

Actualités sur les tumeurs phyllodes du sein non métastatiques

M.C. VOLTZENLOGEL ¹, L. VANDENBROUCKE ¹, V. LAVOUÉ ^{1, 2},
A. KIANI ², P. TAS ², F. FOUCHER ^{1, 2}, J. LEVÊQUE ^{1, 2} *
(Rennes)

Résumé

Les tumeurs phyllodes du sein (TPS) sont des tumeurs rares survenant à partir de la 4^e décennie le plus souvent d'étiopathogénie mal connue. Il s'agit d'un spectre lésionnel en anatomopathologie qui s'étend des TPS bénignes difficiles à distinguer des adénofibromes aux TPS malignes autrefois dénommées sarcomes phyllodes. Leur diagnostic peut être évoqué en préopératoire sur des éléments cliniques et d'imagerie (âge de survenue inhabituel pour un adénofibrome, taille de la lésion importante ou croissance brutale, aspect hétérogène en imagerie témoin de l'existence de nécrose tumorale) : ceci permet au chirurgien de proposer une excision large avec une marge de sécurité d'au moins 1 cm, clé du pronostic local et général. En effet, ces lésions récidivent localement, notamment chez les patientes les plus âgées, présentant les tumeurs les plus agressives et de taille conséquente, d'autant plus que leur résection est insuffisante. L'évolution

1 - CHU Anne de Bretagne - Service de gynécologie - 16 boulevard de Bulgarie -
BP 90347 - 35203 Rennes cedex 2

2 - Institut rennais du sein - CRLCC Eugène Marquis - Rue de la Bataille Flandres -
Dunkerque - CS 44229 - 35042 Rennes cedex

* Correspondance : jean.leveque@chu-rennes.fr

métastatique est l'apanage des TPS malignes ou borderline, là aussi en cas de traitement initial insuffisant et lorsque s'accumulent les facteurs péjoratifs. Ces récurrences locales et métastatiques peuvent se manifester sous une forme plus agressive et justifient un suivi régulier en particulier les deux premières années. Le traitement conservateur chirurgical doit être privilégié sans lymphadénectomie axillaire en l'absence d'adénopathies palpables, la radiothérapie adjuvante pouvant être proposée en cas d'éléments pronostiques inquiétants.

Mots clés : tumeurs phyllodes, tumorectomie, radiothérapie, récurrence

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Les tumeurs phyllodes du sein (TPS), décrites initialement par l'Allemand Johannes Muller en 1838 sur leur aspect en feuille à la coupe (φύλλον, feuille en grec), sont des tumeurs mammaires mixtes fibro-épithéliales, rares (moins de 0,5 % de l'ensemble de tumeurs du sein, 2,5 % des tumeurs fibro-épithéliales du sein), particulières par leur histologie qui décrit un spectre lésionnel allant des TPS bénignes à malignes en passant par les formes borderline [1], et leur évolution lors de récurrences locales et métastatiques avec un glissement possible vers une forme histologiquement plus agressive. Dans cette revue de la littérature internationale récente, nous allons insister sur les aspects pratiques de la prise en charge des TPS non métastatiques : possibilités diagnostiques, traitement en particulier chirurgical, et devenir des patientes après traitement.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ANALYTIQUE

Le pic de fréquence des TPS est situé entre 40 et 45 ans, soit après celui des fibroadénomes et avant celui des cancers du sein et leur incidence reste modeste (incidence des TPS malignes estimée à 2,1/1 million de femmes par le réseau de surveillance épidémiologique américain [2], avec un sur-risque inexpliqué chez les migrantes caucasiennes d'Amérique du Sud) : l'âge de découverte des TPS malignes semble plus tardif que celui des TPS bénignes (50 ans dans la série de 821 cas de TPS malignes de la SEER database, avec toutefois une survenue chez des adolescentes (12 ans) et des patientes âgées de 92 ans [3]).

L'étiopathogénie des TPS reste mystérieuse, aucun facteur prédisposant n'ayant été mis en évidence, hormis les mutations constitutionnelles de TP53 dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni qui ne sont responsables que d'une faible part des TPS [4]. L'hypothèse classique était que les fibroadénomes mammaires résultaient d'une prolifération polyclonale du stroma, tandis que les TPS étaient dues à une prolifération monoclonale, la prolifération épithéliale étant dans les deux lésions histologiques polyclonale [5]. En réalité, l'étude de 3 patientes ayant des adénofibromes ayant évolué secondairement en TPS a montré que le caractère monoclonal de la prolifération a été retrouvé tant sur les TPS que les adénofibromes [6]. Les interactions entre l'épithélium lactifère et le stroma fibrovasculaire sont nécessaires au développement mammaire et leurs dysfonctionnements sont relevés en pathologie mammaire maligne : à ce titre, les TPS avec leur double composante constituent un modèle d'étude important [7]. Plusieurs hormones et facteurs de croissance ont été mis en cause dans la genèse et l'histoire naturelle des TPS :

