



HAL
open science

Les Hamartomes mammaires : réévaluation radiologique et histologique d'une entité mal connue

Léonie Alran

► **To cite this version:**

Léonie Alran. Les Hamartomes mammaires : réévaluation radiologique et histologique d'une entité mal connue. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03323961

HAL Id: dumas-03323961

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03323961>

Submitted on 23 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Anatomie et cytologie pathologiques

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mai 2021 par

Léonie ALRAN

Née le 03 Octobre 1993 à Albi (81)

Les Hamartomes mammaires : réévaluation radiologique et histologique d'une entité mal connue

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN

Rapporteur

Monsieur le Professeur Pascal ROGER

Membres du jury

Madame le Professeur Marie-Laure NEGRIER-LEIBREICH	Présidente
Monsieur le Docteur Foucauld CHAMMING'S	Juge
Madame le Docteur Sophie AURIOL	Juge
Madame le Docteur Marion MARTY	Juge
Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN	Juge

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : Anatomie et cytologie pathologiques

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mai 2021 par

Léonie ALRAN

Née le 03 Octobre 1993 à Albi (81)

Les Hamartomes mammaires : réévaluation radiologique et histologique d'une entité mal connue

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN

Rapporteur

Monsieur le Professeur Pascal ROGER

Membres du jury

Madame le Professeur Marie-Laure NEGRIER-LEIBREICH	Présidente
Monsieur le Docteur Foucauld CHAMMING'S	Juge
Madame le Docteur Sophie AURIOL	Juge
Madame le Docteur Marion MARTY	Juge
Monsieur le Docteur Gaëtan MAC GROGAN	Juge

Table des matières

Table des illustrations	4
Liste des abréviations	5
Introduction :	6
I. Le sein normal :	6
A. Architecture :	6
B. Contingent épithélial :	8
C. Contingent stromal :	10
1. Tissu conjonctif :	10
2. Fibroblastes :	13
3. Tissu adipeux :	15
4. Cellules inflammatoires :	16
5. Nerfs et vaisseaux :	16
II. Les hamartomes mammaires	18
A. Définition :	18
B. Epidémiologie :	18
C. Clinique :	18
D. Radiologie :	19
1. Mammographie :	19
2. Échographie :	20
3. IRM :	23
E. Macroscopie :	24
F. Histologie :	25
1. Morphologie :	25
2. Immunohistochimie :	28
G. Physiopathologie :	29
Etude d'une série d'hamartomes mammaires : objectifs du travail	31
Références bibliographiques :	32
Article original :	42
Conclusion et perspectives :	66
Serment d'Hippocrate	68
Résumé en anglais	69
Résumé en français	70

Table des illustrations

Figure 1 : Dr Mac Grogan, Dr Salomon, Dr Arnould, Enseignement Post-Universitaire de pathologie mammaire : Architecture du sein normal avec arborisation du réseau galactophorique du sinus galactophore jusqu'à l'UTDL	7
Figure 2 : D'après Avagliano A et al : double assise cellulaire : épithéliale (représentée en bleu) et myoépithéliale (représentée en jaune) des canaux et lobules constituant le contingent épithélial	8
Figure 3 : Profil d'expression du récepteur à l'estrogène (A) et du récepteur à la progestérone (B) par les cellules luminales (grossissement x150)	9
Figure 4 : Sein normal en coloration HES (grossissement x30) comportant des éléments épithéliaux (lobules) situés dans le stroma mammaire	11
Figure 5 : D'après Dzięgielewska Ż et al : les différents constituants du stroma mammaire normal : fibroblastes, adipocytes, structures vasculaires, cellules immunes, matrice extra-cellulaire	12
Figure 6 : A : Lobule mammaire normal (HES, grossissement x50), B : Immunohistochimie anti-CD34 soulignant la couche de fibroblastes CD34+ du stroma intra-lobulaire, et les structures vasculaires associées aux rares fibroblastes CD34+ dans le stroma inter-lobulaire (grossissement x50)	14
Figure 7 : Mammographie (incidence oblique externe) : aspect mammographique typique d'un hamartome mammaire : masse ovale à contours circonscrits de densité partiellement graisseuse, classée BIRADS2	20
Figure 8 : Echographie : aspect échographique d'un hamartome mammaire : masse ovale à contours circonscrits, parallèle au plan cutané, isoéchogène et sans modification de l'acoustique postérieure	21
Figure 9 : Elastographie : aspect souple d'un hamartome mammaire	22
Figure 10 : A : IRM en coupe axiale, séquence T1 ; B : IRM en coupe axiale, séquence T2 : masse ovale du sein droit, à contours circonscrits, en hypersignal T1 (A) et T2 (B)	23
Figure 11 : Macroscopie d'une pièce opératoire d'hamartome mammaire : masse ovale, bien limitée à l'état frais (A) et après fixation en formol (C), de teintes blanchâtre et jaunâtre à la coupe correspondant à une association de tissu fibreux, glandulaire et adipeux	24
Figure 12 : A : Aspect histologique de la PASH en coloration HES (x120) : trousseaux de collagène hyalinisé séparés par des fentes pseudo-vasculaires soulignées par l'anticorps anti-CD34 (B)	26
Figure 13 : Hamartome mammaire colonisé par du CCIS de haut grade avec nécrose, coloration HES, grossissement x10 (A) et x150 (B)	28

Liste des abréviations

UDTL : unité terminale ducto-lobulaire

CK7 : Cytokératine 7

CK8 : Cytokératine 8

CK18 : Cytokératine 18

CK19 : Cytokératine 19

RE : Récepteur à l'estrogène

RP : Récepteur à la progestérone

RE α : Isoforme alpha du Récepteur à l'Estrogène

RE β : Isoforme bêta du Récepteur à l'Estrogène

PRA : Isoforme A du Récepteur à la Progestérone

PRB : Isoforme B du Récepteur à la Progestérone

CK5 : Cytokératine 5

CK14 : Cytokératine 14

CK17 : Cytokératine 17

HES : Hématoxyline Eosine Safran

PAS : Periodic Acid-Schiff

FGF : Fibroblasts Growth Factors

MMPs : Métalloprotéinases

AML : Actine Musculaire Lisse

CCIS : Carcinome canalaire in situ

Introduction :

I. Le sein normal :

A. Architecture :

Le sein mature contient 10 à 20 lobes, eux-mêmes constitués de 20 à 40 lobules, chaque lobule correspondant à un groupement d'acini [de 8 à 200 selon la parité (1) (2)] reposant dans un stroma spécialisé (3).

La glande mammaire est parcourue par l'arbre galactophorique (Figure 1). Une dizaine de canaux galactophoriques s'abouchent au niveau du mamelon drainant les lobes mammaires. Les canaux présentent une dilatation rétro-mamelonnaire où ils prennent le nom de sinus galactophores. Ils se divisent ensuite en canaux de plus en plus étroits jusqu'à leur unité terminale : l'unité terminale ducto-lobulaire (UTDL) (4) (5). Elle représente l'unité sécrétoire de l'arbre galactophorique, elle a été décrite par Wellings et Jensen (6). Elle comporte les canalicules extra-lobulaires et les canalicules intra-lobulaires se terminant par les acini ou canalicules terminaux, fonctionnels, surtout pendant la grossesse et la lactation. Une couche de fibres élastiques est disposée le long du système canalaire du mamelon et ce jusqu'à la portion extra-lobulaire des UTDL. En revanche, cette couche de fibres élastique est absente autour des acini (3).

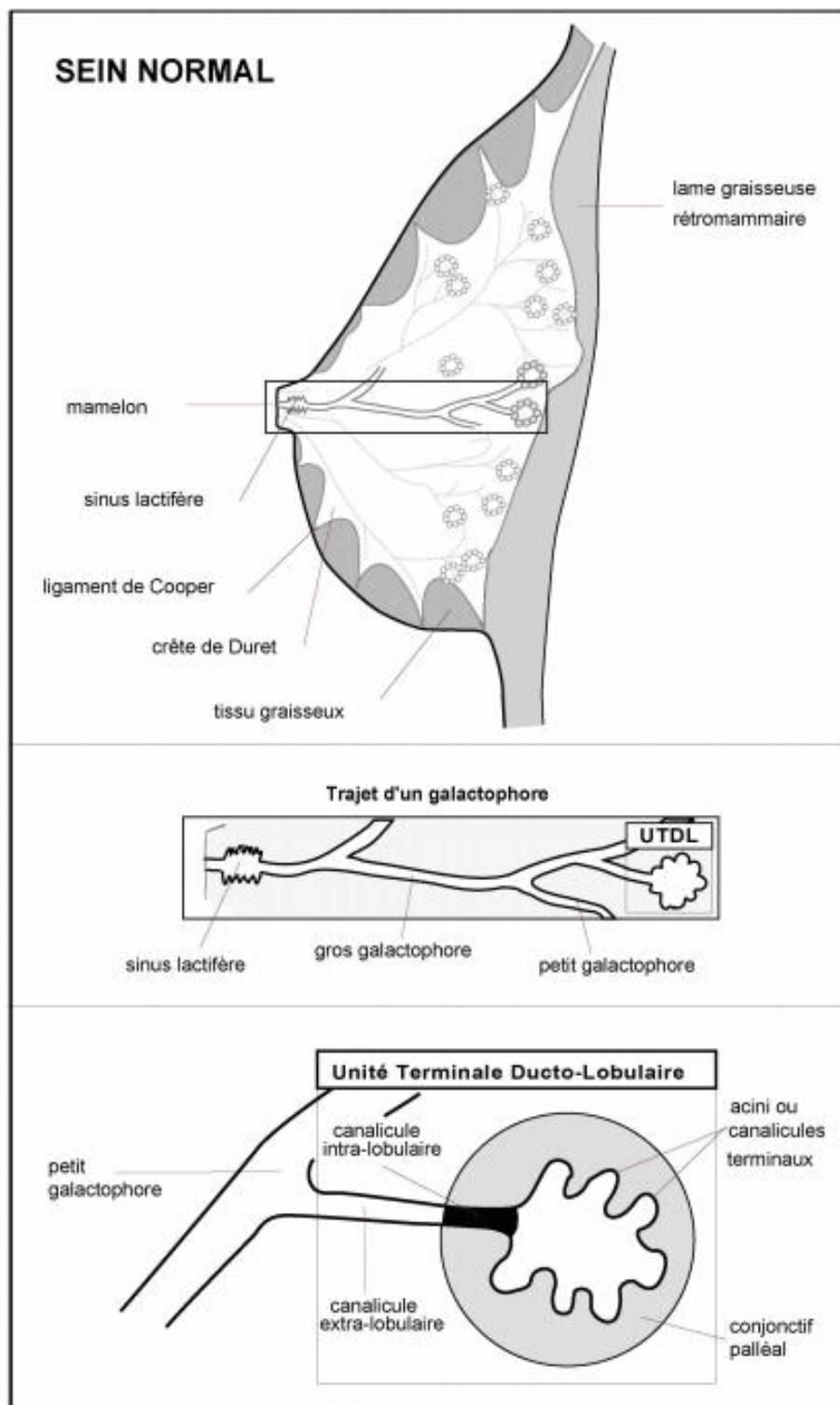


Figure 1 : Dr Mac Grogan, Dr Salomon, Dr Arnould, Enseignement Post-Universitaire de pathologie mammaire : Architecture du sein normal avec arborisation du réseau galactophorique du sinus galactophore jusqu'à l'UTDL

B. Contingent épithélial :

L'arbre galactophorique, de l'UTDL jusqu'à son abouchement dans le mamelon est constitué par une double assise cellulaire reposant sur une membrane basale (4) (5) (Figure2) : la couche interne est représentée par les cellules épithéliales (cellules luminales) et la couche externe, par les cellules myoépithéliales (cellules basales).

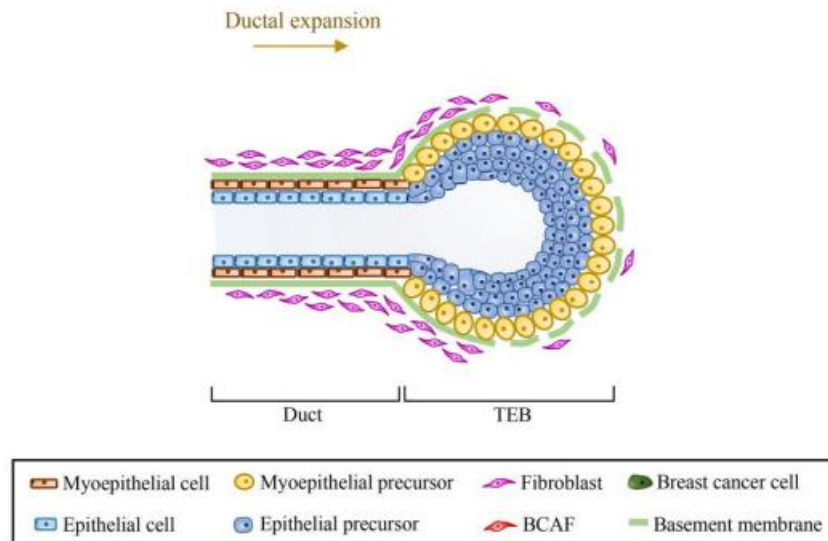


Figure 2 : D'après Avagliano A et al : double assise cellulaire : épithéliale (représentée en bleu) et myoépithéliale (représentée en jaune) des canaux et lobules constituant le contingent épithélial

Les cellules luminales (ou cellules épithéliales) ont une fonction sécrétrice. Il s'agit de cellules polarisées, cylindriques dans les gros canaux et cubiques dans les canaux de plus petit calibre et dans les acini. Leur cytoplasme est typiquement éosinophile, elles ont un noyau régulier, de forme ovale (8).

Les cellules épithéliales expriment les cytokératines de bas poids moléculaires, dont la cytokératine 7 (CK7), la cytokératine 8 (CK8), la cytokératine 18 (CK18), la cytokératine 19 (CK19) (9) (10) (11) (12).

Dans le sein mature, la couche luminaire exprime de manière nucléaire le récepteur à l'estrogène (RE) et le récepteur à la progestérone (RP) (13) (Figure 3). L'expression du RP est constante alors que celle du RE subit des variations au cours du cycle menstruel (14) (15). L'isoforme alpha du récepteur à l'estrogène (RE α) a été beaucoup plus étudié que son isoforme bêta (RE β). Toutefois, il est à noter que le RE α est exprimé uniquement dans le contingent épithélial (de manière hétérogène (16)) alors que le RE β est également exprimé par le contingent stromal, les cellules myoépithéliales et les cellules endothéliales (17) (18) (19) (20) (21). 4 à 15 % des cellules luminales expriment le RE et correspondent à des cellules isolées, dispersées dans le parenchyme mammaire et entourées par des cellules RE

négatives (22) (23). Comme celle du RE β , l'expression du RP n'a été que rarement explorée, elle est limitée au contingent épithélial (24) (25) (26) (27) (28), avec une co-expression des isoformes A et B (PRA et PRB) (29) dans approximativement 12% des cellules luminales (15).

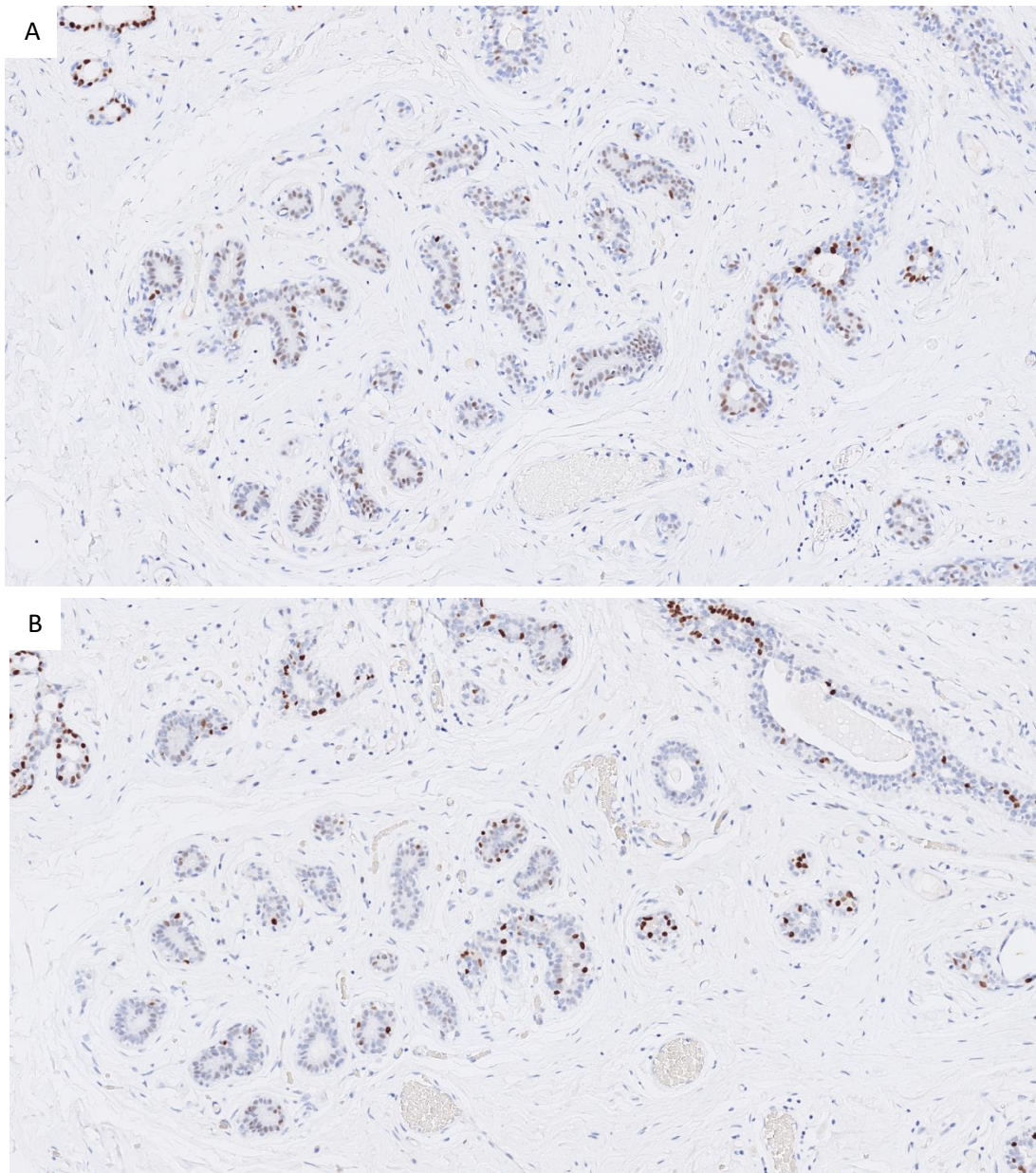


Figure 3 : Profil d'expression du récepteur à l'estrogène (A) et du récepteur à la progestérone (B) par les cellules luminales (grossissement x150)

Les cellules myoépithéliales sont situées entre les cellules luminales et la membrane basale dans laquelle elles sont ancrées. L'intégrité de l'assise myoépithéliale est assurée dans le sein normal et dans les lésions bénignes et in situ, alors que son absence est synonyme de processus infiltrant. La

morphologie des cellules myoépithéliales est variable : à peine visibles, aplaties ou épithélioïdes avec un abondant cytoplasme clarifié (8). Elles ont une fonction contractile, leur contraction assure le flux de lait pendant la lactation en augmentant la pression dans les unités excrétoires. Avec les cellules stromales, elles ont également rôle dans l'homéostasie de la membrane basale. Cette dernière constituant une véritable barrière physique entre le contingent épithélial et le contingent stromal (30).

Bien que toujours présentes, les cellules myoépithéliales sont parfois difficilement identifiables en coloration HES, l'immunohistochimie est alors d'une grande aide pour confirmer la nature bénigne ou infiltrante d'une lésion. Les cellules myoépithéliales expriment la p63 de manière nucléaire, la protéine S100, l'actine, la calponine, le CD10, et la p75 (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37). Les cellules myoépithéliales expriment également les cytokératines de haut poids moléculaire : la cytokératine 5/6 (CK5/6), la cytokératine 14 (CK14) et la cytokératine 17 (CK17) (9) (11) (10) (12) (38).

