



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



LES TUMEURS PHYLLODES DE SEIN (À propos de 34 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur LAADOUI MERIEM
Née le 18 Juillet 1983 à GOULMIMA

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Sous la direction de
Professeur JAYI SOFIA

Session Juin 2015

A tous nos maîtres,

Vous qui nous avez accueilli avec bienveillance, et guidé avec clairvoyance.

Vous qui nous avez appris le sens de la responsabilité, du respect de l'autre et de toutes les valeurs humaines qu'un médecin doit défendre.

Vous dont les qualités humaines et professionnelles resteront pour nous l'exemple à suivre.

Nous vous sommes reconnaissants et nous le resterons à jamais.

Permettez à votre disciple de vous exprimer ici son admiration, son profond respect et sa sincère gratitude pour votre enseignement.

ABREVIATIONS

ACR	: American College of Radiology
BIRADS	: Breast Imaging–Reporting And Data System
BL	: Borderline
CFG	: Champs à fort grossissement
Gy	: Gray
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
M	: Mastectomie
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAG	: période d'activité génitale
PAM	: Plaque aréolo–mamelonnaire
QIE	: Quadrant inféro externe
QII	: Quadrant inféro interne
QSE	: Quadrant supéro externe
QSI	: Quadrant supéro interne
RL	: Rechute locale
RTE	: Radiothérapie
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récurrence
TC	: Traitement conservateur
TM	: Tumeur maligne
TPS	: Tumeur phyllode de sein

PLAN

INTRODUCTION.....	6
RAPPEL SUR L'ANATOMIE CHIRURGICALE DU SEIN.....	8
A. Rappel anatomique	9
B. Moyen de fixité	10
C. La vascularisation	10
D. Drainage lymphatique.....	12
E. Innervation.....	13
F. Nomenclature des quadrants et segments.....	13
MATERIELS ET METHODES.....	15
RESULTATS	17
A. Caractéristiques épidémiologique.....	18
a. Age	18
b. Parité	19
c. Période d'activité génitale	19
d. Antécédents	20
B. Caractéristiques cliniques.....	20
C. Bilan paraclinique.....	21
D. Bilan histologique	22
E. Bilan d'extension.....	23
F. Prise en charge thérapeutique.....	24
G. Evolution	27
DISCUSSION	28
A. Epidémiologie	29
B. Etiopathogénie	29
C. Anatomopathologie	30
D. Diagnostic positif.....	35
a. Examen clinique	35
b. Radiologie.....	36
c. Cytopathologie	39
E. Traitement	40
a. Chirurgie.....	41
b. Radiothérapie.....	43
c. Chimiothérapie.....	45

F. Evolution et pronostic.....	46
a. Récidives locales	46
b. Métastases à distance.....	47
G. Surveillance	47
CONCLUSION	48
RESUME	50
BIBLIOGRAPHIE.....	53

INTRODUCTION

Les tumeurs phyllodes de sein sont des tumeurs biphasiques constituées d'une composante conjonctive stromale et d'une composante épithéliale foliacée ("phyllos" signifie "feuille" en grec) [1]. Ce sont des tumeurs rares qui représentent 0,3 à 4% des tumeurs du sein chez la femme [2]. Cependant elles ont deux principales caractéristiques : La première est que les TPS englobent un spectre de pathologies allant de la tumeur bénigne ou fibroadénome phyllode au carcinosarcome phyllodes, en effet l'OMS a distingué trois catégories de TPS : bénignes, borderline et malignes [3]. La deuxième particularité est que toutes ces tumeurs quel que soit leur grade, ont un risque évolutif locale et métastatique. Tout ceci souligne le grand intérêt de bien connaître cette entité d'autant plus qu'elle touche des patientes jeunes avec des extrêmes d'âge allant de 13 ans à 55 ans.

RAPPEL SUR L'ANATOMIE CHIRURGICALE DU SEIN

A. Rappel anatomique :

Le sein est une glande exocrine d'origine ectodermique. Il présente une quinzaine de canaux galactophores qui distribuent autant de lobes (eux-mêmes multi lobulés) et qui s'abouchent indépendamment au niveau du mamelon et de l'aréole (Figure 1).

Son bourgeon est enchâssé dans le fascia superficialis du grand pectoral. Les canaux apparaissent vers le cinquième mois intra-utérin puis, après la naissance, ce bourgeon se modifie peu jusqu'à la puberté. Il se développe ensuite jusqu'à atteindre sa taille définitive. Des modifications auront encore lieu pendant la grossesse et éventuellement la lactation.

Cette glande est également composée de graisse en quantité plus ou moins importante en fonction de l'âge, du statut hormonal et de la morphologie.

Elle comporte à son sommet la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), composée de l'aréole et du mamelon.

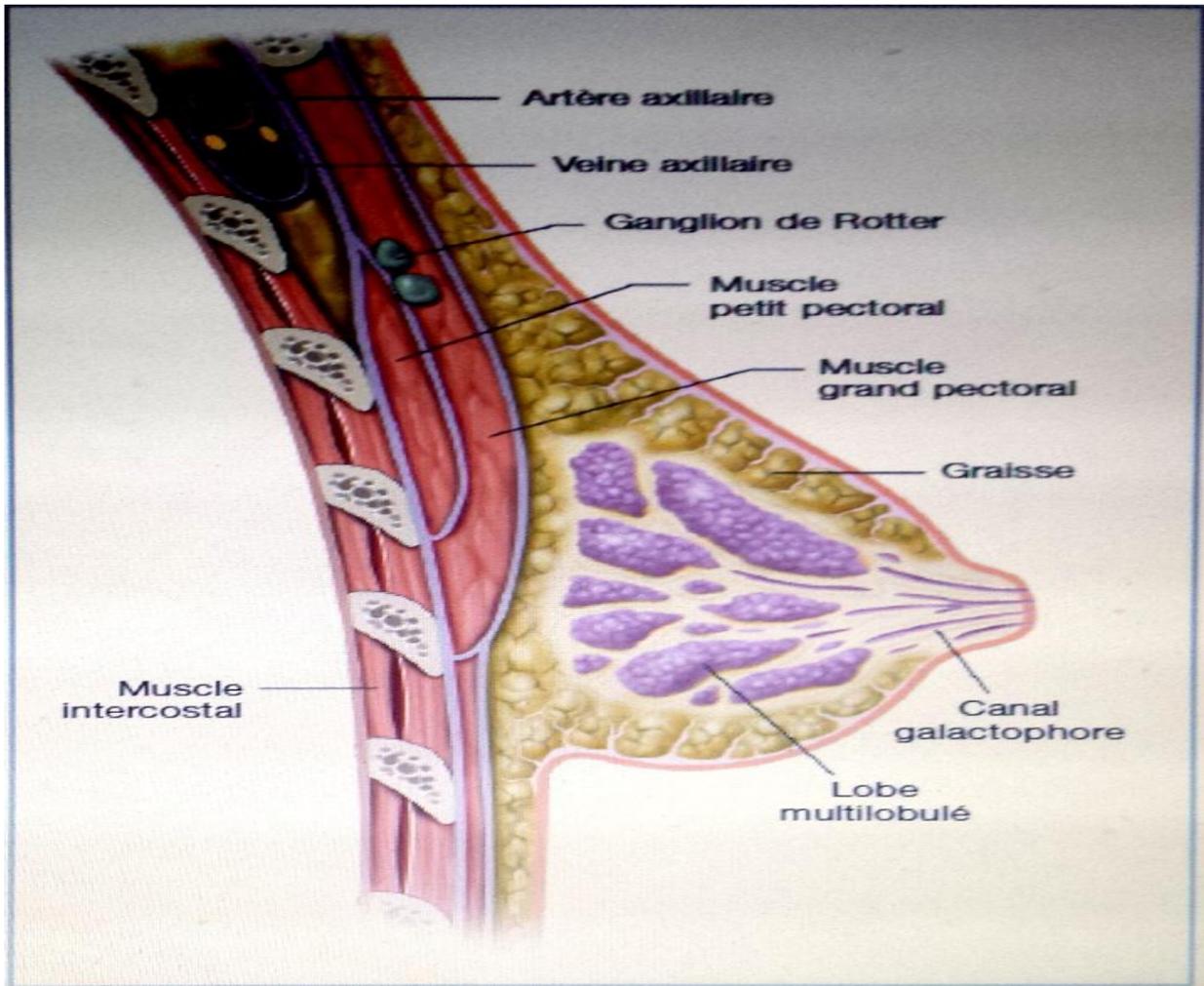


Figure 1 : Paroi thoracique et glande mammaire : coupe sagittale.

B. Moyens de fixité :

La glande mammaire est attachée à la paroi thoracique, sur le muscle grand pectoral, par la bourse séreuse de Chassaignac. L'enveloppe cutanée du sein est constituée d'une peau fine qui entretient des rapports étroits avec la glande en profondeur par l'intermédiaire des crêtes de Duret.

C. Vascolarisation :

La vascularisation de la glande mammaire repose sur un réseau rétroglandulaire et un réseau antérieur. Celui-ci est composé d'un réseau sous-

dermique (plus dense à proximité de la plaque aréolo-mamelonnaire) et d'un réseau pré glandulaire (à la surface de la glande), qui communiquent par l'intermédiaire des crêtes de Duret.

Un réseau anastomotique intraglandulaire assure la distribution du réseau antérieur. Deux pédicules principaux et trois pédicules accessoires assurent l'alimentation du sein (figure 2). Les deux pédicules principaux sont :

- les branches perforantes des deuxièmes, troisièmes et quatrièmes intercostales issues de l'artère thoracique interne, irriguant un large quadrant supéro-interne. Les trois pédicules accessoires sont :
- supérieur : branches de l'artère acromiothoracique ;
- inféro-externe : branches latérales cutanées des artères intercostales postérieures (du troisième au cinquième espaces intercostaux principalement) ;
- inféro-interne : branches perforantes inférieures de faible calibre de l'artère thoracique interne.

En outre, des rameaux grêles émergent des artères intercostales antérieures (issues de l'artère thoracique interne) irriguent la glande mammaire par sa base.

La vascularisation de la plaque aréolo-mamelonnaire repose sur un réseau profond (le long des canaux galactophores) et un réseau sous-dermique (de disposition radiaire ou annulaire) qui définit le cercle péri-aréolaire.