- le composant épithélial des TPS surexprime volontiers les récepteurs estrogéniques (ER) et à la progestérone (PR), ce qui n'est que rarement le cas au niveau du stroma expliquant sans doute leur hormono-insensibilité ; de plus, l'expression des ER est corrélée au grade de la TPS (et non l'expression de PR) en remarquant que le grade des TPS est déterminé exclusivement sur la composante stromale de la tumeur [8] ;
- la surexpression des récepteurs EGF (EGFR) est corrélée au grade tumoral et aux facteurs classiques de mauvais pronostic (positivités respectives des EGFR de 16,2 %, 30,6 % et 56 % dans les tumeurs bénignes, de malignité intermédiaire et malignes [9]) : toutefois, la surexpression de Her2-neu n'a jamais été observée au niveau stromal, et la surexpression épithéliale notée dans 60 % des cas n'est pas corrélée aux autres facteurs histopronostiques classiques ;

- à l'identique, une surexpression du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) est retrouvée dans les TPS (surexpression dans 31 % des cellules stromales et 29 % des cellules épithéliales), avec une corrélation avec l'agressivité tumorale (grade et facteurs histopronostiques comme index mitotique et invasion des marges) [10] ;
- d'autres voies de transduction du signal (voie *WNT/B Catenine*) stimulant la voie anti-apoptotique et la prolifération cellulaire, protéines du cycle cellulaire, facteurs angiogénétiques, métalloprotéases (CD10), et protooncogènes (c-kit) jouent un rôle dans l'histoire naturelle des TPS.

On s'oriente ainsi vers un défaut d'interactions physiologiques entre composants épithélial et stromal qui serait à la base de la constitution des TPS, suivi d'une stimulation de la croissance de la composante stromale autonome et son développement au sein d'un environnement devenu favorable [7]. Ceci expliquerait de plus que l'on retrouve chez les patientes opérées de TPS une histoire d'adénofibrome beaucoup plus fréquemment que ne le voudrait le simple hasard : ainsi dans la grande série du Sloan Kettering Memorial Hospital, 109 patientes sur 293 avaient un antécédent de fibroadénome mammaire [11], avec une égale répartition entre les TPS bénignes et malignes.

II. LE DIAGNOSTIC PRÉ, PER- ET POSTOPÉRATOIRE

Le diagnostic est difficile tant les TPS ont une symptomatologie voisine des adénofibromes qui eux sont beaucoup plus communs : or c'est une des difficultés, car le traitement chirurgical diffère.

Cliniquement, les TPS se présentent sous la forme de masses souples, bien limitées, indolores sans adénopathie axillaire associée (dans la plus grande série publiée de 443 TPS, seulement 45 patientes ont subi un curage axillaire et une adénopathie métastatique n'a été histologiquement retrouvée que dans 1 cas [12]), unilatérales le plus souvent (3,5 % de bilatéralité dans la série du Memorial Sloan Kettering Hospital [11]). Des phénomènes d'ulcération cutanée sont notés dans les tumeurs les plus volumineuses (Figure 1), dont on peut voir la vascularisation veineuse par transparence, tandis que la rétraction mamelonnaire ou l'écoulement mamelonnaire sont plus rares [13]. Plusieurs éléments peuvent mettre la puce à l'oreille :

- la survenue une décennie plus tard que les adénofibromes ;

Figure 1 - Volumineuse TPS bénigne avec ulcération cutanée



- la taille tumorale plus importante (passée de 7 cm à 4 cm en moyenne dans les séries les plus récentes [14]), avec une taille d'autant plus importante que la TPS est de haut grade [11, 12, 14] ;
- la croissance rapide (ou une reprise de croissance après une phase de stagnation) et la présence de modifications cutanées assez rares en cas de fibroadénomes.

Les observations de TPS survenant lors de la grossesse sont rares (7 cas rapportés) et présentent quelques particularités [15] :

- taille volontiers importante pouvant imposer une mammectomie,
- découverte volontiers au dernier trimestre de la grossesse,
- mais le traitement et le pronostic sont sans particularité.

