

Ідіопатичний гранулематозний мастит: клінічний випадок та огляд літератури

О. В. Шуліга-Недайхлебова ^{id}*2,A,B,F, А. В. Ковальова ^{id}2,A,B,F, П. В. Кузик ^{id}1,F,
О. О. Саламаха ^{id}2,C,D,E, Н. М. Зохнюк ^{id}1,C,D,E, О. М. Шуль ^{id}1,C,D,E, Р. П. Юзьків ^{id}1,C,D,E

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

молочні залози, гранулематозний мастит, морфологія, діагноз, консервативне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 254-262

*E-mail: o.shuliga@oberig.ua

Ідіопатичний гранулематозний мастит (ІГМ) – рідкісне доброякісне хронічне запальне захворювання молочної залози з невідомою етіологією, що характеризується наявністю стерильних неказеозних гранулом і формуванням мікроабсцесів у часточках молочної залози. Точна поширеність цієї патології не відома. Передусім це пов'язано з доволі малою кількістю зареєстрованих випадків, а також зі складною діагностикою.

Мета роботи – висвітлити клінічний досвід ведення пацієнтки з ІГМ, роз'яснити роль патоморфологічного дослідження в діагностичному пошуку, обговорити диференційну діагностику та лікувальні модальності за даними англійських фахових джерел.

Під час звернення в клініку пацієнтка скаржилася на біль у правій молочній залозі. На час огляду на межі внутрішніх квадрантів правої молочної залози виявлено безболісне утворення до 2,5 см у діаметрі щільної кам'янистої консистенції без чітких контурів. Пацієнтка пройшла низку досліджень: УЗД, МСКТ, мамографію, МРТ, – які вказували на діагноз злоякісного новоутворення. Остаточне рішення під час встановлення діагнозу залежало від результатів подвійного верифікованого патогістологічного дослідження з виключенням інших патологій. Зважаючи на молодий вік хворої, успішний досвід консервативного ведення пацієнток, що висвітлений у світовій науковій літературі, можливі косметичні ефекти після хірургічного лікування, ухвалили рішення про медикаментозне лікування цитостатиками та глюкокортикоїдами. Під час повторної консультації мамолога в динаміці для оцінювання результатів лікування через 3,5 і 7,0 місяця видимих патологічних змін з боку молочних залоз не виявили, пальпаторно – без вузлової та пухлинної патології. Стан після ідіопатичного гранулематозного маститу – реконвалесценція.

У статті обговорили й інші методи лікування: хірургічне, варіації медикаментозної терапії (кортикостероїди – топічні, оральні; імуносупресори – метотрексат, азатиоприн), звичайне спостереження в разі легкого перебігу. Втім, враховуючи виражений больовий синдром і суттєві естетичні дефекти як результат несвоєчасної та неадекватної терапії, спостереження не домінує в тактиці ведення пацієнток. Затримка під час встановлення діагнозу може призвести до помилкового лікування, що спричиняє хронічні зміни та збільшення вогнища запалення в молочній залозі, впливає на тяжкість перебігу захворювання та наступну терапію.

Висновки. Описали клінічний випадок пацієнтки з ІГМ, діагностичний пошук і результативну консервативну лікувальну тактику. Показана роль і незамінність патогістологічного дослідження під час діагностичного пошуку. Обговорили найефективніші схеми лікування пацієнток з ІГМ.

Key words:

breast, granulomatous mastitis, morphology, diagnosis, conservative treatment.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 254-262

Idiopathic granulomatous mastitis: a clinical case and a review of the literature

O. V. Shuliha-Nedaikhliebova, A. V. Kovalova, P. V. Kuzyk, O. O. Salamakha, N. M. Zokhniuk, O. M. Shul, R. P. Yuzkyv

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a rare benign chronic inflammatory disease of the breast with an unknown etiology, characterized by the presence of sterile non-caseous granulomas and the formation of microabscesses in the lobules of the breast. The exact prevalence of this disease is still unknown. This is mainly due to the relatively small number of the reported cases, as well as the diagnostic difficulties.

The aim of the study: to highlight the clinical experience of managing a patient with IGM, to explain the role of pathomorphological examination in diagnostic search, to discuss differential diagnosis and treatment modalities according to the review of English-language literature sources.

When the patient visited the clinic, the chief complaint was pain in the right breast. On examination, a painless mass with indistinct border and stone-like density up to 2.5 cm was revealed at the union of the inner quadrants of the right breast. The patient underwent a number of tests: ultrasound, MSCT, mammography, MRI, which were indicative of breast cancer. The final diagnosis was made after the double histopathologically verified examination with differential diagnosis. Considering the young age of the patient, the successful experience of conservative management of patients covered in the world literature, the possible cosmetic effects after surgery, it was decided to treat with cytostatics and glucocorticoids. A 3.5- and 7.0-month follow-up of treatment results by a mammologist showed neither visible pathological changes in the breasts nor palpatory nodular or tumor mass. The state after idiopathic granulomatous mastitis was reconvalescence.

The paper also discusses other methods of treatment: surgery, drug therapy such as corticosteroids (topical, oral), immunosuppressants (methotrexate, azathioprine) or a conventional follow-up of patients with mild symptoms. However, considering severe

pain and significant aesthetic defects as a result of inadequate therapy, the follow-up is not dominant in the patient management. A delay in the diagnosis can lead to treatment errors, causing chronic changes and increasing the inflammatory size in the breast, influence the severity of the disease and subsequent therapy.

Conclusions. The clinical case of the patient with IGM, diagnostic search and effective conservative treatment tactics have been described. The significance and indispensability of pathohistological examination in the diagnostic search have been explained. The most effective treatment regimens for IGM patients have been discussed.

Ідіопатичний гранулематозний мастит (ІГМ) – рідкісне доброякісне хронічне запальне захворювання молочної залози (МЗ) з невідомою етіологією, що характеризується наявністю стерильних неказеозних гранульом і формуванням мікроабсцесів у часточках молочної залози [34]. ІГМ уперше як самостійне захворювання описаний Kessler і Wolloch у 1972 році [34,41]. Але дотепер не відома точна поширеність цієї патології, що пов'язано передусім із доволі малою кількістю зареєстрованих випадків, а також зі складною діагностикою [6,27,34].

Діагностика ІГМ – справжній виклик, оскільки у понад половині випадків первинним діагнозом є припущення про наявність карциноми молочної залози [6]. ІГМ має клінічні та радіологічні ознаки, що імітують або злякає новотворення, або гострі інфекційні захворювання молочної залози [39]. Зважаючи на підступність клінічної маніфестації ІГМ, невіддільним верифікатором є патогістологічне дослідження [1]. Діагноз ідіопатичного гранулематозного маститу можна встановити лише під час диференційної діагностики, оскільки ІГМ – діагноз виключення [37].

Здійснили пошук фахової літератури у базі даних PubMed за словами *idiopathic granulomatous mastitis, treatment, pathology, meta-analysis, review, clinical trial, systematic review, randomized controlled trial*. Проаналізували англійські фахові джерела [1–42].

Поки не існує єдиного протоколу чи схеми лікування ІГМ через нез'ясовану етіологію [12]. Нині використовують такі методи: хірургічне лікування, медикаментозна терапія (кортикостероїди – топічні, оральні; імуносупресор метотрексат), спостереження в разі легкого перебігу [12,30]. Втім, враховуючи виражений больовий синдром і суттєві естетичні дефекти як результат несвочасної та неадекватної терапії, спостереження не домінує в тактиці ведення пацієнток [23]. Затримка під час встановлення діагнозу може призвести до помилкового лікування, що спричиняє хронічні зміни та збільшення вогнища запалення в молочній залозі, впливає на тяжкість перебігу захворювання та наступну терапію [27].

