



# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## POLYADENOMATOSE MAMMAIRE

**Centre de Référence**  
Pathologies Gynécologiques Rares PGR

*FIRENDO, Filière de Santé Maladies Rares Endocriniennes*

06/09/2021

Texte du PNDS

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>3</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Définition et prévalence.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>6</b>
2.1 Objectifs.....	6
2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	6
2.3 Circonstances de découverte.....	7
2.4 Evaluation clinique.....	7
2.5 Evaluation paraclinique.....	9
2.5.1 Radiologique.....	9
2.5.2 Anatomopathologique.....	12
<b>3 Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>13</b>
3.1 Objectifs.....	13
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	14
3.3 Traitement chirurgical.....	14
3.4 Traitement radio-interventionnel.....	14
3.5 Traitement médical.....	15
<b>4 Suivi à long terme.....</b>	<b>16</b>
4.1 Objectifs.....	16
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	16
4.3 Evolution.....	16
4.4 Rythme et contenu des consultations.....	17
4.5 Examens complémentaires.....	17
4.6 Contraception.....	17
4.7 Grossesse et allaitement.....	18
4.8 Risque de cancer du sein.....	19
<b>5 Perspectives.....</b>	<b>20</b>
<b>Annexe 1. Liste des participants.....</b>	<b>21</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et de compétence.....</b>	<b>23</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>26</b>

## Liste des abréviations

ACR	American College of Radiology
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
CNGOF	Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français
FA	Fibroadénome
HIFU	High Intensity Focus Ultrasound
NGS	Next Generation Sequencing
PAM	Polyadénomatoses Mammaire
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
TP	Tumeur Phyllode
VPP	Valeur Prédictive Positive
VPN	Valeur Prédictive Négative

## Synthèse à destination du médecin traitant

La polyadénomatoïse mammaire (PAM) est une pathologie rare, définie par l'existence d'au moins 3 fibroadénomes simultanés ou 5 fibroadénomes successifs dans au moins un des deux seins. Il s'agit d'une pathologie qui concerne la femme jeune. Le plus souvent c'est la patiente elle-même qui découvre une ou plusieurs tumeurs par autopalpation.

Il est donc important dès lors de caractériser ces lésions. Un examen clinique rigoureux s'impose de la part du médecin référent de la patiente. Ensuite une échographie mammaire doit être réalisée pour caractériser au mieux les différentes lésions et réaliser une cartographie. L'IRM mammaire n'est pas un examen radiologique à réaliser de première intention alors que la mammographie n'aura pas sa place avant 35 ans.

Le radiologue jugera alors l'opportunité de réaliser un prélèvement mammaire, le plus souvent par micro biopsies avec lecture par un anatomo-pathologiste référent. Ce prélèvement est important pour ne pas méconnaître une tumeur phyllode, principal diagnostic différentiel.

On proposera une surveillance clinique et échographique dont la fréquence dépendra de l'évolution de la PAM. Une pratique de l'échographie à 4, 12 et 24 mois est préconisée. Dans tous les cas un suivi prolongé pendant plusieurs années est recommandé même si l'évolution est en général très favorable. Ainsi, une stabilité ou une diminution de la taille des fibroadénomes (FA) a été observée dans 60% des cas dans une étude portant sur le suivi au long cours de 72 patientes avec PAM. Une augmentation en taille est retrouvée dans 20% des cas environ.

L'abstention thérapeutique est le plus souvent proposée. Néanmoins un traitement macro progestatif à doses antigonadotropes peut être discuté avec une surveillance adaptée notamment lorsque la patiente souffre de mastodynies. Le traitement chirurgical est limité à certaines indications : lésion de grande taille, déformation du sein, suspicion de tumeur phyllode de grade 1. Des approches thérapeutiques de destruction des fibroadénomes par cryothérapie ou ultra-sons sont en cours de développement.

Les patientes avec PAM n'ont pas de contre-indication à utiliser une contraception oestroprogestative ou progestative. Ces contraceptions ne semblent pas avoir d'effet sur l'évolution de la PAM, mais on manque de données sur une large population. L'allaitement comme la grossesse sont associés à une diminution du nombre moyen de lésions de la PAM.

Il est difficile actuellement de relier la PAM à un sur risque de développer un cancer du sein. Toutefois l'existence de FA apparus tardivement, avec atypies à l'examen anatomopathologique imposent une exérèse.

**Face à cette maladie rare dont l'évolution reste encore mal connue il est conseillé de travailler en relation avec une des équipes du Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares (<http://hopital-necker.aphp.fr/pgr>)**

## 1 Définition et prévalence

La polyadénomatosose mammaire (PAM) est définie par la présence uni ou bilatérale de multiples fibroadénomes (FA). Le nombre de FA nécessaire pour parler de PAM est de plus de 3 simultanés ou 5 successifs dans au moins un des deux seins (1). L'âge moyen au diagnostic est autour de 25 ans (2, 3). Il s'agit d'une pathologie mammaire rare dont l'étiologie et la physiopathologie restent peu comprises. A ce jour, il n'est toujours pas clairement défini si un continuum entre FA et PAM existe ou si la PAM est une entité physiopathologique à part entière.

La prévalence de cette pathologie n'est pas bien déterminée, il semblerait que la PAM représente 10 à 15% des situations où l'on identifie des fibroadénomes mammaires (4,5). La fréquence du FA varie de 2% dans les études épidémiologiques à près de 10% sur des séries d'autopsies systématiques.

## 2 Diagnostic et évaluation initiale

### 2.1 Objectifs

Les objectifs sont de connaître les circonstances de découverte de la PAM, l'apport de l'examen clinique et des examens radiologiques voire anatomo-pathologiques.

### 2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Médecin généraliste, pédiatre
- Gynécologue, Sénologue, Sage-femme
- Radiologue
- Anatomo-pathologiste

Le plus souvent c'est le médecin généraliste, le pédiatre, le gynécologue ou la sage-femme qui seront en première ligne et adresseront la patiente pour confirmation du diagnostic clinique au radiologue qui effectuera ou non, en concertation avec le médecin référent, un prélèvement mammaire avec lecture par un anatomo-pathologiste.

## 2.3 Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte d'une PAM sont les mêmes que pour un fibroadénome isolé du sein : palpation d'une (ou plusieurs) masses(s) du sein par la patiente ou le praticien, conduisant à la réalisation d'une imagerie mammaire (6). Plus rarement, la masse peut être située dans le prolongement axillaire (7). Il est également rare que la (les) masse(s) occasionne(nt) une augmentation de la taille d'un ou des deux seins (8), déforme(nt) la peau (9), comprime(nt) le réseau veineux, occasionnant une dilatation veineuse sous-cutanée (10) ou qu'elle(s) occasionne(nt) des douleurs 11.

Enfin, la PAM peut être découverte fortuitement sur une imagerie mammaire prescrite devant des symptômes qui ne sont pas en rapport avec la maladie (écoulement mammaire...).

