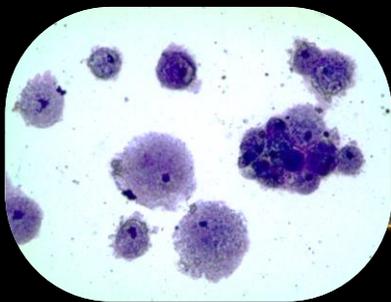
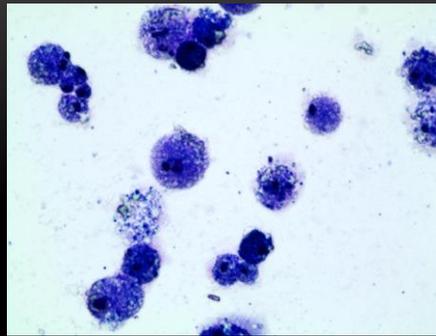
Ядра небольшие, одинаковые по величине, округлые, располагаются центрально или эксцентрически. Контуры ядер четкие, ровные. Хроматин в виде зерен или глыбок распределяется равномерно и окрашивается в интенсивно-фиолетовые тона. Возможно наличие пикнотичных ядер. Ядрышки почти не встречаются.





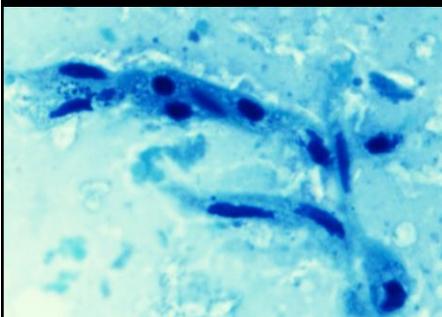
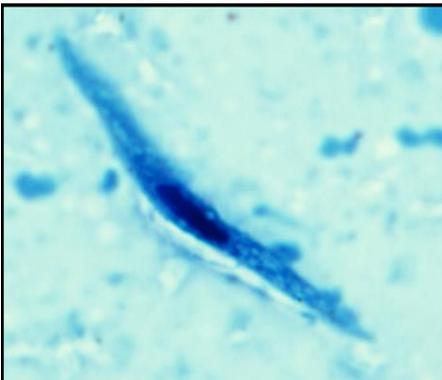
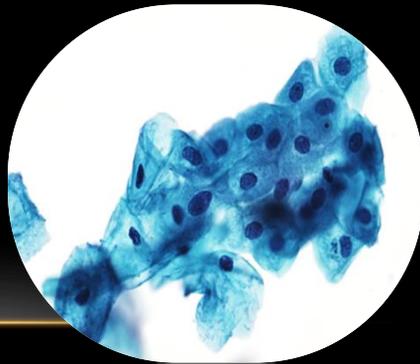
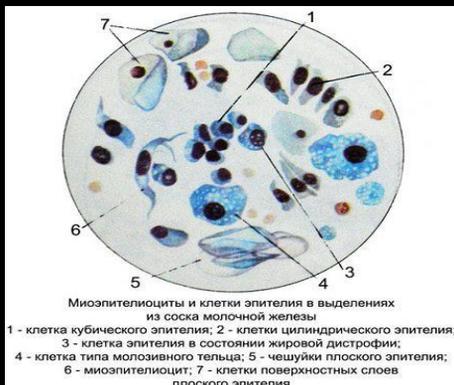


В цитологических препаратах эти клетки округлой формы, разной величины (от 8 до 80 мкм), густо заполнены каплями жира. Ядро из-за большого количества капель жира иногда не просматривается. В мазках эти клетки светлые, с обильной, окрашивающейся в светло-голубые тона, неомогенной (мелкозернистой, пенистой или с пустотами на месте капель жира) цитоплазмой.



Клетки и чешуйки плоского эпителия

Встречаются в выделениях из соска молочной железы довольно часто, особенно в тех случаях, когда при взятии материала инструментом или предметным стеклом касаются соска, а также когда выделения берут без предварительной обработки кожи соска изотоническим раствором натрия хлорида.



Миоэпителиоциты

- В цитологических мазках выделений из соска обнаруживаются крайне редко.
- Это клетки среднего размера, вытянутой или веретенообразной формы, сходны с фибробластами. Они могут иметь также многоотростчатую и звездчатую форму и небольшие круглые или овальные ядра, расположенные в центре клетки. Контуры ядер ровные и четкие, хроматин имеет вид нежно петливой сеточки или мелких зерен, хорошо воспринимает окраску.

Миоэпителиоциты

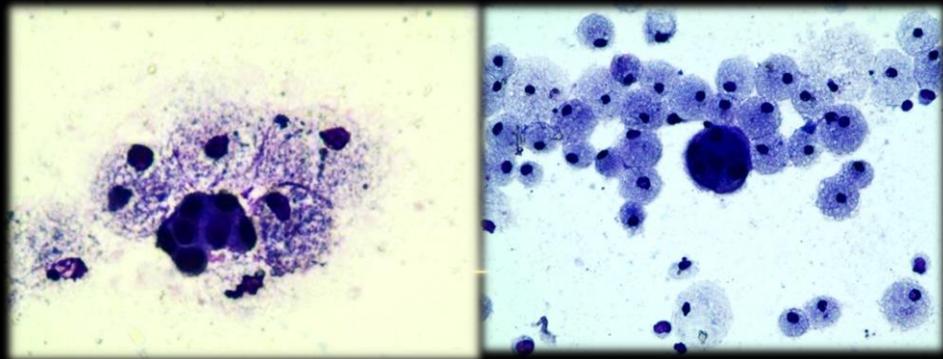
Ядрышки не обнаруживаются. Цитоплазма слегка волокнистая, окрашивается в светлые тона, иногда вокруг ядра отмечается зона просветления.

Считается, что звездчатые миоэпителиоциты попадают в выделения вместе с отторгшимся пролиферирующим эпителием, т. е. при нарушении целостности эпителиальной выстилки млечных протоков.