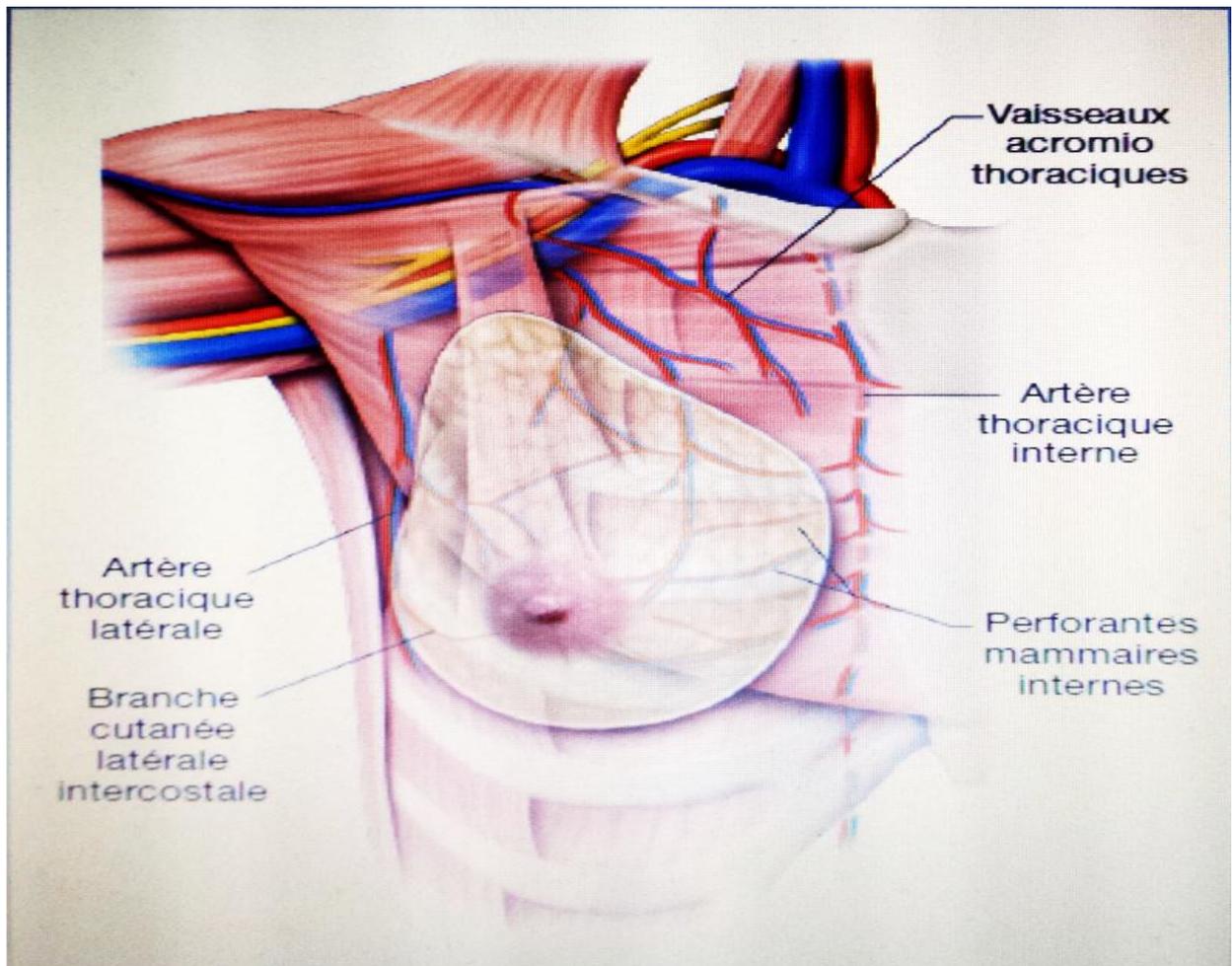


Figure 2 : Vascularisation de la glande mammaire.

D. Drainage lymphatique :

Le drainage mammaire est constitué :

- d'un riche réseau cutané dans la couche profonde du derme ;
- d'un réseau glandulaire profond associé aux lobes ;
- d'un réseau péri-aréolaire

Du cercle péri-aréolaire partent quatre canaux collecteurs qui se dirigent vers l'aisselle, principalement vers le groupe ganglionnaire thoracique latéral. La lymphe de la partie médiale est drainée vers la chaîne parasternale (ou chaîne ganglionnaire mammaire interne). Les ganglions lymphatiques du sein convergent donc vers deux groupes essentiels : les ganglions axillaires et les ganglions parasternaux.

E. Innervation :

L'innervation sensitive du sein provient de deux réseaux principaux, qui sont les rameaux perforants cutanés latéraux et antérieurs des deuxièmes aux septièmes nerfs intercostaux. Les branches inférieures du plexus cervical superficiel participent également à l'innervation de la partie haute du sein. La glande elle-même est beaucoup moins innervée.

F. Nomenclature des quadrants et segments :

Le sein est divisé en quatre quadrants (supéro-externe, supéro-interne, inféro-interne et inféro-externe), centrés sur la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) ; le prolongement axillaire du sein est la zone frontière entre le quadrant supéro-externe et le creux axillaire.

Le sein est constitué arbitrairement des segments suivants :

- segment I : il correspond à la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'au sillon
- sus-mammaire ;
- segment II : du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la PAM ;
- segment III : du bord inférieur de la PAM au sillon sous-mammaire
- segment IV : du sillon sous mammaire au rebord costal (figure 3).

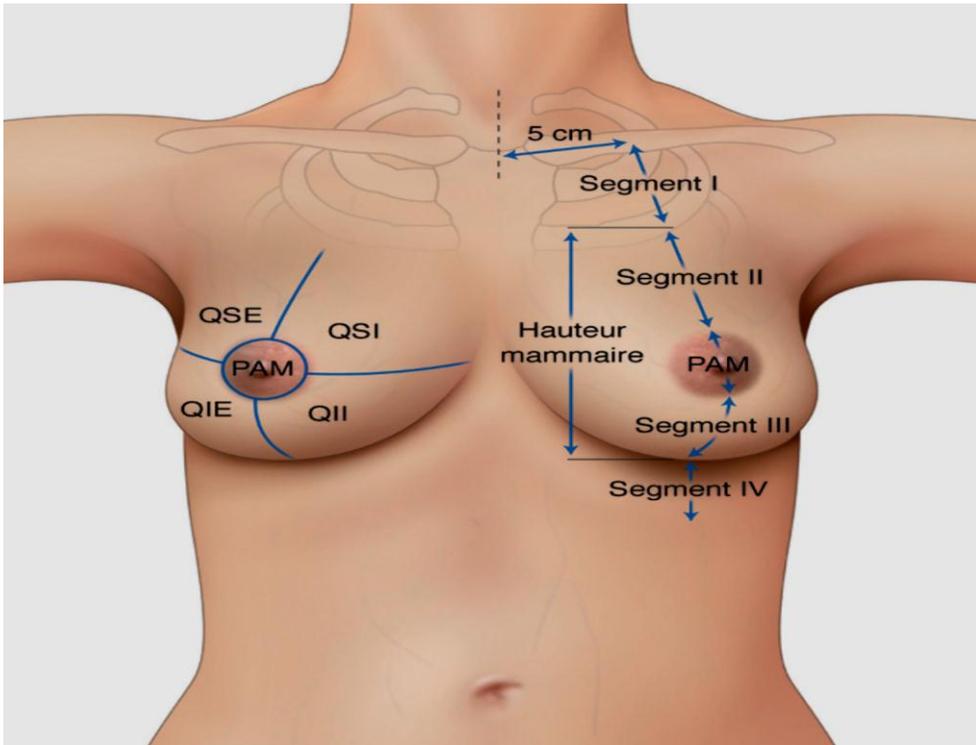


Figure 3 : dénomination des différents quadrants et segments du sein

MATERIELS

ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et analytique dont le but est de souligner les particularités épidémiologiques, cliniques, paraclinique, thérapeutiques et pronostiques de ces tumeurs.

Cette étude est réalisée à partir des dossiers de patientes prises en charge pour tumeur phyllode de sein au service de Gynécologie Obstétrique II CHU Hassan II Fès sur une période de 6 ans allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014.

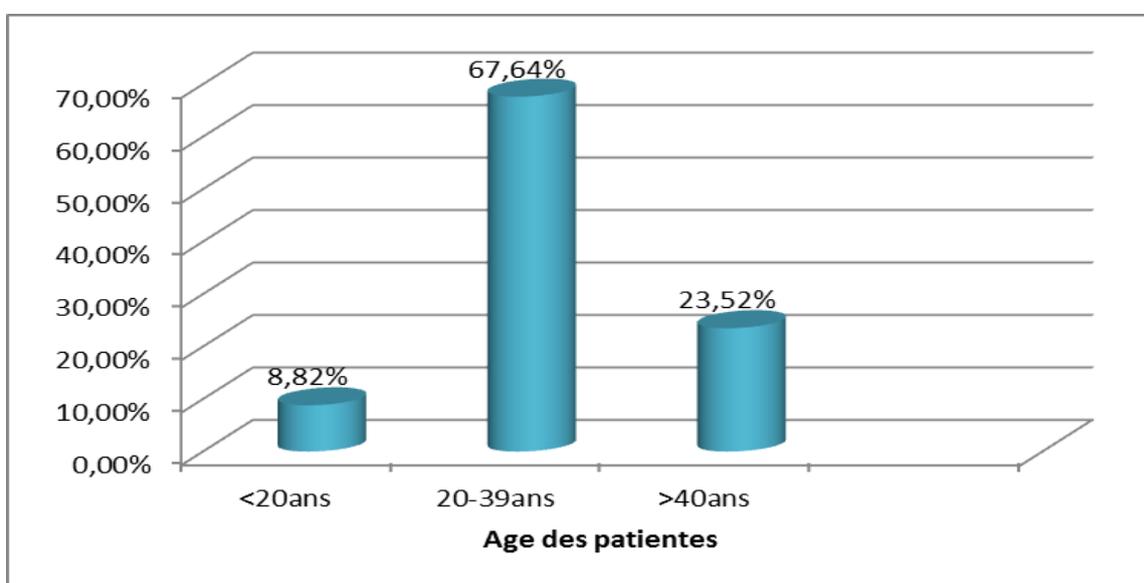
RESULTATS

A. Caractéristiques épidémiologiques :

Sur la période d'étude, 34 cas de tumeurs phyllodes ont été retrouvés, soit une fréquence de 0,3 % des tumeurs mammaires prises en charge dans notre structure hospitalière.

a. Age :

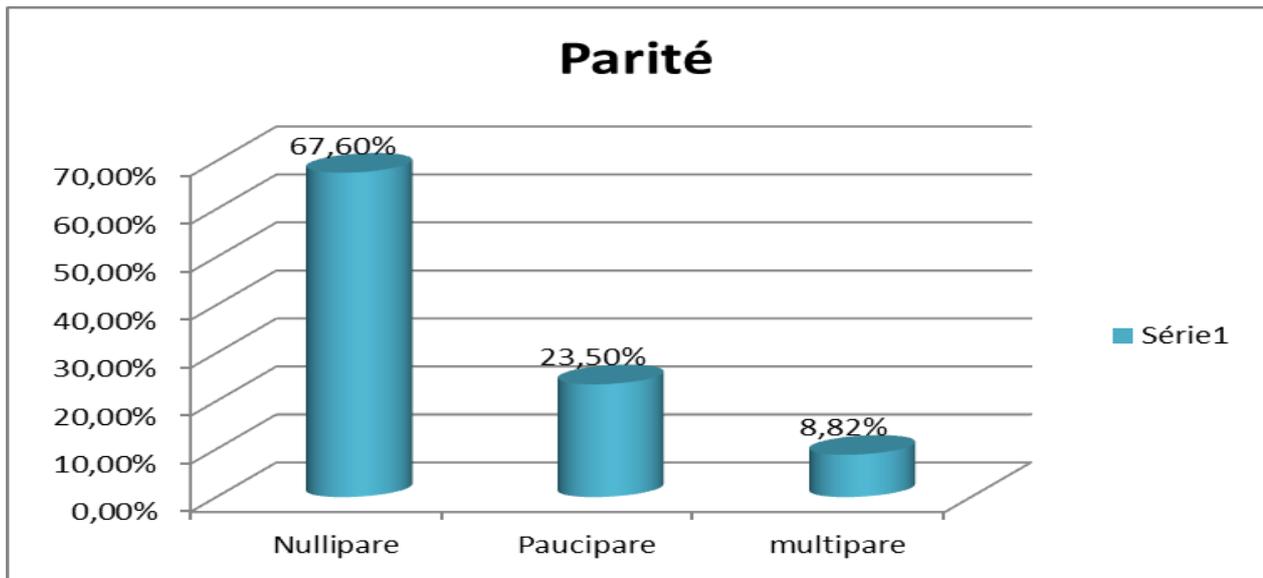
L'âge moyen des patientes était de 30,26 ans avec des extrêmes de 16ans et 57 ans.