Мета роботи

Висвітлити клінічний досвід ведення пацієнтки з ІГМ, роз'яснити роль патоморфологічного дослідження в діагностичному пошуку, обговорити диференційну діагностику та лікувальні модальності за даними англійських фахових джерел.

Клінічний випадок

Пацієнтка віком 32 роки 2 лютого 2020 року звернулася до мамолога зі скаргами на біль у правій молочній залозі. В анамнезі 2 вагітності, 2 пологів природним шляхом; лактації не було (відмова від грудного вигодовування). Останнє ультразвукове дослідження (УЗД) МЗ 10-річної

давності, зі слів пацієнтки, без особливостей. Травм, оперативних втручань на молочній залозі не було. Виділень із сосків не зауважувала. Спадкову обтяженість щодо ендокринних та обмінних захворювань заперечує. В сімейному онкологічному анамнезі – рак шлунка та підшлункової залози у бабусі. Гінекологічний анамнез не обтяжений, гормональну контрацепцію заперечує.

Під час огляду на межі внутрішніх квадрантів правої молочної залози визначено безболісне утворення розмірами до 2,5 см, щільної кам'янистої консистенції без чітких контурів, рухливе щодо шкіри та прилеглих тканин. Сосково-ареолярний комплекс без особливостей, виділень із сосків немає. Регіонарні лімфатичні вузли пальпаторно не збільшені. Ліва молочна залоза без особливостей.

УЗД молочних залоз показало, що структура тканини залозиста. Підшкірна жирова клітковина представлена тонким гіпоехогенним шаром. Молочні протоки не розширені, навколососкова ділянка без патологічних змін. Регіонарні лімфовузли не збільшені, змінені внаслідок потовщення кіркового шару до 5 мм, ехоструктура не змінена. Вогнищева патологія виявлена в правій молочній залозі: на 3 годині в А зоні візуалізовано гіпоехогенне утворення розміром 28,8 × 17,6 мм, орієнтоване вертикально. Утворення неправильної форми, контури нерівні, межа нечітка, ехоструктура неоднорідна. В режимі КДК – множинні інтранодальні локуси.

Виявлене оцінили як можливе злякаєсне утворення, ознаки малігнізації недостатньо вірогідні, але мають високу ймовірність (BI-RADS 4), тому необхідна морфологічна верифікація діагнозу шляхом виконання товстоголкової (14 G) трепан-біопсії з патогістологічним дослідженням. Цю процедуру пацієнтці виконали. Ліва молочна залоза без особливостей (BI-RADS 1).

Результати мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) виявили ознаки злякаєсного новоутворення правої молочної залози на рівні верхньо-медіального квадранта розміром до 43 × 17 мм. Виявили регіонарний ретромамарний лімфовузол, розміри якого досягали 5 мм. Не виключена інвазія неопроцесу в передню грудну стінку справа. КТ ознаки віддаленого поширення неопластичного процесу не виявили.

За результатом мамографії описане утворення у правій молочній залозі розмірами 25 × 32 мм (категорія BI-RADS 4).

Після МСКТ і мамографії пацієнтка направлена на МРТ-діагностику з контрастним підсиленням, враховуючи необхідність виключення інвазивного процесу в передню грудну стінку.

На МРТ виявили ознаки мультицентричного злякаєсного ураження із вторинною лімфаденопатією. У медіальних квадрантах правої молочної залози визначена ділянка неправильної форми розмірами 52 × 23 × 26 мм, у верхньолатеральному квадранті – гомогенна ділянка з нечіткими розмірами 13 × 3 мм (категорія BI-RADS 5).

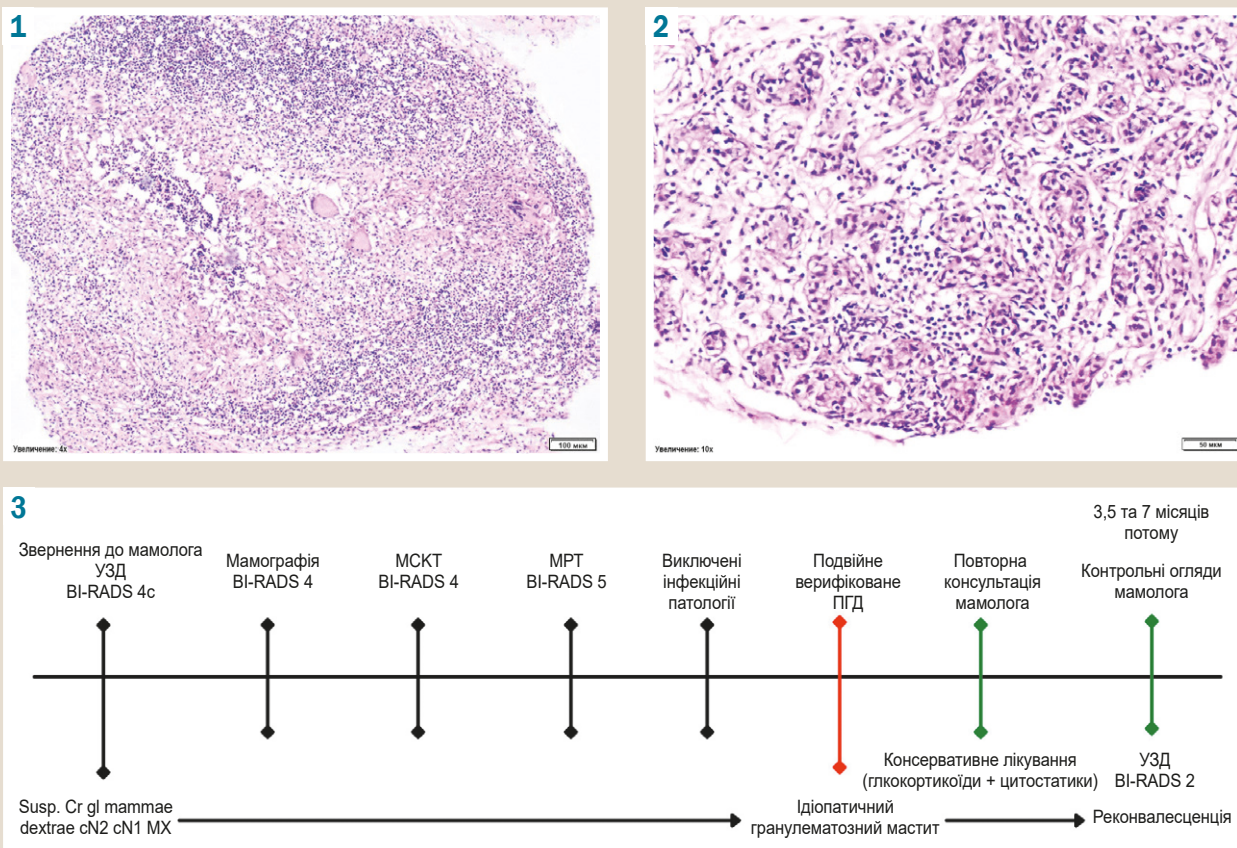


Рис. 1. Мікропрепарат: фаза повної деструкції часточки при ідіопатичному гранулематозному маститі. Метод забарвлення – гематоксилін та еозин, збільшення $\times 40$.

