

· 论著 ·

89 例肉芽肿性乳腺炎的临床病理学特征分析

闵三旭 郎荣刚 傅西林 付丽

【摘要】 目的 研究肉芽肿性乳腺炎的临床病理学特点,探讨其诊治方法。**方法** 回顾性分析天津医科大学附属肿瘤医院 2003 年 1 月至 2011 年 3 月期间收治的 89 例肉芽肿性乳腺炎的临床病理学特征和随访资料。所有病例标本经过抗酸染色及过碘酸雪夫氏(PAS)染色。**结果** 患者均为女性,年龄为 22~57 岁,平均年龄为(33.9±6.8)岁,其中 85 例有哺乳史,均以乳腺肿块就诊。组织病理特点为以乳腺小叶为中心的病变,呈结节状多灶性分布,小叶内可见以上皮样细胞、多核巨细胞、淋巴细胞及中性粒细胞为主的炎性细胞浸润,病变组织的切缘未见炎症细胞;所有病例抗酸染色和 PAS 染色未见分枝杆菌及霉菌。89 例患者均选择手术治疗,手术以乳腺小叶区段切除为主,并根据患者具体情况调整术式。术后随访 1~102 个月,中位随访时间为 74 个月,仅 1 例复发。**结论** 肉芽肿性乳腺炎的临床表现不易与乳腺癌鉴别,组织病理学检查是唯一确诊手段。

【关键词】 乳腺炎;肉芽肿;诊断;治疗

【中图分类号】 R655.8 **【文献标志码】** A

Analysis on the clinicopathological characteristics of granulomatous mastitis in 89 cases MIN San-xu*, LANG Rong-gang, FU Xi-lin, FU Li. *Department of Surgery, Affiliated Hospital of Zhangye Medical College, Zhangye 734000, China

Corresponding author: FU Li, Email: fuliyb@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological characteristics of granulomatous lobular mastitis (GM) and explore the diagnosis and treatment. **Methods** The clinicopathological characteristics and the follow-up data in 89 cases of GM treated in Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital from January 2003 to March 2011 were retrospectively analyzed. All cases underwent the acid-fast staining and PAS staining. **Results** All patients were admitted for breast mass, female, aged from 22 to 57 years, mean (33.9±6.8) years, including 85 patients with history of breast feeding. Histopathology showed the lesions centered at lobules with nodular multifocal distribution, infiltration of inflammatory cells in breast lobules (most were epithelioid cells, multinucleated giant cells, lymphocytes and neutrophils), but no inflammatory cells in the margin of resected tissues. No mycobacterium and mycetes were observed in anti-acid staining and PAS staining. All 89 patients were treated by surgery, and most of them received mammary lobule resection, with a mild adjustment based on the patient's condition. The patients were followed up for 1~102 months, median 74 months. The recurrence was reported in one patient. **Conclusion** The differential diagnosis between GM and breast cancer is difficult and only histopathological examination can confirm a definite diagnosis.

【Key words】 mastitis; granuloma; diagnosis; treatment

肉芽肿性乳腺炎 (granulomatous mastitis, GM)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.03.004

基金项目:国家自然科学基金重点项目(30930038);教育部长江学者创新团队发展计划资助项目(IRT0743)

作者单位:734000 甘肃 张掖,张掖医学高等专科学校附属医院外科(闵三旭);300060 天津,天津医科大学附属天津肿瘤医院乳腺病理研究室(郎荣刚、傅西林、付丽)

通信作者:付丽,Email:fuliyb@hotmail.com

是一种少见的以乳腺小叶为中心的肉芽肿性炎症,其临床表现和影像学检查缺乏特异性,容易被误诊为乳腺癌。GM 虽是一种非致死性疾病,但由于其发病原因一直存在争议,尤其是疾病反复发作和术后高复发率(5.5%~50%^[1-2]),给患者造成了极大的精神负担,成为临床治疗的棘手问题。本研究通过对 89 例 GM 的资料进行分析研究,试图

在诊断、治疗方面有所突破。

1 资料和方法

1.1 病例选择

收集天津医科大学附属肿瘤医院 2003 年 1 月至 2011 年 3 月期间行手术治疗、经病理证实且临床资料完整的 GM 患者共 89 例。

1.2 研究方法

对 89 例肉芽肿性乳腺炎的病例资料进行回顾性分析,复习病理切片,研究其临床特征、病理特征、检查结果,并随访所有患者的治疗效果。所有病理切片经过碘酸雪夫氏染色(periodic acid-Schiff stain, PAS)、抗酸染色以排除霉菌和分枝杆菌感染,并由 3 名高级病理医师复诊。

