

Abréviations

ATCD	: Antécédents
ADP	: Adénopathies
CFG	: Champs au fort grossissement
CTH	: Chimiothérapie
FA	: Fibroadénome
GG	: Ganglionnaire
HGC	: Hybridation génomique comparative
HTA	: Hypertension artérielle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
NB	: Nombre
NP	: Non précisé
OMS	: Organisation mondiale d la santé
PAG	: Période d'activité génitale
PCAF	: Ponction cytologique à l'aiguille fine
PDC	: Produit de contraste
QIE	: Quadrant infero-externe
QSE	: Quadrant supero-externe
QSI	: Quadrant supero-interne
RTH	: Radiothérapie
RE	: Récepteurs à l'oestrogène
RP	: Récepteurs à la progestérone
SP	: Sarcome phyllode
TDM	: Tomodensitométrie
TV	: Touché vaginal
TP	: Tumeur phyllode

Sommaire

<u>Introduction</u>	1
I. Introduction.....	2
II. Définition.....	2
III. Objectif de travail.....	2
<u>Rappels</u>	3
I. Rappel embryologique.....	4
II. Rappel anatomique.....	4
1. Situation.....	4
2. Constitution.....	4
3. Architecture interne.....	6
4. Vascularisation et drainage lymphatique.....	6
4.1. Les artères.....	6
4.2. Les veines.....	9
4.3. Les lymphatiques.....	9
4.3.1. Les lymphatiques cutanés.....	9
4.3.2. Les lymphatiques glandulaires.....	11
4.3.3. Les nœuds axillaires.....	12
5. Innervation.....	15
III. Rappel histologique.....	15
IV. Rappel fonctionnel.....	18
1. De la naissance à la puberté.....	18
2. La puberté.....	18
2.1. Les modifications histologiques.....	18
2.2. Au cours du cycle.....	19
2.3. Grossesse et lactation.....	19
3. Après la ménopause.....	20
<u>Matériel et méthodes</u>	21

I. Type de l'étude.....	22
II. Modalités de recrutement.....	22
III. Critères d'inclusion.....	22
IV. Recueil des données.....	22
V. Analyse statistique.....	23
VI. Considérations éthiques.....	23
<u>Annexes</u>	24
<u>Résultats</u>	30
I. Epidémiologie.....	31
1. Fréquence.....	31
2. Age.....	31
3. Sexe.....	31
4. Statut hormonal.....	31
5. Parité.....	32
II. Etude clinique.....	33
1. Antécédents.....	33
2. L'état général.....	33
3. Motif et délai de consultation.....	34
4. Durée d'évolution.....	34
5. Siège.....	34
6. Taille du nodule.....	35
7. Caractères cliniques.....	36
III. Explorations paracliniques.....	36
1. Mammographie.....	36
2. Echographie.....	39
3. Ponction cytologique.....	40
4. Bilan préopératoire.....	40
5. Bilan d'extension des TP malignes.....	40
6. Etude anatomopathologique.....	40
6.1. Moyens d'étude.....	40
6.2. Macroscopie.....	41
6.3. Microscopie.....	45
7. L'étude immunohistochimique.....	51

IV. Traitement.....	51
V. Evolution.....	53
<u>Historique et problème de terminologie</u>	56
<u>Etiopathogénie</u>	58
<u>Discussion</u>	61
I. Epidémiologie.....	62
1. Fréquence.....	62
2. Age.....	63
3. Sexe.....	64
4. Statut hormonal.....	64
5. Parité.....	65
II. Aspects cliniques.....	66
1. Etat général.....	66
2. Motif et délai de consultation.....	66
3. Rythme de croissance tumoral.....	67
4. Taille.....	68
5. Siège.....	69
6. Caractéristiques cliniques de la tumeur.....	69
6.1. Inspection.....	69
6.2. La palpation.....	72
III. Explorations paracliniques.....	73
1. Moyens d'imagerie.....	73
1.1. Mammographie.....	73
1.2. Echographie.....	75
1.3. Imagerie par résonance magnétique.....	77
1.4. Thermographie.....	80
2. Etude anatomo-pathologique.....	80
2.1. Moyens diagnostiques anatomo-pathologiques.....	80
2.1.1. Ponction cytologique à l'aiguille fine (PCAF).....	80
2.1.2. Biopsie stéréotaxique.....	83
2.1.3. Enucléation ou tumorectomie simple.....	84
2.1.4. Tumorectomie élargie ou exérèse locale large.....	84
2.1.5. Mastectomie partielle ou quadrantectomie.....	84
2.1.6. Mastectomie totale.....	84

2.2. Moyens biologiques.....	84
2.2.1. immunohistochimie.....	84
2.2.2. Dosage de récepteurs hormonaux.....	86
2.2.3. Cytométrie de flux.....	87
2.2.4. Etudes cytogénétiques.....	88
2.3. macroscopie.....	91
2.4. microscopie.....	93
2.5. Classifications histologiques.....	95
2.6. Corrélation histopronostique.....	104
IV. Diagnostique différentiel.....	105
1. fibroadénome.....	106
2. Maladie fibrokystique.....	108
3. Mastite ou abcès collecté.....	108
4. Hamartome.....	109
5. Hyperplasie virginale.....	109
6. Sarcomes.....	109
7. Carcinomes.....	110
V. Traitement.....	111
1. Chirurgie.....	111
1.1. Moyens.....	111
1.1.1. Traitement conservateur.....	111
1.1.2. Traitement radical.....	113
1.2. Indication de la chirurgie.....	114
1.2.1. En fonction de l'âge.....	114
1.2.2. En fonction des caractères de la tumeur.....	115
2. Thérapeutiques adjuvantes.....	116
2.1. Radiothérapie.....	117
2.2. Chimiothérapie.....	118
2.3. Hormonothérapie.....	119
VI. Evolution et pronostic.....	119
1. Recul.....	119
2. Récidives locales.....	120
2.1. Fréquence.....	120
2.2. Délai d'apparition.....	121
2.3. Localisation.....	122
2.4. Nombre.....	122
2.5. Facteurs de risques.....	122

2.5.1. Influence de l'âge.....	122
2.5.2. Influence de la taille.....	123
2.5.3. Influence du grade histologique.....	124
2.5.4. Caractères histologiques.....	124
2.5.5. Rôle de la cytométrie de flux.....	125
2.5.6. Influence du traitement initial.....	125
2.6. Histologie des récives.....	126
2.7. Traitement.....	126
2.8. Pronostic.....	127
3. Les métastases à distance.....	128
3.1. Fréquence.....	128
3.2. Voies d'extension.....	129
3.3. Nombre de lésions.....	129
3.4. Localisations.....	129
3.5. Délai d'installation.....	131
3.6. Facteurs influençant la survenue de métastases.....	131
3.6.1. Récidive locale.....	131
3.6.2. Age.....	131
3.6.3. Taille tumorale.....	131
3.6.4. Grade histologique.....	131
3.6.5. Caractères histologiques.....	132
3.6.6. Rôle de la cytométrie de flux.....	132
3.6.7. Type de traitement de la tumeur initiale.....	133
3.7. Histologie des métastases.....	133
3.8. Traitement.....	133
3.9. Evolution et pronostic.....	134
4. Rôle de la biologie moléculaire.....	135
5. Guérison définitive et survie générale.....	135
<u>Conclusion</u>	137
<u>Résumés</u>	139
<u>Bibliographie</u>	143

Introduction

I. Introduction

Les tumeurs phyllodes du sein constituent une entité particulière dans la pathologie mammaire : elles représentent moins de 1% de toutes les tumeurs mammaires et 2% à 3% des néoplasmes fibro-épithéliaux. Depuis leur première description, par Johanne Muller en 1938, elles demeurent un sujet de controverse quant à leur terminologie, leur classification histologique, leur traitement et leur caractère évolutif. Classiquement, elles sont réputées bénignes. Cependant elles se distinguent par une grande capacité à la récurrence locale et à la métastase. Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de consensus concernant les critères de distinction entre les différentes formes des tumeurs phyllodes. En outre, la corrélation entre ces critères histologiques et le comportement clinique de la tumeur reste pauvre. Cette difficile prédictibilité engendre une grande confusion dans les protocoles thérapeutiques.

II. Définition

Selon l'OMS (2003) (165), la tumeur phyllode est une tumeur fibroépithéliale rare du sein, particulière par :

- Sa structure foliaire caractéristique, qui lui a valu son nom.
- Sa nature bi-tissulaire, marquée par une forte cellularité de la composante conjonctive qui est prédominante.
- Sa croissance assez rapide.
- Sa tendance à récidiver localement ou à métastaser, même si la plupart de ces tumeurs sont histologiquement bénignes.

III. Objectif de travail

Notre objectif dans la présente étude, est d'étudier, à travers l'analyse de nos résultats et d'une revue de la littérature, les différents critères actuellement disponibles pour asseoir le diagnostic correct des tumeurs phyllodes et pouvoir prédire leur évolution clinique et leur pronostic, et ce afin de mieux gérer leur prise en charge thérapeutique.

Rappels

I. Rappel embryologique

Le sein est d'origine ectodermique et apparaît pendant la 5^{ème} semaine de la vie embryonnaire (Figure n°1), le long d'une ligne dite la ligne mammaire primitive, qui s'étend depuis la région axillaire jusqu'à la région inguinale (Figure n°2). Cette ébauche s'épaissit progressivement jusqu'à la 7^{ème} semaine, moment où elle s'arrêtera de croître, sauf au niveau de la région thoracique, donnant ainsi naissance à l'ébauche du mamelon et des canaux galactophores principaux (4, 80).

Les ramifications de l'arbre galactophorique et la constitution des lobules et du stroma ne reprendront de façon nette et importante qu'à la puberté chez la femme, sous stimulation hormonale.

Le sein masculin garde tout au long de la vie la structure du sein pré pubertaire et ne comporte pas de lobules.

II. Rappel anatomique

1. Situation

C'est un organe externe, double, grossièrement hémisphérique et symétrique, situé sur la paroi thoracique antérieure de part et d'autre du sternum et en avant du muscle grand pectoral.

2. Constitution (Figure n° 3)

Le sein de la femme adulte se compose de trois constituants principaux :

- Le revêtement cutané :

Enveloppe l'organe sur sa face antérieure. Il se caractérise par une pigmentation accentuée au niveau de l'aréole et du mamelon. Au niveau de l'aréole s'ouvrent des annexes pilosébacées et des glandes apocrines constituant les tubercules de Morgani.

Le derme sous-jacent comporte les fibres musculaires lisses circulaires et radiées du muscle aréolaire.

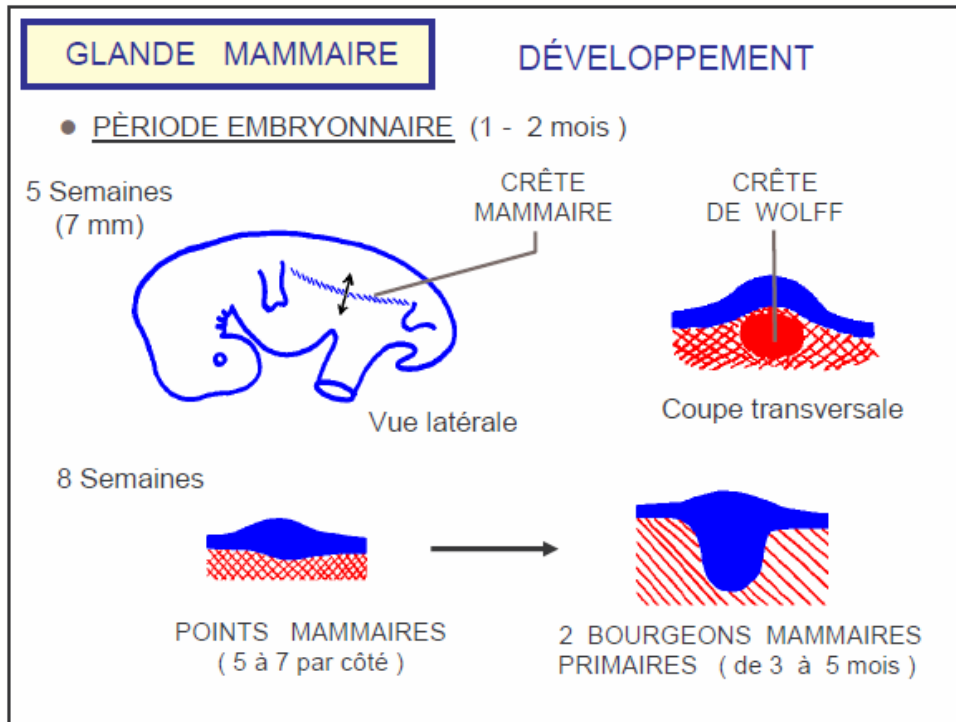


Figure n°1 : Développement embryonnaire de la glande mammaire (4).

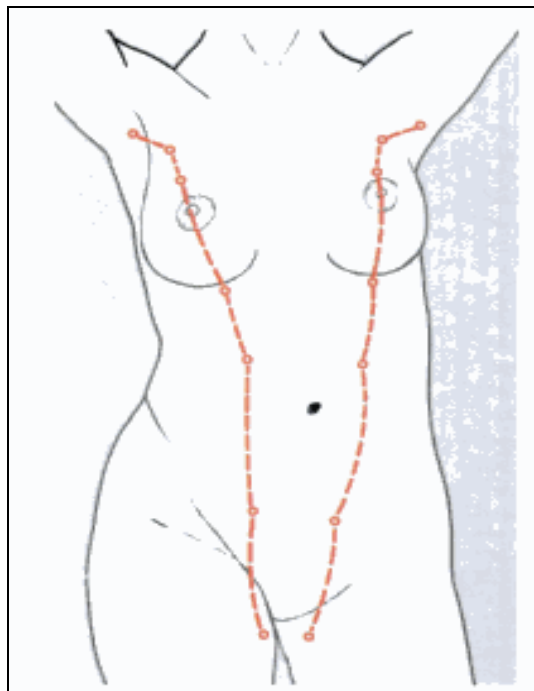


Figure n°2 : Ligne mammaire primitive (80).

- La glande mammaire proprement dite :

Elle est constituée par les éléments glandulaires groupés en lobes et recouverts par une capsule fibreuse. La circonférence antérieure de la glande est très irrégulière, émettant des saillies lamelleuses recouvertes par la capsule fibreuse et délimitant des loges remplies de tissu adipeux dites les fosses adipeuses. La circonférence postérieure est plane et repose sur le grill costal et le muscle grand pectoral. La glande émet, en dehors et le long du bord inférieur du grand pectoral, une extension dite le prolongement axillaire.

- L'enveloppe cellulo-graisseuse :

Le panicule adipeux constitue une sorte d'enveloppe comportant une couche antérieure, formée de pelotons graisseux qui remplissent les fosses adipeuses, et une couche postérieure, plus mince, traversée par des travées fibreuses reliant la glande au fascia superficialis en arrière.

3. Architecture interne

Le sein féminin adulte se compose de plusieurs glandes indépendantes (au nombre de 10 à 20), chacune constituant un lobe, qui se divise lui-même en lobules et acini. Chaque lobe possède sa propre voie excrétrice individualisée, allant jusqu'au galactophore principal qui s'ouvre au mamelon par le pore galactophore.

4. Vascularisation et drainage lymphatique

4.1. Les artères (Figure n°4)

La vascularisation artérielle de la glande mammaire provient de 3 sources :

- L'artère axillaire en dehors
- L'artère thoracique interne en dedans
- Les artères intercostales en arrière.

Cette vascularisation s'organise en 5 pédicules, les deux plus importants étant formés par le pédicule supéro-latéral lui-même branche de l'artère axillaire. Le deuxième pédicule est le

pédicule supéro-médial correspondant aux branches supérieures de l'artère thoracique interne, elle-même branche de l'artère subclavière et qui émerge par le 2°, 3° et 4° espaces intercostaux.

Les trois autres pédicules sont plus accessoires et sont représentés par le pédicule supérieur correspondant aux branches thoraciques de l'artère thoraco-acromiale et aux artères thoracique suprême et la petite thoracique. Les deux pédicules postérieur et inférieur sont représentés par des branches perforantes en provenance des 7°, 8° et 9° artères intercostales et des branches inférieures de l'artère thoracique interne qui émerge au niveau des 5° et 6° espaces intercostaux.

A partir de ces pédicules artériels, la vascularisation de la glande mammaire s'organise en 3 réseaux :

- Le réseau sous-dermique :

Il vascularise la peau et forme un réticule qui anastomose les branches cutanées venues des artères thoraco-acromiales, scapulaire inférieure (artère axillaire) et sus-scapulaire (artère sous-clavière). Il émet dans la région mammaire des artéioles perforantes qui cheminent dans les ligaments de Cooper et vont se réunir avec les branches des artères pré glandulaires.

- Le réseau pré glandulaire :

Il provient de deux pédicules, un pédicule supéro-externe ou artère principale externe formé par l'artère thoracique externe dont les branches s'anastomosent avec les branches homologues de l'artère thoracique interne en formant un cercle périaréolaire ; un pédicule interne formé par une branche de l'artère thoracique interne, qui perfore les 3^e et 4^e espaces intercostaux très en dedans et chemine presque horizontalement devant la glande, avant de s'anastomoser avec l'artère thoracique externe dans la région périaréolaire.

- Le réseau rétroglandulaire :

Il est constitué par les artères postérieures, issues des perforantes cutanées des 3^e, 4^e, 5^e, et 6^e artères intercostales. Il aborde la face postérieure de la glande.

4.2. Les veines (Figure n°5)

Le retour veineux est calqué sur la vascularisation artérielle et l'on peut ainsi décrire deux types de réseaux, superficiel et profond largement anastomosés entre eux :

- le réseau profond : +++

Il est constitué de veines qui cheminent dans les espaces conjonctifs situés entre les lobes. Il se draine vers la surface dans le réseau sous-dermique par les veines perforantes qui cheminent dans les ligaments de Cooper, vers les veines pré-glandulaires qui aboutissent aux veines axillaire et thoracique interne, vers la profondeur dans les veines intercostales et au-delà vers les veines azygos et les plexus veineux péri et intra-rachidiens.

Ces veines ont une voie rapide de métastase par embolie carcinomateuse responsable de métastase pulmonaire, osseuse, et probablement ovarienne car la veine azygos draine :

- Les plexus veineux vertébraux,
- Les veines des os du pelvis,
- L'extrémité proximale du fémur et de l'épaule.

- le réseau superficiel :

Il est plus apparent pendant la grossesse. Il forme un cercle péri-mamelonnaire quasi-constant (cercle veineux de Haller). Il se draine vers les jugulaires externes, céphaliques et sous-cutanées de l'abdomen.

L'intérêt du rappel de la vascularisation du sein réside dans le fait que les TP's malignes ou sarcomes phyllodes ont une extension presque exclusivement hématogène (98).

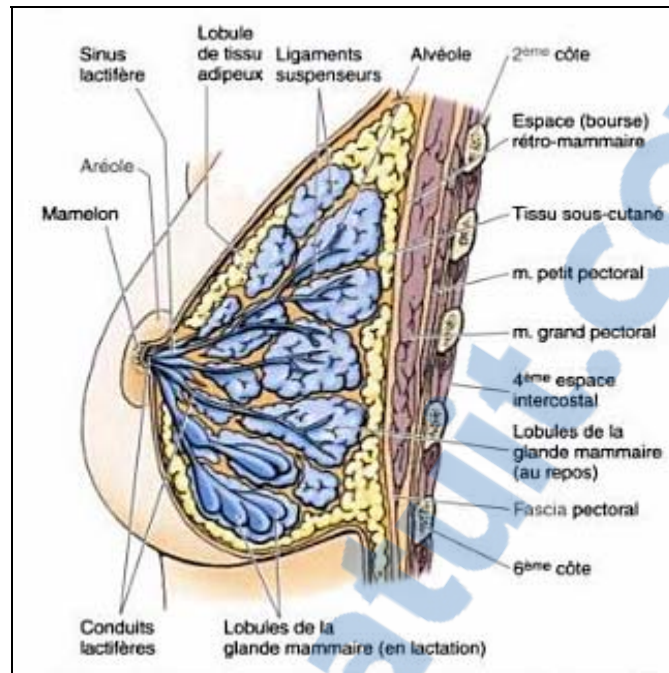


Figure n°3 : Coupe sagittale du sein et de la paroi thoracique antérieure (105).

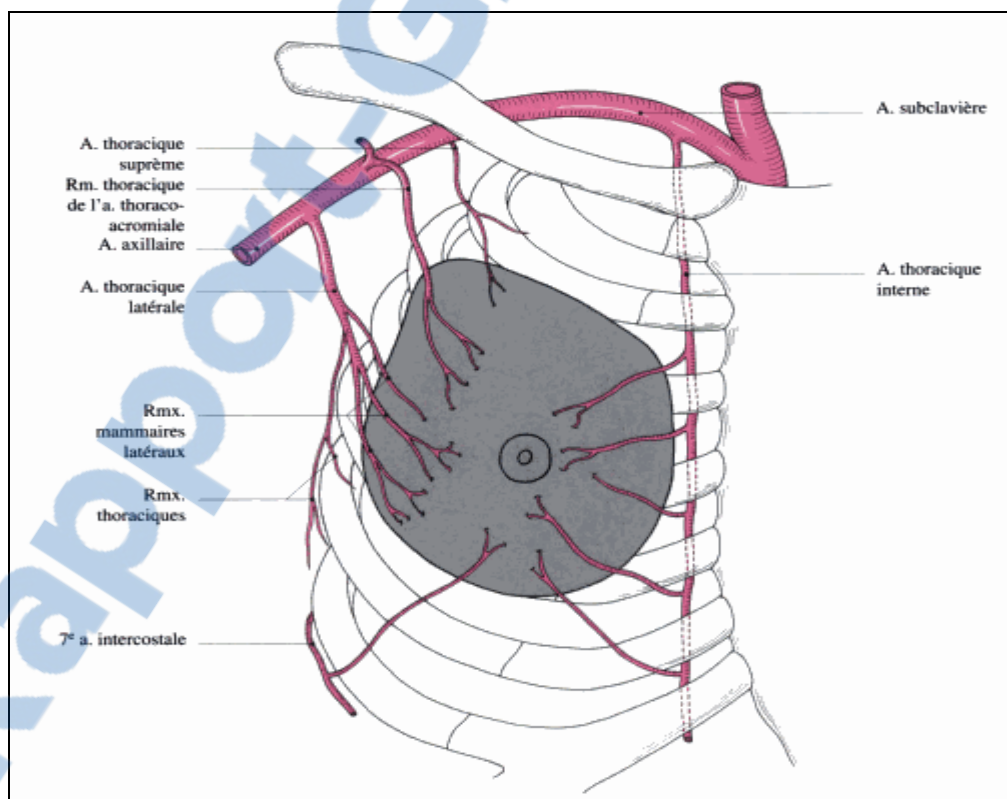


Figure n°4 : La vascularisation artérielle de la glande mammaire (26).

4.3. Les lymphatiques (Figure 6)

Les lymphatiques du sein doivent être divisés en lymphatiques cutanés drainant la lymphe de la peau mammaire et de la graisse sous-cutanée, et les lymphatiques de la glande elle-même.

4.3.1. Les lymphatiques cutanés

Ils forment un réseau dense au niveau du mamelon et de l'aréole. Ce réseau est divisé en plexus aréolaire et plexus sous aréolaire. Le plexus aréolaire correspond au plexus lymphatique superficiel ou papillaire du derme avec lequel il se continue autour de l'aréole. Le plexus aréolaire envoie des canaux qui se jettent dans le plexus sous-aréolaire, plexus sous-dermique, constitué de vaisseaux de plus fort calibre. En dehors de l'aréole, le plexus sous-dermique devient de moins en moins dense, les mailles s'élargissent formant le plexus circumaréolaire.

Plus en dehors, les lymphatiques ont la même disposition que dans le reste des téguments antéro-latéraux du thorax et présentent les mêmes connexions nodulaires.

Les collecteurs se dirigent en convergeant depuis la ligne médiane et la partie antéro-inférieure du thorax vers l'aisselle. Les collecteurs de la partie sus-ombilicale de la peau de l'abdomen convergent également vers l'aisselle. Ceux de la partie sous ombilicale vont vers l'aîne. La voie principale de drainage de la peau de la paroi antérieure du thorax est le groupe supérieur de la chaîne thoracique interne situé dans la cavité axillaire.

Il existe trois voies secondaires par leur volume mais d'importance pratique considérable en cas de cancer ayant envahi la peau :

- La voie sus-claviculaire passant en avant de la clavicule,
- La voie thoracique interne,
- La voie vers le côté opposé.

Le réseau lymphatique cutané se continue avec le réseau des régions voisines : partie sus-ombilicale de l'abdomen, membre supérieur, et cou.

Il y a communication sur la ligne médiane entre les vaisseaux cutanés des deux régions mammaires. C'est là une des voies de propagation principale d'une région mammaire à l'autre d'un cancer du sein ayant envahi la peau. Les troncs lymphatiques eux-mêmes peuvent croiser la ligne médiane et aller des téguments d'une région mammaire au creux axillaire du côté opposé. Il s'agit en particulier des troncs rétro-pectoraux.

4.3.2. Les lymphatiques glandulaires

Du réseau lymphatique étalé à la surface des lobules naissent deux ordres de collecteurs:

- les uns suivent les canaux galactophoriques et se jettent dans le plexus sous-aréolaire,
- les autres quittent la glande par sa périphérie.

Les collecteurs ont ainsi deux destinées : la plupart se rendent aux noeuds axillaires, d'autres moins nombreux aux noeuds de la chaîne thoracique interne.

➤ **Les collecteurs affluents des noeuds axillaires**

Les collecteurs nés de la glande mammaire suivent pour se rendre aux noeuds axillaires trois voies : l'une principale, et les deux autres transpectorale et rétropectorale.

- *La voie principale* : Du plexus sous-aréolaire partent deux troncs volumineux, l'un externe, l'autre interne. Le tronc externe se dirige transversalement vers l'aisselle et reçoit un collecteur de la moitié supérieure de la glande. Le tronc interne passe en dessous de l'aréole, il reçoit un affluent de la moitié inférieure de la glande et se dirige comme le précédent vers le creux axillaire. Ces deux troncs se terminent dans la chaîne

nodulaire thoracique externe et plus particulièrement dans le groupe supérieur situé en regard des 2^e et 3^e espaces intercostaux.

- *La voie transpectorale* : Les collecteurs lymphatiques traversent le muscle grand pectoral accompagné des branches de l'artère thoraco-acromiale. Les collecteurs supérieurs se rendent aux noeuds sous-claviculaires.
- *La voie rétropectorale* : Les collecteurs contournent le bord inférieur du muscle grand pectoral et montent directement vers les noeuds sous-claviculaires en passant soit en avant, soit en arrière du muscle petit pectoral.

➤ ***Les collecteurs affluents de la chaîne thoracique interne***

Les collecteurs drainant la moitié inférieure de la glande, longent les vaisseaux thoraciques internes, traversent le muscle grand pectoral puis les espaces intercostaux 2, 3, 4 et 5 surtout le 4^e pour gagner les noeuds thoraciques internes placés contre la face endothoracique des cartilages costaux, 1 cm en dehors du sternum. La chaîne thoracique interne s'ouvre dans la veine sous-clavière à droite et dans le canal thoracique à gauche.

4.3.3. Les noeuds axillaires

Ils comprennent 5 groupes principaux. Ils siègent sous l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire, le long des vaisseaux axillaires et des branches du plexus brachial. Ils sont contenus dans la graisse qui remplit le creux axillaire.

- Le groupe thoracique externe (mammaire externe) ou pectoral monte sur la face latérale du thorax de la 6^e côte jusqu'aux vaisseaux axillaires. Il est médial, satellite de l'artère thoracique externe et situé sur le muscle dentelé antérieur.

- Le groupe scapulaire, satellite de l'artère sous scapulaire, suit le bord supérieur des muscles grand rond et grand dorsal de la paroi thoracique à la veine axillaire.

- Le groupe central est situé devant le muscle sous-scapulaire sous la veine axillaire.
- Le groupe de la veine axillaire (ou groupe brachial), satellite de la partie distale de la veine axillaire.
- Le groupe sous-claviculaire ou apical siège à l'apex de l'aisselle au dessus du muscle petit pectoral.

A partir du muscle sous-claviculaire se forme un tronc unique : le tronc collecteur sous-clavier de 3 cm de long situé en avant de la veine sous-clavière et en arrière de la clavicule. Il se termine de 3 façons :

- soit directement dans le confluent veineux jugulo-sous-clavier,
- soit il se raccorde aux troncs collecteurs jugulaire interne et broncho-médiastinal, et forme un tronc commun qui se jette dans le confluent veineux,
- soit il gagne les noeuds du groupe cervical transverse situés profondément près du confluent jugulo-sous-clavier sous le bord externe du muscle sterno-cleïdo-mastoïdien, au dessus de la clavicule.

En pratique, le nombre de noeuds que l'on trouve dans le creux axillaire varie de 10 à 35. L'interruption complète du tronc sous-clavier entraîne un lymphoedème du membre supérieur.

En raison de l'extrême rareté des métastases par voie lymphatique pour les tumeurs phyllodes malignes du sein, le curage ganglionnaire reste inutile pour la majorité des auteurs (48, 120, 125).

5. Innervation

Le sein est innervé par trois groupes de nerfs qui convergent vers la plaque aréolo-mammelonnaire :

- Le groupe antérieur comprend les branches cutanées antérieures des 2^e, 3^e, 4^e et 5^e nerfs intercostaux. Elles émergent 1 cm en dehors du sternum avec les branches perforantes de l'artère thoracique interne. Il se divise en une grosse branche externe à destinée mammaire et une branche interne, petite pour la peau présternale. Ces branches cheminent devant la glande.
- Le groupe latéral provient des rameaux cutanés latéraux des 4^e et 5^e nerfs intercostaux. Les nerfs de ce groupe perforent l'espace intercostal sur la ligne axillaire moyenne et se divise en une branche antérieure à destinée mammaire et une branche postérieure à destinée thoracique. Ces branches cheminent entre le fascia superficialis et l'aponévrose du muscle grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure. Ils suivent les travées conjonctives interlobaires puis entre les galactophores. Ils donnent des collatérales glandulaires et des branches qui suivent les ligaments de Cooper et innervent la peau péri-aréolaire.

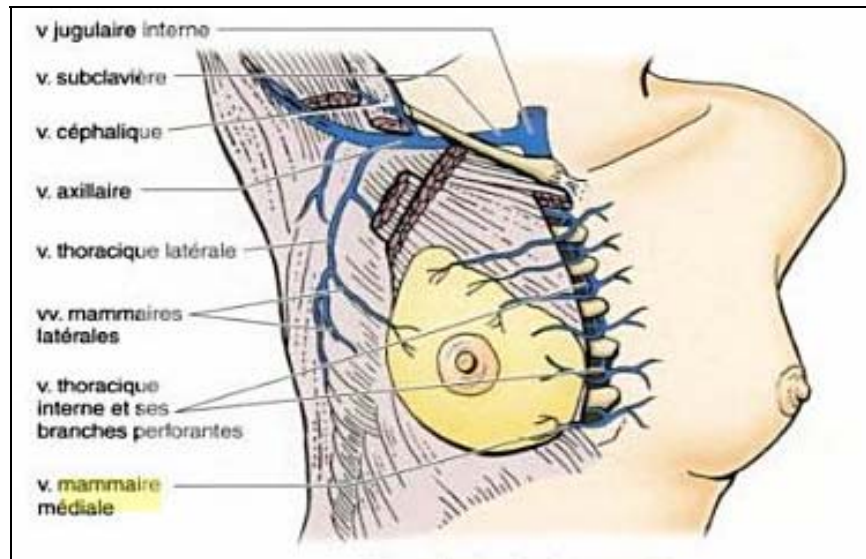


Figure n°5 : Vascularisation veineuse du sein (105).

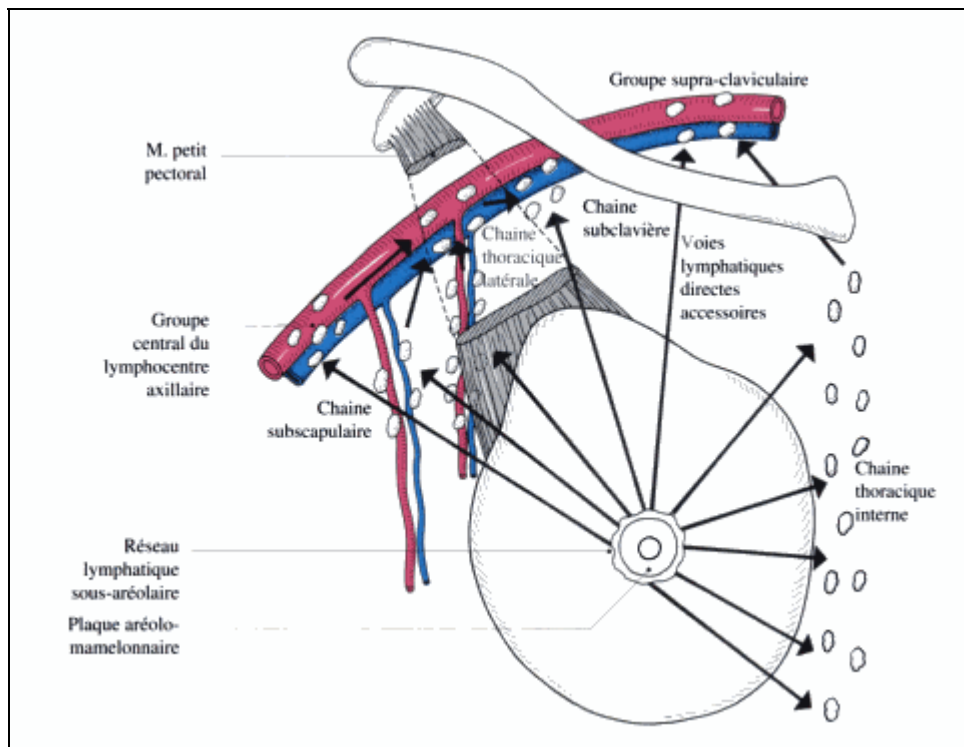


Figure n°6 : Représentation schématique du drainage lymphatique de la glande mammaire (26)

- Le groupe supérieur provient de la branche sus-claviculaire du plexus cervical superficiel. La peau de la région mammaire correspond aux dermatomes T2, T3, T4 et T5, le mamelon et l'aréole correspondent à T4.

III. Rappel histologique

Les canaux excréteurs sont tapissés par deux couches cellulaires : interne épithéliale, et externe myoépithéliale reposant sur une membrane basale (Figure n°7 et 8) (35, 81).

Le pore d'ouverture au niveau du mamelon est tapissé par un épithélium malpighien.

Le stroma interlobulaire est collagène dense alors que le stroma lobulaire, dit palléal, est plus cellulaire et sensible aux stimuli hormonaux. Il contient des fibres musculaires lisses au niveau du mamelon (Figure n°9). Cette structure subit des variations selon la phase de la vie génitale, à savoir des modifications avec le cycle menstruel, pendant la grossesse et la lactation et durant la ménopause.