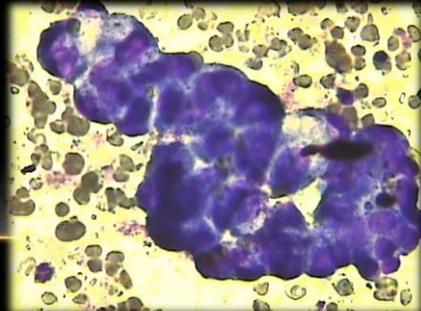
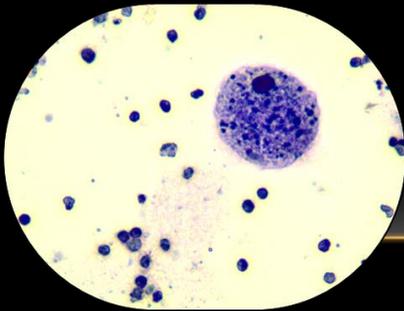
Кубические эпителиоциты

Клетки, выстилающие млечные протоки и млечные синусы, чаще всего мелкие или средних размеров, круглой или овальной формы (кубические эпителиоциты) с эксцентрически расположенным ядром и небольшим ободком базофильной, интенсивно окрашенной или светло-голубой цитоплазмы. Возможно наличие клеток в состоянии жировой дистрофии или вакуолизации.



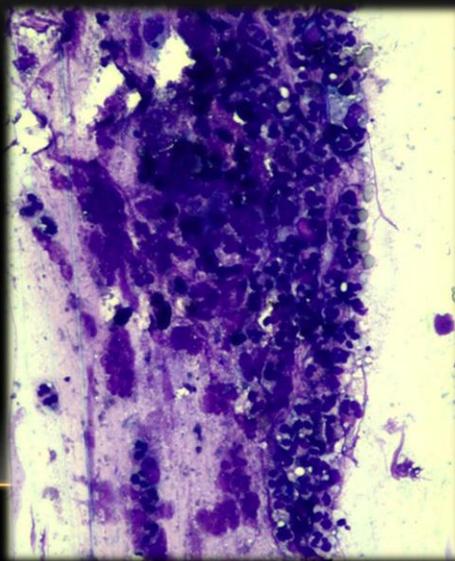
Эритроциты

- обычно обнаруживаются в выделениях из соска янтарно-желтого, кровавистого и буроватого цвета. Появление эритроцитов может быть обусловлено травмой в просвете млечных протоков или в кистозных полостях эритроцит при неосторожном выдавливании секрета или вызвано отторжением больших участков пролиферирующего эпителия. При задержке излившейся крови изменяются, и это придает выделениям буроватый оттенок.
- При описании цитологического препарата необходимо указывать количество эритроцитов (большое количество, умеренное, немного, единичные) и их характер (измененные или неизмененные).



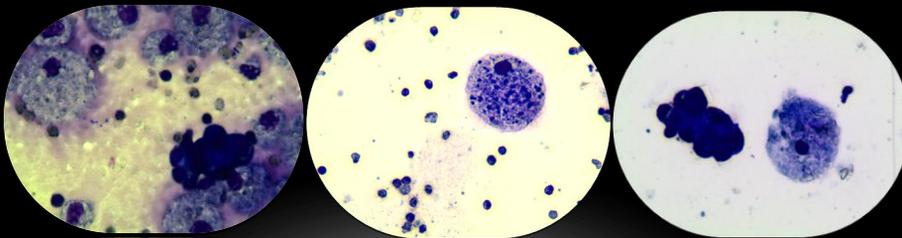
- При воспалительных процессах в молочной железе количество этих клеток увеличивается и они могут составлять основную массу всех клеток в препарате. При исследовании гнойных выделений нейтрофильные гранулоциты густо покрывают все поле зрения. В таких случаях они могут дистрофически изменяться и распадаться, что сопровождается появлением в препарате клеточного детрита, а также ядерных и цитоплазматических обрывков.
- Наряду с нейтрофильными гранулоцитами в препарате обнаруживаются макрофаги и гистиоциты, что характерно для воспалительного процесса.

Нейтрофильные гранулоциты



- **Гистиоциты** - это разнообразные по величине, форме и окраске тканевые клетки. Диаметр их колеблется в пределах 10—20 мкм. Ядро овальной или бобовидной формы, с нежной структурой хроматина, располагается в центре или эксцентрично. В ядре имеется 1—2 ядрышка, которые могут не просматриваться из-за дегенеративных изменений в клетке. Цитоплазма базофильная, окрашивается в синие тона различных оттенков, нередко вакуолизирована.
- **Фibroциты и фибробласты** - клетки удлинённой формы с овальным или палочковидным гиперхромным ядром. Цитоплазма базофильная, нередко располагается только по полюсам клетки. Фибробласты в отличие от фиброцитов имеют более молодое ядро с ядрышками и более интенсивно окрашенную базофильную цитоплазму.
- **Гистиоциты, фибробласты и фиброциты** - чаще всего встречаются при воспалительных процессах, а в период затухания процесса и организации очага деструкции они могут даже преобладать в препарате.
- **Гигантские многоядерные клетки** - в выделениях из соска могут обнаруживаться гигантские клетки Пирогова—Ланганса и многоядерные клетки инородных тел.