1.3 病理诊断

本组 89 例患者中,术前在超声引导下空芯针穿刺活检 33 例(37.1%),术中行冰冻病理检查 84 例(94.4%),手术标本石蜡包埋病理切片检查 89 例(100%)。

2 结果

2.1 发病年龄及病史

89 例均为女性,均已婚,平均年龄为(33.9 ± 6.8)岁,其中 30~40 岁 50 例(56.2%)。左乳 43 例,右乳 42 例,两侧同时发病 4 例;有生育史 85 例(95.5%),有流产史 49 例(55.1%),有哺乳史 81 例(91.0%),有外伤史 6 例(6.7%)。

2.2 临床表现

所有患者均因乳房肿块就诊。根据临床表现分为单纯肿块型、肿块伴疼痛型、肿块伴乳头溢液型和肿块伴疼痛及乳头溢液型(表 1)。本组以单纯肿块型和肿块伴疼痛型较为多见;分布以外上象限较多,边界不清楚,质地硬或软硬不一,有不同程度乳头内陷、同侧腋窝淋巴结肿大、皮肤炎症和破溃。5 例患者伴有发热;29 例曾给予抗生素

治疗,其中 4 例使用抗生素后肿块和伴随症状有所改善,25 例无效。

2.3 辅助检查

影像学检查:在 89 例患者中,行 X 线摄影检查 71 例,彩色多普勒超声检查 72 例,上述两项均检查者 59 例(66.3%),两项均未查者 5 例(5.6%)。71 例 X 线摄影检查者中,诊断为 GM 4 例(5.6%),慢性炎症 21 例(29.6%),乳腺癌(含炎性乳腺癌)及考虑恶性 31 例(43.7%),腺体增生 7 例(9.9%),腺体致密 6 例(8.5%),考虑浆细胞性乳腺炎 1 例(1.4%),考虑导管炎性病变 1 例(1.4%)。72 例彩色多普勒超声检查者中,考虑炎症或炎性包块 26 例(36.1%),诊断为乳腺癌(含炎性乳腺癌)或考虑恶性病变 30 例(41.6%),考虑导管病变 4 例(5.6%),腺体增生 4 例(5.6%),良性肿瘤及其他 8 例(11.1%)。超声引导下空芯针穿刺活检 33 例,其中诊断为 GM 6 例(18.2%)。

实验室检查:本组患者中,行血常规检查者 85 例,其中白细胞计数升高 9 例;血清泌乳素检查 12 例,异常 6 例;肿瘤标志物 CA15-3 检查 45 例,均在正常范围。

综合上述检查结果,89 例乳房肿块患者术前拟诊为 GM 10 例(X 线摄影检查 4 例、空芯针穿刺活检 6 例),乳腺炎症或炎性包块 27 例,乳腺癌及怀疑恶变 31 例,腺体增生 13 例,导管病变及其他良性肿瘤 8 例。

2.4 病理资料

2.4.1 病理检查情况:术前在超声引导下空芯针穿刺活检 33 例,其中诊断为 GM 6 例(18.2%),慢性炎症 23 例(69.7%),炎性改变 4 例(12.1%)。术中行冰冻检查 84 例,58 例诊断为慢性炎症(69.0%),25 例诊断为 GM(29.8%),1 例诊断为小叶增生及炎症(1.2%),无一例诊断为恶性。所有患者手术标本均行石蜡包埋病理切片最终确诊。

表 1 肉芽肿性乳腺炎的临床分型及特征

(例)

分型	例数	肿块部位						乳头内陷	腋窝淋巴结	质地		皮肤炎症
		外上	外下	内下	内上	中央区	两个象限以上			质硬	软硬不一	
单纯肿块	34	13	6	5	8	0	2	6	9	31	2	8
肿块伴疼痛	43	18	6	2	13	1	3	10	10	41	3	13
肿块伴乳头溢液	5	2	1	0	1	1	0	2	2	5	0	2
肿块伴疼痛及乳头溢液	7	3	1	0	1	1	1	3	3	7	0	2
合计	89	36	14	7	23	3	6	21	24	84	5	25

2.4.2 巨检:肿块均无包膜,大部分质地硬韧,少部分软硬不一,边界不清,切面灰黄、灰白、灰红色,或黄白、红白相间,呈颗粒状或结节状。少数病例切面可见脓性分泌物,极少数病例呈边界清楚的肿物(图 1)。