L'intérêt de ce rappel, est de souligner que la tumeur phyllode prend naissance à partir de la composante stromale et épithéliale du tissu mammaire.

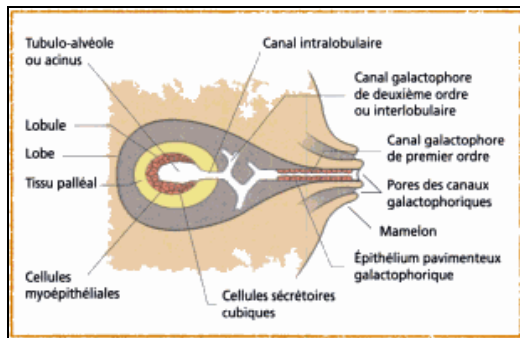


Figure n°7: Canaux galactophores (35).

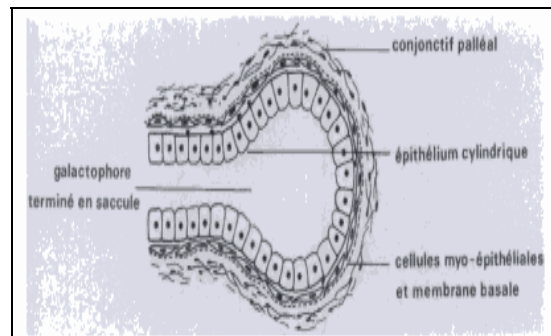


Figure n°8 : Structure histologique d'une terminaison galactophorique (81).

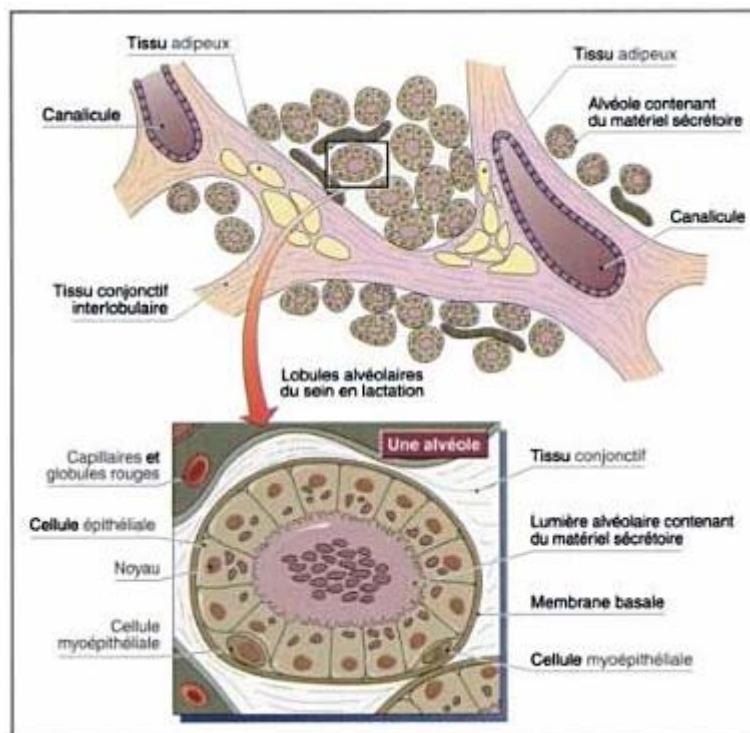


Figure n°9 : Structure microscopique des lobules d'une glande mammaire active (au dessus) et l'une de ses alvéoles au plus fort grossissement (au dessous) (66).

IV. Rappel fonctionnel

Le sein est une glande sudoripare modifiée, destinée à la production lactée. Son développement dépend de trois facteurs interdépendants : l'âge, la composition du tissu mammaire et l'environnement hormonal. L'organogenèse du sein est un phénomène tardif puisque l'essentiel de la croissance mammaire se fait après la puberté et qu'elle ne se termine qu'au cours de la première grossesse menée à terme (52).

1. De la naissance à la puberté

A la naissance, les structures mammaires sont rudimentaires. Le sein reste quiescent pendant l'enfance et la croissance se limite à quelques canaux qui se terminent par des bourgeons constitués de cellules épithéliales.

2. La puberté

La croissance du sein est en général le premier signe de la puberté ; elle précède d'environ 2 ans la survenue des premières règles. C'est essentiellement l'estradiol sécrété par l'ovaire qui en est responsable. La prolactine, l'hormone de croissance et l'IGF 1 pourraient aussi jouer un rôle à ce stade.

2.1. Les modifications histologiques

C'est une période de forte prolifération du tissu canaliculaire mammaire : formation de bourgeons solides qui se canalisent et s'entourent de tissu conjonctif lâche. Cette croissance s'accompagne d'un début de développement alvéolaire mais la différenciation sécrétoire définitive de l'épithélium ne se fera qu'au cours de la grossesse. Parallèlement, les tissus adipeux et fibreux s'accroissent et représentent à ce stade les 4/5 du sein.

2.2. Au cours du cycle

Le sein subit les modifications hormonales du cycle : en phase folliculaire, ils sont de petit volume, souples ; en phase lutéale, on observe un gonflement mammaire avec une augmentation du volume et de la température. Ces variations sont surtout liées à une augmentation de la perméabilité capillaire.

2.3. Grossesse et lactation

Le sein se prépare à la lactation dès le début de la grossesse : c'est une phase de croissance et de prolifération intense caractérisée par un rythme rapide des mitoses mais aussi des phénomènes d'apoptose (mort cellulaire). La différenciation sécrétoire se fait dans la seconde partie de la grossesse : formation des alvéoles mammaires à partir des bourgeons terminaux des canaux.

A la fin de la grossesse, les cellules alvéolaires se polarisent (captation des précurseurs du lait au pôle basal, excrétion du lait dans la lumière des canaux au pôle apical) et deviennent ainsi fonctionnelles. Cependant, la progestérone inhibe la lactation jusqu'à l'accouchement.

Après la délivrance, le taux des hormones stéroïdiennes chute et la glande peut commencer à sécréter le lait, sous l'influence de la prolactine. A ce stade, on assiste à une hypertrophie des cellules alvéolaires. La prolactine stimule la synthèse et la sécrétion du lait tandis que l'ocytocine stimule la contraction des cellules myoépithéliales permettant l'éjection du lait dans les canaux galactophores.

Au moment du sevrage ou en l'absence d'allaitement, la glande mammaire involue : l'activité sécrétoire cesse, la glande retourne à un état moins différencié et reste au repos (ne subissant plus que de légères modifications liées au cycle) jusqu'à la grossesse suivante.

3. Après la ménopause

L'arrêt des sécrétions ovariennes provoque l'involution progressive de la glande mammaire. Les lobules disparaissent et sont remplacés par du tissu fibreux et adipeux. Chez la femme âgée, les structures glandulaires sont réduites à quelques reliquats. Ceci explique la radiotransparence du sein et l'intérêt de la mammographie chez la femme ménopausée.

Matériel et méthodes

I. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech. Cette étude s'est étalée sur une période de 6 ans allant de Janvier 2002 à décembre 2008.

II. Modalités de recrutement

Durant cette période de 6 ans, 40 patientes présentant des tumeurs phyllodes du sein ont été prises en charge au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Toutes les patientes ont été opérées au service de Gynécologie Obstétrique au sein de la même structure.

Le diagnostic a été établi par l'examen anatomopathologique des pièces opératoires.

Nous avons adopté la classification de l'OMS (organisation mondiale de la santé) pour les tumeurs phyllodes du sein dans son édition de 2003 (165) (Annexe n°1).

III. Critères d'inclusion

L'étude a intéressé tous les cas de tumeurs phyllodes du sein confirmés par une étude anatomopathologique.

IV. Recueil des données

Les différentes données ont été recueillies au niveau du :

- Service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech : registre et compte rendus anatomopathologiques.
- Service de Gynécologie Obstétrique du CHU Mohammed VI de Marrakech : dossiers d'hospitalisations des patientes.
- Service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech : dossiers de 3 cas de sarcomes phyllodes.

Les différents paramètres étudiés ont été notés sur des fiches d'exploitation (Annexe n°2) comportant : L'âge, le statut hormonal, les circonstances de découverte, les caractéristiques

cliniques, les explorations paracliniques, les caractéristiques anatomopathologiques, la prise en charge thérapeutique et l'évolution ultérieure.

V. Analyse statistique

Après discussion avec les épidémiologistes, il s'est avéré que l'analyse des données de nos 40 cas ne nécessitait pas de logiciels particuliers. On a alors fait appel aux techniques d'analyse simples : proportions et moyennes.

VI. Considérations éthiques

Le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations.

Annexes

Annexe n°1 : Critères permettant la classification des tumeurs phyllodes selon le grading de l'OMS (2003) (165).

	Bénigne	Borderline	Maligne
Hypercellularité stromale	Modeste	Intermédiaire	Marquée
Pléomorphisme nucléaire	Peu	Modéré	Marquée
Mitoses	Peu ou pas	intermédiaire	Nombreuse (>10 par CFG)
Marges tumorales	Bien circonscrit	intermédiaire	invasive
Architecture stromale	Distribution uniforme	Expansion hétérogène	Croissance stromale marquée
Différenciation stromale hétérologue	Rare	Rare	Pas rare

CFG : champs au fort grossissement.

Annexe n°2 : Fiche d'exploitation des dossiers

N° Dossier :

I) Identité

- Age :
- Profession :
- Statut marital : célibataire mariée NP
- Origine : urbaine rurale NP
- Niveau socio-économique : bas moyen NP
- Race : noire blanche NP

II) ATCDs

- Personnels :

- Médicaux :
 - ❖ Gynéco-obstétriques :
 - Ménarche :
 - Statut hormonal : non pubère PAG ménopausée NP
 - Contraception : oui non NP
 - Si oui laquelle :
 - Géstité :
 - Parité :
 - Nb d'enfants vivants:
 - Allaitement maternelle : oui non NP
 - ATCD de pathologie mammaire : oui non NP
 - Si oui nature et prise en charge :
 - ❖ Diabète : oui non NP
 - ❖ HTA : oui non NP
 - ❖ Habitudes toxiques :
 - Tabagisme : oui non NP
 - Alcoolisme : oui non NP
 - Prise médicamenteuse chronique : oui non NP
- Chirurgicaux :
- Familiaux :
 - ATCD de cancer du sein : oui non NP

III) Clinique

- Circonstances de découverte :
 - Masse palpable du sein : oui non NP
 - Si oui, rythme d'évolution : progressif rapide NP
 - Mastodynie : oui non NP
 - Ecoulement mammelonnaire : oui non NP

- Autre :
- Examen clinique :
 - Ex général :
 - ❖ Etat général : bon mauvais NP
 - ❖ Poids :
 - ❖ Taille :
 - Ex gynécologique :
 - ❖ Ex des seins :
 - Sein touché : - Droit gauche NP
 - siège :
 - déformation du sein : oui non NP
 - taille tumorale (mm) :
 - description de la tumeur :
 - peau en regard :
 - rétraction mammelonnaire : oui non NP
 - écoulement mammelonnaire : oui non NP
 - Sein contrelatéral :
 - ADP axillaires : oui non NP
 - Si oui, nombre et côté touché:
 - ❖ Ex au spéculum et TV : normaux anormaux NP
 - Le reste de l'examen somatique :
 - ❖ Examen abdominal :
 - ❖ Examen cardiovasculaire :
 - ❖ Examen pleuro pulmonaire :
 - ❖ Examen des aires ganglionnaire :
 - ❖ Examen neurologique :
 - ❖ Examen ostéoarticulaire

IV) paraclinique

- Imagerie :
- Echographie mammaire :
 - Mammographie :
 - TDM thoracique :
 - IRM thoracique :
 - Echographie abdominale :
 - Rx du thorax :
 - Autre :
- Cytoponction : oui non NP
- Si oui, résultats :
- Etude anatomopathologique :
- ❖ Matériel étudié :
 - biopsie simple -biopsie exérèse
 - mastectomie totale -mastectomie totale avec curage gg
 - ❖ Macroscopie :
 - Mesurations :
 - Limites :
 - Caractéristiques du néoplasme :
 - poids : -couleur :
 - aspect : -consistance :
 - remaniement :
 - ❖ Microscopie :
 - Prolifération : -fibroépithéliale -sarcomateuse
 - Stroma :
 - marges tumorales : nettes infiltrées NP
 - nécrose tumorale : présente absente NP

- cellularité : + ++ +++
- caractéristiques des cellules :
- atypie cellulaire : présente absente NP
- mitose : oui non NP
- Si oui, l'indexe mitotique : /10 champs au fort grossissement.
- prolifération disproportionnée du stroma « stromal overgrowth » :
- Présente absente NP
- éléments sarcomateux hétérologues : oui non NP
- o Limites d'exérèse : complète incomplète NP
- o Parenchyme mammaire adjacent :
- o Immunohistochimie : faite non faite
- o Type histologique :
- o Si curage gg fait : -nb : -métastatique : oui non

V) traitement

- Chirurgical :
- exérèse tumorale simple -exérèse tumorale élargie
- mastectomie totale -mastectomie totale avec curage gg
- Radiothérapie : oui non
- Si oui -palliative -adjuvante
- Chimiothérapie : oui non
- Si oui -palliative -adjuvante

VI) évolution

- Durée de suivi (en mois) :
- Récidive : oui non
- Si oui : locale métastatique délai d'apparition :
- Perdue de vue : oui non
- Si oui : précoce tardive

Résultats

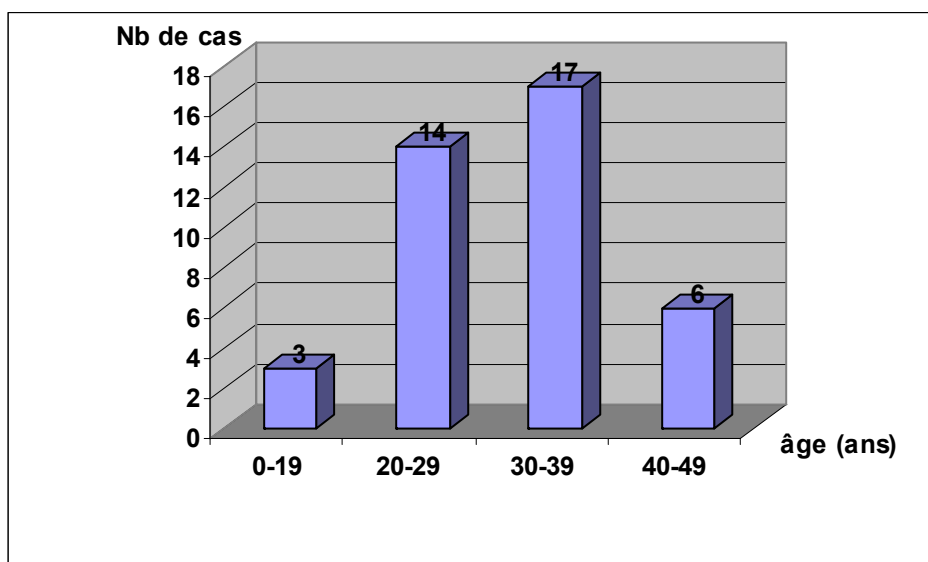
I. Epidémiologie

1. Fréquence

Dans cette étude rétrospective, nous avons trouvé 40 cas de TP. Elles représentaient environ 4,36 % de toutes les tumeurs mammaires traitées dans notre CHU durant la période allant de 2002 à 2008.

2. Age

Diagramme n°1 : Répartition des patientes selon les tranches d'âge.



L'âge moyen de nos patientes était de 30,7 ans, avec un minimum de 16 ans et un maximum de 47ans.

Vingt et une patientes (soit 52.5%) avaient moins de la moyenne d'âge, dont 3 (soit 7.5%) avaient moins de 20 ans alors que 4 (soit 10%) dépassaient les 40 ans.

3. Sexe

Tous les cas de notre série étaient des femmes.

4. Statut hormonal

- Toutes nos patientes, étaient en période d'activité génitale (Tableau n°1).

Tableau n°1 : Répartition des cas selon l'état hormonal

Statut hormonal	NB de cas	Pourcentage %
PAG	40	100 %

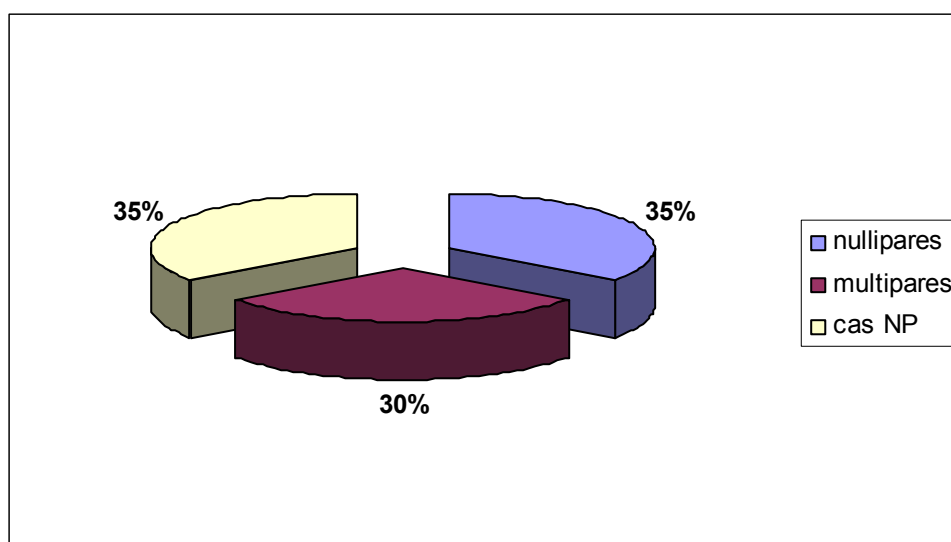
PAG : période d'activité génitale, **NP** : non précisé

- un traitement hormonal antérieur ou en cour, notamment la contraception hormonale par voie orale n'a pas été mentionnée dans la plupart des dossiers.

5. Parité

Quatorze de nos patientes étaient nullipares. Elles représentaient 35% des cas. Tandis que 12 patientes étaient multipares soit 30% des cas (Diagramme n° 2).

Diagramme n°2 : Répartition des cas en fonction de la parité.



II. Etude clinique

1. Antécédents

Tableau n°2 Les antécédents de nos patientes.

Antécédent		NB de cas	Prise en charge
Nodule du sein de nature non précisée		1	Exérèse tumorale
Tumeurs fibroépithéliales	fibroadénome	1	Exérèse tumorale
	TP grade 1 du sein droit	1	Exérèse tumorale il y a un an
	TP grade 2	2	Exérèse tumorale il y a un an
	TP de grade non précisé	1	Exérèse tumorale
	Sarcome phyllode	2	Mastectomie du sein droit + chimiothérapie adjuvante il y a 9 mois.
Tumorectomie il y a 1 an avec récurrence 6 mois plus tard traité par une 2 ^{ème} tumorectomie.			
Sans antécédent		18	---
Aucune précision		14	---

NP : non précisé.

2. L'état général

Toutes les patientes se sont présentées à la consultation avec un état général conservé. Cependant, il y avait une malade de notre série qui avait une anémie (sarcome phyllode).

3. Motif et délai de consultation

Toutes nos patientes ont consulté pour l'apparition d'un nodule mammaire, souvent isolé.

Les patientes ont consulté après des délais variables suite à la constatation du nodule. Le délai moyen de consultation était d'environ 7 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 2 ans.

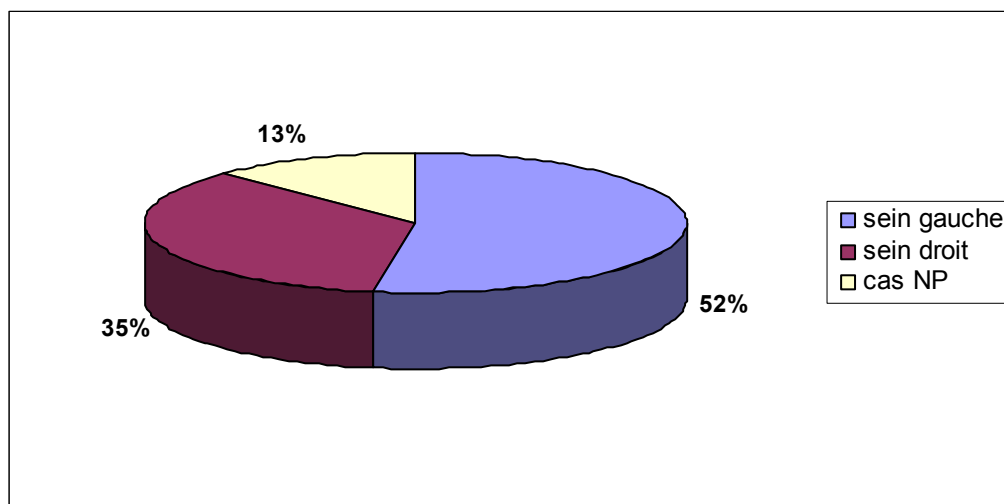
4. Durée d'évolution

L'évolution était progressive dans 72.5% des cas, et rapide dans 5% des cas. L'évolution des cas restants était non précisée.

5. Siège

Vingt et une de nos malades (soit 52% des cas) avaient des nodules au niveau du sein gauche, et 14 nodules (soit 35% des cas) siégeaient dans le sein droit (diagramme n°3).

Diagramme n°3 : Répartition des nodules selon leur siège.



Le QSE était concerné dans 7 cas soit 17.5% et on a eu 2 cas soit 5% de masses prenant presque tout le sein (voir tableau n°3).

Tableau n°3 : Répartition des nodules selon les différents quadrants.

localisation du nodule	QSE	QSI	QIE	QII	à cheval sur 2 quadrants	prenant tout le sein	NP
NB de cas	7	2	3	2	1	2	23
pourcentage	17.5%	5%	7.5%	5%	2.5%	5%	57.5%

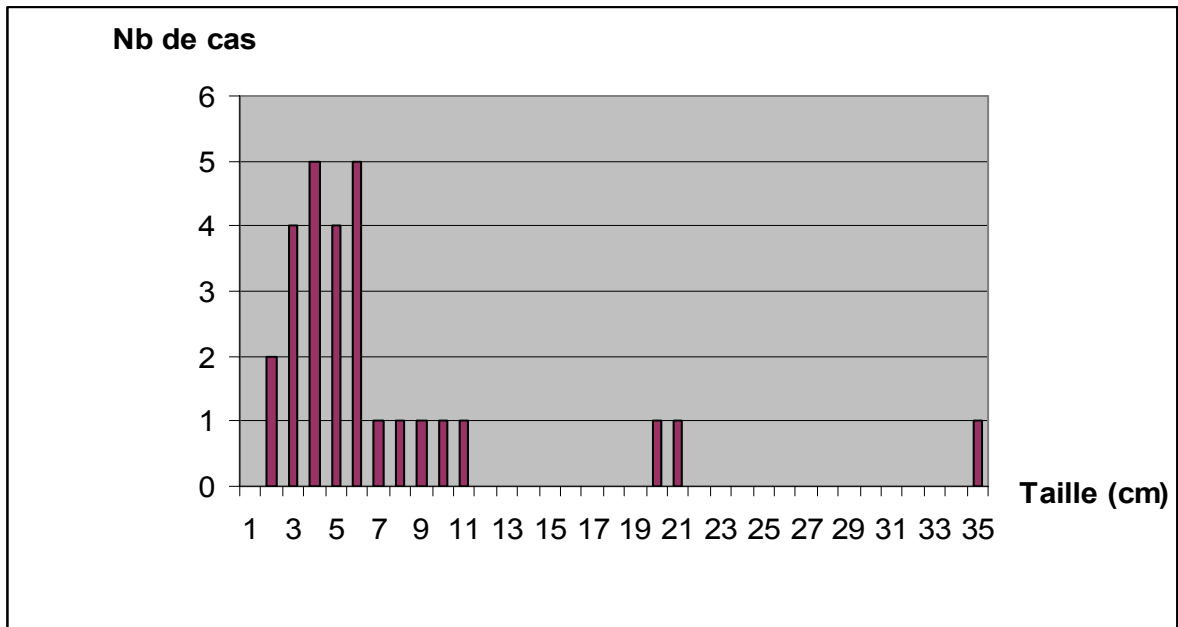
QSE : quadrant supéro- externe,
QIE : quadrant inféro- externe,

QSI : quadrant supéro- interne,
NP : non précisé.

6. Taille du nodule

Dans notre série, la taille des nodules était comprise entre 2 et 35cm, avec une moyenne de 7.4 cm sur 28 cas (Diagramme n°4).

Diagramme n°4 : Répartition des nodules de notre série en fonction de leur taille



La grande majorité des nodules (21 cas) avait une taille inférieure à la moyenne (7.4cm). On a noté 3 cas de masses géantes mesurant respectivement 20, 21 et 35 cm.

Trente deux pour cent et demi des nodules mesuraient entre 5 et 10 cm. Les nodules qui mesuraient plus de 10 cm représentaient 10% des cas (Tableau n°4).

Tableau n°4 : Répartition des nodules selon leurs taille.

	Taille des nodules (cm)			
	< 5	5-10	> 10	NP
Nombre de cas	11	13	4	12
Pourcentage (%)	27.5	32.5	10	30

7. Caractères cliniques

La plupart des nodules étaient, indolores, mobiles par rapport aux deux plans, sans altérations cutané-mamelonnaire ni signes inflammatoires en regard. Ils étaient bien limités et fermes. Cependant, nous avons noté :

- Un cas de nodule, dure, surinfecté avec écoulement mamelonnaire sanglant et purulent. (cas de sarcome phyllode à l'examen anatomopathologique, patiente n°3 du tableau n°15)
- Un cas d'énorme masse bosselée, fixée aux deux plans avec des zones de nécrose et une peau inflammée, infectée en regard. (cas de sarcome phyllode à l'examen anatomopathologique, patiente n°4 du tableau n°15)
- Un cas d'énorme masse ayant infiltré les deux plans avec un aspect variqueux associé. (cas de sarcome phyllode à l'examen anatomopathologique, patiente n°2 du tableau n°15)
- Un cas de masse adhérente au plan profond avec une peau inflammatoire et tendue en regard. (cas de sarcome phyllode à l'examen anatomopathologique, patiente n°1 du tableau n°15)
- Trois cas de mastodynie spontanée et à la mobilisation de la masse.

III. Explorations paracliniques

1. Mammographie

- Dans notre étude, la mammographie n'a été trouvée que dans 8 dossiers :
- Dans 3 cas, on a visualisé une opacité dense homogène arrondi ou ovale plus ou moins bien limitée.
- Dans 1 cas, l'aspect a évoqué un fibroadénome.
- Dans 1 cas, l'aspect a évoqué soit un fibroadénome géant juvénile ou une tumeur phyllode (figure n°10).
- Dans 1 cas, on a trouvé un surcroît de densité, grossièrement arrondi, de contours mals définis évoquant une lésion suspecte (figure n°11).
- Dans 1 cas, on a trouvé une opacité nodulaire à contours mal définis sans épaissement de la peau en regard .
- Dans 1 cas, on a trouvé une opacité volumineuse refoulant le tissu mammaire adjacent.

La mammographie avait suspecté le diagnostic de TP dans un seul cas, alors qu'elle n'a pas été concluante dans 5 cas (voir Tableau n°5).

Tableau n°5 : Les résultats mammographiques de nos patients

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage
Diagnostic suspecté de TP ou de fibroadénome géant juvénile	1	12.5%
Diagnostic suspecté de fibroadénome	1	12.5%
Aspect évoquant une lésion suspecte	1	12.5%
Non concluants	5	62.5%

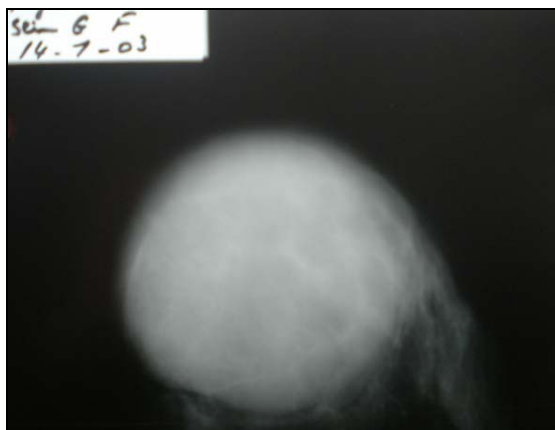


Figure n°10. Mammographie, cliché de face : volumineuse opacité, arrondie, de contours réguliers et de densité homogène prenant presque tout le sein.



Figure n°12. Echographie mammaire : volumineuse masse tissulaire, ovale, homogène, de contours réguliers, mesurant 97x35 mm.

Aspect mammographique (Figure n°10) échographique (Figure n°12) évoquant soit un adénofibrome géant juvénile soit une tumeur phyllode.

Histologie : TP grade 2.

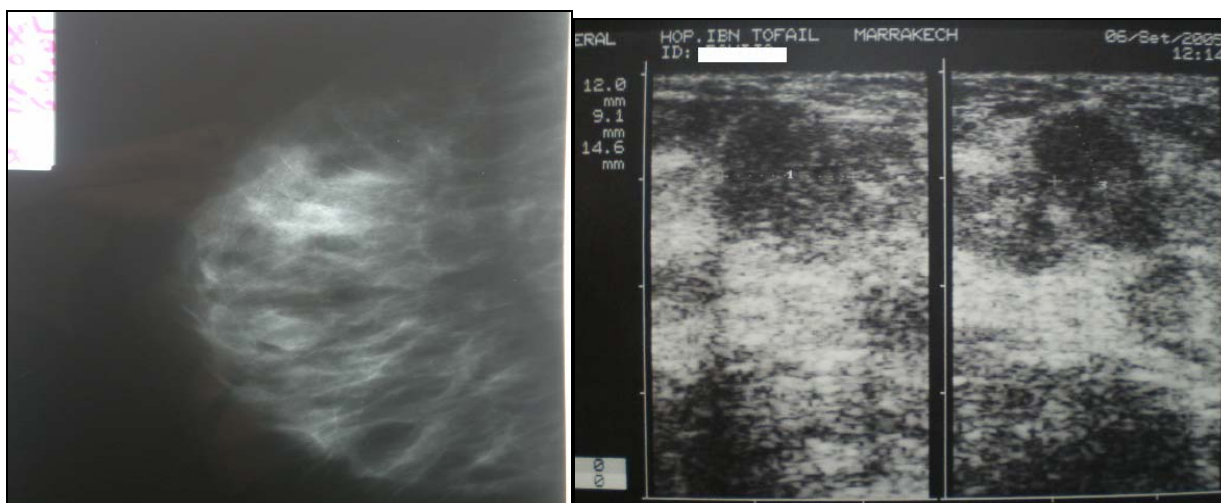


Figure n°11. Mammographie, cliché oblique : Surcroît de densité, grossièrement arrondie, de contours mal définis de 2 cm de diamètre.

Figure n°13. Echographie mammaire: formation échogène de contours mal définis notamment au niveau de sa portion profonde.

Aspect mammographique (Figure n°11) et échographique (Figure n°13) évoquant une lésion suspecte.

Histologie : TP grade 1.

2. Echographie

Les données de l'échographie mammaire n'ont été trouvées que dans 11 dossiers (Tableau n°6).

On a noté que :

- Dans 3 cas (soit 27.3%), l'aspect a évoqué le diagnostic de fibroadénome.
- Dans un cas, l'aspect a évoqué soit un fibroadénome géant juvénile ou une tumeur phyllode (figure n°12).
- Dans un cas, l'aspect a évoqué une lésion suspecte (figure n°13).
- Dans 6 cas (soit 54.5%), les résultats étaient non concluants.

Tableau n°6: les résultats échographiques de nos patientes

Résultats		Nombre de cas	Taux
Aspect évoquant un fibroadénome		3	27,5%
Volumineuse masse tissulaire homogène de contours réguliers évoquant soit un adénofibrome géant juvénile soit une TP.		1	9%
Aspect évoquant une lésion suspecte		1	9%
Résultats non concluants	Masses tissulaires hétérogènes ou homogènes à contours réguliers	4	36.5%
	Masses hypoéchogènes à contours réguliers	1	9%
	Masse d'échostructure mixte : hypo-hétérogène siège de nécrose	1	9%

3. Ponction cytologique

Selon les dossiers qu'on a pu exploiter, aucune étude cytologique du matériel d'aspiration à l'aiguille fine n'a été faite.

4. Bilan préopératoire

Le bilan préopératoire n'a pas montré d'anomalie. Cependant une anémie sévère à 8 g/dl a été notée chez une patiente qui présentait un sarcome phyllode de taille importante avec un état inflammatoire en regard. Ceci a nécessité une transfusion avant l'acte opératoire.

5. Bilan d'extension des tumeurs TP malignes

Chez les patientes ayant des sarcomes phyllodes, le reste de l'examen clinique, l'échographie abdominale et la radiographie du thorax se sont révélés sans particularité.

Une seule patiente a bénéficié d'une TDM thoracique qui n'a pas montré d'anomalie.

6. Etude anatomopathologique

6.1. Moyens d'étude

Les différents moyens d'études utilisés dans notre étude sont résumés dans le tableau n°7.

Dans notre série, 87.5% des patientes ont bénéficié d'une biopsie exérèse. La tumorectomie élargie a été effectuée chez 2 patientes :

- la première avait un antécédent d'adénofibrome au même endroit.
- la deuxième avait une récurrence tumorale d'un sarcome phyllode antérieur.

On a eu à étudier 3 pièces de mastectomie totale, dont 2 étaient associées à un curage ganglionnaire. Ces mastectomies ont été effectuées après biopsies simples qui ont posé le diagnostic de sarcome phyllode dans les 3 cas. A noter que 2 parmi ces sarcomes phyllodes ont constitué une 2ème récurrence d' :

- un sarcome phyllode initial.
- une TP grade 2 initial.

Tableau n° 7 : Résultats des différents moyens d'étude utilisés dans notre série

Moyens d'étude	NB de cas	%
Biopsie simple	0	0
Biopsie exérèse	35	87.5
Tumorectomie élargie	2	5
Pièce opératoire de mastectomie totale	3	7.5

6.2. **Macroscopie** (figure n°14, 15, 16, 17)

En macroscopie, les paramètres qui ont été étudiés étaient : la taille, la couleur, la consistance, l'aspect macroscopique et les remaniements hémorragique, kystique, nécrotique ou myxoïde (Tableau n°8).

La couleur des tumeurs phyllodes était blanchâtre dans 75% des cas. La consistance était ferme dans 32.5% des cas et l'aspect était foliacé dans 37.5% des cas.

Les remaniements hémorragique, kystique, nécrotique ou myxoïde étaient retrouvés dans 4 cas.

Tableau n°8 : Principales caractéristiques macroscopiques des tumeurs prélevés.