Рис. 2. Мікропрепарат ініціальних змін часточки, лобулів. Метод забарвлення – гематоксилін та еозин, збільшення $\times 100$.

Рис. 3. Схема діагностичного пошуку та консервативного лікування ідіопатичного гранулематозного маститу.

Отже, всі додаткові методи обстеження, що застосували для отримання результатів патогістологічного дослідження, вказували на злоякісну етіологію хвороби пацієнтки. Попередній клінічний діагноз – припущення про наявність карциноми правої молочної залози cT2cN1MX.

За результатами гістологічного дослідження (рис. 1, 2), у матеріалі препарату трепан-біопсії молочної залози виявили численні центролобулярно розташовані ділянки щільного лімфоцитозитарного інфільтрату (гранульоми), що морфологічно складаються з лімфоцитів, епітеліоїдних гістіоцитів, гігантських багатоядерних клітин чужорідних тіл, нейтрофільних гранулоцитів, які подекуди утворюють мікроабсцеси та супроводжують ділянки некрозу жирової клітковини. У клітинному складі гранульоми є також домішки плазмочитів і поодиноких еозинофілів. Ознаки пухлинного росту в матеріалі не виявлені. У препараті трепан-біоптату визначили та часточки в фазі повної деструкції з повністю стертим лобулярним рисунком (рис. 1), і ділянки з ініціальними змінами часточки, центролобулярно розташованим запальноклітинним інфільтратом – лобулів (рис. 2).

Первинну гістологічну діагностику здійснили в патогістологічному центрі «Універсальної клініки «Оберіг» і, зважаючи на відмінність гістологічного та попереднього клінічного діагнозів, виконали подвійну верифікацію

морфологічного дослідження у референтній лабораторії «Медична лабораторія CSD» зі збігом гістологічних діагнозів.

За результатами виконання квантиферонового тесту (QuantiFERON-TB Gold Plus – QTF-Plus) виключили туберкульоз. Бактеріологічне дослідження казеозного вмісту рани не виявило росту патологічної мікрофлори.

За патогістологічним висновком і результатами додаткових обстежень під час повторної консультації мамолога встановили остаточний діагноз: ідіопатичний гранулематозний мастит правої молочної залози.

Лікування пацієнтки передбачало призначення метилпреднізолону перорально за схемою: 1 тиждень – по 16 мг двічі на добу (ранок і вечір), сумарно на добу – 32 мг; 2–6 тижні – 16 мг на добу (ранок); 7 тиждень – по 8 мг на добу; 8 тиждень – по 4 мг на добу. Призначили також метотрексат перорально по 7,5 мг 1 раз на тиждень протягом трьох місяців. Для гастропротекції призначили омепразол.

Під час повторної консультації мамолога в динаміці для оцінювання результатів лікування через 3,5 і 7,0 місяця не виявили патологічних змін з боку молочних залоз, пальпаторно – без вузлової та пухлинної патології. На УЗД візуалізували залишкове порушення архітекτονіки тканини у двох ділянках розмірами $6,7 \times 4,9$ мм і $4,8 \times 2,0$ мм – знахідки доброякісного ха-

рактеру (BI-RADS 2). Стан після ідіопатичного маститу – реконвалесценція.

Коротка схема діагностичного пошуку та консервативного лікування ідіопатичного гранулематозного маститу наведена на рис. 3.

Обговорення

Від часу опису ІГМ як окремої доброякісної нозології він привертає увагу фахівців. Зважаючи на складність ведення пацієнток, відсутність стандарту лікування, надзвичайно важливо висвітлювати досвід курації хворих та інформувати медичну спільноту про цю нозологію.

ІГМ вражає жінок дітородного віку (приблизно 30 років), що вигодовували грудьми (проявляється приблизно до 2 років після завершення) [39].

Хоча етіологія ІГМ залишається нез'ясованою, в науковій літературі описано багато теорій його виникнення, а також асоційованих станів: вагітність, лактація, гіперпролактинемія та приймання комбінованих оральних контрацептивів [30]. Найбільше значення у розвитку патологічного ланцюжка мають процеси мікротравматизації внаслідок годування грудьми та лактостаз [30].

Незважаючи на причину виникнення, патологічний процес розвивається в такій послідовності: пошкодження епітеліальної стінки протоки, витік вмісту протоки з просвіту в сполучну тканину часточок МЗ, розвиток місцевого запалення: реакції на сторонній вміст у протоках, міграція лімфоцитів і макрофагів до перидуктальних зон, місцеве гранулематозне запалення з утворенням неказеозних гранульом [27,34]. Схожий механізм розвитку має група запальних захворювань МЗ, що пов'язані з ураженням протоків (англ. mammary duct-associated inflammatory disease – MDA-IDS) [30].

Хороша відповідь на лікування стероїдними препаратами дає підстави припустити аутоімунну етіологію, проте тести на антинуклеарні антитіла та ревматоїдний фактор зазвичай негативні [6].

Перші клінічні прояви – біль, набряк та об'ємні вузлові утворення в молочній залозі [27]. Можливі почервоніння та часті виразкування шкіри, утворення фістул [27,30]. Об'ємні утворення часто болючі, їх виявляють у кожної пацієнтки, розміри – 1–20 см [34]. Іпсилатеральну пахову лімфаденопатію під час фізикального обстеження виявляли у 28 % пацієнток [33]. ІГМ зазвичай однобічний [30,39]. Хоча утворення може бути у будь-якому квадранті, спостерігають тенденцію до найчастішого залучення верхнього зовнішнього квадранта [30]. Ознаки запалення (біль, набряк, почервоніння тощо) можуть нагадувати абсцес МЗ; коли ознаки запалення не виявляють, ІГМ помилково діагностують як злякнені новоутворення [27].

З прогресуванням захворювання можливе формування дренажних нориць, виділення мають вигляд «яблучного желе» [30]. У 50 % пацієнток спостерігають зворотний розвиток гранульом, проте виявляють такі наслідки: рубцювання, втягнення шкіри та сосків, істотна втрата (до 80 %) об'єму з естетичною деформацією молочної залози [34].

Під час гістологічного дослідження ІГМ гранулематозне запалення сконцентроване в часточках – лобулоцентричний патерн поширення інфільтрату (так званий

гранулематозний лобулїт) [26,37]. Лобулярна структура зазвичай порушена, визначають дезорганізацію гістоархітектоніки часточки [33].

Гранульоми складаються з епітеліоїдних гістіоцитів, гігантських клітин Лангханса (гігантських клітин чужорідних тіл), лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів (надмірне скупчення нейтрофілів виявляють у разі формування мікроабсцесів), плазматичних клітин [33]. У часточці та навколо визначають поодинокі еозинофіли [20,34,37]. З прогресуванням запалення зливні гранульоми поширюються на прилеглу строму та протоки, утворюються мікроабсцеси, некрози жирової клітковини, фіброз, що спричиняє «стирнання» характерного лобулоцентричного патерна запалення [42]. Зазвичай серед залучених у вогнище протоків перидуктально й інтрадуктально розвивається запальний інфільтрат, дуктектазія може супроводжуватися перидуктальним фіброзом [42]. Плоскоклітинну метаплазію діагностують нечасто [29]. Астероїдні тільця та тільця Schaumann виявляють вкрай рідко [17]. Некроз, що не пов'язаний з утворенням мікроабсцесів, і васкуліт не супроводжують зміни при гранулематозному маститі [33]. Специфічних молекулярних чи імуногістохімічних особливостей тканини молочної залози у разі ІГМ зазвичай немає [33]. Імуногістохімію можна застосовувати для виключення карциноми [33].