肿块无包膜,切面灰红色间褐色,界限不清,呈颗粒状,可见脓性分泌物

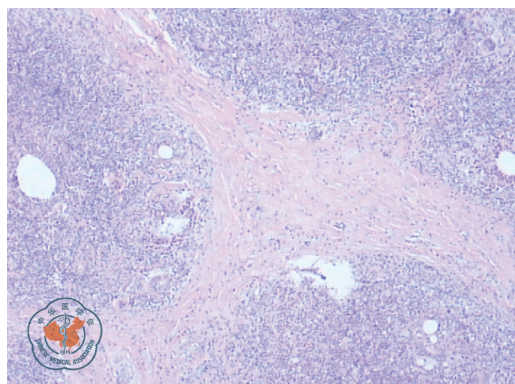
图 1 肉芽肿性乳腺炎标本

2.4.3 镜下表现:病变均以乳腺小叶为中心,呈结节状多灶性分布(图 2),大小不等,小叶的末梢导管或腺泡大部分消失,病变主要由上皮样细胞、多核巨细胞、淋巴细胞及中性粒细胞构成(图 3),偶见浆细胞。12 例病灶中心见微脓肿(图 4)。切除标本切缘均未见炎性细胞浸润。89 例患者石蜡切片均未见干酪样坏死和胆固醇结晶,有 3 例合并腺纤维瘤,2 例有合并腺纤维瘤趋向,伴间质亚急性炎症 2 例,伴间质慢性炎症 2 例,合并囊性增生 1 例,伴导管扩张症 1 例。

2.4.4 特殊染色:所有石蜡切片均行抗酸染色(图 5)和 PAS 染色(图 6),未发现分枝杆菌和真菌。

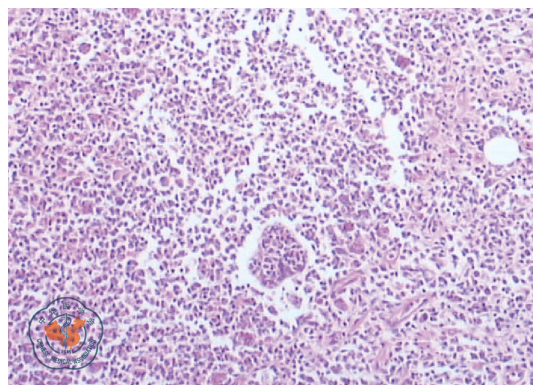
2.5 治疗

89 例患者均选择手术治疗,手术以乳腺小叶



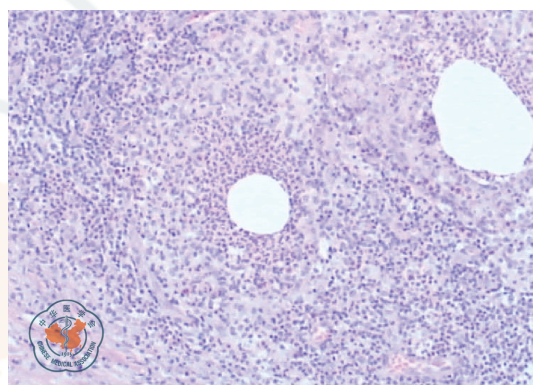
病变以小叶为中心,呈结节状多灶性分布

图 2 肉芽肿性乳腺炎的病理表现-A(HE ×40)



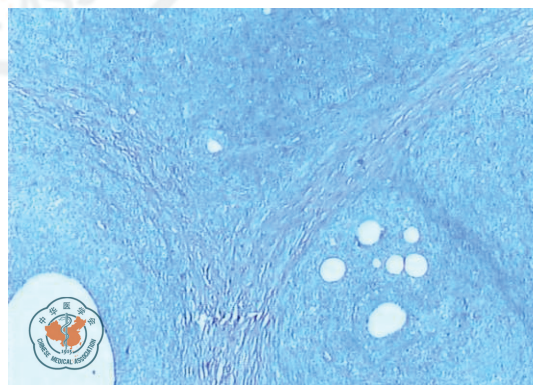
病变小叶内可见淋巴细胞、多核巨细胞、上皮样细胞和中性粒细胞浸润

图 3 肉芽肿性乳腺炎的病理表现-B(HE ×100)