## 2.4 Evaluation clinique

Face à une patiente chez qui une PAM est suspectée ou confirmée, une attention particulière doit être portée lors de l'interrogatoire sur :

- L'âge de la patiente : le pic d'incidence des fibroadénomes est situé entre 15 et 35 ans (6,12) avec un âge moyen au diagnostic du 1<sup>er</sup> fibroadénome à 21 ans, et un âge moyen au diagnostic de la PAM à 25 ans sur une cohorte de 95 femmes (2). Bien que l'apparition d'une authentique PAM après 40 ans a déjà été décrite (13), **l'apparition de masses mammaires après 40 ans fait craindre en premier lieu une pathologie tumorale maligne.**
- Les antécédents personnels de fibroadénome, de tumeur phyllode, de lésion bénigne à risque (hyperplasie avec atypie, carcinome lobulaire *in situ*) ou cancéreuse du sein (14). Les fibroadénomes multiples peuvent apparaître de manière synchrone ou successive dans le temps (10,12). A ce jour, il n'est pas clairement défini s'ils font ou non le lit du développement de tumeurs phyllodes ou de tumeurs canalaire infiltrantes (10,11) (14,15). Il existe toutefois des arguments moléculaires pour une filiation non obligatoire entre FA et tumeur phyllode (16). L'enjeu est donc d'éliminer une lésion maligne coexistante.
- Les antécédents familiaux de polyadénomatoses mammaires, bien qu'ils soient rarement retrouvés : Naraynsingh et al sont les seuls à décrire une fratrie de 7 sœurs dont 3 ont été opérées de fibroadénomes multiples (17). Les antécédents familiaux de pathologie bénigne et/ou maligne du sein sont plus fréquents, retrouvés dans 34 à 39% des cas (2).

Des formes rares de tumeurs mammaires associées à des mutations PTEN ont été décrites, notamment dans le cadre de la maladie de Cowden (18).

- Un antécédent personnel de traitement par Ciclosporine dans le cadre d'une greffe d'organe (rénale, cardiaque et/ou pulmonaire). Le traitement par Ciclosporine semble favoriser le développement de fibroadénomes, parfois de PAM, sans que la physiopathologie soit clairement établie (19-22). Lorsque ces fibroadénomes augmentent de taille sous Ciclosporine, leur taille se stabilise après arrêt du traitement (22,23).

L'inspection et la palpation mammaires seront approfondies, incluant le prolongement axillaire, les creux axillaires, et la recherche d'éventuelles glandes mammaires accessoires qui peuvent être le siège d'un ou plusieurs fibroadénomes (7,10,11).

Les caractéristiques cliniques d'un fibroadénome typique sont (14):

- Un nodule bien limité, régulier,
- Arrondi ou ovalaire,
- De taille variable qui dépasse rarement 5 cm (on parlera alors de fibroadénome géant).
- Mobile,
- De consistance ferme et rénitente,
- Indolore
- Il n'y a pas de rétraction ni d'inflammation de la peau en regard, pas d'adénopathie associée (axillaire, sus et sous-claviculaire).

Ces caractéristiques ne sont pas toutes retrouvées chez la femme ménopausée, du fait de l'involution glandulaire physiologique du sein (24).

Les fibroadénomes de la PAM peuvent être uni- ou bilatéraux (8,25)). En cas de fibroadénomes multiples et/ou géants, le sein peut être déformé ou augmenté de taille, douloureux, avec la visualisation majorée du réseau veineux sous-cutané (8-11).

La retranscription des conclusions de l'examen physique sous la forme d'un schéma daté (indiquant la localisation et la taille des principaux nodules ou amas nodulaires) sera utile pour la surveillance clinique de la PAM. La mesure du tour de poitrine permettra également un suivi objectif et quantifiable, notamment si la patiente décrit une augmentation de la taille d'un ou des deux seins.



## 2.5 Evaluation paraclinique

### 2.5.1 Radiologique

L'évaluation sénologique d'une masse palpable non connue présentant des critères bénins à l'examen clinique (classiquement rénitente et mobile) consiste selon les recommandations du CNGOF (26) en la réalisation :

- d'une échographie première avant l'âge de 35 ans
- du couple mammographie-échographie après l'âge de 35 ans., hors contexte génétique de prédisposition au cancer du sein, auquel cas on ferait IRM et mammo (une incidence).

Cette attitude est justifiée par :

- le fait que les adénofibromes représentent près de 75% des lésions mammaires avant 35 ans et 15% des masses palpables entre 35 et 50 ans (27).
- la densité mammaire élevée chez les patientes jeunes rendant la réalisation d'une mammographie peu contributive.

L'IRM n'est habituellement pas indiquée dans l'exploration des masses bénignes.

**A l'échographie mammaire**, un fibroadénome est une image dite de morphologie bénigne, c'est-à-dire présentant l'ensemble des critères suivants : de forme ovale ou ronde, d'échostructure hypoéchogène homogène, de contours circonscrits, de grand axe parallèle à la peau, sans hyper vascularisation centrale, sans atténuation postérieure du faisceau ultrasonore. La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de FA ainsi que sa valeur prédictive positive sont élevées aux alentours de 98% et 94% respectivement (28).

Les critères échographiques des fibroadénomes d'une PAM sont similaires à ceux d'un FA unique.

Le compte-rendu échographique devra toujours s'être rigoureusement présenté avec cartographie précise indispensable au suivi : nombre et taille des lésions dans deux dimensions, localisation (rayon horaire et distance au mamelon).

**La mammographie** est associée à l'échographie en fonction du contexte clinique (âge de la patiente, les antécédents personnels et familiaux, l'examen clinique) (26). La mammographie peut identifier un FA si le sein n'est pas dense et si la lésion est de taille suffisante. Classiquement, le FA est une opacité ovalaire parfois lobulée, bien limitée dont les contours sont circonscrits et doivent être totalement visibles. L'existence de macrocalcifications coralliformes ou en « pop-corn » est évocatrice du diagnostic.

**L'IRM mammaire** n'est pas l'examen d'imagerie indiqué en première intention pour une masse mammaire d'aspect bénin (26). En IRM, un fibroadénome est une masse de morphologie bénigne (forme ovalaire ou ronde et contours circonscrits), de signal variable en T1 et T2 (un franc hyposignal T2 étant un argument en faveur de la bénignité). Après injection de gadolinium, le rehaussement est classiquement homogène selon une courbe de type 1, non suspect (29). Des septa internes en hyposignal non rehaussés après injection de gadolinium sont très évocateurs d'un FA.

**La Classification BI-RADS** de l'ACR est celle utilisée pour décrire les différentes anomalies mammaires visualisées sur l'imagerie (26).

### **Indications et modalités de prélèvements à visée cytologique ou histologique**

Il est recommandé de pratiquer des microbiopsies percutanées dans l'exploration d'une masse BI-RADS 4 ou 5 (26), c'est-à-dire devant toute masse ne présentant pas l'ensemble des critères de bénignité précédemment cités.

Une confirmation histologique est justifiée devant une masse mammaire avec examen clinique et radiologique en faveur de la bénignité, classée BIRADS 3, si:

- une augmentation significative de taille lors du suivi, à savoir de 20 % ou plus est notée(26,30)
- une modification morphologique avec apparition de critères non typiquement bénins (forme irrégulière ou contours non circonscrits) est observée
- une exploration d'un cancer du sein homo ou controlatéral en l'absence de recul > 2 ans sur la masse de morphologie bénigne est réalisée
- un traitement radio-interventionnel par voie percutanée est envisagé
- découverte tardive à plus de 50 ans

En cas de discordance radio-histologique, il est utile de discuter en réunion multidisciplinaire la poursuite des investigations (26) que ce soit par une imagerie complémentaire, de nouveaux prélèvements à visée histologique, une exérèse chirurgicale.

### **Choix de la modalité de prélèvement**

- **La microbiopsie** sous guidage échographique est la technique de choix dans la très grande majorité des cas. Elle requiert une anesthésie locale sous guidage échographique.

- **La cytoponction** à l'aiguille fine est intéressante du fait de la simplicité du geste, de sa rapidité d'exécution et de l'absence de nécessité d'anesthésie locale. Néanmoins elle présente des performances diagnostiques inférieures à la microbiopsie, notamment dans la

différenciation bénin-malin: les sensibilités, spécificités, VPP et VPN de la cytoponction sont respectivement de 97.1%, 99.1%, 99.3% and 96.2% (31).

- **La macrobiopsie** sous échographie est une technique de prélèvement plus exceptionnelle que les deux précédentes du fait notamment d'un matériel moins disponible et plus coûteux. Elle peut être proposée à visée diagnostique pour un échantillonnage large des masses volumineuses mais surtout en cas de discordance radio-histologique dans les suites d'un premier prélèvement par microbiopsie sous échographie.

Nous retiendrons que la modalité de prélèvement dépend du choix et de l'appréciation du radiologue, en tenant compte du contexte clinique, de la taille de la lésion (risque de sous échantillonnage des grosses masses), des possibilités techniques lors du geste, de la présence dans le centre d'un cytologiste.

### **Diagnostics différentiels devant une lésion échographique de morphologie bénigne**

Plusieurs études ont comparé la caractérisation en imagerie, les résultats histologiques obtenus sur prélèvements par micro-biopsies et les résultats anatomopathologiques définitifs obtenus sur la pièce opératoire. Le taux de discordance serait de :

- 3% pour les lésions BI-RADS 3 suivies dans l'hypothèse d'un fibro-adénome. Les lésions d'autre histologie sont majoritairement représentées par les tumeurs phyllodes de bas grade (32).
- 5-6% entre le résultat de microbiopsie et l'anatomopathologie réalisée sur la pièce opératoire (2, 32-34)) et concerne principalement également des tumeurs phyllodes.

Les facteurs associés à l'observation d'une histologie définitive discordante sont l'âge > 35 ans, le caractère cliniquement fixé, des contours non circonscrits, une taille > 2.5 cm, une discordance antomo radiologique (32).

Les tumeurs phyllodes (TP) du sein représentent le principal diagnostic différentiel, et sont retrouvées dans 6 à 9% des cas au sein d'une PAM : ce sont des tumeurs rares du sein, d'histologie mixte fibro-épithéliale. Elles peuvent être bénignes de grade 1 (60% des cas), frontières de grade 2 (20% des cas) et malignes de grade 3 (20% des cas). Le traitement actuellement recommandé est la chirurgie d'exérèse (26). Les TP du sein présentent généralement les mêmes caractéristiques en imagerie que les fibroadénomes. Quelques éléments sont néanmoins significativement associés au diagnostic de TP : la présence de douleurs mammaires, la présence de septa hyperéchogènes en échographie, l'aspect hétérogène en échographie avec présence de microkystes intra lésionnels, l'impression de l'anatomopathologiste en faveur d'une tumeur phyllode sur le matériel de microbiopsie (35).

## 2.5.2 Anatomo-pathologique

Un FA, aussi appelé adénofibrome est une prolifération tumorale bénigne, bien limitée, développée au niveau de l'unité terminale ductulo-lobulaire. Elle associe une double prolifération glandulaire et conjonctive.

**La taille** des FA est souvent inférieure à 3 cm et seulement 10-15% des FA ont une taille de plus de 4 cm (2), plus fréquemment observée chez les patientes jeunes âgées de moins de 20 ans (35). Les FA dits « géants » sont décrits après la puberté sous forme d'un nodule unique ou de masses multiples dont la taille se situe entre 5 et 17 cm avec une moyenne de 7.4 cm, le principal diagnostic différentiel étant la TP (36). D'autres séries rapportent une taille moyenne entre 3 et 4 cm (36-38). Les FA complexes sont quant à eux souvent de plus petite taille (27).

**L'examen macroscopique** retrouve une lésion à la surface lisse bosselée, formant un nodule rond, dur ou ferme, encapsulé et bien limité. L'aspect à la coupe est homogène, peu hémorragique, de couleur beige, avec parfois des fentes. Rarement des secteurs myxoïdes sont observés, ou des aspect graisseux (fibroadénolipome). Les FA juvéniles ont tendance à avoir un aspect plus charnu et bombé, mimant les TP. Parfois la présence de kystes peut mimer un papillome aussi bien en macroscopie qu'en microscopie.

**L'examen microscopique** retrouve une prolifération biphasique associant des canaux galactophores et un tissu conjonctif (26, 39), de variabilité morphologique selon la distribution des éléments. En périphérie, les FA ont des limites régulières et symétriques, avec un aspect dit de « pushing » sans infiltration de la tumeur vis à vis du tissu mammaire adjacent.

La composante tumorale épithéliale est constituée des canaux à double assise cellulaire cylindrique interne et myoépithéliale externe, avec deux architectures :

- Intra canaliculaire, avec un stroma expansif qui étire et comprime les canaux ; ces FA avec une architecture intra canaliculaire prédominante, sont diagnostiqués à tort sur biopsie en TP bénigne.
- Péri canaliculaire avec un stroma qui entoure alors les canaux sans distorsion

La composante conjonctive est constituée de cellules fusiformes de densité/ cellularité variable selon le type (juvénile ou autre), avec peu ou pas de mitoses et sans atypies.

**Le FA peut avoir des aspects histologiques variés**

**Le FA de type classique** est le plus fréquent ; chez la femme jeune, le stroma est souvent plus cellulaire, et la composante épithéliale peu proliférante comparativement aux femmes plus âgées, la présence de rares mitoses pouvant se voir chez l'adolescente. Dans la plupart des cas le diagnostic est facile sur la biopsie, si la tumeur est bien limitée par rapport au tissu sain. Le diagnostic peut être problématique entre un FA cellulaire et une TP de bas grade. Les critères histologiques en faveur d'une TP sont : la mauvaise délimitation de la tumeur par rapport au tissu sain, la densité cellulaire élevée de la composante conjonctive ainsi que la présence d'atypie et/ou de mitose (37,38).

**Le FA myxoïde** se présente avec un aspect myxoïde du stroma (en biopsie ou en cytologie sur lame d'étalement), pouvant mimer un carcinome mucineux (40). Ce type de FA est notamment décrit dans le syndrome de Carney.

**Le FA complexe** est un fibroadénome avec, en son sein, des lésions surajoutées de type adénose sclérosante, kystes, calcifications, ou hyperplasie apocrine. Dans une série, ce variant constitue 22.7% des 2458 FA analysés (41). Dans une autre série sont décrits une métaplasie apocrine dans 28% des cas, une adénose sclérosante dans 12.4%, des kystes dans 5% et une association de plusieurs lésions (2.5%) (27,42).