En mammographie, les TPS apparaissent comme des opacités homogènes arrondies ou polylobées évoquant donc des adénofibromes ; l'étude des marges est importante : dans la série tunisienne de Ben Hassouna [16], sur les 79 TPS ayant été explorées mammographiquement, les marges tumorales sont régulières dans les 56 cas de TPS bénignes et irrégulières dans 5 cas sur 8 TPS borderline et dans tous les cas de TPS malignes ; plus rarement des macrocalcifications sont notées témoignant alors de phénomènes de nécrose tumorale mais cela est observé également dans les adénofibromes vieilliss [17, 18]. Toutefois, le diagnostic radiologique reste difficile en particulier devant des lésions de taille plus modeste que celles observées par Ben Hassouna : dans la série de l'Institut des tumeurs de Milan [19], les corrélations entre le diagnostic radiologique préopératoire et histologique de la pièce sont médiocres : sur les 14 mammographies

classées comme malignes seules 5 étaient confirmées histologiquement (35,7 %) et 7 étaient en réalité des lésions bénignes. Les images échographiques typiques sont celles de formations hypoéchogènes bien limitées qui peuvent contenir des zones kystiques, ce qui peut alerter [18]. L'IRM enfin apparaît peu contributive retrouvant des masses lobulées circonscrites, présentant des septa en séquence T1, avec un hypersignal T2 hétérogène en raison des zones kystisées ; après injection de Gadolinium, un réhaussement intense est observé au niveau des portions tumorales solides, et un aspect dynamique donnant des courbes avec une prise de contraste rapide et intense suivie d'un wash-out de type III évocateur de malignité, le tout avec une certaine corrélation avec le diagnostic histologique [20].

En pratique, une conjonction d'éléments inhabituels pour un fibroadénome fait poser l'indication d'une vérification histologique, clé de voûte du diagnostic. La cytologie par aspiration a été étudiée dans quelques courtes séries de la littérature dont les cas étaient connus des cytologistes : la concordance diagnostique est estimée en moyenne à 63 % [32 %-77 %] et est très dépendante de l'échantillonnage du fait de l'hétérogénéité des TPS, et de l'expérience du cytopathologiste. Les aspects cytologiques les plus marquants sont :

- la présence de fragments de stroma hypercellulaire,
- l'existence de plus de 30 % de cellules avec un noyau allongé en fuseau au sein de cellules stromales dispersées,
- la présence de grappes de cellules épithéliales de plus d'1 mm, l'ensemble prenant un aspect allongé en vague ou plié.

Les biopsies percutanées sont actuellement préférées d'autant qu'elles sont réalisées aisément sous guidage échographique ; l'aspect histologique des TPS est identique à celui des adénofibromes intracanaliculaires (galactophores étirés, et refoulés par endroit par des protrusions papillaires du stroma), mais l'activité mitotique anormale du stroma et son hypercellularité permettent d'évoquer le diagnostic [21]. Une étude « rétrospective » (c'est-à-dire partant du diagnostic histologique final et le comparant aux diagnostics des biopsies percutanées) retrouve 4 critères majeurs permettant de distinguer les adénofibromes des TPS avec un taux de reproductibilité supérieur à 60 % [22] : cellularité du stroma supérieure à 50 % à celle observée dans les adénofibromes, prédominance du stroma sur la composante épithéliale (avec un grossissement x 10, absence de composante épithéliale), fragmentation de la composante épithéliale retrouvée aux 2 extrémités des carottes biopsiques (témoin indirect de la prolifération stromale qui étire les canaux) et présence de tissu adipeux dans le stroma (dont la signification est obscure : témoin de l'envahissement du tissu

mammaire par la TPS ou partie propre de la TPS). Le pléomorphisme du stroma et la présence de cellules atypiques sont quant à eux la marque de la nature maligne de la TPS [23]. D'autres aspects histologiques sont mentionnés par divers auteurs dont le plus important est l'existence d'une infiltration aux marges des TPS (mais retrouvée aussi dans les adénofibromes [24]), et l'existence de mitoses stromales dans 30 à 70 % des TPS [22, 24]. Une série américaine portant sur 57 biopsies percutanées de lésions fibro-épithéliales (âge moyen des patientes de 42 ans, taille moyenne des lésions de 1,1 cm) confirme l'intérêt des biopsies percutanées dans la gestion des TPS [25] :

- après biopsie percutanée le diagnostic était douteux dans 9 cas qui se sont avérés être partagés entre TPS (4 cas) et adénofibromes (5 cas) ;
- le diagnostic était suspecté dans 48 cas : 23 suspicions de TPS qui furent confirmées dans 19 cas, et 25 suspicions de fibroadénomes dont seulement 2 se sont avérées être *in fine* des TPS toutes deux de bas grade ; on voit donc que la pratique des biopsies percutanées permet non seulement de diagnostiquer les TPS mais aussi d'en évoquer le pronostic histologique [23].