		NB de cas (%)	Cas Np (%)
couleur	Blanchâtre	30 (75)	6 (15)
	Blanc grisâtre	2 (5)	
	Blanc jaunâtre	1 (2.5)	
	Blanc beige	1 (2.5)	
Consistance	Ferme	13 (32.5)	18 (45)
	Elastique	6 (15)	
	Ferme élastique	3 (7.5)	
Aspect	Foliacé	15 (37.5)	4 (10)
	Nodulaire	12 (30)	
	Lobulé	8 (20)	
	Encéphaloïde	1 (2.5)	
Remaniement	Nécrotique hémorragique et kystique	1 (2.5)	0
	Nécrotico-hémorragique	1 (2.5)	
	Kystique	1 (2.5)	
	Myxoïde	1 (2.5)	



Figure n°14 : sarcome phyllode : tumeur mal limitée, infiltrante de couleur blanchâtre.



Figure n°15 : sarcome phyllode : tumeur mal limitée, infiltrante de couleur blanchâtre.



Figure n°16 : Sarcome phyllode : Tumeur ferme, blanchâtre mal limitée avec d'importants remaniements kystiques (flèche).

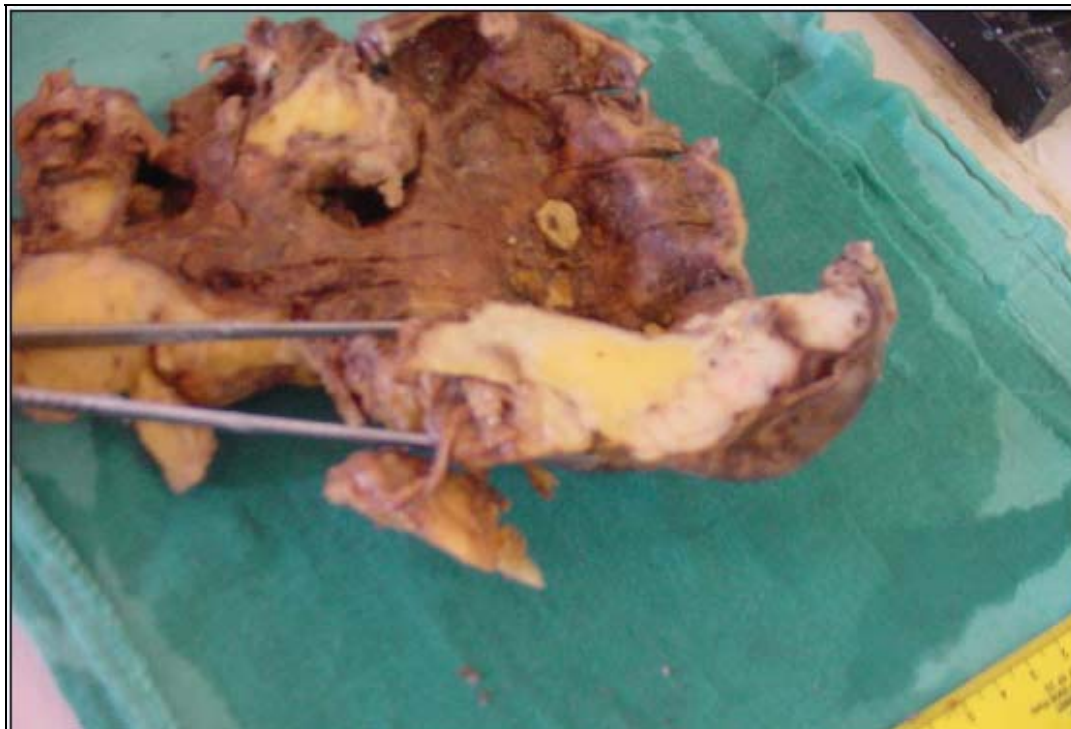


Figure n°17 : Sarcome phyllode : tranche de section ; tumeur ferme, charnue et infiltrante.

La taille était comprise entre 1.5 et 24 cm avec une moyenne de 6 cm. On a noté que la taille de la tumeur chez 20 patientes (50%) était inférieure à 5 cm (Tableau n°9).

Tableau n°9: Répartition des cas selon la taille.

	Taille tumorale (cm)			
	< 5	5-10	>10	NP
Nombre de cas	20	14	5	1
Pourcentage (%)	50	35	12.5	2.5

6.3. Microscopie

Dans cette étude l'examen anatomopathologique a confirmé le diagnostic de :

- TP bénigne ou grade 1 dans 30 cas (75%), (Figure n°18, n°20, n°21)
- TP borderline ou grade 2 dans 5 cas (12.5%), (Figure n°19)
- TP maligne ou sarcome phyllode dans 5 cas (12.5%) (Figure n°22 et n°23) (Tableau n°10) : 1 cas de sarcome phyllode diagnostiqué de novo. Cependant les 4 cas restants se sont présentés après récurrence. En effet, 2 cas de notre série se sont présentés après une TP de grade 1 dans un cas (patiente n°2 du tableau n°15) et après un sarcome phyllode dans le 2^{ème} cas (patiente n°1 du tableau n°15). Les 2 cas restants de notre série se sont présentés après une 2^{ème} récurrence d'une TP de grade 2 dans un cas (patiente n°4 du tableau n°15) et après un sarcome phyllode dans le dernier cas (patiente n°3 du tableau n°15).

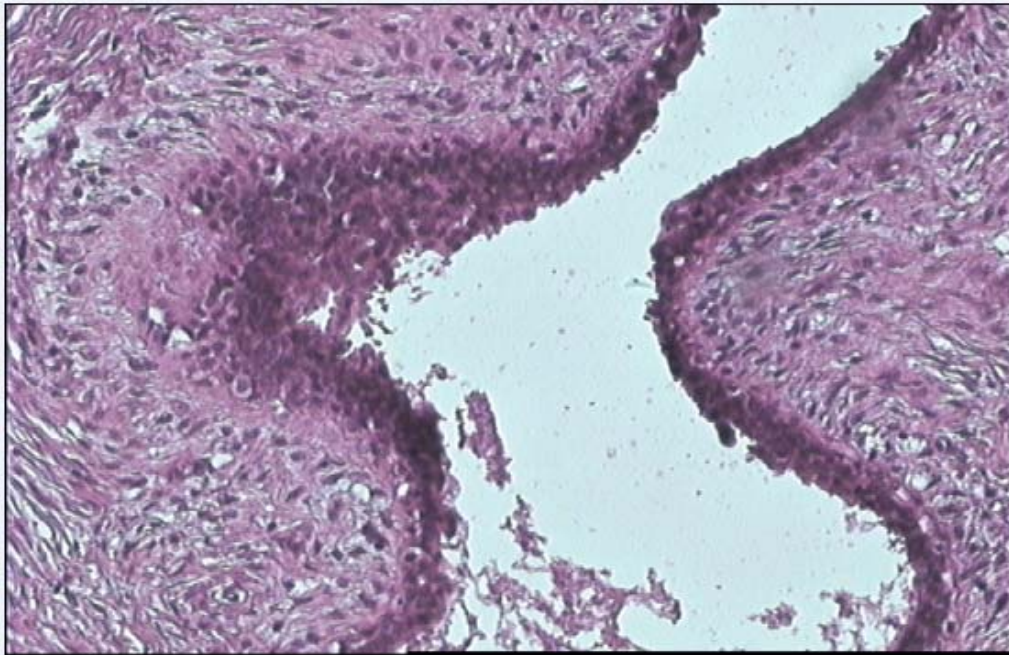


Figure n° 18: Prolifération tumorale fibro-épithéliale. Le contingent épithélial est revêtu par un épithélium en hyperplasie simple régulière. Le contingent stromal est très cellulaire (HE x 100).

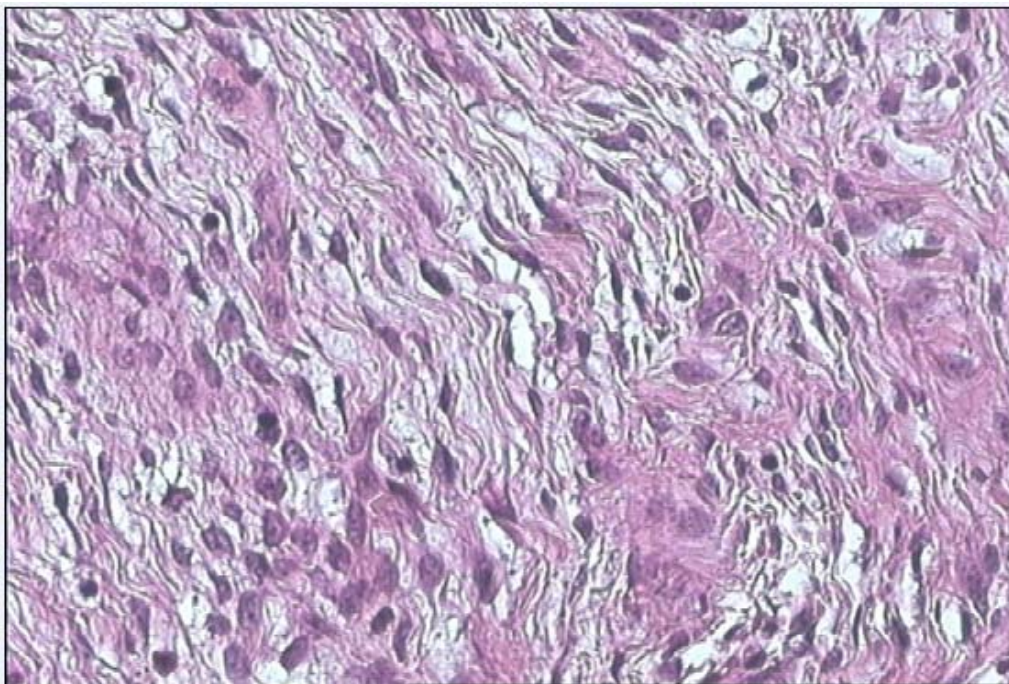


Figure n°19 : Tumeur phyllode de grade 2 avec un contingent stromal dense fait de cellules fusiformes réguliers (HE x200).

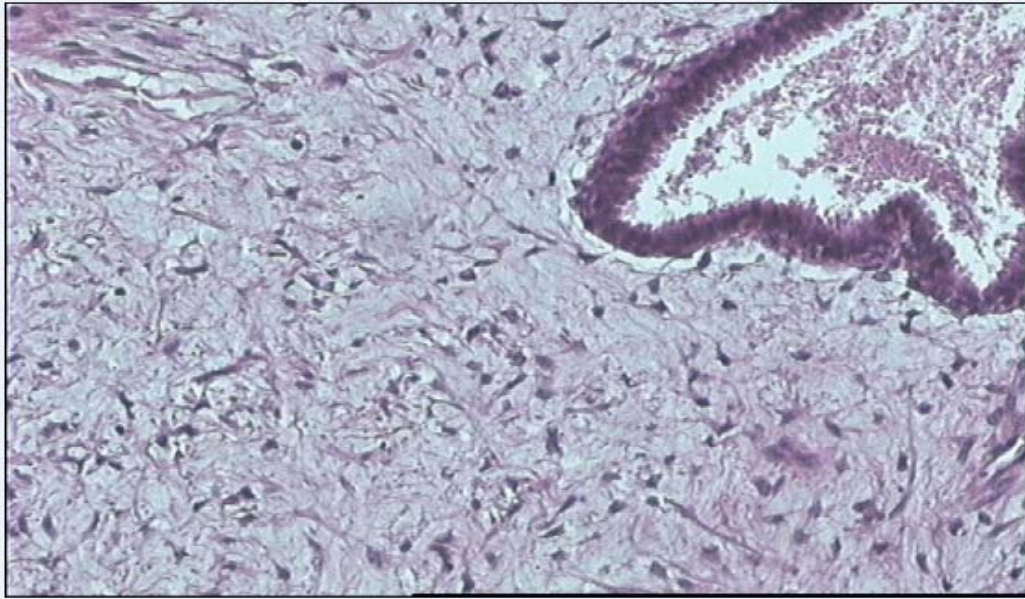


Figure n°20 : Tumeur phyllode de grade 1 : Le contingent épithélial est pseudostratifié régulier. Le contingent stromal est de densité cellulaire modérée (HEx100).

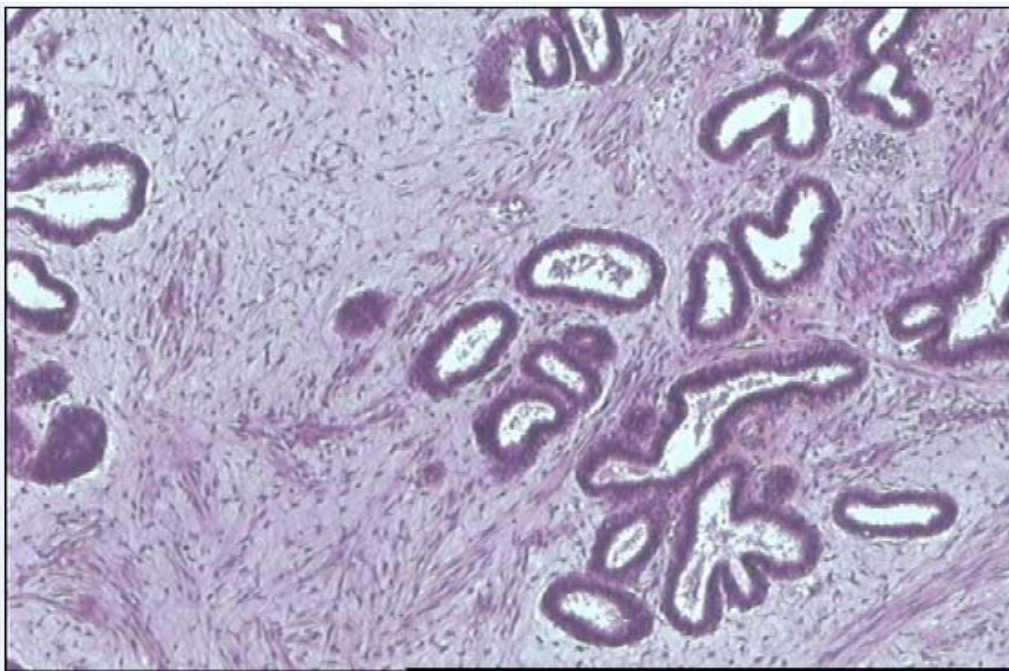


Figure n°21: Tumeur phyllode de grade 1 : Le contingent épithélial est fait de tubes de taille variable. Le contingent stromal est cellulaire (HEx100).

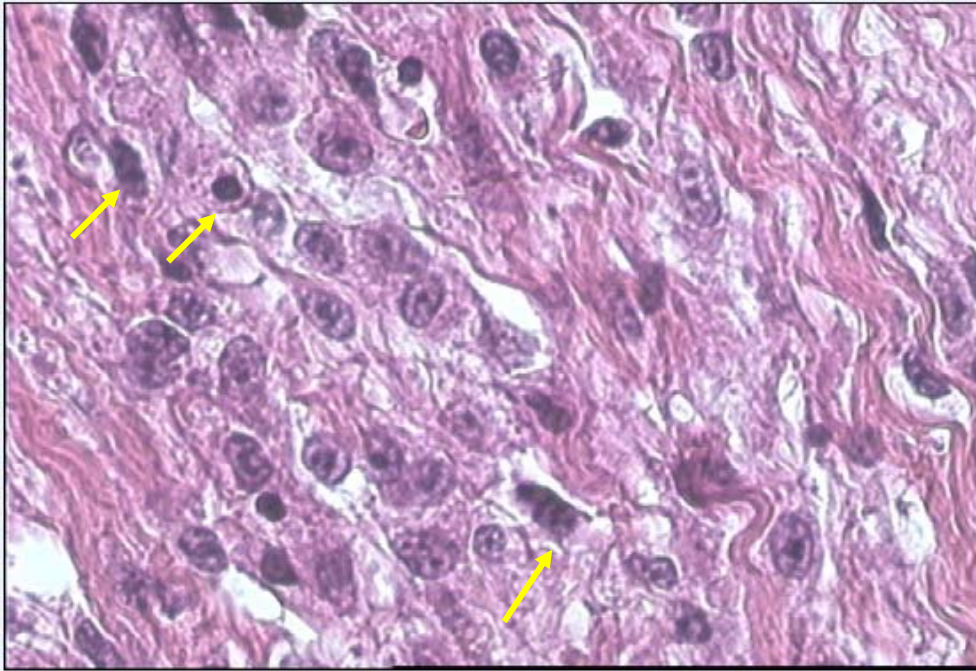


Figure n°22 : Sarcome phyllode : Le contingent stromal est très cellulaire, fait de cellules pléomorphes avec un index mitotique élevé (FLECHE) (HEx200).

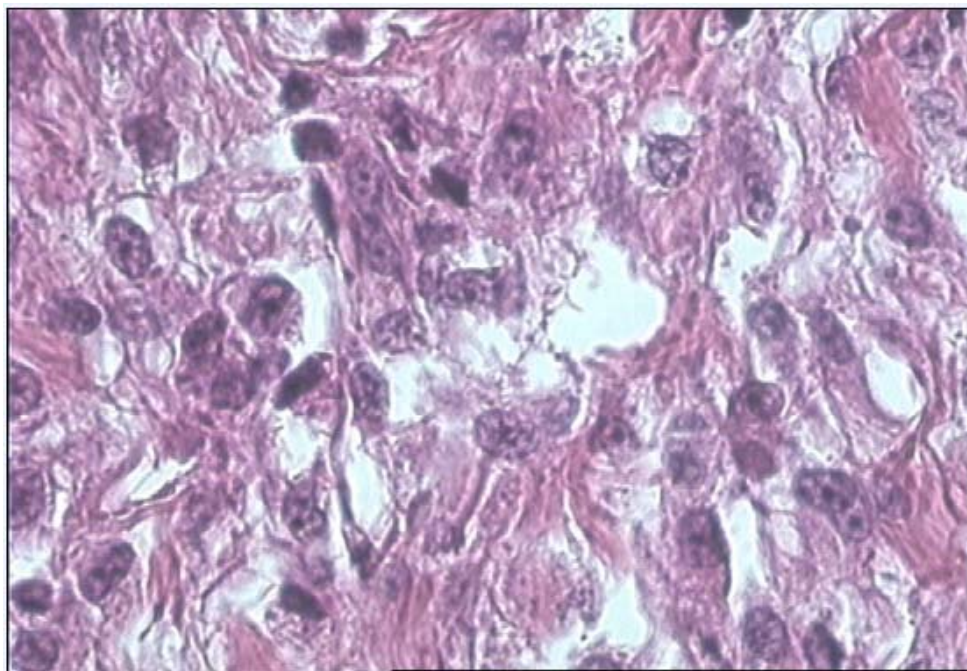


Figure n°23 : Sarcome phyllode : Le contingent stromal est très cellulaire, fait de cellules pléomorphes avec un index mitotique élevé (HEx200).

Tableau n°10 : Répartition des cas selon le type histologique

	Type histologique		
	TP grade 1	TP grade 2	TP grade 3
NB de cas	30	5	5
Pourcentage (%)	75	12.5	12.5

Selon le tableau n°11, 19 cas (soit 64%) de TP bénignes étaient de taille strictement inférieurs à 5 cm. Trois cas de TP borderline (soit 60%) avaient une taille comprise entre 5-10 cm, alors que tous nos cas de TP malignes avaient une taille de plus de 10 cm.

Tableau n°11: Distribution des tumeurs selon le type histologique et la taille

Type histologique	Taille tumoral (cm)			
	<5	5 - 10	>10	NP
TP Bénigne (30cas)	19 cas (64%)	11 cas (36%)	0	0
TP Borderline (5cas)	1 cas (20%)	3 cas (60%)	-	1 cas (20%)
TP Maligne (5cas)	0	0	5 cas (100%)	0

Le tableau suivant (n°12), résume les différents paramètres histologiques de nos 40 TP.

Tableau n°12: Principaux paramètres histopathologiques de nos 34 cas.

Critères histologiques		NB de cas	Cas NP
Marges tumorales	Nettes	29	2
	Infiltrées	8	
	Intermédiaires	1	
Cellularité	Légère +	7	1
	Modérée ++	16	
	Marquée +++	16	
Atypie cellulaire		7	0
Index mitotique /10 CFG	≤ 3	26	7
	3-10	4	
	>10	3	
Nécrose tumorale	Présente	4	1
	Absente	35	
Limites d'exérèse	Complète	28	5
	Incomplète	7	
Eléments sarcomateux hétérologues		4	0
Etat des ganglions	Envahis	0	0
	Non envahis	2	

CFG : champ au fort grossissement, NP : non précisé.

7. L'étude immunohistochimique

L'étude immunohistochimique a été réalisée dans 1 seul cas. En effet, on a réalisé 2 anticorps : l'anticorps anti-cytokératine et l'anticorps anti-vimentine devant une prolifération tumorale maligne à contingent fusocellulaire et à cellules globuleuses sans différenciation épithéliale évidente. Cette étude immunohistochimique a permis de révéler que cette prolifération tumorale avait un double contingent, épithélial et conjonctif confirmant ainsi le diagnostic de sarcome phyllode.

IV. Traitement

Les quarantes tumeurs ont été traitées par résection chirurgicale selon les modalités suivantes (voir tableau n°13):

Tableau n°13 : Répartition des différents types d'intervention chirurgicale dans notre série.

	Type de chirurgie			
	Exérèse tumorale simple	Exérèse tumorale élargie	Mastectomie totale+curage GG	Mastectomie totale
NB de cas	34	2	3	1
Pourcentage (%)	85	5	7.5	2.5

Comme l'illustre le tableau ci-dessus, la plupart des tumeurs (85%) ont été traitées par une exérèse tumorale simple, 2 cas (5%) par une exérèse tumorale élargie et 4 cas (10%) par une mastectomie totale dont 3 cas ont été associés à un curage ganglionnaire axillaire.

Le tableau n°13 montre que 96% des patientes qui avaient des TP bénignes et 100% qui avaient des TP borderline ont été traitées par exérèse tumorale simple.

Quatre cas (soit 80%) de TP's malignes ont été traités par mastectomie totale, et le 5ème cas (soit 20%) de TP maligne a été traité par exérèse tumorale large. Ce dernier cas a constitué la 1ère récurrence d'un cas de sarcome phyllode, traité 9 mois auparavant par une mastectomie totale.

Un cas de TP bénigne (soit 4%) et un cas de TP maligne (soit 20%) ont été traités par une exérèse tumorale large. Le cas de la TP bénigne avait un antécédent d'adénofibrome au même endroit alors que le cas de la TP maligne s'est présenté après une TP borderline traitée auparavant par une mastectomie totale associée à un curage ganglionnaire.

Le curage ganglionnaire a été réalisé dans 3 cas de sarcome phyllode. Un traitement complémentaire (chimiothérapie, radiothérapie) a été nécessaire chez 3 patientes ayant toutes un sarcome phyllode.

Tableau n° 13: Répartition des différentes interventions chirurgicales selon le type histologique.

Type de chirurgie	Histologie			Total (%)
	TP bénigne NB de cas (%)	TP borderline NB de cas (%)	TP maligne NB ce cas (%)	
Exérèse tumorale simple	29 (96%)	5 (100%)	--	34
Exérèse tumorale large	1 (4%)	--	1 (20%)	2
Mastectomie totale+curage GG	--	--	3 (60%)	3
Mastectomie totale sans curage GG	--	--	1 (20%)	1
Total	30	5	5	40

GG : ganglionnaire.

Tableau n°14 : Les modalités du traitement adjuvant des patientes ayant présenté un sarcome phyllode.

	chimiothérapie	CTH+RTH+chirurgie réparatrice
NB de cas	2	1

Le traitement adjuvant a consisté en une chimiothérapie dans 2 cas de sarcome phyllode, et une association chimiothérapie radiothérapie pour le troisième cas (Tableau n°14). Ce dernier cas était diagnostiqué comme récurrence d'un sarcome phyllode initial et a bénéficié d'une exérèse tumorale large recouverte par la suite par un lambeau du grand dorsal.

Le protocole de chimiothérapie utilisé dans les 3 cas était l'association cisplatine et doxorubicine.

V. Evolution

Le suivi ultérieur n'a été mentionné que sur 8 dossiers. Le recul étudié variait entre 1 mois et 1 an (avec un suivi moyen de 7 mois).

L'évolution de nos malades a été marquée par l'avènement de 4 récurrences locales (soit un taux de 10%) dont les caractéristiques histologiques, thérapeutiques et évolutives sont détaillées dans le tableau suivant (Tableau n°15):

Tableau n° 15: Répartition des cas de récurrence en fonction du type histologique, de la prise en charge thérapeutique et de l'évolution.

Tumeur initiale		traitement	première récurrence			deuxième récurrence		
			délai (mois)	type histo.	Traitement	délai (mois)	type histo.	Traitement
patiente n°1	SP	mastectomie radicale+curage GG+CTH	9	SP	résection large+RTH+CTH +chirurgie réparatrice	--	--	--
Patiente n°2	TP grade 1	Tumorectomie simple	12	SP	mastectomie+CTH	12	SP	exérèse tumorale
Patiente n°3	SP	Tumorectomie simple	6	SP	Tumorectomie simple	6	SP	mastectomie+curage GG
Patiente n°4	TP grade 2	Tumorectomie simple	NP	NP	Tumorectomie simple	6	SP	mastectomie radicale +curage GG+CTH

SP : sarcome phyllode.

NP : non précisé.

CTH : chimiothérapie.

RTH : radiothérapie

Nous n'avons relevé aucun cas de métastase systémique ni aucun décès jusqu'au terme de surveillance.

Le délai séparant la résection chirurgicale de la tumeur initiale et la survenue de la première récurrence était compris entre 6 et 12 mois (environ 9 mois de moyenne).

Les récurrences sont survenues au niveau de la zone d'exérèse de la TP primitive chez toutes les patientes qui ont récidivé (4 cas de récurrence). Cette récurrence a concerné toutes les tranches d'âge.

Nous avons remarqué que les récurrences sont survenues dans tous les grades tumoraux, et que la nature histologique de la récurrence a été différente de la tumeur initiale dans 2 cas. Il s'agissait de TP de grade I (patiente n°2 du tableau n°15) et de grade II (patiente n°4 du tableau n°15) qui ont récidivé sous forme de sarcome phyllode.

On a également remarqué que la récurrence tumorale apparaissait aussi bien après une tumorectomie qu'après une mastectomie totale.

*Historique et
problème de
terminologie*

Les premières mentions des tumeurs phyllodes sont attribuées à Cumin et Chelius (in 68) en 1827 qui les ont initialement appelées « Hydatides kystiques ». Cependant, c'est Johannes Müller (in 115) qui, en 1838, a été le premier à décrire distinctement ce néoplasme, introduisant pour la première fois le terme de cystosarcomes phyllodes, pour leur apparence charnue et leurs dimensions souvent importantes ; une description trompeuse, étant donné que les tumeurs sont rarement kystiques et que la majorité suit un cours clinique bénin.

La notion de malignité n'a été introduite que vers 1931 par Lee et Pack qui ont décrit un cas histologiquement malin parmi 111 tumeurs phyllodes (115) étudiées. Puis une métastase à partir d'une tumeur phyllode a été rapportée en 1940 par White; et la possibilité de transformation sarcomateuse a été soulevée par Fruhling et le Gal vers 1954.

En 1967, Nourris et Taylor (111) proposent une classification histopronostique en 3 catégories : bénigne, maligne et intermédiaire ou borderline.

Le terme de cystosarcome phyllode pouvant désigner une lésion bénigne ou maligne, il pouvait ainsi prêter à confusion. Oberman propose, pour le remplacer, la dénomination de fibroadénome cellulaire pour les formes histologiquement bénignes et fibrosarcome précanalaire pour les formes malignes. Il en est de même pour Blichert-Toffin (in 107) qui suggère les termes de fibroadénome phyllode et cystosarcome phyllode respectivement pour les formes bénignes et malignes. Ces deux propositions ne prennent pas en considération les classes intermédiaires.

Plusieurs autres dénominations peuvent être relevées dans la littérature, à savoir : tumeur sérokystique, adénosarcome mammaire, fibroadéno-myxome intracanaire géant, fibroadéno-myxome phyllode, adénofibrome intracanaire... (14, 21)

Actuellement, l'OMS (165) a proposé, d'adopter pour tous les cas, l'appellation de « Tumeur phyllode », en lui distinguant les trois classes : bénigne, maligne et intermédiaire ou borderline. Toutefois, le terme de « Cystosarcome phyllode » reste très largement utilisé dans la littérature anglo-saxonne, tandis que les européens et les francophones préfèrent parler de Tumeur phyllode. (21)

Etiopathogénie

Depuis leur première description, les tumeurs phyllodes n'ont cessé de faire l'objet d'un très grand nombre d'études dans la littérature mondiale. Ceci est dû principalement à leurs particularités cliniques, histologiques et surtout pronostiques. Toutefois, malgré cette abondance, leur histogenèse reste encore controversée et mal comprise, et son explication soulève un certain nombre d'hypothèses.

- La première théorie :

Elle soutient la transformation à partir d'un fibroadénome préexistant. Elle est appuyée par un grand nombre d'auteurs et trouve sa corroboration dans tout un faisceau d'arguments : la coexistence assez fréquente d'une tumeur phyllode et d'un fibroadénome (quoique la fréquence nettement plus grande des fibroadénomes fait penser aussi à la possibilité d'associations coïncidentes) ; la similitude morphologique des deux lésions et la présence dans certaines tumeurs phyllodes de quelques plages ressemblant à un fibroadénome ou quelques foyers de tissu conjonctif hyalinisé (comme il en existe dans des fibroadénomes anciens) ; la notion anamnestique de nodule mammaire préexistant qui présente une croissance soudaine de sa taille... (21, 50, 124)

Pour sa part, MICHAUD (in 107) estime que la tumeur phyllode constituerait une étape d'évolution dans le temps des fibroadénomes qui, à un certain moment et pour des raisons encore inconnues, voient leur composante mésenchymateuse s'autonomiser et proliférer à son propre compte, ne suivant plus la prolifération épithéliale. Il pense que cette évolution temporelle s'effectuerait selon la séquence fibroadénome_tumeur phyllode_sarcome, du fait des similitudes histologiques qui existent entre les tumeurs phyllodes bénignes et les fibroadénomes d'une part, et les tumeurs phyllodes malignes et les sarcomes du sein d'autre part.

Dans la même optique, et vu que les métastases des tumeurs phyllodes sont composées exclusivement des éléments mésenchymateux, KEELAN (14) suggère l'existence possible d'une certaine parenté entre les tumeurs phyllodes et les sarcomes du sein, si ce n'est qu'ils constitueraient une seule et même néoplasie.

- La seconde théorie :

C'est celle de la survenue de novo de la tumeur phyllode, indépendamment du développement d'un quelconque fibroadénome, mais selon un processus similaire, prenant son origine dans l'unité lobulaire par une prolifération fibroépithéliale simultanée de ses constituants cellulaires. Cette idée est étayée par la constatation d'une production d'acide hyaluronique, qui est normalement produit par les fibroblastes du tissu conjonctif parréal spécialisé, contrairement aux fibroblastes périductaux qui, eux, élaborent du collagène ou des fibres élastiques (21, 107).

La prolifération conjonctive des tumeurs phyllodes dépendrait de la composante épithéliale, et son activité mitotique serait influencée par un facteur humoral : l'endothéline-1, produit par les cellules épithéliales, et qui agit en synergie avec l'IGF-1, stimulant la croissance des cellules conjonctives mammaires (21).

Discussion

I. Epidémiologie

1. Fréquence

La TP est une tumeur mammaire rare. Sa fréquence relative par rapport à l'ensemble des tumeurs mammaires est estimée entre 0.09 (68) à 4.36% selon les séries. (Voir tableau n°16). Elle représente environ 2 à 3% des tumeurs fibroépithéliales.

Tableau n° 16: Comparaison des fréquences de la TP entre différentes études.

Auteur	NB de cas	Fréquence en %
ROWELL (124)	18	0.3 à 0.5
KEELAN (71)	66	0.5
SOUISSI (137)	10	2.4
REINFUS (120)	170	--
MATAR (93)	41	0.46
GEISLER (48)	32	0.37
KANOUNI (68)	9	0.09
CHANEY (23)	178	--
SOTHERAN (136)	50	1 à 2
TAN (143)	335	--
McDONALD (89)	821	--
BEN HASSOUNA (12)	160	2.3
BELKACEMI (11)	443	--
LENHARD (82)	33	0.62
MRABET (107)	23	1.9
Notre série	40	4.36

Dans notre étude rétrospective étalée sur 6 ans, on a trouvé 40 cas de TP représentant 4.36 % de l'ensemble des tumeurs mammaires traitées au service d'anatomie pathologique durant la même période.

2. Age

La TP peut atteindre les femmes à n'importe quel âge. L'âge d'atteinte varie de 9 à 92 ans (89,124). Cependant, l'incidence maximale se voit dans la 4^{ème} décennie et elle atteint la femme 10 à 20 ans plutard que les fibroadénomes. La moyenne d'âge d'atteinte par la TP varie entre 30 et 54 ans (40, 93). (Tableau n°17)

Tableau n° 17: Représentation de la répartition des sujets par âges, dans les différentes études.

Auteurs	Age moyen (ans)	Extrêmes (ans)
KEELAN (71)	49	16-72
ROWELL (124)	37	9-68
REINFUSS (120)	52	19-76
MATAR (93)	30	16-60
MANGI (92)	41.3	17-74
GEISLER (48)	54.3	18-91
KANOUNI (68)	37.3 +/- 10.07	25-50
ASOGLU (5)	46	14-77
SABBAN (125)	33.4	17.60
TAN (143)	41	16-69
ESPOSITO (40)	54	27-90
McDONALD (89)	50	12-92
CHENG (25)	36	11-73
BEN HASSOUNA (12)	39.6	14-71
MRABET (107)	32.5	14-57
Notre série	30.7	16-47

Selon TAN (143), 42.4% de ses patientes avaient moins de 40 ans. Cependant le pourcentage de celles qui avaient moins de 20 ans était respectivement de 16.6% et 13% chez ROWELL (124) et CHENG (25).

Dans notre série, 52.5% des patientes avaient moins de la moyenne d'âge (30.7 ans), dont 7.5% avaient moins de 20 ans. Alors que 10% des cas dépassaient les 40 ans.

3. Sexe

La TP est une tumeur presque exclusivement féminine. L'absence de développement des lobules mammaires chez l'homme explique son extrême rareté chez lui. La survenue de TP chez l'homme se fait dans un contexte de gynécomastie ou de stimulation hormonale prolongée (21).

Tous les cas de notre série étaient de sexe féminin.

KEELAN (71) a noté dans sa série, un cas de TP chez un homme parmi 59 femmes, alors que JOHANSON (65) a rapporté l'observation d'une TP du sein chez un homme qui a été précédemment traité par du polyestradiolphosphate pour un carcinome prostatique.

4. Statut hormonal

La TP survient en général en pleine période d'activité génitale (93) avec un pourcentage variant de 64 à 100% des cas. Toutefois, il n'est pas rare de noter des cas de TP à la ménopause ou même en prépubertaire (16, 104)

La fréquence des femmes ménopausées variait de 10 à 32% (5,137), et la série de MOLLITT (104) a enregistré 20% de patientes en prépuberté et 20% de cas pendant la grossesse (Tableau n°18).