Гістологічна диференційна діагностика. Диференційну діагностику необхідно здійснювати з інфекційними патологіями, що спричиняють гістологічно гранулематозний патерн (туберкульоз, лепра, бруцельоз, туляремія, сифіліс, криптококкоз, бартонельоз (хвороба котячих подряпин), кістозний нейтрофільний гранулематозний мастит, гістоплазмоз, філяріоз), а також із системними захворюваннями (саркоїдоз, ревматоїдний артрит, гранулематоз із поліангітом, гігантоклітинний артеріт), карциномою молочної залози, реакцією на чужорідний матеріал [1,3,18,33,34].

Туберкульозний мастит/атипова мікобактеріальна інфекція. Хоча класичний прояв туберкульозних гранульом – казеозний некроз, не всі гранульоми ним супроводжуються [9]. Гранульоми більше асоційовані з протоковим компонентом молочної залози, ніж із часточковим [4,5]. У разі мікобактеріального ураження у вогнищі запалення визначають істотно більшу кількість еозинофілів, ніж при ІГМ (плазмоцитів суттєво більше, ніж еозинофілів) [15]. Використання специфічних методів забарвлення препарату на кислотостійкі бактерії іноді дає змогу виявити мікобактеріальну природу запалення гістологічно, хоча доволі рідко [34]. «Золотий стандарт» – виявлення мікобактерій за допомогою лабораторних тестів: дослідження культури, полімеразна ланцюгова реакція, а також виконання квантиферонового тесту (QuantiferON-TB Gold Plus – QTF-Plus) [5].

Кістозний нейтрофільний гранулематозний мастит. Етіологічно патологія пов'язана з інфікуванням *Corynebacterium spp.* [18,40]. Гістологічно патерн цього захворювання характеризується утворенням нейтрофільних агрегатів навколо мікрокістозних порожнин (200–800 мкм) на тлі ліпогранулематозного запалення [16]. Потребує лабораторного дослідження для підтвердження наявності бактерій *Corynebacterium spp.* у тканині залози [40].

Бартонельоз (хвороба котячих подряпин). Дослідження анамнезу може виявити контакт із домашніми тваринами та розвиток папули на місці подряпин [25]. Гранульоми складаються з гістіоцитів, багатоядерних гігантських клітин, по периферії розташований виражений запальний інфільтрат, навколо некротичного центру гранульоми нейтрофіли та гістіоцити розташовані у вигляді палисаду [25]. Подібні гістологічні зміни виникають і в регіонарних аксиллярних лімфовузлах [29]. Для встановлення остаточного діагнозу можливе застосування допоміжних лабораторних тестів (молекулярно-генетичні та серологічні тести на наявність збудника *Bartonella henselae*) [29].

Карцинома молочної залози. Хоча в багатьох карциномах, що супроводжуються гранулематозним запаленням, очевидними є ділянки внутрішньопрокового чи інвазивного компонента пухлини, іноді реактивне ненекротизуюче епітеліоїдне (за типом саркоїдозу – sarcoid-like) гранулематозне запалення, що обмежене інтра- та перитуморальними тканинами та іпсилатеральними лімфатичними вузлами, маскує неопластичний компонент [32]. Вирішальне дослідження для виключення карциноми – імуногістохімічна діагностика з застосуванням типових епітеліальних маркерів [33].

Гранулематоз Вегенера мікроскопічно виявляється як некротичний гранулематозний васкуліт із вираженням запальним інфільтратом із залученням макрофагів, можливе виявлення множинних кальцифікатів [18]. Допоміжні ознаки при цьому діагнозі – радіологічно визначені мікрокальцифікати в єдиному вогнищі у молочної залозі та множинні вузлики в легенях. Характерна тропність до судин [34]. Для гранулематозу Вегенера характерні системні прояви [18].

Ксантогранулематозний мастит характеризується розвитком некрозу жирової клітковини, наявністю ксантомних клітин (макрофаги, що навантажені ліпідами), холестеринових кристалів, багатоядерних гігантських клітин, дуктектазією [2, 14].

Саркоїдоз. Гранулематозне запалення при саркоїдозі характеризується появою щільної сполучної тканини з неказеозними гранульомами, серед них можна виявити моно- чи багатоядерні гігантські клітини [15]. Ураження поширюється дифузно в тканині молочної залози, в інтра- та інтралобулярній стромі незалежно від розташування часточок [17]. Гранульоми при саркоїдозі не є некротичними, хоча іноді можлива наявність вогнищ фібриноідного некрозу [21]. З багатоядерних клітин чужорідних тіл можуть утворюватись астероїдні тільця та тільця Шауманна [7]. В разі саркоїдозу не розвивається некроз жирової клітковини [15]. Ключем до диференційної діагностики саркоїдозу та ІГМ є те, що саркоїдоз – системний гранулематозний процес, коли, як правило, уражені кілька систем (легені, шкіра, очі, м'язово-скелетна, лімфатична та нервова системи) [15, 19].

Мамарна дуктектазія (перидуктальний мастит). Характеризується розширеними молочними протоками в субареолярній зоні, що асоційовано з запальним інфільтратом і наступним фіброзом уражених ділянок. Пальпаторно це можна визначити як хробакоподібні структури в субареолярній зоні [20]. Мікроскопічно молочні протоки розширені, наповнені еозинофільним

секретом, іноді з домішками кристалів холестеролу та мікрокальцифікатами [34]. Навколо протоків розташований запальний інфільтрат із лімфоцитів і плазмоцитів [20]. Іноді з прогресуванням захворювання пінисті макрофаги мігрують у просвіт протоки чи всередину епітеліальної вистилки протоки (інколи помилково інтерпретують як гіперплазію) [20]. Іноді захворювання може маніфестувати гостро з утворенням абсцесів і фістул, запальний інфільтрат набуває характеристик гранулематозного запалення, неказеозні перидуктальні гранульоми можуть мати ксантогранулемозні ознаки [31]. Фістули утворюються через сквамозну трансформацію термінальних відділів молочних протоків і накопичення в просвіті десквамованого плоского епітелію з обструкцією виведення секрету [8].

Лікування. Від перших відомостей про хворобу дотепер лікарі найчастіше вдаються до хірургічного видалення пальпованих утворень, дренажу абсцесів чи висікання країв фістул. Одні дослідники впевнені, що такий підхід є найрадикальшим і найкраще запобігає рецидиву хвороби, а інші звертають увагу на побічні ефекти та не найбільшу результативність у лікуванні ІГМ. Проте, ймовірно, на результат лікування впливає розмір утворення чи вік пацієнтки [15].

Li et al. описали результати лікування 75 пацієнок (середній вік – 35,9 року). Показали, що 60 хворим виконали оперативне втручання; тільки 3 пацієнтки отримали рецидив, і це дуже хороший результат. У 49 із 75 пацієнок утворення оцінили як BIRADS-2/3 за результатами УЗД [24].

Kaviani et al. після обстеження та лікування 374 пацієнок визначили рівень рецидиву в групі хірургічного лікування як 48,7 %. За даними УЗД, 25,5 % хворих із вибірки мали BIRADS 1, 2, 3, тобто більшість мали великі утворення [22].