Il existe un troisième type cellulaire dispersé de manière irrégulière au sein de l'arbre galactophorique à côté de ces cellules épithéliales et myoépithéliales. Il s'agit de cellules à fonction de cellule souche capable de régénérer à la fois les cellules luminales et les cellules myoépithéliales (39) (40) (41). Elles ont été décrites pour la première fois par Lakhani et al en 1999 (42). Ces cellules expriment les cytokératines de haut poids moléculaires (CK5 et CK14) alors qu'elles n'expriment pas les autres marqueurs des cellules myoépithéliales et des cellules épithéliales.

C. Contingent stromal :

1. Tissu conjonctif :

Le réseau épithélial se situe dans le tissu stromal représentant autour de 60% du volume mammaire (Figure 4). Ce rapport contingent stromal / contingent épithélial varie à tous les stades du développement glandulaire (39).

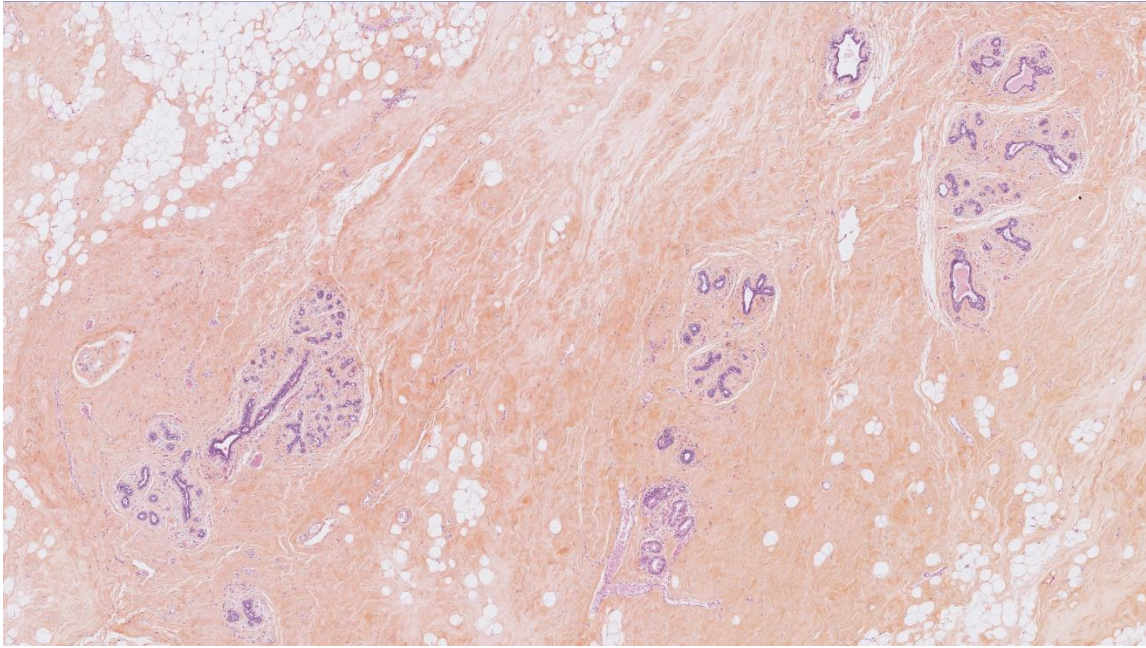


Figure 4 : Sein normal en coloration HES (grossissement x30) comportant des éléments épithéliaux (lobules) situés dans le stroma mammaire

Le stroma mammaire peut être divisé en trois grandes catégories :

- La membrane basale, hyperspécialisée, directement en contact avec le contingent épithélial
- Le stroma intra et inter-lobulaire englobant respectivement les acini et les lobules
- Le tissu conjonctif fibreux, dépourvu d'épithélium.

La membrane basale est une couche épaisse de 20 à 100 nm. Elle est synthétisée par les cellules stromales et les cellules myoépithéliales et contient de la laminine, du collagène IV, des glycoprotéines (nidogène et perlecan) (43) (44) (45) (46). Elle est organisée sous forme de deux couches : la lamina lucida et la lamina densa (47). La lamina lucida est riche en protéoglycanes et réalise un réseau de petits filaments qui attachent la lamina densa au contingent myoépithélial. Elle tient un rôle majeur dans l'ensemble de ces voies de communications (43). La membrane basale peut être mise en évidence par la coloration du Periodic Acid-Schiff (PAS) et par les anticorps anti-collagène IV et anti-laminine.

Le stroma intra-lobulaire, très riche en collagène, est directement adjacent à la membrane basale, il est épais de 10 à 100 μm et entoure les acini en formant un réseau continu de fibroblastes (dénommés « delimiting fibroblasts » par Eyden et al. en 1986 (48). Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche, relativement cellulaire. Il contient des fibroblastes, des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des structures nerveuses et des cellules immunes (lymphocytes et mastocytes) (5) (49) (50) (51) (Figure 5). Ce stroma intra-lobulaire subit au même titre que l'épithélium des variations durant le cycle menstruel (52).

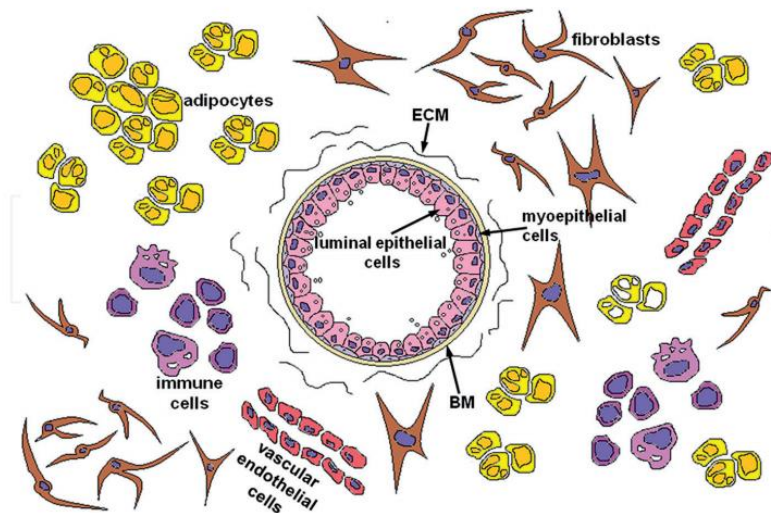


Figure 5 : D'après Dziegalewska Ż et al : les différents constituants du stroma mammaire normal : fibroblastes, adipocytes, structures vasculaires, cellules immunes, matrice extra-cellulaire

Le stroma inter-lobulaire cerne quant à lui les groupes d'acini formant les lobules. Il est peu cellulaire et contient majoritairement des fibroblastes, des adipocytes, et des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il s'agit d'un tissu richement collagénique dans lequel les fibrilles sont densément compactées et régulièrement organisées à la différence du stroma intra-lobulaire où le collagène est disposé au hasard et dépourvu de fibrilles épaisses (51). C'est pourquoi le stroma inter-lobulaire apparaît en coloration HES comme un tissu collagénique beaucoup plus dense et hyalinisé que le stroma intra-lobulaire qui est lâche (31).

Le stroma, et particulièrement le stroma intra-lobulaire, fournit au contingent épithélial le support architectural, la vascularisation sanguine, les nutriments et les défenses immunitaire dont il a besoin. Il existe des réseaux de communication entre les contingents stromal et épithélial jouant un rôle dans l'homéostasie de l'épithélium mammaire (prolifération, survie, polarité, différenciation) (50) (53). Cette communication se fait via des interactions cellule-cellule, physique et paracrine (production de messagers chimiques qui agissent sur l'épithélium). La communication cellule-cellule est rendue possible par la morphologie des fibroblastes du stroma intra-lobulaire. En effet, leur cytoplasme est atténué, ce qui crée un réseau de connections cellule-cellule (48).

Le tissu conjonctif fibreux est quasiment acellulaire, il s'agence en épaisses bandes mesurant de plusieurs millimètres à plusieurs centimètres. Il est caractérisé par l'absence de structure épithéliale. Il contient des fibroblastes, des cellules immunes et un important réseau collagène (45).

Les cellules retrouvées dans ces trois niveaux de tissu stromal participent à l'élaboration de la matrice extra-cellulaire, composant essentiel de la micro-architecture tridimensionnelle du stroma mammaire

et de sa rigidité (54) (55). La matrice extra-cellulaire peut être décrite comme un réseau de protéines interagissant avec les cellules pour former une unité fonctionnelle (45). Elle est constituée d'une majorité de collagène qui est associé à des glycoprotéines, de la fibronectine et de la tenascine (44) (45).

De manière anecdotique, il est à noter que contrairement au contingent épithélial, dans lequel la double assise épithéliale et myoépithéliale est conservée entre les espèces mammifères, la composition du contingent stromal est variable d'une espèce à l'autre (39). Le stroma mammaire murin est par exemple beaucoup plus riche en tissu adipeux que le stroma mammaire humain.

2. Fibroblastes :

Les fibroblastes représentent avec le tissu adipeux le composant principal du stroma mammaire. Il a été rapporté par Yamazaki et al. que les fibroblastes du stroma mammaire expriment le CD34 (56). Ceux-ci sont majoritairement situés dans le stroma intra-lobulaire (57). En effet, les canaux et les acini sont entourés par une couche dense de fibroblastes CD34+ (57) (Figure 6). Le stroma inter-lobulaire contient une faible proportion de fibroblastes CD34+, le CD34 soulignant principalement les cellules endothéliales des vaisseaux (57) (Figure 6). Il est à noter que le contingent épithélial n'exprime pas le CD34 (57).

Le CD34 est une glycoprotéine transmembranaire identifiée en 1984 sur les cellules souches hématopoïétiques (58). Le CD34 est également exprimé, entre autres, par les cellules endothéliales et les cellules mésenchymateuses de différents organes y compris le sein. Des études menées sur les cellules hématopoïétiques ont suggéré que le CD34 aurait un rôle dans l'adhésion cellulaire, la régulation de la transduction du signal et la cicatrisation (59) (60). Les fibroblastes CD34+ ont également un rôle de cellules présentatrices de l'antigène et pourraient jouer un rôle dans la réponse de l'hôte aux dommages tissulaires (61) (56). Les fibroblastes CD34+ ont également un rôle dans la synthèse de la matrice extra-cellulaire (61) (62).

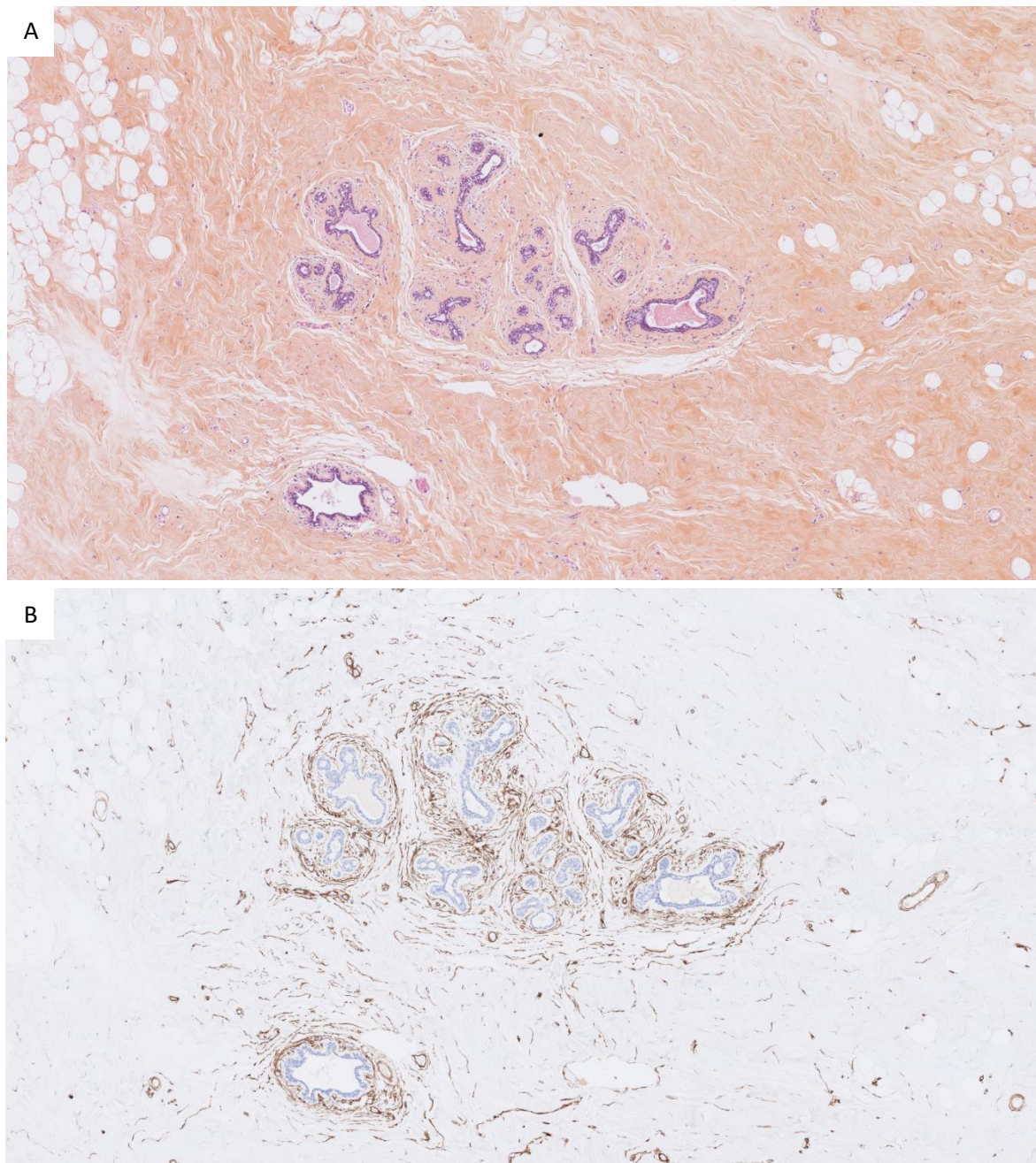


Figure 6 : A : Lobule mammaire normal (HES, grossissement x50), B : Immunohistochimie anti-CD34 soulignant la couche de fibroblastes CD34+ du stroma intra-lobulaire, et les structures vasculaires associées aux rares fibroblastes CD34+ dans le stroma inter-lobulaire (grossissement x50)

Dans le sein normal mature, les fibroblastes sont des cellules relativement quiescentes, proliférant lentement et produisant seulement la quantité nécessaire de protéines constituant la matrice extracellulaire et de métalloprotéinases pour assurer le maintien de l'intégrité de celle-ci (55). A contrario, pendant la mammogénèse les fibroblastes sortent de leur état de quiescence et produisent des facteurs de croissance et de protéases.

D'après plusieurs études, il existe deux populations de fibroblastes dans le stroma mammaire : les fibroblastes lobulaires et les fibroblastes inter-lobulaires (63) (64), chacun capable de modifications épigénétiques différentes sur le contingent épithélial normal selon leur proximité par rapport à ce dernier (64). Morsing et al. ont montré dans leur travail de 2016 que les fibroblastes intra-lobulaires enveloppant l'UTDL expriment fortement le CD105 et faiblement le CD26 (63) : fibroblastes CD105^{high}/CD26^{low}. Leur fonction s'apparente principalement à une fonction de cellule souche (63) (39) (7) :

- Soutien de la croissance et de l'arborisation du réseau galactophore, via la sécrétion de facteurs de croissance, et notamment du Fibroblasts Growth Factors, FGF : FGF2 tient un rôle dans l'élongation du réseau alors que FGF10 est impliqué dans son arborisation (65).
- Production des protéines de la matrice extra-cellulaire (collagène, protéoglycanes, élastine, intégrine, fibronectine) en association avec les autres cellules stromales comme mentionné plus haut,
- Production d'enzymes de remodelage de la matrice : les métalloprotéinases (MMPs) (66).

A contrario, les fibroblastes inter-lobulaires connaissent un haut niveau d'expression du CD26 et un faible niveau d'expression du CD105 : fibroblastes CD105^{low}/CD26^{high}. Ces fibroblastes ont une fonction différente des fibroblastes intra-lobulaires et forment une barrière entre les capillaires sanguins et le contingent épithélium dans laquelle les stimuli épithéliotropes issus de la circulation sanguine doivent passer (63).

Plusieurs travaux ont montré que les fibroblastes isolés en stroma tumoral (cancer-associated fibroblasts, CAFs) perdent de l'expression du CD34 (62) (67) (68) (57). La perte de l'expression du CD34 est associée à l'acquisition de l'expression de la sous-unité alpha de l'actine musculaire lisse (α -AML) (69) (70). Pour rappel, le CD34 est également détecté dans les cellules endothéliales et dans les musculaires des parois vasculaires. Toutefois, les mécanismes conduisant à cette modification immunophénotypique sont encore loin d'être élucidés.

3. Tissu adipeux :

Les adipocytes sont avec les fibroblastes le type cellulaire le plus représenté dans le stroma mammaire. Le tissu adipeux mammaire comporte des adipocytes matures, des pré-adipocytes et des cellules souches dérivées du tissu adipeux. Le tissu adipeux sécrète des facteurs solubles (adipokines) et contribue grandement à la composition de la matrice extra-cellulaire (71). Il crée un micro-environnement spécifique pour la matrice extra-cellulaire et constitue une source de triglycérides et

d'éléments biologiquement actifs et donc une véritable source d'énergie (39). Les adipocytes jouent un rôle dans la régulation du développement mammaire pendant la vie embryonnaire et après la naissance. Ils sont impliqués dans l'élongation et l'arborisation du réseau galactophore et dans le maintien de l'architecture et du bon fonctionnement de l'épithélium mammaire. Ces effets sont rendus possibles via un contact cellulaire direct avec les cellules épithéliales et par un effet paracrine induit par la sécrétion des adipokines (72). Les adipokines sont un groupe de molécules biologiquement actives : facteurs de croissance (arborisation du réseau galactophore), leptine et adiponectine (modification du pool de cellules souches mammaires), chémérine (régulation de la lactogénèse) (39).

Les adipocytes peuvent être impliqués dans la survenue et la progression d'un processus invasif. En effet, Orecchioni et al (73) ont prouvé qu'il existe dans le tissu adipeux humain normal des progéniteurs de cellules endothéliales CD45- CD34+ CD31+ CD13- CCRL2+ capables de générer des cellules endothéliales matures et des capillaires sanguins. Par ailleurs, le tissu adipeux mammaire est très sensible aux stimulations environnementales. En cas d'obésité, les adipocytes deviennent hypertrophiques entraînant une hypoxie et une inflammation (74) conduisant les adipocytes à se différencier en myofibroblastes (75). La matrice extra-cellulaire devient alors plus rigide induisant prolifération incontrôlée du contingent épithélial via l'activation d'une cascade moléculaire (76) (49).

4. Cellules inflammatoires :

Le stroma mammaire, particulièrement intra-lobulaire, contient plusieurs types de cellules inflammatoires : macrophages, mastocytes, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. La présence et la proportion de chaque famille de cellules inflammatoires varient selon le cycle menstruel. Comme les autres cellules stromales, les cellules inflammatoires sont impliquées dans la morphogénèse de la glande mammaire (77) en interagissant avec les cellules épithéliales (55) (78) grâce à des facteurs paracrines sécrétés par les lymphocytes Th2 et les macrophages (IL-4, IL-10, and TNF α), et via leur interaction avec les constituants de la matrice extra-cellulaire (39) (79) (80).

5. Nerfs et vaisseaux :

La vascularisation artérielle du sein est dérivée des artères : thoracique interne, axillaire et intercostales. Il existe d'importantes variations inter-individuelles dans la contribution de ces différents réseaux vasculaires, et la symétrie droite/gauche n'est pas nécessairement respectée (81). Chez la plupart des individus, ce sont des branches de l'artère thoracique interne, l'artère mammaire

interne, qui assure la plus grande partie de l'irrigation sanguine du sein. La distribution du réseau veineux est encore plus variable et suit globalement le réseau artériel.