Graphique 1 : Répartition des patientes par tranche d'âge

b. Parité :

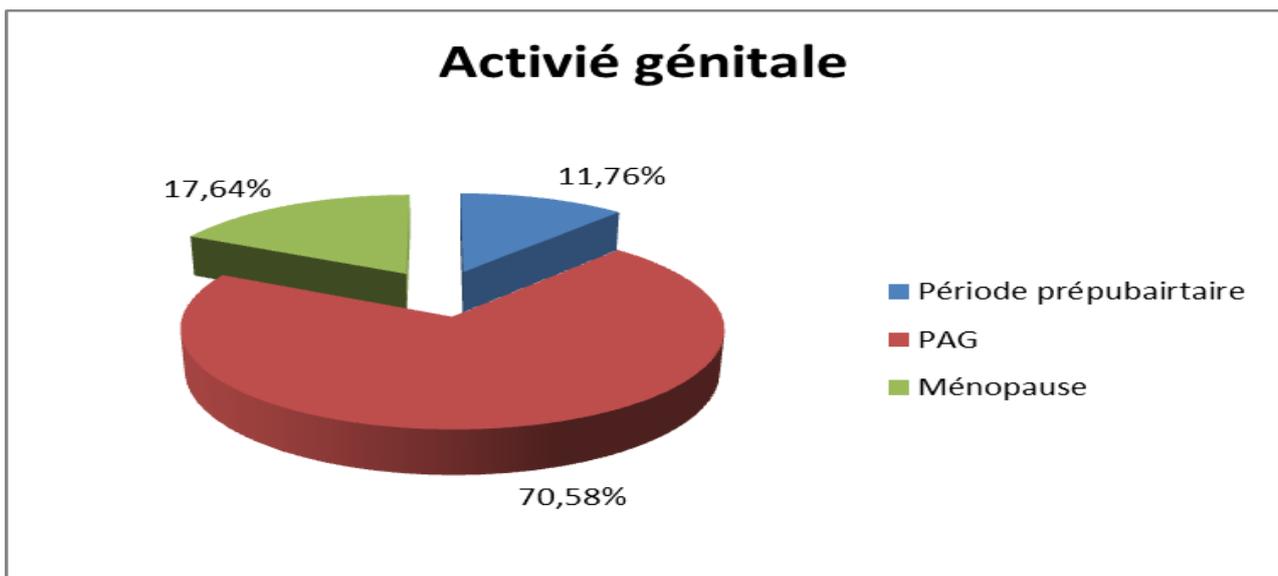
La majorité de nos patientes était des nullipares avec une fréquence de 67,6%.



Graphique 2 : Répartition des patientes selon la parité

c. Période d'activité génitale :

Les tumeurs phyllodes de sein surviennent en particulier chez des patientes jeune en période d'activité génitale, ce qui concorde avec notre série avec une fréquence de 70,58%.



Graphique 3 : Fréquence des tumeurs phyllodes en fonction de l'activité génitale

d. Antécédents :

Des antécédents de fibroadénome du sein ont été retrouvés dans sept cas et deux patientes avaient une histoire familiale de cancer du sein.

B. Caractéristiques cliniques :

a. Circonstances de découverte :

L'autopalpation d'un nodule mammaire a été un motif constant de consultation (73,52%), et a été associée à des mastodynies dans 11,7 % des cas. La notion de bilatéralité a été notée chez une seule patiente.

b. Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 3,8 mois (écart type \pm 2,18mois).

c. Examen clinique :

La taille moyenne de la tumeur était de 7,3cm (écart type \pm 3,35cm). Ces tumeurs occupaient tout le sein avec des signes inflammatoires en regard dans cinq cas soit une fréquence de 14,7 %. (Figure 4). 2 patientes présentaient des adénopathies axillaires homolatérales mobiles.

Tableau 1 : Taille tumorale

Taille en cm	Nombre de cas	Pourcentage(%)
0-5	17	50 %
5-10	14	41,17%
10-20	3	8,82%

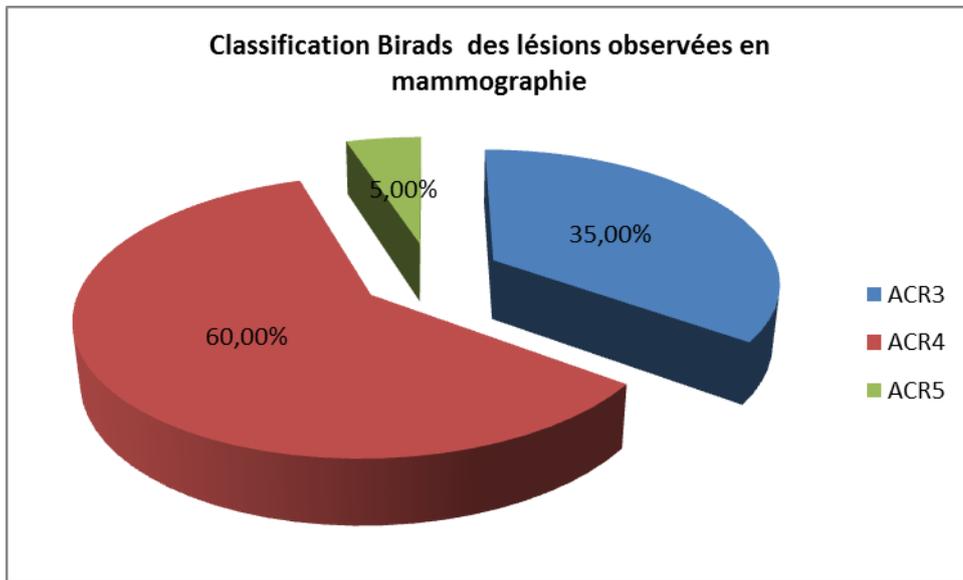


Figure 4 : Aspect clinique d'une tumeur phyllode grade III

C. Bilan paraclinique :

a. Mammographie :

20 patientes ont bénéficié d'une mammographie soit une fréquence de 58,82%. Elle mettait en évidence une opacité hyperdense, bien limitée, sans microcalcifications. Les lésions objectivés en mammographie étaient classé ACR3 chez 35 % des patientes, ACR4 chez 60 % des patientes, ACR5 chez 5 % des patientes.



Graphique 4 : Répartition des tumeurs phyllodes en fonction de la classification BIRADS

b. Échographie mammaire :

L'échographie a été réalisée chez toutes les patientes, elle a permis de mettre en évidence une formation à contours arrondis, lobulés, hypoéchogène, hétérogène dans tous les cas. En effet 32,35% des lésions étaient classées ACR3, 64,7% étaient classées ACR4 et 2,94% étaient classées ACR5.

D. Bilan histologique :

La confirmation diagnostique était histologique par microbiopsie dans 24 cas (70,58 %), révélant 13 TPS bénignes, 8 TPS borderline et 3 sarcomes mammaires.

La microbiopsie est revenue en faveur d'un adénofibrome chez 5 patientes pour lesquelles on a réalisé une tumorectomie; L'examen définitif de la pièce a conclu à une tumeur phyllode bénigne.

Deux patientes avaient des lésions ACR4 en imagerie, la microbiopsie n'a pas révélé de lésion spécifique d'où la décision de compléter par un examen extemporané revenant en faveur d'adénofibrome ; l'examen définitif a conclu plutôt à une TPS bénigne.

Deux patientes ont bénéficié d'emblée d'une tumorectomie en dehors de notre structure, l'examen histologique a révélé une TPS bénigne chez la jeune fille et un sarcome mammaire chez la deuxième patiente de 41 ans.

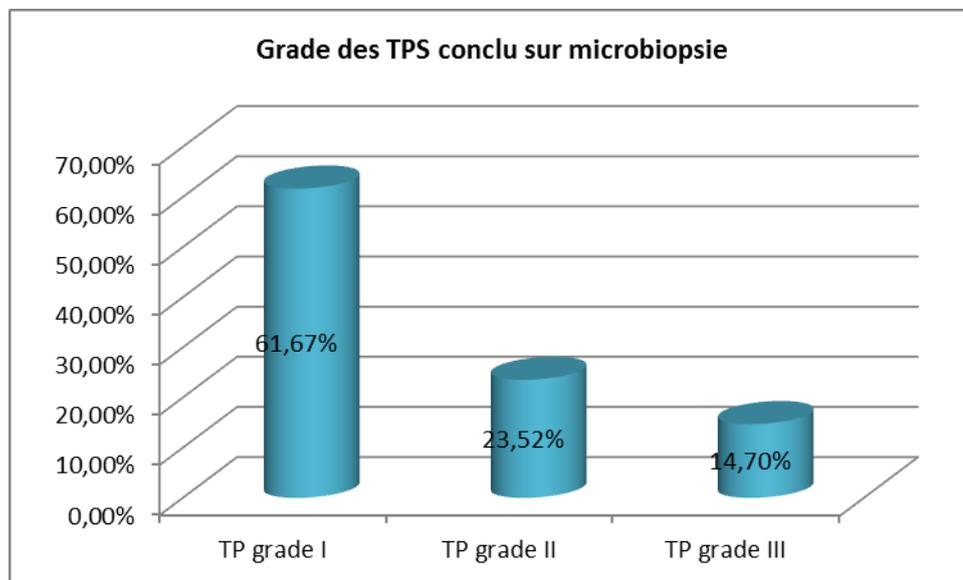
Une patiente avait une tumeur de 18 cm avec des signes inflammatoire et qui nous a été adressé avec une biopsie chirurgicale objectivant un sarcome mammaire.

Au total, on a conclu a :

21 cas de tumeur phyllode grade 1. (61,67 %)

8 cas de tumeur phyllode grade2. (23,52 %)

5 cas de tumeur phyllode grade 3. (14,7 %)



Graphique 5 : répartition des tumeurs phyllodes en fonction du grade histologique

E. Bilan d'extension :

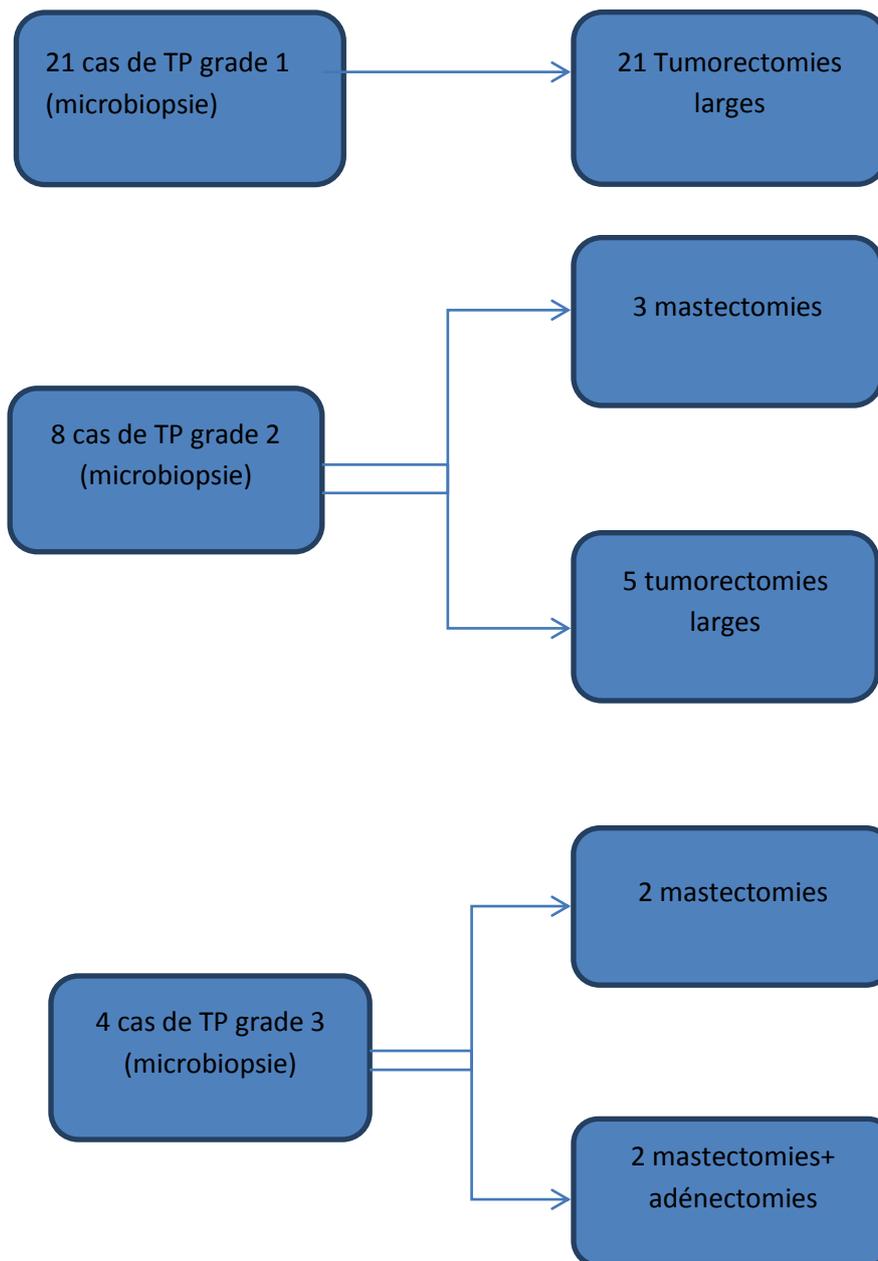
Le bilan d'extension initial a été demandé chez des patientes ayant une TPS grade II ou III, il comportait une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale, Une TDM TAP a été réalisée chez les patientes ayant une tumeur phyllode volumineuse de haut grade. Une patiente avait une énorme masse prenant

tout le sein avec des signes inflammatoires en regard, cette tumeur étaient d'emblée métastatique avec localisation pulmonaire.