Chirappappa et al. проаналізували 44 випадки ІГМ, 39 жінкам призначили хірургічне лікування [10]. Після операції 25 пацієнок досягли ремісії, у 13 осіб виникли післяопераційні ускладнення. З усіх 44 випадків ІГМ у 18 пацієнок (у 17 осіб дані втрачено) була оцінка BIRADS-4 на УЗД [10].

Наша пацієнтка уникла будь-яких хірургічних втручань, натомість було розпочате системне медикаментозне лікування.

У 1980-х роках уперше запропонували лікування кортикостероїдами, адже з'явилась гіпотеза про зв'язок захворювання з патологічною імунною відповіддю організму [11]. Лікарі продовжують пошук оптимального курсу лікування для запобігання побічним ефектам і небажаним наслідкам [23]. Wang et al. призначали лікування преднізолоном у дозі 20 мг зі зниженням дози на 5 мг кожного наступного тижня протягом 4 тижнів. Рецидив виявили у 22,7 % (10 із 44) пацієнок, усі мали утворення >50 мм [38]. Пропонують також застосовувати преднізолон у дозі 30 мг на день курсом тривалістю від 8 тижнів до 6 місяців максимум чи в дозі 60 мг істотно менше – 2–4 тижні [11, 39]. Зважаючи на досвід ведення 8 пацієнок з ІГМ і встановлену ефективність схеми глюкокортикоїдів, призначили метилпреднізолон у дозі 32 мг на тиждень із поступовим зниженням дози протягом 8 тижнів. До метилпреднізолону додали метотрексат у дозі 7,5 мг 1 раз на тиждень протягом 3 місяців.

Нещодавно (2020 р.) з'явилися результати досліджень щодо ефективності застосування метотрексату чи азатіоприну [35]. Postolova et al. показали, що монотерапія метотрексатом 19 пацієток дала змогу досягти ремісії в 75 % випадків протягом 15 місяців, рецидив виник у 15,8 % [35]. Доза становила 10–15 мг на тиждень орально чи підшкірно зі збільшенням до 20–25 мг протягом 12 місяців. У дослідженні Tekgoz et al. з'ясували, що метотрексат може бути ефективним для зниження дози кортикостероїдів і досягнення ремісії [36].

У цьому дослідженні 41 пацієтка початково отримувала 40–60 мг преднізолону на день із додаванням 15 мг метотрексату на 2–4 тижні лікування з поступовим скасуванням преднізолону. Ремісію досягнуто в середньому на 13 місяць лікування; 5 пацієнтів мали рецидив на 6 місяці терапії, але досягли ремісії в різний період із підвищенням дози метотрексату чи заміни його на азатіоприн. Такий підхід дає змогу досягати ремісії пізніше, ніж за допомогою кортикостероїдів, але має менше побічних ефектів.

Інший підхід – спостереження за пацієнтами. Davis et al. показали, що ІГМ набуває зворотного розвитку самостійно [13]. У 112 пацієнтів ремісія наставала майже за 5 місяців; у 19 осіб фіксували більше ніж 1 епізод, 5 – понад 2 епізоди, що регресували за 1–2 місяці. Розмір утворення в середньому становив 43 мм у діаметрі [13].

Lei et al. одні з перших здійснили систематичний аналіз 15 статей із найпопулярнішими тактиками лікування. Автори оцінювали рівні досягнення ремісії та рецидиву [23]. При комбінації стероїдної терапії та хірургічного лікування рівень досягнення ремісії та рівень рецидиву становили 94,5 % (вибірка – 85) та 4,0 % (вибірка – 106) відповідно. У разі монотерапії стероїдними препаратами 71,8 % пацієток досягали ремісії (вибірка – 358), а рецидив трапився у 20,9 % (вибірка – 344). Тільки хірургічне лікування спричинило рівень ремісії 90,6 % (вибірка – 85), рівень рецидивів – 6,8 % (вибірка – 138). Однак такі результати метааналізу треба сприймати обережно, адже поняття «ремісія» в одних позначено зникнення симптомів, в інших – послаблення, ще в інших – чітко не окреслено [15,23]. Також здійснили опитування щодо задоволеності хірургічним і консервативним лікуванням за допомогою опитувальника «The patient satisfaction questionnaire», який розроблений авторами дослідження. Середній вік пацієток становив 38 років. У «хірургічній» групі визначили більшу задоволеність від лікування, ніж у «терапевтичній» – 36 проти 24. За допомогою опитувальника оцінили форму молочної залози після терапії, тривалість лікування, витрати на лікування, ефект від лікування [38].

Нині зрозуміло: всі найпопулярніші методи лікування призводять до ремісії захворювання, але в різні терміни, з різними наслідками та побічними ефектами [12,14]. Тільки традиційне застосування антибіотиків не показало ефективності [24,39]. Тому виникає необхідність застосувати методики, що спричиняють ремісію з найменшою частотою рецидивів і косметичних змін молочної залози, та з'ясувати фактори, що частіше пов'язані з рецидивами.

У дослідженні Co et al. зі 102 пацієнтів, котрі отримали лікування різними методами (стероїдна терапія,

антибіотикотерапія, видалення утворення, дренивання) і комбінаціями цих методів, у 12 розвинувся рецидив. Серед цих жінок 11 осіб на час першого звернення мали розмір утворення >30 мм, більшість (n = 9) – старші за 30 років [11]. Це, можливо, свідчить про зв'язок рецидивів із віком чи розміром утворення. Проте автори не виявили статистично значущого зв'язку між різними тактиками лікування та рецидивом.

Нині немає консенсусу чи чіткого протоколу лікування хворих на ІГМ. Причина – відсутність вагомих доказів, адже більшість досліджень є ретроспективними когортними чи серіями випадків. Тільки з накопиченого досвіду лікарів можна робити висновки. Лікарі погоджуються, що тактика лікування має залежати від тяжкості стану та побажань пацієнта [12,13,38].

Для визначення тактики лікування пропонують розрізняти перебіг захворювання за складністю: легкий – вогнище до 2 см без виразок і фістул; середньої тяжкості – 2–5 см, можливі абсцеси, фістули; тяжкий – понад 5 см, численні фістули, виразки [22]. Легкий і середньотяжкий перебіг можна лікувати спостереженням і дрениванням за потребами [13,22]. Невеликі уніфокальні патологічні утворення з незначними симптомами можуть потребувати тільки спостереження [23].

Лікування стероїдами перед хірургічним втручанням, імовірно, сприяє локалізації вогнища, а його хірургічне видалення досягає чистих країв і запобігає рецидиву [23]. У тяжких випадках (при поширеному набряку, почервоначенні, мультифокальній презентації) лікування стероїдами дає найкращий результат [23].

Отже, необхідно поширювати інформацію про ІГМ та збільшувати інформованість медичної спільноти про цю патологію. Наступні дослідження щодо визначення оптимального методу лікування ІГМ і кооперація досвіду ведення пацієток із цим рідкісним захворюванням на міжнародному рівні вкрай важливі на шляху до розв'язання проблеми та допомоги хворим.

Висновки

1. Описали випадок ідіопатичного гранулематозного маститу, діагностичний пошук та успішну лікувальну тактику із застосуванням медикаментозної терапії, що вперше включала метотрексат і метилпреднізолон. У результаті хвора досягла стану реконвалесценції від ідіопатичного гранулематозного маститу.

2. Показана роль і незамінність патогістологічної верифікації, оскільки хвороба мімікрує під злаякісне новоутворення.

3. Наведені особливості диференційної діагностики, найефективніші нині схеми лікування хворих на ідіопатичний гранулематозний мастит, а також окреслені нерозв'язані питання щодо цієї патології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 17.12.2021

Відомості про авторів:

Шуліга-Недайхлієбова О. В., канд. мед. наук, мамолог, онкохірург, онколог, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4193-7815](https://orcid.org/0000-0002-4193-7815)

Ковальова А. В., зав. патологоанатомічного відділення, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9886-3685](https://orcid.org/0000-0002-9886-3685)

Кузык П. В., канд. мед. наук, лікар-патологоанатом, доцент каф. патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9352-4513](https://orcid.org/0000-0001-9352-4513)

Саламаха О. О., лікар-патологоанатом МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1364-0659](https://orcid.org/0000-0003-1364-0659)

Зохнюк Н. М., студентка Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6167-6560](https://orcid.org/0000-0002-6167-6560)

Шуль О. М., студентка Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1467-882X](https://orcid.org/0000-0002-1467-882X)

Юзьків Р. П., студент Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4985-0762](https://orcid.org/0000-0003-4985-0762)

Information about authors:

Shuliha-Nedaikhliebova O. V., MD, PhD, Mammologist, Onco-Surgeon, Oncologist, MC "Universal Clinic "Oberih", Kyiv, Ukraine.

Kovalova A. V., MD, Head of the Department of Pathology, MC "Universal Clinic "Oberih", Kyiv, Ukraine.

Kuzyk P. V., MD, PhD, Pathologist, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Salamakha O. O., MD, Pathologist of the "Universal Clinic "Oberih", Kyiv, Ukraine.

Zokhniuk N. M., Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Shul O. M., Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yuzkiv R. P., Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis: An Imitation of Breast Carcinoma / I. Aydin et al. *Cureus*. 2021. Vol. 13. Issue 5. P. e15206. <https://doi.org/10.7759/cureus.15206>
- [2] A rare case of xanthogranulomatous mastitis with intraductal papilloma / S. Bamanikar et al. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth*. 2018. Vol. 11. Issue 4. P. 348-351. https://doi.org/10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_214_17
- [3] Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings / D. S. Barreto, E. L. Sedgwick, C. S. Nagi, A. P. Benveniste. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018. Vol. 171. Issue 3. P. 527-534. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4870-3>
- [4] Primary breast tuberculosis: imaging findings of a rare disease / A. H. Baykan et al. *Insights into Imaging*. 2021. Vol. 12. Issue 1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-00961-3>
- [5] Ben Abid F., Abdel Rahman S Al Soub H. A case report of TB versus idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum, reactive arthritis, cough, and headache. *The Aging Male*. 2020. Vol. 23. Issue 5. P. 411-414. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1504915>
- [6] Berganza P. F., Ramos M. S. Granulomatous Mastitis, Radio-Histological Correlation. *Open Journal of Radiology*. 2020. Vol. 10. Issue 4. P. 223-229. <https://doi.org/10.4236/ojrad.2020.104022>
- [7] Cytological spectrum of granulomatous mastitis: diagnostic and treatment challenges / S. Bhalla et al. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2018. Vol. 6. Issue 11. P. 3616. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20184418>
- [8] Breast Infection: A Review of Diagnosis and Management Practices / E. Boakes, A. Woods, N. Johnson, N. Kadoglou. *European Journal of Breast Health*. 2018. Vol. 14. Issue 3. P. 136-143. <https://doi.org/10.5152/ejhb.2018.3871>
- [9] Cytomorphological Spectrum of Granulomatous Mastitis: A Study of 33 Cases / S. Chandanwale et al. *European Journal of Breast Health*. 2020. Vol. 16. Issue 2. P. 146-151. <https://doi.org/10.5152/ejhb.2020.5185>
- [10] Idiopathic granulomatous mastitis: a comparative outcomes between 44 patients with different treatment modalities / P. Chirappappa et al.

The Breast. 2019. Vol. 44. Suppl. 1. P. S126. [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(19\)30421-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(19)30421-7)

- [11] Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database / M. Co et al. *Pathology*. 2018. Vol. 50. Issue 7. P. 742-747. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.08.010>
- [12] Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy with Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study / K. Çetin et al. *World Journal of Surgery*. 2019. Vol. 43. Issue 11. P. 2865-2873. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05084-x>
- [13] Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis / J. Davis et al. *Surgery*. 2019. Vol. 166. Issue 6. P. 1176-1180. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.030>
- [14] Xanthogranulomatous Mastitis Mimicking Locally Advanced Breast Cancer / I. de Oliveira et al. *The Breast Journal*. 2017. Vol. 23. Issue 2. P. 227-229. <https://doi.org/10.1111/tbj.12719>
- [15] Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic challenge / C. M. Freeman et al. *The American Journal of Surgery*. 2017. Vol. 214. Issue 4. P. 701-706. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.002>
- [16] Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: The Cleveland Clinic experience with diagnosis and management / I. Gautham et al. *The Breast Journal*. 2019. Vol. 25. Issue 1. P. 80-85. <https://doi.org/10.1111/tbj.13160>
- [17] Goel S., Goel K. S. Clinicopathological study of granulomatous lobular mastitis. *International Surgery Journal*. 2019. Vol. 6. Issue 3. P. 881-885. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20190818>
- [18] Mastitis in Autoimmune Diseases: Review of the Literature, Diagnostic Pathway, and Pathophysiological Key Players / R. Goulabchand et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 4. P. 958. <https://doi.org/10.3390/jcm9040958>
- [19] Haitz K., Ly A., Smith G. Idiopathic granulomatous mastitis. *Cutis*. 2019. Vol. 103. Issue 1. P. 38-42.
- [20] Clinicopathological features of granulomatous lobular mastitis and mammary duct ectasia / L. Jiang et al. *Oncology Letters*. 2020. Vol. 19. Issue 1. P. 840-848. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11156>
- [21] Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease / G. Karpathiou et al. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018. Vol. 12. Issue 4. P. 1313-1319. <https://doi.org/10.1111/crj.12673>
- [22] Idiopathic granulomatous mastitis: Looking for the most effective therapy with the least side effects according to the severity of the disease in 374 patients in Iran / A. Kaviani et al. *The Breast Journal*. 2019. Vol. 25. Issue 4. P. 672-677. <https://doi.org/10.1111/tbj.13300>
- [23] Treatments for Idiopathic Granulomatous Mastitis: Systematic Review and Meta-Analysis / X. Lei et al. *Breastfeeding Medicine*. 2017. Vol. 12. Issue 7. P. 415-421. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0030>
- [24] Li J. Diagnosis and Treatment of 75 Patients with Idiopathic Lobular Granulomatous Mastitis. *Journal of Investigative Surgery*. 2019. Vol. 32. Issue 5. P. 414-420. <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1424270>
- [25] Cat Scratch Disease Is an Entity Often Diagnosed in Breast Imaging Department During Axillary Lymph Node Assessment / M. V. Lin et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 7. P. e9272. <https://doi.org/10.7759/cureus.9272>
- [26] Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature / C. Maione et al. *Acta Biomedica*. 2019. Vol. 90. Issue 1. P. 11-15. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i1.6607>
- [27] Idiopathic Granulomatous Mastitis-A Mystery Yet to be Unraveled: A Case Series and Review of Literature / V. Mathew Thomas, S. A. Alexander, P. Bindal, J. Vredenburg. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 2. P. e6895. <https://doi.org/10.7759/cureus.6895>
- [28] Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama / C. Marín Hernández et al. *Cirugía Española*. 2018. Vol. 96. Issue 3. P. 177-178. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.05.009>
- [29] Cat scratch disease presenting as axillary lymphadenopathy and a palpable benign mammary nodule mimicking a carcinoma / L. C. Marques et al. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2018. Vol. 51. Issue 2. P. 247-248. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0362-2016>
- [30] Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients / D. Martinez-Ramos et al. *The Breast Journal*. 2019. Vol. 25. Issue 6. P. 1245-1250. <https://doi.org/10.1111/tbj.13446>
- [31] Mohammed A. A. Mammary duct ectasia in adult females; risk factors for the disease, a case control study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021. Vol. 62. P. 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.023>
- [32] Mostyka M., Jessurun J., Matrai C. Sarcoid-Like Granulomatosis in a Patient With Breast Cancer Mimicking Refractory Metastatic Disease. *International Journal of Surgical Pathology*. 2020. Vol. 28. Issue 6. P. 668-671. <https://doi.org/10.1177/1066896920905887>