**Le FA juvénile** représente 4% des FA (38) ; il est plus fréquent chez l'enfant et l'adolescente (moins de 18 ans) et se présente avec une taille souvent supérieure à 3 cm. Il se caractérise par une composante conjonctive à cellularité augmentée, avec un aspect fasciculé et d'exceptionnelles mitoses ( $<1/\text{mm}^2$ ). La composante épithéliale est fréquemment le siège d'une hyperplasie canalaire (37,38).

**Le FA avec infarcissement**, souvent douloureux, peut s'observer chez l'adolescente lors de la puberté ou lors de la grossesse et l'allaitement, sans traduction de malignité (43,44).

## 3 Prise en charge thérapeutique

### 3.1 Objectifs

L'abstention thérapeutique et l'instauration d'une surveillance sont en général la règle dans la PAM. Quand ils sont indiqués, les objectifs thérapeutiques chez une patiente avec PAM sont de ne

pas de pratiquer l'exérèse de l'ensemble des FA mais plutôt de réduire la taille et/ou le nombre de FA en utilisant des traitements médicamenteux et/ou une approche chirurgicale ou radiologique.

### **3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

- Le gynécologue, le MT, le sénologue, la sage-femme
- Le chirurgien
- Le radiologue

Le gynécologue ou médecin traitant est en première ligne dans la prise en charge thérapeutique des patientes. Il travaillera au cas par cas de concert avec le radiologue ou le chirurgien.

### **3.3 Traitement chirurgical**

Il n'y a pas de consensus relatif à la prise en charge chirurgicale de la polyadénomatoase mammaire. Le traitement chirurgical du FA consiste en un traitement conservateur du sein avec exérèse de la lésion ou tumorectomie simple. La multiplicité des tumorectomies pourrait entraîner des séquelles esthétiques au long cours, justifiant que cette approche thérapeutique ne soit proposée que dans des cas particuliers chez les patientes avec PAM.

La régression spontanée, même si elle est exceptionnelle, la multiplicité des lésions avec apparition de nouveaux nodules ainsi que les séquelles esthétiques n'incitent donc pas à proposer la chirurgie en première intention. (41)

Ce traitement s'adresse essentiellement aux patientes de plus de 35 ans avec une tumeur fixée ou de plus de 25 mm ou devant une lésion atypique clinique ou radiologique à savoir d'évolution rapide ou lorsque la lésion ne présente pas tous les critères de bénignité radiologiques. Sont également opérées les lésions déformant le sein, notamment les fibroadénomes géants ou se modifiant radiologiquement, d'abord pour confirmer la bénignité de la lésion. Dans 87 à 94 % des cas il s'agira de FA classiques du sein. (3,32)

### **3.4 Traitement radio-interventionnel**

Les techniques d'exérèse ou de destruction percutanées ont été décrites et sont associées à un résultat esthétique positif et une satisfaction des patientes. Les techniques d'exérèse ou de destruction percutanées sous guidage échographique sont une alternative au traitement chirurgical pour certaines lésions et recommandées par le CNGOF (26). Celles-ci sont réalisées après le résultat bénin d'une microbiopsie sous échographie. Ces techniques

d'exérèse ou de destruction percutanées sont associées à un résultat esthétique, positif et une bonne satisfaction des patientes.

### **L'exérèse percutanée par macrobiopsie-aspiration**

Le traitement radiologique actuellement le plus répandu est celui de macrobiopsie-aspiration sous échographie. Il consiste en l'utilisation du même système que les macrobiopsies sous échographie à visée diagnostique. Après une anesthésie locale, le radiologue insère l'aiguille sous la lésion à retirer, immédiatement à son contact. Il va ensuite couper et aspirer la lésion sous contrôle échographique permanent jusqu'à disparition complète de l'image. Un clip de repérage sera posé en fin d'intervention. Une des limites de cette technique est la taille lésionnelle. En effet, il existe un risque notable d'échec d'une exérèse complète pour les lésions de plus de 1,5 cm. Néanmoins, une exérèse incomplète d'une lésion de moins de 2 cm ne semble pas associée à un risque de récurrence à 2 ans de suivi (45,46).

### **La thermodestruction percutanée par cryothérapie**

La destruction percutanée par cryothérapie (cryoablation) a été rapportée dans 3 études prospectives portant sur un total de 543 lésions mammaires(40,47,48).

La technique était associée à 15 % de douleurs résiduelles à 6 mois (47), à une chirurgie d'exérèse complémentaire pour les lésions de plus de 2,5 cm et à la présence d'artéfacts post-cryothérapie pouvant gêner l'interprétation des mammographies réalisées dans les 12 mois suivant l'intervention (48). Néanmoins, il était observé une réduction significative moyenne de 73 % de la taille des lésions et 87 % des patientes étaient satisfaites, leur FA étant caractérisé comme « non perçu » ou « non gênant » à un an de la réalisation du traitement (40).

**La destruction percutanée par High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)** (43,49,50), par radiofréquence (44) semble montrer de bons résultats sur des études rétrospectives comportant des échantillons faibles.

## **3.5 Traitement médical**

Une étude a observé l'évolution de la PAM dans une cohorte de 72 patientes (3). Dans ce travail, l'utilisation des macroprogestatifs était associée à une diminution de taille des nodules de  $-0,1 \pm 0,02$  mm par mois sur 10 ans d'utilisation ( $p < 0,001$ ). Cet effet était particulièrement observé avec l'acétate de chlormadinone ( $-0,1 \pm 0,04$  mm par mois sur 10 ans,  $p = 0,02$ ) et le lynestrenol, molécule plus disponible en France, ( $-0,2 \pm 0,03$  mm par mois sur 10 ans,  $p < 0,0001$ ). Les macroprogestatifs avaient également un effet bénéfique sur les mastodynies, symptôme ressenti par la moitié des patientes.

Les mastopathies font partie des indications de l'AMM des macroprogestatifs. La prise prolongée de certains progestatifs comme l'acétate de cyprotérone est associée à une augmentation de la fréquence des méningiomes (51); ; de ce fait la balance bénéfice/risque de ce type de traitement doit être régulièrement évaluée et une IRM cérébrale doit être réalisée avant traitement en cas de facteur de risque, après un an d'exposition, puis renouvelée à 5 ans, puis tous les 2 ans en cas de poursuite du traitement (51).

## **4 Suivi à long terme**

### **4.1 Objectifs**

Les objectifs du suivi sur le long terme sont en 1<sup>er</sup> lieu de vérifier la stabilité ou la régression des nodules de PAM, sinon de détecter des récurrences ou l'apparition de tumeurs phyllodes, d'accompagner la femme dans ses choix de contraception, de traitement chirurgical et, en cas de projet de grossesse, d'allaitement maternel. Enfin, en cas de traitement médical l'objectif sera de vérifier la tolérance de celui-ci.