病变内见微脓肿形成

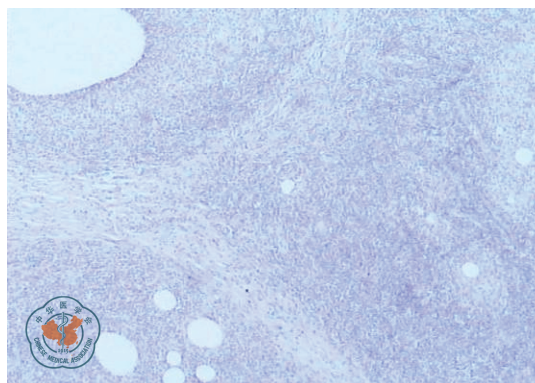
图 4 肉芽肿性乳腺炎的病理表现-C(HE ×100)



未见结核杆菌

图 5 肉芽肿性乳腺炎标本抗酸染色结果(×40)

区段切除为主,并根据患者具体情况调整术式(扩大或缩小切除范围)。在 89 例患者中,69 例行肿物所在区段切除术(77.5%),15 例行肿物广泛切除(16.9%),单纯肿物切除 2 例(2.2%),脓肿清除引流术 2 例(2.2%),乳腺次全切除 1 例(1.1%)。其中 1 例行区段切除术后 3 个月炎症复发,并有溃疡及窦道形成,术后 8 个月行全乳切除术。术中及术后 2~3 天常规用抗生素预防感



未见真菌

图 6 肉芽肿性乳腺炎碘酸雪夫氏染色结果(PAS ×40)

染,未使用肾上腺皮质激素。

2.6 随访

本组患者中,86 例患者术后得到随访(其中 72 例门诊随访,14 例电话随访),3 例失访,随访率 96.6%(86/89)。随访时间为 1~102 个月,中位随访时间为 74 个月,复发 1 例(1.2%,1/86),于术后 8 个月再次行全乳切除术后痊愈,未再复发。

3 讨论

GM 于 1972 年由 Kessler 等^[3]首次报道,虽属良性病变,但手术切除后复发率为 5.5%~50%。加之其发病原因未明,临床表现与乳腺癌不易鉴别,成为临床治疗的棘手疾病之一。根据 GM 的临床表现可将其分为单纯肿块型、肿块伴疼痛型、肿块伴乳头溢液型及肿块伴疼痛及乳头溢液型四种。其中以单纯肿块型和肿块伴疼痛型较为多见,分布以外上象限较多,肿块大小不等,边界不清,质地硬或软硬不一,有不同程度乳头内陷、同侧腋窝淋巴结肿大、皮肤炎症、破溃等表现。GM 需与乳腺癌、导管扩张症、Wenger 肉芽肿、结节病、乳腺结核等疾病相鉴别。

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,确切病因尚不清楚,早期为乳腺的无痛性肿块,质硬,边界清楚,表面不光滑,活动度欠佳,增长较快。中晚期可出现酒窝征、乳头内陷、橘皮样改变、乳腺固定于胸壁及出现癌性溃疡,早期可发生淋巴转移或远处转移。

导管扩张症:患者多有乳头内陷或发育不良。病变主要累及乳头和乳晕区的大导管,不以小叶为中心,肿块位于乳晕区,红肿、疼痛,破溃后脓中夹杂脂质样物质,常反复发作,可形成瘻管。病理

切片检查早期仅见导管扩张,后期典型变化为导管周围脂肪组织内出现坏死灶,乳腺小叶结构被破坏。坏死组织周围有大量浆细胞、淋巴细胞和少量组织细胞、中性粒细胞、多核巨细胞浸润,尤以浆细胞浸润为主,称浆细胞性乳腺炎。而 GM 病变主要由上皮样细胞、多核巨细胞、淋巴细胞和中性粒细胞构成,无明显的泡沫细胞及扩张的导管。

Wenger 肉芽肿和局限性多动脉炎可累及乳腺的中、小动脉,但均有坏死性血管炎和血栓形成,且病变不以小叶为中心。而 GM 病变以乳腺小叶为中心,呈结节状多灶性分布,病变主要由上皮样细胞、多核巨细胞、淋巴细胞和中性粒细胞构成。

结节病:累及乳腺者非常罕见,可形成边界清楚的上皮样细胞结节,镜下可见血管壁内有淋巴细胞浸润,但无干酪样坏死和中性粒细胞浸润,血管炎和脂肪坏死少见。X 线检查肺及纵膈常见受累的病损。而 GM 切面弥漫分布粟粒至黄豆大小的暗红色结节,部分结节中心可见小囊腔。