- [33] Özşen M., Tolunay Ş., Gökğöz M. Ş. Granulomatous Lobular Mastitis: Clinicopathologic Presentation of 90 Cases. *Türk Patoloji Dergisi*. 2018. Vol. 34. Issue 3. P. 215-219. <https://doi.org/10.5146/tpath.2018.01431>
- [34] Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodal Imaging and Pitfalls / C. W. Pluguez-Turull et al. *RadioGraphics*. 2018. Vol. 38. Issue 2. P. 330-356. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170095>
- [35] Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis / A. Postolova, M. L. Troxell, I. L. Wapnir, M. C. Genovese. *The Journal of Rheumatology*. 2020. Vol. 47. Issue 6. P. 924-927. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181205>
- [36] Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence / E. Tekgöz, S. Çolak, M. Çınar, S. Yılmaz. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. Vol. 50. Issue 5. P. 1380-1386. <https://doi.org/10.3906/sag-2003-93>
- [37] Idiopathic Granulomatous Mastitis – a new approach in diagnostics and treatment / L. Vanovcanova et al. *Neoplasma*. 2019. Vol. 66. Issue 4. P. 661-668. <https://doi.org/10.4149/neo.2019.190201N100>
- [38] Idiopathic Granulomatous Mastitis with Skin Rupture: A Retrospective Cohort Study of 200 Patients Who Underwent Surgical and Nonsurgical Treatment / J. Wang et al. *Journal of Investigative Surgery*. 2021. Vol. 34. Issue 7. P. 810-815. <https://doi.org/10.1080/08941939.2021.91696905>
- [39] Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge / A. Wolfrum et al. *Breast Care*. 2018. Vol. 13. Issue 6. P. 413-418. <https://doi.org/10.1159/000495146>
- [40] Wu J. M., Turashvili G. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an update. *Journal of Clinical Pathology*. 2020. Vol. 73. Issue 8. P. 445-453. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206180>
- [41] A Proposal of a Clinically Based Classification for Idiopathic Granulomatous Mastitis / R. Yaghan et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 20. Issue 3. P. 929-934. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.929>
- [42] Scoring Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Effective System for Predicting Recurrence? / T. U. Yılmaz et al. *European Journal of Breast Health*. 2018. Vol. 14. Issue 2. P. 112-116. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3709>
- References**
- [1] Aydin, I., Kesicioğlu, T., Vural, S., Sengül, I., Yılmaz, K., & Sengül, D. (2021). Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis: An Imitation of Breast Carcinoma. *Cureus*, 13(5), Article e15206. <https://doi.org/10.7759/cureus.15206>
- [2] Bamanikar, S., Chandanwale, S., Pathak, P., Gambhir, A., & Sheth, J. (2018). A rare case of xanthogranulomatous mastitis with intraductal papilloma. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil Vidyapeeth*, 11(4), 348-351. <https://doi.org/10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu.214.17>
- [3] Barreto, D. S., Sedgwick, E. L., Nagi, C. S., & Benveniste, A. P. (2018). Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Research and Treatment*, 171(3), 527-534. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4870-3>
- [4] Baykan, A. H., Sayiner, H. S., Inan, I., Aydin, E., & Erturk, S. M. (2021). Primary breast tuberculosis: imaging findings of a rare disease. *Insights into Imaging*, 12(1), Article 19. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-00961-3>
- [5] Ben Abid, F., & Abdel Rahman S Al Soub, H. (2020). A case report of TB versus idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum, reactive arthritis, cough, and headache. *The Aging Male*, 23(5), 411-414. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1504915>
- [6] Berganza, P. F., & Ramos, M. S. (2020). Granulomatous Mastitis, Radio-Histological Correlation. *Open Journal of Radiology*, 10(4), 223-229. <https://doi.org/10.4236/ojrad.2020.104022>
- [7] Bhalla, S., Agarwal, P., Agarwal, H., Gupta, S., Mehrotra, P., Raghuvanshi, S., Sagar, M., & Goel, M. M. (2018). Cytological spectrum of granulomatous mastitis: diagnostic and treatment challenges. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 6(11), Article 3616. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20184418>
- [8] Boakes, E., Woods, A., Johnson, N., & Kadoglu, N. (2018). Breast Infection: A Review of Diagnosis and Management Practices. *European Journal of Breast Health*, 14(3), 136-143. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3871>
- [9] Chandanwale, S., Naragude, P., Shetty, A., Sawadkar, M., Raj, A., Bhide, A., & Singh, M. (2020). Cytomorphological Spectrum of Granulomatous Mastitis: A Study of 33 Cases. *European Journal of Breast Health*, 16(2), 146-151. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5185>
- [10] Chirappappa, P., Thaweeproradej, P., Supsamutchai, C., Biadul, N., Lertsithichai, P., Chatmongkonwat, T., Pongratanakul, S., Pondeenana, S., Phosuwann, S., & Teearpadith, J. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis: a comparative outcomes between 44 patients with different treatment modalities. *The Breast*, 44(Suppl. 1), S126. [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(19\)30421-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(19)30421-7)
- [11] Co, M., Cheng, V., Wei, J., Wong, S., Chan, S., Shek, T., & Kwong, A. (2018). Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database. *Pathology*, 50(7), 742-747. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.08.010>
- [12] Çetin, K., Sıkar, H. E., Göret, N. E., Rona, G., Barışık, N. Ö., Küçük, H. F., & Gulluoglu, B. M. (2019). Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy with Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study. *World Journal of Surgery*, 43(11), 2865-2873. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05084-x>
- [13] Davis, J., Cocco, D., Matz, S., Hsu, C. H., Brown, M. J., Lee, J., Bouton, M. E., Caruso, D. M., & Komenaka, I. K. (2019). Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. *Surgery*, 166(6), 1176-1180. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.030>
- [14] de Oliveira, I., Junior, Viana, C. R., Sabino, S. M., Kerr, L. M., & Vieira, R. A. (2017). Xanthogranulomatous Mastitis Mimicking Locally Advanced Breast Cancer. *The Breast Journal*, 23(2), 227-229. <https://doi.org/10.1111/tbj.12719>
- [15] Freeman, C. M., Xia, B. T., Wilson, G. C., Lewis, J. D., Khan, S., Lee, S. J., Lower, E. E., Edwards, M. J., & Shaughnessy, E. A. (2017). Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *The American Journal of Surgery*, 214(4), 701-706. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.002>
- [16] Gautham, I., Radford, D. M., Kovacs, C. S., Calhoun, B. C., Procop, G. W., Shephardson, L. B., Dawson, A. E., Downs-Kelly, E. P., Zhang, G. X., Al-Hilli, Z., Fanning, A. A., Wilson, D. A., & Sturgis, C. D. (2019). Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: The Cleveland Clinic experience with diagnosis and management. *The Breast Journal*, 25(1), 80-85. <https://doi.org/10.1111/tbj.13160>
- [17] Goel, S., & Goel, K. S. (2019). Clinicopathological study of granulomatous lobular mastitis. *International Surgery Journal*, 6(3), 881-885. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20190818>
- [18] Goulabchand, R., Hafidi, A., Van de Perre, P., Millet, I., Maria, A., Morel, J., Quellec, A. L., Perrochia, H., & Guilpain, P. (2020). Mastitis in Autoimmune Diseases: Review of the Literature, Diagnostic Pathway, and Pathophysiological Key Players. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), Article 958. <https://doi.org/10.3390/jcm9040958>
- [19] Haitz, K., Ly, A., & Smith, G. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis. *Cutis*, 103(1), 38-42.
- [20] Jiang, L., Li, X., Sun, B., Ma, T., Kong, X., & Yang, Q. (2020). Clinicopathological features of granulomatous lobular mastitis and mammary duct ectasia. *Oncology Letters*, 19(1), 840-848. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11156>
- [21] Karpathiou, G., Batistatou, A., Boglou, P., Stefanou, D., & Froudarakis, M. E. (2018). Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(4), 1313-1319. <https://doi.org/10.1111/crj.12673>
- [22] Kaviani, A., Vasigh, M., Omranipour, R., Mahmoudzadeh, H., Elahi, A., Farivar, L., & Zand, S. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis: Looking for the most effective therapy with the least side effects according to the severity of the disease in 374 patients in Iran. *The Breast Journal*, 25(4), 672-677. <https://doi.org/10.1111/tbj.13300>
- [23] Lei, X., Chen, K., Zhu, L., Song, E., Su, F., & Li, S. (2017). Treatments for Idiopathic Granulomatous Mastitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeeding Medicine*, 12(7), 415-421. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0030>
- [24] Li, J. (2019). Diagnosis and Treatment of 75 Patients with Idiopathic Lobular Granulomatous Mastitis. *Journal of Investigative Surgery*, 32(5), 414-420. <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1424270>
- [25] Lin, M. V., Nguyen, N. T., Qian, Y. W., Phan, V. T., & Nguyen, Q. D. (2020). Cat Scratch Disease Is an Entity Often Diagnosed in Breast Imaging Department During Axillary Lymph Node Assessment. *Cureus*, 12(7), Article e9272. <https://doi.org/10.7759/cureus.9272>
- [26] Maione, C., Palumbo, V. D., Maffongelli, A., Damiano, G., Buscemi, S., Spinelli, G., Fazzotta, S., Gulotta, E., Buscemi, G., & Lo Monte, A. I. (2019). Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature. *Acta Biomedica*, 90(1), 11-15. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i1.6607>
- [27] Mathew Thomas, V., Alexander, S. A., Bindal, P., & Vredenburg, J. (2020). Idiopathic Granulomatous Mastitis-A Mystery Yet to be Unraveled: A Case Series and Review of Literature. *Cureus*, 12(2), Article e6895. <https://doi.org/10.7759/cureus.6895>
- [28] Marín Hernández, C., Piñero Madrona, A., Gil Vázquez, P. J., Galindo Fernández, P. J., & Parrilla Paricio, P. (2018). Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama. *Cirugía Española*, 96(3), 177-178. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.05.009>
- [29] Marques, L. C., Pincerato, K., Yoshimura, A. A., Andrade, F., & Barros, A. (2018). Cat scratch disease presenting as axillary lymphadenopathy and a palpable benign mammary nodule mimicking a carcinoma. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 51(2), 247-248. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0362-2016>
- [30] Martínez-Ramos, D., Simon-Monterde, L., Suelves-Piqueres, C., Queralt-Martin, R., Granel-Villach, L., Laguna-Sastre, J. M., Nicolau, M. J.,