F. Prise en charge thérapeutique :

En dehors de la patiente qui avait un sarcome mammaire d'emblée métastatique chez qui un traitement palliatif a été préconisé, les autres patientes ont été toutes opérées. La prise en charge chirurgicale était fonction de la présentation clinique initiale en particulier la taille tumorale le volume de sein et le grade de la tumeur, les patientes ont bénéficié d'une tumorectomie large, ou d'une mastectomie simple. Chez deux patientes, la mastectomie était associée à l'exérèse d'adénopathies axillaires palpables.

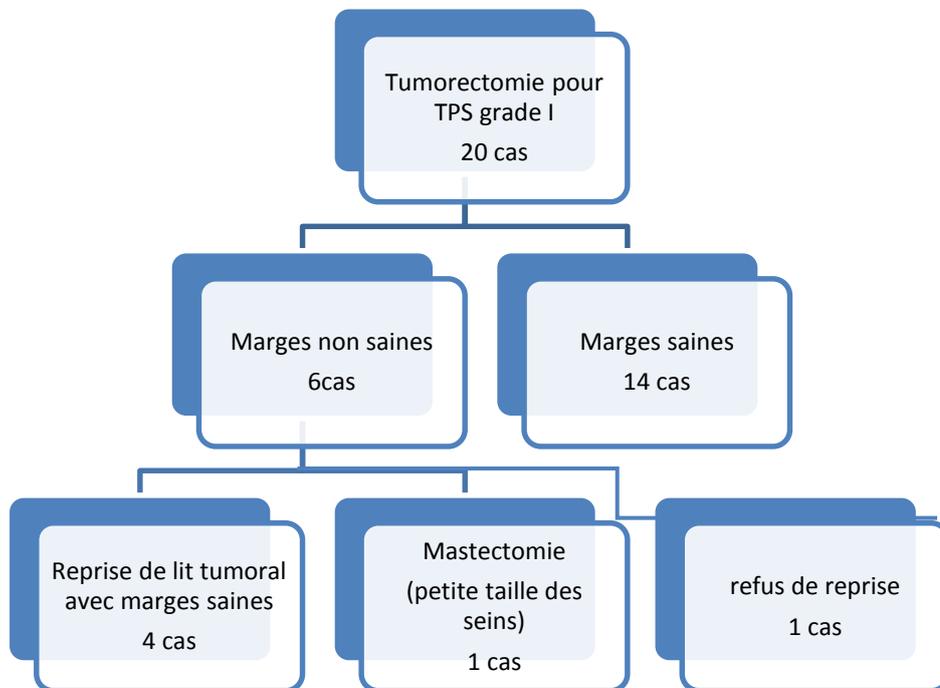
Les schémas ci-dessous résument la prise en charge chirurgicale en fonction des résultats de microbiopsie.



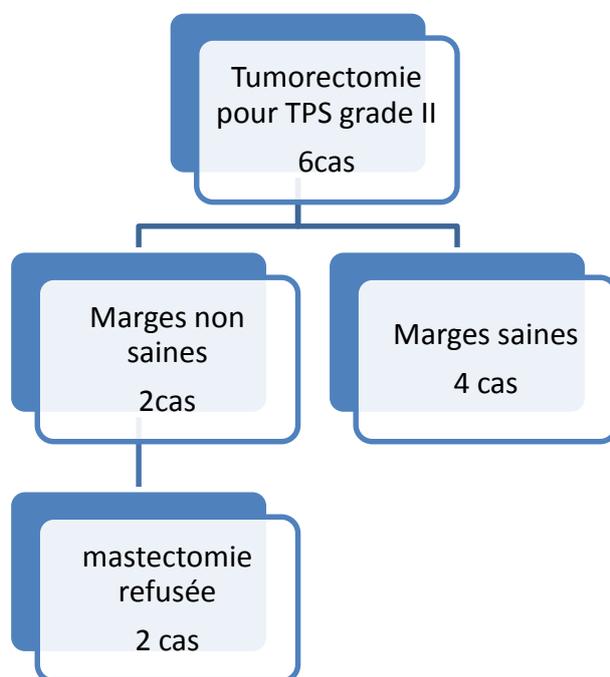
3 patientes ont bénéficié d'une reconstruction mammaire par lambeau du grand dorsal. Parmi les 26 patientes qui ont bénéficié d'une tumorectomie large, 17 ont bénéficié d'un remodelage, des clips ont été posé chez 3 patientes.

L'étude histologique de la pièce d'exérèse définitive a conclu à 20cas de TPS grade I, 9 cas de TPS grade II et 4 cas de TPS grade III.

Les adénectomies n'ont pas révélé d'extension tumorale.



NB : une patiente qui avait des marges non saine a refusé la reprise et a été perdue de vue. Elle a consulté après 15 mois, nous n'avons pas noté de récurrence clinique ou radiologique au niveau du site tumorale



Toutes les patientes qui ont bénéficié d'une mastectomie (grade II : 3cas, grade III : 4cas), avait des marges saines à l'examen histologique.

Traitement adjuvant :

Toutes les patientes ayant une tumeur phyllode grade III ont bénéficié d'une mastectomie suivie d'une irradiation prophylactique de la paroi thoracique, aucune irradiation axillaire ou de la chaîne mammaire interne n'a été réalisée. La radiothérapie a été bien tolérée chez toute les patientes.

Une chimiothérapie à titre palliative de type FAC (5-fluoro-uracile, adriamycine, cyclophosphamide) a été délivrée chez la patiente atteinte de métastase pulmonaire.

G. Evolution :

Sur un recul moyen de 3ans et 3 mois (4mois-76mois) ; deux tumeur ont récidivé localement avec énorme masse qui prend tout le sein, ce sont les patientes qui ont bénéficié d'une tumorectomie pour TPS grade II avec marges non saines et qui ont refusé la reprise. La récurrence a été notée dans un délai de 12 mois et 8 mois sous le même aspect histologique avec des métastases pulmonaires. Elles ont reçu une radiothérapie adjuvante (15 séance à 42 Gy). Les deux patientes sont décédées. Le reste des patientes était en situation de contrôle locorégional.

DISCUSSION

A. Épidémiologie :

Les tumeurs phyllodes mammaires représentent moins de 1% des tumeurs mammaires et 2,5% des tumeurs fibro-épithéliales, qui comprennent également les adénofibromes [4]. Dans notre série, elle était de 0,3%.

Elles atteignent la femme à tout âge de la vie avec un maximum de fréquence entre 40 et 50 ans soit en moyenne environ dix ans plus tard qu'un fibroadénome [5]. Dans notre série, elle serait plus fréquente chez la femme jeune avec une moyenne d'âge de 26 ans et des extrêmes allant de 13ans à 55 ans. La tumeur survient le plus souvent chez des patientes nullipares [6], ce qui a été retrouvé dans notre étude. Les tumeurs sont rarement bilatérales et rarement associées à un cancer.

B. Etiopathogénie :

La filiation fibroadénome préexistant-tumeur phyllode a été soulevée par plusieurs auteurs en raison de la parenté morphologique entre ces deux lésions. La présence d'un adénofibrome a été rapportée dans 22% des cas dans la série de Bouhafa [6]. Cette fréquence été de 20,58 % dans notre série. Cependant, certains auteurs rapportent que les tumeurs phyllodes peuvent se développer de novo. Noguchi et al. [7] ont montré que la plupart des adénofibromes avaient des éléments polyclonaux et qu'ils devaient être considérés comme des lésions hyperplasiques plutôt que néoplasiques. Il a été suggéré que dans une proportion d'adénofibromes, il pouvait résulter une mutation somatique sous forme d'une prolifération monoclonale qui n'est pas histologiquement distinguable de l'élément polyclonal mais qui a la propriété de récurrence locale et de progression en TPS [8]. Une analyse clonale réalisée sur des spécimens histologiques prélevés chez des patientes ayant

vu se développer d'une manière séquentielle des adénofibromes et des tumeurs phyllodes mammaires sur le même site a montré que les deux lésions étaient monoclonales et qu'elles exprimaient le même allèle inactivé, ce qui paraît soutenir cette hypothèse [9]. Il a été démontré que l'induction stromale des tumeurs phyllodes pouvait résulter d'une production de facteurs de croissance par l'épithélium mammaire [10]. La nature de ces facteurs est mal connue mais elle semble que l'endothéline 1 a un rôle prépondérant [10].

Le rôle des radiations ionisantes dans la transformation d'un adénofibrome en sarcome phyllode a été quelquefois décrit. D'autres facteurs ont également été invoqués dans la stimulation de la croissance des tumeurs phyllodes mammaires : traumatisme, lactation, grossesse et augmentation de l'activité estrogénique [11].

C. Anatomopathologie :

Sur le plan macroscopique, les TPS se caractérisent par des tailles variables, pouvant atteindre 40 cm. Dans notre série, la taille tumorale va de 2 cm à 20cm, avec une moyenne de 7,3 cm. Figure

Il s'agit d'un nodule charnu, avec des fentes kystisées d'aspect foliacé. Sur le plan microscopique, Ce sont des tumeurs bi-tissulaires conjonctivoépithéliales. Elles sont classée en 3 grades selon la classification OMS (Organisation mondiale de la santé) de 2012 des tumeurs mammaires [1] ; en fonction de critères morphologiques : limites tumorales, cellularité et atypies stromales, activité mitotique stromale (cut-off à 5 et 10 mitoses pour 10 champs à fort grossissement [CFG]), présence d'un contingent hétérologue sarcomateux.

Tumeur phyllode de bas grade ou bénigne (grade 1) : représentent 70 % des tumeurs phyllodes. Elles sont caractérisées par une prédominance du contingent conjonctif, avec une répartition inégale des structures épithéliales, qui prennent une

disposition foliacée, des limites tumorales nettes, un contingent stromal faiblement cellulaire avec des atypies discrètes et une activité mitotique faible (< 5 mitoses/10 CFG). Elles peuvent récidiver (13 %). Le diagnostic différentiel se pose avec un adénofibrome. En effet, ce dernier présente une répartition régulière des contingents conjonctif et épithélial. Le contingent conjonctif est peu cellulaire, sans atypies, avec une activité mitotique nulle ou très faible. Le contingent épithélial comporte une double couche épithéliale et myoépithéliale. Sur microbiopsie, il est parfois difficile de distinguer entre les deux. Dans ce cas, le pathologiste fera un diagnostic de lésion fibroépithéliale en précisant que seule l'analyse de l'ensemble de la lésion tumorale permettra de préciser le diagnostic. Le grade de la tumeur phyllode proposé sur biopsie est souvent à réévaluer sur la pièce d'exérèse (il peut être majoré), en raison de l'hétérogénéité tumorale (fréquente coexistence de secteurs de grades 1, 2 et 3 associés).