### **4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

- Gynécologue, médecin généraliste, sénologue, sage-femme
- Radiologue

Les médecins référents de la patiente doivent assurer une consultation au moins annuelle avec la patiente et organiser son parcours de soins, notamment le suivi radiologique.

### **4.3 Evolution**

Le nombre de fibroadénomes peut rester stable, diminuer ou augmenter (3,12). La récurrence est possible, y compris après tumorectomie(s) (52) ; les nouveaux fibro-adénomes peuvent alors être multiples, uni ou bilatéraux (4,41). Ces récurrences peuvent également survenir plusieurs années après le diagnostic des premiers fibroadénomes, Williamson et al ont rapporté le cas d'une patiente suivie pendant une durée de 10 ans, durant laquelle de nouveaux fibroadénomes sont régulièrement apparus (53) d'où l'intérêt d'un suivi prolongé pendant au moins 10 ans.

La taille des fibroadénomes existants, et leur aspect radiologique le cas échéant, doit faire l'objet d'une surveillance attentive (clinique, et radiologique si besoin). Une stabilité ou une diminution de la taille des FA a été observée dans 60% des cas dans une étude portant sur le suivi au long cours de 72 patientes (3). Une augmentation de taille est retrouvée dans



20% des cas environ, nécessitant une exploration radiologique qui pourra poser l'indication d'une microbiopsie diagnostique, afin de ne pas méconnaître une TP, pouvant représenter jusqu'à 6% des cas confirmés histologiquement (3,52). Un âge tardif au diagnostic de la PAM, une grossesse évolutive et l'utilisation de certains macroprogestatifs ont un effet bénéfique sur l'évolution des FA. (3).

#### **4.4 Rythme et contenu des consultations**

Un suivi prolongé de la PAM est recommandé, celui-ci pouvant s'inscrire dans le cadre du suivi gynécologique habituel de la femme.

La surveillance clinique par la palpation mammaire en consultation est annuelle, et plus fréquente en cas d'anomalie clinique ou de nécessité de surveillance radiologique rapprochée. Tout comme lors de la consultation initiale, les conclusions de l'examen mammaire doivent être retranscrites sur un schéma daté à chaque consultation.

#### **4.5 Examens complémentaires**

Une seule étude a rapporté l'évolution de la PAM dans une cohorte de 72 patientes, sur une durée moyenne de 7.6 ans (20) (3). L'échographie mammaire était aussi performante que l'IRM mammaire pour la surveillance de l'évolution du nombre et de la taille des fibroadénomes. Cet examen étant opérateur-dépendant, il serait préférable que la surveillance échographique puisse être assurée par le même opérateur, a fortiori dans les situations de fibroadénomes nombreux. L'établissement d'une cartographie précise des FA est indispensable dans la surveillance d'une PAM.

Les recommandations actuelles sont de réaliser un contrôle échographique à 4 mois, 12 mois puis 24 mois (54). Toute augmentation significative de taille (>20 %) justifie la réalisation d'un prélèvement histologique (3,26,30,38). Après 2 ans de suivi échographique, un suivi en imagerie n'est plus justifié pour le FA simple ; cette recommandation est à nuancer quand les nodules sont nombreux et/ou les seins denses, car la performance de l'examen clinique est moins bonne (3). Le suivi radiologique sera donc adapté au cas par cas.

La surveillance du bilan biologique, et notamment des marqueurs tumoraux, n'a pas sa place dans le suivi des PAM.

#### **4.6 Contraception**

Une seule étude évalue l'utilisation des contraceptions hormonales chez des femmes présentant une PAM (3). Elle n'a pas retrouvé d'association entre les l'évolution de la PAM et

l'utilisation de oestroprogestatifs ou des microprogestatifs, sous réserve des petits effectifs de l'étude.

Si l'on élargit le cadre au lien entre l'utilisation de contraceptions hormonales et la survenue de pathologies mammaires bénignes/fibroadénome, la littérature est unanime sur le fait que les oestroprogestatifs ne sont pas associés à une augmentation de risque (voire parfois même associés à une diminution de risque) de développer une pathologie bénigne/un fibroadénome simple et ce, quelle que soit la dose d'œstrogènes (entre 50 et 30 ug d'éthinylestradiol) et la durée d'utilisation (55-58). De la même façon, il n'a pas été observé de différence au cours de l'utilisation des progestatifs sous quelque forme que ce soit (56). Il n'y a aucune restriction à l'utilisation des contraceptions non hormonales : DIU au cuivre, contraceptions barrières, etc en cas de PAM.

#### **4.7 Grossesse et allaitement**

**Au cours de la grossesse**, les fibroadénomes vont subir des modifications micro- et macroscopiques liées à leur imprégnation hormonale. Un infarcissement partiel ou total est possible. La suspicion clinique d'infarcissement est évoquée devant le caractère douloureux d'une masse ; il n'y a pas de signe spécifique en échographie hormis la modification de l'échostructure d'une lésion connue apparaissant plus hypoéchogène. Des remaniements inflammatoires sont possibles. Les diagnostics différentiels sont alors : galactocèle complexe, abcès ou zone d'infarcissement dans un sein lactant.

La grossesse et l'allaitement sont associés à une diminution du nombre moyen de lésions de la PAM au long cours. Cette diminution est d'autant plus marquée que la parité et la durée d'allaitement augmentent (3,53). Il n'y aurait par contre aucune incidence significative sur la taille des FA.(3,59)

**En cas de découverte d'une masse de morphologie bénigne pendant la grossesse ou l'allaitement**, l'échographie mammaire est l'examen de première intention à réaliser en raison de son caractère non irradiant et pour sa meilleure performance diagnostique. En effet, la mammographie, technique irradiante, est moins performante car la densité mammaire est majorée par les remaniements physiologiques de la glande pendant la grossesse et l'allaitement. Devant une masse palpable, la priorité est d'éliminer un cancer du sein associé à la grossesse qui peut parfois présenter un aspect pseudo bénin à ne pas confondre avec un FA ou adénome lactant (60). Risques et sécurité de l'imagerie mammaire chez la femme enceinte et en cours d'allaitement).

La conduite à tenir devant une masse palpable est identique à celle chez la femme âgée de moins de 35 ans, sans facteurs de risque, non enceinte ou allaitante. Selon les recommandations, une première échographie mammaire est réalisée. La présence des

de suspicion cliniques ou échographiques (classement BI-RADS supérieur ou égal à 4B), et d'adénopathies justifient de réaliser des clichés mammographiques (61). Les incidences seront limitées le plus souvent à une incidence axillaire comparative. Des clichés additionnels ne seront réalisés que s'ils ont un intérêt diagnostique, de localisation et dans la prise en charge. Des prélèvements ne seront alors réalisés qu'en cas d'augmentation de taille supérieure à 20 % sur le grand axe d'une lésion bénigne connue, (30,62-63) mais cela reste un sujet ouvert à discussion.

L'IRM mammaire n'est pas indiquée de première intention dans le diagnostic d'une anomalie mammaire chez la femme enceinte ou allaitante mais peut se discuter en évaluant la balance bénéfico-risque (36). Elle n'est pas recommandée avant 16 semaines d'aménorrhée, en raison d'un potentiel risque majoré de mort fœtale in utero, de prématurité et de surdité, non démontrés chez l'humain, de plus l'injection de chélates de gadolinium est contre indiquée chez la femme enceinte en raison d'un risque de malformations et de mort fœtale. (64,65).