Les capillaires sanguins ont des parois fines et sont en contact étroit avec les acini. Leurs cellules endothéliales forment une barrière semi-perméable qui facilite l'apport en oxygène, l'élimination du dioxyde de carbone et le transfert de macro-molécules et de solutés nécessaires au métabolisme cellulaire. La perméabilité du réseau vasculaire permet également l'apport en glucose et en acide aminés essentiels à la lactation. Les cellules endothéliales sont impliquées dans la réponse immunitaire. L'exposition à un agent pathogène active premièrement la matrice extra-cellulaire et les cellules immunes physiologiquement présentes dans le stroma mammaire qui sécrètent des médiateurs de l'inflammation comme les cytokines. Celles-ci activent à leur tour les cellules endothéliales qui augmentent la perméabilité vasculaire et l'afflux de neutrophiles nécessaires pour limiter les dommages tissulaires extra-vasculaires (82).

Le stroma mammaire contient également des capillaires lymphatiques. Le drainage lymphatique du sein est plus complexe que celui des autres organes car il résulte de deux systèmes différents : un superficiel, cutané, et un profond qui suit l'arbre galactophorique et la vascularisation sanguine au sein du stroma intra-lobulaire pour rejoindre le plexus sous-aréolaire (83) puis les ganglions lymphatiques régionaux. La majorité du drainage lymphatique (75%) s'effectue vers la région axillaire et les nœuds axillaires, le reste du drainage s'effectue vers les nœuds mammaires internes. Des ganglions lymphatiques intra-mammaires sont présents chez environ 30% des femmes (84).

L'innervation de la glande mammaire suit les trajets vasculaires. Les nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon. L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.

II. Les hamartomes mammaires

A. Définition :

Les hamartomes sont définis comme des tumeurs bénignes. Ce sont des formations nodulaires faites de proportions variables des constituants histologiques normaux du parenchyme de l'organe dans lequel ils se développent. Ils peuvent survenir dans plusieurs organes comme le poumon, la peau, le sein.

Les hamartomes mammaires font partie des tumeurs fibro-épithéliales du sein au même titre que les adénofibromes et les tumeurs phyllodes. Ils ont été décrits pour la première fois par Hogeman et Ostberg (85) en 1968. Arrigoni est le premier à avoir utilisé le terme hamartome en 1971 (86). Ils étaient auparavant dénommés « adénolipomes » ou « fibroadénolipomes ». Leur reconnaissance dans l'OMS date de 1981 (87). Le terme hamartome myoïde regroupe les rares cas comportant du tissu musculaire lisse, il a été introduit par Davies et Riddell en 1973 (88).

B. Epidémiologie :

Les hamartomes représentent moins de 5% des tumeurs mammaires bénignes selon les chiffres de l'OMS 2019 (89) et 4.8% des tumeurs bénignes du sein selon Charpin et al (90). Leur incidence selon les travaux publiés varie entre 0,1% et 0,7% (91) (90) (92). Cependant, leur fréquence serait sous-estimée (90) (93) (91). Les hamartomes mammaires sont le plus souvent diagnostiqués chez la femme au cours de la cinquième décennie selon l'OMS (89) (94), alors que selon les publications, l'âge de survenue peut varier entre 40 et 50 ans (90) (4) (91) (95) (96). De rares cas ont été décrits chez l'homme, dont le premier cas a été rapporté par Ravakhah et al. en 2001 (97).

C. Clinique :

Bien que des cas d'hamartomes géants aient été rapportés (98) (99) (100) (101), ils mesurent le plus souvent entre 2 et 5 cm (96). Les hamartomes peuvent se présenter comme des masses mammaires palpables (102) (95), mais ils peuvent également être asymptomatiques et être découverts de manière fortuite lors d'examens d'imagerie. Le nombre d'hamartomes découverts de manière fortuite augmente avec le dépistage organisé du cancer du sein et la facilité d'accès à la biopsie mammaire.

Les hamartomes relèvent habituellement d'une abstention thérapeutique. Cependant une exérèse chirurgicale simple est souhaitable lorsqu'ils deviennent symptomatiques ou lorsque le diagnostic

n'est pas évident (103) (104). La plupart des études publiées ne décrit pas de récurrence (91) (90) (105) (106). Les récurrences sont rares (93) (107) (108), il s'agirait de cas d'exérèse incomplète.

D. Radiologie :

1. Mammographie :

En mammographie, les hamartomes sont typiquement décrits comme des masses bien limitées, de forme ronde ou ovale de densité graisseuse (93) (109). Ils sont classiquement de densité hétérogène (hypo- et hyperdenses) selon la proportion de tissu fibreux et adipeux qu'ils comportent (110) (Figure 7). La présence d'opacités nodulaires hyperdenses au sein de densités graisseuses hypodenses réalise l'aspect typique de « tranche de salami » (111) (112) (110). Lorsque les hamartomes sont riches en tissu fibreux, leur densité devient homogène (hyperdense), le diagnostic différentiel avec d'autres masses solides bénignes devient alors délicat. Ils sont entourés par une fine pseudo-capsule radio-opaque ou radio-transparente (113) (respectivement 12,5% et 81,3% de la série de Park (112)). La pseudo-capsule correspond à du tissu mammaire normal déplacé par la croissance de type « pushing » de l'hamartome (114) (109).

Helvie et al. en 1992, ont rapporté dans leur travail que ces aspects mammographiques peuvent être absents dans les cas d'hamartomes de petite taille, rendant leur diagnostic radiographique plus difficile (115). Ces données sont confirmées par Daya et al en 1994 (93).

Des cas de présentations mammographique atypiques sont aussi rapportés dans la littérature : absence de traduction (93), contours partiellement masqués (108) (116), aspect d'asymétrie plutôt que de masse (117), présence de macro- et de microcalcifications (118), et même, aspect évocateur de lésion maligne (94).

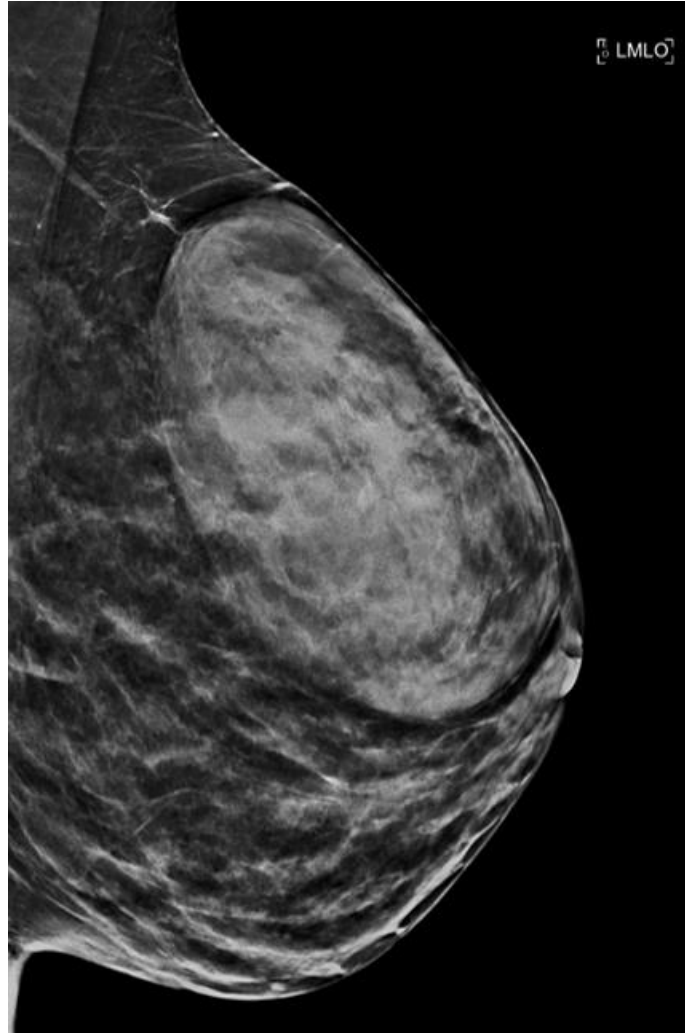


Figure 7 : Mammographie (incidence oblique externe) : aspect mammographique typique d'un hamartome mammaire : masse ovale à contours circonscrits de densité partiellement grasseuse, classée BIRADS2

2. Échographie :

Les aspects échographiques des hamartomes mammaires sont variés. Certains auteurs considèrent même que l'intérêt de l'échographie est limité pour le diagnostic ; l'aspect des hamartomes étant trop variable en échographie (119) (111).

Les hamartomes mammaires se présentent en échographie comme des masses de morphologie bénigne (111) (120). Ils sont, la plupart du temps, décrits comme des masses solides, bien limitées, de forme ovale et disposées parallèlement au plan cutané (111) (93) (112) (Figure 8). La majorité des études menées sur l'aspect échographique des hamartomes mammaires décrivent une échostructure hétérogène (hypo- et hyper-échogénicité) (110) : 88% des hamartomes rapportés par Park et al. en 2003 (112). En revanche, 86% des cas de la série publiée par Georgian-Smith et al. présentaient une

échostructure homogène, hypoéchogène (121). Finalement, l'échostructure interne des hamartomes mammaires dépend de leur composition (quantité variable de tissu fibreux, adipeux et épithélial) expliquant ainsi l'association de zones hypo- et hyperéchogènes (112).

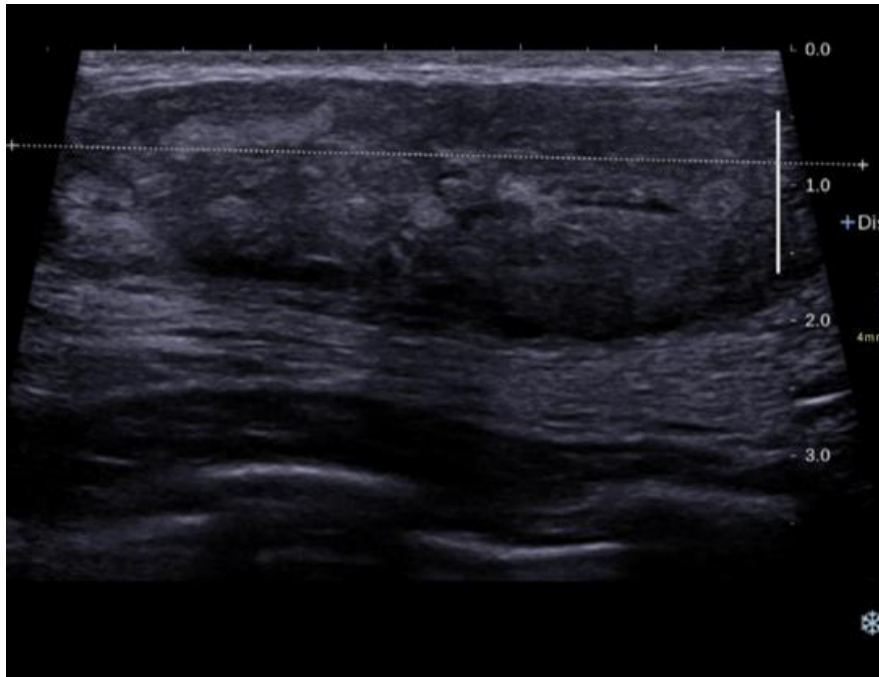


Figure 8 : Echographie : aspect échographique d'un hamartome mammaire : masse ovale à contours circonscrits, parallèle au plan cutané, isoéchogène et sans modification de l'acoustique postérieure

Un halo, entre la masse et le parenchyme mammaire sous-jacent, est également décrit en échographie. Sa fréquence est variable selon les séries publiées : de 43% dans la série de Chao et al. (120) à 94% dans la série de Georgian-Smith et al (121). L'échogénicité de ce halo est variable : il peut être hyperéchogène (Tse et al (95), Georgian-Smith et al (121), 7 cas / 12 rapportés par Park et al (112)) ou hypoéchogène (5 cas /12 rapportés par Park et al (112)). Pour rappel, les hamartomes ne possèdent pas de véritable capsule. Lorsqu'il est hyperéchogène, le halo visualisé en échographie, correspond à du parenchyme mammaire comprimé par leur croissance de type « pushing » (121) (112) (114) (109) ; alors que lorsqu'il est anéchogène, il correspondrait à du tissu adipeux situé à l'interface entre le tissu sain et l'hamartome (120).

La littérature rapporte quelques cas d'hamartomes de forme irrégulière (121) (108), aux contours indistincts (122), micro-lobulés (123), ou des aspects kystiques (122) (116) (93). De rares cas ont également une morphologie faisant évoquer une lésion maligne (104).

Les modifications de l'acoustique postérieure décrites dans la littérature sont variables. Park et al (112) décrivent un renforcement postérieur pour 10 cas / 13 (77%), une atténuation pour 1 cas /13 (8%) et une association de renforcement et d'atténuation pour 2 cas / 13. Comparativement, Adler et al rapportent une atténuation postérieure pour 5 cas /10, un renforcement postérieur pour 1 cas / 10 et une association de renforcement et d'atténuation pour 1 cas / 10. Inversement, d'autres équipes ne mettent pas en évidence de modification de l'acoustique dans leurs travaux : 71% (10/14) de la série de Chao et al (120), et 83% pour Georgian-Smith et al (121).

L'échographie en mode doppler ne met pas en évidence d'hypervascularisation (110) (124).

Les données à propos de l'élastographie des hamartomes mammaires sont peu nombreuses. Il est admis que leur dureté dépend des proportions de tissus adipeux, glandulaire et fibreux qu'ils contiennent (110) (114), les tissus fibreux et glandulaire étant plus rigides que le tissu adipeux (125). La dureté des hamartomes mammaires a été étudiée pour la première fois par Park et al. en 2003 (112), la molesse en élastographie étant en faveur de leur nature bénigne (126) (127) (Figure 9).

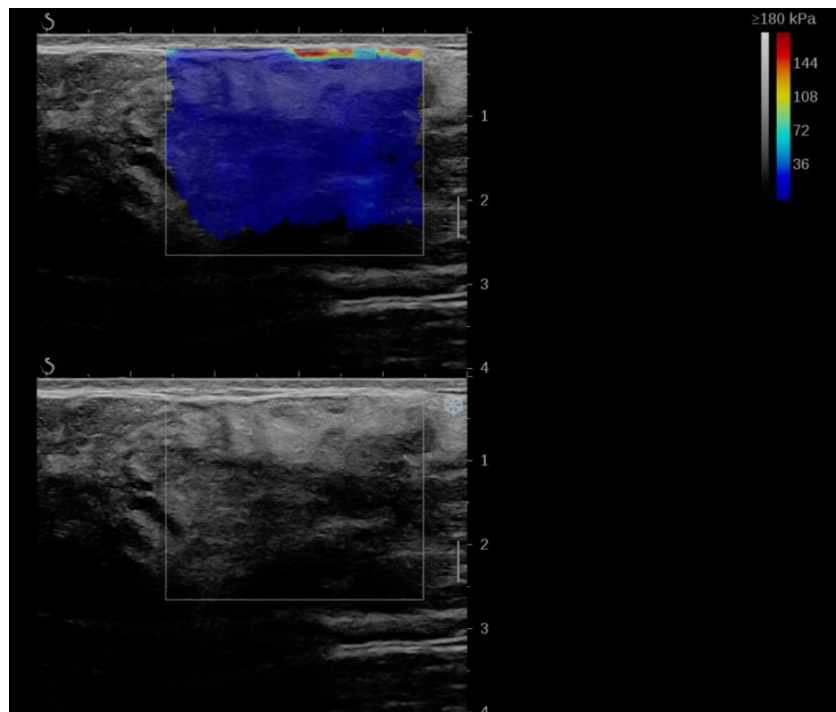


Figure 9 : Elastographie : aspect souple d'un hamartome mammaire

3. IRM :

L'IRM mammaire n'est pas indiquée pour faire le diagnostic d'hamartome mammaire. Toutefois, les hamartomes peuvent être découverts de manière fortuite sur IRM mammaire.

En séquence T1 et T2, ils correspondent à des masses bien limitées, de forme ovale, à contours circonscrits, contenant des signaux hétérogènes, reflétant la présence de différents types de tissus : adipeux, fibreux et glandulaire et une fine capsule (110). La composante graisseuse apparaît en hypersignal en séquences T1 et T2 (Figure 10), elle est saturée en séquence de saturation de graisse.

Après injection de produit de contraste, le rehaussement est progressif, hétérogène, sans cinétique péjorative, réalisant une courbe de rehaussement de type I (110) (95). Toutefois, de rares cas-report publiés dans la littérature rapportent un rehaussement précoce et un lavage progressif faisant suspecter une lésion de nature maligne (108).

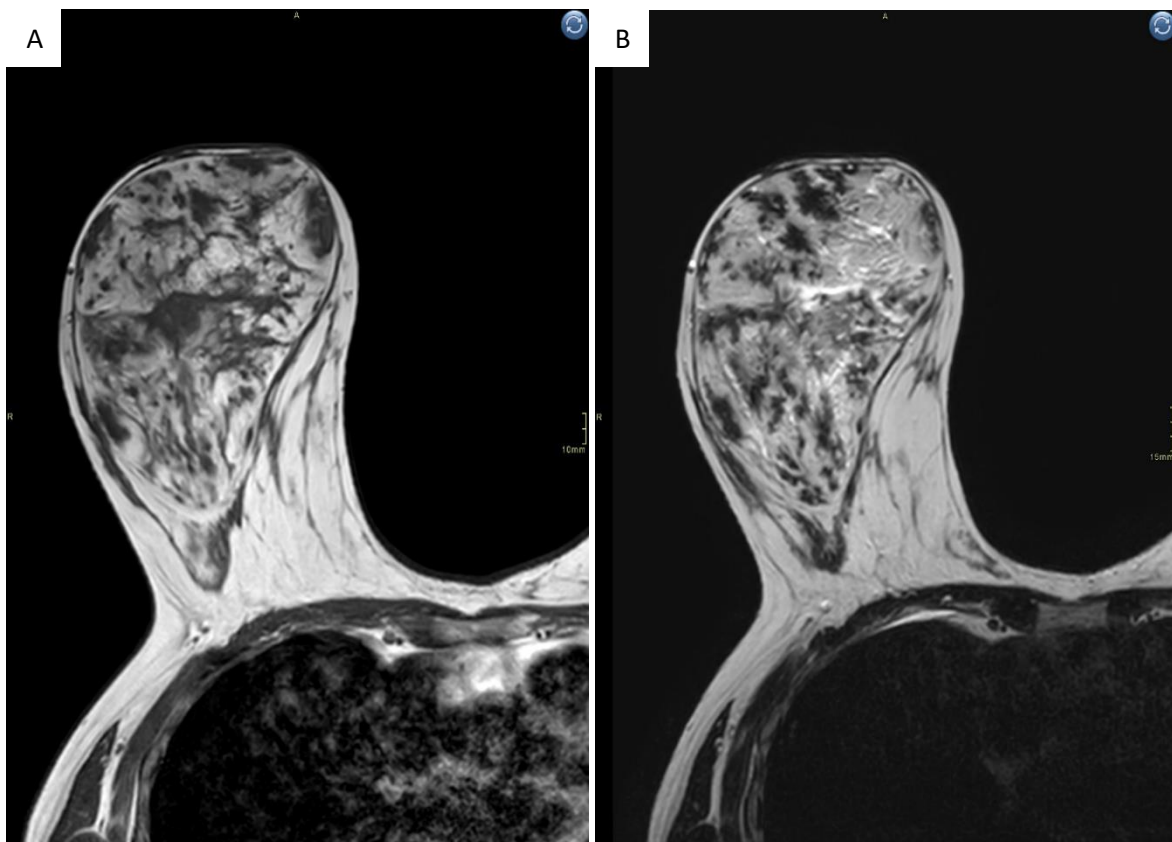


Figure 10 : A : IRM en coupe axiale, séquence T1 ; B : IRM en coupe axiale, séquence T2 : masse ovale du sein droit, à contours circonscrits, en hypersignal T1 (A) et T2 (B)

E. Macroscopie :

A l'examen macroscopique, les hamartomes correspondent à des masses ovales, bien limitées, de consistance molle à ferme. A la coupe, d'après l'OMS, ils ressemblent à du tissu mammaire normal (87) de teinte jaunâtre à blanchâtre correspondant à des proportions variables de tissu fibreux et adipeux (Figure 11). Ces mêmes aspects ont également été rapportés par Tse et al. sur leurs 24 cas de pièce opératoire d'hamartomes (95). Des zones kystiques peuvent être visibles comme mentionnées dans le case-report de Murat et al. en 2007 (117).