- & Escrig-Sos, J. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *The Breast Journal*, 25(6), 1245-1250. <https://doi.org/10.1111/tbj.13446>
- [31] Mohammed, A. A. (2021). Mammary duct ectasia in adult females; risk factors for the disease, a case control study. *Annals of Medicine and Surgery*, 62, 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.023>
- [32] Mostyka, M., Jessurun, J., & Matrai, C. (2020). Sarcoid-Like Granulomatosis in a Patient With Breast Cancer Mimicking Refractory Metastatic Disease. *International Journal of Surgical Pathology*, 28(6), 668-671. <https://doi.org/10.1177/1066896920905887>
- [33] Özşen, M., Tolunay, Ş., & Gökğöz, M. Ş. (2018). Granulomatous Lobular Mastitis: Clinicopathologic Presentation of 90 Cases. *Türk Patoloji Dergisi*, 34(3), 215-219. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2018.01431>
- [34] Pluguez-Turull, C. W., Nanyes, J. E., Quintero, C. J., Alizai, H., Mais, D. D., Kist, K. A., & Dornbluth, N. C. (2018). Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. *RadioGraphics*, 38(2), 330-356. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170095>
- [35] Postolova, A., Troxell, M. L., Wapnir, I. L., & Genovese, M. C. (2020). Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *The Journal of Rheumatology*, 47(6), 924-927. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181205>
- [36] Tekgöz, E., Çolak, S., Çınar, M., & Yılmaz, S. (2020). Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(5), 1380-1386. <https://doi.org/10.3906/sag-2003-93>
- [37] Vanovcanova, L., Lehotska, V., Machalekova, K., Waczulikova, I., Minarikova, E., Rauova, K., & Kajo, K. (2019). Idiopathic Granulomatous Mastitis – a new approach in diagnostics and treatment. *Neoplasma*, 66(4), 661-668. https://doi.org/10.4149/neo_2019_190201N100
- [38] Wang, J., Zhang, Y., Lu, X., Xi, C., Yu, K., Gao, R., & Bi, K. (2021). Idiopathic Granulomatous Mastitis with Skin Rupture: A Retrospective Cohort Study of 200 Patients Who Underwent Surgical and Nonsurgical Treatment. *Journal of Investigative Surgery*, 34(7), 810-815. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1696905>
- [39] Wolfrum, A., Kümmel, S., Theuerkauf, I., Pelz, E., & Reinisch, M. (2018). Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge. *Breast Care*, 13(6), 413-418. <https://doi.org/10.1159/000495146>
- [40] Wu, J. M., & Turashvili, G. (2020). Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an update. *Journal of Clinical Pathology*, 73(8), 445-453. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206180>
- [41] Yaghan, R., Hamouri, S., Ayoub, N. M., Yaghan, L., & Mazahreh, T. (2019). A Proposal of a Clinically Based Classification for Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(3), 929-934. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.929>
- [42] Yılmaz, T. U., Gürel, B., Güler, S. A., Baran, M. A., Erşan, B., Duman, S., & Utkan, Z. (2018). Scoring Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Effective System for Predicting Recurrence? *European Journal of Breast Health*, 14(2), 112-116. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3709>