L'utilisation des marqueurs de prolifération cellulaire (phase S, ploïdie, expression de p53 et Chi67) donnent des résultats contrastés dans la littérature : si ces marqueurs semblent corrélés au grade tumoral, leur intérêt dans le diagnostic différentiel des adénofibromes est discuté [21]. Enfin, il faut reconnaître qu'environ 30 % des biopsies percutanées effectuées pour des TPS sont des faux négatifs : l'hypothèse la plus vraisemblable est que les TPS sont hétérogènes (et d'autant plus que les tumeurs sont de fort volume), avec donc une marge d'erreur liée au siège du prélèvement même s'il est certain que parfois les TPS surviennent sur d'authentiques adénofibromes mammaires [22, 26].

Un score (dit de « Paddington ») a été proposé pour inciter les cliniciens à réaliser les biopsies percutanées devant la présence de 2 éléments ou plus parmi un panel d'éléments cliniques d'imagerie et cytologiques (Tableau 1) [21].

Ceci explique que le diagnostic opératoire (extemporané) est demandé sur des critères clinico-radiologiques et biopsiques, mais il présente de sérieuses limites : la série taïwanaise de Chen [27] qui comporte 113 examens extemporanés sur 172 cas de TPS (131 TPS bénignes, 12 borderline et 29 malignes) ne confirmait le diagnostic de TPS que dans 47 cas (41,6 % de concordance diagnostique).

Le diagnostic de certitude ne peut venir donc que de l'étude anatomopathologique classique. Macroscopiquement, les TPS se présentent sous la forme de masses de taille variable (allant de 1 à 40 cm),

Tableau 1- Eléments cliniques et d'imagerie pouvant faire évoquer une tumeur phyllode (score de Paddington) [21]

Éléments cliniques	
	Masse de croissance rapide ou subissant une brusque accélération de croissance Tumeur d'aspect conjonctif mais : – de plus de 3 cm – après 35 ans
Éléments radiologiques	Masse de contours lobulés Présence de flaques d'aspect kystique au sein de la lésion
Éléments cytologiques après aspiration	Présence de fragments de stroma hypercellulaire Aspect indéterminé

charnues, bosselées, refoulant la glande mammaire sans l'envahir (absence de véritable capsule), présentant à la coupe un aspect foliacé avec des zones de remaniement nécrotico-hémorragique. Microscopiquement, les TPS couvrent un spectre de lésions mimant un fibroadénome hypercellulaire à un sarcome de haut grade du sein. Les 2 contingents épithélium et stroma sont susceptibles de présenter des modifications telles qu'hyperplasie, atypie ou métaplasie (64 % des TPS de l'importante série de Singapour présentaient des lésions d'hyperplasie épithéliale, légère (3,5 %), modérée (28,1 %) et sévère (9,3 %) [28]) : des lésions épithéliales authentiquement malignes sont retrouvées régulièrement au sein des TPS [28, 29], et de rares cas (moins de 5 % des cas) de différenciation sarcomateuse de TPS ont été décrits [30]. L'aspect du stroma (déséquilibre de la composante stromale sur-représentée aux dépens de la composante épithéliale, hypercellularité du stroma en particulier) est en pratique l'élément déterminant permettant tout à la fois de distinguer (mais cela repose sur des critères subjectifs) les TPS des adénofibromes, et de classer les tumeurs phyllodes en 3 catégories distinctes [31] (bénignes malignes et borderline) (Tableau 2).

Tableau 2 - Principaux éléments permettant la classification des TPS [31]

Aspects histologiques	TPS bénigne	TPS borderline	TPS maligne
Activité mitotique stromale	< 4/10 champs à fort grossissement	4 à 9/10 champs à fort grossissement	≥ 10/10 champs à fort grossissement
Atypies cellulaires stromales	Faibles	Marquées	Marquées
Hypertrophie stromale	Absente	Absente	Présente
Marges tumorales	Circonsrites	Variables	Présence d'infiltration

III. LE PRONOSTIC ET L'ÉVOLUTION DES TUMEURS PHYLLODES NON MÉTASTATIQUES

Le pronostic global des TPS est bon avec 80 % environ de survie sans récédive à 10 ans [12] toutes histologies confondues : cependant leur devenir est imprévisible en l'absence de corrélation nette entre nature histologique et évolution clinique, ce qui fait dire à certains que toute TPS doit être considérée comme maligne [32] ; ainsi :

- les TPS qualifiées de bénignes (plus de 50 % des cas) peuvent-elles récidiver localement avec un risque de récédive sous une forme histologiquement agressive, voire présenter une évolution métastatique,
- les TPS qualifiées de malignes (environ 25 % des cas) peuvent-elles rester quiescentes fort longtemps chez la majorité des patientes, même si elles restent à plus haut risque métastatique.