Tableau n°18: Répartition des cas selon les situations hormonales.

Auteurs	Pré-puberté	PAG	Ménopause	Grossesse
MATAR (93)	0%	75.6%	24.4%	0%
SOUISSI (137)	0%	90%	10%	0%
MOLLITT (104)	20%	--	--	20%
MANGI (92)	0%	75%	25%	0%
BELKACEMI (11)	0%	78%	22%	0%
ASOGLU (5)	--	64%	32%	0%
Notre série	0%	100%	0%	0%

Dans notre série, toutes les patientes (40 femmes) étaient en période d'activité génitale, ce qui a représenté 100% des cas.

Selon certains auteurs, il semblerait que la période de périménopause peut voir apparaître une poussée évolutive d'une tumeur jusque là quiescente, ou une transformation maligne sarcomateuse, ou même l'émergence d'une nouvelle tumeur (21, 99).

Cette constatation, en plus de la croissance rapide de ces tumeurs notée à la puberté, a incité certains auteurs (27, 99, 161) à émettre l'hypothèse d'une influence hormonale, qui reste cependant non vérifiée : CHU (29), dans sa série de 106 cas, a trouvé plus de la moitié (58%) des patientes sans aucune administration hormonale supplémentaire.

Quelques TP peuvent être concomitantes avec la grossesse. Elles sont alors caractérisées par une accélération de leur croissance dans cet état hormonal particulier. Une grossesse ultérieure n'est pas, nécessairement associée à une récurrence de la tumeur chez une patiente dont la lésion avait été complètement extraite (118, 137, 161).

5. Parité

Il semble que la parité n'intervient pas dans le processus de genèse ou de développement des TP, vu que le taux de nulliparité ou de multiparité était très variable d'une série à l'autre (voir tableau n°19).

Tableau n° 19: Taux de nulliparité dans certaines séries.

Auteurs	Nulliparité	Multiparité
KANOUNI (68)	44.4%	55.6%
BENHASSOUNA (12)	31%	69%
SABBAN (125)	62.5%	37.5%
MATAR (93)	73.1%	26.9%
MRABET (107)	47.8%	52.2%
Notre série	35%	30%

Dans notre série, 35% des patientes étaient nullipares. La parité n'a pas été précisée dans 35% de nos patientes.

Au total

Les TP sont des tumeurs assez rares, presque exclusivement féminines, pouvant survenir à n'importe quel âge. Mais le pic de fréquence se situe entre la trentaine et la cinquantaine, sans influence apparente du statut hormonal de la patiente, et elles surviennent en général en pleine période d'activité génitale.

II. Aspects cliniques

1. Etat général

En l'absence d'une ulcération cutanée grave, qui saigne ou qui s'infecte, la TP n'altère pas l'état général. Ceci est vérifié dans notre série puisque toutes les patientes se sont présentées en bon état général. Cependant, il y avait une malade de notre série qui avait une anémie (sarcome phyllode).

2. Motif et délai de consultation

Dans la majorité des cas, les patientes consultent pour l'apparition d'un nodule du sein (85% des cas dans la série de MANGI (92) et 80% des cas dans la série de LIBERMAN (86)). Ce nodule est découvert à l'autopalpation, le plus souvent isolé évoluant lentement sans aucun autre signe associé (13, 14, 109, 110, 115).

Rarement, la tumeur peut s'accompagner d'une douleur, d'un écoulement mamelonnaire, d'une ulcération cutanée, ou d'un saignement (45, 68, 92, 140, 159).

Parfois, c'est une soudaine augmentation de volume d'une masse préexistante stationnaire, jugée non inquiétante, qui va conduire à la consultation (45, 159).

La période qui sépare la découverte de la tumeur et la première consultation médicale est très variable en fonction de plusieurs paramètres (le rythme de croissance, la taille tumorale et le degré d'inquiétude causée à la patiente...). Elle peut être d'1 semaine à 20 ans (71) (Tableau n°20).

Ce délai est généralement réduit chez l'adolescente du fait de la croissance souvent rapide. En effet, MOLLITTIS (104) a trouvé un délai moyen de 8 mois.

La série de BUCHBERGER (20) était marquée par un délai relativement court, avec un maximum de 8 mois et un minimum de 3 semaines. Pour KEELAN (71), ce délai variait d'une semaine à 20 ans, et chez CHUA (28), ce délai était supérieur à 6 mois dans 34% des cas.

Tableau n° 20: Le délai moyen de consultation selon la littérature.

Auteurs	Délai moyen de consultation par mois	Extrêmes
KANOUNI (68)	60.7 +/-17.56	6 mois à 12 ans
KEELAN (71)	36	1 sem. A 20 ans
MATAR (93)	10	2 mois à 4 ans
ROWELL (124)	--	3mois à 15 ans
MRABET (107)	10	2mois à 3 ans
MOLLITTIS (104)	8	--
BUCHBERGER (20)	--	3 sem. à 8 mois
Notre série	7	2mois à 2 ans

Dans notre série, la plupart des patientes ont consulté pour l'apparition de nodules isolés, après un délai moyen d'environ 7 mois (allant de 2 mois à 2 ans).

3. Rythme de croissance tumorale

Il est habituellement lent et progressif (14, 71, 58), cependant, il peut être rapide d'emblée (113, 163), surtout chez les adolescentes (16, 56, 104), ou dans les tumeurs malignes (58). Ce rythme peut aussi être biphasique avec une première période de croissance plus ou moins longue, suivie par une accélération soudaine ou plus souvent très rapide (21, 124, 159, 107).

La grossesse constitue une période de stimulation de la croissance selon certains auteurs (161).

Dans notre série, le rythme de croissance tumorale était progressif dans 72.5% des cas, et rapide dans 5% des cas.

4. Taille

D'après le tableau suivant, il paraît que la TP peut prendre un grand éventail de taille, allant du petit nodule de 5 millimètres de diamètre (12), à la volumineuse masse avoisinant la quarantaine de centimètres (25, 93,120) (Tableau n°21).

Dans notre étude, la taille moyenne était de 7.4 cm avec des extrêmes allant de 2 à 35 cm.

Tableau n° 21: Représentation de la taille moyenne selon les différents auteurs.

Auteurs	Taille moyenne (cm)	Extrêmes (cm)
TAN (143)	5.4	0.9-25
CHENG (25)	6	1-40
REINFUSS (120)	7	2-40
CHANEY (22)	6	1.5-30
SABBAN (125)	3.75	2-8
LENHARD (82)	6.9+/-6	1.4-30
BENHASSOUNA (12)	8.3	0.5-25
KANOUNI (68)	13+/-7.47	3-25
GEISLER (48)	3	1.2-17.5
MATAR (93)	12	2-40
MRABET (107)	10.7	2-20
ROWELL (124)	4	1.8-33
Notre étude	7.4	2-35

Les gigantesques tumeurs, comme celles décrites dans les premiers temps, sont devenues de plus en plus exceptionnelles, ceci était dû en général à la négligence de la patiente qui tardait à consulter (Figure n°24). Actuellement, le diagnostic se fait souvent par un examen anatomopathologique d'un petit nodule ayant les caractéristiques d'un fibroadénome.

Dans les séries de REINFUSS (120), CHANEY (23) et BENHASSOUNA (12), les tumeurs qui avaient plus de 5 cm de taille représentaient respectivement 65.3%, 52% et 66% des cas. Alors que dans celles de ROWELL (124), MANGI (92), et ASOGLU (5), 58%, 86.5% et 54% avaient respectivement moins de 5 cm.

Dans notre série, 42.5% des nodules avaient une taille supérieure ou égale à 5 cm dont 3 masses géantes (>20 cm).

5. Siège

A travers une revue de la littérature, on n'a relevé aucune prédilection significative de la TP pour l'un ou l'autre sein. Cependant, il existe quelques séries marquées par une localisation prédominante dans un côté par rapport à l'autre. En effet, la série de SABBAN (125) a rapporté 7 cas de TP localisée à droite contre 1 seul cas de TP localisée à gauche, et dans celle de ROWELL (124) : 57% des TP étaient localisées à gauche.

Dans notre série, on a noté 52% de nodules étaient localisés à dans le sein gauche et 35% étaient localisés dans le sein droit, et le reste soit 13% des cas étaient de siège non précisé.

Le quadrant supéro-externe était occupé par la tumeur dans la majorité des cas selon de nombreuses séries (21, 93, 25, 115). Pour notre étude, il était atteint dans 7 cas soit 17.5%.

La TP est le plus souvent unique. La bilatéralité est très rare et la multifocalité est exceptionnelle. Dans notre série, on n'a rapporté aucun cas de bilatéralité ni de multifocalité. CHUA (28) a recensé 3 cas bilatéraux parmi 106, et MATAR (93) en a recensé deux cas dans sa série de 41 cas.

6. Caractéristiques cliniques de la tumeur

6.1. Inspection

La TP typique apparaît comme une masse de volume généralement assez important (Figure n°25), mais tous les aspects peuvent se voir depuis le petit nodule de quelques centimètres jusqu'aux volumineuses masses occupant tout le sein (63, 115).

La peau qui la recouvre peut être intacte, comme elle peut être distendue, luisante, pâle et parcourue d'un fin réseau veineux si la taille tumorale est grande. Si la tumeur est négligée, la peau peut s'ulcérer et s'infecter (Figure n°24); 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 une peau d'orange (93,115). Le mamelon est souvent normal, mais peut être déprimé ou rétracté. Parfois il peut laisser sourdre des écoulements.



Figure n° 24 : aspect clinique d'une tumeur phyllode gigantesque de 24 cm de diamètre (1).



Figure n°25 : aspect clinique d'une tumeur phyllode (1).

6.2. La palpation

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur arrondie ou ovoïde, polylobée, de contours assez réguliers, de surface bosselée (donnant l'impression d'une agglomération de plusieurs gros nodules plus ou moins serrés entre eux) mais pouvant être régulière parfois, de consistance hétérogène, avec des zones molles alternant avec d'autres plus dures (63,115).

Elle est souvent mobile (surtout si elle est petite), et peut être fixée au plan cutané ou musculaire sous-jacent si elle est très grosse (99).

Généralement, la TP est indolore, mais selon la littérature, la douleur peut s'observer dans 14 à 42% des cas (12). Dans la série de STAREN (140), la douleur était présente dans 96% des cas.

Les adénopathies axillaires ou sous claviculaires satellites sont rares, et quand elles existent, elles sont pour la grande majorité inflammatoires réactionnelles (27, 140). Dans la série de MACDONALD (89), il a trouvé que parmi les 498 cas de curage ganglionnaire axillaire effectué, 60% étaient non envahis.

Dans notre série, nous avons noté :

- Un cas de nodule, dure, surinfecté avec écoulement mamelonnaire sanglant et purulent. (cas de sarcome phyllode à l'examen anatomopathologique, patiente n°3 du tableau n°15)
- Un cas d'énorme masse bosselée, fixée aux deux plans avec des zones de nécrose et une peau inflammée, infectée en regard. (cas de sarcome phyllode à l'examen anatomopathologique, patiente n°4 du tableau n°15)
- Un cas d'énorme masse ayant infiltré les deux plans avec un aspect variqueux associé. (cas de sarcome phyllode à l'examen anatomopathologique, patiente n°2 du tableau n°15)
- Un cas de masse adhérente au plan profond avec une peau inflammatoire et tendue en regard. (cas de sarcome phyllode à l'examen anatomopathologique, patiente n°1 du tableau n°15)
- Trois cas de mastodynies spontanées et à la mobilisation de la masse,

- Aucun cas ne s'accompagnait d'adénopathies palpables.

En conclusion

Il n'existe pas de signes cliniques caractéristiques de TP, quoiqu'elles apparaissent dans la majorité des cas sous forme de masses mammaires de volume assez important, augmentant progressivement de taille, généralement uniques, rarement accompagnées de signes inflammatoires associées. Mais un diagnostic certain de TP reposant sur les seuls aspects cliniques n'est guère possible. L'étude clinique ne représente en effet que le premier volet indispensable certes, mais insuffisant du trépied diagnostic: clinique - radiologique - anatomopathologique.

III. explorations paracliniques

Grâce à sa situation anatomique superficielle, le sein est un organe facilement explorable par les différentes techniques d'explorations paracliniques dont on dispose.

1. Moyens d'imagerie

1.1. Mammographie

La mammographie est un examen radiologique fondamental en pathologie tumorale mammaire. Du fait du contraste naturel qui existe entre les structures glandulaires et le tissu adipeux, l'exploration radiologique du sein est aisée. Elle est d'autant plus facile à interpréter que la patiente est plus âgée, et ce à cause de l'involution adipeuse prononcée qui rend l'organe moins dense que chez la femme jeune (149, 137, 148).

On doit réaliser des clichés, de face, de profil et un oblique. L'analyse soignée de ces clichés permet d'étudier la lésion et ses rapports avec les tissus environnants, la présence ou non de microcalcifications, ainsi que l'étude de la peau et des régions axillaires.

L'aspect mammographique le plus souvent rencontré est celui d'une opacité de dimensions variables denses, homogène, ovalaire ou lobulée, à contours réguliers et bien limitée (Figure n°26). Parfois on peut observer un halo clair autour de la lésion dû à la compression du stroma entourant le sein (20, 115). Cet aspect évoque souvent une simple lésion bénigne, surtout un fibroadénome, difficile à distinguer de la TP.

Dans notre étude, on a noté 4 aspects mammographiques montrant une opacité dense homogène arrondi ou ovale plus ou moins bien limitée et le diagnostic de TP a été évoqué dans un seul cas.

Les microcalcifications sont inhabituelles, peut être parce que le taux de croissance des TPs est relativement plus élevé (86). Mais quand elles existent, elles ne sont pas synonymes de malignité : LIBERMAN (86) les a noté dans 4 tumeurs de sa série, dont 3 était bénignes. Alors que dans notre série, elles n'ont pas été notées.

VERHAEGHE et COLL (157) ont précisé essentiellement 2 caractéristiques radiologiques pouvant aider dans la différenciation entre un fibroadénome et une TP : l'aspect polycyclique et le contours nette dans certains endroits, flou dans d'autres, qui sont plus en faveur de la TP. Mais dans la série de FOXCROFT (46), 28% seulement de leurs TP avaient des bords lobulés. Ces données suggèrent que les caractéristiques citées si dessus ne sont données qu'à titre indicatif, et qu'il n'existe aucun caractère pathognomonique de la TP.

En outre, quelques études ont essayé de prédire la malignité des TPs à travers les résultats de la mammographie. LIBERMAN (86) a trouvé dans sa série de 51 cas que les tumeurs ayant un diamètre mammographique de 30 mm ou plus seraient associées à une haute probabilité de malignité. BENHASSOUNA (12) a rapporté que les tailles moyennes des TPs bénignes, intermédiaires et malignes sur mammographie étaient respectivement de 57, 79 et 86 mm. Il a aussi trouvé que les bords tumoraux sur la mammographie étaient prédictifs de malignité car tous les cas de tumeurs TPs de sa série (15 cas) avaient des bords irréguliers comparés aux autres types.

La mammographie ne fait donc qu'évoquer le diagnostic de TP si l'aspect est typique. Mais elle ne permet en aucun cas de prévoir son type histologique.

A cause de la faible incidence de cette pathologie, d'autres diagnostics beaucoup plus fréquents (tels que le fibroadénome) seront plus suspectés en considérant l'âge de la patiente, l'aspect et la taille de la tumeur.

1.2. Echographie

L'échographie est un examen plus sensible que la radiologie classique. Elle permet l'analyse de la structure tumorale et sa nature solide ou kystique.

L'aspect le plus fréquent est une formation hétérogène, arrondie, lobulée, à contours généralement réguliers (Figure n°27). On peut observer aussi de petits échos intrakystiques sans microcalcifications visibles ainsi qu'un renforcement acoustique postérieur (Figure n°28) (20, 86). Selon LIBERMAN (86), ROWELL (124), et JACKLIN (63), une image kystique au sein d'une lésion solide est très évocatrice de la TP.

Dans notre étude, cet aspect hétérogène a été retrouvé dans 2 cas, et le diagnostic de TP a été évoqué dans un seul cas.

L'échographie mammaire ne fait qu'évoquer ou suspecter le diagnostic sans pour autant le confirmer. Car il existe un chevauchement des images échographiques des TPs et des autres lésions mammaires, ainsi qu'entre les aspects des TP bénignes et malignes. De ce fait le diagnostic échographique de ces tumeurs ne pourra être que présomptif.



Figure n°26 : mammographie, cliché de profil :
opacité ovale très dense de contours réguliers.
Histologie : tumeur phyllode (9).



Figure n°27: échographie mammaire :
formation bien limitée, hétérogène avec
renforcement postérieur.
Histologie : TP de grade 1 (100).



Figure n°28 : échographie mammaire :
masse solide bien limitée avec une
échogénicité interne légèrement hétérogène.
Histologie : tumeur phyllode (9).

1.3. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est une technique très peu utilisée dans la pathologie mammaire.

Dans une étude de FARRIA (42), les 4 cas de TP se sont présentés sur l'IRM par des masses bien limitées et un signal d'intensité élevée sur les images pondérées en T2. Trois des 4 TP avaient une forme ovale et le 4^{ème} cas avait une forme lobulée avec des séptats internes. Dans tous les cas, ils ont noté une prise de contraste rapide variant de 50 à 75% de l'augmentation maximale dans l'intensité pendant la première minute après l'injection du produit de contraste (Figure n°29) Cette prise de contraste rapide observée dans les TP, pourrait être due à une augmentation soit de l'angiogénèse soit du métabolisme cellulaire. En prenant compte de l'hypercellularité aussi bien de la composante mésenchymateuse que de la composante épithéliale de la TP, on s'attendrait à ce que ces cellules produisent des quantités importantes de facteurs d'angiogénèse (57).

WURDINGER (166), a essayé d'évaluer l'aspect des TP sur l'IRM et de les différencier des fibroadénomes. Il a trouvé que les tumeurs phyllodes avaient des bords réguliers dans 87.5% des cas contre 70.4% des fibroadénomes, et une forme ronde et lobulée vue dans 100% des tumeurs contre 90.1% des cas des fibroadénomes. Une structure interne hétérogène était observée dans 70.8% des tumeurs phyllodes, alors qu'elle ne l'a été que dans 49,4% des fibroadénomes (voir tableau n°22).

Dans la même étude, une augmentation significativement plus importante dans le signal a été observé dans les images pondérées en T2 au niveau du tissu entourant les TP (21% des cas) comparée avec celle des fibroadénomes (1.2% des cas). La plupart des deux lésions apparaissent avec un signal d'intensité faible sur les images pondérées en T1 et en T2.

D'autre part, elle peut être utilisée pour délimiter l'étendu de la tumeur et les lésions satellites potentiels avant l'exérèse chirurgicale (75).

Tableau n°22 : Principales caractéristiques morphologiques des TPs et des FAs sur l'IRM selon la série de WURDINGER (166).

Caractéristiques		Tumeurs phyllodes (24 cas)	Fibroadénomes (81 cas)
bords	Réguliers	21 (87.5%)	57 (70.4%)
	Irréguliers	3 (12.5%)	24 (29.6%)
Forme	Ronde	14 (58.3%)	45 (55.6%)
	Lobulée	10 (41.7%)	28 (34.6%)
	Irrégulière	0%	8 (9.9%)
Structure interne	Homogène	7 (29.2%)	41 (50.6%)
	Hétérogène	17 (70.8%)	40 (49.4%)
Septats	Absentes	12 (50.0%)	56 (69.1%)
	Ne prenant pas le PDC	11 (45.8%)	22 (27.2%)
	Prenant le PDC	1 (4.2%)	3 (3.7%)

PDC : produit de contraste.

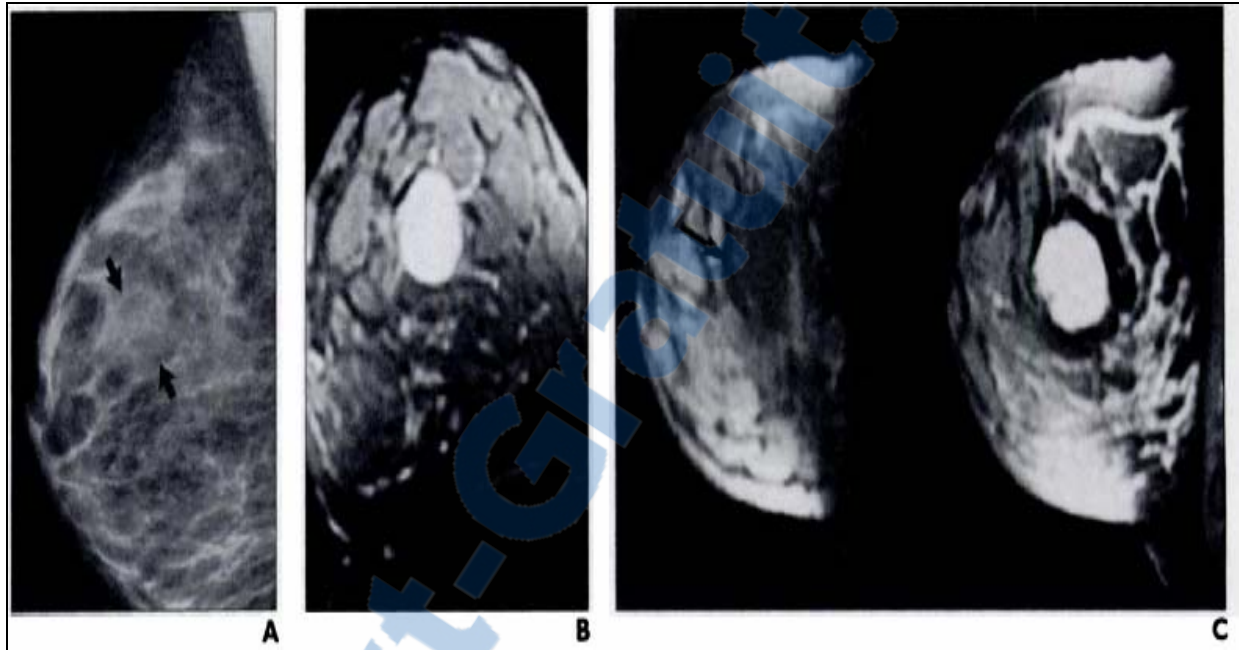


Figure n°29 :

A : cliché oblique de mammographie montrant une opacité ronde avec des bords obscurs par endroits.

B : IRM axiale pondérée en T2 montrant une masse bien limitée avec un signal d'intensité élevée.

C : IRM sagittale tridimensionnelle pondérée en T1 avant (à gauche) et après (à droite) administration du produit de contraste. L'image à droite montre une masse bien limitée avec une prise de contraste homogène (42).

1.4. Thermographie

C'est un examen qui permet de détecter les variations superficielles de température d'un organe donné grâce à l'enregistrement du rayonnement infrarouge émis par ce dernier.

Elle n'est pas très déterminante dans le diagnostic des TP (99). Le thermogramme pouvant prendre différents aspects allant de Th1 à Th5, quoique l'aspect Th5 a été vu dans presque 85% des tumeurs phyllodes selon l'étude de PIERART (116). Cet examen ne permet pas de différencier entre les différents types de TPs.

Cette technique pourrait aider dans le diagnostic différentiel avec un fibroadénome puisque le gradient de température dans les TPs était plus élevé (voisin de 3°C en moyenne), alors qu'il est d'environ 0.2°C dans les fibroadénomes (116).

2. Etude anatomo-pathologique

Examen indispensable car le seul qui, à nos jours, permet de certifier le diagnostic des tumeurs phyllodes et d'en déterminer le grade histologique, puisque les autres investigations ne sont que du domaine du présomptif. L'évaluation du pronostic et, surtout, l'attitude thérapeutique finale en est étroitement liée (14, 21, 99, 149).

Poser le diagnostic de TP nécessite obligatoirement la présence d'une double composante : épithéliale et conjonctive. La composante épithéliale étant généralement identique à celle des fibroadénomes. C'est la composante conjonctive qui, prend le pas sur le contingent épithélial en devenant de plus en plus dense, disharmonieuse et atypique.

Les prélèvements doivent intéresser impérativement les berges de la tumeur afin de pouvoir étudier ses rapports avec le tissu mammaire adjacent.

2.1. Moyens diagnostiques anatomo-pathologiques

2.1.1. Ponction cytologique à aiguille fine (PCAF)

C'est une méthode, facile à réaliser et peu douloureuse. Elle peut être répétée si besoin sans danger. Cependant, elle a un faible rendement dans le diagnostic des TPs.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de cet examen.

En cytologie, il est souvent plus facile de différencier une TP bénigne d'une TP maligne que de séparer une TP d'un fibroadénome. En pratique, la présence des deux contingents épithélial et stromal dans la cytoponction soutient le diagnostic. Pour SCOLYER (129), la présence de fragments de stroma hypercellulaire est l'élément le plus important pour distinguer les TP des fibroadénomes (Figure 30).

La présence d'atypies cellulaires du stroma est l'élément le plus important pour séparer les TP malignes des bénignes. En outre, BHATTARAI (15) a précisé que le diagnostic cytologique et le grading des TP pourrait être établi par cytoponction : sur les 80 cas de TP rapportés dans sa série, la PCAF a posé le diagnostic de TP dans 71.3% des cas. Il a trouvé que 81% parmi eux avaient une bonne corrélation histologique. Ces auteurs ont alors recommandé des aspirations multi sites à la cytoponction pour éviter les erreurs diagnostiques.

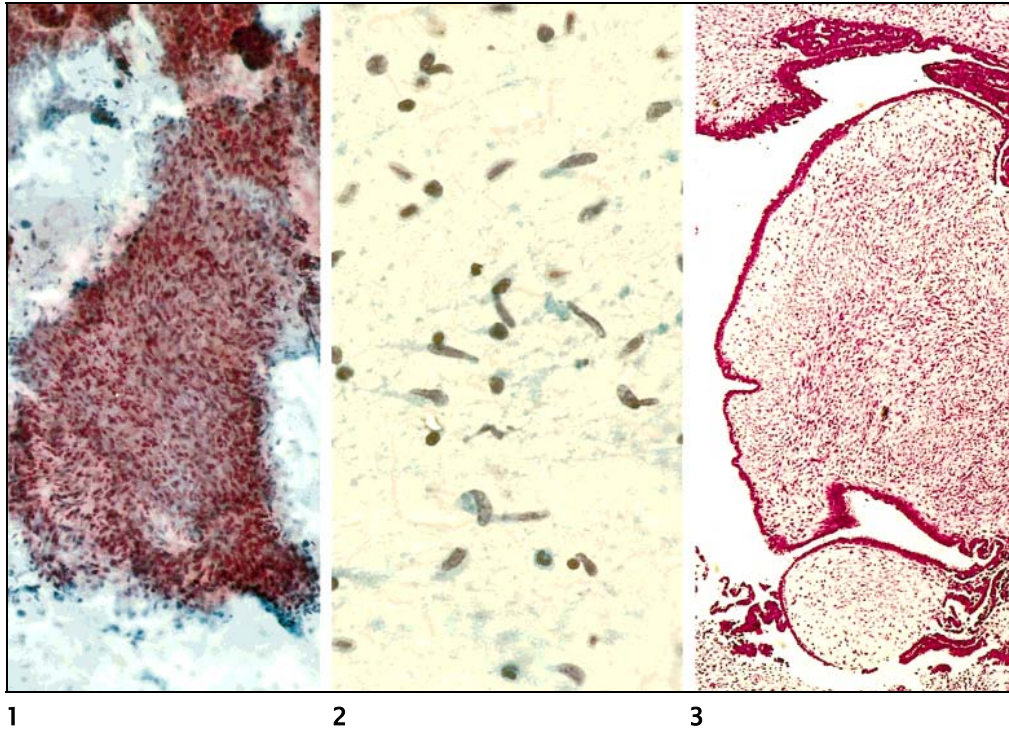
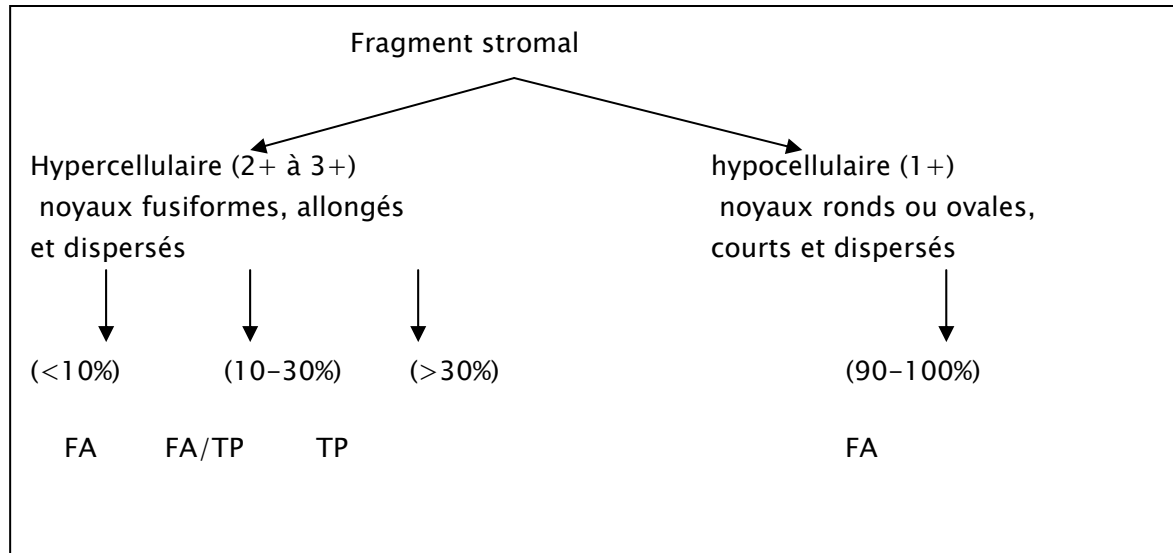


Figure 30: frottis d'une aspiration à l'aiguille fine d'un cas de TP de bas grade. Le fragment stromal est hypercellulaire (3). Il y a aussi une hypercellularité au fond nucléaire (1). A noter que la plus part des noyaux ont une forme longue fusiforme (2) (76).

Dans l'étude de KRISHNAMURTHY (76), il a été proposé quelques critères pour distinguer les fibroadénomes des TP (Figure n°31) :

Figure n°31 : Approche schématique pour distinguer les TP des fibroadénomes (76).



FA : fibroadénome.

Pour FOXCROFT (46), la cytologie semble être plus fiable dans le diagnostic de petites tumeurs et ceci peut être dû à un meilleur prélèvement obtenu lorsque la tumeur a un petit volume.

Mais en général, il y a peu d'informations publiées concernant l'utilité de la biopsie à l'aiguille fine. Seule une biopsie positive retrouvant les caractéristiques bénignes d'un fibroadénome peut être prise en compte. Tous les autres résultats nécessitent une biopsie exérèse (15).

2.1.2. *Biopsie stéréotaxique*

Elle n'est pas très largement utilisée. Mais elle peut constituer, selon certains auteurs, un moyen simple et efficace, améliorant le rendement diagnostique de la cytoponction et aidant même parfois le grading des TP (21, 106, 124).

Elle consiste à prélever une carotte de tissu tumoral à l'aide d'une aiguille spiralée, afin de pouvoir y effectuer un examen anatomopathologique : dans la série de ROWELL (124), elle a été positive ou fortement évocatrice du diagnostic dans 2 cas parmi les 5 où elle a été pratiquée.

Cependant, l'insuffisance du matériel mammaire prélevé risque de méconnaître certaines parties de la tumeur et par conséquent faire errer le diagnostic. Cet inconvénient lui fait préférer une biopsie chirurgicale large.

Aucune patiente de notre série n'a bénéficié d'une biopsie stéréotaxique.

2.1.3. Enucléation ou tumoréctomie simple

Elle consiste à enlever la tumeur sans une marge d'exérèse. Elle est effectuée surtout si la lésion est faussement diagnostiquée comme fibroadénome en préopératoire ou dans un but esthétique (12).

2.1.4. Tumoréctomie élargie ou exérèse locale large

Elle consiste en l'exérèse de la tumeur avec une marge de 1 à 2 cm tout autour, aménagée dans le tissu mammaire sain (1).

2.1.5. Mastectomie partielle ou quadrantectomie

Elle consiste à ôter la tumeur avec une marge macroscopique de 2 cm minimum, ce qui correspond le plus souvent à l'ablation d'un quadrant (44).

2.1.6. Mastectomie totale

- Simple, conservant les plans musculaires postérieurs et leur innervation, avec ou sans curage ganglionnaire axillaire (44).

- radicale élargie, enlevant l'ensemble de la glande mammaire avec les muscles pectoraux, avec un curage ganglionnaire axillaire (44).

2.2. Moyens biologiques

Ce sont des moyens qui sont peu utilisés dans la pratique courante.

2.2.1. Immunohistochimie

Dans le but de trouver un moyen qui complétera l'étude anatomopathologique et qui permettra de différencier les TP des autres tumeurs mammaires dans les cas douteux, plusieurs séries récentes se sont intéressées à l'étude d'un certain nombre de marqueurs biologiques par l'Immunohistochimie. Cependant, le recours à cette technique dans la pratique courante demeure très faible vu leurs résultats non toujours concluants :

– Sur le plan immunohistochimique, les TP expriment en général la vimentine au niveau de leur composante mésenchymateuse, l'antigène membranaire épithélial (EMA) et la cytokératine au niveau des cellules épithéliales (21, 68).

– La p53 est un gène suppresseur de tumeurs qui est largement étudié dans les processus néoplasiques. Il est situé sur le chromosome 17p13.1, et il code pour une phosphoprotéine nucléaire (KDa 53) qui est faiblement exprimé dans toutes les cellules normales (144). Dans les TP du sein, le rôle de la p53 est assez bien étudié. Quelques auteurs (77, 101, 109) ont proposé que celui-ci peut être de valeur pronostique, alors qu'il ne l'est pas pour d'autres (43, 152). Il a été aussi suggéré que l'expression de la p53 dans les cellules stromales des TP peut être considérée comme un outil supplémentaire dans le diagnostic des TP malignes (147, 150). TAN (143) a rapporté que l'imprégnation par la p53 a été corrélée avec le grade histologique des TP. Mais il n'a pas indiqué son association avec la récurrence, soutenant ainsi son utilisation potentielle comme un marqueur biologique de malignité.

– Les résultats de KLEER (73) soutiennent les conclusions d'autres auteurs (40, 109, 132) dans le fait que la p53, et le ki-67 sont utiles pour classer les TP dans les cas difficiles à diagnostiquer. Cependant, l'expression de ces marqueurs n'est pas corrélée de manière significative avec le comportement clinique de ces tumeurs.