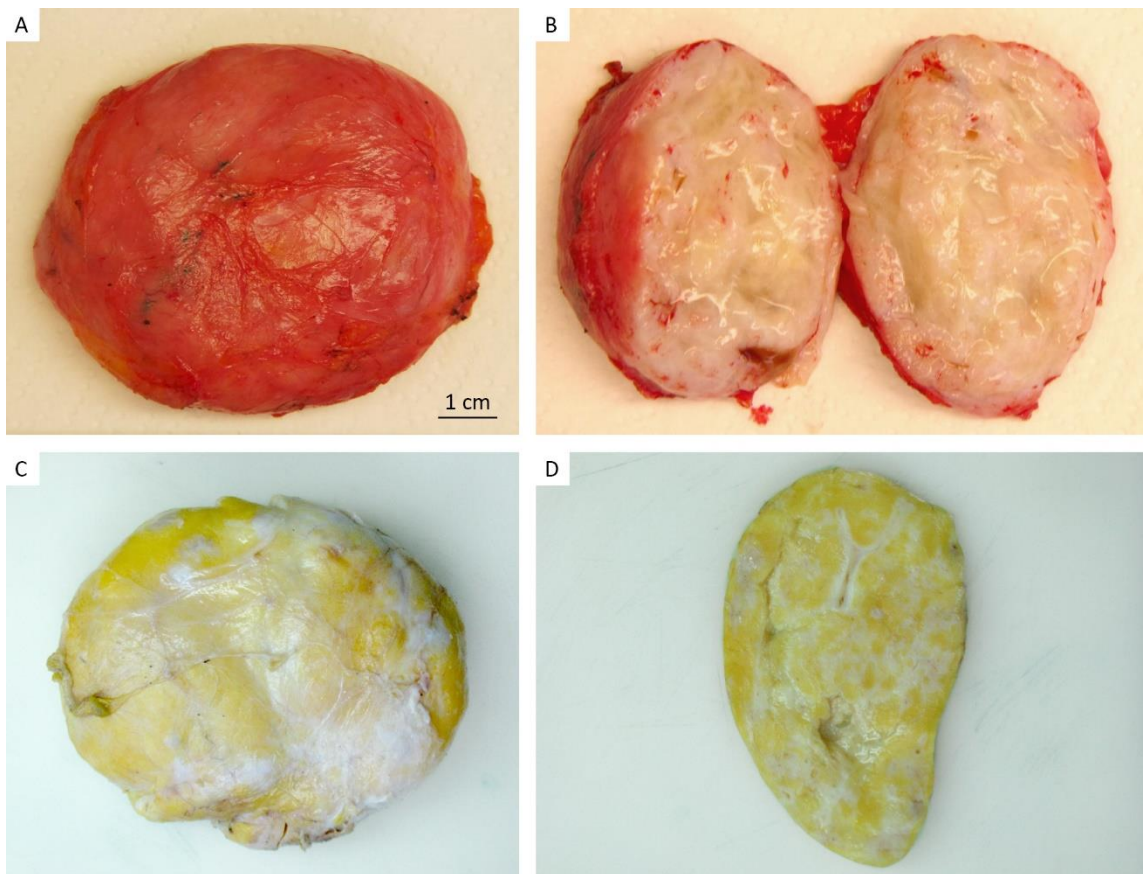


Figure 11 : Macroscopie d'une pièce opératoire d'hamartome mammaire : masse ovale, bien limitée à l'état frais (A) et après fixation en formol (C), de teintes blanchâtre et jaunâtre à la coupe correspondant à une association de tissu fibreux, glandulaire et adipeux

F. Histologie :

1. Morphologie :

Les données de la littérature sur les hamartomes mammaires sont peu nombreuses et correspondent principalement à des case-reports. La plus importante série publiée, Fisher et al. (91) date de 1992 et comportait 41 cas. Cette entité est donc souvent méconnue par les pathologistes et cela peut engendrer des diagnostics erronés, d'adénofibrome notamment, comme soulignée par Sevim et al (94).

Contrairement aux autres tumeurs fibro-épithéliales du sein, il n'existe pas de signe histologique spécifique aux hamartomes mammaires. Ils sont constitués des mêmes composants que le tissu mammaire normal et renferment en quantité variable du tissu fibreux, du tissu adipeux et des canaux et lobules normaux. De ce fait, le diagnostic d'hamartome peut facilement être raté. Les conclusions « tissu mammaire normal » ou « biopsie non contributive » ne sont pourtant pas appropriées dans un contexte de masse cliniquement ou radiologiquement objectivable (pourvu que le prélèvement soit intra-lésionnel) (93). La corrélation clinico-radio-histologique a donc une place primordiale dans la démarche diagnostique notamment sur prélèvement biopsique (95).

Le stroma des hamartomes mammaires comporte des modifications décrites par plusieurs auteurs. En effet, celui-ci a un aspect fibreux, dense, hyalin entre les lobules et s'infiltré au sein de ceux-ci pour remplacer le stroma intra-lobulaire normal d'aspect plus lâche. Cette caractéristique est rapportée par les principales séries publiées d'hamartomes mammaires (91) (90) (93) (95). Visible dès le faible grossissement, la présence de tissu fibreux épais et dense doit alerter le pathologiste et lui faire envisager le diagnostic d'hamartome.

Comme mentionné dans leur définition, le stroma des hamartomes contient également du tissu adipeux (90) (91) (93) (95). La proportion de tissu adipeux est variable, le plus souvent entre 10 et 20% du volume lésionnel, mais elle peut atteindre 70% (90) ou 90% (95).

Certaines séries rapportent la forte prévalence d'hyperplasie pseudo-angiomateuse du stroma (PASH) au sein des hamartomes mammaires (102) (128) (94) (95). Cette lésion a été rapportée pour la première fois par Fisher et al (91). Dans la série de cette équipe, 71% des cas d'hamartomes comportent des lésions de PASH. Sa prévalence dans les autres séries publiées est plus faible et varie autour de 15-30%. Ce signe histologique pourrait s'il était connu des pathologistes redresser le diagnostic. La PASH a initialement été décrite en 1986 par Vuitch et al (129). Il s'agit d'une lésion pseudo-vasculaire constituée de trousseaux de collagène hyalinisé séparés par un réseau de fentes anastomotiques bordées de cellules aplaties endothéliiformes, simulant des fentes vasculaires vides dépourvues de globules rouges (Figure 12A). Les marqueurs vasculaires (CD31 et ERG) sont négatifs.

En revanche, les cellules bordant les fentes expriment le CD34 (Figure 12B) et la vimentine et correspondent à des fibroblastes.

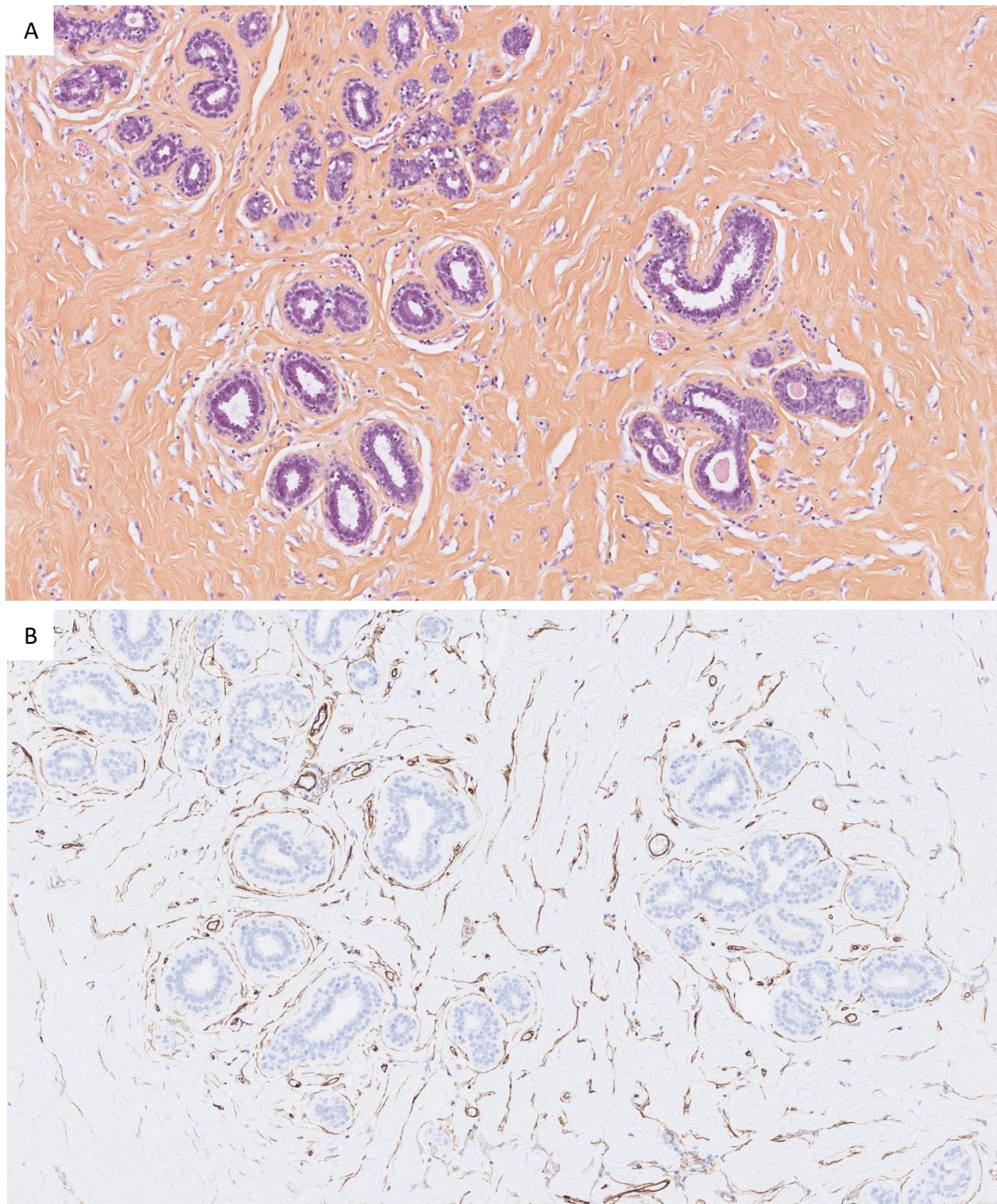


Figure 12 : A : Aspect histologique de la PASH en coloration HES (x120) : trousseaux de collagène hyalinisé séparés par des fentes pseudo-vasculaires soulignées par l'anticorps anti-CD34 (B)

Le contingent épithélial peut contenir des modifications à type de métaplasie cylindrique simple, hyperplasie canalaire simple, kyste ou métaplasie apocrine. 40% des cas de la série de Tse et al (95) publiée en 2002 comportaient de l'hyperplasie canalaire simple, contre 27% des cas dans la série de Wahner-Roedler et al (116). Des remaniements kystiques sont fréquemment visibles dans les hamartomes mammaires, ils sont présents dans 20% des cas de la cohorte de Chiacchio et al (128) et dans 32% des cas de celle de Tse et al (95).

Les hamartomes peuvent contenir du tissu musculaire lisse comme cela a été décrit dans certaines publications (130) (131) (132), ils prennent le nom d'hamartome myoïde. Ces derniers peuvent parfois contenir de la métaplasie cartilagineuse (133) (130) (134).

La littérature décrit des cas d'hamartomes comportant du carcinome canalaire in situ (CCIS) (135) (136) (137) (Figure 13), du carcinome infiltrant de type non spécifique (138) et du carcinome lobulaire infiltrant (139) (103) (140) (141) (142).

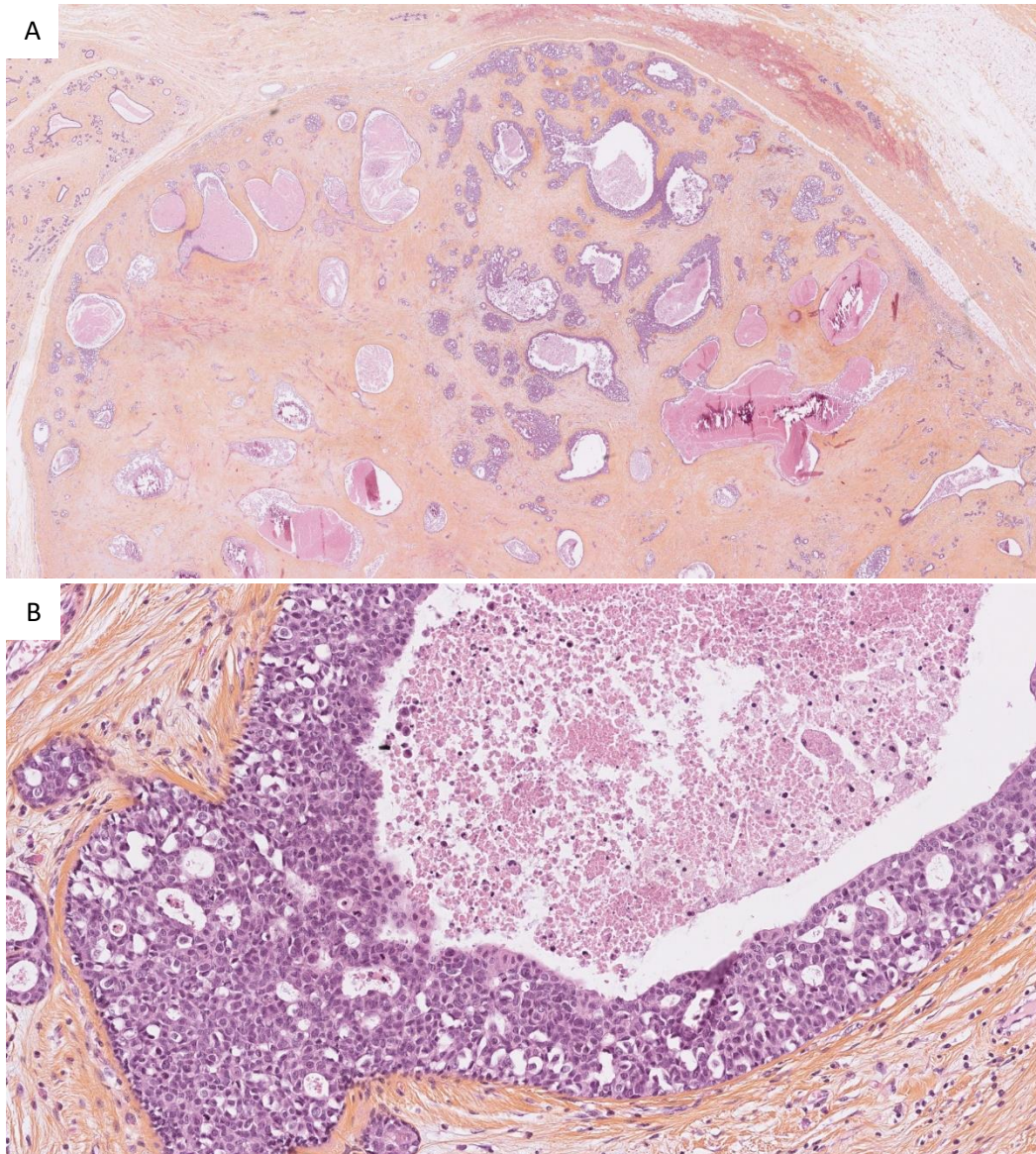


Figure 13 : Hamartome mammaire colonisé par du CCIS de haut grade avec nécrose, coloration HES, grossissement x10 (A) et x150 (B)

2. Immunohistochimie :

De rares publications rapportent des données immunohistochimiques réalisées sur les hamartomes mammaires. Elles ont été répertoriées par Sevim et al. en 2013 (94). Il s'agit le plus souvent d'études immunohistochimiques réalisées au sein de case-reports.

Le contingent épithélial exprime les marqueurs épithéliaux et les récepteurs hormonaux (RE α et RP) (102) (128) (91) alors que les cellules stromales expriment la vimentine et de manière variable selon les études le RE et le RP. Certaines équipes rapportent une positivité des deux marqueurs (RE et RP) (102), d'autres, une négativité (91) (128). Enfin, dans certains travaux, les cellules stromales

exprimaient le RE alors qu'elles n'exprimaient pas le RP (143) et inversement (144). L'expression du CD34 n'est que peu étudiée, parfois rapportée comme positive (108) (94) sur la métaplasie musculaire lisse, au même titre que l'AML et la desmine (143) (91) (130). En revanche le profil d'expression du CD34 sur les fibroblastes constituant le stroma hamartomateux n'est à notre connaissance rapporté dans aucune étude publiée à ce jour.

Pour rappel, la littérature rapporte que dans le parenchyme mammaire normal, le contingent épithélial exprime le RE α , le RE β et le RP alors que le contingent stromal exprime seulement le RE β . Les cellules épithéliales des adénofibromes et des tumeurs phyllodes expriment le RE α et le RE β alors que les cellules stromales expriment seulement le RE β (145) (31). Le RP est, quant à lui, positif de manière nucléaire dans les cellules stromales des adénofibromes et des tumeurs phyllodes (24) alors qu'il est négatif dans les cellules épithéliales dans adénofibromes (24). Par ailleurs, les cellules stromales des adénofibromes expriment de manière variable le CD34, les fibroblastes CD34+ sont alors disposés de manière uniforme dans le stroma, sans qu'il n'existe de prédilection et de renforcement de marquage autour des vaisseaux et des acini (62). Celui-ci est également exprimé par les cellules stromales des tumeurs phyllodes bénignes (en revanche, son expression diminue dans les tumeurs phyllodes borderline et dans les sarcomes phyllodes) (146) (147) (67).

G. Physiopathologie :

La physiopathologie des hamartomes reste mal comprise. Deux principales thèses s'affrontent : processus dysgénétique/malformatif versus véritable processus néoplasique. Certaines équipes suggèrent que l'aspect histologique et le profil immunohistochimique des hamartomes résultent probablement plus d'un processus malformatif que d'un véritable processus néoplasique (102). Cette thèse étant appuyée par le fait que des hamartomes surviennent parfois de manière syndromique comme chez les patients atteints du syndrome de Cowden (148). Or, les hamartomes apparaissent le plus souvent de manière sporadique. De rares travaux moléculaires ont été menés à leur propos supportant la thèse néoplasique. Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies clonales. Rohen et al. ont rapporté des altérations du bras long du chromosome 12 impliquant la région MAR (Multiple Aberration Region). D'autres tumeurs bénignes comme les léiomyomes utérins, les lipomes et les adénomes pléomorphes des glandes salivaires comportent des anomalies dans cette région MAR du bras long du chromosome 12 (149). Panagopoulos et al. (150) ont également mis en évidence des anomalies du chromosome 12 conduisant à un réarrangement de *HMGA2*, comme cela est décrit dans de nombreuses tumeurs conjonctives. Les deux équipes ont, pour conclure leur travail, avancé l'hypothèse selon laquelle les hamartomes résulteraient d'une mutation d'une cellule

mésenchymateuse capable de se différencier en cellule stromale ou en adipocyte. Dietrich et al. (151) ont quant à eux montré une délétion du bras court du chromosome 3 (p13p14) et une trisomie 18 sur les 2 cas d'hamartomes qu'ils ont analysé. Une translocation sur le bras long du chromosome 6 impliquant *HMGY1* a été décrite par Dal Cin et al (152). Des cas ayant été décrits au cours ou au décours d'une grossesse, d'autres publications évoquent plutôt une influence hormonale (128) (102) (143).

Etude d'une série d'hamartomes mammaires : objectifs du travail

Par ce travail, nous avons voulu mieux connaître et caractériser cette entité mal connue que représentent les hamartomes mammaires.

Nous avons tenté de mettre en évidence des signes radiologiques devant faire évoquer le diagnostic d'hamartome mammaire.

Nous avons également essayé de découvrir des signes histologiques et immunohistochimiques spécifiques afin de les différencier du sein normal et des autres tumeurs fibro-épithéliales (adénofibromes et tumeurs phyllodes) du sein qui constituent les principaux diagnostics différentiels des hamartomes mammaires.