De nombreuses études ont donc eu pour objet de définir des facteurs pronostiques impliqués dans le risque de récédive locale, et métastatique avec des implications évidentes sur la conduite à tenir thérapeutique. La plus intéressante car multicentrique, internationale avec forte participation française, et numériquement la plus conséquente porte sur 443 patientes (40 ans d'âge moyen) présentant des TPS (bénignes : 284 (64 %), borderline : 80 (18 %) et malignes : 79 (18 %)) prises en charge entre 1971 et 2003 (traitement conservateur dans 85 % des cas, avec radiothérapie (50 Gy) dans 9 % des cas, et chimiothérapie comprenant des anthracyclines dans 3 % des cas) avec un suivi moyen de 106 mois (12-387 mois) [12].

Les récédives locales. Dans cette série, elles sont de 17 % tous types histologiques confondus et des éléments importants sont à souligner que l'on retrouve à des degrés divers dans la littérature :

- les récédives locales sont majoritairement observées dans les 2 premières années [13, 19] mais peuvent survenir relativement tardivement, ce qui nécessite un suivi prolongé : en effet dans la série de Belkacémi [12], les taux passent de 14 % à 5 ans à 20 % à 10 ans (les séries avec un suivi plus court ne pouvant mettre en évidence que les récédives les plus précoces), toutefois les TPS malignes récidivent plus précocement que les bénignes [13, 27, 32-34] ;
- le diagnostic de récédive locale est utile car le traitement est efficace : la mammectomie « de rattrapage » guérit 70 patientes sur les 76 ayant récidivé (92 % de taux de guérison) dans la série suscitée (même si la mammectomie n'est pas nécessaire pour tous comme nous le verrons *infra*).

Les facteurs pronostiques de récurrence locale dans cette série sont classiques et retrouvés dans toutes les séries où leurs poids respectifs varient dans la littérature selon le type de recrutement des centres ayant publié le nombre de patientes traitées et le recul :

- le type histologique des TPS : les TPS bénignes ont un taux de récurrence locale de 11 % contre 29 % et 28 % pour les TPS borderline et malignes (contrôle local des TPS bénignes de 92 % [88-96] à 5 ans et 87 % [83-91] à 10 ans, pour 74 % [66-82] à 5 ans et 64 % [54-74] à 10 ans pour les TPS malignes et borderline),
- d'autres facteurs histopronostiques comme la faible activité mitotique, l'absence d'atypies cellulaires, d'hypertrophie stromale, et de nécrose (apanage des TPS bénignes) au niveau de la composante stromale,
- des éléments cliniques : taille de moins de 3 cm et patiente non ménopausée,
- des éléments thérapeutiques : absence de résidu tumoral, marges *in sano* à plus d'1 cm et radiothérapie dans les TPS borderline et malignes exclusivement.

L'analyse multivariée dans cette série (qui ne porte que sur les 146 dossiers contenant l'ensemble des données) ne retient que 4 facteurs indépendants de récurrence locale :

- l'histologie bénigne (RR = 0,43 *versus* borderline et malin),
- l'existence de marges à plus de 1 cm (RR = 2,13 *versus* marges envahies ou proches),
- l'absence de tumeur résiduelle (RR = 1,98 *versus* résection incomplète),
- l'absence de radiothérapie (dans les TPS borderline ou malignes RR = 3,30 *versus* une radiothérapie externe).

Les récurrences locales présentent plusieurs particularités :

- elles se font sur un mode histologique plus agressif dans 15 à 30 % des cas [11, 14, 16, 19], et plus rarement sur un mode moins agressif (25 % de récurrences histologiquement plus péjoratives contre 11 % de récurrences sur un mode plus bénin dans une série de 43 récurrences survenues chez 335 patientes [28]),
- elles prédisposeraient à une autre récurrence [35] : dans la même série de Tan [28], 12,8 % des patientes présentaient une récurrence et 21 % une deuxième récurrence,
- elles seraient anormalement fréquentes chez les patientes présentant une récurrence métastatique (46 % des patientes de la série de Singapour [28]), et constituent un facteur de risque reconnu de décès spécifique (dans la série américaine de Pezner [36], le HR de décès en cas de récurrence locale est de 2,5 en analyse multivariée).

Les récurrences métastatiques. Elles sont rares dans la série de Belkacemi [12] (3 % à 5 ans et 4 % à 10 ans), et concernent exclusivement les TPS malignes (13 récurrences systémiques sur 79 cas (16,5 %)) et borderline dans une moindre mesure (2 cas sur 80 soit 2,5 %). Dans cette série, les 15 récurrences métastatiques étaient pulmonaires dans 13 cas soit 87 % des cas : plus rarement des localisations métastatiques osseuses, cérébrales et autres sont décrites [13]. Ces récurrences métastatiques surviennent à plus de 90 % dans les 3 ans [13, 16].

La survie dans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) sont les reflets du risque métastatique : les résultats des différentes séries sont tous bons et la comparaison des SG et SSR, d'une part confirme l'intérêt thérapeutique des mammectomies secondaires en cas de récurrence locale, et d'autre part révèle que les récurrences métastatiques surviennent majoritairement dans les 5 premières années : ainsi, la SG à 5 ans et 10 ans est de 97 % et 96 % tandis que les SSR aux mêmes dates sont de 83 % et 78 %. Les facteurs pronostiques qui impactent favorablement les SG et SSR sont souvent les mêmes que ceux retrouvés dans les récurrences locales :

- la nature histologique des TPS et la faible activité mitotique stromale : les survies comparées à 5 et 10 ans des TPS bénignes et des TPS borderline plus malignes sont de :
 - SSR 5 ans : 93 % *versus* 67 % et 10 ans : 87 % *versus* 68 %,
 - SG 5 ans : 100 % *versus* 93 % et 10 ans : 100 % *versus* 88 %,
- l'âge de moins de 40 ans et le statut préménopausique sont des éléments de bon pronostic,
- ainsi que la taille tumorale de moins de 3 cm et l'existence de marges saines.

En analyse multivariée, ne persistent dans le travail de Belkacemi [12] :

- pour la SSR, que les critères histologiques (TPS bénignes *versus* TPS malignes et borderline : RR de récurrence = 0,48, et une faible activité mitotique),
- et pour la SG, que la taille tumorale de moins de 3 cm et l'absence de nécrose comme facteurs favorables et dans le sous-groupe des TPS borderline et malignes le traitement chirurgical radical (RR de récurrence en cas de traitement conservateur = 1,61).

La survenue d'une récurrence métastatique est un élément de mauvais pronostic à court terme (avec un décès dans les 4 à 6 mois [13, 14, 37]) : la réponse à la chimiothérapie quand elle existe est en règle de courte durée [32], et l'hormonothérapie inefficace même en cas de tumeur présentant des récepteurs estrogéniques [38].

IV. LE TRAITEMENT DES TUMEURS PHYLLODES NON MÉTASTATIQUES

Le traitement des TPS non métastatiques repose en premier lieu sur l'excision chirurgicale avec une marge de sécurité de 1 cm au moins quelle que soit la nature histologique de la lésion : si le traitement conservateur doit être privilégié, la mammectomie est conseillée si cette condition ne peut être remplie [30, 39]. Le curage axillaire n'est indiqué qu'en cas de d'adénopathies cliniquement suspectes : dans une grande série californienne de 752 patientes présentant des TPS malignes [34], l'existence d'adénopathies axillaires envahies (témoin d'une maladie locorégionale) est retrouvée dans 8 % des cas avec un impact pronostique majeur (survie globale à 10 ans de 90,9 % *versus* 61,5 % en cas de métastases ganglionnaires) ; toutefois, le curage axillaire ne semble pas apporter de bénéfice en termes de survie [30]. Le traitement conservateur (bien conduit) offre une sécurité cancérologique comparable à la mammectomie en particulier dans les TPS malignes ; dans la série américaine issue de la SEER database [3], portant sur 821 patientes porteuses d'une TPS maligne :

- 52 % des patientes ont été traitées par mammectomie (et 48 % de manière conservatrice avec une nette tendance au fil du temps à privilégier cette 2^e option),
- avec un suivi moyen de 5,7 ans, la survie spécifique était de 91 %, 89 % à 5 ans et 10 et 15 ans sans différence entre les 2 types de traitement.

La question de la reprise chirurgicale en l'absence de marges non *in sano* n'est pas tranchée :

- la mammectomie de rattrapage en cas de récurrence locale guérit nombre de patientes [12] (tout en restant un geste mutilant), et la radiothérapie semble un traitement efficace mais prophylactique après un traitement chirurgical bien conduit comme pour le carcinome mammaire (en tout état de cause les séries rapportant une radiothérapie effectuée pour marges non *in sano* ne sont pas suffisamment étoffées pour la conseiller de principe) [40] ;
- la récurrence locale est en particulier dans les TPS malignes et borderline un facteur d'évolution métastatique [12, 36, 41] ;
- il semble logique de discuter chaque dossier au cas par cas : ainsi, on proposera une reprise chirurgicale d'autant plus facilement que la TPS est agressive, les marges sont proches, la taille tumorale initiale est importante, la patiente est âgée, et... que les seins sont généreux.

La radiothérapie est probablement sous-utilisée dans les TPS en particulier malignes [40] même si son bénéfice est incertain [3] et pourrait être proposée selon le même schéma que celui utilisé dans les carcinomes mammaires et sarcomes des tissus mous (50 Gy en 5 semaines avec une surimpression de 10 à 15 Gy en 1 à 2 semaines [36]). Deux séries récentes plaident en faveur de la radiothérapie adjuvante dans les TPS malignes ou borderline :

- dans la série de Belkacemi [12], 38 patientes ont bénéficié de radiothérapie adjuvante qui constitue un facteur favorable au contrôle local dans les TPS malignes et borderline en particulier dans l'analyse multivariée (RR = 3,30 de récurrence locale en l'absence de radiothérapie),
- dans la série prospective de Barth [33], aucune des 46 patientes irradiées n'a présenté de récurrence locale avec un suivi moyen de 56 mois.

La place de la chimiothérapie (protocoles utilisés dans les sarcomes des tissus mous (isofosfamidés/doxorubicine ou cisplatine/étoposide) est encore plus débattue : certains la proposent en cas de facteurs d'évolution métastatique dans les TPS malignes (taille tumorale élevée, stade locorégional, prolifération stromale importante avec atypie) [34], mais une étude mexicaine portant sur 28 cas de TPS malignes de fort volume n'a pas retrouvé de bénéfice à une chimiothérapie adjuvante (4 cycles de doxorubicine et dacarbazine et radiothérapie adjuvante associée dans 7 cas) chez les 17 patientes traitées par rapport aux 11 contrôles avec une survie sans récurrence de 86 % et 58 % respectivement (différence non significative) ; dans cette étude très limitée, tous les décès spécifiques sont survenus dans le bras chimiothérapie dans un délai moyen de 6,5 mois.

Là encore, la rareté des TPS est un frein à des études prospectives randomisées : la place de la radiothérapie et de la chimiothérapie adjuvantes est à discuter au cas par cas en tenant compte de facteurs pronostiques cliniques et histologiques.

Le traitement des récurrences locales n'est pas réellement codifié :

- le réseau américain NCCN conseille la réalisation d'une ré-excision sans curage axillaire et évoque la possibilité d'une radiothérapie sur la paroi ou le sein (mais avec un niveau de preuve faible, 2B) [42],
- Chaney [40] évoque l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante systématique après une récurrence,
- enfin certains auteurs recommandent la pratique d'une mammectomie systématique, ce qui paraît aujourd'hui très excessif en particulier en cas de récurrence peu agressive [32].

Enfin, il semble logique de proposer en cas de récurrence sur un mode agressif un bilan d'extension simple comprenant un scanner thoracique.

CONCLUSION

Les TPS du fait de leur rareté sont de prise en charge délicate car elles sont encore découvertes lors de la visite postopératoire : pour éviter ce piège, quelques conseils simples tels la pratique d'une biopsie percutanée (avec un pathologiste dûment averti des interrogations du clinicien) en cas d'éléments discordants (patiente de plus de 30 ans, taille de la lésion importante ou croissance rapide, aspect hétérogène ou zones kystisées en imagerie, contours non parfaitement nets en particulier). Un diagnostic préopératoire suspecté permet d'envisager une résection large avec une marge de plus de 1 cm qui est le meilleur garant d'une diminution du risque de récurrence locale et par là d'évolution métastatique (la tendance actuelle étant à proposer autant que faire se peut des traitements conservateurs, avec éventuellement une radiothérapie pour les TPS malignes présentant d'autres facteurs pronostiques inquiétants). Le risque de récurrence locale y compris pour les TPS bénignes ayant bénéficié d'un traitement local selon les règles impose un suivi régulier clinique et par imagerie en sachant qu'elles surviennent plus volontiers dans les 2 premières années et qu'elles exposent à un sur-risque métastatique principalement pulmonaire de pronostic sévère à court terme.