乳腺结核多见于已婚、体弱的中青年妇女,多有结核病史;乳房有 1 个或数个肿块,破溃后可形成窦道,愈合缓慢;伴有潮热、盗汗、五心烦热、消瘦等全身表现。脓液培养有结核菌生长;乳腺组织中有典型结核结节及干酪样坏死,结节不以小叶为中心,抗酸染色查见结核杆菌,而 GM 抗酸染色无结核杆菌。

多数学者认为本病的组织学表现类似于肉芽肿性甲状腺炎、肉芽肿性睾丸炎等,病变内找不到病原菌,属自身免疫性病变。Murthy^[4]认为与服用避孕药有关,药物导致乳腺组织分泌旺盛,导管或腺泡上皮出现化生、变性,并脱落入管腔内分解破坏,作为化学物质进入周围间质,引起慢性肉芽肿反应。Brown 等^[5]报道,产后曾用雌激素抑制泌乳的 2 例患者行体液及细胞免疫检测,局部未见淋巴细胞、浆细胞、吞噬细胞浸润,也未见 IgG4⁺细胞浸润,推测可能系乳汁引起的局部免疫现象及超敏反应。Fletcher 等^[6]认为,多数患者有乳腺皮肤感染史,病变中可见微脓肿、上皮样细胞及异物反应,认为本病可能是由于外伤、感染及化学物质引起炎症,从而导致导管上皮破坏,管腔内容物进入小叶间质,引起肉芽肿性炎症。Going 等^[7]认为此病与高泌乳素血症等体内激素失衡有关,Imoto 等^[8]亦在复习众多文献后认为可能与激素

紊乱有关。另外,还有文献报道 GM 与霉菌和放线菌感染有关^[9]。但国内杜稼苓与黄斌报道^[10-11]的共 33 例患者均无外伤、感染史,亦无服用避孕药及雌激素史。程涓等^[12]报道的 68 例 GM 中 12 例血清泌乳素增高,4 例曾服用精神类药物,其中 1 例无生育史的患者曾服用精神类药物 8 年,而精神类药物可引起泌乳素增高。本组 89 例患者中,有生育史 85 例(95.5%),有哺乳史 81 例(91.0%),有流产史 49 例(55.1%),12 例血清泌乳素检查者中 6 例异常,抗酸染色排除了结核及霉菌感染,提示 GM 的发生可能与高泌乳素等体内激素紊乱有关,这与 Going^[7]和 Imoto 等^[8]的观点一致。

GM 的临床表现与乳腺癌极其相似,影像学检查也没有特征性的改变^[13-14],其确诊只能依靠病理组织学,但病理组织学诊断需要对病变组织进行常规大块活检,而穿刺活检组织受标本量和取材部位等局限,有时不能确诊为 GM,只能诊断为炎症性病变。本研究中术前在超声引导下行空芯针穿刺活检 33 例,其中诊断为 GM 6 例(18.2%),慢性炎症 23 例(69.7%),炎性改变 4 例(12.1%)。术中冰冻检查诊断率为 29.8%(25/84 例),所有病例经石蜡包埋病理切片最终明确诊断,并判断切缘情况。Hovanessian Larsen 等^[15]报道在超声引导下空芯针穿刺活检,诊断准确率可达 96%。多数学者对针吸细胞学诊断 GM 持谨慎态度^[8,16-17],特别是怀疑恶性者,需重复活检或术中冷冻切片检查。

许多文献对本病治疗手段进行了描述^[18-20],但仍未确定最佳的治疗方案。目前治疗方法主要有手术治疗和保守治疗两种。手术方式为肿块切除术或乳腺区段切除术。保守治疗主要是使用肾上腺皮质激素和(或)免疫抑制剂等,但免疫抑制剂的使用尚有争议。Donn 等^[21]认为,如病变典型,组织化学染色及组织培养无致病菌,结核菌素试验阴性,可用肾上腺皮质激素治疗,缩小肿块,缩短疗程,缩小手术范围。Akcan 等^[22]认为,为防止术后复发和并发症的发生,增强手术效果,应用肾上腺皮质激素治疗对患者是有益的。本组仅 1 例(1.2%,1/86)复发。避免复发的关键在于将病变组织完整切除,无病变组织残留。本组 89 例患者,均行手术治疗,无一例应用肾上腺皮质激素治疗。复发的 1 例患者病情比较特殊,肿物大小为