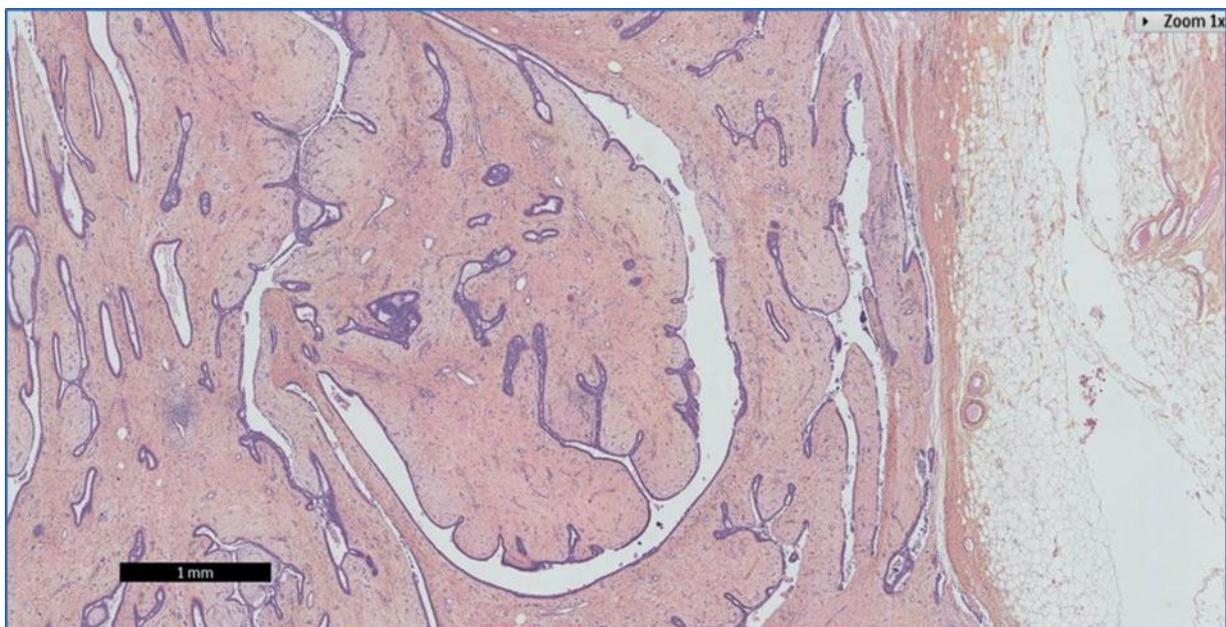


Figure 5 : prédominance du contingent conjonctif, avec une répartition inégale des structures épithéliales, qui prennent une disposition foliacée, des limites tumorales nettes, un contingent stromal faiblement cellulaire avec des atypies discrètes et une activité mitotique faible (< 5 mitoses/10 CFG).

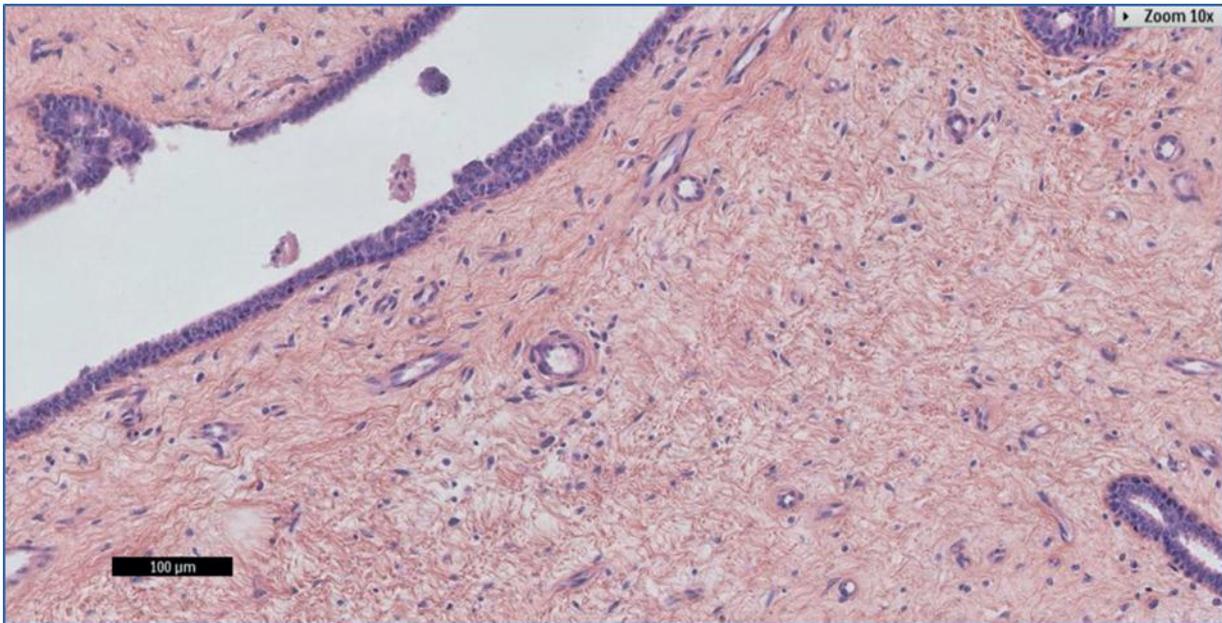


Figure 6 : Faible cellularité

Tumeur phyllode de grade intermédiaire (grade 2) : Les tumeurs phyllodes de malignité intermédiaire sont plus rares (15 %). Elles sont caractérisées par des limites tumorales nettes ou infiltrante, un contingent stromal modérément cellulaire avec des atypies modérées, et une activité mitotique modérée (5 à 9 mitoses/10 CFG). Elles peuvent récidiver (20 %) mais ne donnent pas de métastases.

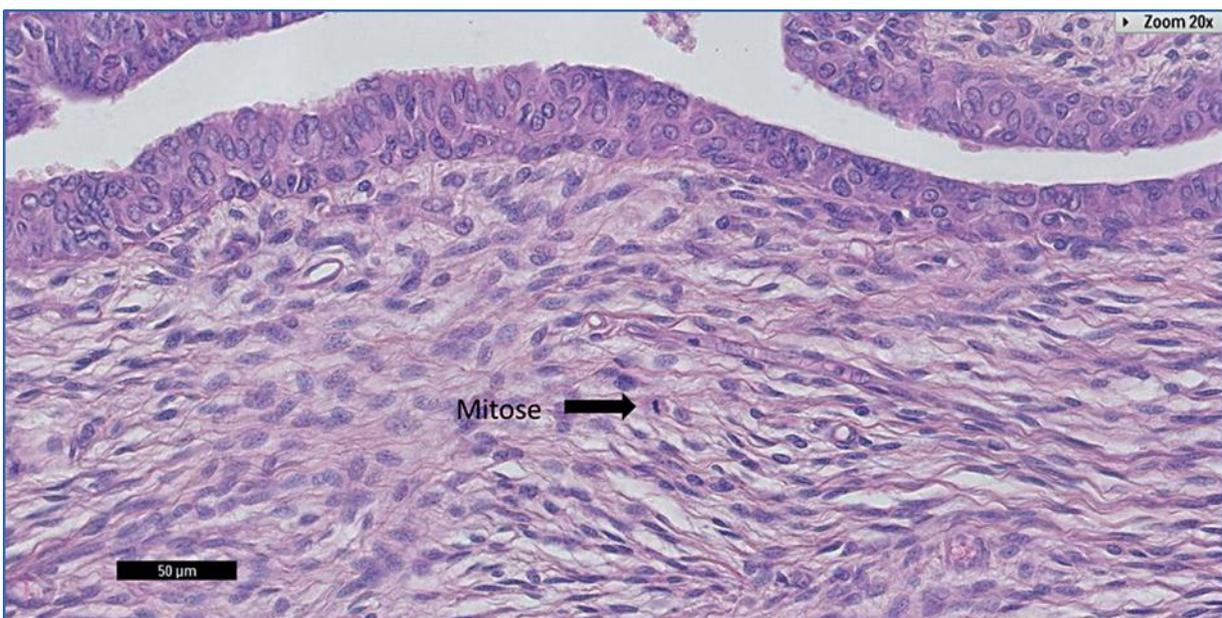


Figure 7 : Aspect histologique de tumeur phyllode de grade intermédiaire

Tumeur phyllode de haut grade ou maligne (grade 3) : 15% des tumeurs phyllodes sont malignes. Elles sont caractérisées par des limites tumorales infiltrantes, un contingent stromal très cellulaire avec des atypies marquées et une activité mitotique élevée (≥ 10 mitoses/10 CFG), avec éventuellement présence d'un contingent hétérologue sarcomateux.

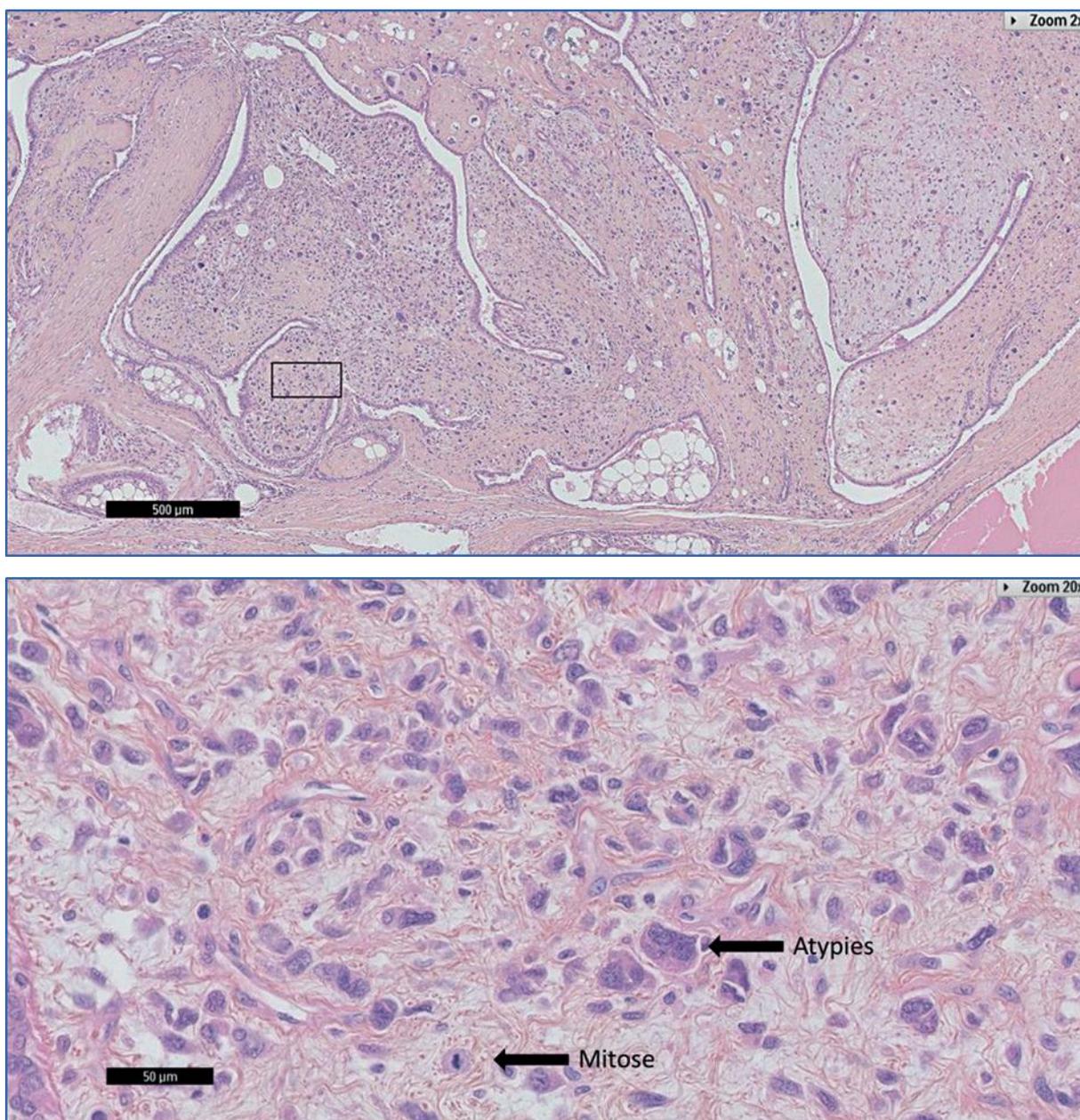


Figure 8 : Aspect histologique tumeur phyllode de haut grade

Elles présentent un risque de récurrence de 26 % et un risque métastatique de 22 % [1]. Le terme parfois employé de cystosarcome phyllode est inapproprié, car les tumeurs phyllodes malignes ne sont pas des sarcomes et ne font pas partie de la classification OMS des sarcomes: elles correspondent à des tumeurs fibro-épithéliales dans la classification des tumeurs mammaires, puisqu'elles ont un contingent épithélial associé. À ce titre, elles ont un grading différent de celui utilisé pour les sarcomes [12]. Le diagnostic de tumeur phyllode maligne peut également être porté sur biopsie si le prélèvement concerne un secteur épithélial associé au contingent conjonctif. Si le prélèvement ne concerne que le contingent conjonctif, les diagnostics différentiels sont le carcinome mammaire infiltrant métaplasique à cellules fusiformes (l'expression des cytokératines et de la p63 montrant une différenciation épithéliale) et le sarcome mammaire pur (exceptionnel). En pratique courante, le diagnostic de tumeur phyllode est réalisé sur lame HES (hématoxyne-éosine-safran), sans immunohistochimie associée [13].

