

· 综述 ·

非哺乳期乳腺炎的分类和诊治进展

胡 玥, 奚佩雯, 石 靓, 吴 靓, 周文斌, 丁 强*

南京医科大学第一附属医院乳腺外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 近年来非哺乳期乳腺炎(non-puerperal mastitis, NPM)的发病率在逐年递增,多见于年轻女性,男性患者也有个别报道。NPM主要分为乳腺导管扩张症(mammary duct ectasia, MDE)、导管周围乳腺炎(periductal mastitis, PDM)、肉芽肿性小叶性乳腺炎(granulomatous lobular mastitis, GLM)3大类,其中以PDM和GLM最常见。鉴于非哺乳期乳腺炎的诊断和治疗较为棘手,易与炎性乳癌相混淆,治疗后反复发作是该病的特点,也是其难治的原因,甚至部分患者因此切除乳房,身心受到重大创伤。本文结合现有报道,针对NPM临床诊疗中的分类、诊断以及治疗进行综述。

[关键词] 非哺乳期乳腺炎;导管周围乳腺炎;肉芽肿性小叶性乳腺炎

[中图分类号] R555.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)05-769-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20190530

Advances in the classification, diagnosis and treatment of non-puerperal mastitis

Hu Yue, Xi Peiwen, Shi Liang, Wu Jing, Zhou Wenbin, Ding Qiang*

Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] The incidence of non-puerperal mastitis (NPM) has been increased in recent years, mainly in young women. Individual reports have been reported in men. NPM was mainly divided into three categories: mammary duct ectasia (MDE), periductal mastitis (PDM), and granulomatous lobular mastitis (GLM). Among them, PDM and GLM were the most common types. In view of the difficulty in the diagnosis and treatment of NPM, which was often confused with inflammatory breast cancer, recurrent attacks after treatment were the characteristics of the disease, resulting its refractory treatment. Moreover, some patients even underwent mastectomy because of this disease, and suffered physiological and psychological trauma. In this paper, we shall review the clinical classification, diagnosis and treatment of NPM combined with existing reports.

[Key words] non-puerperal mastitis; periductal mastitis; granulomatous lobular mastitis

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(05): 769-773]

非哺乳期乳腺炎(non-puerperal mastitis, NPM)是一类罕见的疾病,且病因尚未明确。其发病率正在逐年递增,且各年龄段的成年女性均可发病^[1]。在国内该病约占乳腺良性病变的4%~5%,而国外报道这一数据为3%。NPM主要分为乳腺导管扩张症(mammary duct ectasia, MDE)、导管周围乳腺炎(periductal mastitis, PDM)、肉芽肿性小叶性乳腺炎(granulomatous lobular mastitis, GLM)3大类,其中以

PDM和GLM最常见。不同于哺乳期乳腺炎的急性病程,NPM常表现为非周期性乳房痛、乳头凹陷、乳房肿块、乳腺脓肿、溃疡、窦道以及瘘管形成,不同类型的NPM临床表现复杂多变,有时易与乳腺癌相混淆,诊断较为困难。本病易反复发作,迁延不愈,严重者甚至导致全乳切除,不仅使患者的身心遭受重创,而且使临床医生在诊治过程中面临挑战。对该类疾病作出正确诊断并选用最佳治疗方案,能显著提高本病的确诊率和治愈率。

[基金项目] 国家自然科学基金(81572595)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: dingqiang@njmu.edu.cn

cn

1 乳腺导管扩张症(MDE)

MDE的概念由Bloodgood率先于1923年提出,

其后,在1951年,Haagensen首次根据该病的病理特点应用“乳腺导管扩张症”来命名。目前国内外大多数观点认为:MDE与PDM是同一种疾病,该类疾病的不同阶段对应特定的临床表现和病理学特征。然而有研究认为,MDE与PDM是两种不同的临床疾病,需要予以区别^[2]。MDE多见于成年女性,其临床表现有时与PDM类似,该病的特征性临床表现为乳管内分泌物淤滞导致引流不畅,乳管扩张,可伴有不同颜色和性状的乳头溢液。国外有报道1例出生20 d的男婴,乳房肿胀伴有血性乳头溢液,经超声检查证实为MDE^[3]。

2 导管周围乳腺炎(PDM)

PDM是NPM中最常见的类型,可见于各年龄段的女性。目前对该疾病的认识和命名尚未完全统一,该疾病的名称较为混乱,以往大家所熟知的浆细胞性乳腺炎,目前有报道提示是PDM慢性炎症反应期大量浆细胞浸润的病理表现。甚至有些学者也把乳晕旁瘻管(又名Zuska病、乳晕下脓肿)包括在内。Zuska病最早于1951年由Zuska报道的5例乳晕下脓肿,其后被命名为Zuska病,主要表现为乳晕下肿物,有疼痛感、红斑,临床常疑为“脓肿”。对于MDE和PDM究竟为同一种疾病的不同阶段,还是两种不同的疾病^[2],国内外学者尚有争议,MDE和PDM临床上常难以鉴别,但治疗方法相同,常被合称为MDE/PDM。目前更多的证据表明,浆细胞性乳腺炎、乳腺导管扩张症、Zuska病均属于导管阻塞引起PDM的不同阶段和类型。PDM的临床表现多种多样,包括乳头溢液、乳房肿块、反复发作的乳晕周围脓肿以及乳腺导管瘻。PDM的临床表现缺乏特异性,与GLM的临床表现类似,也易与乳腺癌相混淆,需要进一步检查予以鉴别。

3 肉芽肿性小叶性乳腺炎(GLM)

GLM是一种相对罕见的乳腺良性疾病,多见于育龄经产妇,大部分患者在发病的5年内有生育史和哺乳史^[4]。该病最早由Kessler和Wolloch于1972年报道,又被称为特发性肉芽肿性乳腺炎(idiopathic granulomatous mastitis, IGM)。以往报道的GLM大多来自亚太地区的发展中国家,近年来,欧美国家也有GLM病例的报道。以往的名称有肉芽肿性乳腺炎、哺乳后瘤样肉芽肿性炎、乳腺瘤样肉芽肿、特发性肉芽肿性乳腺炎等,临床诊断困难,由于临床表现及影像学与乳腺癌相似,易误诊为乳腺癌。其

病因尚不明确,可能与自身免疫反应、细菌感染(特别是棒状杆菌感染)以及内分泌紊乱(原发性或继发性高泌乳素血症)等相关,长期服用某些药物如胃复安、吩噻嗪、利培酮等,易引起高泌乳素血症,也易导致本病的发生。GLM的临床表现为乳房反复发作的脓肿、肿块、溃疡、窦道,部分GLM病例有关节痛、下肢结节性红斑等全身表现。

4 辅助检查

4.1 乳腺超声

乳腺超声是诊断乳腺良性疾病的首选检查方法,NPM的超声表现有如下几种:囊性肿块型;囊、实性团块回声,与导管关系密切;稍高或不均匀回声包块,且包块周边有弱回声带;部分液化或完全液化的脓肿样回声,部分病例有瘻管形成。超声检查有助于鉴别NPM和其他的乳腺良恶性疾病,但无法直接区分PDM和GLM。

4.2 乳腺X线摄影

乳腺X线摄影对于诊断NPM缺乏特征性,对于出现乳腺肿块、乳头溢液、乳房皮肤异常、疼痛或肿块的患者,可选择乳腺X线摄影,NPM的X线表现为:边缘模糊的致密影或肿块影,或区域性结构扭曲,无明显毛刺征,乳头后方高密度区。对于超声检查提示良性特征,患者年龄低于35岁的病例,可不做该检查。

4.3 乳腺MRI检查

乳腺MRI检查对于鉴别NPM有较高的灵敏度,但是特异度不高。在区分NPM和乳腺恶性疾病时,乳腺MRI检查可通过测量时间-信号强度曲线来提供超声和X线遗漏的现象,MRI平扫提示病灶T1WI呈低、等信号,T2WI呈等、高或混杂信号,MRI增强扫描表现为非肿块样强化,如节段性或区域性强化、肿块样强化、簇状小环形强化^[5],也有表现为肿块样强化、不均匀强化、均匀强化、点状强化。