## 4.8 Risque de cancer du sein

**Deux questions se posent:**

- les FA de la PAM peuvent-ils se transformer en lésions malignes ?
- la PAM est-elle associée à une augmentation du risque de développer un cancer du sein ?

Il n'est pas possible de répondre directement à ces questions du fait d'un manque de données de la littérature pour la PAM. Toutefois, concernant le risque de développer un cancer du sein dans le FA, il semblerait que les FA soient associés à un sur-risque de cancer du sein s'ils sont apparus à un âge plus avancé, s'ils sont complexes, avec atypies, d'évolution rapide, ou dans un contexte d'histoire familiale de cancer du sein. Le risque est de 0,0 à 0,1% chez les patientes chez qui on découvre un FA essentiellement entre 40 et 50 ans. Hormis ces cas spécifiques, les fibroadénomes ont une évolution rassurante (37,66).

Soulignons le fait que quelques cas de phyllode ont été retrouvés dans différentes études. La physiopathologie concernant leur origine dérivant du FA ou *de novo* n'est pas résolue. Etant donné le risque rare mais existant de malignité des tumeurs phyllodes, il faut évoquer ce diagnostic devant un FA évoluant rapidement ou ayant des caractéristiques atypiques à l'imagerie. Une biopsie est indiquée devant toute suspicion, et une exérèse complète nécessaire suite au diagnostic.

Concernant le risque de cancer du sein chez les patientes avec PAM, 2 cas ont été identifiés au sein de notre cohorte. Ces 2 patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du

sein, mais aucune conclusion n'est possible du fait de l'absence de groupe témoin (3). L'étude de l'association potentielle de variants du récepteur de la prolactine à la survenue de la PAM, mais aussi du cancer du sein, n'a pas permis d'établir de lien. Cependant, il ne peut pas être exclu qu'ils contribuent ou facilitent le développement de la pathologie (67).

## **5 Perspectives**

Plusieurs pistes de réflexion pourraient se mettre en place pour mieux comprendre l'histoire naturelle de l'évolution de la PAM. Ainsi la mise en place de cohortes prospectives sur du long terme serait une solution ; l'utilisation de nouvelles techniques de génétique moléculaire (NGS) permettrait peut-être également de mettre en évidence des variants génétiques potentiellement impliqués dans le développement de la PAM.

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Philippe Touraine, Centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares (Site constitutif, APHP - Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière Charles Foix - Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, 47-83 Boulevard de l'Hôpital 75651 Paris CEDEX 13).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Pr Ph Touraine, endocrinologue, centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares, Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Zeina Chakhtoura, gynécologue médicale, centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares, Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Géraldine Cartron, gynécologue obstétricienne, CHU de Toulouse
- Dr Fatima Kebir-Seladji, anatomo-cyto-pathologiste, Sorbonne Université Médecine, Site Tenon, Paris
- Dr Nathalie Ly, gynécologue médicale, centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares, Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière, Paris
- Dr Audrey Milon, radiologue, Sorbonne Université Médecine, Site Tenon, Paris
- Mme Isabelle Tejedor, Technicienne Etudes Cliniques, centre de référence des Pathologies Gynécologiques Rares, Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière, Paris
- Pr Isabelle Thomassin-Naggara, radiologue, Sorbonne Université Médecine, Site Tenon, Paris
- Pr Charlotte Vaysse, chirurgien oncologue gynécologique, CHU de Toulouse

### Relecteurs

- Pédiatres ou médecins de l'adolescente  
Pr Michel Polak, Paris  
Dr Catherine Pienkowski, Toulouse
- Gynécologues médicaux / Endocrinologues  
Pr Geneviève Plu-Bureau, Paris  
Pr Nathalie Chabbert-Bufferet, Paris  
Dr Lise Duranteau, Paris  
Dr Maud Bidet, Rennes

Dr Sabrina Da Costa, Paris

Dr Perrine Ernoult, Toulouse

Dr Dominique Leroyer, Paris

- Sénologue

Dr Marc Espié, Paris

- Chirurgien

Pr Catherine Uzan, Paris

- Radiologue

Dr Yasmina Badachi, Paris

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, et de compétence

**FIRENDO, Filière de Santé Maladies Rares Endocriniennes, <http://www.firendo.fr>**

- Animateur : Pr Jérôme Bertherat  
Bureau "FIRENDO", Hôpital Cochin  
Service d'Endocrinologie, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques  
75014 Paris

**Centre de référence coordonnateur des Pathologies Gynécologiques Rares, <http://hopital-necker.aphp.fr/pgr/>**

- Médecin coordonnateur : Pr POLAK Michel  
Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris  
Service d'Endocrinologie, Gynécologie et Diabétologie pédiatriques, 149 rue de Sèvres  
75743 PARIS Cedex 15

**Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques rares, sites constitutifs**

- Médecin Coordonnateur : Pr TOURAINE Philippe  
Sorbonne Université Médecine, Site Pitié Salpêtrière  
Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, 47-83 Boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris CEDEX 13

- Médecin Coordonnateur : Dr PIENKOWSKI Catherine  
CHU Toulouse  
Hôpital des enfants, Pédiatrie - Endocrinologie, génétique et gynécologie médicale, 330  
avenue de Grande-Bretagne 31059 Toulouse CEDEX 12

**Centres de Compétence des Pathologies Gynécologiques rares**

- **Centre de compétence Amiens**  
CHU Amiens Picardie - Médecine Pédiatrique & Médecine de l'Adolescent - POLE FEMME, COUPLE, ENFANT, Place Victor Pauchet 80800 Amiens France
- Centre de compétence Angers  
CHU Angers - Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, 4 rue Larrey 49933 Angers CEDEX 9 France
- Centre de compétence Besançon  
CHU Besançon - Hôpital Jean Minjoz, boulevard A.Fleming 25000 Besançon France
- Centre de compétence Bordeaux  
CHU Bordeaux - GH Pellegrin - Hôpital des Enfants - Unité d'endocrinologie et de diabétologie de l'enfant et de l'adolescent, Place Amélie Raba Léon 33076 Bordeaux CEDEX France
- Centre de compétence Brest

CHU Brest - Hôpital de La Cavale Blanche - Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, Boulevard Tanguy Prigent 29610 Brest CEDEX France

- Centre de compétence Clermont-Ferrand

CHU Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied - Endocrinologie diabétologie, maladies métaboliques, 58 rue Montalembert 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 03 France

- Centre de compétence La Réunion - Saint-Pierre

CHU de Réunion - Site Sud, 97 Avenue du Président Mitterrand 97410 Saint-Pierre

- Centre de compétence Lille

CHRU Lille - Hôpital Jeanne-de-Flandre - Service de Pédiatrie-endocrinologie, Rue Eugène Avinée 59037 Lille CEDEX France

- Centre de compétence Marseille

P-HM - Hôpital de la Conception - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques Adulte, 147 Boulevard Baille 13385 Marseille CEDEX 5 France