– Le MIB-1 est un anticorps monoclonal avec une sélectivité d'épitope (déterminant antigénique) à la protéine Ki-67 humaine, qui est présente pendant toute les phases actives du cycle cellulaire. Mais elle est absente dans les cellules au repos. Ceci fait d'elle un excellent marqueur pour déterminer la fraction de croissance d'une population de cellules données. Plusieurs études ont montrés une corrélation positive entre cet index (MIB-1) et le grade histologique ; l'étude de NIZABITOWSKI (109), a démontré que l'expression du Ki-67 était inversement corrélée avec la survie globale. L'utilisation de cet index pour différencier les TP bénignes des fibroadénomes a fourni des résultats intéressants: une étude de JACKLIN (63), a montré une différence très significative dans l'expression de l'index MIB-1 entre la composante stromale des tumeurs phyllodes et des fibroadénomes confirmant ainsi les résultats de KOCOVA

(74) et soutenant son utilisation potentiel dans la réduction de l'incertitude diagnostique dans les cas difficiles.

- Le CD117 également connu sous le nom de c-kit, est un récepteur tyrosine kinase de la membrane limitante dont la surexpression est surtout observée dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (151). Il a servi de cible thérapeutique pour les médicaments employés pour contrôler ces tumeurs. Plus récemment, le CD117 a été également trouvé dans les cellules stromales des TP malignes du sein. Il a été supposé que sa surexpression peut être contributive dans la croissance de ces tumeurs (128). TAN (143) a trouvé que le CD117 est prédictif de malignité et de récurrence. Il a constaté que son expression dans le stroma des TP était corrélée avec le grade histologique. Il peut être alors employé comme marqueur biologique de malignité. En plus, vu son rôle dans la récurrence, son expression dans les TP exige plus de recherche afin d'être employé pour des buts thérapeutiques.

- ESPOSITO (40) a trouvé dans son étude que la positivité de c-kit stromal et la négativité de l'endothéline1 épithéliale sont le plus souvent associées aux tumeurs phyllodes malignes. En plus son résultat indiquant la diminution de l'immunoréactivité de l'endothéline1 dans la composante épithéliale des TP malignes, soutient la théorie sur la prolifération stromale autonome qui est l'événement clef dans la progression des TP malignes.

Dans notre étude, l'immunohistochimie a été réalisée dans un seul cas en utilisant 2 anticorps : l'anticorps anti-cytokératine et l'anticorps anti-vimentine. Ceci a permis de prouver que cette prolifération tumorale avait un double contingent, épithélial et conjonctif confirmant ainsi le diagnostic de sarcome phyllode.

2.2.2. Dosage des récepteurs hormonaux

Le dosage, par méthode biochimique, des récepteurs hormonaux stéroïdes à la progestérone (RP) et aux oestrogènes (RE) dans les TP ont montré une positivité plus fréquente pour les RP, avec 40% des cas sous forme du profil RE- RP+; ce qui a permis à certains auteurs (21, 49) de suggérer une possible relation entre la présence de récepteurs RP+ et la prolifération cellulaire épithéliale et fibroblastique.

Selon une étude de CABARET (21), la composante épithéliale comporte des récepteurs hormonaux dans tous les cas. En revanche, au niveau de la composante mésenchymateuse, les ER sont négatifs, tandis que les PR de positivité faible à modérée sont notés dans 35% des cas.

LANG (79), avait étudié les récepteurs hormonaux à la progestérone, aux oestrogènes et au 1,25-dihydroxycholécalférol. Il n'a pas noté de différence significative des valeurs de ces récepteurs entre les TP et les carcinomes mammaires. Alors que cette différence existe sur le plan des PR, entre les TP et les dysplasies mammaires.

Cependant, la présence de récepteurs hormonaux spécifiques et la dépendance hormonale des TP restent très controversée car il n'est pas observé de réponse au traitement hormonal pour les TP contenant ces récepteurs (21, 68).

2.2.3. Cytométrie de flux

Plusieurs auteurs ont tenté de corréler l'analyse du contenu en ADN et du cycle cellulaire aux différents paramètres histopronostiques et à l'évolution clinique des TP en vue d'assurer une meilleure prédictibilité. Mais les données recueillies se sont révélées assez contradictoires et leur utilité demeure ainsi incertaine :

Aucune relation entre le contenu en ADN et l'évolution clinique chez les patientes ayant une TP n'a été prouvée (71, 112). Cependant, dans la série de KEELAN (71), les tumeurs non diploïdes avaient des caractéristiques histologiques traditionnellement associées à la malignité, telles que l'hypercellularité, l'atypie cellulaire, l'activité mitotique élevée et les marges tumorales infiltrées.

Par contre, EL NAJJAR (39) a trouvé une association frappante entre la ploïdie et l'évolution clinique : 11 des 13 patientes qui avaient des tumeurs anaploïdes ont connu des récives et des métastases. Alors que 17 patientes qui avaient des tumeurs diploïdes avaient toutes bien évolué.

MURAD (108) quand à lui a montré une association entre l'anaploïdie et le haut grade histologique mais il n'est pas arrivé à démontrer une relation avec l'évolution clinique. Les différents indices de l'activité proliférative tels que la fraction de cellules en phases S se sont

avérés utiles pour prédire l'évolution de certaines tumeurs, mais sa valeur en tant qu'indice indépendant de récidives ou de métastases dans les TP mammaires n'est pas encore illucidé.

PALKO (112) a rapporté des métastases et des décès chez 3 patientes parmi 6 qui avaient des fractions de cellules en phase S a plus de 5%. Alors qu'aucune récidive ne s'est produite chez les 9 patientes qui avaient des fractions inférieures ou égale à 5%. EL NAJJAR (39) a observé une association similaire. Cependant, dans sa série la fraction de cellules en phase S a été étroitement liée à la ploïdie d'ADN.

2.2.4. Etudes cytogénétiques

Sur des cultures cellulaires de TP, DIETRICH (37) a découvert des anomalies chromosomiques allant de simples altérations structurales au niveau des catégories bénignes et frontières, jusqu'à des anomalies plus complexes sur des tumeurs phyllodes malignes. Toutefois, il a relevé quelques similitudes cytogénétiques entre ces différentes catégories qui refléteraient vraisemblablement un mécanisme pathogénique similaire. Dans une série ultérieure (in 127), il a remarqué que la complexité caryotypique pourrait être un marqueur de malignité, en plus du fait que les altérations survenaient aussi bien dans l'élément conjonctif qu'épithélial, certifiant la qualité biphasique de la tumeur et que les deux composantes font partie du parenchyme néoplasique.

En plus, SAWYER (127) a constaté que la composante épithéliale était polyclonale alors que celle stromale était monoclonale. A l'aide de l'analyse par hybridation génomique comparative (HGC) de 18 TP, il a trouvé que les anomalies chromosomiques les plus communes sont la perte de matériel sur le chromosome 3p et le gain sur le 1q. L'auteur a rapporté que ces changements sont aussi communs dans les carcinomes mammaires, suggérant ainsi que le même gène pourrait être impliqué dans la pathogénie des 2 maladies. Il a montré aussi que le déséquilibre allélique sur le chromosome 3p et 1q des TP était aussi bien détecté dans la composante stromale que dans celle épithéliale. Ces résultats inattendus ont mis en doute, d'après lui, la vision classique selon laquelle la TP serait un néoplasme stromal uniquement et soulèvent des questions sur la nature des interactions qui existent entre la composante épithéliale et stromale dans ce type de tumeurs.

Dans une autre étude récemment publiée, LAE.M (78) a constaté deux modèles différents de déséquilibre génomique dans les TP. Des TP bénignes sans aucun ou peu de changements chromosomiques, et les TP malignes avec de nombreux changements chromosomiques répétés, en particulier un gain sur le chromosome 1q et une perte sur le 13q (Figure n°32).

Puis il a noté que la taille nucléaire et le taux de mitoses sont des critères pathologiques supplémentaires utiles pour différencier les 2 groupes génétiques de tumeurs phyllodes. Il a aussi illustré que la combinaison entre l'hybridation génomique comparative (HGC) et l'analyse par hybridation in situ par fluorescence (FISH) est une approche précieuse pour identifier les gènes impliqués dans la progression de ces tumeurs qui ont des altérations génomiques complexes. Les résultats de la HGC ont conclu que la classification des TP en deux catégories bénigne et maligne reflète mieux la réalité génétique.

En conclusion

Les données des explorations paracliniques préopératoires (mammographie, échographie et cytoponction) n'étant que présomptives dans la majorité des cas, en plus des aspects cliniques non pathognomoniques et la faible incidence des tumeurs phyllodes font souvent errer le diagnostic préopératoire.

Les autres moyens complémentaires sont très peu utilisés à cause de leur faible rendement diagnostique, de leur coût élevé ou de l'absence d'éléments de référence due au nombre insuffisant d'études réalisées dans ce sens et des résultats contradictoires et non concluants qui en sont ressortis. De ce fait, le diagnostic des tumeurs phyllodes reste exclusivement histopathologique.

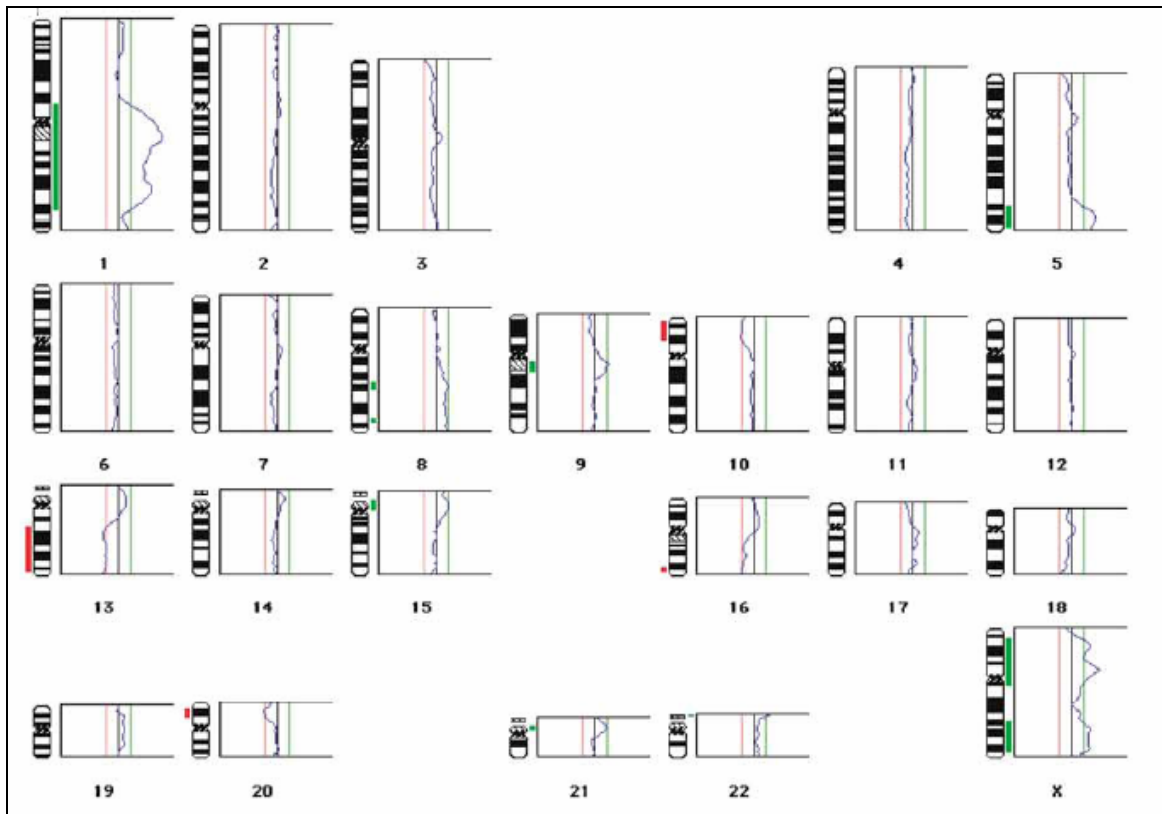


Figure n°32 : profil d'hybridation génomique comparative d'un cas de TP montrant la perte de matériel sur le chromosome 13q et le gain sur le chromosome 1q parmi les autres déséquilibres (78).

2.3. Macroscopie

Avant l'ouverture de la pièce, le nodule paraît généralement sous forme d'une masse de volume variable (pouvant atteindre jusqu'à 40 cm (120) ronde ou ovale, de couleur blanc-grisâtre, bosselée, grossièrement circonscrite et tendant à s'énucléer facilement du tissu mammaire avoisinant qu'elle refoule sans envahir. Il n'existe pas de véritable capsule (contrairement au fibroadénome qui a une vraie capsule) (Figure n°33).

La consistance est variable au sein de la même tumeur, avec des zones molles alternant avec d'autres plus dures. A la coupe, le nodule est d'aspect charnu, parcouru de fentes plus ou moins élargies ou kystisées (Figure n°34). Des remaniements hémorragiques voir nécrotiques peuvent être observés plus particulièrement dans les tumeurs de grande taille.



Figure n°33 : aspect macroscopique de 2 tumeurs phyllodes bénignes (123).

A : architecture phyllode classique qui consiste en un stroma dense et un entrecroisement de fissures.

B : tumeur phyllode lobulée.

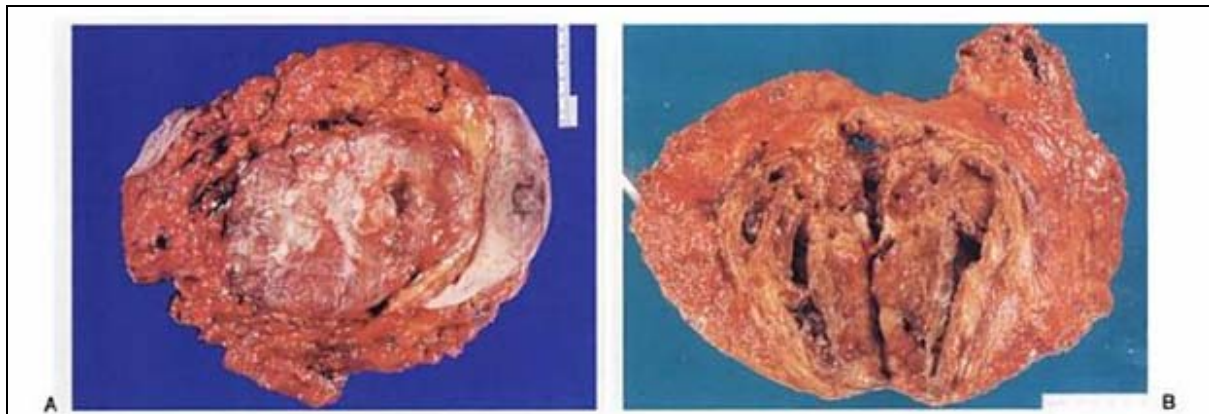


Figure n°34 : pièce de mastectomie d'une tumeur phyllode maligne (123).

A : surface de coupe ayant une apparence variée avec des kystes et des fissures.

B : nécrose étendue avec des kystes contenant du sang coagulé.

2.4. Microscopie

La TP est une tumeur fibroépithéliale, dont l'image d'ensemble se traduit au faible grossissement par des espaces en fentes ou kystisés limités par un épithélium de structures réparties de façon inégale sur la surface examinée, et dans lequel se projette un contingent stromal hypercellulaire prédominant (1, 7, 115, 117, 133) (Figure n°35).

Cependant il existe de vastes variations dans l'aspect histologique entre les différentes tumeurs allant de celles ressemblant à des fibroadénomes jusqu'à celles ressemblant à des sarcomes des tissus mous. Il existe un éventail d'aspect intermédiaire entre les deux extrémités (1,117). La présence de deux composantes stromale et épithéliale est nécessaire pour confirmer le diagnostic (68).

➤ La composante épithéliale :

Généralement bénigne, elle est faite d'une prolifération épithéliale canalaire en double assise épithéliale et myoépithéliale sans atypies importantes, adossée à une membrane basale fine et régulière.

Ces tubes galactophores sont comprimés par la prolifération cellulaire conjonctive tout autour et ainsi réduits à de simples fentes virtuelles sinueuses et ramifiées, dessinant un liseré sombre sur fond mésenchymateux clair.

Parfois les canaux peuvent contenir des produits de sécrétion et paraissent dilatés.

Une hyperplasie épithéliale généralement bénigne est fréquemment associée, aboutissant à une pluristratification des canaux galactophores.

Une métaplasie, souvent malpighienne, est constatée dans les tumeurs phyllodes, à un degré plus important que dans les fibroadénomes. La métaplasie hidrosadénoïde est rare. L'existence, au sein de la même tumeur, de plages de carcinome lobulaire ou de carcinome canalaire in situ avaient été rapportées (110) mais rarement. Elles posent alors des problèmes thérapeutiques et pronostiques qui leur sont propres.

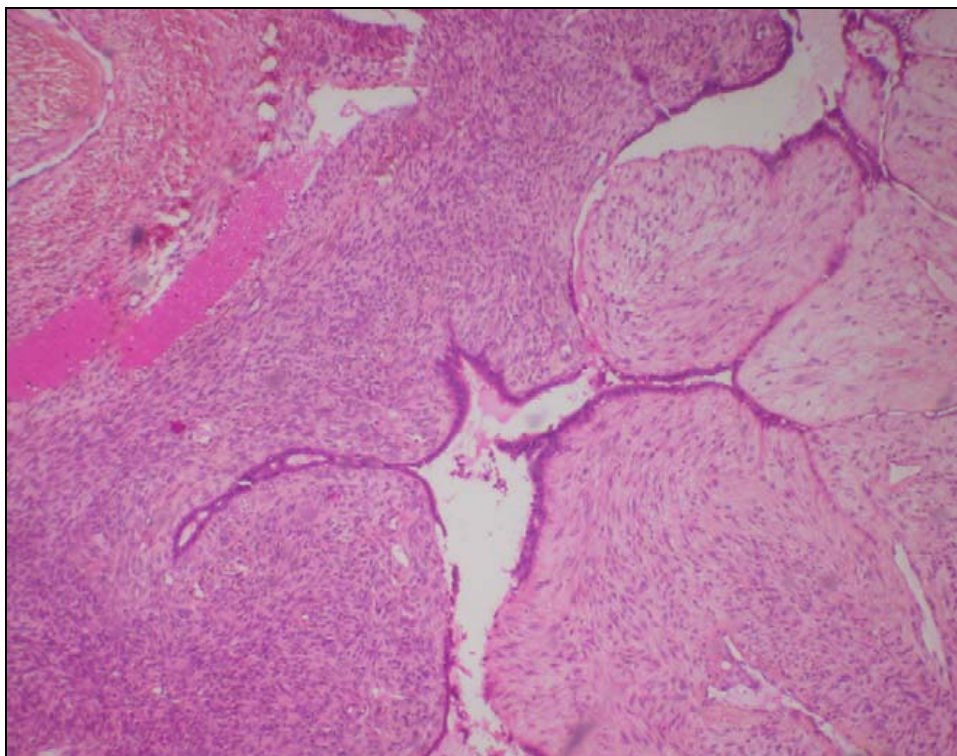


Figure n°35: Tumeur phyllode bénigne avec ses deux composantes épithéliale et conjonctive (faible cellularité du stroma) et aspect foliacé (hématoxyne-éosine-safran $\times 100$) (68).

➤ La composante conjonctive :

Largement prédominante, elle constitue l'élément fondamental des tumeurs phyllodes. Son étude, en prenant en considération plusieurs paramètres, va pouvoir déterminer le grade histologique et éventuellement le pronostic ultérieur.

La prolifération conjonctive se présente sous la forme de volumineux bourgeons refoulant, comprimant et déformant les cavités glandulaires qui deviennent alors étirées et sinueuses.

Elle est composée de cellules fusiformes d'allure fibroblastique le plus souvent, jeunes, plus ou moins atypiques et mitotiques selon les cas, disposées en général de façon concentrique autour des galactophores.

Ces cellules baignent dans une substance fondamentale abondante, claire, plus ou moins dépourvue de fibres collagènes et très polymorphe. Elle est souvent le siège de plusieurs remaniements qui en diversifient l'aspect, à savoir une transformation myxoïde, qui est la plus évocatrice ou une infiltration oedémateuse, une sclérose, une hyalinisation, des processus nécrotiques, des infiltrations hémorragiques et des calcifications.

L'aspect du stroma et la densité cellulaire sont très variables d'une tumeur à une autre, ainsi qu'au sein de la même tumeur. Dans les tumeurs malignes, le stroma peut contenir d'autres types cellulaires mésenchymateux en plus des fibroblastes, qu'il conviendra de préciser dans la mesure du possible (car ils sont responsables de la différenciation des tumeurs phyllodes comme les sarcomes des tissus mous : en chondrosarcomes, ostéosarcomes, liposarcomes, histiocytomes...).

ISOTALO (62) a rapporté un cas de TP maligne associée à une différenciation liposarcomateuse au sein de la même tumeur. URIEV (155) a rapporté un cas similaire mais avec une composante épithéliale ressemblant à un adénome tubulaire.

VERA-SEMPERE (156) a rapporté un cas de TP maligne avec une composante chondrosarcomateuse prédominante occupant plus de 80% du volume tumoral.

2.5. Classifications histologiques

L'étude des caractères histologiques de la composante stromale est très importante pour effectuer le grading histologique des tumeurs phyllodes.

Pour ce faire, plusieurs paramètres sont à évaluer et à étudier. Ainsi, la **densité cellulaire** est appréciée et la présence de plages purement mésenchymateuses est signalée et cotée (de + à 3+). Cette notion (dite aussi « prédominance du conjonctif » qui est le fameux « **stromal overgrowth** » des anglo-saxons) est définie par WARD et EVANS (160) comme une prolifération purement mésenchymateuse, entraînant un effacement des structures épithéliales dans un secteur au moins égal et souvent supérieur à un champ étudié au faible grossissement (x40), ou à 10 champs au fort grossissement (x400) (21, 137, 149). Le **degré d'atypies cytonucléaires** est également évalué, l'index mitotique chiffré, la présence de **territoires de différenciation sarcomateuse hétérologue** avec la qualité de leur différenciation, l'**aspect de l'interface** entre la tumeur et le parenchyme mammaire adjacent et l'existence d'une **nécrose tumorale** (21, 102, 120, 144, 149).

Les critères qui caractérisent les TP malignes sont considérablement différents selon les auteurs qui mettent l'accent sur l'un ou l'autre de ces critères (21, 99, 149). Ainsi s'est constituée une liste de facteurs histologiques péjoratifs qui comporte :

- ✓ Des marges tumorales infiltrantes,
- ✓ L'existence de plages purement mésenchymateuses (stromal overgrowth), hypercellulaires ou comportant des atypies nucléaires.
- ✓ Un index mitotique élevé (variable selon les auteurs : >1 (73), >2 (123) >4 (117, 144) ou >10 (102) mitoses par dix champs au fort grossissement x400), (Figure n°36 et n°37).
- ✓ Des atypies nucléaires marquées, (Figure n°36 et n°37).
- ✓ Un stroma hétérologue, en particulier des territoires de type chondrosarcomateux, ostéosarcomateux, léiomyosarcomateux et rhabdomyosarcomateux.
- ✓ Présence de foyers de nécrose.

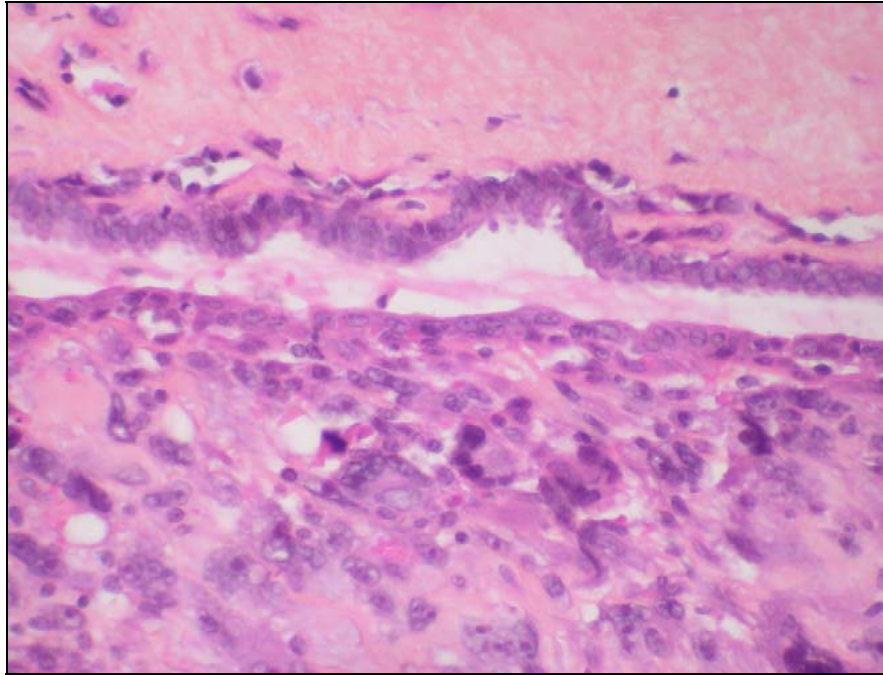


Figure n° 36 : Tumeur phyllode maligne avec ses deux composantes épithéliale et mésenchymateuse. Le stroma montre des atypies nucléaires, des mitoses et un pléomorphisme cellulaire (hématoxyne-éosine-safran $\times 200$) (68) .

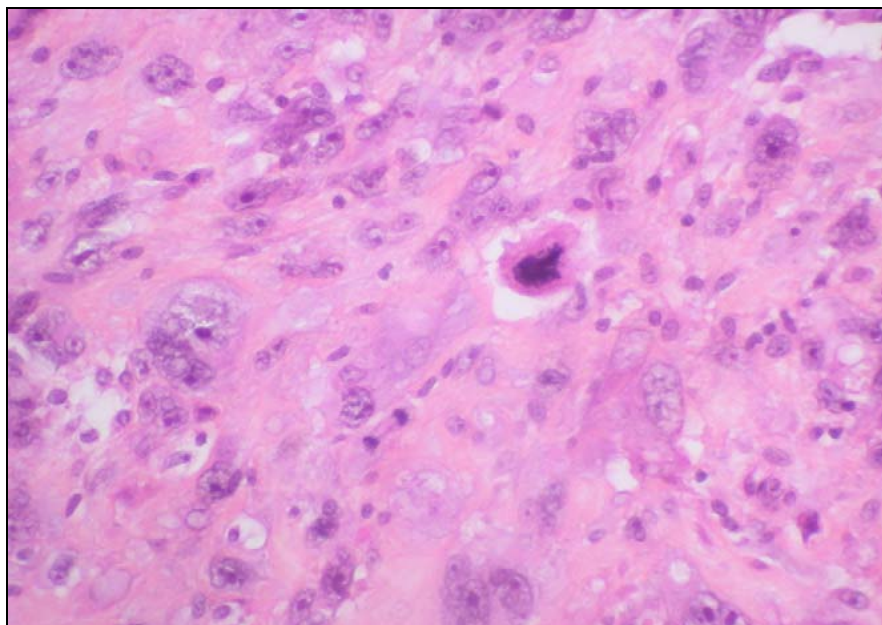


Figure n° 37 : Tumeur phyllode maligne. Le stroma est dense avec des atypies cytonucléaires, pléomorphisme cellulaire et haute activité mitotique (hématoxyne-éosine safran $\times 400$) (68).

A rappeler que la nature maligne des TP ne peut être évoquée que sur l'association de plusieurs facteurs péjoratifs.

De nombreuses classifications ont été répertoriées à travers la littérature, ce qui reflète la confusion engendrée par la non correspondance des critères histologiques classiques avec le comportement et l'évolution cliniques de la tumeur.

Plusieurs auteurs distinguent seulement deux catégories de TP (71, 83, 95) : TP bénignes (Figure n°38) et malignes (Figure n°39), ou TP de bas grade ne comportant aucun facteur péjoratif, et TP de haut grade comportant la majorité de ces facteurs (21, 104, 131). NORRIS (21) insiste en plus sur la difficulté d'établir une distinction nette entre les deux classes.

Une troisième catégorie intermédiaire (Figure n°40) (dite aussi à malignité limite ou frontières, « borderline » pour les anglo-saxons) était introduite par un grand nombre d'autres auteurs (112, 118, 120, 124, 140, 168), même s'ils ne sont pas unanimement d'accord sur les critères permettant son individualisation. En effet, PIETRUSKA et BARNES (117), ainsi que DE ROOS (36), y tiennent compte d'un index mitotique entre 5 et 9 mitoses par 10 champs. En revanche, d'autres (122, 149) y ont inclus les tumeurs comportant un à deux facteurs péjoratifs, et les considèrent comme des tumeurs à potentiel évolutif imprévisible.

AZZOPARDI (7) et SALVADORI (126) ont proposé un système de grading dont les critères sont détaillés dans le tableau suivant (tableau n°23):

Tableau n°23 : Critères utilisés dans la classification histologique des tumeurs phyllodes selon AZZOPARDI (7) et SALVADORI (126).

Critères	Type histologique		
	bénin	borderline	malin
Marges tumorales	Non infiltrées	<---->	infiltrées
Cellularité stromale	basse	Modérée	élevée
Taux de mitose (par 10 CFG)	< 5	5-9	>10
pléomorphisme	Peu sévère	Modéré	sévère

CFG : champs au fort grossissement.

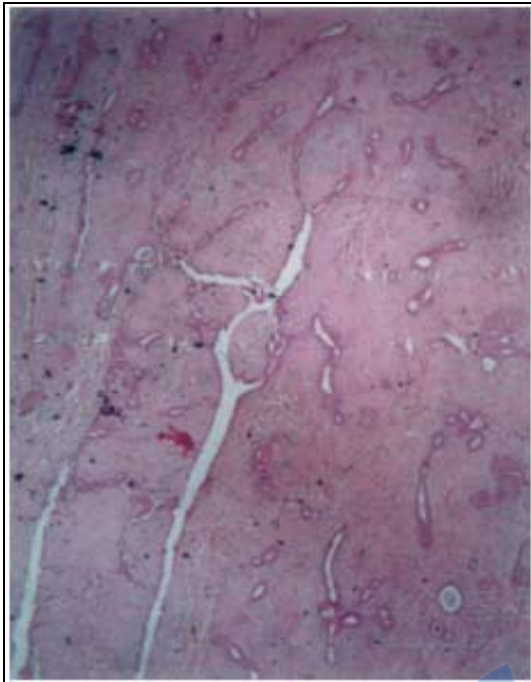


Figure n°38:tumeur phyllode bénigne (1).

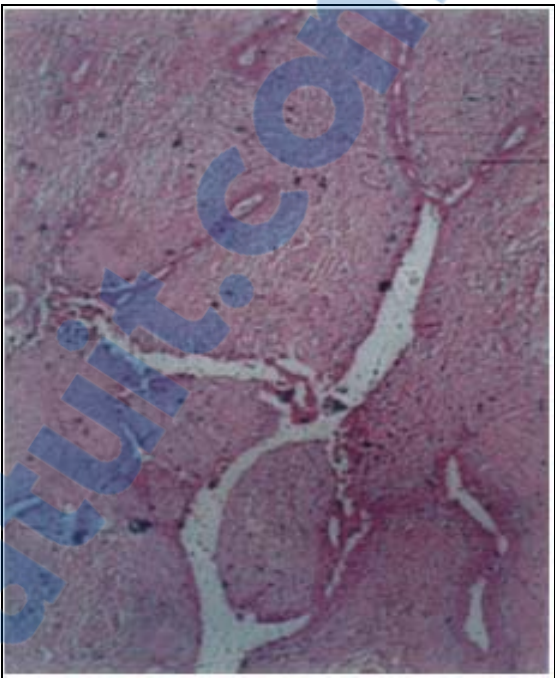


Figure n°39 :tumeur phyllode maligne (1).

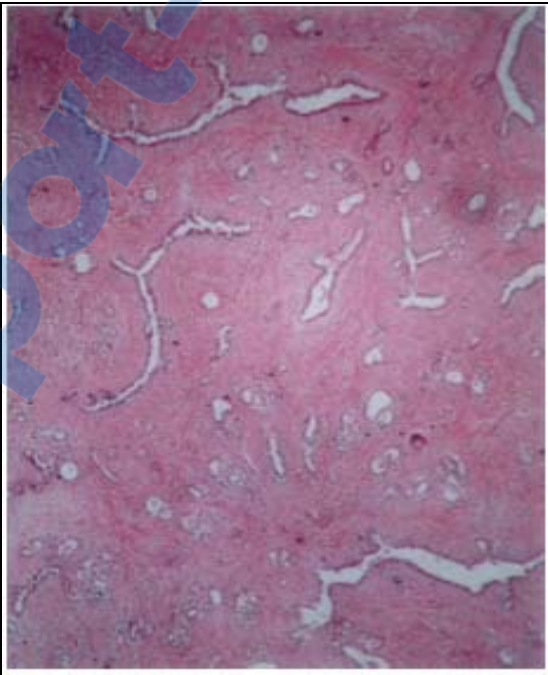


Figure n°40:tumeur phyllode borderline (1).

La valeur prédictive clinique de cette catégorie intermédiaire n'est pas réellement démontrée. Si pour certains auteurs cette séparation est justifiée pour éviter une surestimation de malignité, pour d'autres elle est arbitraire : SALVADORI et COLL (126) n'ont pas observé de différence entre les tumeurs phyllodes malignes et frontières en terme de récives et de métastases.

Selon ROWELL (124), il existe un chevauchement des caractères de distinction des trois classes, et le critère absolu de malignité est les métastases systémiques. Cet avis est également partagé par HLAVIN (59) qui propose en plus d'utiliser le terme de tumeur de haut ou de bas grade au lieu de tumeur maligne ou bénigne.

CONTESSO (33) a utilisé une classification en 4 types de pronostic péjoratif croissant , se basant en gros sur la densité cellulaire, l'architecture globale, et surtout la présence et l'importance des anomalies cytonucléaires. Ces 4 types se définissent de la manière suivante :

- **Type 1**: encore appelé fibroadénome phyllode, il s'agit d'un fibroadénome végétant intra canalaire, plus riche en cellules stromales que le fibroadénome banal et pouvant comporter des remaniements oedemateux.
- **Type 2**: il correspond aux tumeurs ayant une grande densité de cellules conjonctives réparties régulièrement et ne comportant pas d'atypies. La disposition fasciculée est très fréquente et on peut noter la présence de remaniements nécrotiques ou myxoïdes.
- **Type 3**: il diffère du précédent par une disposition architecturale anarchique de cellules conjonctives et surtout la présence d'atypies cytonucléaires plus au moins marquées, par contre les mitoses restent normales entre 4 et 10 par champs, des foyers métaplasiques peuvent se rencontrer.
- **Type 4**: il s'agit du sarcome phyllode au caractère malin indiscutable. La composante épithéliale a pratiquement disparu. La composante conjonctive est très monomorphe, de type fibroblastique le plus souvent, parfois lipoblastique. Les mitoses sont très nombreuses, supérieur à 10 par champs et les anomalies cytonucléaires sont très marquées.

Ainsi, la présence d'atypies cytonucléaires est la frontière qui sépare les 2 grands groupes : tumeurs phyllodes bénignes (type 1 et 2) et tumeurs phyllodes à potentiel malin (type 3 et 4).

Le système de grading qui est largement répandu et que nous adoptons également est celui des 3 catégories proposé par l'OMS en 2003, et qui se distingue ainsi : (voir tableau n°24).

Tableau n°24 : Critères permettant la classification des tumeurs phyllodes selon le grading de l'OMS (2003) (165).

	TP bénigne	TP borderline	TP maligne
Hypercellularité stromale	Modeste	Intermédiaire	Marquée
Pléomorphisme nucléaire	Peu	Modéré	Marquée
Mitoses	Peu ou pas	intermédiaire	Nombreuse (>10 par CFG)
Marges tumorales	Bien circonscrit	intermédiaire	invasive
Architecture stromale	Distribution uniforme	Expansion hétérogène	Croissance stromale marquée
Différenciation stromale hétérologue	Rare	Rare	Pas rare

CFG : champs au fort grossissement.

Il faut souligner que la distinction histopathologique des tumeurs phyllodes reste arbitraire. La valeur prédictive des gradings proposés n'étant pas toujours fiable. En effet, TAN (144) a trouvé d'autres paramètres pouvant être corrélés significativement avec le grade histologique, tels que l'âge avancé et la grande taille tumorale où il a constaté qu'ils pouvaient être en faveur d'une tumeur borderline ou maligne.

BENHASSOUNA (12) pour sa part, a constaté que le taux de malignité augmentait considérablement avec l'âge : l'incidence des TP malignes et borderlines était de 77.3% chez les patientes ayant plus de 35 ans, et le risque était multiplié par 4.1 quand l'âge était supérieur à 35ans.

De nombreuses études (11,12, 25, 46, 86) ont noté que la taille des TPs augmentait avec l'augmentation du degré de malignité. Par contre d'autres auteurs, n'ont pas trouvé de corrélation entre ces deux paramètres car des lésions bénignes peuvent avoir une taille importante (Figure n°41), alors que des petites lésions peuvent être histologiquement malignes (117, 126).

VERHAEGHE et COLL (157), ont remarqué que 85 à 92% de leurs tumeurs bénignes avaient moins de 5cm, tandis que 72.7% des TPs frontières et 68.75% des TPs malignes avaient plus de 5 cm.

Pour MURAD et HINES (58, 108), une grande taille, surtout si elle est associée à une croissance rapide ou une douleur, peut être fortement suggestive de malignité, sans pour autant la certifier.

Dans notre série, nos résultats ont concordé avec ceux qui ont trouvé une relation proportionnelle entre la taille tumorale et le grade tumoral. En effet 64% de nos TPs bénignes mesuraient moins de 5 cm, la taille de 60% des TPs frontières étaient comprises entre 5 et 10 cm, alors que 100% des TPs malignes mesuraient plus de 10 cm.

On a remarqué que dans toutes les séries, la TP bénigne était la plus fréquente par rapport au 2 autres types, variant de 28% à 84.5% (46, 48).

Dans notre série, les TP grade 1 ont représenté 75% des cas, alors que les TP de grade 3 et de grade 2 ont représenté 12.5% des cas pour chacune d'eux (voir tableau n°25).



Figure n°41 : Tumeur phyllode de bas grade débutant 6 mois plus tôt et ayant depuis 3 semaines de son admission aux urgences une croissance exponentielle entraînant des ulcérations et un saignement avec une anémie sévère de 3,9 g/dl (159).

Tableau n° 25: Fréquence comparative des tumeurs phyllodes selon le type histologique.

Auteurs	NB de cas	TP 1 en %	TP 2 en %	TP 3 en %
BENTOURKI (14)	41	65.8	17.1	17.1
REINFUS (120)	170	54.1	11.2	34.7
MRABET (107)	23	69.5	21.7	4.3
TAN (144)	335	74.6	16.1	9.3
BELKACEMIE (11)	443	64	18	18
CHENG (25)	182	76	7	17
BENHASSOUNA (12)	106	58.4	15	26.4
FOXCROFT (46)	84	84.5	9.5	6
CHANEY (23)	101	58	12	30
GEISLER (48)	32	28	6	66
Notre étude	40	75	12.5	12.5

2.6. Corrélations histopronostiques

Les pathologistes ont essayé d'établir un index histopronostique valable pour prédire une évolution clinique maligne, qui ne correspond pas toujours à la malignité histologique établie sur les critères habituels. Il s'est avéré que la tâche est difficile car il existe des tumeurs classées bénignes par l'histologie et qui se comportent de façon agressive, et vice versa. En effet, des auteurs (7, 23,92) ont rapporté des cas de métastases chez des patientes ayant des TP bénignes.

La corrélation histopronostique des TP est très controversée. Si certains auteurs ne la trouvent pas significative (36, 71, 113), ceux qui la reconnaissent divergent quant aux critères choisis :

Ainsi, des auteurs ont constaté que les facteurs histologiques incluant la taille tumorale (58, 108, 111, 147), la cellularité tumorale (55, 147, 150), l'atypie cellulaire (88, 111,147), le taux de mitose (88, 111, 150) et la nécrose tumorale (55, 58, 108), ont montré peu d'utilité en tant qu'indicateurs pronostics.

Cependant, d'autres séries ont noté que le pronostic était corrélé d'une manière significative avec les critères histologiques suivants :

- Le « stromal overgrowth ». Il paraît être régulièrement liée à un pronostic défavorable pour un nombre important d'auteurs (13, 70, 97, 112, 150). HAWKINS (56) a même trouvé q'il a une valeur prédictive négative à 100%.
- Des marges infiltrantes (39, 58, 102, 108, 112, 124).
- L'index mitotique élevé (39, 58, 108, 111, 124, 150).
- Le degré d'atypies cellulaires ou le pléomorphisme nucléaire (70, 108, 124, 150).
- La nécrose tumorale et le stroma spécialisé (56, 58, 108, 150).

Par ailleurs, dans la série de TAN (144) et celle de KEELAN (71), le grade histologique comportant le degré d'atypie cellulaire stromale, l'hypercellularité stromale et la nature microscopique des marges, corréleraient significativement avec la récurrence, contrairement à l'index mitotique.

Plus récemment, TAN (144) a constaté que l'hyperlapsie stromale pseudoangiomateuse (PASH) corrèle significativement avec le grade histologique et son utilité réside dans le fait que sa présence dans une tumeur phyllode est moins souvent associée à la malignité.

Il ressort de ces différentes études que les marges infiltrantes, l'existence de plages purement mésoenchymateuse ou le « stromal overgrowth » et/ou un index mitotique élevé, constituent les facteurs histologiques de mauvais pronostic retenus par la majorité des auteurs.

En conclusion

L'examen clé du diagnostic des TP est l'étude anatomopathologique. Elle permet aussi de classer ces tumeurs, permettant ainsi d'adapter la stratégie thérapeutique et parfois de prévoir leur évolution. Cependant, cet avis n'était pas partagé par tous.

IV. Diagnostic différentiel

Les aspects cliniques et paracliniques peu caractéristiques des TP font poser le problème du diagnostic différentiel de ces tumeurs avec d'autres lésions bénignes ou malignes du sein,

qu'il conviendra de savoir éliminer afin d'assurer une prise en charge correcte et adéquate de cette entité clinique assez particulière.

1. Fibroadénome

C'est le principal diagnostic différentiel avec lequel la TP est confondue, à cause de sa grande fréquence et des importantes similitudes cliniques, radiologiques, et histologiques entre les deux lésions (14, 21).

En effet, c'est la tumeur mammaire bénigne la plus fréquente. Il survient généralement chez la femme jeune entre 20 et 30 ans, parfois à la période post-pubertaire immédiate, mais généralement découvert avant 30 ans, âge au-delà duquel il devient plus rare (27).

A l'examen clinique : il s'agit d'une masse arrondie, ferme, bien limitée et indolore. Parfois, la palpation retrouve plusieurs nodules : on parle alors de maladie fibroadénomateuse ou polyadénomateuse.

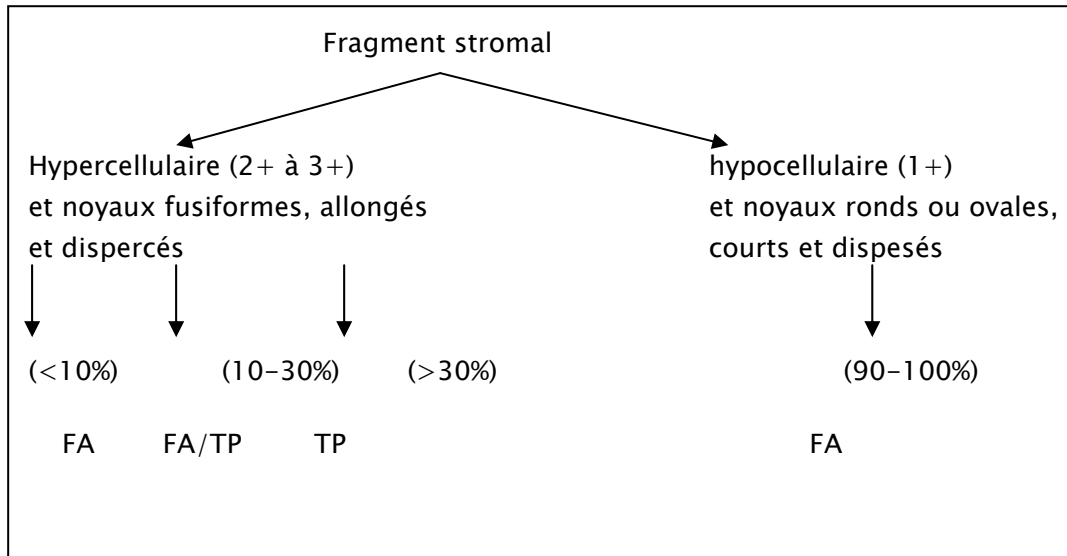
En fait, c'est surtout le fibroadénome géant qui pose le problème du diagnostic différentiel avec la TP. Il s'agit d'un fibroadénome dont la taille excède 3.5 cm ou 5 cm selon les auteurs. Il se présente cliniquement comme le fibroadénome commun hormis des contours polylobés (94).

La mammographie révèle une masse régulière opaque et bien limitée, cerclée fréquemment par un mince liseré de sécurité. Pour YELMAZ (167) aucun critère mammographique sauf la densité de la masse ne pouvait aider dans la distinction entre les TP et les fibroadénomes. Il a trouvé qu'une masse de densité plus élevée était le plus souvent rencontrée dans la première entité plus que dans la deuxième.

A l'échographie, c'est généralement une masse solide, homogène et bien circonscrite, sans phénomène d'absorption postérieure important. Par contre un renforcement acoustique postérieur et des zones kystiques internes suggèrent le diagnostic de TP plus que celui d'un fibroadénome (167).

KRISHNAMURTHY (76) a proposé dans son étude des critères cytologiques pouvant aider à différencier les TP des fibroadénomes à l'aide de la biopsie à l'aiguille fine (Figure n°42).

Figure n°42: Approche schématique pour distinguer les TP des fibroadénomes (76).



FA : fibroadénome

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération glandulaire localisée avec une composante fibreuse variable ayant des rapports harmonieux avec les structures épithéliales adjacentes. Parfois, la distinction avec une TP (surtout en ce qui concerne le fibroadénome cellulaire) est difficile et n'est possible que par des critères anatomopathologiques précis, se basant sur l'estimation du degré de cellularité conjonctive et la présence d'une architecture foliaire, qui n'est cependant pas suffisante pour trancher (car elle peut exister aussi dans un fibroadénome).

Le seuil de cellularité à partir duquel la lésion pourra être qualifiée de TP est difficile à apprécier. TAVASSOLI (21) propose une distinction pour les lésions d'interprétation histologique limite : le terme de fibroadénome cellulaire lui paraît plus approprié pour des lésions comportant de rares ébauches foliaires et une légère augmentation de la cellularité.

Une augmentation de la cellularité est aussi constatée dans la majorité des fibroadénomes juvéniles mais, à la différence des TP, ils surviennent souvent chez l'adolescente, quelques fois chez l'adulte jeune, avec une nette croissance péricanaliculaire et une évolution constamment bénigne.

La croissance cellulaire est généralement péricanalaire, ne les déformant pas, et c'est le fibroadénome péricanalaire. Parfois, quand elle est importante, elle les comprime jusqu'à les rendre virtuels et on parlera alors de fibroadénome intracanaire.

2. Maladie fibrokystique

Lésion bénigne très fréquente entre 35 et 50 ans. Elle résulte de l'association, en proportions variables, de certains éléments histologiques : de nombreux kystes avec des lésions de fibrose, de métaplasie ou d'hyperplasie épithéliale, qui vont donner des formes cliniques diverses. Elle est caractérisée par son hormonodépendance puisqu'elle disparaît sous traitement hormonal d'épreuve (122 ,124).

La patiente consulte habituellement pour des mastodynies ou pour une tuméfaction localisée apparue brutalement. L'examen trouve une masse d'allure bénigne, bien limitée, plus ou moins rénitente. La palpation peut éventuellement en découvrir d'autres.

La mammographie objective une ou plusieurs opacités homogènes à contours réguliers, d'allure bénigne.

L'échographie permet d'établir une véritable cartographie kystique avec des kystes de taille et d'allure variée.

La cytoponction permettra aussi bien le diagnostic que l'évacuation des kystes.

Toutefois, des kystes en voie de transformation augmentent rapidement de volume, et l'échographie trouvera une structure hétérogène douteuse rendant une exérèse chirurgicale et une étude histologique nécessaires.

3. Mastite ou abcès collecté

Quoique survient dans un contexte différent, un gros abcès ferme peut prêter à confusion. La mammographie trouvera une opacité plus ou moins marquée, à contours flous, et l'échographie visualisera une image hyperéchogène hétérogène. La ponction échoguidée permettra de rétablir le diagnostic et de réaliser l'analyse bactériologique avec antibiogramme (122, 124).

4. Hamartome

C'est une lésion pseudo tumorale bénigne rare survenant à la période d'activité génitale (assez fréquemment, après un accouchement). L'hypothèse pathogénique est une malformation simple, résultant du développement isolé et tardif d'un bourgeon épiblastique embryonnaire. L'examen clinique peut la méconnaître ou trouver une tumeur plus ferme qu'un lipome, de 5 à 10 cm en moyenne.

La mammographie est pathognomonique quand elle visualise une plage bien délimitée par un fin liseré, au sein de laquelle sont juxtaposées des clartés graisseuses et des opacités plus ou moins denses.

Dans les cas moins parlants, l'échographie n'est souvent d'aucun secours ; elle confirme seulement la bonne délimitation de la tumeur et sa déformabilité lors de la compression. L'échostructure interne, hétérogène, est variable selon la distribution des éléments graisseux et fibroglandulaires ; elle est souvent proche du tissu mammaire environnant et peut donc n'avoir aucune traduction échographique.

Histologiquement, la lésion comporte, en proportions variables, de la graisse, du tissu fibroglandulaire et du tissu conjonctif. Des modifications mastosiques ou sécrétoires sont fréquentes mais l'architecture lobulaire est conservée. La composante fibreuse ne prolifère cependant pas comme dans le fibroadénome ou la TP.

Le traitement consiste en une exérèse chirurgicale simple. L'évolution est caractérisée par l'absence de récurrence ([122](#), [124](#)).

5. Hyperplasie virginale

C'est une augmentation diffuse du volume d'un ou des deux seins sans masse cliniquement individualisable. Elle survient chez la fillette entre 11 et 14 ans, avec parfois des signes inflammatoires en regard. La récurrence est possible après exérèse ([137](#)).

6. Sarcomes

Ce sont des tumeurs malignes rares (moins de 1% des tumeurs mammaires malignes) touchant avec prédilection les femmes entre 43 et 57.5 ans ([91](#)).

Ils se présentent comme des tumeurs volumineuses étirant la peau en regard et parcourue par un réseau veineux superficiel accentué. Parfois elles peuvent s'ulcérer. Les malades signalent souvent une augmentation assez rapide de volume et des mastodynies.

Les sarcomes comportent un risque de récurrence locorégionale et surtout un risque de métastase hématogène. L'atteinte mammaire est rarement unique et un examen général et soigneux peut trouver d'autres localisations.

Les sarcomes primitifs du sein peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec la TP de grade 3 surtout quand le contingent stromal dans cette dernière lésion est nettement prédominant, occultant le contingent épithélial.

Sur le plan morphologique, il faudra rechercher attentivement par un échantillonnage soigneux de ces lésions l'absence de structures épithéliales bénignes caractéristiques de la TP. Car dans certains cas de sarcomes phyllodes, ces structures peuvent être réduites à un seul foyer.

Une relation avec la TP par la transformation sarcomateuse de cette dernière (vue dans environ 10% des cas) doit être évoquée, surtout devant une forme très grave chez une femme plus jeune. La prévention réside dans l'exérèse suffisamment large des tumeurs phyllodes (14, 21, 122, 137).

Selon MALARD (91), les sarcomes phyllodes sont de meilleur pronostic en terme de survie globale et de survie sans récurrence par rapport aux autres types de sarcome avec une probabilité de survie globale à 10ans de 100%.

7. Carcinomes

L'aspect mammographique classique est souvent étoilé, irrégulier avec des microcalcifications suspectes fréquentes. L'échographie révèle souvent une masse solide irrégulière à contours mal limités, avec des cônes d'ombre postérieurs en cheminée et une infiltration péri-tumorale allant vers la graisse sous cutanée et la peau qui peut paraître épaissie.

Cependant, dans certains cas (carcinomes mucineux ou médullaire), le carcinome peut se présenter comme une image arrondie et bien circonscrite faisant discuter le diagnostic de

lésions bénignes et c'est la ponction cytologique qui redressera la situation, en gardant toutefois à l'esprit la possibilité de faux négatifs qui n'est pas rare (15% des cancers).

La certitude du diagnostic est établie par l'étude histologique qui trouve une prolifération épithéliale maligne, et elle précise le type et le grade.

Le carcinome qui pose le plus de problème de diagnostic différentiel avec la TP même à l'histologie est le carcinome métaplasique pseudo-sarcomatoïde, où existe l'intrication d'une composante sarcomatoïde avec des structures épithéliales malignes, qui sont parfois difficiles à mettre en évidence (14, 21, 137).

V. Traitement

Le traitement optimal des TP constitue toujours un sujet de discordance entre les différents intervenants, vu leur caractère très particulier. Toutefois, la chirurgie reste, et de loin, le pilier principal, sinon le seul. Les thérapeutiques adjuvantes ont peu d'intérêt.

1. Chirurgie

La résection chirurgicale de la TP pourra se faire selon plusieurs méthodes, dont les indications seront posées devant chaque cas.

1.1. Moyens

Pour le traitement des TP, le spécialiste dispose d'un choix entre une attitude conservatrice si les conditions le permettent, ou une stratégie plus radicale.

1.1.1. Traitement conservateur

Il essaie de préserver le maximum possible de la glande en étant curatif. On peut énumérer :

➤ **Enucléation ou tumoréctomie simple**

Elle est effectuée surtout si la lésion est faussement diagnostiquée comme fibroadénome en préopératoire ou dans un but esthétique. Mais elle constitue une source importante de récurrences locales (12), d'où la tendance de la quasi-totalité des auteurs à la proscrire pour le traitement des TP (23, 124, 125).

Toutefois, la reprise chirurgicale des tumeurs ainsi traitées (et qui se sont révélées à posteriori être des TP) ne fait pas l'unanimité de tous : certains (21, 36) la préconisent s'il s'agit de TP borderline ou maligne pour diminuer le risque de récurrence (136), ou qu'il s'agisse de n'importe quel type mais n'ayant pas une marge minimale de sécurité d'au moins 1 cm (92), tandis que d'autres (28, 170) préfèrent s'abstenir tout en surveillant étroitement la patiente si la tumeur a été prouvée histologiquement bénigne.

Dans notre série, 34 patientes ont subi ce type d'intervention mais aucune d'elle n'a été reprise après confirmation diagnostique. Cinq patientes parmi elles n'ont pas présenté de récurrence après un délai compris entre 3 et 12 mois.

➤ Tumoréctomie élargie ou exérèse locale large

Elle consiste en l'exérèse de la tumeur avec une marge de 1 à 2 cm tout autour, aménagée dans le tissu mammaire sain. Actuellement, des études (1, 23, 48, 82, 115, 120, 136) ont noté que cette technique constitue le traitement de choix pour tout type de TP et diminue considérablement le taux de récurrence, à condition qu'elle soit faite avec des marges minimales de 1 cm, et que le sein soit suffisamment grand pour avoir un résultat esthétique, vu que les récurrences locales ne sont pas impliquées dans les métastases associées et peuvent être contrôlées par une re-exérèse ou une mastectomie (120). En effet, CHANEY (130) a prouvé que l'exérèse locale large avec des marges négatives a comme conséquence un taux de contrôle local approximativement de 90%.

Dans notre série, la tumoréctomie large a été pratiquée chez 2 patientes dont on n'a pas pu préciser l'évolution.

➤ Mastectomie partielle ou quadrantectomie

Elle consiste à ôter la tumeur avec une marge macroscopique de 2 cm minimum, ce qui correspond le plus souvent à l'ablation d'un quadrant (44).

Elle est facile à réaliser mais assez mutilante et ne sera effectuée que si nécessaire dans les grandes tumeurs périphériques (28, 36, 58).

Dans la série de MRABET (107), elle a été réalisée chez 2 patientes, chez l'une en complément thérapeutique d'une tumorectomie (TP de grade 2), et chez l'autre pour une tumeur de 15 cm (TP de grade 1). Elles ont toutes les deux bien évolué.

Dans notre série, cette technique n'a été effectuée chez aucune de nos patientes.

1.1.2. Traitement radical

Il aura lieu quand le traitement conservateur ne pourra pas être pratiqué convenablement. Il comporte plusieurs volets :

➤ Mastectomie totale

C'est une mastectomie simple conservant les plans musculaires postérieurs et leur innervation, avec ou sans curage ganglionnaire axillaire.

C'est la meilleure technique pour les tumeurs qui ne peuvent être convenablement extraites par une résection large, pour les tumeurs malignes de grande taille (71, 124, 125), et pour les récurrences des TP borderline et maligne (28, 50, 126). Car plusieurs auteurs (23, 115, 120, 140, 169) n'ont pas rapporté de différence significative en terme de survie entre l'exérèse large comparée à la mastectomie totale dans le cadre du traitement initial.

Alors que pour d'autres (11, 58, 72, 111) la mastectomie totale est plus adaptée aux TP borderline et maligne, car selon eux elle donne de bons résultats comparés au traitement conservateur.

Dans notre série, cette méthode a été réalisée chez 4 patientes, toutes porteuses de TP grade 3.

❖ Curage ganglionnaire axillaire :

Jusqu'à ce jour, les recommandations pour le curage ganglionnaire axillaire sont claires. En raison de l'extrême rareté des métastases par voie lymphatique pour ce type de tumeur, le curage ganglionnaire axillaire reste inutile pour la majorité des auteurs (48, 120, 125). Il n'est justifié que lorsqu'existent des adénopathies cliniques, qui sont pour la plupart de nature inflammatoire.

Dans notre série, 3 parmi les 4 mastectomies réalisées ont été associées à un curage ganglionnaire axillaire et les ganglions enlevés étaient indemnes.

➤ Mastectomie radicale élargie

Elle consiste en la résection de l'ensemble de la glande mammaire avec les muscles pectoraux, avec un curage ganglionnaire axillaire.

Elle est très lourde pour une tumeur réputée bénigne et ne sera donc conseillée que dans des cas très rares de tumeurs évoluées et certaines formes sarcomateuses ou dans les grosses tumeurs fixées à la paroi thoracique (71, 98, 99, 140). Elle est de plus en plus abandonnée et n'a été pratiquée chez aucune de nos malades.

➤ Mastectomie sous cutanée

C'est une technique esthétique d'impact psychologique mieux tolérée. Elle consiste en l'ablation de la glande mammaire sans résection cutanée, avec possibilité d'une reconstruction mammaire immédiate ou différée (14, 71, 131).

Elle est proposée surtout chez l'adolescente ou l'adulte jeune dans les petites tumeurs malignes, mais elle présente l'inconvénient de ne pas enlever tout le tissu mammaire (en effet, une proportion de 15 à 20% de tissu mammaire reste), ce qui exposerait à un risque élevé de récurrences.

1.2. Indications de la chirurgie

Un diagnostic anatomopathologique précis est nécessaire pour une chirurgie mieux adaptée. Mais comme il n'est très souvent pas possible en préopératoire, les indications chirurgicales prendront en compte divers critères tels que l'âge de la patiente, la morphologie et la taille de son sein, la taille propre de la tumeur et ses caractères cliniques, le diagnostic préopératoire retenu, l'agressivité de la lésion ainsi que le consentement et le désir de la patiente. En plus, l'analyse des berges d'exérèse tumorale en examen extemporané aidera énormément à évaluer la qualité et l'étendue de la résection (19, 21).

Les indications chirurgicales seront donc discutées devant chaque cas, mais il faudra opter autant que possible pour une attitude conservatrice.

1.2.1. En fonction de l'âge :

Chez l'adolescente, et vu la relative rareté des formes malignes, une thérapeutique conservatrice est justifiée. CHUA (28) conseille d'éviter le traitement radical à cause de l'impact

psychologique, cependant, la même rigueur thérapeutique que chez l'adulte est requise afin d'éviter les récurrences (16, 84, 104).

Lorsqu'on est amené à réaliser un traitement plus radical, une approche pluridisciplinaire peut se révéler utile pour minimiser l'impact d'un tel choix, et bon nombre d'auteurs préconisent le recours à une reconstruction plastique immédiate ou différée, par implants ou tissus autologues (16, 28, 84, 99).

Dans notre série, 3 patientes qui avaient moins de 20 ans et qui ont présenté des TP de type 1, ont été traitées par tumorectomie simple. Leur évolution n'a pas été précisée.

Pour l'adulte jeune, une tumorectomie élargie est le traitement optimal lorsque la taille tumorale le permet, sinon, on aura recours à une mastectomie totale (115, 120, 130).

Quelques auteurs (71) ont proposé une mastectomie sous cutanée, suivie d'une implantation de prothèses siliconées chez les patients qui le désirent. Cependant, elle comporte un risque toujours élevé de récurrence justifiant son abandon par plusieurs auteurs, lui préférant des mastectomies ou des tumorectomies simples avec des incisions esthétiques (21, 104).

Dans notre série, 37 patientes avaient un âge entre 20 et 50 ans. Trente trois cas parmi elles ont bénéficié d'un traitement conservateur. Il a consisté en 31 tumorectomies simples et 2 tumorectomies élargies. Pour les 4 cas restants, ils ont bénéficié d'une mastectomie totale.

Chez la femme âgée, le risque de cancer étant plus présent et le problème esthétique ne se posant que faiblement, une chirurgie radicale est conseillée au moindre doute. Les tumeurs bénignes ou de petite taille bénéficieront de tumorectomies larges tandis que les plus grosses ou les variétés malignes seront traitées par mastectomie totale (31, 70, 84, 112, 137).

Cependant, CHUA (28) a estimé que le traitement radical était inutile chez la femme âgée vu qu'il ne contrôlait pas les métastases ou la survie à long terme.

Dans notre série, aucune de nos patientes n'avait plus de 50ans.

1.2.2. En fonction des caractères de la tumeur

➤ Selon la taille tumorale

Plusieurs auteurs ont noté l'existence d'une relation entre la taille de la tumeur et la réussite du traitement chirurgical. Ainsi, ils ont préconisé une résection passant largement (≥ 1

cm) dans le tissu mammaire normal le plus souvent possible dans les petites tumeurs de 5 à 10 cm. Au cas où des marges convenables ne peuvent pas être aménagées, il sera plus judicieux de recourir à une résection radicale de toute la glande (5, 50, 58, 92, 120, 124, 126, 169, 170).

Dans notre série, la tumorectomie simple a été effectuée pour des tailles relativement petites ayant en moyenne une taille de 4 cm (ne dépassent pas 9 cm). Alors que la tumorectomie large a été faite dans 2 cas pour des tumeurs de 6 et 24 cm de taille. La mastectomie totale quand à elle, était pratiquée pour des tumeurs de grande taille atteignant en moyenne 18.75 cm.

➤ Selon le grade histologique

Pour les TP bénignes, la plupart des auteurs préconisent une exérèse tumorale large avec une marge de 1 à 2 cm (8, 120). L'étude de ZURIDA (170) a conclu qu'une surveillance étroite de la malade est justifié lorsqu'une TP bénigne est trouvée d'une façon inattendue, vu que le taux de récurrence locale de cette dernière est bas et que leur diagnostic est difficile à poser en préopératoire (34, 64).

Auparavant, le traitement de choix des TP borderlines et malignes, était la mastectomie simple ou radicale. Mais actuellement plusieurs auteurs recommandent un traitement conservateur puisque les récurrences locales ne semblent pas être liées aux métastases (102), et ils n'ont pas trouvé une différence significative en terme de survie et de contrôle local entre la tumeur traitée par exérèse locale large et celle traitée par mastectomie (5, 23, 115, 139, 158, 169). Par contre d'autres auteurs ont trouvé que le traitement radical pour ces 2 entités donne de bons résultats qui se traduisent par une diminution du taux de récurrence locale (5, 11, 12).

Dans notre série, 4 cas ont été traités par mastectomie totale après confirmation par biopsies simples du diagnostic de sarcome phyllode. Pour le reste des cas, ils ont été opérés sans certitude diagnostique, et la décision chirurgicale s'est basée plutôt sur les éléments clinique et paracliniques d'orientation.

2. Thérapeutiques adjuvantes

Leur rôle dans le traitement de routine des TP ou de leurs récurrences demeure incertain et leur place non encore établie (48, 141).

2.1. Radiothérapie

Il existe un consensus presque général qu'une radiothérapie curative n'a aucune place dans le traitement des TP, à cause de la non sensibilité de ces tumeurs essentiellement mésoenchymateuses ou de leurs métastases (14, 137).

Le rôle de la radiothérapie reste incertain et il n'est pas toujours recommandé (17, 72, 120, 131). Cependant plusieurs auteurs qui ont étudié l'intérêt de la radiothérapie en postopératoire ont trouvé que celle-ci semble augmenter le taux de survie à 5 ans (114), et diminuer le taux de récurrence locale (6, 11, 23, 114, 142). Par contre, l'étude de BELKACEMI (11) portant sur 443 patientes a montré l'absence d'effet de cette thérapeutique en terme de survie.

Pour certains auteurs tels que CONTESSO (33) et BLANCKAERT (16), une radiothérapie postopératoire serait nécessaire si les marges d'exérèse étaient positives. Pour d'autres (22, 56, 124), elle pourrait être indiquée dans une atteinte locorégionale ou dans une métastase osseuse solitaire symptomatique, dans un but antalgique. Pour d'autres encore (23, 38, 142), elle pourra être utilisée dans des tumeurs d'allure agressive, de grande taille, d'histologie maligne et/ou dans les récurrences locorégionales. Dans une étude de SOUMAROVA (138) incluant des patientes ayant des tumeurs de grande taille (moyenne 10 cm), les auteurs ont recommandé une radiothérapie pour toutes les tumeurs malignes, qu'elles soient traitées par mastectomie ou par chirurgie conservatrice.

STOCKDALE (142) a obtenu une rémission complète d'une récurrence particulièrement agressive d'une TP maligne par mégavoltage visant la paroi thoracique. EICH (38) a également utilisé cette radiothérapie avec succès dans un cas après échec de la chimiothérapie.

Une relation dose à effet n'est pas établie avec exactitude, mais l'on retiendra qu'une dose de 50 à 70 Gray suffit (22).

D'une manière générale, la radiothérapie postopératoire peut être effectuée dans les TP malignes pour diminuer le risque de récurrence locale, dans des tumeurs inflammatoires ou qui n'ont pas été complètement réséquées pour éviter la ré intervention, ou alors dans des métastases osseuses douloureuses.

Dans notre série, 1 patiente a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante en association avec une chimiothérapie après une exérèse large d'une récidive d'un sarcome phyllode traité auparavant par une mastectomie.

2.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie n'a, jusqu'ici, fait preuve que d'une très faible efficacité, à travers des rémissions ne dépassant guère les 6 mois (38). Elle serait plutôt efficace dans les métastases systématiques, à plus forte raison si elle est instituée au tout début de leur émergence (21, 56, 124).

Il s'agira surtout de combinaisons de drogues anticancéreuses, utilisées selon les schémas pratiqués dans le traitement des sarcomes des tissus mous. Ces combinaisons sont variables selon les auteurs.

ALLEN (3) a noté une réponse satisfaisante par l'association cisplatine et doxorubicine en 6 cures à 3 semaines d'intervalle alors que BURTON et COLL (in 21) ont constaté une réponse positive avec l'association cisplatine et étoposide et une radiothérapie chez trois cas de métastases symptomatiques. KEELAN (71) a utilisé l'association vincristine, actinomycine D, 5 fluoro-uracile et cyclo-phosphamide avec succès. D'autres (56) ont utilisé l'isofosfamide seul ou en association avec la doxorubicine.

Certains auteurs ont fait des recherches en vue de mieux comprendre la sensibilité des TP à certaines drogues in vitro. Ainsi, LEWKO (85) a travaillé sur des cultures cellulaires à partir de TP malignes. Ils ont trouvé que la dexaméthazone et le cortisol étaient des inhibiteurs de croissance à fortes doses, ainsi que le dibutiryl-AMP cyclique, la théophylline et la vitamine C. Ces résultats suggèrent des possibilités dans le traitement des TP incluant la vitamine C et certaines hormones.

UEYEMA (154) a également étudié la sensibilité des TP malignes à certaines drogues anticancéreuses grâce aux cultures cellulaires et d'expériences sur les rats. Ces lignées cellulaires étaient sensibles à la doxorubicine, la vincristine et le cyclophosphamide.

Dans notre étude, la chimiothérapie adjuvante a été réalisée dans 3 cas de sarcome phyllode. Elle a été faite seule dans 2 cas et en association avec une radiothérapie dans le 3^{ème} cas. Le protocole utilisé dans les 3 cas était l'association cisplatine et doxorubicine.

2.3. Hormonothérapie

Malgré la présence de récepteurs hormonaux oestro-progestatifs dans une proportion importante de TP, leur réponse à l'hormonothérapie reste très décevante, ce qui pourrait être dû au fait que ces récepteurs sont non fonctionnels (14, 21, 124).

En conclusion

La chirurgie constitue le seul moyen thérapeutique des TP. Ses techniques varient suivant un certain nombre d'impératifs (âge de la patiente, taille tumorale, agressivité clinique ou histologique ...). La chirurgie conservatrice est conseillée chaque fois que la taille du sein est suffisante pour avoir un résultat esthétique et que les marges d'exérèse d'au moins 1 cm sont obtenues, surtout chez les sujets jeunes et dans les variétés bénignes. Toutefois, il faudra éviter au maximum les énucléations à cause du risque important de récurrences qu'elles comportent. La chirurgie radicale s'impose quand la chirurgie conservatrice est impossible à réaliser, surtout chez les sujets âgés, dans les très grosses tumeurs plus ou moins dans les variétés malignes ou dans le cas d'une évolution péjorative avec des récurrences itératives.