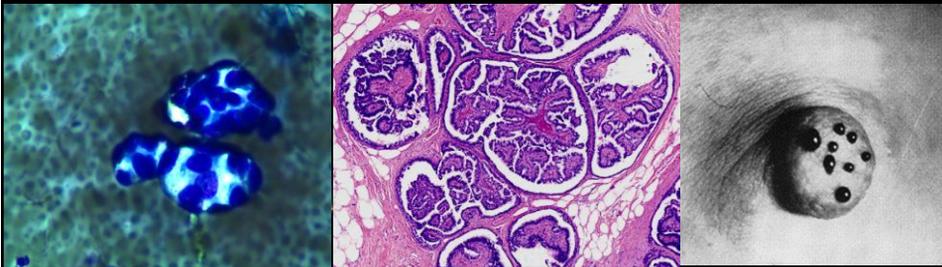
Макрофаги морфологически трудно отличить от клеток типа молочивных телец. Для них характерно наличие в цитоплазме включений, которые хорошо различимы в окрашенных препаратах. При воспалительных процессах макрофаги выявляются наряду с нейтрофильными гранулоцитами. Обнаружение в кровянистых выделениях макрофагов, содержащих гемосидерин или фрагменты эритроцитов, свидетельствует о наличии полости, заполненной кровью. Чаще всего это наблюдается при доброкачественной дисплазии (мастопатии) с внутрипротоковой пролиферацией эпителия и фомированием сосочков.



Внутрипротоковая папиллома (ВПП)

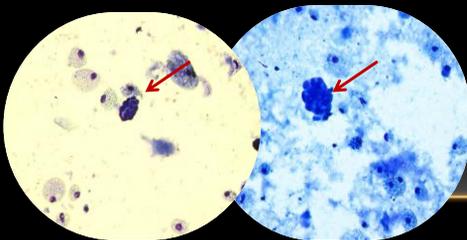
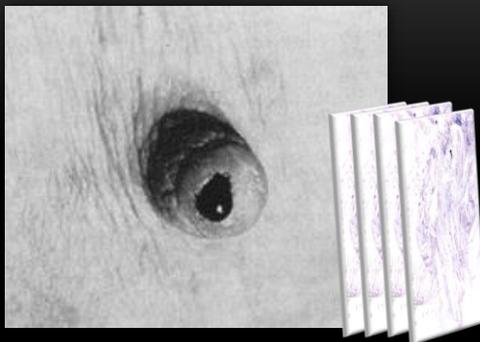
Кровоточащая молочная железа, болезнь Шimmelбуша, болезнь Минца – синдромальные клинические диагнозы, характеризующиеся кровянистыми выделениями из сосков, наиболее частой причиной которых является ВПП (синонимы: цистаденопапиллома, папиллярная цистаденома).

- ВПП возникают у женщин в основном 20-50 лет.
- Частота выявления составляет около 1% от общего числа доброкачественной патологии МЖ.



Внутрипротоковая папиллома

Цитологическому исследованию подвергаются отделяемое из соска и материал, полученный при ТИАБ.





Внутрипротоковая папиллома

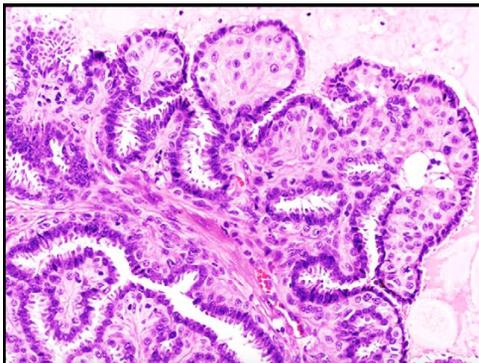
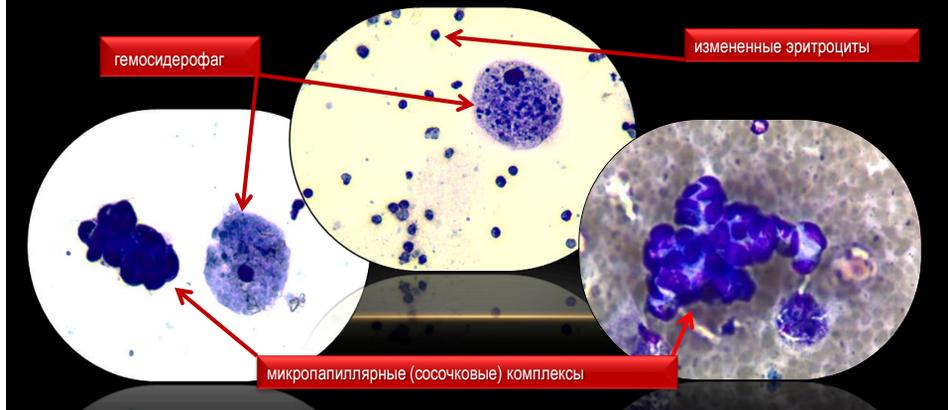
- Множественные папилломы, локализуются на периферии,
- асимптоматичны, и выявляются маммографически.
- чаще у более молодых женщин,
- обладают высокой потенциальной возможностью к озлокачествлению (до 38%).

- Солитарная (или центральная) папиллома встречается чаще,
- локализуется обычно под ареолой,
- может достигать несколько см в размере,
- чаще у 5 и 6 десятилетия,
- не имеют тенденции к малигнизации.

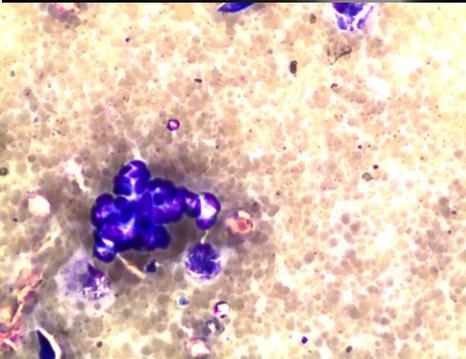
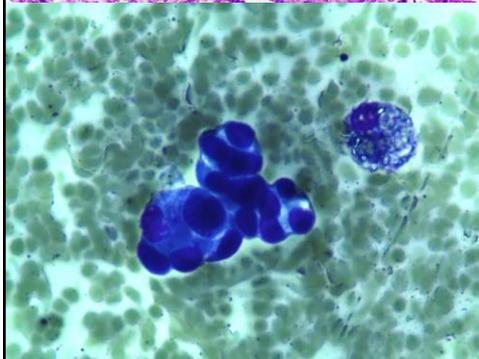
Внутрипротоковая папиллома