Références bibliographiques :

1. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol.* juin 1986;10(6):382-93.
2. Russo J, Gusterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, van Zwieten MJ. Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* mars 1990;62(3):244-78.
3. Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR. Problems in breast pathology. *Major Probl Pathol.* 1979;11:i-xvi, 1-466.
4. Jena MK, Jaswal S, Kumar S, Mohanty AK. Molecular mechanism of mammary gland involution: An update. *Dev Biol.* 15 janv 2019;445(2):145-55.
5. Pellacani D, Tan S, Lefort S, Eaves CJ. Transcriptional regulation of normal human mammary cell heterogeneity and its perturbation in breast cancer. *EMBO J.* 15 juill 2019;38(14):e100330.
6. Wellings SR, Jensen HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst.* mai 1973;50(5):1111-8.
7. Avagliano A, Fiume G, Ruocco MR, Martucci N, Vecchio E, Insabato L, et al. Influence of Fibroblasts on Mammary Gland Development, Breast Cancer Microenvironment Remodeling, and Cancer Cell Dissemination. *Cancers.* 26 juin 2020;12(6).
8. Mills SE, éditeur. *Histology for pathologists: includes online access for fully searchable text and image bank.* 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. 1331 p.
9. Böcker W, Bier B, Freytag G, Brömmelkamp B, Jarasch ED, Edel G, et al. An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part I: Normal breast and benign proliferative lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;421(4):315-22.
10. Jarasch ED, Nagle RB, Kaufmann M, Maurer C, Böcker WJ. Differential diagnosis of benign epithelial proliferations and carcinomas of the breast using antibodies to cytokeratins. *Hum Pathol.* mars 1988;19(3):276-89.
11. Heatley M, Maxwell P, Whiteside C, Toner P. Cytokeratin intermediate filament expression in benign and malignant breast disease. *J Clin Pathol.* janv 1995;48(1):26-32.
12. Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, Bell J, Blamey RW, Robertson JFR, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol.* juin 2004;203(2):661-71.
13. Ricketts D, Turnbull L, Ryall G, Bakhshi R, Rawson NS, Gazet JC, et al. Estrogen and progesterone receptors in the normal female breast. *Cancer Res.* 1 avr 1991;51(7):1817-22.
14. Khan SA, Rogers MA, Obando JA, Tamsen A. Estrogen receptor expression of benign breast epithelium and its association with breast cancer. *Cancer Res.* 15 févr 1994;54(4):993-7.
15. Williams G, Anderson E, Howell A, Watson R, Coyne J, Roberts SA, et al. Oral contraceptive (OCP) use increases proliferation and decreases oestrogen receptor content of epithelial cells in the normal human breast. *Int J Cancer.* 10 mai 1991;48(2):206-10.

16. Shoker BS, Jarvis C, Sibson DR, Walker C, Sloane JP. Oestrogen receptor expression in the normal and pre-cancerous breast. *J Pathol.* juill 1999;188(3):237-44.
17. Speirs V, Skliris GP, Burdall SE, Carder PJ. Distinct expression patterns of ER alpha and ER beta in normal human mammary gland. *J Clin Pathol.* mai 2002;55(5):371-4.
18. Skliris GP, Carder PJ, Lansdown MR, Speirs V. Immunohistochemical detection of ERbeta in breast cancer: towards more detailed receptor profiling? *Br J Cancer.* 20 avr 2001;84(8):1095-8.
19. Palmieri C, Saji S, Sakaguchi H, Cheng G, Sunters A, O'Hare MJ, et al. The expression of oestrogen receptor (ER)-beta and its variants, but not ERalpha, in adult human mammary fibroblasts. *J Mol Endocrinol.* août 2004;33(1):35-50.
20. Shaaban AM, O'Neill PA, Davies MPA, Sibson R, West CR, Smith PH, et al. Declining estrogen receptor-beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *Am J Surg Pathol.* déc 2003;27(12):1502-12.
21. Younes M, Honma N. Estrogen receptor β . *Arch Pathol Lab Med.* janv 2011;135(1):63-6.
22. Petersen OW, Høyer PE, van Deurs B. Frequency and distribution of estrogen receptor-positive cells in normal, nonlactating human breast tissue. *Cancer Res.* 1 nov 1987;47(21):5748-51.
23. Clarke RB, Howell A, Potten CS, Anderson E. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res.* 15 nov 1997;57(22):4987-91.
24. Rao BR, Meyer JS, Fry CG. Most cystosarcoma phyllodes and fibroadenomas have progesterone receptor but lack estrogen receptor: stromal localization of progesterone receptor. *Cancer.* 15 avr 1981;47(8):2016-21.
25. Shaw JA, Udokang K, Mosquera J-M, Chauhan H, Jones JL, Walker RA. Oestrogen receptors alpha and beta differ in normal human breast and breast carcinomas. *J Pathol.* déc 2002;198(4):450-7.
26. Grimm SL, Seagroves TN, Kabotyanski EB, Hovey RC, Vonderhaar BK, Lydon JP, et al. Disruption of steroid and prolactin receptor patterning in the mammary gland correlates with a block in lobuloalveolar development. *Mol Endocrinol Baltim Md.* déc 2002;16(12):2675-91.
27. Shyamala G, Chou Y-C, Louie SG, Guzman RC, Smith GH, Nandi S. Cellular expression of estrogen and progesterone receptors in mammary glands: regulation by hormones, development and aging. *J Steroid Biochem Mol Biol.* févr 2002;80(2):137-48.
28. Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 24 juin 2012;357(1-2):4-17.
29. Mote PA, Balleine RL, McGowan EM, Clarke CL. Colocalization of progesterone receptors A and B by dual immunofluorescent histochemistry in human endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1999;84(8):2963-71.
30. Guo X, Wu Y, Hathaway HJ, Hartley RS. Microenvironmental control of the breast cancer cell cycle. *Anat Rec Hoboken NJ* 2007. avr 2012;295(4):553-62.
31. Hoda SA, Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2020.

32. Yaziji H, Gown AM, Sneige N. Detection of stromal invasion in breast cancer: the myoepithelial markers. *Adv Anat Pathol.* mars 2000;7(2):100-9.
33. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macrì E, Rizzo A, Viale G, et al. p63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol.* août 2001;25(8):1054-60.
34. Moritani S, Kushima R, Sugihara H, Bamba M, Kobayashi TK, Hattori T. Availability of CD10 immunohistochemistry as a marker of breast myoepithelial cells on paraffin sections. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* avr 2002;15(4):397-405.
35. Yeh I-T, Mies C. Application of immunohistochemistry to breast lesions. *Arch Pathol Lab Med.* mars 2008;132(3):349-58.
36. Bhargava R, Dabbs DJ. Use of immunohistochemistry in diagnosis of breast epithelial lesions. *Adv Anat Pathol.* mars 2007;14(2):93-107.
37. Popnikolov NK, Cavone SM, Schultz PM, Garcia FU. Diagnostic utility of p75 neurotrophin receptor (p75NTR) as a marker of breast myoepithelial cells. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* déc 2005;18(12):1535-41.
38. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 août 2004;10(16):5367-74.
39. Dziegielewska Ż, Gajewska M. Stromal-Epithelial Interactions during Mammary Gland Development. In: T. Valarmathi M, éditeur. *Stromal Cells - Structure, Function, and Therapeutic Implications* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/stromal-cells-structure-function-and-therapeutic-implications/stromal-epithelial-interactions-during-mammary-gland-development>
40. Makarem M, Spike BT, Dravis C, Kannan N, Wahl GM, Eaves CJ. Stem cells and the developing mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* juin 2013;18(2):209-19.
41. Böcker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* juin 2002;82(6):737-46.
42. Lakhani SR, Chaggar R, Davies S, Jones C, Collins N, Odel C, et al. Genetic alterations in « normal » luminal and myoepithelial cells of the breast. *J Pathol.* déc 1999;189(4):496-503.
43. Conklin MW, Keely PJ. Why the stroma matters in breast cancer: insights into breast cancer patient outcomes through the examination of stromal biomarkers. *Cell Adhes Migr.* juin 2012;6(3):249-60.
44. Kass L, Erler JT, Dembo M, Weaver VM. Mammary epithelial cell: influence of extracellular matrix composition and organization during development and tumorigenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(11):1987-94.
45. Maller O, Martinson H, Schedin P. Extracellular matrix composition reveals complex and dynamic stromal-epithelial interactions in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* sept 2010;15(3):301-18.

46. Kaushik S, Pickup MW, Weaver VM. From transformation to metastasis: deconstructing the extracellular matrix in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* déc 2016;35(4):655-67.
47. Farquhar MG. The Glomerular Basement Membrane A Selective Macromolecular Filter. In: Hay ED, éditeur. *Cell Biology of Extracellular Matrix* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1991 [cité 19 févr 2021]. p. 365-418. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-3770-0_12
48. Eyden BP, Watson RJ, Harris M, Howell A. Intralobular stromal fibroblasts in the resting human mammary gland: ultrastructural properties and intercellular relationships. *J Submicrosc Cytol.* avr 1986;18(2):397-408.
49. Wolfson B, Zhang Y, Gernapudi R, Duru N, Yao Y, Lo P-K, et al. A High-Fat Diet Promotes Mammary Gland Myofibroblast Differentiation through MicroRNA 140 Downregulation. *Mol Cell Biol.* 15 févr 2017;37(4).
50. Polyak K, Kalluri R. The role of the microenvironment in mammary gland development and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* nov 2010;2(11):a003244.
51. Atherton AJ, Warburton MJ, O'Hare MJ, Monaghan P, Schuppan D, Gusterson BA. Differential expression of type XIV collagen/undulin by human mammary gland intralobular and interlobular fibroblasts. *Cell Tissue Res.* 12 févr 1998;291(3):507-11.
52. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol.* juill 1981;104(1):23-34.
53. Weigand A, Boos AM, Tasbihi K, Beier JP, Dalton PD, Schrauder M, et al. Selective isolation and characterization of primary cells from normal breast and tumors reveal plasticity of adipose derived stem cells. *Breast Cancer Res BCR.* 12 mars 2016;18(1):32.
54. Inman JL, Robertson C, Mott JD, Bissell MJ. Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Dev Camb Engl.* 15 mars 2015;142(6):1028-42.
55. Unsworth A, Anderson R, Britt K. Stromal fibroblasts and the immune microenvironment: partners in mammary gland biology and pathology? *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* juill 2014;19(2):169-82.
56. Yamazaki K, Eyden BP. Ultrastructural and immunohistochemical observations on intralobular fibroblasts of human breast, with observations on the CD34 antigen. *J Submicrosc Cytol Pathol.* juill 1995;27(3):309-23.
57. Catteau X, Simon P, Vanhaeverbeek M, Noël J-C. Variable stromal periductular expression of CD34 and smooth muscle actin (SMA) in intraductal carcinoma of the breast. *PLoS One.* 2013;8(3):e57773.
58. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol Baltim Md* 1950. juill 1984;133(1):157-65.
59. Healy L, May G, Gale K, Grosveld F, Greaves M, Enver T. The stem cell antigen CD34 functions as a regulator of hemopoietic cell adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 déc 1995;92(26):12240-4.

60. Nielsen JS, McNagny KM. CD34 is a key regulator of hematopoietic stem cell trafficking to bone marrow and mast cell progenitor trafficking in the periphery. *Microcirc N Y N* 1994. août 2009;16(6):487-96.
61. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med Camb Mass*. nov 1994;1(1):71-81.
62. Barth PJ, Ebrahimsade S, Ramaswamy A, Moll R. CD34+ fibrocytes in invasive ductal carcinoma, ductal carcinoma in situ, and benign breast lesions. *Virchows Arch*. mars 2002;440(3):298-303.
63. Morsing M, Klitgaard MC, Jafari A, Villadsen R, Kassem M, Petersen OW, et al. Evidence of two distinct functionally specialized fibroblast lineages in breast stroma. *Breast Cancer Res BCR*. 3 nov 2016;18(1):108.
64. Fleming JM, Long EL, Ginsburg E, Gerscovich D, Meltzer PS, Vonderhaar BK. Interlobular and intralobular mammary stroma: genotype may not reflect phenotype. *BMC Cell Biol*. 18 août 2008;9:46.
65. Zhang X, Qiao G, Lu P. Modulation of fibroblast growth factor signaling is essential for mammary epithelial morphogenesis. *PLoS One*. 2014;9(4):e92735.
66. Wang X, Sun L, Maffini MV, Soto A, Sonnenschein C, Kaplan DL. A complex 3D human tissue culture system based on mammary stromal cells and silk scaffolds for modeling breast morphogenesis and function. *Biomaterials*. mai 2010;31(14):3920-9.
67. Cîmpean AM, Raica M, Narița D. Diagnostic significance of the immunoexpression of CD34 and smooth muscle cell actin in benign and malignant tumors of the breast. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2005;46(2):123-9.
68. Chauhan H, Abraham A, Phillips JRA, Pringle JH, Walker RA, Jones JL. There is more than one kind of myofibroblast: analysis of CD34 expression in benign, in situ, and invasive breast lesions. *J Clin Pathol*. avr 2003;56(4):271-6.
69. Galland S, Stamenkovic I. Mesenchymal stromal cells in cancer: a review of their immunomodulatory functions and dual effects on tumor progression. *J Pathol*. avr 2020;250(5):555-72.
70. Westhoff CC, Jank P, Jacke CO, Albert U-S, Ebrahimsade S, Barth PJ, et al. Prognostic relevance of the loss of stromal CD34 positive fibroblasts in invasive lobular carcinoma of the breast. *Virchows Arch*. nov 2020;477(5):717-24.
71. Fletcher SJ, Sacca PA, Pistone-Creydt M, Coló FA, Serra MF, Santino FE, et al. Human breast adipose tissue: characterization of factors that change during tumor progression in human breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. déc 2017;36(1):26.
72. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*. déc 2006;27(7):762-78.
73. Orecchioni S, Gregato G, Martin-Padura I, Reggiani F, Braidotti P, Mancuso P, et al. Complementary populations of human adipose CD34+ progenitor cells promote growth, angiogenesis, and metastasis of breast cancer. *Cancer Res*. 1 oct 2013;73(19):5880-91.

74. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, Du B, Gravaghi C, Yantiss RK, et al. Obesity Is Associated with Inflammation and Elevated Aromatase Expression in the Mouse Mammary Gland. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. mars 2011;4(3):329-46.
75. Pessin JE, Kwon H. How Does High-Fat Diet Induce Adipose Tissue Fibrosis? *J Investig Med*. 1 déc 2012;60(8):1147-50.
76. Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer*. avr 2013;13(4):246-57.
77. Gouon-Evans V, Rothenberg ME, Pollard JW. Postnatal mammary gland development requires macrophages and eosinophils. *Dev Camb Engl*. juin 2000;127(11):2269-82.
78. Need EF, Atashgaran V, Ingman WV, Dasari P. Hormonal Regulation of the Immune Microenvironment in the Mammary Gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. juill 2014;19(2):229-39.
79. Khaled WT, Read EKC, Nicholson SE, Baxter FO, Brennan AJ, Came PJ, et al. The IL-4/IL-13/Stat6 signalling pathway promotes luminal mammary epithelial cell development. *Development*. 27 juin 2007;134(15):2739-50.
80. Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 févr 2002;168(3):1087-94.
81. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol*. 1977;9(1):71-85.
82. Ryman VE, Packiriswamy N, Sordillo LM. Role of endothelial cells in bovine mammary gland health and disease. *Anim Health Res Rev*. déc 2015;16(2):135-49.
83. Baum M, Roberts J. Diseases of the breast. Third edition. C. D Haagensen. 265 × 190mm. Pp. 1050+xiii. Illustrated in black and white and colour. 1986. Eastbourne: Holt-Saunders Ltd. £95.00. *Br J Surg*. nov 1986;73(11):945-945.
84. Egan RL, McSweeney MB. Intramammary lymph nodes. *Cancer*. 15 mai 1983;51(10):1838-42.
85. Hogeman KE, Ostberg G. Three cases of postlactational breast tumour of a peculiar type. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1968;73(2):169-76.
86. Arrigoni MG, Dockerty MB, Judd ES. The identification and treatment of mammary hamartoma. *Surg Gynecol Obstet*. oct 1971;133(4):577-82.
87. Scarff RW, éditeur. Histological typing of breast tumours. 2. ed. Geneva: WHO; 1981. 29 p. ((International histological classification of tumours).
88. Davis JD, Riddell RH. Muscular hamartomas of the breast. *J Pathol*. nov 1973;111(3):209-11.
89. Tse G, Koo JS, Thike AA. Hamartoma. In: WHO classification of Breast Tumours. 5th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2019. p. 166-7.
90. Charpin C, Mathoulin MP, Andrac L, Barberis J, Boulat J, Sarradour B, et al. Reappraisal of breast hamartomas. A morphological study of 41 cases. *Pathol Res Pract*. avr 1994;190(4):362-71.

91. Fisher CJ, Hanby AM, Robinson L, Millis RR. Mammary hamartoma--a review of 35 cases. *Histopathology*. févr 1992;20(2):99-106.
92. Linell F, Ostberg G, Söderström J, Andersson I, Hildell J, Ljungqvist U. Breast hamartomas. An important entity in mammary pathology. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 23 août 1979;383(3):253-64.
93. Daya D, Trus T, D'Souza TJ, Minuk T, Yemen B. Hamartoma of the breast, an underrecognized breast lesion. A clinicopathologic and radiographic study of 25 cases. *Am J Clin Pathol*. juin 1995;103(6):685-9.
94. Sevim Y, Kocaay A, Eker T, Celasin H, Karabork A, Erden E, et al. Breast hamartoma: a clinicopathologic analysis of 27 cases and a literature review. *Clinics*. 12 août 2014;69(8):515-23.
95. Tse GMK, Law BKB, Ma TKF, Chan ABW, Pang L-M, Chu WCW, et al. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. déc 2002;55(12):951-4.
96. Türkyılmaz Z, Aydın T, Yılmaz R, Önder S, Özkurt E, Tükenmez M, et al. Our 20-Year Institutional Experience with Surgical Approach for Breast Hamartomas. *Eur J Breast Health*. juill 2019;15(3):171-5.
97. Ravakhah K, Javadi N, Simms R. Hamartoma of the breast in a man: first case report. *Breast J*. août 2001;7(4):266-8.
98. Ghaedi Y, Howlett D. Giant left breast hamartoma in a 45-year-old woman. *BMJ Case Rep*. 30 sept 2018;2018.
99. Mahmoud W, El Ansari W, Hassan S, Alatasi S, Almerekhi H, Junejo K. Giant mammary hamartoma in a middle aged female. Case report and review of literature of the last 15 years. *Int J Surg Case Rep*. 2 déc 2020;78:145-50.
100. Sanal HT, Ersoz N, Altinel O, Unal E, Can C. Giant hamartoma of the breast. *Breast J*. févr 2006;12(1):84-5.
101. Wang Z, He J. Giant breast hamartoma in a 41-year-old female: A case report and literature review. *Oncol Lett*. déc 2015;10(6):3719-21.
102. Herbert M, Sandbank J, Liokumovich P, Yanai O, Pappo I, Karni T, et al. Breast hamartomas: clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. *Histopathology*. juill 2002;41(1):30-4.
103. Coyne J, Hobbs FM, Boggis C, Harland R. Lobular carcinoma in a mammary hamartoma. *J Clin Pathol*. oct 1992;45(10):936-7.
104. Anani PA, Hessler C. Breast hamartoma with invasive ductal carcinoma. Report of two cases and review of the literature. *Pathol Res Pract*. déc 1996;192(12):1187-94.
105. Jones MW, Norris HJ, Wargotz ES. Hamartomas of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. juill 1991;173(1):54-6.
106. Gogas J, Markopoulos C, Gogas H, Skandalakis P, Kontzoglou K, Stavridou A. Hamartomas of the breast. *Am Surg*. juin 1994;60(6):447-50.