Les traitements adjuvants de la pathologie tumorale classique ne sont guère efficaces dans le traitement des TP primitives et n'ont, de ce fait, qu'une place très limitée dans ce volet thérapeutique.

VI. Evolution et pronostic

En général, les TP se comportent de façon bénigne, répondant favorablement au traitement local.

Toutefois, et à la différence des autres tumeurs bénignes, cette évolution est souvent imprévisible et peut être émaillée par la survenue de récurrences locales ou de métastases à distance, rendant nécessaire une surveillance rapprochée à long terme.

1. Recul

Le recule dans les différentes séries variait de 1 mois à 20 ans (12, 89) (Voir tableau n°26).

Tableau n°26: Durée du suivie dans la littérature et dans notre série.

Auteurs	Moyenne de suivie	Extrêmes
BENTOURKI (14)	2 ans et 3 mois	1 à 7 ans
KEELAN (71)	16.5 ans	0.3 à 53.2 ans
GEISLER (48)	101 mois	2 à 264 mois
BELKACEMIE (11)	106 mois	12 à 387 mois
ASOGLU (5)	91 mois	12 à 360 mois
BENHASSOUNA (12)	46.43 mois	1 à 216 mois
McDONALD (89)	5.7 ans	1 à 20 ans
Notre étude	7 mois	1 à 12 mois

L'évolution de nos patientes n'a été mentionnée que sur 8 dossiers sur une période relativement courte par rapport à la littérature.

2. Récidives locales

2.1. Fréquence

La fréquence de survenue des récidives locales est variable selon les séries, allant de 8.2 à 32% (5, 120). Mais elle est estimée en moyenne à 15% des TP. Cette moyenne est similaire à ce qu'a trouvé PARKER (115) dans sa revue de la littérature allant de 1975 jusqu'à 2001 (voir tableau n° 27).

Tableau n°27: Fréquence comparative des récidives locales des TP dans un certain nombre de séries.

Auteurs	NB de cas	NB de récidive	Taux en %
ROWELL (124)	18	03	16.7
REINFUSS (120)	170	14	8.2
ZURRIDA (170)	216	27	12.5
BELKACEMI (111)	443	76	17
ABDALLA (1)	79	16	20.3
CHENG (25)	182	20	11
BENHASSOUNA (12)	106	13	18.2
ASOGLU (5)	50	16	32
Notre série	40	04	10

2.2. Délai d'apparition

Très variable, allant de quelques mois à plusieurs années après le traitement de la tumeur initiale (jusqu'à 17 ans selon une série rapportée par CABARET (21)) (tableau 28).

Tableau n°28: revue des délais de survenue des récidives locales dans certaine séries.

Auteurs	Délai moyen	Extrêmes
DE ROOS (36)	12 mois	4 à 84 mois
MRABET (107)	19 mois	8 mois à 3.5 ans
GEISLER (48)	43.16 mois	8 à 109 mois
ABDELLA (1)	60 mois	3 à 168 mois
CHENG (25)	33 mois	4 à 89 mois
ASOGLU (5)	26 mois	3 à 72 mois
Notre étude	7 mois	2 à 12 mois

Ce délai semblerait être influencé par le type histologique pour certains auteurs (13, 50, 53, 99, 103, 144) : les tumeurs malignes auraient tendance à récidiver plus précocement que les tumeurs bénignes. Dans notre série, les délais d'apparition de la récurrence après l'intervention initiale étaient assez courts car ils variaient de 2 mois à 1 an.

2.3. Localisation de la récurrence

Généralement au niveau de la zone d'exérèse de la tumeur primitive, mais peut s'étendre localement.

2.4. Nombre des récurrences

La récurrence de la TP peut être unique et isolée, mais aussi en plusieurs foyers dans le même sein.

Plusieurs cas de récurrences répétitives ont été décrits (5, 21, 59, 71, 99). Le plus grand nombre jamais décrit était de 14 récurrences étalées sur 23 ans (21).

L'avènement d'une récurrence expose à la survenue d'autres récurrences ultérieures (36). DE ROOS (36) a rapporté 9 récurrences, dont 6 qui ont rechuté une seconde fois et 3 une troisième fois. ASOGLU (5) lui aussi a noté que sur les 16 cas qui ont récidivé, 5 ont rechuté ultérieurement en plusieurs épisodes.

Dans notre série, 4 patientes ont récidivé dans un délai moyen d'environ 9 mois après le traitement initial. Trois parmi eux ont récidivé une 2^{ème} fois après un délai moyen de 8 mois.

2.5. Facteurs de risque des récurrences

Les facteurs influençant la récurrence restent toujours controversés.

2.5.1. Influence de l'âge

La différence entre la TP de l'adolescente et de la femme adulte réside dans son comportement clinique et son évolution.

La TP de l'adolescente se comporte en général de façon bénigne, avec une croissance volontiers rapide et une courte histoire, à cause de la détection relativement précoce dans un sein de nullipare. Cependant, un retard de diagnostic est possible car la tumeur est souvent confondue avec le fibroadénome, nettement prédominant à cet âge (84, 104).

Pour certains auteurs, il semblerait que les TPs ont une évolution plus favorable chez les jeunes, avec des récurrences rares, voire exceptionnelles chez l'adolescente (16, 104). MOLLIT (104) a estimé leur fréquence entre 1 et 3%. D'autres ont remarqué que l'âge élevé serait un facteur favorisant des récurrences (16, 112).

Alors que c'est l'inverse chez d'autres : CHU (29) a trouvé que les récurrences étaient plus fréquentes chez les patientes jeunes de sa série, RAJAN (121) a noté un taux de récurrences de 16.7% dans sa série composée uniquement d'adolescentes et de femmes jeunes, et CHUA (27) a relevé 26% de récurrences parmi les adolescentes qui composaient sa série. Ceci serait probablement dû au fait que le diagnostic des TPs n'est souvent pas suspecté en préopératoire chez cette catégorie et par conséquent le traitement aurait tendance à être limité.

Par ailleurs, un bon nombre d'autres auteurs (11, 12, 30, 31, 36, 82, 84, 113) n'ont pas remarqué de relation significative entre les récurrences et l'âge des patientes.

Dans notre série, nous avons remarqué que les récurrences sont survenues chez des patientes relativement jeunes, ayant des âges compris entre 20 et 40 ans.

2.5.2. Influence de la taille

L'avis est partagé entre ceux qui ne remarquent pas de relation entre la taille de la tumeur et la survenue de récurrences (25, 31, 36, 45, 82, 113, 126), et ceux qui, par contre, trouvent que la taille tumorale constitue un facteur pronostic pour la récurrence locale (69). NORRIS (111) a remarqué que les récurrences étaient peu fréquentes dans les tumeurs de moins de 4 cm. Il en est de même pour plusieurs auteurs (13, 27, 28, 70). BARTOLI (10) a noté un faible taux de récurrences dans sa série qui comportait des tumeurs de taille relativement petites, et HOLTHOUSE (60) n'a pas relevé de récurrences dans les tumeurs de moins de 2 cm. BELKACEMI (11) a trouvé que la taille tumorale inférieure ou égale à 3 cm était un facteur pronostic favorable pour le contrôle local et également un facteur indépendant pour une meilleure survie globale. Ceci serait peut être dû à des causes techniques plutôt que biologiques. Car il serait plus aisé d'enlever totalement les petites tumeurs avec des marges adéquates, et enlever ainsi d'éventuelles projections que la tumeur aurait émis au-delà de ses bordures (27). En plus, BENHASSOUNA (12) et ASOGLU (5) ont

rapporté que la récurrence locale était significativement augmentée si la tumeur avait plus de 10 cm (ce risque était multiplié par 4 (5)).

Dans notre série, toutes les tumeurs qui avaient récidivé étaient de grande taille (> ou = à 20 cm).

2.5.3. Influence du grade histologique

Plusieurs auteurs (27, 29, 30, 36, 96, 102, 104, 113, 140) ont trouvé que le grade histologique des TP ne jouait pas de rôle important dans la survenue des récurrences.

Cependant, dans d'autres séries, le risque de récurrence était corrélé avec le grade histologique: il serait plus élevé dans les tumeurs de haut grade (23, 90, 71, 118, 120, 130, 144, 147, 169, 170). L'étude de LENHARD (82) a montré que le taux de récurrence était de 40% pour les tumeurs malignes contre 25% pour les tumeurs borderlines et 8% pour les tumeurs bénignes. Dans le même sens BELKACEMI (11) a noté dans sa série que le taux de récurrence locale à 5ans était de 8% pour les TP bénignes, 26% pour les TP borderlines et 36% pour les TP les malignes.

Nos résultats rejoignent ceux des auteurs qui ont trouvé que le risque de récurrence était en relation avec le grade histologique car les taux de récurrence des TP bénignes, borderlines et malignes étaient respectivement de 3% ,17% et 67% (Tableau n°29).

Tableau n°29 : Taux de récurrence selon le type histologique dans notre étude.

Type histologique initial	NB de cas	NB de cas ayant récidivé	taux de récurrence en %
TP 1	31	01	3
TP 2	06	01	17
TP 3	03	02	67

2.5.4. Caractères histologiques

Certains auteurs n'ont remarqué aucune intervention active des caractères histologiques dans le développement de la récurrence (29, 30, 36, 50, 71, 138), plusieurs autres la reconnaissent.

Mais le critère histologique qui serait le plus prédictif des récurrences n'est pas unanimement reconnu.

Le « stromal overgrowth » serait un bon facteur de prédiction (5, 12, 13, 97, 102, 112, 120). En effet, ASOGLU (5) a trouvé qu'avec ce facteur le risque de récurrence était multiplié par 7.

Les limites infiltrantes ou imprécises seraient importantes (13, 104, 111, 112, 144). Plusieurs auteurs ont trouvé que le risque de récurrence était plus élevé si les marges tumorales étaient <1 cm (5, 8, 12, 23, 73, 92, 102, 120). En plus TAN (144) a trouvé que les marges saines, réduisent le risque de récurrence de 51.7%.

Une activité mitotique élevée, dont le chiffre n'était pas le même pour tous les auteurs (12, 56, 111, 117) et des atypies cytonucléaires (12, 58, 102, 111, 120, 144) seraient des critères déterminants.

Il faut noter ici que la majorité des auteurs estiment que la prédictibilité des récurrences ne repose pas sur un seul critère, mais plutôt sur l'association de plusieurs éléments péjoratifs.

2.5.5. Rôle de la cytométrie de flux

Quelques études, telle la cytométrie de flux, ont été réalisées pour tenter de mieux prédire l'évolution de ces tumeurs. Là aussi les résultats s'avèrent décevants et contradictoires : si une fraction S élevée (>0.05) est presque toujours corrélée à la récurrence pour PALKO (112) et EL-NAGGAR (39). Elle ne l'est pas pour KEELAN (71) et HINES (108). La ploïdie n'a été corrélée à la récurrence que dans la série de EL-NAGGAR (39).

2.5.6. Influence du traitement initial

La plupart des auteurs ont remarqué une relation presque constante entre le type d'intervention chirurgicale initiale de la tumeur primitive et la survenue de la récurrence. En effet, pour un nombre important d'auteurs, des marges chirurgicales positives seraient le facteur qui interviendrait le plus dans le développement des récurrences (5, 12, 13, 31, 71, 92, 102, 120).

Selon BELKACEMI (11) et CHANY (23), le taux de récurrence locale après mastectomie était bas (14% et 18%), comparé à celui noté après exérèse large (45% et 31%). (Voir tableau n°30)

BENHASSOUNA (12) a trouvé un taux de survie sans récurrence à 5ans de 30% après une exérèse locale, et de 87.4% après mastectomie.

Cependant, il existe quelques auteurs qui n'ont pas constaté de corrélation significative entre le mode de traitement initial et la survenue des récurrences (5, 10, 36, 56, 69, 96, 144).

Tableau n°30 : Comparaison des taux de récurrence locale après exérèse large et mastectomie (11, 23).

Auteurs	Taux de récurrence locale	
	Après exérèse large (en %)	Après mastectomie (en %)
BELKACEMI (11)	45	14
CHANEY (23)	31	18

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de relation entre le type d'intervention chirurgicale et le développement de récurrences locales, puisque nos récurrences étaient apparues aussi bien après tumorectomie qu'après mastectomie : 3 sont apparues après tumorectomie simple et 1 après mastectomie totale.

2.6. Histologie des récurrences

En règle générale, la récurrence locale reproduit l'aspect de la tumeur initiale (21, 27, 50, 56, 71, 99, 102, 104, 124). Cependant, quelques modifications morphologiques minimales peuvent apparaître, telles qu'une accentuation des aspects histologiques défavorables (50) : une augmentation de la cellularité (56, 102), et de l'activité mitotique (56), ou l'existence du « stromal overgrowth » (102) ; des marges infiltrantes ou une tendance à un ADN plus anormal et une fraction S plus élevée peuvent être notées (67). Mais ces différences sont dans la plupart du temps non significatives.

Des transformations vers des groupes plus agressifs ne sont cependant pas rares (21, 53, 99, 104), comme c'était le cas dans trois récurrences parmi 20 (15%) de la série de CHUA (27), 4 parmi 13 (30.8%) chez BENHASSOUNA (12) et 2 parmi 4 dans notre série (50%).

REINFUSS (120) a expliqué cette transformation par l'existence d'un foyer malin qui pourrait avoir été oublié à l'examen anatomopathologique. Par conséquent l'examen étroit du stroma avec de multiples sections est obligatoire.

2.7. Traitement

La grande majorité des auteurs penchent vers une attitude conservatrice dans les récurrences des tumeurs bénignes qui n'ont subi aucune transformation histologique, et qui consiste en une excision large, emportant des marges de sécurité suffisantes (21, 28, 48, 71, 99, 113, 120, 140, 141).

Lorsque la récurrence a évolué vers un mode plus agressif (21, 28) ou a compliqué d'emblée une tumeur d'un grade élevé (126), ainsi qu'après plusieurs récurrences répétitives (50), ou quand la lésion est de grande taille, l'attitude conservatrice n'est plus de mise et une mastectomie de nécessité s'impose.

Par contre, certains auteurs (18, 45, 117) estiment, que toute récurrence impose un traitement radical d'emblée quelque soit son type et son origine, pour ne pas compromettre la survie globale des patientes. Quand à CHUA (28), GRIMES (51) et SLVADORI (126), ils ont préconisé la mastectomie pour les récurrences des TP's borderlines et malignes.

D'autres (22, 61, 124, 142) conseillent en plus une radiothérapie dans les récurrences locorégionales, mais les résultats restent peu satisfaisants.

Dans notre série, 1 de nos récurrences a été reprise par tumorectomie large associée à une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvantes. Deux autres de nos patientes ont bénéficié d'une tumorectomie simple, alors que la dernière a été traitée par mastectomie suivie d'une chimiothérapie.

2.8. Pronostic

Le contrôle local des récurrences des TP's est en règle générale bon après reprise chirurgicale, mais il existe quelques cas qui échappent à ce contrôle, avec survenue de plusieurs rechutes ultérieures (5, 150).

Dans notre série, 2 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur (tumorectomie) pour leur récurrence. Elles ont récidivé pour une deuxième fois et ont été reprises par mastectomie.

Une dernière patiente a bénéficié d'une mastectomie totale d'emblée, et malgré cela elle a récidivé.

La survie n'est pas directement affectée par la récurrence elle-même (48, 126), le décès étant plutôt lié au développement de métastases à distance par voie hématogène (71, 145), ou très rarement par propagation locorégionale à travers la paroi thoracique vers un organe noble (plèvre et poumon) (99).

En conclusion

Les récurrences locales constituent alors le risque majeur des TP. Elles surviennent dans toutes les catégories d'âge, avec tous les grades tumoraux, et après presque tous les types de chirurgie, quoique plusieurs constatations tendent à favoriser ce risque principalement avec des traitements n'ayant pas de marges adéquates.

Leur prise en charge repose sur la reprise chirurgicale large, d'autant plus radicale que la tumeur a subi une transformation maligne ou que les récurrences se répètent.

3. Les métastases à distance

3.1. Fréquence

La fréquence des métastases des TP est très variable. Elle varie de 2 à 26% des cas (5,136) (voir tableau n°31), avec une moyenne de 8.2 à 10% (115) des TP.

Tableau n°31: Comparaison des fréquences des métastases des TP dans les différentes séries.

Auteurs	NB de cas	NB de métastase	Taux de métastase en %
ROWELL (124)	18	01	5.5
KEELAN (71)	60	02	3.3
DE ROOS (36)	38	04	10.5
BELKACEMI (11)	443	15	3.4
ABDALLA (1)	79	10	12.6
ASOGLU (5)	50	13	26
SOTHERAN (136)	50	01	02
BENHASSOUNA (12)	106	08	7.5
Notre série	40	00	00

Cette incidence varie beaucoup avec le grade histologique dans la quasi-totalité des séries. Les métastases sont nettement prédominantes dans les tumeurs malignes et borderlines. En effet, l'éventualité de développer des métastases à distance arrive approximativement à 20% chez les patientes ayant des TP malignes (102).

3.2. Voies d'extension

Les TP métastasent par voie hématogène essentiellement. La voie lymphatique est exceptionnelle : PALMER (113) a noté 1 cas de métastase ganglionnaire (3%) parmi 31 TP, une seule métastase ganglionnaire (3.8%) a été rapportée également sur 26 TP malignes par STAREN (140).

Dans notre étude, tous les ganglions prélevés étaient indemnes.

Il a été aussi décrit un cas d'extension par voie endo et périneurale à partir d'une tumeur phyllode bénigne à travers les nerfs intercostaux jusqu'au système nerveux central, mais ce mode reste très exceptionnel (51).

3.3. Nombre de lésions

Les métastases sont souvent multiples et disséminées. Mais on peut retrouver des cas de métastases solitaires (56, 99, 145).

3.4. Localisations

Les métastases des TP peuvent siéger à n'importe quelle région du corps. Mais elles ont une affinité particulière pour le poumon, la plèvre et l'os (69, 119).

En effet, les métastases pulmonaires représentent à peu près 60 à 87.5% de l'ensemble des cas (12, 21, 71, 99, 120, 140) et même 100% chez HAWKINS (56).

Par ailleurs, COLINSON (32) a rapporté un cas d'une patiente de 28 ans qui a présenté un syndrome paranéoplasique sous forme d'ostéoarthropathie hypertrophique (OAH) secondaire à une métastase pulmonaire d'une TP maligne (Figure n°43), traitée il y'a 2 ans par une mastectomie avec curage ganglionnaire. Cette OAH était caractérisée par un hippocratisme digital, des polyarthralgies et une périostose.

Les localisations osseuses viennent en second lieu : de 25 à 50% des cas de TP (21, 56, 71, 99, 124, 140).

D'autres localisations plus rares ont été aussi rencontrées : tissus mous, foie, peau, système nerveux central, duodénum, pancréas, cuisse, mandibule (2, 19, 56, 59, 124, 140, 145, 146, 164).

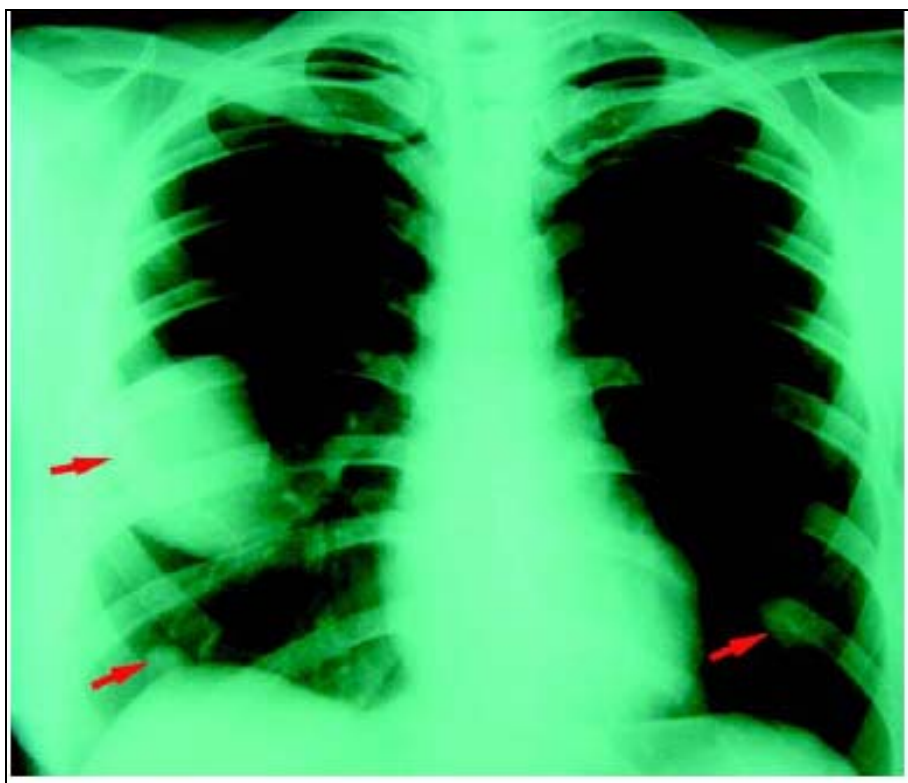


Figure n°16 : Radiographie thoracique de face :
multiples opacités (flèches) de métastase pulmonaire d'une TP maligne (32).

3.5. Délai d'installation

Il peut être de quelques mois après la découverte de la TP jusqu'à plusieurs années : 14 ans (59). Mais en moyenne ce délai varie de 2 à 5 ans (21, 56, 71, 112, 134).

3.6. Facteurs influençant la survenue de métastases

3.6.1. Récidive locale

KAPIRIS (69), HAJDU (53) et WEST (162) ont noté que parmi les patientes qui avaient développé des métastases, 60 à 85% avaient déjà eu des récurrences locales. Par contre, d'autres auteurs (12, 54, 102, 144) n'ont pas constaté d'influence des récurrences locales dans la survenue de métastases.

Cette discordance entre les résultats peut être expliquée par les différents types de chirurgie utilisés.

3.6.2. Age

L'intervention de l'âge comme facteur de risque ne fait pas l'unanimité de tous les auteurs : plusieurs auteurs ne pensent pas qu'il existe une influence significative de ce facteur dans la survenue des métastases (12, 31, 36, 54, 56, 82, 84, 144), tandis que d'autres auteurs ont remarqué que l'âge élevé favoriserait les métastases (112) ou que le jeune âge les empêcherait (16, 27, 104). Cependant, TURALBA (153) a décrit un cas de TP maligne ayant récidivé puis métastasé, entraînant le décès chez une adolescente.

3.6.3. Taille tumorale

Les TP de grande taille auraient plus fréquemment tendance à métastaser que les petites tumeurs selon plusieurs auteurs (12, 25, 45, 56, 69, 120). Mais d'autres auteurs n'ont pas trouvé de relation valable entre la taille tumorale et la survenue de métastases (23, 82, 140).

3.6.4. Grade histologique

Les tumeurs malignes ou frontalières envoient des métastases plus volontiers que les variétés bénignes selon beaucoup d'études (12, 50, 96, 102, 120, 121). Pour certains (21, 124), l'apparition de la métastase a le pouvoir de certifier, à priori et de façon absolue, le caractère malin de la tumeur d'origine.

Quelques auteurs, cependant, ne remarquent pas de différence statistiquement significative entre les différents grades en terme de métastases, puisque des TP classées

bénignes développent des métastases alors que d'autres classées malignes ne le font pas (27, 28, 48, 59, 71).

3.6.5. Caractères histologiques

Les critères histologiques pouvant prédire la métastase restent variables selon les études, même si un « stromal overgrowth » et/ou des limites infiltrantes en ressortent comme les facteurs les plus importants.

En effet, le « stromal overgrowth » est présent dans la quasi-totalité des tumeurs phyllodes primitives qui ont métastasé chez plusieurs auteurs (12, 23, 45, 50, 120, 125, 150). Il a même une valeur prédictive négative à 100% d'après HAWKINS (56), permettant ainsi de définir un groupe de sujets à risque.

Des marges imprécises ou infiltrantes (12, 23, 31, 56, 69, 120, 125, 130), des atypies cytonucléaires marquées (2, 49, 99, 101) et une activité mitotique prononcée (31, 50, 56, 69, 111, 120) interviendraient dans la formation des métastases.

Pour certains auteurs, la présence d'un stroma spécialisé (autre que la composante fibromyxoïde) (56, 121, 134) ou d'une nécrose (23, 31, 56, 120, 125, 130) pourraient aussi être des indicateurs utiles.

Par contre, quelques auteurs estiment que les métastases à distance se développent indépendamment des caractéristiques histologiques (27, 28, 71).

3.6.6. Rôle de la cytométrie de flux

L'étude en cytométrie de flux n'a pas pu améliorer les données du fait que ses résultats sont beaucoup plus corrélés à l'histologie qu'au pronostic, et restent assez contradictoires d'une série à une autre à cause de l'effectif limité des échantillons et du nombre réduit des études réalisées dans ce sens. Si KEELAN (71) et HINES (58) n'ont remarqué aucune corrélation significative entre le contenu en ADN ou la fraction de cellules en phase S et la survenue ultérieure de métastases, EL-NAGGAR (39) l'a relevée, alors que PALKO (112) l'a notée uniquement pour la fraction S.

3.6.7. Type de traitement de la tumeur initiale

Il n'a aucun rôle puisque la plupart des auteurs ont noté la survenue de métastases aussi bien après un traitement conservateur qu'après un traitement radical agressif (12, 31, 124, 140, 169).

3.7. Histologie des métastases

C'est l'élément conjonctif qui est habituellement à l'origine des métastases, qui apparaissent sous l'aspect d'une prolifération sarcomateuse pure d'où l'élément épithélial absent (21, 56, 59, 99).

Cependant, KRACHT (75) a rapporté la description d'un cas de TP maligne récidivante, avec transformation liposarcomateuse, qui a métastasé au niveau du poumon. Sa particularité réside dans le fait que cette métastase comportait simultanément les deux constituants conjonctif et épithélial. Mais cet état était exceptionnel, et la tumeur secondaire ressemble généralement à la composante mésenchymateuse de la tumeur primitive qui lui a donné naissance, même si l'on peut noter parfois quelques transformations vers des variétés moins bien différenciées (56).

3.8. Traitement

Le traitement des métastases des TP est très différent selon la localisation. Il repose surtout sur les thérapeutiques adjuvantes.

La chimiothérapie a permis d'obtenir quelques réponses partielles, avec différentes associations de drogues, mais rarement des rémissions complètes ou à long terme (21, 56, 104, 111, 113, 124). Il est rapporté aussi des métastases résistantes à la chimiothérapie (59, 145).

HAWKINS (56) insiste sur la nécessité, pour être efficace, d'instaurer ce traitement dès l'émergence de la métastase : il a obtenu ainsi une rémission complète jusqu'au 66eme mois dans un cas de sa série traité par l'isofosfamide et la doxorubicine. D'où l'importance d'une surveillance rapprochée et prolongée, surtout des sujets à risque qu'il a défini comme étant ceux qui ont déjà développé des récurrences locales, et ceux dont les tumeurs primitives étaient caractérisées par un « stromal overgrowth » marqué.

La radiothérapie est indiquée dans certains cas d'atteinte locorégionale ou de métastases osseuses ou cutanées douloureuses, seule ou en association avec la chimiothérapie (21, 22, 104, 113, 124, 145).

3.9. Evolution et pronostic

L'évolution des métastases des TP est presque toujours fatale et leur traitement est très décevant (113, 124, 111). Selon le tableau n° 32, le taux de décès par métastase arrive à 100% des cas dans la majorité des séries.

Tableau n°32: Revue des taux de décès causé par les métastases.

Auteurs	NB métastase	NB de décès	Taux (décès/méta.) en %
ROWELL (124)	01	01	100
KEELAN (71)	02	02	100
DE ROOS (36)	04	04	100
HAWKINS (56)	08	07	87.5
ABDALLA (1)	10	10	100
SOTHERAN (136)	01	01	100
BENHASSOUNA (12)	08	07	87.5

Les rémissions obtenues ne sont que partielles, et le décès survient généralement en moins de 24 mois après l'apparition de la métastase (12).

Les facteurs de mauvais pronostic qui engendreraient le décès sont difficiles à préciser.

PALKO (112) a remarqué qu'un âge au-delà de 60 ans, une taille tumorale dépassant les 5cm, des marges infiltrantes, un « stromal overgrowth » marqué, une nécrose tumorale et/ou une fraction de cellules en phase S supérieure à 5% sont souvent associés à une diminution de la survie après la métastase. Plusieurs auteurs (5, 31, 36, 56, 58, 108, 120) ont trouvé que le décès par métastases était corrélé au grade histologique, à la taille tumorale et au « stromal overgrowth » mais pas à l'âge de la patiente ni au type de traitement initial.

En conclusion

Les métastases des TP sont rares et concernent surtout les variétés malignes. Elles sont en premier lieu pulmonaires. Les facteurs qui sont déterminants dans la survenue des métastases selon la majorité des auteurs sont : un stromal overgrowth accentué et/ou des limites tumorales infiltrantes. Leur traitement fait appel essentiellement à la chimiothérapie et ou à la radiothérapie. Cependant, ce traitement reste assez décevant et leur pronostic assez sombre puisqu'elles sont létales dans 80 à 100% des cas.

Nous n'avons relevé aucune métastase dans notre série, sachant que la durée de notre suivie était très limitée, ce qui ne nous permet pas de faire une comparaison significative avec les autres études. On s'est contenté donc d'une étude théorique des différentes séries disponibles.

4. Rôle de la biologie moléculaire

Plusieurs études en biologie moléculaire sont en cours à la recherche de marqueurs biologiques qui peuvent prédire l'évolution des TP. L'activité proliférative utilisant le MIB-1 et la fraction de cellules en phase S (109, 163), la densité microvasculaire (151), le CD34 et la positivité stromale du facteur XIIIa (135), sont potentiellement utiles.

La P53 est peut être le plus étudié, et quelques auteurs (43, 77, 101, 109, 152) suggèrent qu'il peut être de valeur pronostique tandis que son utilité pronostic n'a pas été affirmée par d'autres auteurs (43, 152).

Des travaux récents ont trouvé que la surexpression stromale du c-myc et du c-kit était associé aux TP malignes (128).

5. Guérison définitive et survie générale

Les TP évoluent en général vers la guérison complète après un traitement approprié. Selon les différentes séries. La survie à 5 ans variait de 73.4 à 100% (1, 102) et le taux de décès arrivait jusqu'à 32% (5) (voir tableau n°33).

Dans notre série, nous n'avons noté aucun décès parmi les patientes dont le suivi à été précisé et la guérison totale (jusqu'à terme de surveillance) a été l'apanage de 3 patientes parmi les 8 patientes suivies.

Tableau n°33: Revue des taux des décès et la survie à 5ans des TP dans la littérature.

Auteurs	NB de cas	NB de décès	Taux de décès en %	Survie à 5 ans en %
ROWELL (122)	18	1	5.5	94.5
KEELAN (71)	60	2	3.3	96.7
De ROOS (36)	38	4	10	90
MOFFAT (102)	32	0	0	100
ABDALLA (1)	79	10	12.6	73.4
BENHASSOUNA (12)	106	--	--	86.5
REINFUSS (120)	170	--	--	82.9
McDONALD (89)	821	157	19.12	84
ASOGLU (5)	50	16	32	75
Notre série	40	NP	NP	NP

Conclusion

La tumeur phyllode du sein est une tumeur fibroépithéliale généralement bénigne, mais dont le profil évolutif particulier, se distingue par une forte tendance à la récurrence locale et à moindre degré à la métastase, faisant d'elle une entité clinique bien distincte au sein de la pathologie tumorale mammaire.

Devant toute tumeur mammaire d'allure bénigne présentant au cours de son évolution des signes cliniques, radiologiques et cytologiques inhabituels, il faut avoir la hantise de la TP.

Par ailleurs, la multiplicité des systèmes de grading et l'absence de critères pronostics valables pour prédire le comportement de la tumeur, posent un problème de prise en charge adéquate et efficace.

Mais en règle générale, la tumeur phyllode reste une tumeur rare, bénigne dans la majorité des cas, qu'un traitement chirurgical correct suffit pour un bon contrôle local.

Résumés

RESUME

Notre étude rétrospective a porté sur 40 cas de tumeurs phyllodes du sein colligés dans le service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech, durant une période de 6 ans allant de Janvier 2002 à Décembre 2008. L'âge de nos patientes était compris entre 16 et 47 ans, avec une moyenne de 30,7 ans. La principale manifestation clinique était un nodule mammaire unilatéral mesurant entre 2 et 35 cm de diamètre (7.4 cm en moyenne) et qui était rarement accompagné de signes inflammatoires locaux ou de modifications des téguments en regard. Les explorations paracliniques préopératoires avaient suspecté le diagnostic de TP dans 12,5% des cas au niveau mammographique, et dans 9% des cas au niveau de l'échographie mammaire. L'examen anatomopathologique a permis de classer les tumeurs de notre série en : 75% de TP de grade 1 ; 12,5% de TP de grade 2 et 12,5% de TP de grade 3. Sur le plan thérapeutique, toutes nos patientes ont bénéficié d'une résection chirurgicale pour leurs tumeurs : en effet, nous avons pratiqué 34 tumorectomies simples (85%), 2 tumorectomies larges (5%) et 4 mastectomies totales (10%) dont 3 cas ont été associées à un curage ganglionnaire axillaire. Un traitement adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie) a été nécessaire dans 3 cas de TP de grade 3. L'évolution de nos malades était marquée par l'avènement de 4 récurrences locales (10% des cas), dont 3 ont rechuté une seconde fois. Nous avons remarqué que les récurrences étaient survenues dans tous les grades tumoraux, et que la récurrence tumorale apparaissait aussi bien après une tumorectomie qu'après une mastectomie totale. Nous n'avons relevé aucune métastase à distance ni aucun décès jusqu'à terme de surveillance.

La meilleure prise en charge de cette tumeur reste la résection chirurgicale adéquate, en insistant sur la nécessité de la surveillance car le risque de récurrence est toujours présent.

ABSTRACT

Our retrospective study is about 40 cases of phyllodes tumors of the breast collected at the department of pathology of the university hospital Mohammed VI in Marrakech, for a period of 6 years from January 2002 to December 2008. The age of our patients was between 16 and 47 years with an average of 30,7 years. The main clinical manifestation was a unilateral breast lump measuring between 2 and 35 cm in diameter (7.4 cm on average) and rarely accompanied by local inflammatory signs or changes in skin next. Preoperative paraclinical explorations had suspected the diagnosis of TP in 12,5% of cases with regard to mammography, and 9% for breast ultrasound. The pathological examination was used to classify tumors in our series: 75% of TP grade 1, 12,5% of TP in grade 2 and 12,5% of TP in grade 3. On the therapeutic use, all our patients received surgical resection for their tumors: indeed, we practiced 34 simple lumpectomy (85%), 2 large lumpectomy (5%) and 4 total mastectomy (10%) including 3 cases been associated with axillary lymph node. Adjuvant treatment (chemotherapy, radiotherapy) was necessary in 3 cases of TP grade 3. The evolution of our patients was marked by the advent of 4 local recurrences (10% of cases), of which 3 have relapsed a second time. We noticed that relapses occurred in all tumor grades, and as the tumoral repetition appeared as well after a lumpectomy as after a total mastectomy. There was no distant metastasis and no deaths until the end of monitoring.