- Centre de compétence Montpellier

CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 Montpellier CEDEX 5 France

- Centre de compétence Nancy

CHU Nancy - Hôpital Brabois, Rue du Morvan 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy France

- Centre de compétence Nantes

CHU Nantes - Hôpital Mère et Enfant - Clinique médicale pédiatrique - Centre d'endocrinologie pédiatrique, 7 quai Moncousu 44093 Nantes CEDEX 1 France

- Centre de compétence Nice

CHU Nice - Hôpital L'Archet 2 - Département d'Endocrinologie-Diabétologie & Reproduction, 151 Route Saint Antoine de Ginestière 06200 Nice France

- Centres de compétence Paris et Ile de France

- Hôpital Port-Royal-Cochin, Unité de Gynécologie médicale 123 Boulevard Port-Royal, 75014 Paris France

- Hôpital Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc 94270 Kremlin Bicêtre CEDEX France

- Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil - Service de Gynécologie Obstétrique, 40 avenue de Verdun 94010 Créteil CEDEX

- Institut Mutualiste Montsouris, Service de Gynécologie Obstétrique, 42 boulevard Jourdan 75014 Paris France

- Centre de compétence Reims

CHU Reims, Rue du Général Koenig 51092 Reims CEDEX France

- Centre de compétences Rennes

CHU Rennes - Hôpital Sud - Endocrinologie Pédiatrique, 16 Bd de Bulgarie 35033 Rennes CEDEX 2 France

- Centre de compétence Rouen

CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle - Département de Pédiatrie Médicale, 1 rue Germont 76031 Rouen France

- Centre de compétence Strasbourg

CHU Strasbourg - Nouvel Hôpital Civil - Service d'endocrinologie, diabète, nutrition, 1 place de l'Hôpital 67091 Strasbourg CEDEX France



- Centre de compétence Tours  
CHRU Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 Tours CEDEX 9 France

## Références bibliographiques

- 1 Hugues LE, Br Med Bull. 1991 Apr;47(2):251-7.
- 1 Courtillot C, Chakhtoura Z, Bogorad R, Genestie C, Bernichtein S, Badachi Y, et al. Characterization of two constitutively active prolactin receptor variants in a cohort of 95 women with multiple breast fibroadenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2010 95(1):271–9.
- 2 Grouthier V, Chakhtoura Z, Tejedor I, Badachi Y, Goffin V, Touraine P. Positive association between progestins and the evolution of multiple fibroadenomas in 72 women. Endocr Connect. 2020 9(6):570-57
- 3 C H Organ Jr, B C Organ Fibroadenoma of the female breast: a critical clinical assessment J Natl Med Assoc 19875(7):701-4.
- 5 Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O.J Management of breast fibroadenomas. Gen Intern Med. 1991,3(9):640-5.
- 6 Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. Dtsch Arztebl Int. 2019,116(33-34):565-574.
- 7 Singh S, Mishra AK, Tewari S, Kumar S. BMJ Bilateral axillary masses mimicking as accessory breast with multiple fibroadenoma and bilateral gigantomastia in HIV-positive patient. Case Rep. 201, 2013:bcr2013008563.
- 8 Schneider B, Laubenberger J, Kommos F, Madjar H, Gröne K, Langer M. Multiple giant fibroadenomas: clinical presentation and radiologic findings. Sc. Gynecol Obstet Invest. 1997;43(4):278
- 9 M Baxi, A Agarwal, A Mishra, G Agarwal, S K Mishra. Multiple bilateral giant juvenile fibroadenomas of breast Eur J Surg, 2000 166 (10),:828-30.
- 10 Zhang RR, Bevan S, Sun P, Lu JZ, Peng Y. Unusual presentation of multiple fibroadenomas in bilateral breasts and axillary accessory breast. Breast Cancer (Auckl). 2012;6:95-9
- 11 Kaur N, Saini S, Somasekhar S, Gupta A. J Bilateral Florid Juvenile Fibroadenomas of the Breast in an Adolescent: A Rare Indication for Subcutaneous Mastectomy. Pediatr Adolesc Gynecol. 20128(5):e135-7
12. C Duflos, G Plu-Bureau, E Thibaud, F Kuttenn Breast diseases in adolescents Endocr Dev 2012;22:208-22
- 13 Panda KM, Naik R. J Clin Diagn Res. A Clinicopathological Study of Benign Phyllodes Tumour of Breast with Emphasis on Unusual Features. 2016,10(7):EC14
- 14 Paepke S, Metz S, Brea Salvago A, Ohlinger R. Benign Breast Tumours - Diagnosis and Management. Breast Care (Basel). 201813(6):403-4
- 15 Rao S, Latha PS, Ravi A, Thanka J. J Ductal carcinoma in a multiple fibroadenoma: diagnostic inaccuracies. Cancer Res Ther. 200,6(3):38

- 16 Tan PH. Fibroepithelial lesions revisited: implications for diagnosis and management .Mod Pathol. 2021 34 (Suppl 1):15-37
- 17 Naraynsingh V, Raju GC Familial bilateral multiple fibroadenomas of the breast.Postgrad Med J. 1985 ;61(715):439-40.
- 18 Cecilia J Im · Ashlie Miller, Ronald Balassanian , Rita A Mukhtar Early onset, multiple, bilateral fibroadenomas of the breast: a case report BMC Womens Health; 2021 ;21(1):170
- 19 Baildam AD, Higgins RM, Hurley E, Furlong A, Walls J, Venning MC, Ackrill P, Mansel RE Cyclosporin A and multiple fibroadenomas of the breast.Br J Surg. 1996, 83(12):17
- 20 A Campbell , N Moazami, B A Ditkoff, E Kurtz, A Estabrook, F Schnabel Short-term outcome of chronic immunosuppression on the development of breast lesions in premenopausal heart and lung transplant patientsSurg Res1988,;78(1):27-3
- 21 Cyrlak D, Pahl M, Carpenter Breast imaging case of the day. Multiple giant fibroadenomas associated with cyclosporin A therapy. SE.Radiographics. 1999;19(2):549
- 22 Muttarak M, Peh WC, Chaiwun B, Lumlertgul D Multiple bilateral giant fibroadenomas associated with cyclosporine A therapy in a renal transplant recipient.Australas Radiol. 2001 45(4):57-9
- 23 Caetano Stefenon C, de Oliveira Lima R, Gualandi Murad AL Cyclosporine and the development of multiple mammary nodules.Breast J. 2002, 8(3):177-9
- 24 Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, Balleyguier C, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Kuttenn F, Kelly PA, Touraine P.J Benign breast diseases. Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005,10(4):325-35
- 25 C E Amshel , E Sibley Multiple unilateral fibroadenomaBreast J 2001;7(3):189-9
- 26 RPC-SEIN-TUMEURS-BENIGNES.pdf [Internet]. [cited 2020 Sep 21]. Available from: <http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/2015-RPC-SEIN-TUMEURS-BENIGNES.pdf>
- 27 Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):275–85.
- 28 Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. Ann R Coll Surg Engl. 1995;77(2):127–30.
- 29 Sawa M, Kawai N, Sato M, 29 Sawa M, Kawai N, Sato M, Takeuchi T, Tamaki T, Oura S. Fibroadenoma of the axillary accessory breast: diagnostic value of dynamic magnetic resonance imaging. Jpn J Radiol. 2010, 28(8):613–7.
- 30 Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up. Radiology. 2003 229(1):233–8.
- 31 Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer

Institute-supported recommendations on the uniform approach to breast FNA. *Cancer*. 1999, 25;87(1):19–24.