107. Chang HL, Lerwill MF, Goldstein AM. Breast hamartomas in adolescent females. *Breast J.* oct 2009;15(5):515-20.
108. Ko M-S, Jung WS, Cha ES, Choi HJ. A rare case of recurrent myoid hamartoma mimicking malignancy: imaging appearances. *Korean J Radiol.* déc 2010;11(6):683-6.
109. Hessler C, Schnyder P, Ozzello L. Hamartoma of the breast: diagnostic observation of 16 cases. *Radiology.* janv 1978;126(1):95-8.
110. Presazzi A, Di Giulio G, Calliada F. Breast hamartoma: ultrasound, elastosonographic, and mammographic features. Mini pictorial essay. *J Ultrasound.* déc 2015;18(4):373-7.
111. Black J, Metcalf C, Wylie EJ. Ultrasonography of breast hamartomas. *Australas Radiol.* nov 1996;40(4):412-5.
112. Park SY, Oh KK, Kim E-K, Son EJ, Chung WH. Sonographic findings of breast hamartoma: emphasis on compressibility. *Yonsei Med J.* 30 oct 2003;44(5):847-54.
113. Farrokh D, Hashemi J, Ansari-pour E. Breast hamartoma: mammographic findings. *Iran J Radiol Q J Publ Iran Radiol Soc.* déc 2011;8(4):258-60.
114. Masciadri N, Ferranti C. Benign breast lesions: Ultrasound. *J Ultrasound.* juin 2011;14(2):55-65.
115. Helvie MA, Adler DD, Rebner M, Oberman HA. Breast hamartomas: variable mammographic appearance. *Radiology.* févr 1989;170(2):417-21.
116. Wahner-Roedler DL, Sebo TJ, Gisvold JJ. Hamartomas of the breast: clinical, radiologic, and pathologic manifestations. *Breast J.* avr 2001;7(2):101-5.
117. Murat A, Ozdemir H, Yildirim H, Poyraz AK, Ozercan R. Hamartoma of the breast. *Australas Radiol.* oct 2007;51 Spec No.:B37-39.
118. Mester J, Simmons RM, Vazquez MF, Rosenblatt R. In situ and infiltrating ductal carcinoma arising in a breast hamartoma. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2000;175(1):64-6.
119. Adler DD, Jeffries DO, Helvie MA. Sonographic features of breast hamartomas. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* févr 1990;9(2):85-90.
120. Chao T-C, Chao H-H, Chen M-F. Sonographic features of breast hamartomas. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* avr 2007;26(4):447-52; quiz 453.
121. Georgian-Smith D, Kricun B, McKee G, Yeh E, Rafferty EA, D'Alessandro HA, et al. The mammary hamartoma: appreciation of additional imaging characteristics. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* oct 2004;23(10):1267-73.
122. Mohamed A. Breast hamartoma: Unusual radiological presentation. *Radiol Case Rep.* déc 2020;15(12):2714-7.
123. Murugesan JR, Joglekar S, Valerio D, Bradley S, Clark D, Jibril JA. Myoid hamartoma of the breast: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer.* oct 2006;7(4):345-6.

124. Liu G, Wang ZL, Zhang MK, He Y, Liu Y. Breast hamartoma: Ultrasound, elastosonographic, and contrast-enhanced ultrasound features. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(4):864-70.
125. Zhou J, Zhou C, Zhan W, Jia X, Dong Y, Yang Z. Elastography ultrasound for breast lesions: fat-to-lesion strain ratio vs gland-to-lesion strain ratio. *Eur Radiol.* déc 2014;24(12):3171-7.
126. Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* janv 1998;170(1):109-14.
127. Chao TC, Lo YF, Chen SC, Chen MF. Prospective sonographic study of 3093 breast tumors. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* mai 1999;18(5):363-70; quiz 371-2.
128. Chiacchio R, Panico L, D'Antonio A, Delrio P, Bifano D, Avallone M, et al. Mammary hamartomas: an immunohistochemical study of ten cases. *Pathol Res Pract.* 1999;195(4):231-6.
129. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol.* févr 1986;17(2):185-91.
130. Hayashi H, Ito T, Matsushita K, Kitamura H, Kanisawa M. Mammary hamartoma: immunohistochemical study of two adenolipomas and one variant with cartilage, smooth muscle and myoepithelial proliferation. *Pathol Int.* janv 1996;46(1):60-5.
131. Nangia A, Patiri K, Pujani M, Sehgal S. Bilateral myoid hamartoma of breast: an exceptionally rare lesion. *Breast Dis.* 1 janv 2013;34(2):77-80.
132. Daroca PJ, Reed RJ, Love GL, Kraus SD. Myoid hamartomas of the breast. *Hum Pathol.* mars 1985;16(3):212-9.
133. Khoo JJ, Alwi R-I, Abd-Rahman I. Myoid hamartoma of breast with chondroid metaplasia: a case report. *Malays J Pathol.* juin 2009;31(1):77-80.
134. Oberman HA. Hamartomas and hamartoma variants of the breast. *Semin Diagn Pathol.* mai 1989;6(2):135-45.
135. Komaki K, Funagayama M, Saitoh T, Maeda Y, Hayashi T, Kanematsu M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast arising in encapsulated mammary hamartoma ; A case report. *J Med Investig JMI.* 2020;67(3.4):368-71.
136. Ruiz-Tovar J, Reguero-Callejas ME, Aláez AB, Ramiro C, Rojo R, Collado MV, et al. Infiltrating ductal carcinoma and ductal carcinoma in situ associated with mammary hamartoma. *Breast J.* août 2006;12(4):368-70.
137. Tse GMK, Law BKB, Pang LM, Cheung HS. Ductal carcinoma in situ arising in mammary hamartoma. *J Clin Pathol.* juill 2002;55(7):541-2.
138. Kemp TL, Kilgore MR, Javid SH. Invasive ductal carcinoma arising within a large mammary hamartoma. *Breast J.* avr 2015;21(2):196-7.
139. Baron M, Ladonne J-M, Gravier A, Picquenot J-M, Berry M. Invasive lobular carcinoma in a breast hamartoma. *Breast J.* juin 2003;9(3):246-8.
140. Lambert J, Jerjir N, Casselman J, Steyaert L. Invasive lobular carcinoma arising in a hamartoma of the breast: a case report. *Clin Breast Cancer.* févr 2015;15(1):e63-66.

141. Lee EH, Wylie EJ, Bourke AG, Bastiaan De Boer W. Invasive ductal carcinoma arising in a breast hamartoma: two case reports and a review of the literature. *Clin Radiol.* janv 2003;58(1):80-3.
142. Baer L, Rogers SC, Farrelly P, Tornos C, Sweeney K. The First Case of HER2+ Invasive Ductal Carcinoma Arising From a Breast Hamartoma and Literature Review. *J Natl Med Assoc.* Spring 2017;109(1):55-9.
143. Amir RA, Sheikh SS. Breast hamartoma: A report of 14 cases of an under-recognized and under-reported entity. *Int J Surg Case Rep.* 2016;22:1-4.
144. Giani C, D'Amore E, Delarue JC, Mouriessse H, May-Levin F, Sancho-Garnier H, et al. Estrogen and progesterone receptors in benign breast tumors and lesions: relationship with histological and cytological features. *Int J Cancer.* 15 janv 1986;37(1):7-10.
145. Sapino A, Bosco M, Cassoni P, Castellano I, Arisio R, Cserni G, et al. Estrogen receptor-beta is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* avr 2006;19(4):599-606.
146. Aranda FI, Laforga JB, López JI. Phyllodes tumor of the breast. An immunohistochemical study of 28 cases with special attention to the role of myofibroblasts. *Pathol Res Pract.* mai 1994;190(5):474-81.
147. Noronha Y, Raza A, Hutchins B, Chase D, Garberoglio C, Chu P, et al. CD34, CD117, and Ki-67 expression in phyllodes tumor of the breast: an immunohistochemical study of 33 cases. *Int J Surg Pathol.* avr 2011;19(2):152-8.
148. Schrager CA, Schneider D, Gruener AC, Tsou HC, Peacocke M. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol.* janv 1998;29(1):47-53.
149. Van de Ven WJ, Schoenmakers EF, Wanschura S, Kazmierczak B, Kools PF, Geurts JM, et al. Molecular characterization of MAR, a multiple aberration region on human chromosome segment 12q13-q15 implicated in various solid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* avr 1995;12(4):296-303.
150. Panagopoulos I, Gorunova L, Andersen HK, Pedersen TD, Lømo J, Lund-Iversen M, et al. Genetic Characterization of Myoid Hamartoma of the Breast. *Cancer Genomics - Proteomics.* 2019;16(6):563-8.
151. Dietrich C, Pandis N, Bardi G, Hagerstrand I, Andersen J, Mitelman F, et al. Rearrangement of chromosomal bands-3p13-14 in 2 hamartomas of the breast. *Int J Oncol.* mars 1995;6(3):559-61.
152. Dal Cin P, Wanschura S, Christiaens MR, Van den Berghe I, Moerman P, Polito P, et al. Hamartoma of the breast with involvement of 6p21 and rearrangement of HMG1Y. *Genes Chromosomes Cancer.* sept 1997;20(1):90-2.

Article original :

Breast hamartoma: reassessment of an underrecognized breast lesion

Short running title: Breast hamartoma, an underrecognized breast lesion

Léonie Alran ^{1,2}, Foucauld Chamming's ³, Sophie Auriol ⁴, Valérie Velasco ¹, Florian Deleau ^{2,3},
Véronique Brouste ⁵, Benjamin Bonhomme ¹, Houda Ben Rejeb ¹, Marion Marty ⁶, Gaëtan
MacGrogan ¹.

¹ Department of Biopathology, Institut Bergonié, Comprehensive Cancer Centre, F-33000 Bordeaux, France, ² Univ. Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France, ³ Department of Radiology, Institut Bergonié, Comprehensive Cancer Centre, F-33000 Bordeaux, ⁴ Department of Surgical Oncology, Institut Bergonié, Comprehensive Cancer Centre, F-33000 Bordeaux, France, ⁵ Department of Clinical Research and Medical Information, Institut Bergonié, Comprehensive Cancer Centre, F-33000 Bordeaux, ⁶ Department of Pathology, Hôpital de Haut Lévéque, CHU de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France.

Corresponding author: Gaëtan MacGrogan

Department of Biopathology, Institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne 33000 Bordeaux, France.

Email: G.macgrogan@bordeaux.unicancer.fr

Tel: +33556330436 - Fax: +33556330438

Conflict of interest: All authors declare that they do not have any conflicts of interest.

Word count: 2490

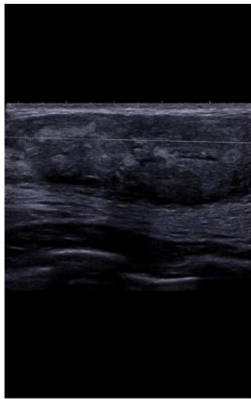
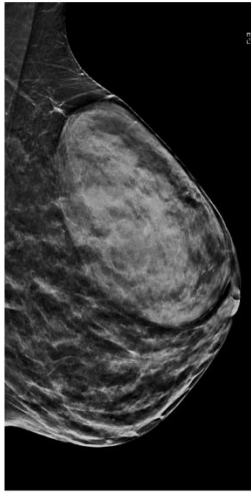
Abstract

Aims: Breast hamartomas are an under-recognized lesion because they lack a distinctive microscopic appearance. Microscopic diagnosis can often conclude "no significant lesion" or "normal breast tissue", leading to repeated biopsies and diagnostic delay. We describe the histological, immunohistochemical and radiological features of breast hamartomas in the aim of identifying specific signs to facilitate their diagnosis and to differentiate them from normal breast and fibroepithelial lesions.

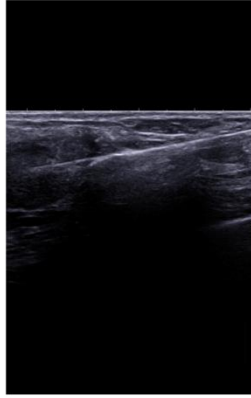
Methods and results: Forty seven breast hamartomas were reassessed (histological diagnosis and imaging features). An immunohistochemical study (ER, PR, CD34, HMGA2) was performed. On breast imaging, hamartomas most often presented as probably benign solid masses with circumscribed margins and variable densities. Histologically, breast hamartomas resembled normal breast, although their stromal component was predominant, separating randomly scattered epithelial elements, with areas of pure collagenous stroma. Pseudo angiomatous stromal hyperplasia (PASH) was present in 93.6% of cases and CD34 antibody highlighted intralobular, perilobular and interlobular distribution of CD34-positive fibroblasts. By comparison, CD34 was mostly expressed in the intralobular normal breast tissue stroma. Hamartoma stromal cells expressed HMGA2, ER and PR in 79%, 66% and 76.3% of our cases, respectively, compared to 7.7%, 23% and 19% in normal breast tissue, respectively ($P<0.0001$; $P=0.0005$; $P<0.0001$).

Conclusions: After ascertaining that core needle biopsy is effectively intralesional, breast hamartomas can be diagnosed with confidence by taking into account the presence of stromal changes, PASH, interlobular distribution of CD34-positive fibroblasts, HMGA2 and hormonal receptor stromal expression.

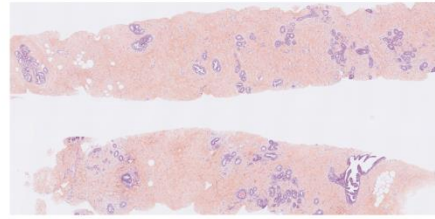
Key words: Breast Hamartoma, Pseudo angiomatous stromal hyperplasia PASH, CD34, microscopic diagnosis



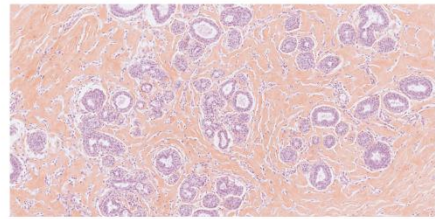
Probably benign solid breast tumour



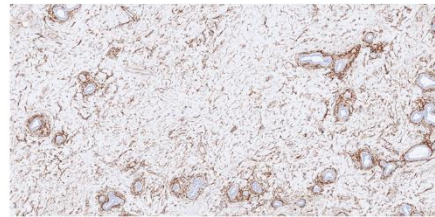
With intra-lesional biopsy



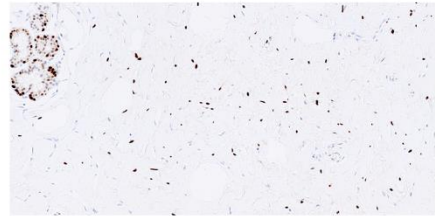
Normal breast appearance



PASH in the stromal component



CD34 intra/inter/peri-lobular pattern



PR+ and HMGA2+ stromal cells

Think of Breast Hamartoma

A hamartoma is a benign tumour made of a mixture of components normally found in the organ where it develops.¹ Breast hamartomas were first described by Hogeman and Ostberg in 1968² and the term was first used by Arrigoni et al. in 1971.³ In the latest version of the WHO classification of breast tumours, they are included in the same chapter as fibroadenomas and phyllodes tumours as they bear some resemblance with them.⁴ Hamartomas represent 4.8% of all benign breast tumours.⁵ They are more frequent in the fifth decade of age but can develop at any age.^{4 6} The pathogenesis of their development is still not fully understood. They are usually slowly growing, soft, round or oval and mobile masses, but can enlarge very rapidly leading to breast deformation.

Typically, on breast imaging hamartomas are circumscribed, heterogeneous tumours containing fatty tissue and glandular densities.^{7 8 9 10 11} Nevertheless, these typical aspects can be missing, especially when hamartomas are small.¹² Microscopically, they are defined as well-circumscribed lesions consisting of various proportions of epithelial, adipose and fibrous tissues. For these reasons, they lack a microscopic distinctive appearance and are often misinterpreted as normal breast on core needle biopsy. This leads to repeated biopsies especially if clinical and imaging features are not taken into account. This lack of a specific appearance probably leads to an underestimated incidence^{5 13 14} and diagnostic delay. Thus, close interaction between radiologists and pathologists appears to be primordial for an accurate diagnostic approach for breast hamartomas.

Most of the literature about breast hamartomas consists of case-reports and large series are rare. In this study, we aim to describe the histological, immunohistochemical and radiological features of breast hamartomas in order to identify specific signs to facilitate their diagnosis and to differentiate them from normal breast and fibroepithelial lesions, which constitute the main differential diagnoses.

Materials and Methods

We performed a retrospective review of all breast hamartoma cases seen at Institut Bergonié, Bordeaux, France from December 2010 to January 2021. Cases of breast hamartomas sent to us for second opinion were also included. In all, 47 cases were identified. For the purpose of this study Institutional Review Board approval was obtained, patients were informed of the study project and those who were not opposed were included in the study. The histopathology records and FFPE tissue blocks, clinical follow-up data and previous breast imaging data of the patients were obtained from institutional databases. All previous imaging features were reviewed and classified according to the 2013 edition of Breast Imaging Reporting and Data System¹⁵ (BIRADS) lexicon by the same radiologist (FC). All histological diagnoses were reassessed by two pathologists (LA and GM), for several morphological features considered to be characteristic of hamartoma.

A control cohort was created including 26 cases of normal breast tissue, seven fibroadenomas and seven benign phyllodes tumours. Microscopic features of core needle biopsies and surgical specimens were assessed on hematoxylin, eosin and saffron-stained 3 µm paraffin sections. Masson's trichrome stain was performed with a special-stain kit (010210, Diapath S.p.A-24057 Martinengo- Italie), according to the method mentioned in the operating instructions.

Immunohistochemical analysis was performed using estrogen receptor alpha (ER), progesterone receptor (PR), CD34, and High Mobility Group A2 (HMGA2) antibodies. All immunohistochemical techniques were performed on a Roche Ventana Benchmark ultra-automat. Details of antibody clones, manufacturers, dilutions used, incubation times, pre-treatment buffers and staining kits are summarized in Table 1.

For statistical analyses, Chi-square test was used. *P*-values < 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Forty seven cases were obtained from 45 patients, with two patients having two synchronous breast hamartomas (one with two hamartomas in the same breast and the other with one in each breast): 23 fine needle biopsies (48.9 %), seven vacuum-assisted large-core biopsies (14.9 %), nine surgical excisions (19.2 %) and eight surgical excisions with the associated preoperative biopsy (17 %).

Clinical features

Clinical features are summarized in Table 2. Most of the cases presented as soft to firm palpable breast lumps (26/47, 55%). Among the other cases, 34% (16/47) were discovered during screening mammography. Seventeen hamartomas were treated by surgical resection. Seven among them were growing rapidly, for one case, an increase of 9 cm in tumour size over a period of one year was observed. Five cases harboured epithelial atypia or ductal carcinoma in situ within the hamartoma on pre-operative biopsy. For six cases, reasons for surgical resection were unknown. No recurrence was observed after surgical resection (mean duration of follow-up: 20 months).

Mean age was 41.8 years in the fibroadenoma group (median 47, interquartile range [29.5-51]), 55.0y in the phyllodes tumour group (67 [44.5-70.5]) and 50.1y in the normal breast group (50.5 [42.5-61]), with 44% of patients with premenopausal status overall.

Imaging features (Figure 1)

Among our patients, six were excluded because imaging was not available and two were excluded because ductal carcinoma in situ was present on pathology leaving a final group for analysis of 39.

Mammography

34 mammographies were available, described as normal in 13/34 (38%) of cases. Thirteen cases were not visible on mammography. Mean size of the tumours that were visible on mammograms was 50 mm (range: 14 to 168 mm). The lesions presented as focal asymmetry in five cases (24%) and as masses in 16/21 (76%) of cases. Masses demonstrated a round shape in three cases, and an oval shape in 13.

Margins were circumscribed in 15/16 cases (94%) and partially obscured in one. Mass density was low in 4/16 cases (25%), equal in 4/16 (25%), and high in 5/16 (31%). Fat-density was observed in 3/16 cases (19%). Lesions were categorized as BIRADS 2 in 4 cases (19%), 3 in 13 (62%), 4a in 3 (14%) and 4b in one case (5%).

Ultrasound (US)

39 US were available. Two hamartomas were not visible on US (5%) and four presented as non-mass like lesions (10%). The most frequent finding was an oval-shaped or round-shaped mass with circumscribed margins and parallel orientation (respectively: 30/39, 77% and 3/39: 8%). Mean tumour size on US was 32 mm. Masses demonstrated heterogeneous echogenicity in 19/33 (58%) cases, were hypoechoic in 12 (36%) and isoechoic in 2 (6%). Posterior acoustic changes were absent in 26/33 (79%) of the cases. Two masses demonstrated microlobulated margins, two were heterogeneous with microcysts within the mass, and two demonstrated irregular shape. The lesions were categorized as BI-RADS 2 in 3/37 cases (8%), 3 in 17 (46%), 4a in 14 (38%), 4b in 2 (5%) and 4c in 1 case (3%).