Sur le plan immunohistochimique, les tumeurs phyllodes expriment en général la vimentine au niveau de leur composante mésenchymateuse, l'antigène membranaire épithélial et la cytokératine au niveau des cellules épithéliales [14, 15]. Cependant, dans la majorité des cas, le diagnostic de TPS ne nécessite pas le recours à l'immunohistochimie. En effet, nous n'avons eu recours à l'immunohistochimie pour aucune de nos patientes.

Une étude immunohistochimique menée par Dacic et al [16] a démontré que la positivité du Ki 67 et du P 53 stromal était plus souvent associée aux tumeurs phyllodes mammaires de haut grade ; aussi, l'expression du Ki 67 peut-elle aider à la distinction entre tumeurs phyllodes mammaires bénignes et malignes dans les cas de diagnostic difficile [6].

Le dosage des récepteurs hormonaux au niveau de la tumeur montre une fréquente positivité des récepteurs de la progestérone. En effet, 40 % des TPS ont des récepteurs estrogéniques négatifs et progestéroniques positifs [14]. La dépendance hormonale des TPS reste controversée car il n'est pas observé de réponse au traitement hormonal pour les TPS contenant des récepteurs hormonaux [17].

D. Diagnostic

Pour les tumeurs phyllodes du sein la fiabilité diagnostic par le triplet clinique, radiologique et même histopathologique est faible [6].

a. Examen clinique :

Typiquement, la tumeur phyllode se présente sous forme d'un nodule de volume variable allant de 1 à 45 cm [18,19], arrondi, bosselé et polylobé. La peau en regard peut s'amincir, voire même s'ulcérer (figure 4). Dans ces cas, l'ulcération cutanée est due à la pression extrême contrairement à l'adénocarcinome mammaire où la peau est envahie avec des zones déprimées et peau d'orange. A la palpation, elle réalise une tumeur à contours réguliers, bien limitée et de consistance hétérogène. Lorsqu'elle est de petite taille, elle est toujours mobile; par contre, alors que celles de grandes tailles sont souvent fixées au plan musculaire. Selon Norris et Taylor, la tumeur phyllode est bilatérale dans 32 % des cas. [19]. Dans notre série, la bilatéralité n'a été observée que dans 2,94 %.

La vitesse de croissance de ces tumeurs est variable, avec parfois des poussées évolutives rapides [20]. En effet cinq de nos patientes présentaient un sein inflammatoire.

L'existence d'adénopathies axillaires ou sus-claviculaires homolatérales est rare et traduit souvent une réaction inflammatoire contiguë [21, 22]. Les

adénopathies axillaires sont retrouvées chez deux patientes. Le diagnostic de tumeur phyllode ne peut se faire sur les seuls critères cliniques compte tenu du caractère multiforme de son aspect.

b. Radiologie :

Mammographie :

Dans ces seins jeunes, souvent denses (types 3 et 4 dans la classification BIRADS de l'ACR) la performance diagnostique est renforcée par l'utilisation de la mammographie numérique qui améliore de façon significative la résolution et le contraste [23, 24,25].

La tumeur phyllode se traduit par un surcroît d'opacité arrondie ou ovalaire, dense, dont les contours réguliers ou lobulés par endroits sont, par ailleurs, indissociables du parenchyme adjacent. Les clichés complémentaires localisés sous compression dosée ou en agrandissement, mettent parfois en évidence un aspect flou des contours, souvent corrélés à un type histologique plus agressif. La présence de micro-calcifications intra-lésionnelles est exceptionnelle [25].

L'étude de Yilmaz et al. [26], portant sur la réalisation de mammographies chez 31 patientes, a retrouvé une hyperdensité significative au niveau des tumeurs phyllodes en comparaison avec le parenchyme mammaire adjacent.

Dans notre série, 35,29 % des tumeurs phyllodes étaient classées en mammographie ACR4.

Echographie mammaire :

L'utilisation de sondes de haute fréquence, l'imagerie composée (spatial compounding) et la localisation électronique, permettent une analyse sémiologique plus fine grâce à une diminution des artefacts et du bruit de fond. On retrouve typiquement une image hypoéchogène, ovalaire polylobée, parfois avec des zones

de kystisation ; il n'y a pas d'arguments orientant vers un aspect malin, mais un aspect lobulé doit inciter à réaliser une microbiopsie. [27,28].

Le Doppler pulsé à codage couleur, met en évidence une hyper vascularisation harmonieuse à prédominance péri lésionnelle et un index de résistance élevé [11].

IRM mammaire :

On retrouve les critères sémiologiques d'une tumeur bénigne comme pour le fibroadénome:

Morphologie	Signal
<ul style="list-style-type: none">• Masse ovale ou lobulée.• Contours réguliers.• Septa (1/2 des cas) également décrits même si considérés comme spécifiques au FA.	Hyposignal T1. <ul style="list-style-type: none">• Hypersignal T2 (1/3 des cas).• Prise de contraste non spécifique: la plupart sont rehaussées et 1/3 ont un rehaussement de type malin.

Les arguments IRM en faveur de la tumeur phyllode et contre le fibroadénome sont:

- La taille.
- L'hétérogénéité du contenu.
- L'oedème péri tumoral en hypersignal T2 [29].

Mais l'IRM ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre ces 2 entités, notamment dans les tumeurs de petite taille [23].

Les critères IRM en faveur du grade élevé [30] sont:

- Un hypersignal T1 (sang)
- Des contours irréguliers.
- Les remaniements kystiques en hyposignal T1 hypersignal T2.
- □ Un hyposignal T2 et une restriction du coefficient de diffusion « ADC » (en rapport avec un stroma hypercellulaire).

Les transformations kystiques et l'hémorragie seraient corrélées à l'augmentation rapide de taille de la tumeur [23]. La taille étant pour certains un argument en faveur de la malignité [31]. Rappelons que seule une étude en imagerie standard a démontré que les tumeurs de taille supérieure à 3 cm étaient associées significativement à des tumeurs malignes [31]. Dans notre série, aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une IRM mammaire

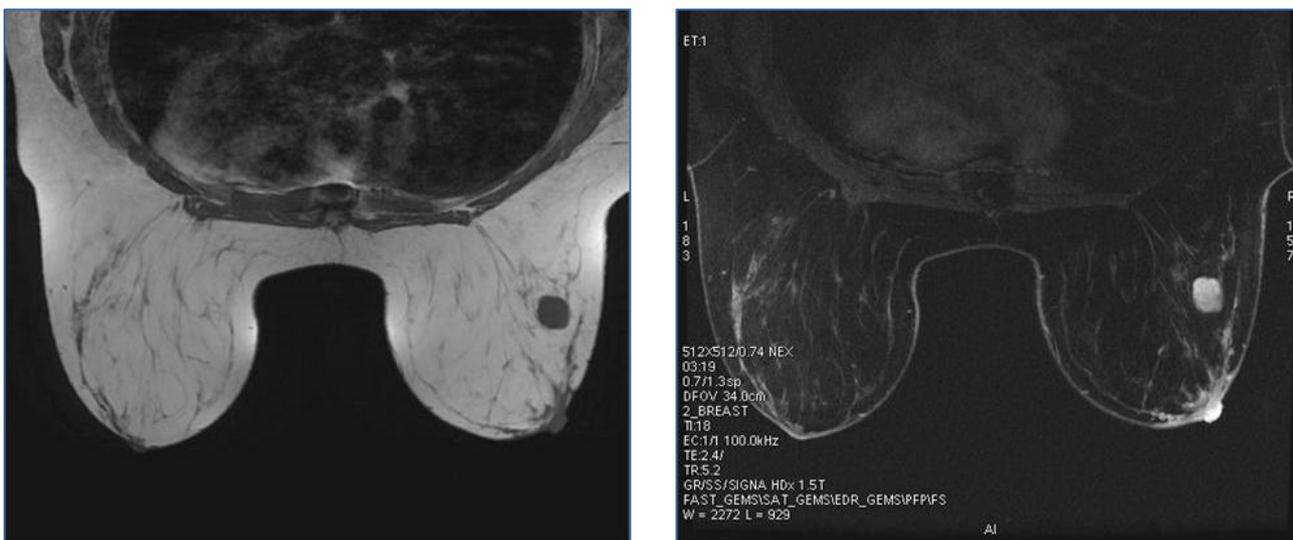


Figure 9 : IRM mammaire: masse ronde de contours nets de contenu hétérogène, avec un hypersignal T2 périphérique en rapport avec un œdème.

C. Cytopathologie :

Cytologie :

En cytologie, il est souvent plus facile de différencier une TPS bénigne de maligne que de séparer une TPS d'un adénofibrome [26]. Les tumeurs phyllodes de bas grade ont également une composition fibro-épithéliale, l'élément glandulaire imitant de près l'adénofibrome. Cependant, l'hyperplasie canalaire est beaucoup plus fréquente dans les tumeurs phyllodes. Les composants stromaux ont tendance à être proéminents, avec de larges fragments hypercellulaires. On peut également noter des groupes contenant de nombreuses cellules stromales. La présence d'atypies cellulaires du stroma est l'élément le plus important pour séparer les TPS malignes des bénignes [32].

Beaucoup d'auteurs trouvent que la cytologie ne suffit pas au diagnostic de TPS [33] vu que le diagnostic d'une TPS repose sur la mise en évidence d'un aspect architectural bien précis (prédominance cellulaire du contingent stromal avec une répartition hétérogène, une architecture intra-canaliculaire prédominante et une répartition inégale des structures épithéliales sur la surface tumorale examinée) [8].

Tableau 2 : diagnostic de TPS par cytoponction

Série	Nombre de cas	Diagnostic TPS par cytoponction
Bhattarai et al. [35] Kanouni	80	71,3%
Alam et al [85] thèse	11	17%
F. Sabban et al TPS 2005	8	43%
Jacklin et al [87] Thèse	156	63%

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'une cytoponction à l'aiguille.

Microbiopsie :

Le diagnostic histologique de certitude de bénignité d'une tumeur phyllode ne peut être effectué que sur la pièce de tumorectomie, en raison du caractère hétérogène de ces tumeurs. Les micro-biopsies, bien que souvent corrélées avec la tumorectomie, peuvent avoir porté sur les secteurs les moins typiques [8]. De plus, le critère de mauvaise limitation en périphérie n'est pas toujours utilisable sur micro-biopsie. Pour ces raisons, selon les cas, le pathologiste pourra soit affirmer l'existence d'une tumeur phyllode bénigne (la bénignité est à confirmer sur la tumorectomie), soit évoquer une tumeur phyllode bénigne sans pouvoir la distinguer formellement d'un adénofibrome. Le diagnostic formel de malignité pourra, bien entendu, être affirmé sur une micro-biopsie [14]. Une microbiopsie a été réalisée dans 91,17 % des cas, elle a conclu à une tumeur phyllode dans 70,58 % des cas.

Extemporane :

Pour certains auteurs, l'examen extemporané peropératoire n'est pas fiable à cause de la difficulté de différencier les TP bénignes des adénofibromes. De plus, les éléments sarcomateux des TP peuvent être pris pour des carcinomes indifférenciés nécessitant un traitement radical intempestif [34]. L'examen extemporané a été réalisé chez trois patientes mais ce n'est qu'à l'examen définitif que le diagnostic de TPS a été retenu.

E. Traitement :

Les trois principales modalités thérapeutiques qui jouent un rôle dans la prise en charge de ces tumeurs sont la chirurgie, la radiothérapie et de manière accessoire la chimiothérapie systémique.

a. Chirurgie :

C'est le traitement de référence. Le choix entre traitement conservateur ou radical varie en fonction des équipes.