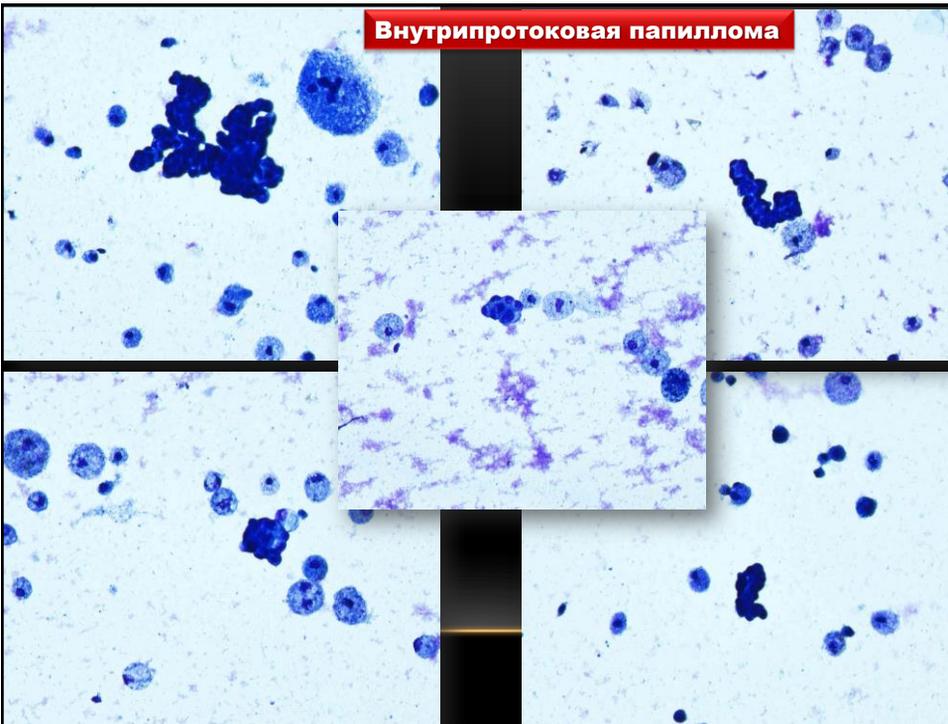
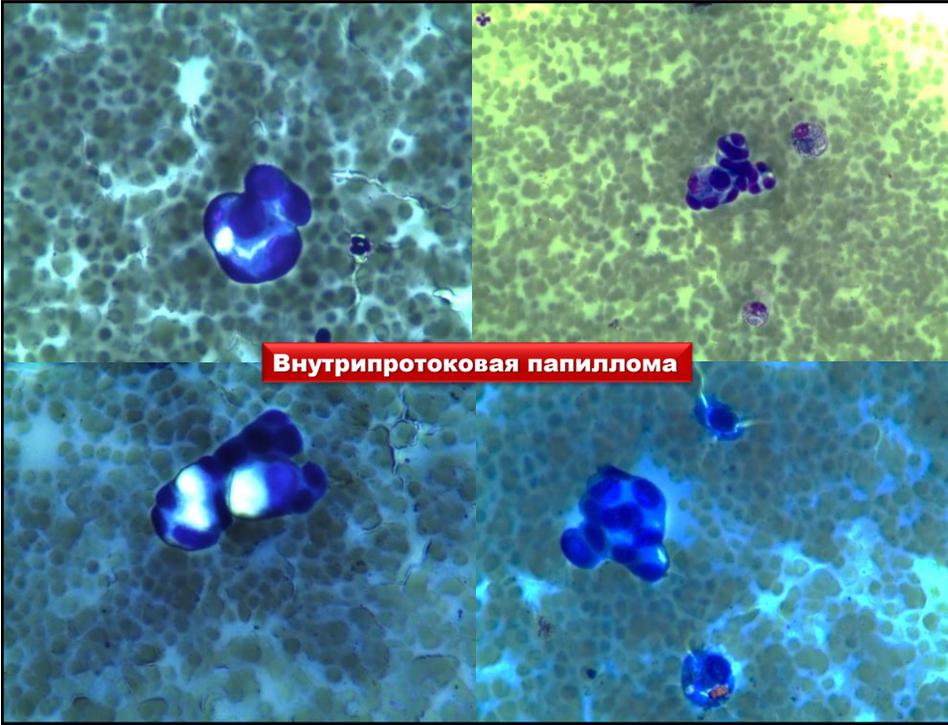
— ставится цитологом при взятии отпечатков выделений из соска, на основании цитологической картины, имеющей триаду следующих признаков:

- 1) микропапиллярные (сосочковые) комплексы из клеток кубического эпителия (*единичные, отдельные, множественные*);
- 2) макрофаги с гемосидерином и без него;
- 3) измененные и неизмененные эритроциты (*единичные, отдельные, множественные*).

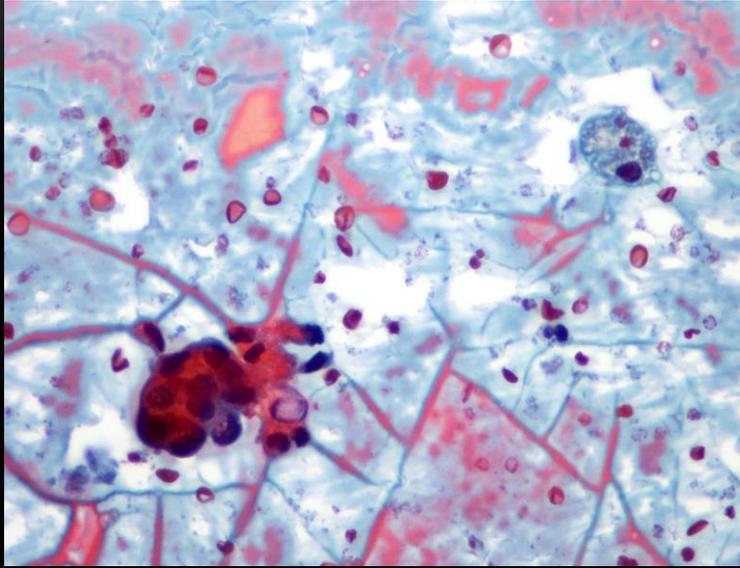


Дуктография – изучение с контрастированием структуры и проходимости грудных протоков.

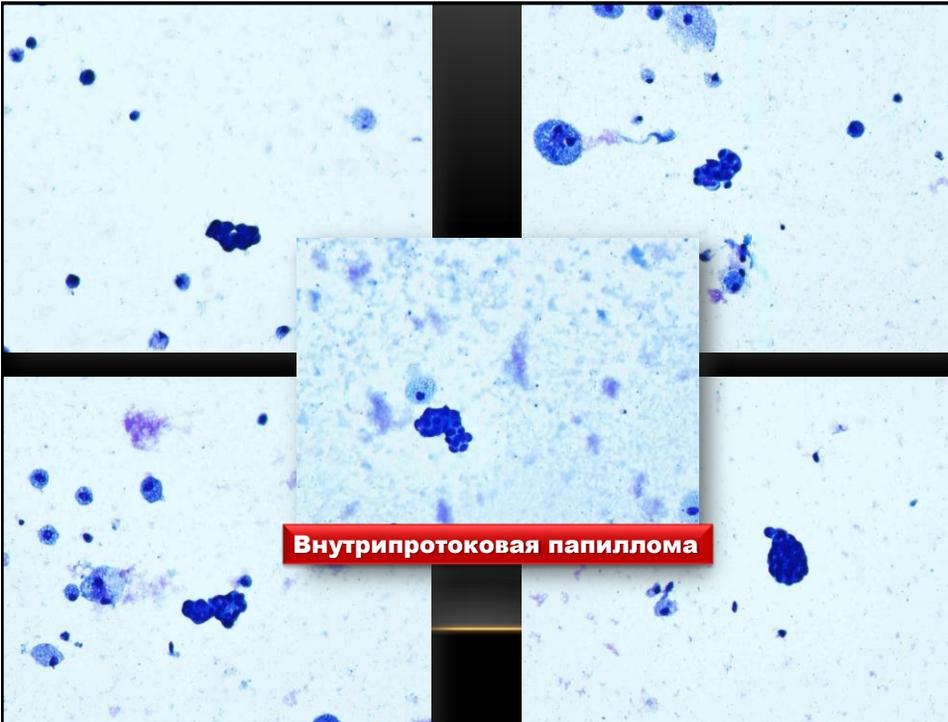




Внутрипротоковая папиллома



Окраска по Папаниколау



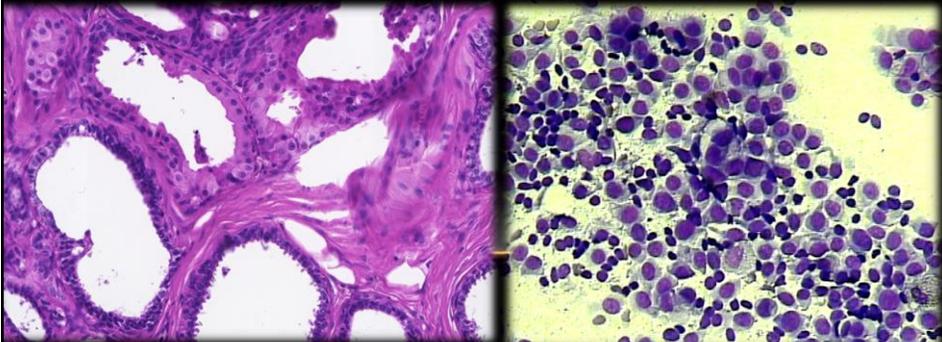
Внутрипротоковая папиллома

ВПП? Внутрипротоковый рак?

Внутрипротоковый рак	Основные критерии оценки	Внутрипротоковая папиллома
Материал более клеточный, отмечаются отдельные или множественные скопления	Клеточность	Единичные микропапиллы в препарате
Отмечается разной степени выраженности гиперхромные	Полиморфизм	Отсутствует, клетки монорморфны
неровный	Гиперхромия ядер	нормохромные
В ядрах часто выявляются множественные мелкие ядрышки	Контур ядерной мембраны	ровный
Грубая, неравномерная	Наличие нуклеол	Выявляются редко, одиночные, в основном в пролиферирующем эпителии
	Структура хроматина	Равномерная

ФИБРОЗНО-КИСТОЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ (ФКИ)

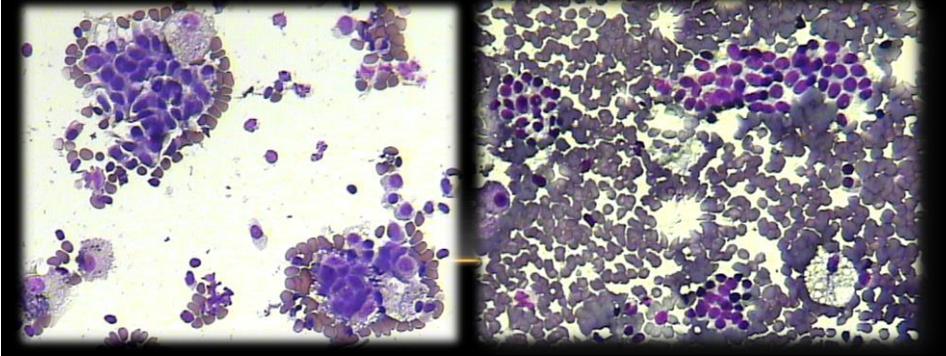
Доброкачественное поражение молочной железы, представляющее собой кистозно расширенные терминальные протоково-дольковые единицы с или без стромального фиброза. ФКИ включают апокриновую метаплазию, слабо выраженные эпителиальную атипию и аденоз. Впервые ФКИ как заболевание описал в 1838 году J. Velpeau. Прошло почти два столетия, но вопросов, связанных с этой патологией, по-прежнему больше, чем ответов.



Фиброзно-кистозные изменения рассматривают как нормальный, но чрезмерно увеличенный гормонально обусловленный ответ ткани молочной железы.

Существует множество терминов: **фиброзно-кистозная болезнь, фиброзная мастопатия, маммарная дисплазия, болезнь Шиммельбуша, хронический кистозный мастит.**

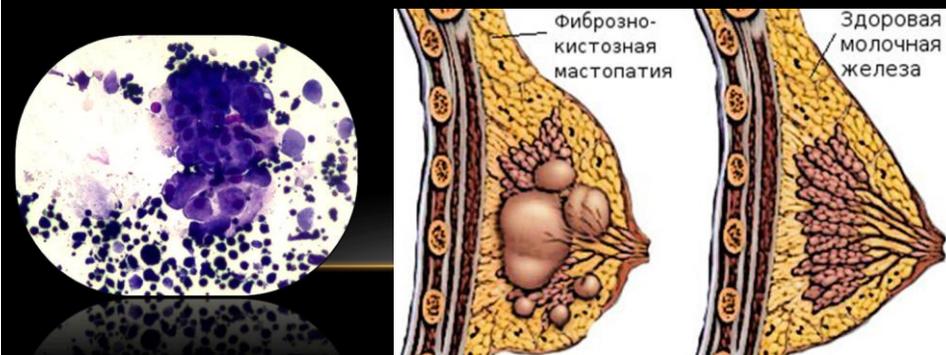
Встречается очень часто, более 1/3 женщин от 20 до 45 лет при обследовании выявляют такие изменения. На аутопсии при микроскопии выявляют ФКИ у около 60% женщин при макроскопически нормальной железе.

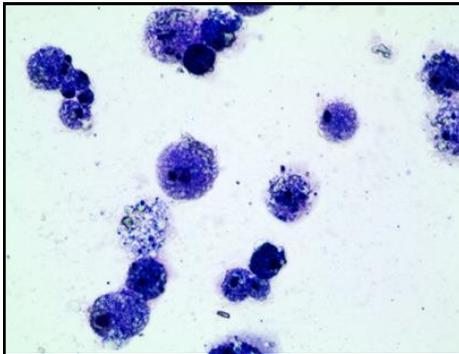


ПАТОГЕНЕЗ:

ФКИ в основном поражают пременопаузальных женщин и является наиболее частой причиной уплотнения железы у женщин старше 50 лет. Риск развития ФКИ увеличен у женщин, у которых преобладает эстрогеновый фон.

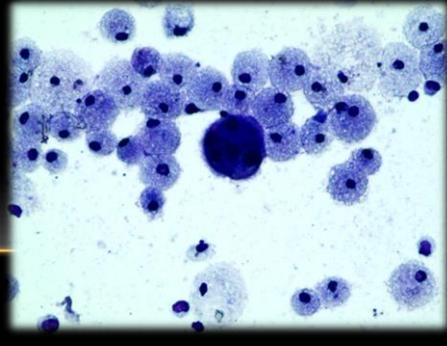
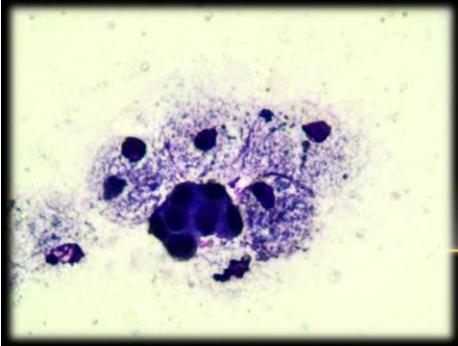
Гиперэстрогения вызывает развитие и пролиферацию эпителия протоково-дольковой единицы, а также сопутствующего стромального фиброза, который приводит к обструкции протоков.



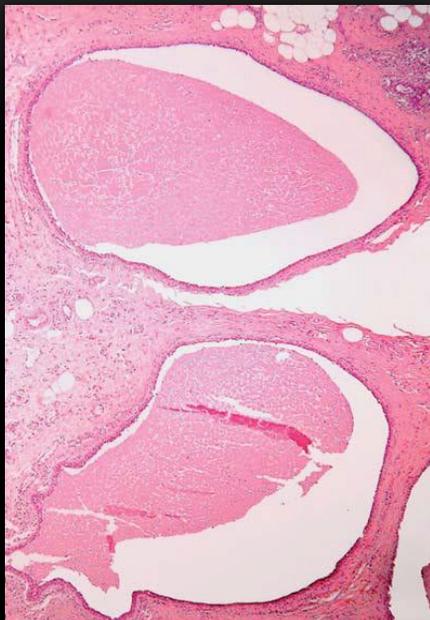


При ФКИ в выделениях из сосков нередко наблюдают:

- Макрофаги
- Бесструктурные гомогенные массы
- Отдельные и в бесструктурных скоплениях клетки кубического эпителия с пролиферацией и без
- Чаще измененные эритроциты



Эктазия протоков



Частая патология, поражаются крупные протоки с их расширением, перидуктальными воспалением и фиброзом.

Чаще у женщин между 30 и 70 гг, редко у мужчин и детей. Протоковая эктазия в основном бессимптомна. При выраженной эктазии – выделения из соска, которые могут быть серозными, кремоватыми или окрашенными кровью, ретракция соска, боль.

Эктазия протоков может подвергаться эпизодам острого воспаления, вплоть до абсцедирования или формирования фистулы. Важную роль в воспалении играет инфекция, а не сама по себе эктазия.

Боль, пальпируемое уплотнение и гистологическое перидуктальное воспаление чаще у молодых женщин, к этой группе может быть применен термин «перидуктальный мастит».

Расширение протоков и ретракция соска чаще у пожилых женщин.

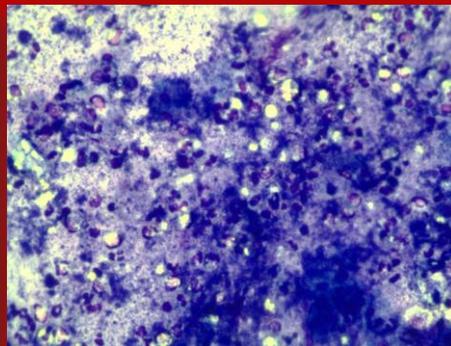
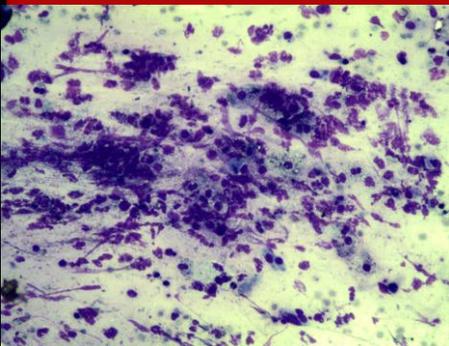
Эктазия протоков



- Макроскопически видны расширенные субареолярные протоки, из которых выделяется мягкое, сливкообразное или коричневатое содержимое. Иногда могут быть поражены и периферические протоки.
- Микроскопически: в просвете расширенных протоков содержится эозинофильный аморфный детрит и пенные макрофаги, иногда кристаллы. Эпителий, выстилающий протоки тонкий, может содержать воспалительные клетки, особенно макрофаги.

Абсцесс

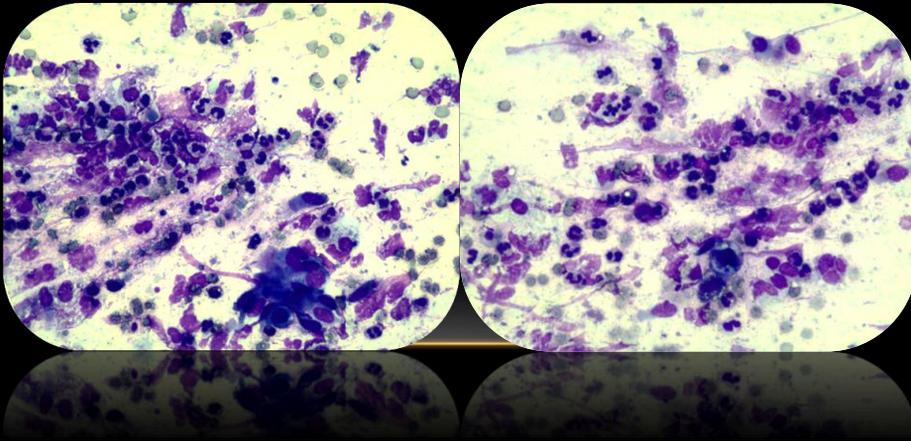
- острое воспаление. Часто встречается во время лактации при остром мастите. Стаз молока или трещины соска могут быть воротами инфекции, которая может прогрессировать до абсцесса. Связан со стафилококковой или стрептококковой инфекцией.



- При гнойных абсцессах чаще всего выявляется золотистый стафилококк, а негнойные абсцессы чаще субареолярные и связаны с эктазией протоков.

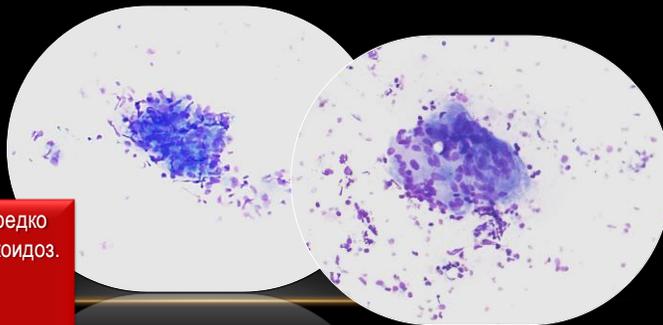
Маммарная фистула

- Это фистула молочного протока. Клинически часто связана с предшествующим абсцессом, обычно вторично при эктазии протоков. Часто абсцесс уже иссечен.



Туберкулез и саркоидоз

- Характерен для развивающихся стран.
- Клинические проявления могут мимикрировать карциному. Морфологическая картина типична для поражения туберкулезом других органов: гранулемы с эпителиоидными клетками, макрофагами, гигантскими многоядерными клетками Пирогова-Ланханса, казеозный некроз.



- Молочная железа редко вовлекается в саркоидоз. Морфологическая картина типична.

Роль цитологического исследования выделений из соска в диагностике

заболеваний молочной железы. *Cytopathology*, 2004 Dec;15(6):326-30. The role of nipple discharge cytology in the diagnosis of breast disease: a study of 1948 nipple discharge smears from 1530 patients.

Gupta RK, Gasker D, Dawle CS, Simpson JS, King BR, Naran S, Lau S, Fauck R.

Было проанализировано 1948 образцов выделений из соска, полученных от 1530 пациентов (1494 женщины, 36 мужчин) в возрасте 18-83 лет при различной патологии МЖ/грудной железы.

Результаты цитологических исследований были сопоставлены с клиническими данными, частично - с гистологическими заключениями (хирургическому вмешательству подверглись 205 пациентов). В изученной группе у 234 пациентов отмечались билатеральные выделения из сосков (468 исследований), в остальных случаях они были односторонними.

Цитологические заключения распределились следующим образом: 492 - неадекватный материал (даже при повторном и трехкратном взятии материала), 624 - доброкачественные изменения, 96 - воспаление, 229 - поражения папиллярного строения без дополнительных уточнений, 22 - подозрение на ЗНО, 67 - ЗНО. Биопсия молочной/грудной железы у пациентов с подозрением на рак (n=22, 21ж, 1м) показала наличие карциномы в 18 (17ж, 1м) наблюдениях, в 1 - атипичную протоковую гиперплазию, в 1 - фиброаденому, в 2 - папиллому. Из 67 уверенных заключений о ЗНО гистологически подтвердились 65, в 1 случае была диагностирована фиброаденома, в 1 - цветущая геникомастия у мужчины. В 63 случаях при клинически определяемых образованиях с бугристыми контурами цитологически были верифицированы фиброзно-кистозные изменения, что было подтверждено во всех случаях гистологически. Из 229 случаев 53 с цитологическим заключением папиллярное поражение, БДУ были сопоставлены с гистологией: в 41 наблюдении была выявлена папиллома, в 12 никаких поражений обнаружено не было.

Наш опыт показал достаточно высокую специфичность метода в категориях ЗНО и подозрение на ЗНО, для остальных категорий значимость метода ниже.

Nipple Discharge Preparations in CAP NGC. Moriarty et al Arch Pathol Lab Med—Vol 137, August 2013.

Исследование объединило несколько учреждений в США (2005-2009) с целью оценки точности цитологической диагностики по материалу выделений из соска (межлабораторный контроль качества). Было проанализировано 2506 цитологических заключений: 1280 (50%) - ЗНО, 171 (7%) - папиллярные поражения/ подозрение на ЗНО, 1055 (43%) - доброкачественные изменения.

Цитологические заключения о наличии ЗНО были сопоставлены с результатами гистологического исследования. Диагностические категории (доброкачественные изменения, подозрение на ЗНО, ЗНО) сравнивались с референсными заключениями экспертной группы. Расхождения с референсными заключениями наблюдались в 222 случаях - доля ложно-положительных результатов составила 12.8% (наиболее частое заключение - папиллярное поражение/подозрение на ЗНО, ложно-негативных - 3.4% (наиболее частое заключение - мастит/абсцесс).

Также были проанализированы данные литературы о наличии корреляции между выявлением в цитологических препаратах элементов крови и наличием злокачественного процесса. Степень информативности цитологического исследования значительно варьирует по данным разных авторов: чувств. от 11% до 46%, специф. - от 76% до 95%.

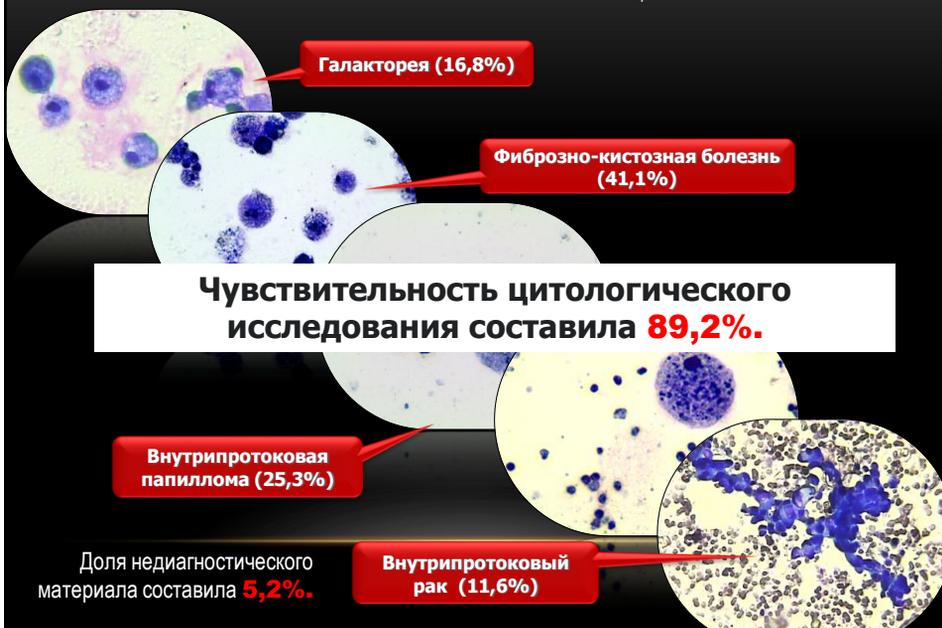
В среднем, на практике большинством исследователей признают пользу цитологического исследования выделений из соска лишь когда выявляются клетки ЗНО (доля ложно-негативных заключений достигает 50%).

При кровянистых выделениях из соска, возрасте старше 50 лет, наличии узловых образований предпочтение в современной диагностике отдают дуктографии с последующей резекцией патологически изменённого участка МЖ.

Цитологическая диагностика патологии молочной железы (РОНЦ, 2013 год)

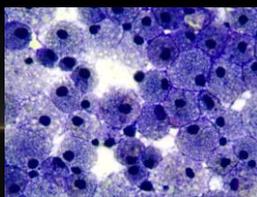
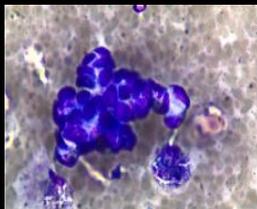
Цитологическое заключение	Материал РОНЦ	Консультативный материал	Всего, %
Пунктаты молочной железы	779	629	1408
Выделения из соска	82	13	95 (6,3%)
ВСЕГО	1503 цитологических исследования		

Выделения из соска МЖ у нерожавшей женщины или у матери, давно переставшей кормить грудью, говорят о патологическом процессе или гормональном сбое в организме. В редких случаях это может сигнализировать об онкологическом заболевании.



Выделения из соска ВПП

Чувствительность цитологического исследования выделений из соска при ДПМЖ составила - **89,2%**, при внутрипротоковой папилломе - **91%**, при внутрипротоковом раке - **87,4%**.



По материалу выделений из соска цитолог может:

Предположить

- Дуктоэктазию,
- ФКБ,
- Травму

Уверенно высказаться о

- Внутрипротоковой папилломе или внутрипротоковом раке (в зависимости от степени выраженности атипии),
- Галакторее,
- Воспалительном процессе (специфическом и неспецифическом)

**Благодарим
за внимание**

