

ترشح از نوک پستان

مروری بر مقالات و منابع پزشکی

دکتر سیدعباس میرمالک*، دکتر فاطمه الهام کنی**

چکیده:

زمینه و هدف: ترشح از نوک پستان، نگرانی نیمی از خانمها در دوران باروری، سومین علت شکایت و مراجعه به پزشک در مورد پستان و یکی از علائم سرطان پستان است. جمع‌بندی و به روز کردن اطلاعات مربوط به ترشح از نوک پستان هدف اصلی این مقاله است.

مواد و روش‌ها: از ۱۱۳۴ مقاله که در سال‌های اخیر در مورد ترشح از نوک پستان منتشر شده است به ۱۲۶ مقاله در این جمع‌بندی اشاره گردیده است.

یافته‌ها: پاپیلوم داخل مجرا شایعترین علت ترشح از نوک پستان است. هر کدام از روش‌های تشخیصی، نقاط قوت و ضعف خود را دارند.

نتیجه‌گیری: ارتباط اندکی بین ترشح از نوک و سرطان پستان وجود دارد. روش تشخیص قطعی برای یافتن علت آن وجود ندارد، ولی داکتوسکوپی بسیار مفید ارزیابی شده است. درمان در حال حاضر اکسیژون مجاری اصلی است.

واژه‌های کلیدی: ترشح از نوک پستان

زمینه و هدف

نحوه رویکرد به ترشح از نوک پستان یکی از دغدغه‌های مهم برای پزشکان است و با اینکه فقط در ۵ تا ۲۰٪ موارد با بدخیمی در پستان همراه است^{۱-۸} و در اندکی از زنان (۷٪) با سرطان پستان (۲/۵-۳٪) سابقه ترشح از نوک پستان وجود دارد،^۹ هنوز هم راهکارهای مختلف جهت تشخیص علل زمینه‌ای این بیماری و اداره صحیح بیماران موضوع تحقیقات زیادی در سراسر دنیا را بخود اختصاص داده است.

ترشح از نوک پستان را می‌توان به دو دسته کلی خود بخودی (Spontaneous) و تحریک شده (Provoked) تقسیم کرد. علیرغم اینکه میزان بروز پستان در ترشح خودبخودی

ترشح پستان (Nipple Discharge) سومین عارضه شایع پس از درد و لمس توده در پستان است.^۱ حداقل ۵۰٪ زنان در سنین باروری، ترشحاتی از نوک پستان را بیاد می‌آورند.^۲

با افزایش آگاهی عمومی نسبت به سرطان پستان، زنان بیشتری روزانه با علائم پستانی مختلف به پزشکان مراجعه می‌کنند، یکی از نگران‌کننده‌ترین این علائم که باعث ایجاد اضطراب فزاینده در یک بیمار می‌شود ترشح از نوک پستان است که بعلاوه ترس از احتمال وجود سرطان پستان است.^{۳-۵}

علت اهمیت بررسی ترشحات پستانی هم کشف سرطان پستان بعنوان یکی از علل زمینه ساز ایجاد این ترشحات می‌باشد.^{۵-۷}

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۵۶۱

E-mail: SAM@Mirmalek.net

*استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

**جراح عمومی

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۱۱/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۱/۱۸

(Multiple Papilloma)، پاپیلوماتوزیس، پاپیلوماتوز جوانان (Juvenile Papillomatosis).^{۴۳}

یکی دیگر از علل متداول برای ترشح از نوک پستان، گشادی مجاری پستان (Ductal Ectasia) است که تحقیقات متعددی را به خود اختصاص داده است منجمله اینکه ترشحات نوک پستان در این بیماری را از نظر باکتریولوژی بررسی نمودند. شایعترین باکتری در این زمینه، استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکو اپیدرمیدیس بوده است که بخصوص در زنان سیگاری شیوع بیشتری دارد.^{۴۴}

ترشح از نوک پستان در گشادشدگی مجرا معمولاً از چند مجرا دو طرفه و رنگی است.^{۴۱}

البته گزارشاتی مبنی بر ایجاد ترشحات خونابه‌ای در زمینه این بیماری نیز موجود می‌باشد.^{۴۰}

به ندرت ترشح از نوک پستان در نوزادان گزارش شده است که باعث ایجاد نگرانی شدید والدین و مشکلات فراوانی در جهت رویکرد به این بیماران برای پزشکان می‌شود. علت این ترشحات در اغلب موارد گشادشدگی مجرا و یا تغییرات فیبروکیستیک و ژنیکوماستی است و بنا به گزارشات متعدد وجود این ترشحات در نوزادان و شیرخواران نیاز به اقدامات تشخیصی درمانی تهاجمی ندارد.^{۴۶-۴۹}

جالب توجه این است که ترشح از نوک پستان در مردان نیز به طور نادر دیده شده است که در برخی موارد با سرطان پستان همراه بوده است ولی همانند زنان، علت این عارضه در مردان نیز با بیماری‌های خوش‌خیم پستان ارتباط بیشتری دارد.^{۵۰، ۵۱، ۵۲، ۵۳، ۵۴، ۵۵}

موارد بسیار نادر: در بررسی متون پزشکی گزارشاتی از موارد بسیار نادر نیز به چشم می‌خورد که باعث ترشح پستان شده است مثل وجود یک نوع کرم گرد از دسته *Dirofilaria* ترشحات پستان یک سگ ماده که باعث ایجاد این ترشحات غیرطبیعی شده بود^{۵۲} یا گزارش از ۱۶ بیمار که دچار ترشح از آرتول و نه از نوک پستان خود بودند^{۵۲} و یک مورد نیز از وجود یک جسم خارجی در یکی از مجاری پستانی خانمی که مدت‌ها دچار ترشح غیرطبیعی از پستان خود بوده و با داکتوسکوپی تشخیص داده شد.^{۵۴}

تشخیص: علیرغم روش‌های مختلفی که در جهت بررسی و افتراق علل خوش‌خیم از بدخیم ایجاد کننده ترشح از نوک پستان، بکار گرفته شده است تاکنون هیچ روشی در این میان برتری مطلق نداشته و کماکان رویکرد به این بیماری را به

بیشتر است (۲۸٪ در مقابل ۵٪) ولی احتمال وجود سرطان پستان در زمینه ترشحاتی (در اثر تحریک نوک پستان) که خارج می‌شوند را نیز نباید از نظر دور داشت.^{۱۲}

تقسیم بندی رایج دیگر در مورد انواع ترشحات پستانی براساس رنگ و ظاهر آنهاست که شامل شیری و سفید چند رنگ چسبنده، چرکی، شفاف و آبکی، زرد یا سروزی، صورتی یا Serosanguinus و خونی یا Sanguinous است.^{۱۳، ۱۴}

ولی آنچه که از نظر بالینی باید مورد توجه خاص واقع شود ترشح بیمارگونه از نوک پستان است که معمولاً به مواردی اطلاق می‌شود که ترشح بطور خود بخوبی یک طرفه و فقط از نوک یک مجرای پستانی خارج می‌شود.^{۱۴-۱۷}

هرچند رنگ ترشحات اطلاعات معینی در مورد آسیب شناسی زمینه ساز این ترشحات را در اختیار نمی‌گذارد.^{۱۸، ۱۹} ولی ترشحات خونابه‌ای یا مثبت از نظر وجود Home (Hemocault+) و یا شفاف و آبکی، ارتباط بیشتری با احتمال وجود سرطان پستان دارند.^{۱۴، ۲۰}

اتیولوژی

علت ترشح از نوک پستان در اکثریت موارد روندی خوش خیم بیماری‌های پستان است.^{۲۰}

براساس مطالعات مختلف شایعترین علت زمینه ساز ترشح از نوک پستان «پاپیلوما‌ی داخل مجرائی» (Intraductal Papilloma) است^{۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴} و پس از آن علل دیگر مثل گشادشدگی مجاری (Ductal Ectasia)، تغییرات فیبروسیتیک با یا بدون هایپرپلازی و آتیپسیسم، سرطان پستان (چه بصورت مهاجم و چه درجا)، آدنوم هیپوفیز آبسه‌ها و عفونت‌های پستانی و ژنیکوماستی را باید در نظر داشت.^{۲۳، ۲۴، ۲۵}

در برخی مطالعات پراکنده علل نادری برای ترشح از نوک پستان ذکر شده است مانند *Nodula Hidradenoma*^{۲۲} بازه پستان،^{۲۴-۲۶} سرطان التهابی پستان،^{۲۷} ماستیت توبرکولوزی،^{۲۸} آدنوم نوک پستان.^{۲۹، ۳۰} سرطان پاپیلاری غیر مهاجم داخل کیستی،^{۲۷} سرطان ترشعی پستان^{۳۱} و پاپیلوم داخل کیستی.^{۳۲}

پاپیلوما‌ی پستان اصطلاحی است که به ضایعات پاپیلاری شکل اپی‌تلیوم مجاری پستانی اطلاق می‌گردد که شامل طیفی از اشکال مختلف می‌باشد مانند پاپیلوم منفرد داخل مجرائی، پاپیلوما‌ی متعدد

صورت یک معضل تشخیصی - درمانی برای پزشکان باقی گذاشته است.^{۵۶و۵۵}

اخیراً داکتوسکوپی بعنوان روشی برای ارزیابی و تعیین منابع بالقوه ترشح غیرعادی از نوک پستان معرفی شده است. داکتوسکوپی همچنین برای رزکسیون توده‌های عمقی یا موجود در مجاری محیطی پستان که ممکن است در رزکسیون کورکورانه مجاری جا بمانند، کار آمدی قابل توجهی دارد.^{۵۸و۵۷و۴۵}

طی دهه گذشته گزارشات متعددی مبنی بر رویت مستقیم اپی تلیوم مجاری پستانی ارائه شده است که با استفاده از میکروآندوسکوپ که فیبراپتیک میلی‌متری که از طریق منفذ ورودی مجرا در نوک پستان وارد آن می‌شود، انجام می‌گیرد. پیشرفت‌های اخیر در علم اپتیک انجام چنین اقدامی را امکان پذیر نمود که با رویت مستقیم مجاری اقداماتی چون شستشو و لواز و همچنین مداخلات تشخیصی و درمانی دیگر را با کمترین تهاجم و تحت بی‌حسی موضعی و بطور سرپائی انجام داد.^{۶۰و۵۹و۵۷}

اگر چه نقش اولیه داکتوسکوپی در تشخیص و درمان بیماران با ترشح غیرعادی از نوک پستان تعریف شده است ولی مطالعاتی نیز در مورد امکان انجام این روش حتی در غیاب ترشح از نوک پستان نیز منتشر شده‌اند و با توجه به اینکه اپی تلیوم مجاری پستانی خاستگاه اولیه اکثر بدخیمی‌های پستان است، شاید در آینده بتوان از داکتوسکوپی به عنوان یک روش غربالگری سرطان پستان استفاده نمود.^{۶۰-۶۴} یکی از آخرین انواع این میکروآندوسکوپ‌ها قطر خارجی ۰/۹ میلی‌متر و قطر داخلی ۰/۳۵ - ۰/۴۵ میلی‌متر و طولی معادل ۷۵ میلی‌متر دارند لنز صفر درجه و میدان دید هفتاد درجه را فراهم می‌کنند و ضریب تفکیکی حدود ۳۰۰۰ یا ۶۰۰۰ پیکسل را دارا هستند.^{۶۵}

حین داکتوسکوپی معمولاً مجاری پستانی را با هوا یا سالیین باد می‌کنند تا از روی هم خوابیدن آنها ممانعت شود و میدان دید بهتری فراهم شود.^{۶۶و۶۰} یک محدودیت عمده داکتوسکوپ‌های اولیه عدم توانائی نمونه برداری مناسب از برخی ضایعات داخل مجرا بود که جهت رفع این نقصه انواع جدیدتر داکتوسکوپ‌ها به سوزن‌هائی با قدرت مکش مجهز شده‌اند که باعث ارتقاء حساسیت تشخیصی آنها شده است.^{۶۷} همچنین اضافه کردن برس‌های کوچک به داکتوسکوپ باعث افزایش حساسیت در برداشت سلول از اپی تلیوم مجاری پستانی می‌شود که در مقایسه با روش قدیمی تر شستشوی

مجاری جهت بدست آوردن سلول‌های اپی تلیالی، حساسیتی معادل ۸۷/۵٪ در مقابل ۱۸٪ روش قبلی را فراهم می‌سازد.^{۶۸و۶۹}

بررسی سیتولوژیکی سلول‌های بدست آمده از داکتوسکوپی، ویژگی بسیار بالائی در تشخیص سرطان پستان دارد ولی حساسیت آن زیاد نیست لذا اگر در سیتولوژی نتایج مشکوکی بدست آمد حتماً باید جهت رد یا اثبات وجود بدخیمی، نمونه بافتی از مجاری تهیه شود.^{۷۱و۷۰و۶۴و۵۹} داکتوسکوپی نه تنها یک روش مناسب تشخیصی در بیماران با ترشح بیمارگونه از نوک پستان است، بلکه می‌توان با کمک آن به تعیین دقیق تر مجاری گرفتار حاوی ضایعات، قبل از عمل اکسزویون مجاری مبادرت ورزید و بدین ترتیب از بسیاری اعمال جراحی غیرضروری ممانعت کرد و یا از وسعت اعمال جراحی کاست.^{۷۲و۷۳}

مشاهده مستقیم اپی تلیوم مجاری پستانی و بیوپسی از آنها با کمک داکتوسکوپ امکان تشخیص زود هنگام سرطان پستان در مراحل اولیه را فراهم می‌سازد. این توانائی بالقوه داکتوسکوپ‌ها، این روش را بعنوان یکی از امیدهای آینده جراحان جهت تسریع در تشخیص زود هنگام سرطان پستان در آورده است. ضمناً از داکتوسکوپی می‌توان بعنوان راهنما در تعیین مکان دقیق ضایعه و وسعت آن در سرطان‌های پستان و امکان انجام جراحی محافظه کارانه پستان (Breast Conserving Surgery) با حاشیه‌های مطمئن منفی استفاده نمود.^{۷۴-۷۷}

البته لازم به تذکر است که رویت ضایعه در زیر دید مستقیم داکتوسکوپی به تنهایی تعیین کننده یا ردکننده وجود بدخیمی داخل مجرا نیست بلکه حتماً بایستی تشخیص را با نمونه بافتی و بررسی آسیب‌شناسی تأیید نمود.^{۷۸} در یک مطالعه منفرد اغلب ضایعات بدخیم در داکتوسکوپی بصورت بی‌شکل (Amorphous) دیده شده است ولی بطور کلی ارتباط معنی‌داری بین شکل ضایعه و نوع آسیب شناسی آنها بدست نیامد.^{۱۸}

با وجود نتایج قابل توجهی که از داکتوسکوپی بدست آمده است ولی هنوز هم بسیاری از محققین داکتوسکوپ را تنها یک وسیله کمکی جهت تعیین دقیق تر موقعیت ضایعه قبل از انجام رزکسیون به روش جراحی می‌دانند که به خودی خود ارزش تشخیص ویژه‌ای برای رد بدخیمی‌ها ندارد.^{۷۵و۷۲و۵۹}

البته ارزش تخمین مثبت (Positive Predictive Value) داکتوسکوپی حدود ۸۳٪ است ولی این رقم در مجاری مرغی و کوچکتر پستانی کاهش می‌یابد.^{۷۹}

منابع ارزش تشخیصی مثبت (PPV) سیتولوژی برای بررسی ترشح نوک پستان را تا ۹۲٪ و ارزش تشخیصی منفی (NPV) آن را تا ۹۴٪ ذکر کرده‌اند.^{۸۸}

البته شایان توجه است که سیتولوژی برای تشخیص علل غیر بدخیم ترشح از نوک پستان قطعیت چندانی ندارد^{۹۰ و ۸۹} این مسئله بخصوص در مورد ضایعات پاپیلاری صدق می‌کند یعنی تشخیص یک ضایعه پاپیلاری با سیتولوژی جهت افتراق خوش خیمی از بدخیمی حتماً نیازمند تکمیل تشخیص با بررسی بافتی ضایعه خواهد داشت.^{۹۱ و ۹۲} به همین دلیل اکثر محققین معتقدند قضاوت تنها بر اساس یافته‌های سیتولوژی برای شروع درمان کفایت نمی‌کند و تشخیص سیتولوژی را باید با یافته‌های بافتی تحکیم نمود^{۹۳-۹۵} که البته شاید با اضافه کردن ایمونوهیستوشیمی بررسی‌های DNA یا بررسی با میکروسکوپ الکترونی بتوان حساسیت تشخیصی سیتولوژی را تا حد قابل قبولی افزایش داد.^{۹۶ و ۹۷}

حتی در برخی مطالعات از سنجش HER-2 یا CEA در ترشحات نوک پستان استفاده شده است و به نتایج اولیه جالبی نیز دست یافته‌اند مثل اینکه در گشادشدگی مجرا سطح CEA در ترشحات نوک پستان بالا می‌رود ولی به ندرت از سطح 400ng/ml بالاتر می‌رود.^{۹۸}

در یک مطالعه دیگر که اخیراً منتشر شده است به بخش عواملی مثل PSA، (Human Glandular Kallikrein 2) hk2، (Basic Fibroblast Growth Factor) S Phase Fraction، DNA Index اشاره شده است که در کنار سیتولوژی حساسیت و ویژگی قابل قبولی در تشخیص بدخیمی‌ها در بیماران مبتلا به ترشحات بیمارگونه نوک پستان خواهند داشت^{۹۹} که البته مطالعات فوق‌الذکر هنوز قابلیت اجرای بالینی ندارد و جهت تعمیم نتایج بدست آمده در مصارف بالینی رایج نیاز به تحقیقات گسترده‌تری وجود دارد.^{۹۸ و ۱۰۰}

در چند مطالعه به دستگاه‌هایی بعنوان کشنده ترشحات (Aspirator) اشاره شده است که علاوه بر راحتی بیمار در موقع بدست آوردن نمونه ترشحات نوک پستان، دقت تشخیص بالاتری را نیز نشان داده‌اند.^{۱۰۱-۱۰۳}

داکتوگرافی یا گالاکتوگرافی نیز یک روش تصویر برداری تهاجمی جهت تشخیص علت بوجود آورنده ترشح بیمارگونه از نوک پستان است در مطالعات مختلف نظرات متفاوت و بعضاً متفاوتی در مورد ارزش تشخیص این روش ابزار شده است. برخی محققین از داکتوگرافی بعنوان روش استاندارد طلائی جهت ارزیابی بیماران با ترشحات بیمارگونه از نوک پستان یاد

طولی که یک داکتوسکوپ می‌تواند از مجاری پستانی در معرض دید قرار دهد از ۲۷ میلی‌متر در انواع قدیمی‌تر تا ۷۵ و ۸۹ میلی‌متر و در انواع جدیدتر آنها متغیر است.^{۷۹ و ۸۰}

اگرچه تشخیص بدخیمی‌ها بخصوص در مراحل اولیه آن مثل کارسینوم در جای مجاری پستانی (DCIS)، یکی از مزایای قابل توجه داکتوسکوپی است.^{۸۰ و ۸۱}

ولی این روش جهت تشخیص و تعیین موقعیت دقیق و درمان ضایعات خوش خیم مولد ترشح غیر عادی از نوک پستان چه به صورت علل نادری مثل ماسیتیت پلاسماسل و یا علل شایع‌تر مثل پاپیلوم داخل مجرا کاربرد فراوانی دارد.^{۸۱-۸۴}

یکی از چالش‌های تشخیصی در داکتوسکوپی، وجود سلول‌های اپی‌تلیالی با درجات بالای آتیپسیسم در نمونه‌های بدست آمده از پاپیلوم‌های داخل مجراست که باید دقت زیادی در مورد تغییر نتایج آسیب‌شناسی آنها اعمال شود تا از تشخیص‌های مثبت کاذب اجتناب گردد.^{۷۰}

چالش دیگر در مورد ضایعاتی است که چندین واحد مجرای لوبولی را در یک پستان گرفتار کرده باشد که داکتوسکوپی در چنین مواردی نتایج تشخیص ضعیفی نشان داده است.^{۸۲}

یکی از کاربردهای جالب داکتوسکوپی انجام آن حین عمل جراحی است که باعث به نمایش در آوردن ضایعات در مجاری عمقی پستان می‌شود و امکان برداشت چنین ضایعاتی را که ممکن در برداشت کورکورانه مجاری برونش به روش جراحی نادیده گرفته شوند فراهم می‌سازد.^{۴۵ و ۸۵}

حتی با داکتوسکوپی می‌توان ضایعات داخل کیست‌های پستانی مثل پاپیلوم انتیراکیستیک را در معرض دید و بیوپسی دقیق قرار داد که البته در این مورد آندوسکوپ را به صورت جلدی و نه از راه نوک پستان وارد می‌کنند که معمولاً با کمک و راهنمایی سونوگرافی بطور همزمان انجام می‌شود.^{۸۶ و ۸۷}

به پیشنهاد برخی محققین، اضافه کردن توانمندی‌های داکتوسکوپی با بررسی نشانگرهای ملکولی در نمونه‌های بدست آمده یا تجهیز آن با فرکانس رادیویی جهت ریشه کنی ضایعات داخل مجرا باعث افزایش کاربری این وسیله غیرتهاجمی و مفید خواهد شد.^{۷۵}

یکی دیگر از اقدامات تشخیصی جهت تعیین منبع ترشح بیمارگونه از نوک پستان بررسی سیتولوژیک است که براساس برخی مطالعات یک روش منطقی با ویژگی قابل قبول جهت تشخیص علل بدخیم ترشح از نوک پستان است. در بعضی از

کرده‌اند^{۱۰۴،۱۰۷} و برخی دیگر انجام داکتوگرافی به تنهایی را برای تشخیص ضایعات مولد این ترشحات کافی نمی‌دانند.^{۱۰۵} یافته‌های معمول واکتوگرافی مجاری پستانی شامل موارد زیر است:

انسداد کامل مجرا، نقائص پرشدگی در مجاری محیطی پستانی، نامنظمی‌های دیواره مجاری، خروج ماده حاجب (Extravasation) از اطراف مجرا و جابجائی مجاری پستانی علاوه بر اینها با این روش می‌توان میکروکلسیفیکاسیون یا توده‌هایی با حدود نامشخص را نیز در نزدیکی مجاری غیرطبیعی پستان کشف کرد.^{۱۰۴}

وجود نقائص پرشدگی نامنظم در مجاری پستانی، انسداد مجاری و بهم ریختگی الگوی طبیعی مجاری، شک بالاتری از وجود بدخیمی پستان را برمی‌انگیزد، در حالیکه ضایعات خوش خیم، بیشتر با گشادی مجاری و نقائص پرشدگی لوبولار و گرد درون مجرا خود را نشان می‌دهند.^{۱۰۶ و ۱۰۹}

یکی از مهمترین مزایای گالاکتوگرافی، تعیین موقعیت اختلالات موجود در مجاری پستانی است که انجام آن پس از اعمال جراحی به مشخص کردن حدود و وسعت عمل و پرهیز از اعمال جراحی گسترده برداشتن مجاری کمک فراوانی می‌کند.^{۱۰۸ و ۱۰۷}

حساسیت گالاکتوگرافی در تشخیص ضایعات (چه خوش خیم و چه بدخیم) حدود ۹۴٪ و ویژگی حدود ۵۵٪ می‌باشد^{۱۰۹} و دقت تشخیصی گالاکتوگرافی ۹۱/۴٪ است که اگر با سیتولوژی ترشحات نیز همراه شود رقمی معادل ۹۷/۱٪ را نشان می‌دهد.^{۱۰} تلاش‌هایی در جهت ارتقاء دقت تشخیصی گالاکتوگرافی با اضافه کردن سیم یا فنر بصورت استریوتاکتیک انجام گرفته است که به مشخص کردن هرچه دقیق‌تر موضع ضایعه کمک می‌کند.^{۱۱۰ و ۱۱۱}

سونوگرافی که یک روش غیرتهاجمی و ارزان قیمت و قابل دسترسی است می‌تواند بعنوان یک روش تشخیصی در بیماران با ترشح غیرعادی نوک پستان استفاده شود. سونوگرافی با فرکانس بالا ضایعات خوش خیمی مانند پاپیلوم داخل مجرائی و یا گشادشدگی مجرا را نشان می‌دهد و به عنوان یک روش تکمیلی در کنار گالاکتوگرافی یا حتی به تنهایی در مواقعی که روش‌های دیگر در دسترس نیستند، بکار گرفته می‌شود^{۱۱۲} و همچنین گاهی اوقات بعنوان راهنمای اکسزیون مجاری نیز می‌توان از سونوگرافی کمک گرفت^{۱۱۳} جایگاه سی‌تی اسکن بعنوان یک روش تشخیصی در بررسی ترشح غیر عادی از نوک پستان به خوبی معین نشده است ولی

برخی مطالعات دقت تشخیصی مطلوبی را برای Helicalct در جهت کشف ضایعات بسیار کوچک درون مجاری پستانی قائل شده‌اند که البته اثبات این مطلب، تحقیقات مفصل‌تری را ایجاب می‌نماید.^{۱۱۴}

با نظر به کاربرد روزافزون MRI در تشخیص بیماری‌ها، استفاده از این روش در روند بررسی ترشح بیمارگونه از نوک پستان نیز مطرح شده است.^{۱۱۵ و ۱۱۶}

MRI قادر است ضایعات داخل مجاری پستانی را به تصویر بکشد ولی نمی‌تواند ضایعات بدخیم از خوش خیم را افتراق دهد^{۱۱۷} ولی چون یک روش غیر تهاجمی است ممکن است در شرایط خاصی که انجام گالاکتوگرافی لازم باشد MRI را جایگزین آن نمود.^{۱۱۸}

اخیراً در مطالعه‌ای برای بالا بردن دقت تشخیص MRI و پرهیز از تزریق مستقیم ماده حاجب به مجاری پستان‌ها که طی گالاکتوگرافی انجام می‌شود و مشکلات خاصی را به همراه دارد، از تصاویر سه بعدی MRI بصورت T2-Weighted استفاده شده است در این روش مجاری بصورت توبولار نمایش داده می‌شوند و ضایعات داخل مجرا نیز بخوبی مشخص می‌شوند^{۱۱۹} البته برخی معتقدند با انجام MRI همراه با تزریق ماده حاجب شاید بتوان ضایعات بدخیمی مثل DCIS را نیز در معرض رؤیت قرار داد.^{۱۲۰}

مطالعات متعددی به مقایسه دقت تشخیصی روش‌های مختلف در بررسی ترشحات از نوک پستان پرداخته‌اند و نتایج متفاوتی را هم ارائه کرده‌اند بطور مثال در یک مطالعه بالاترین دقت تشخیص را مربوط به داکتوسکوپی دانسته‌اند^{۱۵} در حالیکه در مطالعه دیگر دقت تشخیصی داکتوسکوپی را حتی از گالاکتوگرافی هم کمتر ارزیابی کرده‌اند^{۱۲۱} حتی در مطالعه‌ای که اخیراً نیز منتشر شده است بالاترین حساسیت تشخیصی را مربوط به سونوگرافی و بعد از آن به ترتیب MRI، گالاکتوگرافی، داکتوسکوپی و بیوپسی سوزنی (FNA) معرفی کرده‌اند ولی از نظر ویژگی بالاترین مرتبه مربوط به FNA گالاکتوگرافی و بعد از آنها به ترتیب ماموگرافی، داکتوسکوپی، سونوگرافی و MRI قرار گرفته‌اند.^{۱۲۲}

با توجه به نتایج ناهمگون و بعضاً متناقض بدست آمده در مورد روش‌های تشخیصی مختلف و علیرغم پیشرفت‌های فراوانی که در عرصه تصویر برداری بوجود آمده است هنوز هم روشی که با قطعیت کافی بتوان از آن بعنوان روش ارجح و انتخابی جهت ارزیابی بیماران با ترشح پستان نام برد، معرفی نشده است.

شرایط خطر وجود بدخیمی‌ها بالاتر است باید برخورد جدی‌تری و تهاجمی‌تری را در مورد وی اعمال کرد.^{۱۴۳}

بحث و نتیجه‌گیری

ترشح از نوک پستان یک بیمار آزار دهنده و نگران‌کننده برای بیماران و یک معضل تشخیصی - درمانی برای پزشکان است. علیرغم اینکه ترشح از نوک پستان در موارد اندکی با بدخیمی‌های پستانی مرتبط است ولی ارزیابی دقیق این بیماران جهت رد بدخیمی‌ها ضروری است، لذا تاکنون روش‌های تشخیصی - درمانی مختلف در این رابطه معرفی شده است که متأسفانه تاکنون هیچ کدام قطعیت کافی و مؤثری را در این زمینه بدست نیاورده‌اند.

در طی سال‌های اخیر و با نظر به تمایل به انجام اعمال غیر تهاجمی‌تر، داکتوسکوپی توجه بسیاری از مراکز پزشکی را بخود معطوف داشته است و نتایج درخشانی نیز در این مورد ارائه گردیده است. ولی برای انتخاب آن بعنوان یک روش استاندارد طلائی برای بررسی ترشح از نوک پستان تحقیقات جامع‌تری را ایجاب می‌نماید. بنابراین برخلاف پیشرفت‌های قابل توجهی که در زمینه تصویربرداری از مجاری پستانی رخ داده است هنوز هم کماکان Major Ductal Excision به عنوان روش اصلی و نهائی تشخیص و درمان این بیمار، بخصوص در مواردی که شک بالاتری از بدخیمی بعنوان علت زمینه ساز ترشحات وجود دارد مورد قبول اکثر جراحان است و البته باید در نظر داشت که در مواردی که ترشح از نوک پستان خصوصیات بیمارگونه ندارد و با عوامل خطر ساز همراه نیست به دلیل احتمال ناچیز وجود بدخیمی‌های زمینه‌ای در چنین شرایطی می‌توان درمان محافظه کارانه را به جای اقدامات تهاجمی انتخاب نمود.

درمان: روش‌های درمانی در روند بیماری ترشح از نوک پستان دو جنبه مختلف را در بر می‌گیرند: یکی رد بدخیمی‌ها بعنوان یک علت غیر شایع ایجاد کننده این ترشحات و دیگری خلاصی بیمار از ترشحات آزار دهنده و مداوم از نوک پستان.^{۸۷و۱۴۴}

هنوز هم بسیاری از منابع علمی معتقدند که درمان اصلی این بیماری برداشتن مجاری پستانی به طریق جراحی (Major Ductal Excision) است چرا که به دلیل حجم کافی نمونه برداشته شده، امکان به جا ماندن بدخیمی‌های مخفی کمتر می‌شود و ضمناً با خارج کردن مجاری بیمار، ترشحات آنها هم قطع خواهد شد.^{۱۴۵و۱۴۶و۱۴۷و۱۴۸و۱۴۹}

ولی از آنجا که تمایل عمومی به سوی انجام اعمال غیر تهاجمی بیشتر شده است، امروز بر انجام Microductectomy یا Microductectomy تأکید فراوانی نشده است و برخی محققین انجام این عمل را برای تشخیص بدخیمی‌ها و یا قطع ترشحات آزاردهنده از نوک پستان که با علل غیر بدخیمی مثل پاپیلوم داخل مجرائی ایجاد می‌شوند، کافی و مؤثر می‌دانند و بدین ترتیب می‌توانند از اعمال جراحی گشوده و وسیعی که به برداشت بسیاری از مجاری پستانی بطور غیر ضروری می‌انجامد، اجتناب نمود.^{۱۲۵و۱۲۶و۱۲۷و۱۲۸و۱۲۹}

اگرچه اهمیت بررسی ترشحات نوک پستان، کشف بدخیمی‌های احتمالی زمینه ساز این ترشحات است ولی بدلیل شیوع پائین بدخیمی در این بیماران، و در صورتی که بنا به شواهد بالینی و تصویری امکان وجود بدخیمی غیر متحمل بنظر می‌رسید می‌توان این بیماران را تحت مراقبت و نظارت دقیق و مداوم قرار داده و آنها را بطور محافظه کارانه درمان نمود.^{۱۳۶} بطور مثال: وقتی بیماری یک پاپیلوم منفرد داخل مجرای دارد می‌توان درمان محافظه کارانه را برای او در نظر گرفت ولی اگر بیمار دارای پاپیلوم‌های متعدد داخل مجرای است چون در این

Abstract:

Nipple Discharge
Review of Literature

Mirmalek S.A. MD^{}, Elham Kani F. MD^{**}*

Introduction & Objective: Nipple discharge is a bothering experience in half of the women, the 3th complain of the breast, and is among the signs of breast cancer. Updating the information on nipple discharge is the main purpose of this review.

Materials & Methods: For this review, we chose 126 articles among 1134 articles recently published.

Results: Intraductal papilloma is the main cause of nipple discharge. Diagnostic procedures have their positive and negative values.

Conclusions: There is little link between nipple discharge and breast cancer. There is no definitive diagnostic procedure, but ductoscopy is promising.

