

Idiopathic Granulomatosis Mastitis, Time to a Paradigm Shift in Treatment

Ahmad Kaviani^{1,2*}, Mahtab Vasigh^{1,2}, Sanaz Zand³

¹ Department of Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Breast Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ Kaviani Breast Diseases Institute, Tehran, Iran

Receive: 26/4/2020
Accepted: 4/7/2020

*Corresponding Author:
akaviani@archbreastcancer.com

Ethics Approval:
Not applicable

Abstract

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is among the chronic diseases of the breast, which is more common in Middle Eastern countries than in Western countries. Since the etiology of the disease is not well known, there is no international consensus on the management of the disease. Antibiotic, Non-Steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, cytotoxic and immunosuppressive medications, surgery, and conservative management are among the therapeutic options. Considering the fact that management of IGM needs long-term treatment and in the long-term, most of the medications may show the side effect, treatment with corticosteroids and other immunomodulators or cytotoxic drugs should be recommended cautiously in a patient whose disease is confined to the breast.

According to the evidence and long-term experience, the authors recommend applying conservative management along with the training of the patient on how to drain the collections by physical maneuvers. Obviously, if granulomatous mastitis would be a part of the clinical syndrome of a systemic disease, appropriate treatment should be done according to the underlying disease.

ماستیت گرانولوماتوز، زمان مناسب برای تغییر رویکرد درمانی

احمد کاویانی^{۱،۲*}، مهتاب وثیق^{۱،۲}، ساناز زند^۳

^۱ دپارتمان جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ مرکز تحقیقات سرطان پستان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ مرکز بیماری های پستان دکتر کاویانی، تهران، ایران

تاریخ ارسال: ۹۹/۴/۴

تاریخ پذیرش: ۹۹/۴/۱۴

* نویسنده مسئول:

akaviani@archbreastcancer.com

ماستیت گرانولوماتوز از جمله بیماری‌هایی است که به گواه منابع در کشورهای خاورمیانه و به ویژه ایران، فراوانی بیشتری نسبت به کشورهای غربی دارد و بنابراین در این حوزه تخصصی، کشورمان از جمله تولیدکنندگان علم، معرفی‌کنندگان تئوری‌های پایه برای شروع بیماری و نیز پیشنهادکنندگان پروتکل‌های تشخیصی و درمانی برای این بیماری آزردهنده است (۱، ۲). هدف از نگارش این نوشتار کوتاه، بررسی روش‌های موجود درمانی و نتیجه‌گیری برای انتخاب بهترین روش درمانی در این بیماری است.

بسیار بعید است جراحانی که حتی به میزان متوسطی درگیر امور تشخیصی و درمانی بیماران با مشکلات پستانی هستند به ماستیت گرانولوماتوز که با نام‌های مختلف لوپولار، ایدیوپاتیک، مزمن و ... گزارش می‌شود برخورد نکرده باشند. این بیماری یک بیماری التهابی مزمن در بافت پستان است که در کشورهای غربی نادر بوده اما متأسفانه در کشور ما از فراوانی نسبتاً بالایی برخوردار است (۳، ۴).

بیماران اغلب با لمس توده یک طرفه و یا حتی دو طرفه در پستان مراجعه می‌کنند که اغلب در مدت زمان کوتاهی به وجود آمده و رشد کرده است. این توده اغلب دردناک، همراه با قرمزی، تورم و التهاب پوست و قسمت‌های اطراف است (۳، ۴) گاهی وجود این توده باعث به داخل کشیده شدن نوک پستان و تغییر در شکل ظاهری پستان می‌شود که دقیقاً علایم یک کانسر مهاجم پستان از نوع معمول و یا حتی کانسر التهابی را تقلید می‌کند. در مواردی هم ترشحات این توده به سطح پوست راه پیدا کرده و با خروج ترشحات همراه است و باعث بروز فیستول‌های متعدد و طول کشنده می‌شود. در واقع تظاهر شایع این بیماری به صورت توده است، به همین دلیل در بسیاری از موارد ممکن است با توده‌های بدخیم پستان اشتباه شود (۵).

یکی از شایع‌ترین ترکیبات دارویی مورد استفاده در درمان هستند (۱، ۴) که با توجه به عوارض بسیار کم، مورد توجه بسیاری از محققین قرار می‌گیرند.

۳- داروهای ضدالتهابی حاوی کورتیکو استروئیدی: شایع‌ترین داروهای مورد استفاده در این گروه، کورتیکواستروئیدهای خوراکی و عمدتاً پردنیزولون است. رژیم‌های درمانی متفاوتی اعم از شروع درمان با دوزهای بالای پردنیزولون مانند ۵۰ میلی‌گرم در روز و کاهش آن در طی مدت ۲ ماه و یا مصرف طولانی مدت پردنیزولون با دوزهای پایین معرفی شده است (۸) ولی مطالعات دیگری در این زمینه با حجم نمونه بسیار بالا نشان داده است که میزان تاثیر این نوع از درمان در موارد شدید بیماری، بیشتر از درمان‌های نگهدارنده نبوده و همراه با عوارض بیشتری برای بیماران بوده است (۴). حتی تزریق داخل ضایعه این داروها نیز معرفی شده است که به نظر نویسندگان آن مقاله، نتایج قابل قبولی داشته است (۹).

۴- درمان‌های سیتوتوکسیک و ضدسیستم ایمنی: داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی مانند آزاتیوپرین و متوتروکسات هم در درمان این بیماری معرفی شده‌اند (۱۰). اگرچه این نوع درمان‌ها در کنترل سریع علائم بیماری موثرند ولی به علت احتمال بازگشت بیماری پس از خاتمه درمان و نیز عوارض دارویی (که برای یک بیماری خوش‌خیم کمتر قابل پذیرش است). اخیراً از ترکیبات اینترلوکین نیز در درمان این بیماری استفاده شده است (۱۱) ولی نتایج این تحقیقات، با توجه به پرعارضه بودن این ترکیبات، قبل از به‌کارگیری بالینی، لازم است مورد تایید بیشتر قرار گیرد. نقش این نوع از درمان‌های ضدایمنی در درمان بیماری با علامت سوال‌های جدی روبروست و نگارنده این مقاله این داروها را توصیه نکرده و در عمل نیز هنوز حتی یک‌بار از این داروها برای درمان بیش از ۴۵۰ بیمار خود استفاده نکرده است.

۵- جراحی، در برخی از مقالات به نقش درمان جراحی در این بیماری و میزان موفقیت آن اشاره شده است. به نظر می‌رسد جراحی‌هایی که با هدف رزکسیون ضایعه انجام می‌شوند می‌تواند در درمان انواعی از بیماری که علائم آن بیشتر به صورت توده بوده و به یک سگمان پستان محدود هستند موثر باشد (۱۲) ولی چنانچه

علاوه بر تشابه علائم بالینی با سرطان، مشکل بزرگ این است که در بسیاری موارد بررسی‌های رادیولوژیک مانند ماموگرافی، سونوگرافی و حتی MRI هم تصاویر این بیماری می‌تواند کاملاً شبیه بیماری‌های بدخیم باشد (۶). اگرچه این ضایعات سرطانی نیستند و احتمال ابتلا به سرطان را نیز بالا نمی‌برند و گزارشات از همراهی این دو بیماری با یکدیگر در حد گزارش‌های موردی است (۵).

با این توضیحات مشخص است که برای اطمینان از تشخیص و مهم‌تر از آن شروع درمان انجام نمونه بافتی لازم است. اگرچه نگارنده، نمونه‌برداری‌های باز را برای این کار مطمئن‌تر دانسته و این روش را به ویژه در زمانی که همراه با آبسه‌های عمقی است قابل توصیه می‌داند ولی حداقل اقدام مورد نیاز برای تشخیص این بیماری، انجام نمونه‌برداری با سوزن‌های درشت (core needle biopsy) از ضایعات ملتهب با هدایت سونوگرافی و ارسال آنها برای هیستوپاتولوژی و کشت نسجی برای کورینه باکتریوم، قارچ و مایکوباکتریوم توبرکولوزیس است. بدیهی است اگر آبسه نیز در محل وجود دارد ارسال نمونه‌ای از آن برای کشت مایکوباکتری، میکروبی و قارچی و نیز سیتولوژی قابل توصیه است (۷).

پارادایم درمانی ماستیت گرانولوماتوز: با توجه به ناشناخته بودن علت این بیماری، هنوز درمان استاندارد که توافقی بین‌المللی برای آن صورت گرفته باشد، معرفی نشده است و در اکثر منابع چند نوع درمان برای این بیماری معرفی شده است:

۱- ترکیبات آنتی بیوتیکی: همان‌گونه که از نام این بیماری (Idiopathic) مشخص است این التهاب پستان ناشی از این بیماری علت عفونی ندارد ولی بسیاری از مولفین تجویز کوتاه مدت آنتی بیوتیک‌ها را برای جلوگیری از اضافه شدن عفونت‌ها به مدت محدود (معمولاً در دو هفته اول) توصیه می‌کنند. اگرچه طیف وسیعی از انواع آنتی‌بیوتیک‌ها معرفی شده است، در بیشتر منابع توصیه به استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف آنتی‌بیوتیک‌ها مانند گلوگزاسیلین و یا سفالکسین وجود دارد.

۲- داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی: داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSIADs) مانند ناپروکسن و یا ایبوپروفن برای کاهش درد و التهاب ناشی از این بیماری کاربرد وسیعی دارند. این داروها

اغلب هم تاثیر زیادی نداشته‌اند را تجربه می‌کنند. به رسمیت شناختن و پذیرش این سیر طولانی (مانند بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن و بیماری‌های خود ایمنی) باعث می‌شود که پزشک معالج و بیمار، داروهای توکسیک و بسیار پرعارضه (برای یک بیماری خوش خیم و التهابی و محدود به پستان) را کمتر انتخاب کنند و درمان‌های ساده‌تر را بپذیرند.

نکته اصلی و کلیدی در درمان‌های نگهدارنده تخلیه کامل ترشحات و جلوگیری از تجمع آنها در پستان است. در واقع اگر نمونه‌برداری به صورت باز و از طریق جراحی انجام شده است، درن پنروز در محل گذاشته شده و برای زمان طولانی نگهداشته شود تا ترشحات احتمالی را در دراز مدت تخلیه کند و حتی بعد از خارج کردن درن سعی بر این است که با انجام مانورهای مانند دوشیدن بافت پستانی به سمت سوراخ محل درن مانع بسته شدن این سوراخ در کوتاه مدت شوند. از طرف دیگر اگر این کار توسط سوزن‌های تروکات انجام شده باشد، ضمن آموزش بیمار برای تخلیه ترشحات از طریق همان مانورها مانع بسته شدن سریع محل سوراخ شدگی شوند. حتی در موارد عود که معمولاً نیازی به نمونه‌برداری مجدد نیست (مگر شک به بدخیمی به طور جدی مطرح باشد) و بهتر است تجمع مایع در ناحیه با سوزن‌های درشت‌تر مانند آنژیوکت‌های با سایز بزرگ انجام شده و به بیمار آموزش داده شود که از همان مانورها برای ادامه تخلیه ترشحات استفاده نماید. لازم است به بیمار آموزش داده شود که در اغلب قریب به اتفاق موارد این ترشحات استریل بوده و علیرغم شکل و رنگ چرک مانند آن و غیر مطبوع بودن آن برای بیمار و اطرافیان، خطری از انتشار عفونت و ... ندارند. نکته مهم اینکه، هر قدر این ترشحات به طور طولانی تری خارج شوند و سوراخ مربوطه دیرتر بسته شده و بیشتر ترشحات را تخلیه کند، نتیجه درمانی بسیار بهتر خواهد بود.

نتیجه‌گیری

برای انتخاب نوع درمان باید مطالعات هزینه اثربخشی صورت گیرد. در حال حاضر با توجه به سیر طولانی بیماری و نیاز بیماران به درمان دراز مدت، به نظر نمی‌رسد درمان با داروهای پر عارضه‌ای مانند کورتیکواستروئیدها، متوتروکسات، آزاتیوپرین، اینترلوکین

بیماری دارای علایم التهابی واضح بوده و یا در مناطق وسیعی از پستان وجود داشته باشد، منطقی به نظر نمی‌رسد و میزان عود بالایی خواهد داشت. برداشتن کامل نسج پستان (ماستکتومی کامل) در درمان این بیماری نقشی ندارد زیرا مشخص نیست که آیا در محل ماستکتومی هم این وضعیت ادامه خواهد یافت یا خیر. ۶- درمان‌های نگهدارنده مانند تخلیه ترشحات، رعایت بهداشت ناحیه، پانسمان‌ها و استحمام‌های منظم نیز از جمله درمان‌های شناخته شده و بدون عارضه برای بیمار است. در این روش‌ها تمرکز بر انجام مانورهای برای تخلیه ترشحات از ناحیه گرفتار به بیرون در حداکثر مقدار و زمان ممکن و نیز مراقبت‌های بهداشتی از زخم‌های احتمالی است.

تغییر رویکرد درمانی (Paradigm shift): اکنون با کسب تجربیات بیشتر و بهتر و نیز با انتشار مقالات بیشتری در خصوص این بیماری، به نظر می‌رسد زمان برای تغییر در رویکرد درمانی نسبت به درمان این بیماری مناسب است. آنچه از منابع پزشکی در بررسی‌های انواع درمان‌ها باید مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد، میزان سود و نیز عوارض هر درمان است. در حقیقت باید نوعی از درمان مورد توجه قرار گیرد که دارای بیشترین تاثیر و کمترین عوارض باشد. برای شناخت بیشتر این عوامل باید در نظر داشت که سیر بیماری در اغلب موارد، بسیار طولانی بوده ولی خوشبختانه روندی خود کنترل شونده دارد. و بنابراین بیماران نیاز دارند درمان انتخاب شده را در زمان طولانی استفاده نمایند و بنابراین احتمال بروز عوارض درمان‌های دراز مدت در بسیاری از بیماران، یک پیش‌بینی کاملاً واقع بینانه است. در واقع عوارض درمان‌های انتخاب شده موضوعی است که در انتخاب درمان بسیار اهمیت دارد. پزشک باید قبل از شروع هر درمان به این سوال کلیدی پاسخ دهد که آیا انتخاب یک درمان مشخص (که اغلب باید طولانی مدت مصرف شود) و عوارض ناشی از آن نسبت به سود احتمالی آن غلبه دارد یا خیر.

در تجربه نگارندگان، آنچه بسیار مهم است، این واقعیت است که در اولین قدم لازم است بیمار، ماهیت بیماری خود و سیر آن را به خوبی بشناسد. بیمارانی که خودشان و یا پزشک معالج آنها برای «بهبودی کامل ضایعات» زمان کوتاهی را پیش‌بینی می‌کنند معمولاً مراجعات مکرر به درمانگرهای متعدد داشته و روش‌های مختلف درمانی که

آموزش بیماران و نیز ترکیبات ضدالتهابی غیر استروئیدی است. بدیهی است اگر ماستیت گرانولوماتوز قسمتی از سندرم بالینی یک بیماری سیستمیک باشد، باید متناسب با بیماری زمینه‌ای، درمان مقتضی صورت گیرد.

و یا سایر داورهای نو ترکیب ضد سیستم ایمنی، راه حل مناسبی برای مقابله با بیماری ماستیت گرانولوماتوز، زمانی که محدود به پستان است، باشد. توصیه نویسندگان این مقاله بر اساس شواهد موجود در منابع پزشکی و تجربیات طولانی مدت، استفاده از درمان‌های نگهدارنده به همراه

References

1. Kaviani A, Noveiry BB, Jamei K, Rabbani A. How to manage idiopathic granulomatous mastitis: suggestion of an algorithm. *Breast J.* 2014; 20(1):110-112.
2. Omranipour R, Mohammadi SF, Samimi P. Idiopathic granulomatous lobular mastitis-report of 43 cases from iran; introducing a preliminary clinical practice guideline. *Breast Care (Basel).* 2013; 8(6):439-443.
3. Azizi A, Prasath V, Canner J, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Management and predictors of recurrence in 474 patients. *Breast J.* 2020; 10:1111.
4. Kaviani A, Vasigh M, Omranipour R, et al. 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. *Breast J.* 2019; 25(4): 672-677.
5. Kaviani A, Zand S, Karbaksh M, Ardalan FA. Synchronous idiopathic granulomatous mastitis and breast cancer: a case report and review of literature. *Arch Breast Cancer.* 2017:32-6.
6. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation. *Clinical radiology.* 2002; 57(11): 1001-6.
7. Akcan A, Akyıldız H, Deneme MA, Akgun H, Arıtas Y. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem. *World journal of surgery.* 2006; 30(8):1403-9.
8. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, Memmi N, Celik AS, Celebi F, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast cancer research and treatment.* 2010; 123(2):447-52.
9. Tang A, Dominguez DA, Edquilang JK, Green AJ, Khoury AL, Godfrey RS. Granulomatous Mastitis: Comparison of Novel Treatment of Steroid Injection and Current Management. *J Surg Res.* 2020; 254:300-305.
10. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ journal of surgery.* 2003; 73(4):247-9.
11. Koksall H, Vatansev H, Artac H, Kadoglou N. The clinical value of interleukins-8, -10, and -17 in idiopathic granulomatous mastitis. *Clin Rheumatol.* 2020; 39(5):1671-1677.
12. Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, Tunaci M, Cabioglu N, Igci A, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *The breast journal.* 2005; 11(2):108-14.