20 cm×15 cm,波及多个象限和乳头乳晕区,区段切除标本切缘仍可见浸润的炎症细胞,并有溃疡及窦道形成,最终行全乳切除得以痊愈。

综上所述,GM 虽然是一种非致死性疾病,但其临床表现不易与乳腺癌相鉴别,组织病理学检查是唯一确诊手段。目前治疗方法主要有手术治疗和保守治疗两种。但多数学者主张,一旦诊断明确,手术是治疗的首选方法^[23-24],保证炎症组织被完全切除是预防复发的关键,并可避免长时间的皮质激素和免疫抑制剂治疗引起的不良反应。

参考文献

- [1] Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis [J]. Breast, 2005,11(2):108-114.
- [2] Lai EC, Chan WC, Ma TK, et al. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis [J]. Breast, 2005,11(6):454-456.
- [3] Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis; a lesion clinically simulating carcinoma [J]. Am J Clin Pathol, 1972,58(6):642-646.
- [4] Murthy MS. Granulomatous mastitis and lipogranuloma of the breast [J]. Am J Clin Pathol, 1973,60(3):432-433.
- [5] Brown KL, Tang PH. Postlactational tumoral granulomatous mastitis; a localized immune phenomenon [J]. Am J Surg, 1979,138(2):326-329.
- [6] Fletcher A, Magrath IM, Riddell RH, et al. Granulomatous mastitis; a report of seven cases [J]. J Clin Pathol, 1982,35(9):941-945.
- [7] Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, et al. Granulomatous lobular mastitis [J]. J Clin Pathol, 1987,40(5):535-540.
- [8] Imoto S, Kitaya T, Kodama T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; case report and review of the literature [J]. Jpn J Clin Oncol, 1997, 27(4): 274-277.
- [9] Bogomolov DV, Dolzhanskii OV. Chronic granulomatous mastitis in the practice of pathologists [J]. Arkh Patol, 2005,67(4): 25-29.
- [10] 杜稼苓. 肉芽肿性乳腺炎 13 例临床分析 [J]. 肿瘤学杂志, 2001,7(4):248.
- [11] 黄斌, 韩莉, 赵玉玉. 肉芽肿性小叶性乳腺炎的临床病理 [J]. 现代肿瘤医学, 2007,15(3): 334-335.
- [12] 程涓, 杜玉堂, 丁华野. 肉芽肿性小叶性乳腺炎临床病理观察 [J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(10):678-680.
- [13] Carmalt HL, Ramsey-Stewart G. Granulomatous mastitis [J]. Med J Aust, 1981,1(7): 356-359.
- [14] Sakurai T, Oura S, Tanino H, et al. A case of granulomatous mastitis mimicking breast carcinoma [J]. Breast Cancer, 2002, 9(3): 265-268.
- [15] Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, et al. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and

- treatment[J]. Am J Roentgenol, 2009, 193(2): 574-581.
- [16] Tse GM, Poon CS, Law BK, et al. Fine needle aspiration cytology of granulomatous mastitis[J]. J Clin Pathol, 2003, 56(7): 519-521.
- [17] Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies [J]. Breast J, 2004, 10(4): 318-322.
- [18] DeHertogh DA, Rossif AH, Harris AA, et al. Prednisone management of granulomatous mastitis [J]. N Engl J Med, 1980, 303(14): 799-800.
- [19] Dixon JM, Chetty U. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis[J]. Br J Surg, 1995, 82(8): 1143-1144.
- [20] Wilson JP, Massoll N, Marshall J, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: in search of a therapeutic paradigm [J]. Am Surg, 2007, 73(8): 798-802.
- [21] Donn W, Rebbeck P, Wilson C, et al. Idiopathic granulomatous mastitis. A report of three cases and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 1994, 118(8): 822-825.
- [22] Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, et al. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem [J]. World J Surg, 2006, 30(8): 1403-1409.
- [23] 任兴昌, 黄雅萍, 吴丽娟, 等. 肉芽肿性小叶性乳腺炎临床病理及细胞学分析[J]. 浙江临床医学, 2004, 6(10): 905-906.
- [24] 张东伟, 杨学伟, 杨维良, 等. 51 例肉芽肿性乳腺炎的诊治分析[J]. 中华普通外科杂志, 2009, 24(8): 676-677.
- (收稿日期: 2011-07-25)
(本文编辑: 罗承丽)

闵三旭, 郎荣刚, 傅西林, 等. 89 例肉芽肿性乳腺炎的临床病理学特征分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(3): 168-173.