Chirurgie conservatrice :

La majorité des auteurs s'accordent pour une chirurgie large avec nécessité d'obtenir le plus possible des marges saines en raison de l'impact majeur sur la rechute locale. Dans deux grandes études, après chirurgie conservatrice, on observe des taux de rechute à dix ans de 7 à 13 % pour les formes bénignes pures [19, 35]; ces faibles taux font dire aux auteurs qu'en fonction de la taille tumorale et de la forme du sein, un traitement conservateur est tout à fait acceptable, à condition d'avoir des marges saines (1 à 2 cm de marge circonférentielle requis). En effet, en cas de résidu tumoral, les taux de rechute augmentent nettement (jusqu'à 21 %) avec un risque d'évolution vers une forme histologique plus agressive. La question de la reprise chirurgicale en cas de marges envahies n'est pas tranchée, et ce, d'autant plus que la majorité des rechutes locales sont rattrapé par mastectomie. Dans une revue de la littérature, Barth [36] avait retrouvé des taux de rechute locale très variables en fonction du type de chirurgie, des marges et de l'histologie. Ces taux variaient de 8 % pour les tumeurs bénignes avec excision large à 69 % pour les formes malignes avec traitement local «limite».

Mastectomie :

Pour les tumeurs borderline ou malignes, un traitement radical diminue nettement les taux de rechute locale avec parfois un bénéfice en termes de survie globale. Dans une série de 106 patients ayant une tumeur phyllode (58 % bénignes, 15 % borderline et 26 % malignes) analysée de façon rétrospective, les survies globales sans récives est en faveur du traitement radical par mastectomie en cas

de TPS borderline ou maligne avec une différence significative pour la survie globale (72,7 vs 28,5 %, p = 0,002 2) [37].

Les résultats des principales études sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 3 : Impact du type de chirurgie sur le taux de rechute : formes borderline et malignes.

Séries	Taux de RL après TC (%)	Taux de RL après M (%)	P	Survie
Chaney et al. [19]	31	18		SSR à 10 ans : 73 vs 52 % (ns) en faveur du bras M
Belkacemi et al. [37]	45	14	0,0019	
Barrio et al. [12]	16	7	0,11	

RL : rechute locale ; TC : traitement conservateur ; M : mastectomie ; SSR : survie sans récurrence.

Pour d'autres auteurs [18] si les données pour proposer un traitement conservateur aux formes bénignes et borderline sont solides au vu des taux de rechute, les choses sont moins claires pour les formes malignes. Pour certains en effet, si la taille tumorale permet une chirurgie conservatrice avec une marge suffisante (au moins 1 cm) et un bon résultat esthétique, il n'y a pas de raison de proposer systématiquement une mastectomie aux tumeurs phyllodes malignes.

L'envahissement de la paroi thoracique semble être un événement rare avec les tumeurs phyllodes. Reinfuss et al rapporte que 2,4% des tumeurs phyllodes avaient cliniquement une infiltration dans le muscle grand pectoral [18]. Moore et Kinne recommandent une excision élargie du grand pectoral suivie d'une

reconstruction de la paroi thoracique [34]. Dans notre série on a noté un cas d'envahissement du muscle grand pectoral chez une patiente ayant une TPS grade III et chez laquelle on a opté pour un traitement palliatif.

Curage axillaire :

Quel que soit le type de chirurgie retenue, pour la majorité des auteurs [18, 38], il n'y a pas, d'indication à réaliser un curage ganglionnaire axillaire en raison du faible risque d'envahissement. De plus, dans la mesure où même les adénopathies axillaires palpables dans les TPS malignes sont presque toujours réactionnelles, le curage axillaire ne sera réalisé qu'en cas d'adénopathie suspecte cliniquement et dont la nature métastatique a été confirmée histologiquement auparavant [39, 33,40]. Chez les deux patientes pour lesquelles on a réalisé une adénectomie c'était pour des adénopathies palpables avec absence d'envahissement tumoral à l'examen définitif. Néanmoins, dans une série rétrospective de 752 tumeurs phylloides malignes, une équipe a retrouvé 8 % d'atteinte ganglionnaire avec une incidence péjorative nette sur le pronostic (survie à dix ans : 90 vs 65 %, $p < 0,001$) [41].

b. Radiothérapie :

Peu de données sont disponibles concernant la radiothérapie et elles sont essentiellement rétrospectives. Si dans les sarcomes d'autres localisations le bénéfice de la radiothérapie adjuvante n'est plus à démontrer [42,43], les données sont parfois contradictoires pour les sarcomes du sein. Dans la majorité des études, la radiothérapie n'a pas d'impact sur la survie globale ou sans récurrence, mais il s'agit de petits effectifs [41]. Johnstone et al. [45] ont évalué l'impact potentiel de la radiothérapie après mastectomie pour dix sarcomes du sein non métastatiques (analyse rétrospective). Avec un suivi médian de 99 mois, trois patients sont décédés de métastases et aucune rechute locale ou locorégionale n'a été constatée. Les

survies sans récurrences et globales à cinq ans étaient respectivement de 68 et 66 %. Pour les auteurs, la radiothérapie apporte un bénéfice en termes de contrôle local. Dans leur série de 53 patients (16 % de radiothérapie), Blanchard et al. trouvent un effet inverse du traitement adjuvant sur la survie sans récurrence [44]. Inversement, plusieurs auteurs font état de rechute locale après mastectomie seule [46,47]. Malgré ces résultats discordants, beaucoup d'équipes recommandent la radiothérapie adjuvante après traitement conservateur, surtout si les marges sont envahies [47, 48, 49]. Après mastectomie, il semble judicieux de la proposer aux tumeurs de taille supérieure à 5 cm et aux tumeurs de haut grade Tableau. La dose retenue est habituellement de 60 Gy. [50,51]

Tableau 4 : Radiothérapie et tumeurs phyllodes : impact sur le pronostic.

Séries	Nombre de patients avec RTE	Analyse
Chaney et al. [19], n = 101 (toutes histologies)	6 (6 %)	Aucune rechute si RTE
Belkacemi et al. [37], n = 443 (toutes histologies)	38 (9 %)	SSR en faveur du bras RTE pour BL et TM (86 vs 59 %, p = 0,02), Pas d'impact sur SG, augmentation du contrôle local (ns) après chirurgie (TC, 68 vs 54 % M, 92 vs 78 %)
Chaney et al. [51] (toutes histologies), n = 8	8 (100 %)	Aucune rechute locale ou à distance

RTE : radiothérapie ; SSR : survie sans récurrence ; SG : survie globale ; BL : borderline ; TM : maligne ; TC : traitement conservateur ; M : mastectomie.

c. Chimiothérapie :

Les résultats concernant la chimiothérapie des sarcomes du sein sont encore plus discutables. En situation néoadjuvante, la chimiothérapie ne semble pas apporter de bénéfice en raison de la faible chimiosensibilité et au fait que la majorité des sarcomes du sein sont opérables d'emblée [47]. Si on fait le parallèle avec les autres localisations de sarcomes, la tendance était jusqu'à très récemment de proposer une chimiothérapie adjuvante en fonction de la taille et du grade suite notamment aux données de deux études qui plaidaient pour un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par anthracyclines et ifosfamide après chirurgie des sarcomes: la première est la méta-analyse publiée en 1997 [52] qui montrait un bénéfice en faveur de la chimiothérapie, mais limité à la survie sans récurrence ; la deuxième, publiée en 2001 [53], montrait un bénéfice en survie sans récurrence et en survie globale de l'association épiorubicine et ifosfamide par rapport à la chirurgie seule. On pourrait donc discuter une chimiothérapie pour les sarcomes du sein de haut grade, de taille supérieure à 5 cm ou d'exérèse incomplète [52]. Cependant, des résultats récents, présentés à L'Asco 2008, tendent à remettre en cause ces données. En effet, une analyse rétrospective « poolée » de deux essais de l'EORTC portant sur 819 patients opérés pour sarcomes des tissus mous, a montré que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante semble limité aux tumeurs d'exérèse R1 et aux patients de plus de 40 ans, quel que soit le grade ou le type histologique [54].

Concernant les angiosarcomes, nous disposons de données en faveur du bénéfice de la chimiothérapie et même des thérapies ciblées en situation métastatique [55, 49]. Des taux de réponse de 48 % ont été obtenus avec des schémas de type anthracyclines/ifosfamide ou gemcitabine/taxanes [56]. Compte tenu du pronostic très sombre de ces tumeurs et de leur potentiel métastatique

précoce, il paraît logique de discuter systématiquement une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines.

F. Evolution et pronostic:

a. Récidives locales :

Le taux de récurrence locale de TPS va de 10% à 40% dans la plupart des séries. Soit 15% en moyenne. La récurrence locale semble être liée à la chirurgie initiale et doit être considérée comme un échec de traitement. Les failles dans la prise en charge chirurgicale qui peuvent expliquer la récurrence ne sont pas claires, cependant, la marge chirurgicale s'avère le seul facteur prédictif de récurrence locale, en effet le risque de récurrence locale est généralement faible avec des marges d'exérèse dépassant 1 cm [11, 21]. D'autres facteurs sont également incriminés notamment le type histologique, la prolifération stromale, la taille tumorale, le nombre de mitoses et la présence de nécrose.

Chez la plupart des patientes, la récurrence locale est isolée et n'est pas corrélée au risque de développer des métastases à distance [11].

Très souvent, la récurrence locale ou locorégionale reproduit la tumeur primitive, mais des transformations vers des formes plus agressives ont été notées par Chua [57].

La plupart des auteurs recommandent la mastectomie pour les récurrences des tumeurs borderline et malignes [18] et une autre exérèse large peut être proposée pour la récurrence des tumeurs phyllodes mammaires bénignes [58].

Une récurrence locale agressive peut entraîner une invasion de la paroi thoracique et du parenchyme pulmonaire sous-jacent. Certains auteurs recommandent dans cette situation des soins palliatifs avec une radiothérapie [11,19].

Dans notre série, on n'a pas noté de récurrence locale isolée, ceci peut être expliqué par le fait qu'on a veillé à avoir des marges supérieures à 10 mm avec reprise chirurgicale dans tous les cas où on n'a pas obtenu de marges satisfaisantes sauf chez les deux patientes qui ont refusé la reprise.

b. Métastases à distances :

Le risque de métastase en cas de tumeur phyllode de sein est de 10%. La majorité des métastases à distance se développent sans preuve de récurrence locale. Les sites les plus courants pour les métastases à distance sont les poumons (66%), l'os (28%), et le cerveau (9%) et dans de rares cas, le foie et le cœur. L'évolution de ces métastases est presque toujours fatale. Les rémissions dépassent rarement un délai de 6 mois et le décès survient moins d'un an après [59, 21].

Dans notre série, deux patientes ont présenté une récurrence métastatique avec énorme masse mammaire dont la biopsie était en faveur du même aspect histologique de la tumeur phyllode d'origine. Les métastases étaient pulmonaires, le site le plus fréquent décrit en littérature. Et le pronostic était péjoratif dans les deux cas.

G. Surveillance :

Il est très nécessaire d'assurer une surveillance clinique des patientes tous les 6 mois pour les deux premières années (risques de récurrence sont maximales dans les deux premières années), puis tous les ans. Les patients doivent être informés de faire un examen des seins de façon régulière et de consulter devant toute anomalie détectée [11].

CONCLUSION

Les tumeurs phyllodes du sein s'intègrent dans le cadre nosologique des tumeurs non épithéliales du sein. Elles se distinguent en tumeurs bénignes, à malignité intermédiaire ou maligne.

Cette entité est retrouvée essentiellement chez les femmes âgées entre 35 et 55 ans. La taille moyenne de la tumeur est de 4 cm, mais des tumeurs très volumineuses ne sont pas rares. Les adénopathies axillaires palpables peuvent être trouvées chez 10 à 15% des patientes, mais <1% sont tumorales.

Le diagnostic repose essentiellement sur une écho mammographie complétée par une microbiopsie compte tenu de sa sensibilité élevée.

Le diagnostic différentiel avec un fibroadénome très cellulaire n'est pas toujours aisé sur la microbiopsie.

Une tumorectomie large avec des marges de 10 mm reste le traitement de référence dans les formes bénignes. Pour les sarcomes, le traitement repose le plus souvent sur une mastectomie sans curage ganglionnaire compte tenu de l'envahissement axillaire exceptionnel. Dans certaines situations, un traitement conservateur pourra se discuter en fonction de la taille tumorale, du grade et du volume mammaire.

Le type histologique associé au type d'exérèse (complète ou non) et à la prolifération stromale conditionne le pronostic. L'évolution est marquée par un potentiel de rechute locale et/ou métastatique en particulier pulmonaire.