Bibliographie

- [1] WHO. Histological typing of lung tumours. *Tumori* 1981;67:253-72.
- [2] Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cysto-sarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993;71:3020-4.
- [3] Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer* 2006;107:2127-33.
- [4] Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, Eden OB, Varley JM. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001;20:4621-8.
- [5] Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal analysis of fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast. *Cancer Res* 1993;53:4071-4.
- [6] Noguchi S, Yokouchi H, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer* 1995;76:1779-85.
- [7] Karim RZ, Scolyer RA, Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lee CS. Pathogenic mechanisms in the initiation and progression of mammary phyllodes tumours. *Pathology* 2009;41:105-17.
- [8] Tse GM, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, Lau TS, Putti TC. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol* 2002;118:522-6.
- [9] Tse GM, Lui PC, Vong JS, Lau KM, Putti TC, Karim R, Scolyer RA, Lee CS, Yu AM, Ng DC, Tse AK, Tan PH. Increased epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in malignant mammary phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:441-8.
- [10] Tse GM, Lui PC, Lee CS, Kung FY, Scolyer RA, Law BK, Lau TS, Karim R, Putti TC. Stromal expression of vascular endothelial growth factor correlates with tumor grade and microvessel density in mammary phyllodes tumors: a multicenter study of 185 cases. *Hum Pathol* 2004;35:1053-7.
- [11] Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, Susnik B, Giri D, Polo K, Patil S, Van Zee KJ. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2961-70.
- [12] Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magne N, Malard Y, Lacroix M, Gutierrez C, Senkus E, Christie D, Drumea K, Lagneau E, Kadish SP, Scandolaro L, Azria D, Ozsahin M. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:492-500.
- [13] Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996;77:910-6.
- [14] Cheng SP, Chang YC, Liu TP, Lee JJ, Tzen CY, Liu CL. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. *World J Surg* 2006;30:1414-21.
- [15] Blaker KM, Sahoo S, Schweichler MR, Chagpar AB. Malignant phylloides tumor in pregnancy. *The American Surgeon* 2010;76:302-5.
- [16] Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, Slimene M, Ben Dhiab T, Hechiche M, Boussem H, Rahal K. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* 2006;192:141-7.
- [17] Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996;198:121-4.
- [18] Jorge Blanco A, Vargas Serrano B, Rodriguez Romero R, Martinez Cendejas E. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol* 1999;9:356-60.
- [19] Zurrada S, Bartoli C, Galimberti V, Squicciarini P, Delledonne V, Veronesi P, Bono A, de Palo G, Salvadori B. Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast? *European Journal of Cancer* 1992;28:654-7.
- [20] Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okafuji T, Eguchi T, Sakai S, Kuroki S,

Tokunaga E, Ohno S, Nishiyama K, Hatakenaka M, Honda H. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology* 2006;241:702-9.

[21] Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminis D, Darzi A. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006;59:454-9.

[22] Lee AH, Hodi Z, Ellis IO, Elston CW. Histological features useful in the distinction of phyllodes tumour and fibroadenoma on needle core biopsy of the breast. *Histopathology* 2007;51:336-44.

[23] Lee AH. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology* 2008;52:45-57.

[24] Jacobs TW, Chen YY, Guinee DG Jr, Holden JA, Cha I, Bauermeister DE, Hashimoto B, Wolverson D, Hartzog G. Fibroepithelial lesions with cellular stroma on breast core needle biopsy: are there predictors of outcome on surgical excision? *American Journal of Clinical Pathology* 2005;124:342-54.

[25] Komenaka IK, El-Tamer M, Pile-Spellman E, Hibshoosh H. Core needle biopsy as a diagnostic tool to differentiate phyllodes tumor from fibroadenoma. *Arch Surg* 2003;138:987-90.

[26] Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases. *Breast* 2007;16:27-37.

[27] Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, Liu TP. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *Journal of Surgical Oncology* 2005;91:185-94.

[28] Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, Lee HY, Tan Y, Hilmy M, Hung H, Selvarajan S, Bay BH. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. *American Journal of Clinical Pathology* 2005;123:529-40.

[29] Parfitt JR, Armstrong C, O'Malley F, Ross J, Tuck AB. *In-situ* and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. *World Journal of Surgical Oncology* 2004;2:46.

[30] Khosravi-Shahi P. Management of non metastatic phyllodes tumors of the breast: review of the literature. *Surgical Oncology* 2011;20:e143-8.

[31] Belloq J, Magro G. Fibroepithelial tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs*. Lyon, France: IARC Press 2003:99-103.

[32] Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN 2007;5:324-30.

[33] Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Annals of Surgical Oncology* 2009;16:2288-94.

[34] Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair SL. Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. *The American Surgeon* 2007;73:967-9.

[35] De Roos WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast. *The British Journal of Surgery* 1999;86:396-9.

[36] Pezner RD, Schultheiss TE, Paz IB. Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:710-3.

[37] Morales-Vasquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, De La Garza JG. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *The Breast Journal* 2007;13:551-6.

[38] Burton GV, Hart LL, Leight GS Jr, Iglehart JD, McCarty KS Jr, Cox EB. Cystosarcoma phyllodes. Effective therapy with cisplatin and etoposide chemotherapy. *Cancer* 1989;63:2088-92.

[39] Grenier J, Delbaldo C, Zelek L, Piedbois P. Tumeurs phyllodes et sarcomes du sein : mise au point. *Bulletin du Cancer* 2010;97:1197-207.

[40] Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK. Adjuvant radiotherapy for phyllodes tumor of breast. *Radiation Oncology Investigations* 1998;6:264-7.

[41] Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast.

European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 2001;27:723-30.

[42] The NCCN breast cancer clinical practice guidelines in oncology. Special considerations: phyllodes tumors; 2012. <http://www.nccn.org>.