4.4 病理检查

病理检查是诊断NPM的金标准,可作为确诊该病的依据。大体上:MDE/PDM病变区腺体实质硬化,扩张的导管内见颗粒状/乳脂状浓稠分泌物,GLM病变处亦由质地较坚实的乳腺组织构成,可见边界不清的肿块,有时肿块似为脓肿灶组成。镜下:MDE/PDM均可见高度导管扩张的导管,导管腔内蓄积粉红色颗粒状物质,导管周围伴中性粒细胞、浆细胞、淋巴细胞等急慢性炎细胞浸润,可见组织细胞反应,有时伴肉芽肿特征,导管周围可有纤

维化反应,其中,PDM导管周围炎细胞浸润更为显著。GLM的特征性表现为以乳腺终末导管小叶单位为中心的慢性肉芽肿性炎,病灶大小、数量不一。小叶结构通常存在,小叶内以中性粒细胞为主混杂炎性细胞(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞等)浸润,其中央常有小脓肿和脂质体空泡形成,亦见多少不等的上皮样细胞及多核巨细胞^[6]。MDE、PDM与GLM病理表现最大的区别在于,前两者的病理表现主要位于大导管及叶间导管,可伴有各类炎细胞浸润,而后的病理表现主要以终末导管小叶单位为中心呈灶状分布。

4.5 血液检验和细菌培养

白细胞、C反应蛋白、血沉等炎症指标,免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M,IgM)、免疫球蛋白A(immunoglobulin A,IgA),抗核抗体谱等免疫指标,催乳素(prolactin,PRL)等内分泌指标,这些检查对明确诊断的意义较小,主要用于判断患者的炎症、免疫状态、内分泌情况和激素治疗反应。对怀疑NPM的患者还要积极留取病原学标本,可通过镜检、细菌培养等方式鉴别病原微生物,有条件者也可通过核酸测序鉴定未知病原菌。药敏试验的结果有助于选择合适的抗菌药物治疗。

5 诊 断

NPM的确诊以及PDM和GLM的分类诊断主要依赖于病理诊断,取材方法首选空心针穿刺活检(core needle biopsy,CNB),也可用真空辅助切除活检(vacuum-assisted biopsy,VAB),不推荐手术切除活检,细针穿刺细胞学检查(fine needle biopsy,FNB)不能鉴别NPM和炎性乳癌,也不推荐使用。根据各类乳腺炎的特征性病理表现,可作出诊断。

6 治 疗

PDM与MDE的治疗较为类似,而GLM的治疗方法则与前两者截然不同,应在病理确诊的条件下进行分类诊疗。

6.1 MDE的治疗

非手术治疗:可细分为药物治疗、病变导管冲洗治疗等其他治疗方式,其中药物治疗与导管周围乳腺炎相似。乳腺导管扩张症的药物治疗主要包括抗菌药物治疗和抗结核药物治疗,除此以外,国内还有学者使用三苯氧胺、激素配合中药治疗乳腺导管扩张症,均有一定疗效。

手术治疗:目前国内大部分专家学者认为,手术是彻底治愈MDE的唯一方法。手术的时机和方法应视患者的具体情况而决定。常见的手术方式有以下5种:切开引流术、部分乳管或全乳管切除术、乳腺腺叶区段切除或腺叶象限切除术、局部病灶根治性大面积切除术、单纯乳腺切除术。其中,切开引流术适用于临床提示有脓肿形成者。乳腺腺叶区段切除或腺叶象限切除术可用于脓肿形成或肿块明显的患者。局部病灶根治性大面积切除术多应用于病灶涉及范围广,累及两个及以上象限者。单纯乳腺切除术适用于肿块大、病灶多发或脓肿反复发作,导致瘢痕形成并伴有瘘管形成者,但该术式对患者的身心损伤巨大,应慎重考虑,对于接受单纯乳腺切除术的患者,也可考虑术后接受乳房再造,对于有合并乳头内陷的患者,可在手术的同时进行乳头外翻成形术矫正。

6.2 PDM的治疗

药物治疗:炎症急性期可采用抗菌药物和甲硝唑控制感染,在未获得感染菌种和药敏结果之前,可采用广谱抗菌药物,获得药敏结果以后,依据药敏结果选用敏感的抗菌药物。对于反复发作形成窦道的PDM,可采用异烟肼、利福平、乙胺丁醇或吡嗪酰胺三联抗分枝杆菌治疗^[7],治疗过程中需要根据细菌亚群和药敏结果调整用药,用药期间需要监测肝、肾功能,避免严重的药物不良反应。

手术治疗:手术是PDM的主要治疗方式^[8],因为单用药物治疗,效果较为局限,仍需手术治疗^[9]。手术宜选择在急性期炎症已控制,肿块已稳定并局限时进行。手术目的是完整切除病灶,在保持切缘阴性的基础上尽量保留正常的乳腺组织,并彻底切除肉眼可见的病灶。NPM的手术方式尚无明确的指南,单发的肿块或多发较小的肿块,可单纯行肿块切除术;脓肿形成者可行穿刺抽吸术^[10],不推荐切开引流。乳腺区段切除术适用于周围型肿块或经药物治疗后还残留肿块者。合并乳头内陷者应同时行矫正手术,否则疾病易复发。对于病变广泛,多发瘘管或窦道形成,反复手术或药物治疗无效者,若患者无哺乳要求,可慎重选择乳腺切除术。若患者的病变较为严重,手术切除面积过大,且患者对乳房有较高的美容要求,可选择乳房皮下腺体切除联合一期假体或自体组织重建手术。

6.3 GLM的治疗

期待自愈:期待疗法适用于症状较轻、范围较小的单发病灶。大约半数的GLM不经特殊的治疗

可以自行缓解,香港有学者对部分GLM患者进行为期2年的观察,有50%的患者自行缓解,其余病情稳定,无明显进展。也有学者报道,经过6~12个月的密切观察,患者的症状可自行缓解,这说明这类疾病具有自限性的特点。

抗菌药物治疗:对于有红肿热痛等感染症状的GLM患者,常使用抗菌药物控制感染,但目前临床上常用的抗菌药物大多针对革兰阳性球菌,对于GLM的治疗效果较为局限。抗菌药物仅对部分患者有效,治疗无效的患者,常进展为脓肿形成,部分脓肿破溃,可继发形成窦道和瘘管^[11]。

糖皮质激素治疗:是治疗GLM的主要药物,在GLM的治疗过程中发挥着至关重要的作用,有文献报道,约3/4的复杂型和复发的GLM患者,经过一段时间的激素治疗后,临床症状明显改善。为避免长期大量使用激素引发严重的不良反应,使用激素治疗GLM时尽可能使用较低剂量,以往文献推荐剂量为每天60 mg,但近年来有研究发现每天30 mg的剂量有同等的疗效。尽管短期(连续4周)使用激素可减少激素的不良反应,但目前推荐连续使用3~6个月,可防止疾病复发。对于伴有感染的GLM患者,应在使用抗菌药物完全控制感染后才可使用激素,否则易加重感染。对于需要手术治疗的复杂GLM病例,术前使用激素可使病灶范围缩小,易于手术切除,术后使用激素可防止疾病复发^[12]。

免疫抑制剂治疗:对于激素耐药或激素治疗缓解后有复发的GLM患者,可尝试使用免疫抑制剂治疗,常用的药物包括甲氨蝶呤和硫唑嘌呤。甲氨蝶呤可以调节GLM的炎症过程,并有效避免了长期使用激素引起的不良反应,推荐治疗剂量为每周10~15 mg。甲氨蝶呤联合糖皮质激素治疗还可以降低激素的不良反应^[13]。硫唑嘌呤是一种激素激动剂,可抑制自身抗体形成,抑制细胞免疫和体液免疫,进而降低体内T细胞、B细胞和自然杀伤细胞水平,除此之外,硫唑嘌呤还可抑制前列腺素合成。

激素联合泌乳素抑制剂治疗:目前研究证明,高泌乳素血症可过度刺激乳腺实质组织,是GLM发生的原因之一。有来自伊朗的学者Aghajanzadeh等^[14]报道,对16例激素和甲氨蝶呤治疗无效的GLM患者,联合使用激素和溴隐亭(一种泌乳素抑制剂),有5例症状缓解,有效率为31%。

手术治疗:传统观点认为,手术是治疗GLM的根本手段。手术治疗的关键在于手术时机和手术方式的选择。手术应在病变局限,无明显急性感染

症状,皮损较小的情况下进行。其目的是切除病灶,保证切缘阴性,同时尽可能多地保留乳腺正常组织,以达到美容效果。对于肿块较为局限,无明显并发症的GLM病例,可单纯采用手术治疗,此类患者手术可保证病灶切缘为阴性,术后无需辅助药物治疗。当病灶多发或病变范围较为广泛,需慎行乳房切除术,对于选择此类术式的患者,可术后行乳房再造。

7 非哺乳期乳腺炎的诊治再思考

NPM是一种慢性的乳腺良性疾病,是目前乳腺外科的难题之一。患者常以肿块为首发症状,且肿块增大迅速,并出现轻微疼痛,之后出现皮肤破溃及瘘口,脓液流出后,肿块可自行缩小,瘘口可自行愈合,易复发。其发病率在逐年增高,可发生于各年龄段的成年女性,主要分为MDE、PDM、GLM 3大类,其中以PDM和GLM最常见。NPM的病因及发病机制尚不清楚,目前国内外专家一致认为该病的产生是各种原因导致的乳腺导管阻塞,进而使得导管扩张,乳腺导管内的物质淤滞,淤滞的物质刺激导管壁,促使管壁产生炎症细胞和纤维组织增生,引起剧烈的炎症反应,也有部分学者认为细菌感染如棒状杆菌、非结核分支杆菌、厌氧菌等的感染与该病相关。

对于PDM与MDE,有专家认为是两种不同的病理类型,亦有认为是同一疾病的不同阶段,是一组以导管扩张为基础的乳腺慢性炎症性病变,其发病机制尚不清楚,好发于绝经前后的经产妇女,以40~60岁的经产未哺乳妇女多见。典型的病理表现为大-中导管扩张潴留,导管及周围反应性炎。而GLM好发于产后5年内的育龄期妇女^[4],目前确切病因尚未明确,多数学者认为是自身免疫性炎症,是对积存变质的乳汁发生的IV型迟发型超敏反应,亦可能与哺乳障碍、饮食污染、避孕药或某些药物有关。约30%的患者伴有下肢结节红斑、关节痛、行走困难等全身反应。典型病理表现为以乳腺终末导管小叶单位为中心的慢性肉芽肿性炎伴脓肿形成,病灶数量、大小不一。

NPM患者的病情复杂多变,主要包括非周期性乳房痛、乳头凹陷、乳房肿块、乳腺脓肿、溃疡、窦道以及瘘管形成等,有时需要将该病与乳腺癌相鉴别。用于诊断此类疾病的辅助检查主要包括乳腺超声、乳腺X线摄影、乳腺MRI检查,病理检查、血液检验和细菌培养,该病的确诊主要依赖病理诊断,

取材方法可选用空心针穿刺活检(CNB),也可用真空辅助切除活检(VAB)。该病的治疗较为棘手,优化这一疾病的治疗需要包括乳腺外科、影像科、病理科等在内的多学科共同协作。

目前对于PDM的治疗主要包括手术治疗、广谱抗生素、抗分枝杆菌治疗等。手术治疗是目前治疗首选^[8],特别是在复发患者中。对于脓肿形成的患者,穿刺抽吸脓液也有报道^[10]。对于部分炎症范围较大,且对乳房外观有较高要求的患者,可选择乳房皮下腺体切除联合一期假体或自体组织重建手术。单用广谱抗生素往往治疗效果欠佳,待炎症控制后,仍需手术治疗^[9]。而近年来抗分枝杆菌治疗的应用逐渐增多,有一定疗效。对于GLM的治疗主要包括手术切除、糖皮质激素、免疫抑制剂及期待疗法。手术是目前主要方式,但部分术后复发率高达50%,可能与手术切缘密切相关,且手术范围过大导致乳房外观破坏严重,还需面临手术切口延迟愈合、形成窦道等问题^[11]。糖皮质激素治疗GLM亦有一定疗效,在复发性和难治性GLM患者中激素联合手术治疗往往能取得比较好的疗效^[12]。目前也有报道,用免疫抑制剂(甲氨蝶呤)治疗GLM,甲氨蝶呤联合糖皮质激素不失为降低激素不良反应的有效办法^[13]。症状较轻、范围较小的单发病灶有自愈可能,但复发率较高。

NPM虽为良性疾病,但有学者称之为“良性疾病,恶性行为”——该类疾病对常规的抗炎治疗不敏感,手术治疗也有复发,经多次手术治疗后仍然复发的病例,常需接受全乳切除,对患者的身心造成巨大创伤。该类疾病的误诊,一方面会导致被误诊的癌症延误治疗,另一方面,如误诊为癌症,由于没有选择恰当的治疗方式和时机,常导致疾病迁延不愈。目前该类疾病的治疗方式包括外科手术治疗、类固醇激素治疗、免疫抑制剂治疗、泌乳素抑制剂治疗以及抗生素治疗。加强对这一疾病的认识有助于提升诊断的精确性和时效性,也有助于探究出更有效、更精准的治疗方法。

[参考文献]

[1] Verghese BG, Ravikanth R. Breast abscess, an early indicator for diabetes mellitus in non-lactating women: a retrospective study from rural India[J]. *World J Surg*, 2012, 36(5):1195-1198
[2] Ramalingam K, Vuthaluru S, Srivastava A, et al. Ultra

structural changes occurring in duct ectasia and periductal mastitis and their significance in etiopathogenesis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0173216
[3] Aydin R, Gul SB, Polat AV. Detection of duct ectasia of mammary gland by ultrasonography in a neonate with bloody nipple discharge[J]. *Pediatr Neonatol*, 2014, 55(3):228-230
[4] Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L, et al. Idiopathic granulomatous mastitis--a prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy[J]. *Breast J*, 2014, 20(3):258-266
[5] Yilmaz R, Demir AA, Kaplan A, et al. Magnetic resonance imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: is there any contribution of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis? [J]. *Radiol Med*, 2016, 121(11):857-866
[6] Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(4):e165-175
[7] 于海静,王 颀,杨剑敏,等.抗分枝杆菌药物治疗窦道型导管周围乳腺炎[J]. *中华外科杂志*, 2012, 50(11):971-974
[8] Palmieri A, D'orazi V, Martino G, et al. Plasma cell mastitis in men: a single-center experience and review of the literature[J]. *In Vivo*, 2016, 30(6):727-732
[9] Ramalingam K, Srivastava A, Vuthaluru S, et al. Duct ectasia and periductal mastitis in Indian women[J]. *Indian J Surg*, 2015, 77(Suppl 3):957-962
[10] Belonenko GA, Grintsov AG, Osipov AG, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the mammary ducts[J]. *Khirurgiia(Mosk)*, 2016, 11(1):54-58
[11] Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(11):1381-1394
[12] Sheybani F, Sarvghad M, Naderi HR, et al. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(4):801-807
[13] Oran ES, Gurdal SO, Yankol Y, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis diagnosed by core biopsy: a retrospective multicenter study [J]. *Breast J*, 2013, 19(4):411-418
[14] Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Alizadeh Sefat S, et al. Granulomatous mastitis: Presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran [J]. *Breast*, 2015, 24(4):456-460

[收稿日期] 2018-12-17