La radiothérapie adjuvante est réservée aux tumeurs phyllodes mammaire malignes et de taille importante. La chimiothérapie semble avoir une place mal définie.

RESUME

Les tumeurs phyllodes du sein sont des tumeurs fibro-épithéliales rares. Elles sont un sujet de controverse, concernant notamment terminologie, classification histologique et traitement.

Nous rapportant l'expérience du service de gynécologie obstétrique du CHU HASSAN II de Fès, à propos d'une série rétrospective de 34 patientes porteuses de tumeur phyllode de sein sur une période de 6 ans :

- L'âge moyen était de 30,26 ans.
- Un antécédent de fibroadénome a été retrouvé dans 20,58%.
- La taille tumorale moyenne était de 7,3 cm.
- Le diagnostic a été retenu sur le couplet échographie mammaire associée ou non à une mammographie en fonction de l'âge des patientes, et une microbiopsie.
- Le traitement a consisté en une tumorectomie 76,47 % des cas. Le grade III a été retrouvé dans 14,7 % des cas. Les limites d'exérèse étaient non saines chez huit patientes, dont 6 ont été reprises.
- Sur un recul de 3 ans et 3mois, on a noté deux cas de récives métastatiques

Discussion: La tumeur phyllode du sein est une entité rare. Dans notre série l'une des particularités est qu'elle touche des femmes plus jeunes en comparaison avec les données de la littérature. Dans la majorité des cas, elle est bénigne, mais l'examen histologique doit être minutieux afin d'éliminer les formes malignes. Dans les formes bénignes, une tumorectomie large avec marges saines permet une évolution favorable avec un risque de récive local très faible. Par contre, dans les formes borderline et surtout malignes, une mastectomie semble être nécessaire

dans la majorité des cas, ainsi qu'une radiothérapie adjuvante, ceci pour diminuer les risque de récidence locale et métastatique.

Conclusion: La fréquence des formes bénigne ne doit pas faire oublier le risque de récidence sous forme maligne voir meme métastaque. Ce qui souligne l'interet d'une prise encharge initiale correcte.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Eds.). Who Classification of tumors of the breast. Lyon : IARC 2012.
- [2] Mangi AA, Smith BL, Gad MA. Surgical management of phyllodes tumors. Arch Surg 1999;134:487-93.
- [3] World Health Organization. 2nd ed. Histologic typing of breast tumors, 2. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981. p. 22.
- [4] Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumors. Lyon : IARC Press, 2003.
- [5] Keelan PA, Myers JL, Wold LE, Katzmann JA, Gibney DJ. Phyllodes tumor: clinicopathologic review of 60 patients and flowcytometric analysis in 30 patients. Hum Pathol 1992;23:1048-54.
- [6] T. Bouhafa, O. Masbaha, I. Bekkouch, S. Afqir, N. Mellas, N. Ismaili, K. Hassouni, T. Kibdani, A. Jalil, N. Benjaafar, H. Errihani, B. Elgueddari. Tumeurs phyllodes du sein à propos de 53 cas. Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 85-91.
- [7] Noguchi S, Motomura K, Inaji H, et al. Clonal analysis of fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast by means of polymerase chain reaction. Cancer Res 1993;53:4071-4.
- [8] Puay-Hoon Tan, Thiyagarajan Jayabaskar, Khoon-Leong Chuah, Hwei-Yee Lee, Yen Tan, Maryam Hilmy, Huynh Hung, Sathiyamoorthy Selvarajan, Boon-Huat Bay, Phyllodes Tumors of the Breast. The Role of Pathologic Parameters. Am J Clin Pathol 2005;123:529-540.
- [9] Noguchi S, Yokouchi H, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, et al. Progression of fibroadenoma to phyllodes tumour demonstrated by clonal analysis. Cancer 1995;76:1779-85.

- [10] Yamashita J, Ogawa M, Egami H. Abundant expression of immunoreactive endothelin-1 in mammary phyllodes tumour – possible paracrine role of endothelin-1 in the growth of stromal cells in phyllodes tumour. *Cancer Res* 1992;52:4046–9.
- [11] Shashi Prakash Mishra, Satyendra Kumar Tiwary, Manjaree Mishra, and Ajay Kumar Khanna. Phyllodes Tumor of Breast: A Review Article. Hindawi Publishing Corporation ISRN Surgery, Volume 2013, Article ID 361469, 10 pages.
- [12] Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2961–70.
- [13] Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(3):324–30.
- [14] L. Kanouni, A. Jalil, I. Saâdi, H. Sifat, K. Hadadi, H. Errihani, A. Mansouri, N. Benjaafar, F. Ahyoud, A. Souadka, F. Kettani, B.K. El Gueddari. Prise en charge des tumeurs phyllodes du sein à l'Institut national d'oncologie de Rabat, Maroc. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 293–301.
- [15] Cabaret V, et al. Les tumeurs phyllodes. *Arch Anat Cytol Path* 1995; 43(no 1–2):59–72.
- [16] Dacic S, Kounelis S, Kouri E, Jones MW. Immunohistochemical profile of cystosarcoma phyllodes of the breast: a study of 23 cases. *Breast J* 2002;8:376–81.
- [17] Ramarao C, et al. Cystosarcoma phyllodes. Diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol (Baltimore)* 1992;32:203–7.

- [18] Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1996 ; 77 : 910-6.
- [19] Chaney AW, Pollack A, Mcneese MD, Zagars GK, Pisters PWT, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000 ; 89 : 1502-11.
- [20] Petrek JA. Cystosarcoma phyllodes. *Breast disease. Chapter 24 special therapeutic problems.* P 791-797.
- [21] J.P. NGOU MVE NGOU, S. MAYI-TSONGA, N.P. BOUKANGA, F. ONDO NDONG. LES TUMEURS PHYLLODES DU SEIN À LIBREVILLE. *Épidémiologie et pronostic J. Le Sein*, 2005, t. 15, n° 1-2, pp. 32-35.
- [22] STAREN ED, LYNCH G, BOYLE C, WITT TR, BINES SD. Malignant cystosarcoma phyllodes. *Am J Surg* 1994 ; 60 : 583-585.
- [23] S.Wurdinger, A. B. Herzog, D. R. Fischer et al., "Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI," *American Journal of Roentgenology*, vol. 185, no. 5, pp. 1317-1321, 2005.
- [24] Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Bmlondet R, Saba C, Ranchère D, Sunyach M-P, Thiesse P, Biron P, Blay J-Y, Ray-Coquard I. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast- a retrospective study. *Eur J Cancer* 2006; 4 :22715-21.
- [25] Sabban F, Collinet P, Lucot J-P, Boman F, Leroy J-L, Vinatier D. Tumeurs phyllodes du sein. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34: 252-56.
- [26] Yilmaz E, Sal S, Lebe B. Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas. *Acta Radiol* 2002;43:34-9.

- [27] J. M. Feder, E. S. de Paredes, J. P. Hogge, and J. J. Wilken, "Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation," *Radiographics*, vol. 19, pp. S11-S26, 1999.
- [28] C. Cole Beuglet, R. Soriano, and A. B. Kurtz, "Ultrasound, X-ray mammography, and histopathology of cystosarcoma phylloides," *Radiology*, vol. 146, no. 2, pp. 481-486, 1983.
- [29] Lamarque JL, Prat X, Laurent JC, Taourel P, Pujol J, Boulet P, Gary-Bobo A, Mourou MY, Binet A. Imagerie par résonance magnétique du sein. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Radiodiagnostic- Urologie-Gynécologie*, 34-810-A-10, 2000, 17p.
- [30] H Yabuuchi, H Soeda, Y Matsuo, T Okafujii, T Eguchi, S Sakai, S Kuroki, E Tokunaga, S Ohno, K Nishiyama, M Hatakenaka, H Honda. Phyllodes Tumor of the Breast: Correlation between MR Findings and Histologic Grade. *Radiology* 2006; 241:702-709.
- [31] L Liberman, E Bonaccio, D Hamele-Bena, A F Abramson, M A Cohen, D D Dershaw. Benign and malignant Phyllodes Tumors: Mammographic and sonographic Findings. *Radiology* 1996; 198:121-124.
- [32] Scolyer RA, McKenzie PR, Achmed D, Lee CS. Can phyllodes tumours of the breast be distinguished from fibroadenomas using fine needle aspiration cytology? *Pathology* 2001 Nov;33(4):437-43.
- [33] Petrek JA. Phyllodes tumors. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia: LippincottWilliams andWilkins; 2000. p. 669-75.
- [34] Moore MP, Kinne DW. Breast sarcoma. *Surg Clin NorthAm* 1996;76:383-92.
- [35] Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989 ; 63 : 2532-6.

- [36] Barth Jr RJ. Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1999 ; 57 : 291–5.
- [37] Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, et al. Phyllodes tumors of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 492–500.
- [38] Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, Kung FY, Scolyer RA, Lam RK, et al. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumors of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2001 ; 27 : 723–30.
- [39] Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* 2003 Jul;12(1):27–37.
- [40] August DA, Kearney T. Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation. *Surg Oncol* 2000 Aug; 9(2):49–52.
- [41] Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, Blair SL. Malignant phyllodes tumors: a review of 752 cases. *Am Surg* 2007 ; 73 : 967–9.
- [42] Marchant LK, Orel SG, Perez-Jaffe LA, Reynolds C, Schnall MD. Bilateral angiosarcoma of the breast on MR imaging. *AJR* 1997 ; 169 : 1009–10.
- [43] Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982 ; 196 : 305–15.
- [44] Blanchard KD, Reynolds CA, Grant CS, Donohue JH. Primary non-phyllodes breast sarcomas. *The Am J Surg* 2003 ; 186 : 359–61.

- [45] Johnstone PA, Pierce LJ, Merino MJ, Yang JC, Epstein AH, DeLaney TF. Primary soft tissue sarcomas of the breast: locoregional control with postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27 : 671–5.
- [46] Pollard SG, Marks PV, Temple LN, Thompson HH. Breast sarcoma. A clinicopathological review of 25 cases. *Cancer* 1990 ; 66 : 941–4.
- [47] Zelek L, Llombart–Cussac A, Terrier P, Pivot X, Guinebretiere JM, Le Pechoux C, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long–term follow–up. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2583–8.
- [48] McGowan TS, Cummings BJ, O’Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 46 : 383–90.
- [49] D’Adamo DR, Keohan M, Schuetze S, Undevia S, Livingston M, Cooney M, et al. Clinical results of a phase II study of sorafenib in patients with non–GIST sarcomas. (ASCO Annual Meeting Proceedings). *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : abs 10001.
- [50] Hodgson NC, Bowen–Wells C, Moffat F, Prancschi D, Avisar E. Angiosarcomas of the breast: a review of 70 cases. *Am J Clin Oncol* 2007 ; 30 : 570–2.
- [51] Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J, et al. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer* 2007 ; 110 : 173–8.
- [52] Sarcoma Meta–Analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft–tissue sarcoma of adults: meta–analysis of individual data. *Lancet* 1997 ; 350 : 1647–54.
- [53] Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1238–47.

- [54] Le Cesne A, Van Glabbeke M, Woll PJ, Bramwell VH, Casali PG, Hoekstra HJ, et al. The end of adjuvant chemotherapy (adCT) era with doxorubicin-based regimen in resected high-grade soft tissue sarcoma (STS): pooled analysis of the two STBSG-EORTC phase III clinical trials. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : abs 10525.
- [55] Penel N, Bui Nguyen B, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Weekly paclitaxel in metastatic angiosarcoma. A FNCLCC French sarcoma group (GSF-GETO) phase II trial. (ASCO Annual Meeting Proceedings). J Clin Oncol 2007 ; 25 : abs 10002.
- [56] Spielmann M, Toussaint C, Malcoste G, Le Chevalier T, Mondesir JM, Contesso G, et al. Mesenchymal breast sarcomas: a propos of 25 cases. Bull Cancer 1985 ; 72 : 202-9.
- [57] CHUA C, THOMAS A, BK N. Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options. Surgery 1989 ; 105 : 141-147.
- [58] Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. Postgrad Med J 2001;77: 428-35, 144:341-3.
- [59] HAWKINS RE, SCHAFIELD JB, FISHER C, WILTSHAW E. The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. Cancer 1992 ; 69 : 141-147.