Vascularity at Doppler interrogation was present in 7/10 cases. Hamartomas were soft on shear wave elastography in 18 of 23 cases, intermediate in three and hard in two cases.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

13 MRI were available. On MRI, one hamartoma was not visible, two were focal non-mass lesions with homogeneous enhancement pattern and 10 presented as masses. Eight masses demonstrated oval shape, one round shape and one irregular-shape. Eight masses demonstrated circumscribed margins and two irregular margins. Enhancement patterns were heterogenous in 5/10 cases, homogenous in 3 and had non-enhancing septa in one. Seven masses demonstrated enhancing curve type I and two enhancing curve type II. Hamartomas were categorized as BI-RADS 2 in 1/12 case (8%), 3 in 5 (42%), 4a in 3 (25%), 4b in 1 (8%) and 4c in 2 cases (17%).

Macroscopic features (Figure 2)

Gross tumour size was recovered for 14 of the 17 surgical resections. The mean size was 65.9 mm (12 – 150 mm). All the cases were well-delimited. On cut surface, they appeared whitish and yellowish (Figure 1). Cystic changes were commonly seen.

Microscopic features

On histological examination, breast hamartomas consisted of an association of epithelial and stromal elements. In all the cases, the stromal component was predominant and represented in average 83% of the hamartoma volume (range from 60% to 98%), whereas the epithelial elements represented 17% (range from 2% to 40%) and appeared randomly scattered in the stromal component. Overall architecture resembled normal breast.

Limits

Hamartoma limits were difficult to evaluate because the majority of cases that underwent surgical resection were enucleated. Otherwise, transition between normal breast and hamartoma was more evident at low power examination, in the form of compressed adjacent mammary tissue without a true fibrous capsule (Figure 3A).

Epithelial components

Epithelial structures were represented by ducts and lobules randomly scattered throughout the stromal components (Figure 3B). Normal ducts and lobules as well as epithelial changes were seen in all the cases (Table 3). A fibroadenomatous pericanalicular growth pattern was present in one case and focal phyllodes architecture was observed in another case.

Stromal component

Stromal appearance varied widely (Table 4). Areas of collagenous stroma devoid of epithelial elements, occupying one low power microscopic field (100x magnification), was a common feature. The amount of adipose tissue ranged from 0 to 40% of the stromal component (mean: 13.2%). In contrast, fibroadenomas and benign phyllodes tumours contained less adipose tissue (respectively: <1% range:

0-2% and 1.5% range: 0-5%) Moreover, in fibroepithelial tumours, the adipose tissue was located at the front of the lesion, whereas in hamartomas, adipose tissue was admixed with stromal and epithelial elements. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH), in the form of large bands of dense collagenous tissue, separated by pseudovascular slit-like spaces (Figure 3C), was present in 44/47 (93.6%) of cases. Masson's trichrome stain highlighted large bands of collagenous tissue forming PASH (Figure 3D). This pattern was absent in hamartoma without PASH, in fibroadenomas, phyllodes tumours and in normal breast.

Immunohistochemical features (Table 5)

The distribution of CD34-positive fibroblasts differed between hamartomas and normal breast tissue (Figure 4). In hamartomas, CD34 was diffusely positive and highlighted fibroblasts arranged in intralobular, perilobular and interlobular patterns. CD34 also underlined the cells constituting PASH. In normal breast tissue, CD34-positive fibroblasts were distributed mainly in intralobular and perilobular growth patterns. Sparse CD34-positive fibroblasts were found in the inter-lobular stroma. CD34 highlighted the peri- and intracanalicular growth patterns in fibroadenomas and in benign phyllodes tumours.

Stromal cells were HMGA2-positive in 79% of the cases of the hamartoma cohort (32% with focal positivity and 68% with diffuse positivity). Fibroadenomas were focally positive in four cases, whereas among the four HMGA2-positive benign phyllodes tumours, two showed diffuse positivity.

Twenty six of 39 (66%) hamartomas presented ER stromal positivity, which was focal in 22/26 cases and diffuse in 4/26 cases. Among the 29 cases with PR positivity, nine presented very focal positivity, 10 presented focal positivity and 10 presented diffuse positivity. In contrast, only one case of normal breast tissue showed stromal ER positivity and 5 cases displayed PR stromal positivity.

The most significant stromal markers to differentiate hamartomas from normal breast were HMGA2 ($P<0.001$) and PR ($P<0.001$).

Discussion

Breast hamartomas are benign tumours usually measuring less than five centimetres,^{5 13 16 6} but rapidly growing giant cases leading to breast deformation have been described.^{17 18 19} Because hamartomas lack a distinctive microscopic appearance, if the pathologist is not aware of the clinical and radiological features, the microscopic diagnosis can be "no significant lesion" or "normal breast tissue" leading to repeated biopsies and diagnostic delay. For these reasons, interaction between the radiologist and the pathologist is indispensable for obtaining a correct diagnosis. In this large study of breast hamartomas we report morphological and immunohistochemical features that can facilitate the diagnosis, in conjunction with radiological aspects, especially in core biopsies.

Clinical features

In most publications, as in our series, all patients are women with only rare hamartoma cases in men.²⁰ ²¹ In our study, the median age was 40 years which is comparable to the literature.^{5 22 23} Clinically, breast hamartomas are usually diagnosed during routine screening or because they are symptomatic (painless soft to firm lumps,^{14 24 5 16} and rarely painful²³). They are more often single, but cases of multiple hamartomas have been described^{16 25 26} like for two of our 45 patients. No recurrence occurred in this study, similar to other reports¹⁶ (only a few recurring cases have been described^{7 22}).

Imaging study

Hamartomas most often present as probably benign solid masses with circumscribed margins with variable density according to the amount of adipose, glandular and fibrous tissue. The typical pattern, i.e., a mass demonstrating fat density is not so frequent, especially in small-sized hamartomas.¹² On the contrary, hamartomas may in some cases demonstrate suspicious features such as focal asymmetry on mammography;²⁷ irregular mass,²⁸ microlobulated margins²⁹ or cystic changes^{30 31} on ultrasound; or enhancing curve type II on MRI.³²

Microscopic features

In all our cases, the stromal component was predominant, occupying a mean of 83% of the hamartoma volume (similar to the literature²⁶), in which epithelial elements were randomly scattered.^{13 16} In fibroadenomas and benign phyllodes tumours, epithelial and stromal components were harmoniously distributed, without areas deprived of epithelial elements, forming pericanalicular and intracanalicular growth patterns. To our knowledge, our study is the first to demonstrate an intralobular, perilobular and interlobular distribution of CD34-positive fibroblasts in breast hamartomas. In contrast, in normal breast tissue, CD34 is mostly located in the intralobular and perilobular stroma³³ underlining a thick layer of fibroblasts surrounding ducts and acini,^{34 33} whereas in the interlobular stroma CD34 antibody only highlights scarce fibroblasts, vessel-walls and endothelial progenitor cells located in the adipose tissue.³⁵ CD34 is a transmembrane glycoprotein identified in 1984,³⁶ which would be implicated in varying functions including cells adhesion and signal transduction.^{37 38} PASH was a very frequent finding in our series (93.6% of our cases). PASH was defined by Vuitch³⁹ and was first described in breast hamartomas by Fisher.¹³ The proportion of PASH in other series varies between 15 and 30%.^{23 16 40 6 22} It also occurs in other breast lesions⁴¹ and can also be observed in normal breast tissue, but its presence on a core needle biopsy of a breast mass should, in our opinion, alert the pathologist.

The hamartoma stromal hormonal receptor profile, in our study, differed from that of normal breast. In normal breast tissue, ER and PR were mainly positive in the epithelial elements (this feature is also reported in the literature),^{42 43 44 45 46 47} whereas in hamartomas, stromal cells were also positive for ER and PR, in 66% and 76.3% of our cases, respectively. The literature is divergent with studies reporting convergent findings,¹⁶ others reporting conflicting findings,^{13 40} or only ER-²⁰ or PR-positivity.⁴⁸ In contrast to our study, others have reported PR stromal positivity in fibroadenomas and benign phyllodes tumours.⁴³

The pathogenesis of breast hamartomas remains unclear. The dysgenesis hypothesis is favoured by the fact that they are observed in other dysgenetic disorders such as Cowden Syndrome,⁴⁹ but single hamartomas are much more common. Clonal abnormalities were found in several publications

involving *MAR*-region,⁵⁰ *HMGA2*-gene⁵¹ or *HMGYI*-gene.⁵² We performed HMGA2 immunohistochemistry to assess whether there is a protein translation of the *HMGA2*-gene abnormalities described in the literature. *HMGA2*-rearrangement are seen in many mesenchymal tumours⁵¹ and are not specific of breast hamartomas. However, cases arising during pregnancy and hormonal receptor expression by the stromal component may suggest a hormonal influence.^{2 16 40 20}

Conclusions

Despite their unremarkable histological features, breast hamartomas can be diagnosed with confidence on core biopsy if pathologists take into account their radiological features and subtle stromal changes such as abundant stromal collagen, PASH, interlobular CD34-positive fibroblasts, HMGA2 positivity and hormonal receptor expression in the stromal compartment. Interaction between radiologists and pathologists is essential to confirm the radiological features and ensure that the core biopsy was effectively performed within the radiological lesion.

References

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. Robbins basic pathology. Tenth edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. 935 p.
2. Hogeman KE, Ostberg G. Three cases of postlactational breast tumour of a peculiar type. Acta Pathol Microbiol Scand. 1968;73(2):169-76.
3. Arrigoni MG, Dockerty MB, Judd ES. The identification and treatment of mammary hamartoma. Surg Gynecol Obstet. 1971;133(4):577-82.
4. Tse G, Koo JS, Thike AA. Hamartoma. In: WHO classification of Breast Tumours. 5th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2019. p. 166-7.
5. Charpin C, Mathoulin MP, Andrac L, Barberis J, Boulat J, Sarradour B, et al. Reappraisal of breast hamartomas. A morphological study of 41 cases. Pathol Res Pract. 1994;190(4):362-71.
6. Sevim Y, Kocaay A, Eker T, Celasin H, Karabork A, Erden E, et al. Breast hamartoma: a clinicopathologic analysis of 27 cases and a literature review. Clinics. 2014;69(8):515-23.
7. Daya D, Trus T, D'Souza TJ, Minuk T, Yemen B. Hamartoma of the breast, an underrecognized breast lesion. A clinicopathologic and radiographic study of 25 cases. Am J Clin Pathol. 1995;103(6):685-9.

8. Hessler C, Schnyder P, Ozzello L. Hamartoma of the breast: diagnostic observation of 16 cases. *Radiology*. 1978;126(1):95-8.
9. Black J, Metcalf C, Wylie EJ. Ultrasonography of breast hamartomas. *Australas Radiol*. 1996;40(4):412-5.
10. Park SY, Oh KK, Kim E-K, Son EJ, Chung WH. Sonographic findings of breast hamartoma: emphasis on compressibility. *Yonsei Med J*. 2003;44(5):847-54.
11. Presazzi A, Di Giulio G, Calliada F. Breast hamartoma: ultrasound, elastosonographic, and mammographic features. Mini pictorial essay. *J Ultrasound*. 2015;18(4):373-7.
12. Helvie MA, Adler DD, Rebner M, Oberman HA. Breast hamartomas: variable mammographic appearance. *Radiology*. 1989;170(2):417-21.
13. Fisher CJ, Hanby AM, Robinson L, Millis RR. Mammary hamartoma--a review of 35 cases. *Histopathology*. 1992;20(2):99-106.
14. Linell F, Ostberg G, Söderström J, Andersson I, Hildell J, Ljungqvist U. Breast hamartomas. An important entity in mammary pathology. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1979;383(3):253-64.
15. American College of Radiology, BI-RADS Committee. *ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system*. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
16. Herbert M, Sandbank J, Liokumovich P, Yanai O, Pappo I, Karni T, et al. Breast hamartomas: clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. *Histopathology*. 2002;41(1):30-4.
17. Ghaedi Y, Howlett D. Giant left breast hamartoma in a 45-year-old woman. *BMJ Case Rep*. 30 sept 2018;2018.
18. Mahmoud W, El Ansari W, Hassan S, Alatasi S, Almerekhi H, Junejo K. Giant mammary hamartoma in a middle aged female. Case report and review of literature of the last 15 years. *Int J Surg Case Rep*. 2020;78:145-50.
19. Wang Z, He J. Giant breast hamartoma in a 41-year-old female: A case report and literature review. *Oncol Lett*. 2015;10(6):3719-21.
20. Amir RA, Sheikh SS. Breast hamartoma: A report of 14 cases of an under-recognized and under-reported entity. *Int J Surg Case Rep*. 2016;22:1-4.
21. Ravakhah K, Javadi N, Simms R. Hamartoma of the breast in a man: first case report. *Breast J*. 2001;7(4):266-8.
22. Tse GMK, Law BKB, Ma TKF, Chan ABW, Pang L-M, Chu WCW, et al. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2002;55(12):951-4.
23. Türkyılmaz Z, Aydın T, Yılmaz R, Önder S, Özkurt E, Tükenmez M, et al. Our 20-Year Institutional Experience with Surgical Approach for Breast Hamartomas. *Eur J Breast Health*. 2019;15(3):171-5.

24. Oberman HA. Hamartomas and hamartoma variants of the breast. *Semin Diagn Pathol.* 1989;6(2):135-45.
25. Altermatt HJ, Gebbers JO, Laissue JA. Multiple hamartomas of the breast. *Appl Pathol.* 1989;7(2):145-8.
26. Wahner-Roedler DL, Sebo TJ, Gisvold JJ. Hamartomas of the breast: clinical, radiologic, and pathologic manifestations. *Breast J.* 2001;7(2):101-5.
27. Murat A, Ozdemir H, Yildirim H, Poyraz AK, Ozercan R. Hamartoma of the breast. *Australas Radiol.* 2007;51 Spec No.:B37-39.
28. Georgian-Smith D, Kricun B, McKee G, Yeh E, Rafferty EA, D'Alessandro HA, et al. The mammary hamartoma: appreciation of additional imaging characteristics. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2004;23(10):1267-73.
29. Murugesan JR, Joglekar S, Valerio D, Bradley S, Clark D, Jibril JA. Myoid hamartoma of the breast: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer.* 2006;7(4):345-6.
30. Daya D, Trus T, D'Souza TJ, Minuk T, Yemen B. Hamartoma of the breast, an underrecognized breast lesion. A clinicopathologic and radiographic study of 25 cases. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(6):685-9.
31. Mohamed A. Breast hamartoma: Unusual radiological presentation. *Radiol Case Rep.* 2020;15(12):2714-7.
32. Ko M-S, Jung WS, Cha ES, Choi HJ. A rare case of recurrent myoid hamartoma mimicking malignancy: imaging appearances. *Korean J Radiol.* 2010;11(6):683-6.
33. Catteau X, Simon P, Vanhaeverbeek M, Noël J-C. Variable stromal periductular expression of CD34 and smooth muscle actin (SMA) in intraductal carcinoma of the breast. *PloS One.* 2013;8(3):e57773.
34. Yamazaki K, Eyden BP. Ultrastructural and immunohistochemical observations on intralobular fibroblasts of human breast, with observations on the CD34 antigen. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1995;27(3):309-23.
35. Orecchioni S, Gregato G, Martin-Padura I, Reggiani F, Braidotti P, Mancuso P, et al. Complementary populations of human adipose CD34+ progenitor cells promote growth, angiogenesis, and metastasis of breast cancer. *Cancer Res.* 2013;73(19):5880-91.
36. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol.* 1984;133(1):157-65.
37. Healy L, May G, Gale K, Grosveld F, Greaves M, Enver T. The stem cell antigen CD34 functions as a regulator of hemopoietic cell adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(26):12240-4.
38. Nielsen JS, McNagny KM. CD34 is a key regulator of hematopoietic stem cell trafficking to bone marrow and mast cell progenitor trafficking in the periphery. *Microcirc N Y N* 1994. 2009;16(6):487-96.

39. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol.* 1986;17(2):185-91.
40. Chiacchio R, Panico L, D'Antonio A, Delrio P, Bifano D, Avallone M, et al. Mammary hamartomas: an immunohistochemical study of ten cases. *Pathol Res Pract.* 1999;195(4):231-6.
41. Ibrahim RE, Sciotto CG, Weidner N. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. Some observations regarding its clinicopathologic spectrum. *Cancer.* 1989;63(6):1154-60.
42. Shoker BS, Jarvis C, Sibson DR, Walker C, Sloane JP. Oestrogen receptor expression in the normal and pre-cancerous breast. *J Pathol.* 1999;188(3):237-44.
43. Rao BR, Meyer JS, Fry CG. Most cystosarcoma phyllodes and fibroadenomas have progesterone receptor but lack estrogen receptor: stromal localization of progesterone receptor. *Cancer.* 1981;47(8):2016-21.
44. Shaw JA, Udokang K, Mosquera J-M, Chauhan H, Jones JL, Walker RA. Oestrogen receptors alpha and beta differ in normal human breast and breast carcinomas. *J Pathol.* 2002;198(4):450-7.
45. Grimm SL, Seagroves TN, Kabotyanski EB, Hovey RC, Vonderhaar BK, Lydon JP, et al. Disruption of steroid and prolactin receptor patterning in the mammary gland correlates with a block in lobuloalveolar development. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2002;16(12):2675-91.
46. Shyamala G, Chou Y-C, Louie SG, Guzman RC, Smith GH, Nandi S. Cellular expression of estrogen and progesterone receptors in mammary glands: regulation by hormones, development and aging. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;80(2):137-48.
47. Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;357(1-2):4-17.
48. Giani C, D'Amore E, Delarue JC, Mouriesse H, May-Levin F, Sancho-Garnier H, et al. Estrogen and progesterone receptors in benign breast tumors and lesions: relationship with histological and cytological features. *Int J Cancer.* 1986;37(1):7-10.
49. Schrag CA, Schneider D, Gruener AC, Tsou HC, Peacocke M. Clinical and pathological features of breast disease in Cowden's syndrome: an underrecognized syndrome with an increased risk of breast cancer. *Hum Pathol.* 1998;29(1):47-53.
50. Van de Ven WJ, Schoenmakers EF, Wanschura S, Kazmierczak B, Kools PF, Geurts JM, et al. Molecular characterization of MAR, a multiple aberration region on human chromosome segment 12q13-q15 implicated in various solid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 1995;12(4):296-303.
51. Panagopoulos I, Gorunova L, Andersen HK, Pedersen TD, Lømo J, Lund-Iversen M, et al. Genetic Characterization of Myoid Hamartoma of the Breast. *Cancer Genomics - Proteomics.* 2019;16(6):563-8.
52. Dal Cin P, Wanschura S, Christiaens MR, Van den Berghe I, Moerman P, Polito P, et al. Hamartoma of the breast with involvement of 6p21 and rearrangement of HMG1Y. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997;20(1):90-2.