Key Words: Nipple Discharge

* *Assistant Professor of General Surgery, Azad University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

** *General Surgeon, Tehran, Iran*

References:

1. Hussain AN; Policarpio C; Vincent MT. Evaluating Nipple Discharge: *obstet Gynecol Surv.* 2006; 61 (4): 278-83.
2. Florio MA; Fama F; Giacobbe G; Pollicino A; Scarfo P. Nipple discharge: personal experience with 2818 Cases: *chir Ital.* 2003; 55 (3): 357-64.
3. Sokorafas GH. Nipple discharge: Current diagnostic and therapeutic approaches: *Cancer Treat Rev.* 2001;27 (5): 275-82.
4. Masood S; Khalbuss WE. Nipple Fluid cytology: *clinlab Med.* 2005; 25 (4): 787-94.
5. Vargas HI; Romerol; Chlebow ski RT. Management of bloody nipple discharge: *Curr Treat options Oncol.* 2002; 3 (2): 157-61.
6. Richards T; Hunt A; Countreys; Umeh H. Nipple discharge: a sign of breast Cancer: *Ann R Coll Surg Engl.* 2007; 89 (2): 124-6.
7. Funchsjager MH; Philipp Mo; Loewec; Helbich TH. Diagnostic management of nipple dis.
8. Tjalma WA; Verslegers IO. Nipple discharge and value of MR. imaging: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 115 (2): 234-6.
9. Marko Poulos C; Mantas D; Kouskos E; Antonopoulou Z; Lambadariou K; Revenas K; Papachristodoulou A. Surgical management of nipple discharge: *Eur J Gynecol* ??? 2006; 27 (3): 275-8.
10. Hou MF et al. Is a one stop operation for breast cancer patients presenting nipple discharge without palpable mass feasible: *Breast.* 2002; 1 (5): 402-7.
11. Lau S et al. Pathologic nipple discharge: Surgery is imperative in postmenopausal women: *Ann Surg Oncol.* 2005; 12 (7): 546-51.
12. Goksel HA. Management strategies for patients with nipple discharge: *Langenbecks Arch Surg.* 2005; 390 (1): 52-8.
13. Santer ER; Winn JN; Dale ps; wagner-mann C. nipple aspirate fluid color is associated with breast cancer: *cancer detect prev.* 2006; 30 (4): 322-8.
14. King TA et al. A simple approach to nipple discharge: *Am Surg.* 2000; 66 (10): 960-5.
15. Adepoju LJ et al. The value of clinical characteristics and breast-imaging studies in predicting a histopathologic diagnosis of cancer or high risk lesion in patients. With spontaneous nipple discharge: *Am J Surg.* 2005; 190 (4): 644-6.
16. Lamont JP et al. Galactography in patients with nipple discharge: *proc (Bayl Univ Med Cent).* 2000; 13 (3): 214-6.
17. Peters J; thalhammer A; Jacobi V; Vogol TJ. Galactography an important and highly effective procedure: *Eur Radiol.* 2003; 13 (7): 1744-4.
18. Makita et al. Endoscopic and histologic finding of intraductal lesions presenting with nipple discharge: *breast J.* 2006; 12 (5 suppl 2): S 210-7.
19. Funovics MA. Galactography method of choice pathologic nipple discharge: *Eur Radiol.* 2003; 13(1): 44-6.
20. Sharman; Huston TL; Simmons RM. Intraoperative intraductal injection of methylene blue dye to assist in major duct excision: *Am J Surg.* 2006; 191(4): 553-4.
21. Jain S et al. Extracellular hyaline material in association with other cytologic features in aspirates from collagenous Spherulosis and adenoid cystic carcinoma of the breast: *Acta Cytol.* 2003; 47(3): 381-6.
22. Sauter ER et al. The association of bloody nipple discharge with breast pathology: *Surgery.* 2004; 136 (4): 780-5.
23. Burton S et al. Microdochectomy in women aged over 50 years: *Ann R Coll Surg Engl.* 2003; 85(1): 47-9.
24. Wong L; Chung YF; Wong CY. Microdochectomy for single-duct nipple discharge: *Ann Acad Med Singapore.* 2000; 29(2): 198-200.
25. Wahner-Roedler DL et al. Spontaneous unilateral nipple discharge when screening tests are negative a case report and review of current diagnostic management of a pathologic nipple discharge: *Breast J.* 2003; 9(1): 49-52.
26. Atallah NG. Ultrasound guided vacuum breast biopsy for micro calcifications in a male: *J Med Liban.* 2006; 54(3): 161-3.
27. Inoue S et al. A Case of male noninvasive intraductal papillary carcinoma forming a tumor in the nipple duct: *Breast cancer.* 2003; 10(1): 85-8.
28. Ingvar C. papillary secretion. Diagnostic assessment and treatment: *Scand J Surg.* 2002; 91(3): 246-50.
29. Tschirch FT et al. Evaluation of bloody nipple discharge: *Schweiz rundersch Med Prax.* 2005; 94(10): 387-90.
30. Leung AK; Kao CP. Mammary duct ectasia a cause of bloody nipple discharge: *J Natl Med Assoc.* 2004; 96(4): 543-5.
31. Rahal RM. Risk factor for duct ectasia: *Breast J.* 2005; 11(4): 262-5.
32. Kapila K; Verma K. Cytology of Nipple discharge in florid gynecomastia: *Acta Cytol.* 2003; 47(1): 36-40.
33. Domoto H et al. Nodular hidradenoma of the breast report of two cases with literature review: *Pathol Int.* 1998; 48:9110: 907-11.
34. Kijima Y et al. Synchronous bilateral breast cancer with Paget's disease and invasive ductal carcinoma: *Surg Today.* 2003; 33(8): 606-8.
35. Gunhan-Bilgen; Oktay A. Paget's disease of the breast, clinical mammographic Sonographic and Pathologic findings in 52 cases: *Eur J Radiol.* 2006; 60(2): 256-63.

36. Karam-Orantes M et al. Mammary Paget's disease: *Gac Med Mex.* 2006; 142 (3): 243-6.
37. Kasamaki S et al. A case of inflammatory breast following augmentation mammoplasty with silicone gel implants: *Breast cancer.* 2000; 71-4.
38. Sakr AA et al. Mammographic and sonographic features of tuberculosis mastitis: *Eur J radiol.* 2004; 51(1): 54-60.
39. Borsi T; Hoyer S; Mortensen J. Adenoma of the nipple: *Ugeskr Laeger.* 1999; 161(42): 5807-8.
40. Kijima K et al. Adenoma of the nipple: *Breast cancer.* 2006; 13(1): 95-9.
41. Izumi J et al. Secretory carcinoma of the breast with a cystically dilated intraductal component: *Surg Today.* 2003; 33(2): 110-3.
42. Yamamoto H et al. Intracystic papilloma in the breast of a male given long-term phenothiazine therapy: *Breast cancer.* 2006; 13(1): 84-8.
43. Al Sarakbi W et al. Breast papillomas current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality: *Int semin Surg oncol.* 2006; 3:1.
44. Rahal RM et al. Prevalence of bacteria in the nipple discharge of patients with duct ectasia: *Int J clin pract.* 2005; 59(9): 1045-50.
45. Dooley WC. Routine Operative breast endoscopy for bloody nipple discharge: *Ann Surg Oncol.* 2002; 9(9): 420-3.
46. Weimann E. clinical management of nipple discharge in neonates and children: *J pediatr child Health.* 2003; 39(2): 155-6.
47. Kelly VM et al. Bloody nipple discharge in an infant and a proposed diagnostic approach: *pediatrics.* 2006; 11(4): e 814-6.
48. Imamoglu M et al. Bloody nipple discharge in children possible etiologies and selection of appropriate therapy: *pediatr Surg Int.* 2006; 22(2): 158-63.
49. George AT; Donnelly PK. Bloody nipple discharge in an infants: *Breast.* 2006; 15(2): 253-4.
50. Reid-Nicholson MD et al. Cytomorphologic features of papillary lesions of the male breast: *cancer.* 2006; 108(4): 222-30.
51. Okada K et al. Synchronous bilateral noninvasive ductal carcinoma of the male breast cancer. 2003; 10(2): 163-6.
52. Manali E et al. Unusual finding in a nipple discharge of a female dog: *Diro filariasis of the breast: Diagn cytopathol.* 2005; 32(2): 108-9.
53. Rogerson T et al. Areolar discharge and Peri-areolar breast cysts in adolescent females: *Breast.* 2002; 11(2): 181-4.
54. Beechey-Newman N et al. Throwing light on nipple discharge: *Breast J.* 2005; 11(2): 138-9.
55. Nelson RS; Hoehn JL. Twenty-Year outcome following central duct resection for bloody nipple discharge: *Ann Surg.* 2006; 243(4): 522-4.
56. Cabioğlu N et al. Surgical decision making factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge: *H Am coll Surg.* 2003; 196(3): 345-64.
57. Escobar PF et al. The clinical applications of mammary ductoscopy: *Am J Surg.* 2006; 191(2): 211-5.
58. Varagas HI et al. Outcomes of clinical and surgical assessment of women with pathological nipple discharge: *Am Surg.* 2006; 72(2): 124-8.
59. Al Sarakbi W et al. Does mammary ductcopy have a role in clinical practice: *Int semin surg oncol.* 2006; 3: 16.
60. Kothari A et al. Breast duct microendoscopy a study of technique and a morphological classification of endoluminal lesions: *Breast.* 2006; 15(3): 363-9.
61. Mokbel K; Elkak AE. The evolving role of mammary ductoscopy: *Curr Med Res opin.* 2002; 18(1): 30-2.
62. Sarakbi WA et al. The potential role of breast ductoscopy in breast cancer screening: *Int J Fertil women Med.* 2005; 50(5 pt 1): 208-11.
63. Yamamoto D; Tanaka K. A review of mammary ductoscopy in breast cancer: *Breast J.* 2004; 10(4): 295-7.
64. Sauter E. Breast cancer detection using mammary ductoscopy: *Future oncol.* 2005; 1(3): 385-93.
65. Jacobs VR et al. Breast ductoscopy with a 0.55mm mini endoscopy for direct visualization of intraductal lesions: *J minim Invasive Gynecol.* 2005; 12(4): 359-64.
66. Schulz-Wendtland R et al. Galactoscopy is it a new interventional method for breast diagnosis: *Rofo.* 2002; 174(8): 1015-7.
67. Hunerbein M et al. Ductoscopy and introductal vacuum assisted biopsy in women with pathologic nipple discharge: *Breast cancer Res Treat.* 2006; 99(3): 301-7.
68. Francecatti Ds et al. Ductal lavage in the high risk patient: *Am J surg.* 2005; 189(3): 340-1.
69. Beechey-Newman N et al. Breast duct microendoscopy in nipple discharge microbrush improves cytology: *Surg Endosc.* 2005; 19(12): 1648-51.
70. Sauter ER et al. Dutoscopic cytology to detect breast cancer: *cancer J.* 2004; 10(1): 33-41.
71. Sauter E. Breast cancer detection using mammary ductoscopy: *Future oncol.* 2005; 1(3): 385-93.
72. Moncrief RM et al. A comparison of ductoscopy guided and conventional surgical excision in women with spontaneous nipple discharge: *Am Surg.* 2005; 241(4): 575-81.
73. Jiang H et al. Diagnosis of breast duct disease by breast ductoscopy. 2001; 39(8): 602-4.
74. Mokbel K et al. Mammary ductoscopy current status and future prospects: *Eur J surg oncol.* 2005; 31(3): 3-8.
75. Pereira B; Mokbel K. Mammary ductoscopy past present and future: *Int J clin oncol.* 2005; 10(2): 112-6.

76. Leris C; mokobel K. the role of mammary ductoscopy in the assessment of breast disease: *Int J Fertil women Med.* 2004; 49(5): 200-2.
77. Zhou YD etal. Application of breast conservative therapy in breast cancer patients with nipple discharge: *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007; 87(2): 40-2.
78. Louie LD etal. Identification of breast cancer in patients with pathologic nipple discharge does ductoscopy predicts malignancy: *Am J Surg.* 2006; 192(4): 530-3.
79. Shen KW etal. Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge: *cancer.* 2000; 89(7): 1512-9.
80. Dooley EC etal. Office-based Breast ductoscopy for diagnosis: *Am J Surg.* 2004; 188(4): 415-8.
81. Shen KW etal. Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge: *Surg Endosc.* 2001; 15(1): 1340-5.
82. Matsunaga T etal. Mammary ductoscopy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast: *Breast cancer.* 2001; 8(3): 213-21.
83. Shen KW etal. Fiberoptic ductoscopy for patients with intraductal papillary lesions: *Zhonghua wai ke za zhi.* 2000; 38(4).
84. Jiang HC etal. Classification and clinical study of plasma cell mastitis under breast endoscope: *Zhonghua wai Ke Za Zhi.* 2004; 42(3): 163-5.
85. Dietz JR etal. Directed duct exision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge: *Surgery.* 2002; 132(4): 582-7; discussion 587-8.
86. Uchida K etal. Percutaneous endoscopy guided biopsy of an intracystic tumor with a mammary ductoscopy: *Breast cancer.* 2007; 14(2): 215-8.
87. Dennis MA etal. Incidental treatment of nipple discharge caused by benign intra ductal papilloma through diagnostic Mammotome biopsy: *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174(5): 1263-8.
88. Pritt etal. Diagnostic Value of nipple cytology: *Cancer.* 2004; 102(4): 233-8.
89. Gupta RK etal. The role of nipple discharge cytology in the diagnosis of breast disease: *cyto pathology.* 2004; 15(6): 326-30.
90. Lee WY. Cytology of abnormal nipple discharge: a cyto-histological correlation: *cytopathology.* 2003; 14(1): 19-26 (ISSN: 0956-5507).
91. Jayaram G etal. Papillary breast lesious diagnosed on cytology. Profile of G5 cases: *Acta cytol.* 2007; 51(1): 3-8 (ISSN: 0001-5547).
92. Meherbano KM etal. Solitary intraductal papilloma of the breast - - a diagnostic dilemma and the role of conferencing between surgeons and cytologist: *Indian J pathol Microbiol.* 2006; 49(4): 582-5 (ISSN: 0377-4929).
93. Sauter Er etal. Fiberoptic ductoscopy findings in women with and without spontaneous nipple discharge: *cancer.* 2005; 103(5): 914-21 (ISSN: 0008-543X).
94. Sauter ER etal. Ductoscopic cytology and iamge analysis to detect breast carcinoma: *cancer.* 2004; 101(6): 1283-92 (ISSN: 0008-543X).
95. Das DK etal. Cytodiagnosis of nipple discharge: a study of 602 samples from 484 cases: *Diagn cytopathol.* 2001; 25(1): 25-337 (ISSN: 8755-1039).
96. Miyazaki M etal. Detection of microsatellite alterations in nipple discharge accompanied by breast cancer: *Breast cancer Res Treat.* 2000; 60(1): 35-41 (ISSN: 0167-6806).
97. Krishnamurthy S etal. Characterization of foam cells in nipple aspirate fluid: *Diagn cytopathol.* 2002; 27(5): 261-4; discussion 265 (ISSN: 8755-1039).
98. Ruibal A etal. [Carcinoembryonic antigen levels (CEA) in 67 breast secretions caused by mammary duct ectasia]: *Rev Esp Med Nucl.* 2001; 20(1): 19-22 (ISSN: 0212-6982).
99. Sauter ER etal. Biologic markers of breast cancer in nipple aspirate fluid and nipple discharge are associate with clinical findings: *Cancer Detect Prev.* 2007; 31(1): 50-8 (ISSN: 0361-090X).
100. Kurebayashi J. [Biomarkers in breast cancer]: *Gan to Kaga Ku Ryoho.* 2004; 31(7): 1021-6 (ISSN: 0385-0684).
101. Baitchev G etal. Intraductal aspiration cytologyand galactography for nipple discharge: *Int Surg.* 2003; 88(2): 83-6 (ISSN: 0020-8868).
102. Sircar T etal. Woething nipple discharge aspirator: *Surgeon.* 2007; 5(2): 107-8, quiz 108, 121 (ISSN: 1479-666X).
103. Hou M etal. A Simple intraductal aspiration method for cytodiagnosis in nipple discharge: *Acta cytol.* 2000; 44(6): 1029-34 (ISSN: 0001-5547).
104. Cho N etal. Ductographic findings of breast cancer: *Korean J Radiol.* 2005; G(1): 31-6 (ISSN: 1229-6929).
105. Bakic PR etal. Classification of galactograms with ramification matrices: preliminary results: *A cad Radiol.* 2003; 10(2): 198-204 (ISSN: 1076-6332).
106. Hou MF etal. The diagnostic value of galactography in patients with nipple discharge: *clin imaging.* 2001; 25(2): 75-81 (ISSN: 0899-7071).
107. Dinkel HP etal. Predictive value of galactographic patterns for benign and malignant neoplasms of the breast in patients with nipple discharge: *Br J radiol.* 2000; 73(871): 706-14 (ISSN: 0007-1285).
108. Slawson SH; Johnson BA: Ductography: how to and what if? *Radiographics.* 2001; 21(1): 133-50 (ISSN: 0271-5333).
109. Dinkel HP etal. Galactography and exfoliative cytology in women with abnormal nipple discharge: *Obstet Gynecol.* 2001; 97(4): 625-9 (ISSN: 0029-7844).
110. Koskela A etal. Breast lesions causing nipple discharge: preoperative galactography-aided sterotactic wire localization: *AJR Am J roentgenol.* 2005; 184(6): 1795-8 (ISSN: 0361-803X).

111. Guenin MA. Benign intraductal papilloma: diagnosis and removal at stereotactic vacuum-assisted directional biopsy guided by galactography: *Radiology*. 2001; 218(2): 576-9 (ISSN: 0033-8419).
112. Ballesio L et al. Adjuvative diagnostic value of ultrasonography evaluation in patients with suspected ductal breast disease: *Radiol Med (Torino)*. 2007; 112(3): 354-65 (ISSN: 0033-8362).
113. Govindarajulu S et al. Sonographically guided mammotome excision of ducts in the diagnosis and management of single duct nipple discharge: *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32(7): 725-8 (ISSN: 0748-7983).
114. Matsuda M et al. Mammary ductoscopy by helical CT initial experience: *Breast Cancer*. 2005; 12(2): 118-21.
115. Rovno HD et al. Solitary intraductal papilloma findings at MR imaging and MR galactography: *AJR AM J Roentgenol*. 1999; 172(1): 151-5.
116. Ishikawa T et al. Evaluation of dynamic studies of MR mammography for the diagnosis of intraductal lesions with nipple discharge: *Breast cancer*. 2004; 11(3): 288-94.
117. Daniel BL et al. Magnetic resonance imaging of intraductal papilloma of the breast: *Magn Reson Imaging*. 2003; 21(8): 887-92.
118. Oral SG et al. MR imaging in patients with nipple discharge initial experience: *Radiology*. 2000; 216(1): 248-54.
119. Hirose M et al. Multi volume fusion imaging of MR ductography and MR mammography for patients with nipple discharge: *Magn Reson Med Sci*. 2006; 5(2): 105-12.
120. Nakaharan H et al. A comparison of MR imaging, galactography and ultrasonography in patients with nipple discharge: *Breast cancer*. 2003; 10(4): 320-9.
121. Grunwald S et al. Mammary ductoscopy for the evaluation of nipple discharge and comparison with standard diagnosis techniques: *J Minim Invasive Gynecol*. 2006; 13(5): 418-23.
122. Grunwald S et al. Diagnostic value of ductoscopy in the diagnosis of nipple discharge and intraductal proliferation to standard methods: *Onkologic*. 2007; 30(5): 243-8.
123. Simmons R et al. Nonsurgical evaluation of pathologic nipple discharge: *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(2).
124. Sharma R et al. Comparative analysis of minimally invasivemicroductomy versus major duct excision in patients with pathologic nipple discharge: *surgery*. 2005; 138(4):591-6; discussion 596-7.
125. Matsunaga T et al. Intraductal biopsy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast: *cancer*. 2004; 101(10): 2164-9.
126. Dillon MF et al. The role of major duct excision and microductectomy in the detection of breast carcinoma: *BMC cancer*. 2006; 6: 164.