32 Hubbard JL, Cagle K, Davis JW, Kaups KL, Kodama M. Criteria for excision of suspected fibroadenomas of the breast. *Am J Surg*. 201, 209(2):297–301.

33 Aslam HM, Saleem S, Shaikh HA, Shahid N, Mughal A, Umah R. Clinico- pathological profile of patients with breast diseases. *Diagn Pathol*. 2013, 9;8:77.

34 Kuijper A, Mommers EC, van der Wall E, van Diest PJ. Histopathology of fibroadenoma of the breast. *Am J Clin Pathol*. 2001, 115(5):736–42.

35 Wiratkapun C, Piyapan P, Lertsithichai P, Larbcharoensub N. Fibroadenoma versus phyllodes tumor: distinguishing factors in patients diagnosed with fibroepithelial lesions after a core needle biopsy. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. 2014, 20(1):27–33.

36 Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229–37.

37 Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer Jr WD, Rados MS, et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med*. 1994;331(1):10–15.

38 Virginie Grouthier. Suivi prospectif de 60 femmes présentant une polyadénomatosse mammaire : description radiologique et facteurs associés à son évolution. *Médecine humaine et pathologie*. 2015. dumas-01223448.

39 Dent DM, Cant PJ. Fibroadenoma. *World J Surg*. 1989 13(6):706–10.

40 Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, White M, Amerikia KC, Bouwman D, et al. Cryotherapy for breast fibroadenomas. *Radiology*. 2005 234(1):63–72.

41 Cant PJ, Madden MV, Coleman MG, Dent DM. Non-operative management of breast masses diagnosed as fibroadenoma. *Br J Surg*. 1995 82(6):792–4.

42 Sklair-Levy M, Sella T, Alweiss T, Craciun I, Libson E, Mally B. Incidence and management of complex fibroadenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 190(1):214-8.

43 Dowlatshahi K, Wadhwani S, Alvarado R, Valadez C, Dieschbourg J. Interstitial laser therapy of breast fibroadenomas with 6 and 8 year follow-up. *Breast J*. 2010,16(1):73-6.

44 Teh HS, Tan S-M. Radiofrequency ablation - a new approach to percutaneous eradication of benign breast lumps. *Breast J*. 2010,16(3):334–6.

45 Sperber F, Blank A, Metser U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche D. Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 2003,138(7):796–800.

46 Grady I, Gorsuch H, Wilburn-Bailey S. Long-term outcome of benign fibroadenomas treated by ultrasound-guided percutaneous excision. *Breast J*. 2008 14(3):275–8.

- 47 Nurko J, Mabry CD, Whitworth P, Jarowenko D, Oetting L, Potruch T, et al. Interim results from the FibroAdenoma Cryoablation Treatment Registry. *Am J Surg.* 2005 90(4):647–51; discussion 651-652.
- 48 Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Francescatti D, Simmons R, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up. *Breast J.* 2005 11(5):344–50.
- 49 Kovatcheva R, Guglielmina J-N, Abehsera M, Boulanger L, Laurent N, Poncelet E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma-a multicenter experience. *J Ther Ultrasound.* 2015;3(1):1.
- 50 Peek MCL, Ahmed M, Scudder J, Baker R, Pinder SE, Douek M, et al. High intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenomata: results of the HIFU-F trial. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group.* 2016;32(8):881–8.
- 51 Alain Weill , Pierre Nguyen, Moujahed Labidi , Benjamin Cadier, Thibault Passeri , Lise Duranteau , Anne-Laure Bernat , Isabelle Yoldjian , Sylvie Fontanel , Sébastien Froelich , Joël Coste Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study *BMJ*; 2021,;372:n37.
- 52 Ismail S, Alaidi S, Jouni S, Kassab Y, Al-Shehabi Z Recurrent giant fibroadenomas with transformation to cystosarcoma phyllodes in a 17-year-old girl: a rare case report from Syria. *Med Case Report* 2019 13(1):378
- 53 Williamson ME, Lyons K, Hughes LE. Multiple fibroadenomas of the breast: a problem of uncertain incidence and management. *Ann R Coll Surg Engl.* 199 75(3):161-3.
- 54 Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D’Orsi C, et al. ACR appropriateness criteria palpable breast masses. *J Am Coll Radiol JACR.* 2013 Oct;10(10):742-74
- 55 Rohan TE, Miller ABA cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease.. *Int J Cancer.* 1999 82(2):191-6.
- 56 Vessey M, Yeates D Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. *Contraception.* 2007, 76(6):418-24
- 57 Charreau I, Plu-Bureau G, Bachelot A, Contesso G, Guinebretière JM, Lê MG Oral contraceptive use and risk of benign breast disease in a French case-control study of young women..*Eur J Cancer Prev.* 1993, 2(2):147-54
- 58 P F Canny , G S Berkowitz, J L Kelsey, V A LiVolsi Fibroadenoma and the use of exogenous hormones. A case-control study *Am J Epidemiology* 1988;127(3):454-61.
- 59 Yu H, Rohan TE, Cook MG, Howe GR, Miller AB. Risk factors for fibroadenoma: a case-control study in Australia. *Am J Epidemiol.* 1992, ;135(3):247–58.
- 60 Kermarrec et al., *Imagerie de la femme*, 2020 mar, 30(1), 13-22.
- 61 Expert Panel on Breast Imaging:, diFlorio-Alexander RM, Slanetz PJ, Moy L, Baron P, Didwania AD, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Imaging of Pregnant and Lactating Women. *J Am Coll Radiol JACR.* 2018(11S):S263–75.

62 Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 96(3):716–22.

63 Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Imaging Modalities and Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Am J Roentgenol.* 2013 200(2):321–8.

64 Strizek B, Jani JC, Mucyo E, De Keyzer F, Pauwels I, Ziane S, et al. Safety of MR Imaging at 1.5 T in Fetuses: A Retrospective Case-Control Study of Birth Weights and the Effects of Acoustic Noise. *Radiology.* 2015, 275(2):530–7.

65. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016,316(9):952–61

66 Nassar A, Visscher DW, Degnim AC, Frank RD, Vierkant RA, Frost M, Radisky DC, Vachon CM, Kraft RA, Hartmann LC, Ghosh K Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2015, 153(2):397-405

67 Chakhtoura Z, Laki F, Bernadet M, Cherifi I, Chiche A, Pigat N, Bernichtein S, Courtillot C, Boutillon F, Bièche I, Vacher S, Tanguy ML, Bissery A, Grouthier V, Camparo P, Foretz M, Do Cruzeiro M, Pierre R, Rakotozafy F, Tichet J, Tejedor I, Guidotti JE, Sigal-Zafrani B, Goffin V, Touraine P. Gain-of-function Prolactin Receptor Variants Are Not Associated With Breast Cancer and Multiple Fibroadenoma Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 101(11):4449-4460