Table 1: Antibodies and immunohistochemical techniques applied in the study of breast hamartoma

	Clone	Distributor	Dilution	Incubation time	Pre-treatment	Detection system
ER-alpha	SP1	Roche	Prediluted	32 min	CC1	UltraViewUniversal DAB
		Diagnostics (760-4605)	Ready to use		standard (64')	
PR	1E2	Roche	Prediluted	12 min	CC1 short	UltraViewUniversal DAB
		Diagnostics (790-4296)	Ready to use		standard (36')	
CD34	QBend10	Roche	Prediluted	32 min	CC1	UltraViewUniversal DAB
		Diagnostics (790-2927)	Ready to use		standard (64')	
HMGA2	Polyclonal (rabbit)	BIOCHECK, INC	1/1500	56 min	CC1	UltraViewUniversal DAB
		CA 94404			standard (64')	

Table 2: Clinical features of breast hamartoma

Patients and tumour characteristics	N	%
Median age (years)	40 (range: 13 – 69)	
Interquartile range	[33 – 49]	
Gender		
- Female	47	100
- Male	0	0
Menopausal status		
- Premenopausal	32	68.1
- Postmenopausal	4	8.5
- Not mentioned	11	23.4
Laterality		
- Right	26	55.3
- Left	19	40.4
- Not mentioned	2	4.3
Presenting symptoms		
- Palpable mass	26	55
o Painful mass	1	2
o Palpable mass during pregnancy	2	4
- Bleeding nipple discharge	1	2
- Screening	16	34
- Not mentioned	4	9
Treatment		
- None	30	63.8
- Surgical resection	17	36.2
Recurrence	0	0

Table 3: Epithelial changes found in breast hamartomas

Epithelial changes	N (X/47)	%
Normal ducts/lobules	47	100
Columnar cell changes	28	56.6
Usual ductal hyperplasia	12	25.5
Cystic changes	18	38.3
Apocrine metaplasia	10	21.3
Sclerosing adenosis	2	4.3
Atypical lobular hyperplasia	1	2.1
Flat epithelial atypia / atypical ductal hyperplasia	2	4.3
Ductal carcinoma in situ	2	4.3

Table 4: Stromal features found in breast hamartomas

Stromal features	N	%
Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	44	93.6
- Intralobular	40	91
- Perilobular	31	70.5
- Interlobular	31	70.5
Adipose tissue	41	87.2
Cellularity of the stroma		
- Low	25	53.2
- Moderate	15	31.9
- High	4	8.5
- Heterogenous	3	6.4
Oedematous changes	2	4.3
Smooth muscle metaplasia	2	4.3

Table 5: Stromal immunohistochemical features of breast hamartoma in comparison to normal breast, fibroadenoma and benign phyllodes tumours

	Hamartoma	Fibroadenoma	Phyllodes tumours	Normal breast	<i>P</i> value*
HMGA2	+ n= 34/43 (79%)	+ n= 5/7 (71.4%)	+ n= 4/7 (57%)	+ n=2/26 (7.7%)	<i>P</i> < 0.0001
ERα	+ n=26/39 (66%)	+ n= 0/7 (0%)	+ n= 0/7 (0%)	+ n=6/26 (23%)	<i>P</i> < 0.0001
PR	+ n= 29/38 (76.3%)	+ n= 1/7 (14.3%)	+ n= 0/7 (0%)	+ n=5/26 (19%)	<i>P</i> < 0.0001

* *P*-values were obtained using Chi-square test comparing Hamartoma with normal breast and with fibroepithelial tumours (fibroadenomas + benign phyllodes tumours).

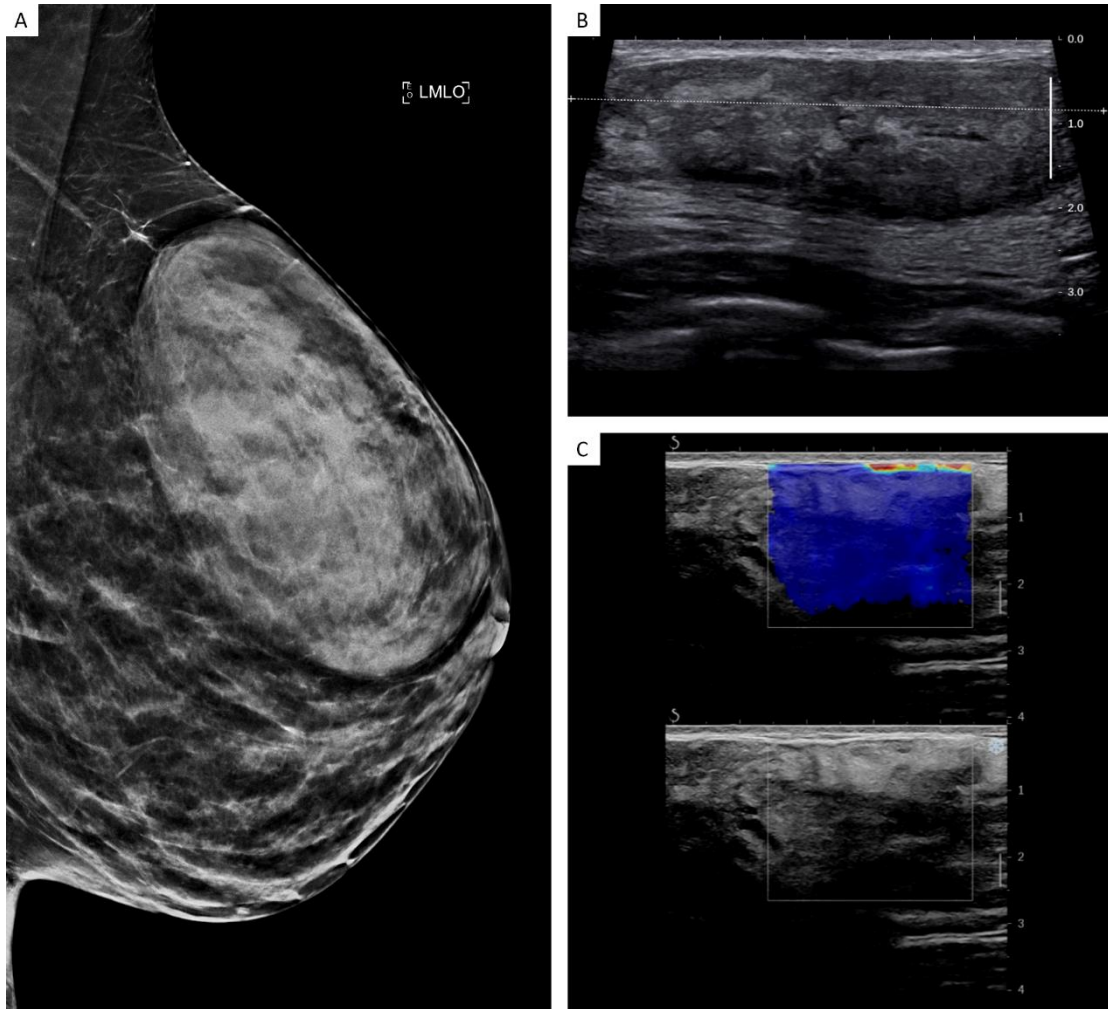


Figure 1: Left breast mammography showing the typical aspect of breast hamartomas: oval-shaped mass with circumscribed margins and fat density (A), corresponding to a circumscribed isoechoic mass with long axis parallel to the skin surface on ultrasonography (B), soft on shear wave elastography (C).

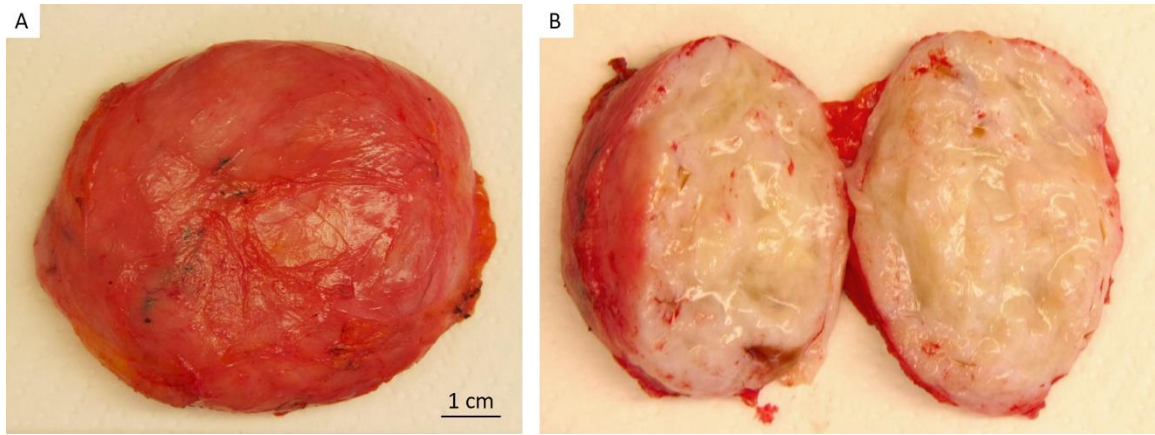


Figure 2: Gross aspect of a breast hamartoma showing a well circumscribed mass (A), whitish and yellowish on cut-surface (B).

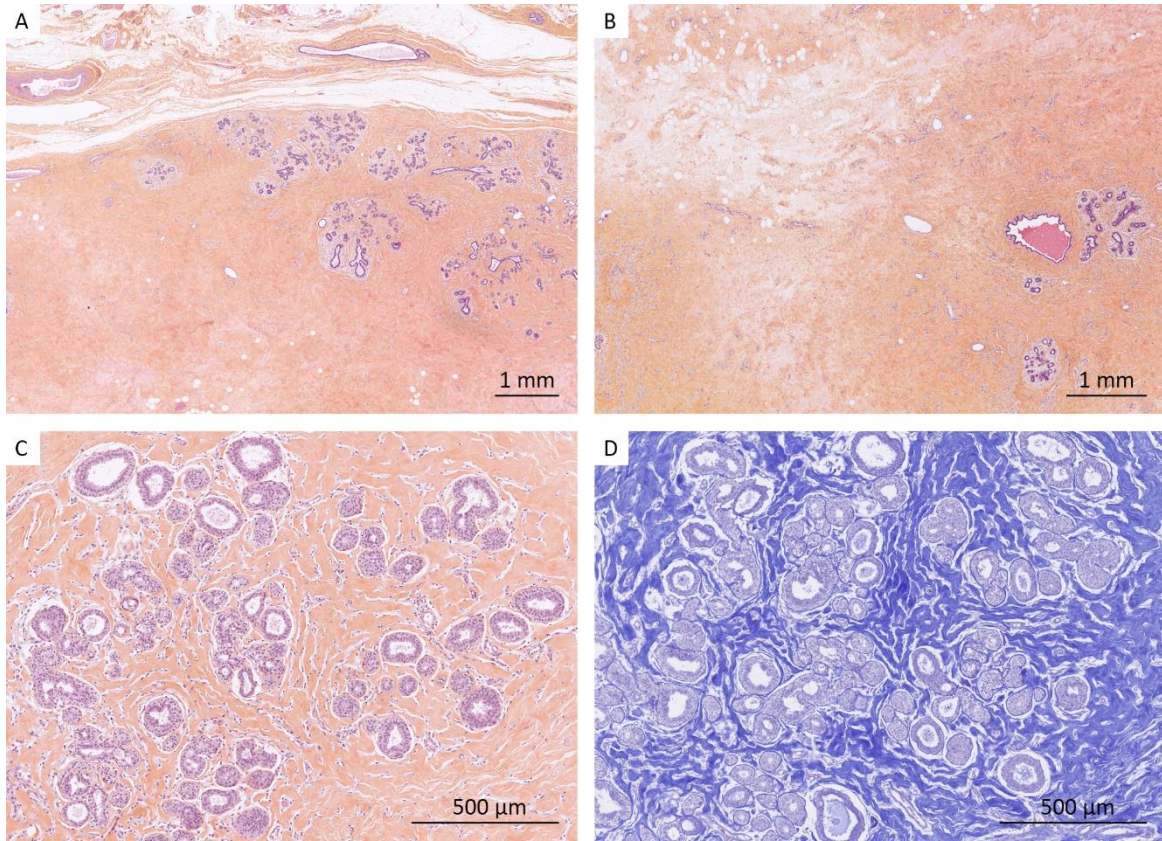


Figure 3: Circumscribed lesion (A) with normal breast appearance consisting of epithelial elements randomly scattered in a predominant stromal component comprising adipose tissue (B) and PASH dissecting the lobules (C), same lesion highlighted by Masson's trichrome stain (D).

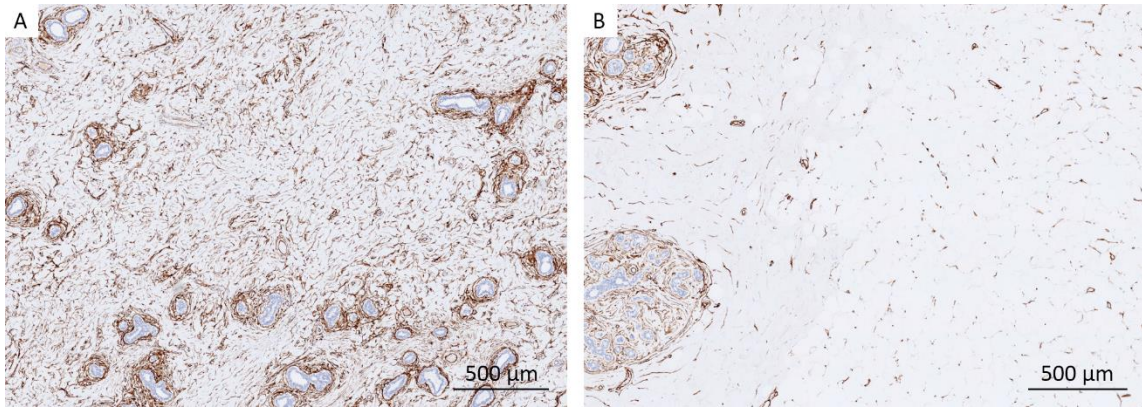


Figure 4: CD34-positive fibroblasts with: an intralobular, perilobular and interlobular distribution in breast hamartomas (A) with an intralobular distribution in normal breast tissue with scarce fibroblasts seen in the interlobular stroma (B).

Conclusion et perspectives :

Grâce à notre étude, nous avons constaté que la principale difficulté diagnostique consiste à différencier tissu mammaire normal et hamartome mammaire ; les adénofibromes et tumeurs phyllodes bénignes possédant une architecture facilement reconnaissable. Histologiquement, les hamartomes mammaires ressemblent à du tissu mammaire normal, cependant nous avons mis en évidence des signes histologiques et immunohistochimiques permettant aux pathologistes de porter ce diagnostic avec confiance, particulièrement sur micro-biopsie.

Alors qu'ils sont constitués des mêmes éléments, l'architecture des hamartomes mammaires diffère de celle du tissu mammaire normal. En effet, les hamartomes comportent fréquemment des plages stromales dépourvues d'éléments épithéliaux (au grossissement x100), ces derniers étant par ailleurs disposés au hasard dans le contingent stromal. Le stroma des hamartomes mammaires contient souvent de la PASH (93.6% des cas de notre étude). Bien que la PASH puisse être observée dans d'autres lésions mammaires et même dans le tissu mammaire normal, nous pensons que sa présence doit alerter le pathologiste et lui faire évoquer le diagnostic d'hamartome mammaire.

Nous avons montré qu'il existe une disposition particulière des fibroblastes CD34+ au sein du stroma hamartomateux. En effet, dans les hamartomes, l'anticorps anti-CD34 met en évidence des fibroblastes CD34+ à la fois en situation intra-, péri- et interlobulaire, il est également exprimé par la PASH. En revanche, dans le tissu mammaire normal, il existe une couche épaisse de fibroblastes CD34+ au sein du stroma intra-lobulaire entourant les éléments épithéliaux ; le stroma inter-lobulaire est, quant à lui, pauvre en fibroblastes CD34+. Notre travail correspond, à notre connaissance, à la première analyse de la répartition des fibroblastes CD34+ au sein du stroma hamartomateux.

Par ailleurs, nous avons montré dans ce travail que les cellules stromales des hamartomes mammaires expriment HMGA2 (79% des cas de notre cohorte) le récepteur à l'estrogène (66%) et le récepteur à la progestérone (76%). A contrario, ces marqueurs sont rarement exprimés par les cellules stromales du sein normal (8%, 23% et 19% respectivement).

Nous pensons que la présence associée de signes morphologiques et immunohistochimiques mentionnés ci-dessus doit faire évoquer le diagnostic d'hamartome mammaire notamment lorsque le contexte clinique et radiologique est compatible. En effet, les conclusions « tissu mammaire normal » ou « prélèvement non contributif » ne sont pas satisfaisantes en présence d'une masse cliniquement palpable et/ou radiologiquement objectivable, après s'être toutefois assuré auprès de son interlocuteur radiologue, que le prélèvement biopsique a été bien intra-lésionnel. La corrélation radio-histologique tient une place primordiale dans la démarche diagnostique des hamartomes mammaires.

Les hamartomes mammaires sont des lésions souvent méconnues par les pathologistes du fait de leur rareté, cependant, il est selon nous, important de connaître cette entité et d'avoir des outils pour en permettre le diagnostic pour éviter les prélèvements répétés et afin de rassurer les patientes en cas de masse de croissance rapide.

Notre étude a permis de mettre en évidence des particularités immunohistochimiques au sein des cellules stromales des hamartomes mammaires. Un autre travail serait nécessaire pour vérifier s'il existe une traduction moléculaire à ces anomalies protéiques, cela pourrait également contribuer à la meilleure compréhension de la physiopathologie de survenue des hamartomes mammaires qui est, à ce jour, méconnue.

Serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des Médecins en 2012

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Résumé en anglais

Breast hamartoma: reassessment of an underrecognized breast lesion

Abstract

Aims: Breast hamartomas constitute an underrecognized lesion because they lack a distinctive microscopic appearance. Hence the microscopic diagnosis can be "no significant lesion" or "normal breast tissue" leading to repeated biopsies and diagnostic delay. We aim to describe the histological, immunohistochemical and radiological features of breast hamartomas in order to find specific signs to facilitate their diagnosis and to differentiate them from normal breast and fibroepithelial lesions.

Methods and results: 47 breast hamartomas were reassessed (histological diagnosis and imaging features). An immunohistochemical study (ER, PR, CD34, HMGA2) was performed. On breast imaging, hamartomas most often presented as probably benign solid masses with circumscribed margins and variable densities. Histologically, breast hamartomas resembled normal breast although their stromal component was predominant, separating randomly scattered epithelial elements, with areas of pure collagenous stroma. Pseudo angiomatous stromal hyperplasia (PASH) was present in 93.6% of the cases and CD34 antibody highlighted intralobular, perilobular and interlobular distribution of CD34-positive fibroblasts. By comparison, CD34 was mostly expressed in the intralobular and perilobular normal breast tissue stroma. Hamartoma stromal cells expressed HMGA2, ER and PR in 79%, 66% and 76.3% of our cases, respectively. Whereas in normal breast tissue, HMGA2, ER and PR were expressed in 7.7%, 23% and 19% of cases, respectively ($p < 0.0001$; $p = 0.0005$; $p < 0.0001$).

Conclusions: After ascertaining that the core needle biopsy was effectively intralesional, breast hamartomas can be diagnosed with confidence when taking into account the presence of stromal changes, PASH, interlobular distribution of CD34-positive fibroblasts, HMGA2 and hormonal receptor stromal expression.

Key words: Breast Hamartoma, PASH, CD34

Résumé en français

Les hamartomes mammaires : réévaluation radiologique et histologique d'une entité mal connue

Résumé

Introduction : Les hamartomes mammaires représentent une entité méconnue du fait de leur aspect microscopique de tissu mammaire normal. De ce fait, le pathologiste peut conclure « absence de lésion significative » ou « tissu mammaire normal » conduisant à des prélèvements répétés et à un retard diagnostique. Nous avons voulu décrire les aspects radiologiques, histologiques et immunohistochimiques des hamartomes mammaires afin de faciliter leur diagnostic et de les différencier du sein normal et des tumeurs fibro-épithéliales.

Matériel et méthode : Nous avons recensé 47 cas d'hamartomes mammaires dont nous avons réévalué les caractéristiques radiologiques et histologiques. Nous avons réalisé une étude immunohistochimique (RE, RP, CD34, HMGA2).

Résultats : L'aspect radiologique des hamartomes mammaires est le plus souvent celui d'une masse de morphologie bénigne avec des contours circonscrits et une densité variable. Histologiquement, les hamartomes ressemblent à du tissu mammaire normal dans lequel le stroma est majoritaire avec des plages stromales pures et où les éléments épithéliaux sont disposés au hasard. 93.6% de cas d'hamartomes de notre étude comportent de la PASH avec un immunomarquage anti-CD34 soulignant une distribution intra, péri et interlobulaire des fibroblastes CD34+. En revanche, ces derniers sont principalement localisés dans le stroma intralobulaire du sein normal. Les cellules stromales des hamartomes expriment HMGA2, le RE et le RP respectivement dans 79%, 66% et 76.3% des cas alors qu'ils sont exprimés dans 7.7%, 23% et 16% des cas de tissu mammaire normal ($p < 0.0001$; $p = 0.0005$; $p < 0.0001$).

Conclusions : Le diagnostic d'hamartome peut être posé avec confiance sur biopsie mammaire, après s'être assuré du caractère intra-lésionnel du prélèvement, grâce à un ensemble de signes histologiques et immunohistochimiques : modifications stromales, PASH, distribution des fibroblastes CD34+, expression du RE, du RP et de HMGA2 par les cellules stromales.

Mots clés : Hamartomes mammaires, PASH, CD34

Discipline : Anatomie et cytologie pathologiques

Université de Bordeaux – UFR des Sciences médicales – 146 Rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex