



## Meme Başı Akıntı Sitolojisi: Akıntıya Karşı Kürek mi Çekiyoruz?

### Nipple Discharge Cytology: Do We Swim Against the Tide?

Dilek ECE<sup>1</sup>, Merve BAŞAR<sup>1</sup>, Şermin KÖKTEN<sup>1</sup>, Gonca GEÇMEN<sup>1</sup>, Kenan ÇETİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İSTANBUL

<sup>2</sup> Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

#### ÖZET

**Amaç:** Meme başı akıntı sitolojisi klinik yararı hâlâ tartışmalı, patoloji rutininde sık karşılaşmadığımız ve deneyimin sınırlı olduğu alanlardan biridir. Bu çalışmada, meme başı akıntı örneği papiller lezyon açısından kuşku bulunan hastalarda sitolojik özellikler ile histopatolojik tanıların karşılaştırılması ve tanıda yönlendirici morfolojik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Patoloji Kliniği arşiv kayıtları 1 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2016 tarihleri arasında meme başı akıntı sitolojisi değerlendirilen hastalar açısından tarandı. Sitoloji örneği papilla ya da benzeri yapı oluşturan üç boyutlu duktus epitel kümeleri içeren ve daha sonra cerrahi eksizyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait yayma preparatlar tekrar gözden geçirildi. Üç boyutlu duktus epitel kümelerine ait sayısal ve yapısal özellikler derecelendirilerek histopatolojik tanıları ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaşları 26-81 (medyan 46) arasında değişen 25 kadın hastaya ait meme başı akıntı örneği dahil edildi. Eksizyon materyallerine ait histopatolojik değerlendirmede hastalardan 2'sinde (%8) in situ duktal karsinom, 6'sında (%24) intraduktal papillom, 2'si (%8) atipik intraduktal papillom, 3'ünde (%12) multipl intraduktal papillomatosis, 1'inde (%4) meme başı adenomu, 9'unda (%36) duktal ektazi, 2'si (%8) fibrokistik değişiklik saptandı.

**Sonuç:** Sitolojik örneklerde gözlenen ve papiller lezyonu düşündüren benzer morfolojik özelliklere sahip duktus epitel kümelerinin hem neoplastik hem de neoplastik olmayan lezyonlara eşlik ettiği gözlemlendi. Bu gruplardaki sayıca artışın neoplastik lezyonlar açısından duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %55 olarak belirlendi. Daha büyük ya da dallanan grupların neoplastik lezyonlar açısından duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %57 ve %64 olarak saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** Meme başı akıntısı, Papiller meme lezyonları, Sitoloji

#### ABSTRACT

**Aim:** The clinical utility of pathologic nipple discharge cytology is still controversial and obtained in only minor population of patients. Therefore, most pathologist do not evaluate a significant number of nipple discharge cytology in their routine practice. The objective of the current study is to compare the cytologic diagnosis of "suggestive papillary lesions" with their histologic diagnosis and to evaluate cytologic criteria for the distinction of papillary and their distinctive lesions.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis of nipple discharge cytology samples was performed between January 1, 2015 and December 31, 2016. Patients who underwent surgical excision after a nipple discharge cytology diagnosis of "suggestive papillary lesions" were included the study. Cytologic slides were re-evaluated and graded for the morphologic features of three dimensional ductal groups.

**Results:** In the present study 25 patients (median age:46 years; range:26-81) with nipple discharge cytology were examined. Histopathologic findings showed 2 (8%) ductal carcinoma in situ, 6 (24%) intraductal papilloma, 2 (8%) atypical intraductal papilloma, 3 (12%) multiple intraductal papillomatosis, 1 (4%) nipple adenoma, 9 (36%) duct ectasia and 2 (8%) fibrocystic changes.

**Conclusion:** Three dimensional and papillary ductal groups were seen in both non-neoplastic and neoplastic breast lesions. The increasing number of groups and large, branching clusters had 50% and 57% sensitivity; and 55% and 64% specificity for neoplastic lesions, respectively.

**Key Words:** Nipple discharge, Papillary breast lesions, Cytology

## GİRİŞ

Meme başı akıntısı (MBA) meme lezyonlarının göreceli olarak sık bir belirtisidir, tüm meme semptomlarının %5 kadarını oluşturur (1,2). Çoğunluğu (%90) fizyolojiktir ve genellikle çok sayıda laktiferöz duktusu tutan iki taraflı, beyaz ya da yeşil renkli akıntı şeklinde gözlenir. İlaçlar, hipertiroidizm ve hipotiroidizm, yüksek prolaktin seviyeli hipofiz adenomu, gebelik ya da laktasyon gibi hormonal değişiklikler en sık sebepleridir (3). Patolojik MBA ise tipik olarak spontan, tek taraflı, tek duktusu tutan, seröz ya da kanlı akıntı şeklindedir (4).

Patolojik MBA'larının büyük bölümü benign meme lezyonları ile ilişkilidir. Intraduktal papillom ve duktal ektazi en sık nedenlerdir. Çoğunlukla in situ duktal karsinomu içeren malignite olasılığı (%5.4-10.8) ise daha düşüktür (2,5). Palpe edilebilir kitle ya da radyolojik anormallik varlığında bu oranın arttığı belirtilmektedir (6,7). Meme başı akıntısı ile başvuran hastaların %55 kadarında klinik muayene ile kitle saptanabilmektedir. Palpe edilebilir kitlesi olmayan hastaların da bir kısmında mamografi ile anormallik belirlenebilmektedir. Kalan hastalarda ise hem klinik muayene ile hem de radyolojik olarak kitle saptanamamaktadır (6). Klinik muayene ve radyolojik olarak saptanabilen kitle varlığında tanısal yöntem olarak ince iğne aspirasyonu, iğne biyopsi veya eksizyon tercih edilmektedir. Palpe edilebilir kitlesi ya da radyolojik anormalliği bulunmayan hastalarda MBA değerlendirilmektedir. Bu amaçla akıntı sitolojisi, duktal lavaj ve meme başı aspirasyon sıvısı analizi gibi yöntemler kullanılmış olmakla birlikte, hiçbiri palpe edilebilir kitlesi ya da radyolojik anormalliği bulunmayan hastalar için güvenilir tanısal bir metod haline gelmemiştir (8). Göreceli olarak daha fazla tercih edilen MBA sitolojisinin de klinik yararı tartışmalıdır. Duyarlılığının düşük olması nedeniyle rutin değerlendirme için uygun olmadığını belirtenler (4,9,10) yanı sıra malignite açısından yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu bildirenler de bulunmaktadır (11).

Sitolojik değerlendirmede proteinöz zemin, köpük hücreleri ya da makrofajlar, eritrositler ve enflamatuvar hücreler, MBA örneğinde sıklıkla gözlenen ve birçok patolojiye eşlik edebilen komponentlerdir. Benign duktal hücreler tek tabakalı gruplar ya da birbiri etrafına sarılmış ve üç boyutlu sıkı kümeler şeklinde gözlenir (4,12). Bu kümeler küçük topçuklar şeklinde ya da büyük ve dallanan yapılar şeklinde olabilir. Özellikle büyük, dallanan kümeler içeren akıntılarda papiller lezyon olasılığı yüksektir (13). Bununla birlikte MBA'larının sık sebeplerinden olan duktal ektazilerde de duktal hücrelerin 3 boyutlu papiller kümeler oluşturabildiği unutulmamalıdır (12,13).

Bu çalışmada meme başı akıntı sitolojisi papiller lezyonu düşündüren duktal hücre kümeleri içeren ve daha sonra cerrahi eksizyon uygulanan hasta grubunda duktal hücrelere ait morfolojik özellikler ile histolojik tanıları karşılaştırmayı ve deneyimimizi paylaşmayı hedefledik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği arşiv kayıtları 1 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2016 tarihleri arasında içerecek şekilde tarandı. İki yıllık dönemde klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile meme kitlesi saptanmayan ve MBA sitolojisi değerlendirilen hastalar araştırıldı. Çalışmaya MBA örneğinde papilla ya da papilla benzeri yapıda üç boyutlu duktal epitelyal hücre grupları gözlenen ve daha sonra cerrahi eksizyon (segmenter mastektomi, subareolar santral duktus eksizyonu ve mikroduktektomi) uygulanan hastalara ait örnekler dahil edildi. May Grünwald-Giemsa (MGG) ve/veya Papanicolaou (PAP) boyalı yayma preparatlar eksizyon tanıları bilinmeden iki araştırmacı (D.E., M.B.) tarafından tekrar gözden geçirildi. Sitolojik örnekler üç boyutlu duktal hücre kümelerine ait morfolojik özellikler yönünden değerlendirildi ve derecelendirildi (Tablo I). Üç boyutlu kümelerle ait morfolojik özelliklerin histopatolojik tanımlarla ilişkisi karşılaştırıldı; sitomorfolojik özelliklerin lezyon türünü belirlemeye yönelik duyarlılık ve özgüllükleri hesaplandı. Preparatlar ayrıca eritrositler açısından da gözden geçirilerek, eritrosit varlığı ve yoğunluğunun histopatolojik tanımlarla ilişkisi değerlendirildi. Çalışma papiller lezyonu düşündüren epitelyal hücrelere odaklandığından, eritrositler dışındaki hücresel komponentlere (sellülarite, makrofaj, bipolar nükleus, tek tabakalı duktal hücre, apokrin hücre ve enflamatuvar hücre) ait bulgular kapsam dışı bırakıldı.

**Tablo I:** Duktal hücrelere ait değerlendirilen ve derecelendirilen kriterler.

### Sitolojik özellikler

Üç boyutlu küme miktarı

+= Seyrek (1-3 grup)

++= Orta (4-10 grup)

+++ = Yoğun (10 gruptan fazla)

Üç boyutlu küme büyüklüğü

+ = Küçük (20 hücreden az)

++ = Orta (21-50 hücre)

+++ = Büyük (50 hücreden fazla ve dallanan yapılar)

Nükleus boyutu

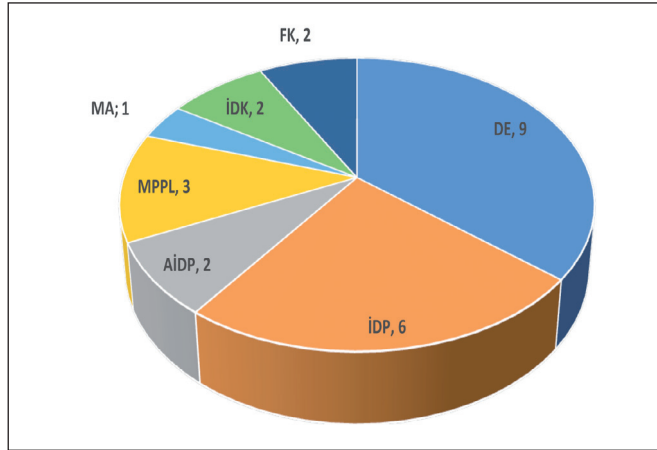
+= Küçük (eritrositin iki katından küçük boyutta)

++= Orta (eritrositin iki – üç katı kadar)

+++ = Büyük (eritrositin üç katından daha büyük)

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 26-81 (medyan 46) arasında değişen 25 kadın hastaya ait meme başı akıntı örneği dahil edildi. Her hastanın biri PAP diğeri MGG boyalı olmak üzere en az iki (2-4) yayma preparatı vardı. Hastalardan 11'ine (%44) subareolar santral duktus eksizyonu, 10'una (%40) mikroduktektomi ve dördüne (%16) segmenter mastektomi uygulanmıştı.



Şekil 1: Eksizyon materyallerine ait histopatolojik tanıları.

AİDP: Atipik intraduktal papillom, DE: Duktal ektazi, FK: Fibrokistik değişiklik, İDK: In situ duktal karsinom, İDP: Intraduktal papillom, MA: Meme başı adenomu, MPPL: Multipl intraduktal papillomatozis.

Histopatolojik değerlendirmede eksizyon materyallerinin 2'sinin (%8) intraduktal karsinom, 6'sının (%24) intraduktal papillom, 2'sinin (%8) atipik intraduktal papillom, 1'inin (%4) meme başı adenomu, 3'ünün (%12) multipl intraduktal papillomatozis, 9'unun (%36) duktal ektazi, 2'sinin (%8) fibrokistik değişiklik tanısı aldığı belirlendi (Şekil 1).

Üç boyutlu duktal hücre kümelerine ait morfolojik özellikler ile histopatolojik tanıları Tablo II'de özetlenmiştir.

Benzer morfolojik özellikleri gösteren duktus epitel kümelerinin hem neoplastik hem de neoplastik olmayan lezyonlara eşlik ettiği gözlemlendi (Şekil 2).

Sitolojik özellikler detaylı olarak değerlendirildiğinde; sadece büyük ya da dallanan grupların, papiller ve malign lezyonlar açısından % 55 üzerinde duyarlılık (benign papiller neoplazi için %57, malignite için %100) ve özgüllük (benign papiller neoplazi için %64, malignite için %57) gösterdiği dikkati çekti (Tablo III). Yayma preparatlarda 4 ve üzerindeki duktal

Tablo II: Duktus epitel hücrelerine ait özelliklerin histopatolojik tanıları ile ilişkisi.

Epitel Grupları	DE (n:9)	FK (n:2)	MPPL (n:3)	MBA (n:1)	İDP (n:6)	AİDP (n:2)	İDK (n:2)	Toplam (n:25)
<b>Miktar</b>								
+	5	1	3	-	3	-	1	13
++	4	1	-	1	2	1	1	10
+++	-	-	-	-	1	1	-	2
<b>Büyüklik</b>								
+	7	-	3	-	2	1	-	13
++	-	2	-	1	3	-	1	7
+++	2	-	-	-	1	1	1	5
<b>Nükleus boyutu</b>								
+	9	2	3	1	4	2	1	22
++	-	-	-	-	2	-	1	3
+++	-	-	-	-	-	-	-	-

AİDP: Atipik intraduktal papillom, DE: Duktal ektazi, FK: Fibrokistik değişiklik, İDK: In situ duktal karsinom, İDP: Intraduktal papillom, MBA: Meme başı adenomu, MPPL: Multipl intraduktal papillomatozis.

Tablo III: Üç boyutlu hücre kümelerine ait morfolojik özelliklerin duyarlılık ve özgüllükleri.

	Benign papiller neoplazi		Malignite	
	Duyarlılık	Özgüllük	Duyarlılık	Özgüllük
<b>Miktar</b>				
≥ 4 grup	%50	%55	%50	%52
<b>Büyüklik</b>				
≥ 20 hücre	%57	%64	%100	%57
<b>Nükleus boyutu</b>				
≥ 2 eritrosit	%21	%100	%50	%91

**Tablo IV:** Eritrosit varlığı ve yoğunluğunun histopatolojik tanılar ile ilişkisi.

Eritrositler	DE	FK	MPPL	MBA	IDP	AİDP	İDK	Toplam
-	2	1	1			1		5
+	2		1					3
++/+++	5	1	1	1	6	1	2	17
Toplam	9	2	3	1	6	2	2	25

-, Yok, +: Seyrek, ++/+++ : Orta-yoğun, **AİDP:** Atipik intraduktal papillom, **DE:** Duktal ektazi, **FK:** Fibrokistik değişiklik, **İDK:** İn situ duktal karsinom, **IDP:** Intraduktal papillom, **MBA:** Meme başı adenomu, **MPPL:** Multipl intraduktal papillomatosis.

grup sayısının neoplastik lezyonlar açısından duyarlılık ve özgüllüklerinin birbirine yakın olduğu (benign papiller neoplazi için %50 duyarlılık, %55 özgüllük; malignite için %50 duyarlılık, %52 özgüllük) gözlemlendi. Nükleus boyut artışının neoplastik lezyonlar açısından özgüllüğünün yüksek (benign papiller neoplazi için %100; malignite için %91) olmasına karşılık duyarlılığı (benign papiller neoplazi için %21; malignite için %50) oldukça düşüktü. Birkaç gruptan oluşan az sayıda duktal hücre içeren MBA'larının çoğunlukla neoplastik olmayan lezyonlarla ilişkili olduğu gözlenirken, malignitelerin büyük ya da dallanan duktal hücre grubu bulunan örneklerde saptandığı dikkati çekti (Şekil 3).

Çalışma kapsamına alınan hücresel komponentlerden eritrositler sitolojik örneklerin 20'sinde (%80) gözlemlendi (Tablo IV). Yoğunluktan bağımsız olarak eritrosit varlığının malignite açısından duyarlılığı yüksek (%100) iken, özgüllüğü oldukça düşüktü (%22). Benzer şekilde eritrosit varlığının benign papiller neoplazi açısından duyarlılığı %86, özgüllüğü ise %27 idi.

## TARTIŞMA

Patolojik MBA'larının büyük bölümü benign meme lezyonları ile ilişkilidir. Klinik muayene ile saptanabilen kitlesi bulunmayan hastalarda bizim serimizde de olduğu gibi IDP (%32.5-52) ve DE (%27.7-32.2) patolojik MBA'larının en sık nedenleridir (2,5,10,14). Malignite olasılığının daha düşük (%5.4-10.8) olmasına karşılık çalışmaların çoğu malignitelere odaklanmıştır (2,5,10,14). Akıntı örneğinde eritrosit varlığı ile malignite ilişkisi bu alanda en sık araştırılan konulardan olmuştur. Bazı araştırmacılar kanlı MBA olan hastalarda yüksek malignite oranları bildirirken (5,15), diğerleri bu ilişkiyi saptamamıştır (8,16). Bizim çalışmamızda da iki intraduktal karsinoma ait akıntı örneğinde yoğun eritrosit gözlenmiştir. Bununla birlikte benign lezyonlara da değişen oranlarda eritrositin eşlik ettiği belirlenmiştir.

Meme başı akıntuları ilişkili buldukları lezyon ve dolayısıyla duktuslardaki anormalliklere bağlı olarak epitel hücreleri içerebilir. Sitolojik değerlendirmede gözlenen küçük topçuk ya da büyük, dallanan yapı şeklindeki benign duktal hücre grubu/grupları çoğunlukla papiller bir lezyonu düşündürür (12,13). Memenin papiller lezyonları; fibrokistik değişiklik

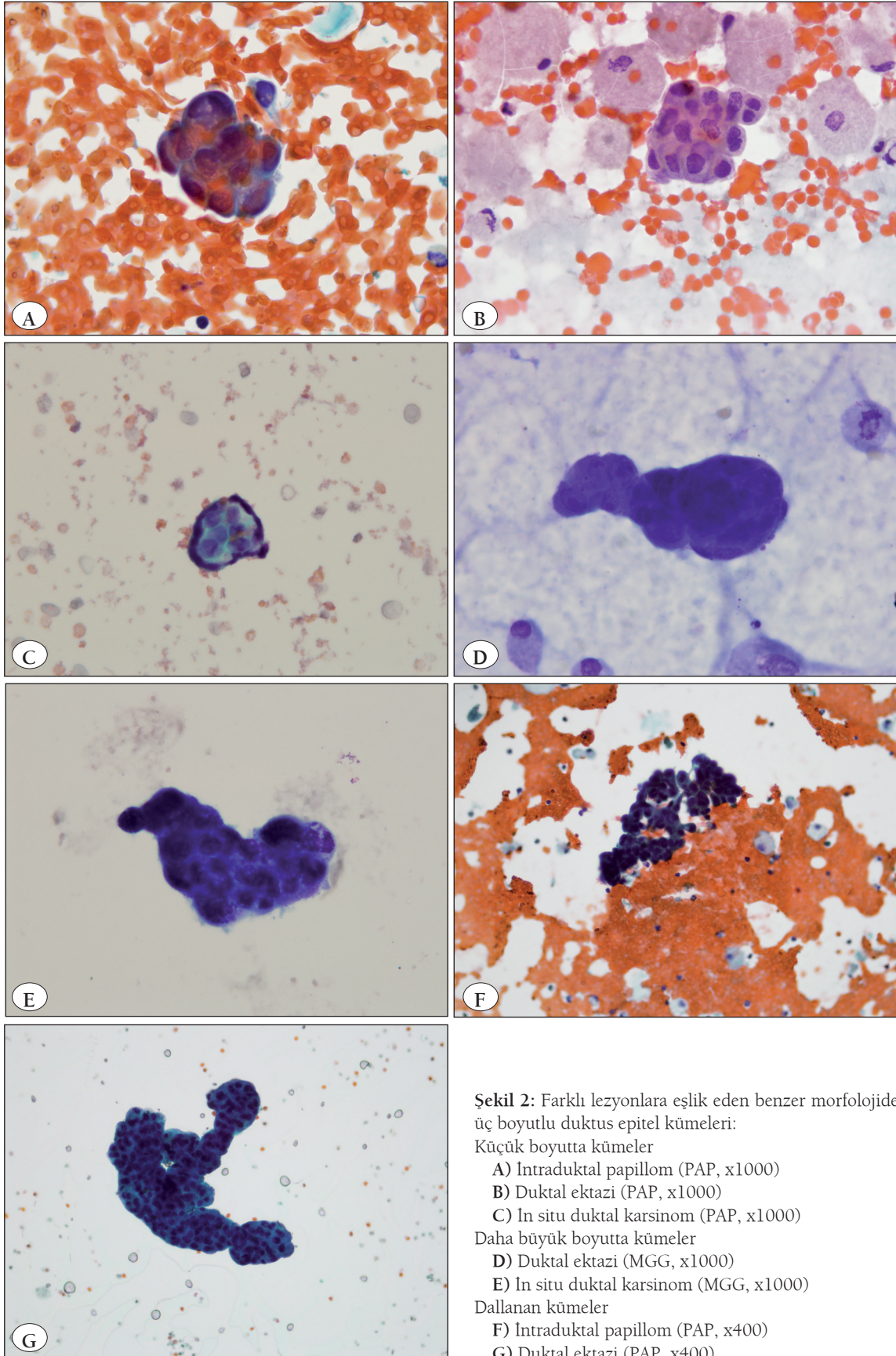
ile ilişkili papiller hiperplazi gibi neoplastik olmayan epitelyal proliferasyonlardan duktal papillom, intraduktal / invaziv papiller karsinom ve psödopapiller patern gösteren invaziv duktal karsinoma uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar (17). Intraduktal papillom bu grup içerisinde meme başı akıntısı ile en çok ilişkisi bulunan lezyondur. Papillomun sitolojik tanıdaki en büyük sorunu karsinomdan ayırımıdır. Üzerinde daha az durulmasına rağmen, diğer tanılal problem papillomun neoplastik olmayan lezyonlardan ayırımıdır. Özellikle meme başı akıntılarının sık sebeplerinden biri olan ve sitolojik olarak papillomlar ile benzer özellik gösterebilen duktal ektaziler de meme başı akıntı sitolojisinde papiller lezyonların ayırıcı tanısında yer alması gereken lezyonlardan biridir. Bu durum papillomlarda cerrahi eksizyon, duktal ektazilerde ise koruyucu yaklaşım tercih edildiğinden önemlidir (18).

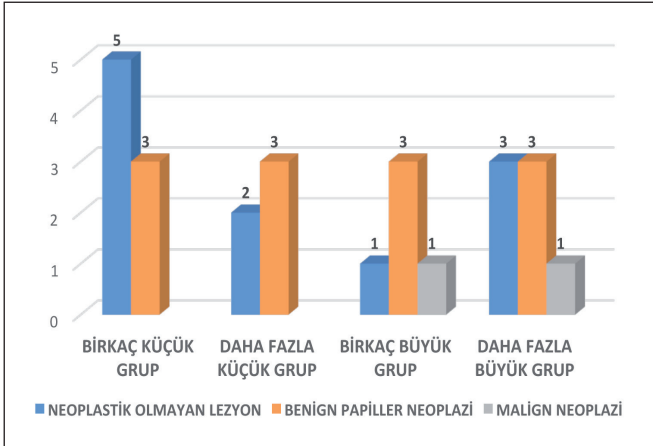
Bununla birlikte sitolojik değerlendirmenin memenin papiller lezyonlarında sınırlı yarar sağladığı bilinmektedir. Tümü ya da büyük bölümü ince iğne aspirasyonu ile papiller lezyon şeklinde sınıflandırılan kitlelerin %34-50 kadarının maligniteler, %29-41 kadarının papillomlarla ilişkili olduğu, kalan %13-24 kadarının ise neoplastik olmayan lezyonlara ait olduğu bildirilmektedir (19-21). Bizim serimizde papiller lezyon açısından kuşkulu bulunan MBA'larının %44'ü papillomlar, %44'ü neoplastik olmayan lezyonlar ve %8'i malignite ile ilişkili bulunmuştur. Kalan bir örnek (%4) benign neoplazi (meme başı adenomu) olarak tanımlanmıştır. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; papillomlarda yakın oranlar gözlenmekle birlikte, neoplastik olmayan lezyonlar ve malignitelere belirgin fark dikkati çekmektedir.

Bu fark; klinik ve/veya radyolojik olarak saptanabilen kitlesi bulunan ve ince iğne aspirasyonu uygulanan hasta gruplarının, klinik ve radyolojik olarak kitle saptanmayan ve eksfoliyatif sitoloji örneği değerlendirilen bir hasta grubu ile karşılaştırılmış olması ile açıklanabilir.

Klinik açıdan değerlendirildiğinde; meme lezyonlarında kabul gören genel koruyucu yaklaşım, MBA'larında yerini çelişkilere bırakmaktadır. Seröz ya da kanlı meme başı akıntılarında, düşük oranda olmakla birlikte, malignite olasılığı nedeniyle cerrahi yaklaşımı tercih edenler (7,10,14,15) yanı sıra, büyük bölümü benign lezyonlarla ilişkili olduğundan belirli







Şekil 3: Duktal hücre gruplarına ait morfolojik özelliklerin histopatolojik tanı kategorileri ile ilişkisi.

aralıklarla yakın takibi önerenler de vardır (16). Patolojik MBA'larında duktus eksizyonu ve histopatolojik tanının hâlâ altın standart olarak kabul edildiği göz önüne alınırsa, önemli sayıda hastada neoplastik olmayan lezyon nedeniyle cerrahi uygulandığı açıktır.

Bizim çalışmamızda da meme başı akıntı örneği papiller lezyon açısından kuşkulu bulunan hastaların yaklaşık yarısında (%44) neoplastik olmayan lezyonlar nedeniyle cerrahi uygulanmıştır.

Patoloji kanadından değerlendirildiğinde, MBA sitolojisi hem büyük bölümü benign ve memenin gri zon kabul edilen papiller lezyonları ile ilişkili, hem de çoğunlukla palpe edilebilen kitlesi ya da mamografik anormalliği bulunmayan hastalarda tercih edilen bir yöntemdir. Dolayısıyla patoloji pratiğinde çok sık karşılaşmadığımız ve deneyimin sınırlı olduğu alanlardan biridir.

Bununla birlikte MBA sitolojisi sadece köpüksü duktal makrofajları içeren basit bir kist ya da hormonal nedenlere bağlı olabilecek akıntılar ile papiller hücre kümeleri içeren akıntuların belirlenmesinde hâlâ yararı olan basit bir yöntemdir.

Bizim çalışma grubumuzu oluşturan örneklerde olduğu gibi papiller ya da benzeri duktal hücre kümeleri içeren MBA'ları çoğunlukla memenin papiller ögesi bulunan benign ya da malign bir lezyonun yansımasıdır. Bu çalışmada benign ve malign lezyonların ayırımında yardımcı olabilecek sitomorfolojik özelliklerin tanımlanması amaçlanmış, ancak bu ayrımı sağlayacak karakteristik özellik belirlenmemiştir. Yeterince anlamlı bir oran olmamakla birlikte büyük ya da dallanan duktal hücre gruplarının cerrahi yaklaşımı gerektiren lezyonlar açısından duyarlılık ve özgüllüğünün %55'in üzerinde olduğu saptanmıştır.

Çalışma grubunu oluşturan hastaların klinik ve radyolojik olarak saptanabilir bir kitlesinin bulunmadığı ve yarıya yakınında neoplastik olmayan lezyon nedeniyle cerrahi uygulandığı dikkate alındığında, kalabalık ya da dallanan

büyük hücre grubu içermeyen bir MBA'nın öncelikle duktal ektazi gibi neoplastik olmayan bir lezyonu yansıtabileceği göz önüne alınmalıdır. Bu yaklaşım özellikle genç ve emzirme olasılığı bulunan hastalarda, klinisyen açısından daha doğru bir tedavi planı için yol gösterici olabilir.

Az sayıda örnek içermesi bu çalışmanın sınırlayıcı yönüdür. Bununla birlikte sadece papiller lezyonu düşündüren duktal hücre gruplarına odaklanması ve histolojik tanıların varlığı çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

Papiller lezyonu düşündüren meme başı akıntılarında; duktal hücre kümelerinin morfolojik özelliklerine odaklanacak yeni çalışmalar, özellikle genç hastalarda, tedaviyi yönlendirici verilerin netleşmesinde yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Kooistra BW, Wauters C, van de Ven S, Strobbe L. The diagnostic value of nipple discharge cytology in 618 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:573-7. PMID: 18986790 DOI: 10.1016/j.ejso.2008.09.009.
2. Chaudary MA, Millis RR, Davies GC, Hayward JL. The diagnostic value of testing for occult blood. *Ann Surg.* 1982;196:651-5. PMID: 6293391.
3. Saad RS, Silverman JF. *Breast.* In: Bibbo M, Wilbur D, editors. *Comprehensive cytopathology.* 4th ed. China: Elsevier;2015. 581-631.
4. Gupta RK, Gaskell D, Dowle CS, Simpson JS, King BR, Naran S, Lallu S, Fauck R. The role of nipple discharge cytology in the diagnosis of breast disease: a study of 1948 nipple discharge smears from 1530 patients. *Cytopathology.* 2004;15:326-30. PMID: 15606366.
5. Sundara Rajan S, Verma R, Kelly J, Cullen A, Turton P, Acuthan R, Horgan K. Diagnostic role of the presence of red blood and epithelial cells in nipple discharge cytology. *J Cytol Histol.* 2013; 4:5. DOI: 10.4172/2157-7099.1000199.
6. Giofrè Florio M, Manganaro T, Pollicino A, Scarfo P, Micali B. Surgical approach to nipple discharge: a ten-year experience. *J Surg Oncol.* 1999;71:235-8. PMID: 10440761.
7. Morrogh M, Park A, Elkin EB, King TA. Lessons learned from 416 cases of nipple discharge of the breast. *Am J Surg.* 2010;200:73-80. PMID: 20079481 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.021.
8. Sauter ER, Wagner-Mann C, Ehya H, Klein-Szanto A. Biologic markers of breast cancer in nipple aspirate fluid and nipple discharge are associated with clinical findings. *Cancer Detect Prev.* 2007;31:50-8. PMID: 17317033.
9. Moriarty AT, Schwartz MR, Laucirica R, Booth CN, Auger M, Thomas NE, Souers RJ. Cytology of spontaneous nipple discharge- is it worth it? Performance of nipple discharge preparations in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:1039-42. PMID: 23899058 DOI: 10.5858/arpa.2012-0231-CP.
10. Abdalla S, Savage L, Masannat Y, Pinder SE, Fentiman SE, Hamed H. Pathological nipple discharge. *The Open Access Journal of Science and Technology.* 2014;2:5. DOI: 10.11131/2014/101037.

11. Pritt B, Pang Y, Kellogg M, St John T, Elhosseiny A. Diagnostic value of nipple cytology: study of 466 cases. *Cancer*. 2004;102:233-8. PMID: 15368315.
12. Koss LG. The breast. In: Koss LG, editor. *Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006.1081-147.
13. Ducatman BS, Wang HH. Breast. In: Cibas ES, Ducatman BS, editors. *Cytopathology Diagnostic principles and clinical correlates*. 4th ed. China: Elsevier; 2014. 233-65.
14. Kalu ON, Chow C, Wheeler A, Kong C, Wapnir I. The diagnostic value of nipple discharge cytology: breast imaging complements predictive value of nipple discharge cytology. *J Surg Oncol*. 2012;10:381-5. PMID: 22396104 DOI: 10.1002/jso.23091.
15. Foulkes RE, Heard G, Boyce T, Skyrme R, Holland PA, Gateley CA. Duct Excision is Still Necessary to Rule out Breast Cancer in Patients Presenting with Spontaneous Bloodstained Nipple Discharge. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011:495315. PMID: 22295227 DOI: 10.4061/2011/495315.
16. Richards T, Hunt A, Courtney S, Umeh H. Nipple discharge: a sign of breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89:124-6. PMID: 17346403
17. WHO Classification of tumours of the breast, 4th ed. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. Lyon, France: IARC Press; 2012.
18. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist*. 2006;11:435-49. PMID: 16720843.
19. Simsir A, Waisman J, Thorner K, Cangiarella J. Mammary lesions diagnosed as "papillary" by aspiration biopsy: 70 cases with follow-up. *Cancer*. 2003;99:156-65. PMID: 12811856.
20. Jayaram G, Elsayed EM, Yacob RB. Papillary breast lesions diagnosed on cytology. Profile of 65 cases. *Acta Cytol*. 2007;51:3-8. PMID: 17328487.
21. Prathiba D, Rao S, Kshitija K, Joseph LD. Papillary lesions of breast. An introspect of cytomorphological features. *J Cytol*. 2010;27:12-5. PMID: 21042528 DOI: 10.4103/0970-9371.66692.