The improved management of this tumor remains adequate surgical resection, emphasizing the need for surveillance as the risk of recurrence is always present.

ملخص

تشمل دراستنا على 40 حالة أورام ورقية الشكل للثدي مسجلة بقسم التشريح المرضي للمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش, خلال فترة 6 سنوات ممتدة من يناير 2002 إلى دجنبر 2008. يتراوح سن المريضات بين 16 و 47 سنة, بمتوسط عمر قدره 30,7 سنة. أهم المظاهر السريرية الأساسية هي كتلة ثديية أحادية الجانب, بقطر يتراوح ما بين 2 و 35 سم (7.4 سم في المتوسط) و نادرا ما كانت مصحوبة بالتهابات محلية أو بتغيرات جلدية مجاورة. إن التقصيات خارج السريرية قبل الجراحة رجحت التشخيص في 12,5% من الحالات فيما يخص تصوير الثدي, و 9% بالنسبة للتصوير بالموجات فوق الصوتية للثدي. أما الفحص التشريحي المرضي, فقد سمح بترتيب الأورام في سلسلتنا إلى: 75% من الدرجة الأولى, و 12,5% من الدرجة الثانية, و 12,5% من الدرجة الثالثة. على المستوى العلاجي فإن مرضانا خضعوا للاستئصال الجراحي. بالفعل فقد قمنا ب 34 استئصلا ورميا بسيطا, و استئصاليين واسعين, و 4 استئصالات تامة للثدي مرتبطة في 3 حالات بكشط عقدي إبطي, في حين احتاجت 3 حالات ورم ورقية الشكل من الدرجة الثالثة إلى علاج مساعد(علاج كيميائي, علاج إشعاعي). كما اتسم التطور لدى مرضانا بحدوث 4 انتكاسات محلية, منها 3 انتكاسات عاودت الظهور. لقد لاحظنا أن الانتكاسات حدثت في جميع الدرجات الورمية و أنها ظهرت بعد استئصال الورم أو بعد استئصال الثدي بأكمله. لم نسجل أية نقيلة عن بعد ولا أية حالة وفاة إلى حدود مدة التتبع.

تكمن المعالجة الجيدة لهذا الورم في الاستئصال الجراحي الملائم, مع التأكيد على ضرورة المراقبة لأن خطر الانتكاسة يبقى واردا.

Bibliographie

1- ABDALLA H.M. and SAKR M.A.

Predictive Factors of Local Recurrence and Survival Following Primary Surgical Treatment of Phyllodes Tumors of the Breast.

Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2006 June; Vol. 18, No. 2: 125-133.

2- ABEMAYOR E., NAST CC., KESSLER DJ.

Cystosarcoma phyllodes metastatic to the mandible.

J Surg Oncol 1988; 39:235-240.

3- ALLEN R., NIXON D., YORK M., COLMAN J.

Successful chemotherapy for cystosarcoma phyllodes in a young woman.

Arch Intern Med. 1985 Jun; 145 (6): 1127-1128.

4- AMICE J.

La glande mammaire

PCEM. Histologie spéciale. 2008.

Disponible

sur

http://moodle.univ-brest.fr/medecine/public/sites/Serveur_2008/Histologie/Histo_spe/Arepro_s_V05_Poly.pdf

(consulté le 07.08.2008)

5- ASOGLU O., UGURLU M.M., BLANCHARD K., GRANT C.S.

Risk Factors for Recurrence and Death After Primary Surgical Treatment of Malignant Phyllodes Tumors.

Annals of Surgical Oncology 2004; 11(11):1011-1017.

6- AUGUST D.A., KEARNEY T.

Cystosarcoma phyllodes: mastectomy, lumpectomy, or lumpectomy plus irradiation.

Surg Oncol. 2000; 9(2): 49-52.

7- AZZOPARDI JG.

Sarcoma in the breast.

Benningron J (ed). Problems in Breast Pathology.

Major Problems in Pathology. 1979; Vol 11, WB Saunders Co. Philadelphia, pp 335-359.

8- BARTH RJ.

Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors.

Breast Cancer Res Treat. 1999; 57:291-5.

9- BASSLER R., HEYWANG-KOBRUNNER S.H., SCHREER I.

Imagerie diagnostique du sein: Mammographie, échographie, IRM, techniques interventionnelles.

2^{ème} édition : 355 ; 2007.

10- BARTOLI C., ZURRIDA S., VERONESI P., BONO A., CHIESA F.

Small sized phyllodes tumor of the breast.

Eur J Surg Oncol.1990 Jun; 16 (3): 215-219.

11-BELKACEMI Y., BOUSQUET G., HUGOMARSIGLIA, RAYCOQUARD I. et al.

PHYLLODES TUMOR OF THE BREAST.

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2008; Vol. 70, No. 2, pp: 492-500.

12-BEN HASSOUNA J., TARAK DAMAK T., GAMOUDI A. et al.

Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients

The American Journal of Surgery. 2006 ; 192: 141-147.

13-BENNETT I.C., KHAN A., DE FREITAS R., CHAUDARY M.A.

Phyllodes tumours : a clinicopathological review of 30 cases.

Aust N Z J Surg.1992 Aug; 62 (8): 628-633.

14-BENTOURKI Z.

Les tumeurs phyllodes du sein (À propos de 41 cas).

Thèse de médecine, Casa ; 1994, n°55.

15-BHATTARAI S., KAPILA K., VERMA K.

Phyllodes tumor of the breast : a cytohistologic study of 80 cases.

Acta Cytol. 2000 ; 44: 790-796.

16-BLANCKAERT D., LECOURT Q., LOEUILLE G.A., SIX J.

Tumeur phyllode du sein chez une enfant de 11 ans.

Pediatrie 1988; 43 (5): 405-408.

17-BLICHERT-TOFT M, HANSEN JP, HANSEN OH, et al.

Clinical course of cystosarcoma phyllodes related to histologic appearance.

Surg Gynecol Obstet. 1975; 140:929-932.

18-BROCHARD-LE-DOUARIN L.A., LABOISSE C., POTET F., SENEZ J.

Tumeur phyllode associée à un carcinome lobulaire in situ (A propos d'un cas).

Rev Fr Gynecol Obstet. 1989 Jan ; 84 (1) : 41-43.

19-BUCHANAN E.B.

Cystosarcoma phyllodes and its surgical management.
Am Surg.1995 Apr; 61 (4): 350-355.

20-BUCHBERGER W., STRASSER K., HEIM K., MULLER E.

Phyllodes tumor: finding on mammography, onography, and aspiration cytology in 10 cases.
AJR Am J Roentgenol. 1991 Oct; 157 (4): 715-719.

21-CABARET V., DELOBELLE-DEROIDE A., VILAIN M.O.

Les tumeurs phyllodes.
Arch Anat Cytol Pathol.1985; 43(1-2) : 59-72.

22-CHANEY A.W., POLLACK A., McNEESE M.D., ZAGARS G.K.

Adjuvant radiotherapy for phyllodes tumor of breast.
Radiat Oncol Investig.1998; 6 (6): 264-267.

23- CHANEY A.W., POLLACK A., McNEESE M.D., ZAGARS G.K.

Primary Treatment of Cystosarcoma Phyllodes of the Breast.
CANCER 2000 October; 89 (7): 1502-11.

24-CHAO TC., LO YF., CHEN SC., CHEN MF.

Phyllodes tumors of the breast.
Eur Radiol.2003; 13: 88-93.

25-CHENG S.P., CHANG Y.C., LIU T.P. et al.

Phyllodes Tumor of the Breast: The Challenge Persists.
World J Surg.2006; 30: 1414-1421.

26-CHEVREL J.P., BOSSY J., BONNEL F.

Anatomie clinique 2 : le tronc.
1994 :255-9.

27-CHUA C.L., THOMAS A.

Cystosarcoma phyllodes tumors.
Surg Gynecol Obstet. 1988 Apr ;166 (4): 302-306.

28-CHUA C.L., THOMAS A.

Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options.
Surgery. 1989 Feb; 105 (2Pt 1): 141-147.

29–CHU J.S., CHANG K.J., LEE W.J., HSU H.C.

Clinicopathologic study of phyllodes tumor of the breast.
J Formos Med Assoc. 1995 May; 94 (5): 238–242.

30–CIATTO S., BONARDI R., CATALIOTTI L., CARDONA G.

Phyllodes tumor of the breast: a multicenter series of 59 cases. Coordinating center and writing committee of FONCAM (National Task Force for Breast Cancer), Italy.
Eur J Surg Oncol. 1992 Dec ;18 (6): 545–549.

31–COHN–CEDERMARK G., RUTQVIST L.E., ROSENDAHL I.

Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients.
Cancer. 1991 Nov; 168 (9): 2017–2022.

32–COLLINSON F.J., BILON A.M., KEFFORD R.F.

Hypertrophie osteoarthropathy from pulmonary metastatic phyllodes tumor of the breast.
MJA. 2004 Sep ; 185(5).

33–CONTESSO G., GENIN J., LASSER P.

Tumeurs phyllodes du sein.
Rev Prat.1978; 28:1031–7.

34–COSMACINI P., ZURRIDA S., Veronesi P., et al.

Phyllode tumor of the breast: mammographic experience in 99 cases.
Eur J Radiol. 1992;15:11–4.

35–DELAMARCH P., DUFOUR M., MULTON F.

Anatomie, physiologie, biomécanique en STAPS.
2002, P:207.

36–DE ROOS W.K., KAYE P., DENT D.M.

Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast.
Br J Surg. 1999 Mar ; 86 (3): 396–399.

37–DIETRICH C.U., PANDIS N., BARDI G., TEIXEIRA M.R.

Karyotypic changes in phyllodes tumors of the breast.
Cancer Genet Cytogenet. 1994 Dec; 78 (2): 200–206.

38–EICH P.D., DIEDERICH S., EICH H.T., MICKE O., WAGNER W.

Diagnostic radiation oncology: malignant cystosarcoma phyllodes.
Strahlenther onkol. 2000 Apr; 176 (4): 192–195.

39-EL-NAGGAR A.K., RO J.Y., McLEMORE D., GARNSY L.

DNA content and proliferative activity of cystosarcoma phyllodes of the breast. Potential prognostic significance.

Am J Clin Pathol. 1990;93 (4): 480-485.

40-ESPOSITO N.N., MOHAN D., BRUFSSKY A., KAPALI M., DABBS D.J. et al

Phyllodes Tumor A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 30 Cases.

Arch Pathol Lab Med. 2006 October; 130: 1516-1521.

41-FARACI R.P., SCHOUR L.

Radical treatment of recurrent cytosarcoma phyllodes.

Ann Surg. 1974; 180:796-8.

42-FARRIA D.M., GORCZYCA D.P., BARSKY S.H.

Bening Phyllodes Tumor of the breast: MR Imaging Features.

AJR. 1996;167:187-9.

43-FEAKINS R.M., MULCAHY H.E., NICKOLS C.D., WELLS C.A.

P53 expression in phyllodes tumours is associated with histological features of malignancy but does not predict outcome.

Histopathology 1999 Aug ; 35 (2): 162-169.

44-FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER.

Cancers du sein infiltrants non métastatiques.

2^{ème} édition, 101 ; 1996.

45-FOU A., SCHNABEL F.R., HAMELE-BENA D., et al.

Long-term outcomes of malignant phyllodes tumors patients: an institutional experience

The American Journal of Surgery 2006; 192: 492-495.

46-FOXCROFT L.M., EVANS E.B., PORTER A.J.

Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: A study of 84 cases.

The Breast 2007; 16:27-37.

47-GATALICA Z., FINKELSTEIN S., LUCIO E., TAWFIK O., PALAZZO J., HIGHTOWER B.

P53 protein expression and gene mutation in phyllodes tumours of the breast.

Pathol Res Pract. 2001; 197:183-7.

48- GEISLER D.P., BOYLE M.J., K F MALNAR K.F., MCGEE J.M., et al

Phyllodes tumors of the breast: A review of 32 cases / Discussion
The American Surgeon 2000 Apr; 66(4): 360-366.

49-GIANI C., D4AMORE E., DELARUE J.C., MOURIESSE H.

Estrogen and progesterone receptors in benign breast tumors and lesions: relationship with histological and cytological features.
Int J Cancer. 1986 Jan; 37 (1): 7-10.

50-GRIMES M.M. et al

Cystosarcoma phyllodes of the breast : histologic features, follow cytometric analysis, and clinical correlations.
Mod Pathol. 1992 may; 5 (3): 232-239.

51-GRIMES M.M., LATTES R., JARETZKI A.

Cystosarcoma phyllodes. Report of an unusual case, with death due to intraneural extension to the central nervous system.
Cancer 1985 Oct 1; 56 (7): 1691-1695.

52-GUILLAUME M.C.

Embryologie et développement du sein. 1998

Disponible sur <http://www.med.univ-rennes1.fr/cerf/edicerf/immam/rennes/006.html>
(consulté le 15.07.2008).

53-HAJDU SJ., ESPINOSA MH., ROBBINS GF.

Recurrent cystosarcoma phyllodes: a clinico-pathologic study of 32 cases.
Cancer 1976 ;38:1402-6.

54-HART J., LAYFIELD LJ., TRUMBULL WE., et al.

Practical aspects in the diagnosis and management of cystosarcoma phyllodes.
Arch Surg. 1988 Sep;123 (9):1079-1083.

55-HART W., BAUER R., OBERMAN H.

Cystosarcoma phyllodes: A clinicopathologic study of twenty-six hypercellular periductal stromal tumors of the breast.
Am J Clin Pathol. 1978; 70:211-216.

56-HAWKINS R.E., SCHOFIELD J.B., FISHER C., WILTSHAW E.

The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes.
Cancer 1992 Jan; 69 (1): 141-147.

57–HEYWANG., KABRUNNER S.H.

Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast.
Invest.Radiol. 1994 ;29: 94–104.

58–HINES J.R., MURAD T.M., BEAL J.M.

Prognostic indicators in cystosarcoma phyllodes.
Am J Surg. 1987 Mar; 153 (3): 276–280.

59–HLAVIN M.L., KAMINSKI H.J., COHEN M., ABDUL-KARIM F.W.

Central nervous system complications of cystosarcoma phyllodes.
Cancer 1993 Jul; 72 (1): 126–130.

60–HOLTHOUSE D.J., SMITH P.A., NAUNTON-MORGAN R., MINCHIN D.

Cystosarcoma phyllodes: the western Australian experience.
Aust N Z J Surg. 1999 Sep; 69 (9): 635–638.

61–HOPKINS ML, MCGOWAN TS, RAWLING G.

Phyllodes tumor of the breast: a report of 14 cases.
J Surg Oncol. 1994;56:108–12.

62–ISOTALO P.A., GEORGE R.L., WALKER R., SENGUPTA S.K.

Malignant Phyllodes Tumor With Liposarcomatous Differentiation.
Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2005 Mar; 129 (3): 42.

63–JACKLIN R.K., RIDOWAY P.F., ZIPRIN P., HEALY V., HADJIMINAS D. and DARZI A.

Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast.
J. Clin. Pathol. 2006; 59: 454–459.

64–JAYARAM G., STHANESHWAR P.

Fine-needle aspiration cytology of phyllodes tumors.
Diagn Cytopathol. 2002;26:222–7.

65–JOHANSON L., BALLDIN G.

Malignant cystosarcoma phyllodes in a man treated with polyestradiol phosphate. Case report.

Acta Chir Scand. 1986 Dec; 152: 781–785.

66–JOHNSON M.H., EVERITT B.J.

Reproduction,
2001:235.

67–KAHAN Z., TOSZEGI A.M., SZARVAS F., GAIZER G., BARADNAY G.

Recurrent phyllodes tumor in a man.

Pathol Res Pract. 1997 ; 193 (9): 653–658.

68–KANOUNI L., JALIL A., SAÄDI I., SIFAT H. et al.

Prise en charge des tumeurs phyllodes du sein à l'Institut national d'oncologie de Rabat. MAROC.

Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2004; 32 : 293–301.

69–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.

Eur J Surg Oncol. 2001 ;27:723–30.

70–KARIO K., MAEDA S., MIZUNO Y., MAKINO Y., TANKAWA H.

Phyllodes tumor of the breast: a clinicopathologic study of 34 cases.

J Surg Oncol. 1990 Sep; 45 (1): 46–51.

71–KEELAN P.A., MYERS J.L., WOLD L.E., KATZMANN J.A., GIBNEY D.J.

Phyllodes tumor: clinicopathologic review of 60 patients and flow cytometric analysis in 30 patients.

Hum Pathol. 1992 Sept; 23 (9): 1048–1054.

72–KESSINGER A., FOLEY JF., LEMON HM., MILLER DM.

Metastatic cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature.

J Surg Oncol 1972; 4: 131–47.

73–KLEER C.G., GIORDANO T.J., BRAUN T., OBERMAN H.A.

Pathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features of Benign and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast.

The United States and Canadian Academy of Pathology 2001; 14 (3): 185.

74–KOCOVA L., SKALOVA A., FAKAN F., ROUSAROVA M.

PHYLLODES tumour of the breast: immunohistochemical study of 37 tumours using MIB1 antibody.

Pathol Res Pract. 1998; 194 (2): 97–104.

75–KRACHT J., SAPINO A., BUSSOLATI G.

Malignant phyllodes tumor of breast with lung metastases mimicking the primary.

Am J Surg Pathol. 1998 Oct; 22 (10): 1284–1290.

76-KRISHNAMURTHY S., ASHFAQ R., HYUNG Ju C. SHIN, SNEIGE N.

Distinction of Phyllodes Tumor from Fibroadenoma A Reappraisal of an Old Problem
CANCER CYTOPATHOLOGY 2000; 90: 342-349.

77-KUENEN-BOUMEESTER V., HENZEN-LOGMANS S.C., TIMMERMANS M.M.

Altered expression of p53 and its regulated proteins in phyllodes tumours of the breast.
J Pathol. 1999 Oct; 189 (2): 169-175.

78-LAE M., VINCENT-SALOMON A., SAVIGONI A., HUON I., FRENEAUX P.

Phyllodes tumors of the breast segregate in two groups according to genetic criteria.
Modern Pathology 2007; 20: 435-444.

79-LANG B.A., VERMOUSEK I., SIMICKOVA M., CERNOCH M.

Phyllode breast tumors and three steroid hormone receptors.
Neoplasma 1997 ; 44 (1): 53-57.

80-LANSAC J., LECONTE P., MARRET H.

Gynécologie.
7^{ème} édition: 2007. p : 234-6.

81-PONS J.Y.

Abrégé de Sénologie.
1985.

82-LENHARD M.S., STEFFEN KAHLERT S., HIMSL I., DITSCH N., et al.

Phyllodes tumour of the breast: Clinical follow-up of 33 cases of this rare disease.
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2007.

83-LESTER J.

Stout A: Cystosarcoma phyllodes.
Cancer 1954; 7:335-353.

84-LEVEQUE J., WATTIER E., PAUMIER V., MOQUET P.Y., KERISIT J., GRALL J.Y.

Tumeurs phyllodes de l'adolescente: intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire.
J. Le Sein, Paris, (Ed. Masson), 1996 ; 6 (1) : 33-36.

85-LEWKO W.M., VAGHMAR R., MALECKAR J.R., HUSSEINI S.

Cultured breast cystosarcoma phyllodes cells and applications to patient therapy.
Breast Cancer Res Treat. 1990 Dec; 17 (2): 131-138.

86-LIBERMAN L., BONACCIO R., HAMELE-BENA I., et al.

Benign and Malignant Phyllodes Tumors: Mammographic and Sonographic Findings'
Radiology 1996 Jan; 198 (1):121-124.

87-LIFSHITZ O.H., WHITMAN G.J., SAHIN A.A., YANG W.T.

Phyllodes Tumor of the Breast.
AJR. 2003 February ;180.

88-LINDQUIST K., VAN HEERDEN J., WEILAND L., et al

Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes.
Am J Surg. 1982; 144:341-343.

89-MACDONALD O.K., LEE C.M., TWARD J.D., MD, CHAPPEL C.D., GAFFINEY D.K.

Malignant Phyllodes Tumor of the Female Breast.
Cancer 2006; 107:2127-33.

90-MADJAR H, SAUERBREI W, PROMPELER HJ, WOLFARTH R, GUFLER H.

Color Doppler and duplex flow analysis for classification of breast lesions.
Gynecol Oncol. 1997 ; 64: 392-403.

91-MALARD Y., de LARA C.T., MACGROGAN G., BUSSIERES E., AVRIL A. et al.

Sarcomes primitifs du sein À propos d'une série rétrospective de 42 cas traités à l'Institut Bergonié sur une période de 32 ans
J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2004; 33 : 589-599.

92-MANGI A.A., SMITH B.L., GADD M.A. et al.

Surgical management of phyllodes tumors.
Arch Surg. 1999; 134: 473-487.

93-MATAR N., SOUMANI A, NOUN M, CHRAIBI T., HIMMI A., EL MANSOURI A., ADERDOUR M., BEKKAY M.

Tumeurs phyllodes du sein. A propos de 41 cas
J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1997; 26 : 32-36.

94-MATHEIN C., GAIRARD B., RENAUD R., BRETTE J.P.

Examen clinique des seins: sein normal, lésions bénignes et frontières.
Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), gynécologie 1997; 810-E-10.

95-MCDIVITT R., URBAN J., FAT-ROW J.

Cystosarcoma phyllodes.
Johns Hopkins Med J. 1967 ; 120:33-45.

96-McGREGOR G.I., KNOWLING M.A., ESTE F.A.

Sarcoma and cystosarcoma phyllodes tumors of the breast: a retrospective review of 58 cases.

Am J Surg. 1994 May ; 167 (5): 477-480.

97-MENESES A., MOHAR A., de la GARZA-SALAZAR J., RAMIREZ-UGALDE T.

Prognostic factors on 45 cases of phyllodes tumors.

J Exp Clin Cancer Res. 2000 Mar ; 19 (1): 69-73.

98-MICCOLI P., IACCONI P., RONCELLA M., CECCHINI G.

Les tumeurs phyllodes du sein.

Acta Chir Belg. 1985 Mar-Apr ; 85 (2) : 128-132.

99-MICHAUD P., CHAVE B, LEMAIRE B., MAITRE F., TESCEH M.

Les tumeurs phyllodes du sein.

Rev Fr Gynecol Obstet. 1989 Dec; 84(12) : 924-949.

100-MICHELU J., LEVY L.

Echographie du sein diagnostique et interventionnelle.

2002. p:50.

101-MILLER E.K., BRETOV J., MARR P., SARRIS M., CLARKE R.A.

Malignant phyllodes tumours of the breast display increased stromal p53 protein expression.

Histopathology 1999 Jun; 34 (6): 491-496.

102-MOFFAT C.J., PINDER SE., DIXON AR., ELSTON CW., BLAMEY RW., ELLIS IO.

A clinicopathological review of thirty-two cases.

Histopathology 1995; 27(3): 205-218.

103-MOKBEL K, GHILCHIK M, PARRIS CN, et al.

Telomerase activity in phyllodes tumours.

Eur J Surg Oncol. 1999; 25:352-5.

104-MOLLIT D.L., GOLLADAY E.S., GLOSTER E.S., JIMENEZ J.F.

Cystosarcoma phyllodes in the adolescent female.

J Pediatr Surg. 1987 Oct; 22 (10): 907-910.

105-MOORE K.L., DALLEY A.F., BEAUTHIER J.P.

Anatomie médicale. Aspects fondamentaux et applications cliniques.

2001. p: 74-5.

106–MORIMOTO T., TANAKA T., KOMAKI K., SASA M., MONDEN Y.

The coexistence of lobular carcinoma in a fibroadenoma with a malignant phyllodes tumor in the opposite breast: report of a case.

Surg Today. 1993 ; 23 (7): 656–660.

107–MRABET A.

Les tumeurs phyllodes du sein (à propos de 23 cas).

Thèse de médecine, RABAT; 2001, n°2.

108–MURAD T.M., HINES J.R., BEAL J., BAUER K.

Histopathological and clinical correlations of cystosarcoma phyllodes.

Arch Pathol Lab Med, 112 (7): 752–756, 1988 Jul.

109–NIEZABITOWSKI A., LACKOWSKA B., RYS J. et al.

Prognostic evaluation of proliferative activity and DNA content in the phyllodes tumor of the breast: immunohistochemical and flow cytometric study of 118 cases.

Breast Cancer Res Treat. 2001; 65:77–85.

110–NOMURA M., INOUE Y., FUJITA S., SAKAO J., HIROTA M., SOUDA S., OHSHIMA M.

A Case of Noninvasive Ductal Carcinoma Arising in Malignant Phyllodes Tumor.

Breast Cancer 2006 January; Vol. 13 No. 1.

111–NORRIS H, TAYLOR H

Relationship of histologic features to behaviour of cystosarcoma phyllodes: Analysis of ninety-four cases.

Cancer 1967; 20:2090–2099.

112–PALKO M.J., WANG S.E., SHACKNEY S.E., COTTINGTON E.M.

Flow cytometric S fraction as a predictor of clinical outcome in cystosarcoma phyllodes.

Arch Pathol Lab Med. 1990 Sept; 114 (9): 949–952.

113–PALMER M.L., DE RISI D.C., PELIKAN A., PATEL J., NEMOTO T.

Treatment options and recurrence potential for cystosarcoma phyllodes.

Surg Gynecol Obstet. 1990 Mar; 170 (3): 193–196.

114–PANDEY M., MATHEW A., KATTOOR J., et al.

Malignant phyllodes tumor.

Breast J. 2001; 7:411– 6.

115-PARKER S.J. and HARRIES S.A.

Phyllodes tumours
Postgrad. Med. J. 2001; 77: 428-435.

116-PIERART J., BURMEISTER R., STEINBERG J., SCHAPER J.

Use of thermography in the differential diagnosis of phyllodes tumour.
Br J Surg. 1990 Jul; 77 (7): 783-784.

117-PIETRUSUZKA M., BARNES L.

Cystosarcoma phyllodes >A clinico-pathological analysis of 42 cases.
Cancer 1978; 41: 1974-1983.

118-POWELL C.M., ROSEN P.P.

Adipose differentiation in cystosarcoma phyllodes. A study of 14 cases.
Am J Surg Pathol. 1994 Jul; 18 (7): 720-727.

119-REINFUSS M, MITUS J, SMOLAK K, STELMACH A.

Malignant phyllodes tumours of the breast. A clinical and pathological analysis of 55 cases.
Eur/ Cancer. 1993; 29A:1252-6.

120-REINFUSS M., MITUS J., DUDA K., STELMACH A., RYS J.

The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases.
Cancer 1996 Mar 1; 77 (5): 910-916.

121-RJAN P.B., CRANOR M.L., ROSEN P.P.

Cystosarcoma phyllodes in adolescent girls and young women: a study of 45 patients.
Am J Surg Pathol. 1998 Jan 22 (1): 64-69.

122-ROBERT H.G., BOURY-HEYLER C., PALMER R., COHEN J.

Précis de gynécologie.
Ed. Masson et Cie, Paris : 1974.

123-ROSEN P.P.

Rosen's breast pathology.
Seconde edition; 2001. p: 176-196.

124-ROWELL M.D., PERRY R.R., HSIU J.G., BARRANCO S.C.

Phyllodes tumors.
Am J Surg. 1993 Mar; 165 (3): 376-379.

125-SABBAN F., COLLINET P., J.-P., LUCOT J.-P. et al.

Tumeurs phyllodes du sein À propos de 8 patientes
J Gynecol Obstet Biol Reprod.2005 ; 34 (cahier 1): 252-256.

126-SALVADORI B., CUSUMANO F., DEL BO R., DELLEDONNE V.

Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast.
Cancer 1989 Jun; 63 (12): 2532-2536.

127-SAWYER E.J., HANBY A.M., ELLIS P., LAKHANI S.R., ELLIS I.O.

Molecular analysis of phyllodes tumors reveals distinct changes in the epithelial and stromal components.
Am J Pathol. 2000 Mar; 156 (3): 1093-1098.

128-SAWYER EJ, POULSOM R, HUNT FT, JEFFERY R, ELIA G, ELLIS IO, et al.

Malignant phyllodes tumours show stromal overexpression of c-myc and c-kit.
J Pathol. 2003 ;200:59-64.

129-SCOLYER R.A., McKENZIE P.R., ACHMED D., LEE C.S. Can

Phyllodes tumours of the breast be distinguished from fibroadenomas using fine needle aspiration cytology?
Pathology 2001 Nov; 33(4):437-43.

130-SHABAHANG M, FRANCESCHI D, SUNDARAM M, et al.

Surgical management of primary breast sarcoma.
Am Surg. 2002; 68: 673-677.

131-SHEEN-CHEN S.M., CHOU F.F., CHEN W.J.

Cystosarcoma phyllodes of the breast: a review of clinical, pathological and therapeutic option in 18 cases.
Int Surg. 1991 Apr-Jun; 76 (2): 101-104.

132-SHPITZ B., BOMSTEIN Y., STERNBERG A. et al

Immunoreactivity of p53, Ki-67, and c-erbB-2 in phyllodes tumors of the breast in correlation with clinical and morphologic features.
J Surg Oncol. 2002; 79:86-92.

133-SIGAL-ZAFRANI B., MAC GROGAN G., VINCENT A., ARNOLD L.

Pathologie mammaire (Académie internationale de pathologie).
EPU, pathologie mammaire ; 2004. p : 1-7.

134–SILVER S.A., TAVASSOLI F.A.

Osteosarcomatous différenciation in phyllodes tumors.
Am J Surg Pathol. 1999 Jul; 23 (7): 815–821.

135–SILVERMAN JS, TAMSEN A.

Mammary fibroadenoma and some phyllodes tumour stroma are composed of CD34+ fibroblasts and factor XIIIa+ dendrophages.
Histopathology 1996; 29:411–419.

136–SOTHERAN W., DOMJAN J., JEFFREY M., WISE M.H., PERRY P.M.

Phyllodes tumours of the breast – a retrospective study from 1982–2000 of 50 cases in Portsmouth
Ann R Coll Surg Engl. 2005; 87: 339–344.

137–SOUISSI R.

Les tumeurs phyllodes du sein (A propos de 10 cas).
Thèse de médecine, Casa ;1997, n°272.

138–SOUMAROVA R, SENEKLOVA Z, HOROVA H, et al.

Retrospective analysis of 25 women with malignant cystosarcoma phyllodes— treatment results.
Arch Gynecol Obstet. 2004; 269:278–281.

139– STARTEN E.D., LYNCH G., BOYLE C., WITT T.R., BINES S.D

Malignant cystosarcoma phyllodes.
Am Surg. 1994 ;60: 583–585.

140–STARTEN E.D., LYNCH G., BOYLE C., WITT T.R., BINES S.D

Malignant cystosarcoma phyllodes.
Am Surg. 1994 Aug; 60 (8): 583–585.

141–STEBBING J.f., Nash A.G.

Diagnosis and management of phyllodes tumour of the breast: experience of 33 cases at a rpecialiste centre.
Ann R Coll Surg Engl. 1995 May; 77 (3): 181–184.

142–STOCKDAL A.D., LEADER M.

Phyllodes tumour of the breast: reponse to radiotherapy.
Clin Radiol. 1987 May; 38 (3): 287.

143-TAN P.H.

Galloway Memorial Lecture: Breast Phyllodes Tumours – Morphology and Beyond
Ann Acad Med Singapore. 2005; 34:671–7.

144-TAN P.H., JAYABASKAR T., CHUAH K.L.

Phyllodes Tumors of the Breast: The Role of Pathologic Parameters
Am J Clin Pathol. 2005;123: 529–540.

145-TIBETTS L.M., POISSON M.H., TIBBETS L.L., CUMMINGS F.J.

A human breast stromal sarcoma cell line with features of malignant cystosarcoma phyllodes.

Cancer 1988 Nov; 15 62 (62): 2176–2182.

146-TING L.A., VICTOR W.L., KWONG M F., et al.

Diagnosis of a Metastatic Phyllodes Tumor of the Pancreas using EUS–FNA.JOP.
J Pancreas. 2007 (Online); 8(1):35–38.

147-TREVES N., SUNDERLAND D.

Cystosarcoma phyllodes of the breast: A malignant and a benign tumor. A clinicopathological study of seventy–seven cases.

Cancer 4 1951: 1286–1332.

148-TRISTANT H., BENMUSSA M., BOKOBSA J., ELBAZ P.

Disgnostic mammographique et echographique des opacités et des masses mammaires.
Encycl Med Chir (Elseiver, Paris), Gynécologie ; 1998. 810–G–21.

149-TROJANI M., MAC GROGAN G.

Anatomie pathologique du sein.

Encycl Med Chir (Elseiver, Paris), Gynécologie; 1998. 810–B–10.

150-TSE GM., LUI PC., SCOLYER RA., PUTTI TC., KUNG FY., LAW BK., et al.

Tumour angiogenesis and p53 protein expression in mammary phyllodes tumours.

Mod Pathol. 2003; 16:1007–13.

151-TSE GMK., MA TKF., CHAN KF., et al.

Increased microvessel density in malignant and borderline mammary phyllodes tumours.

Histopathology 2001; 38:567–570.

152-TSE GM, PUTTI TC, KUNG FY, SCOLYER RA, LAW BK, LAU TS, et al.

Increased p53 protein expression in malignant mammary phyllodes tumours.

Mod Pathol. 2002; 15:734–740.

153-TURALBA C.I., EL-MAHDI A.M., LADAGA L.

Fatal metastasique cystosarcoma phyllodes in an adolescentte female: case report and review of treatment approcties.

J Surg Oncol. 1986 Nov; 33 (3): 176-181.

154-UEYAMA Y., ABE Y., OHNISHI Y., SAWA N., HATANAKA H., HANDA A.

In vivo chemosensitivity of human malignant cystosarcoma phyllodes xenografts.

Oncol Rep.2000 Mar; 7 (2): 257-260.

155-URIEV L., MASLOVSY I., VAINSHTEIN P., YOFFE B., BEN-DOR D.

Malignant phyllodes tumor with heterologous liposarcomatous differentiation and tubular adenoma-like epithelial component

Int. J. Med. Sci. 2006; 3(4):130-134.

156-VERA-SEMPERE F., GARCIA-MARTINEZ A.

Malignant Phyllodes Tumor of the Breast with Predominant Chondrosarcomatous D...

Pathology, Research and Practice 2003; 199 (12): 841.

157-VERHAEGHE M.

Tumours phyllodes du sein: benignes, malignes et les autres.

Ed. Masson, Paris, (Maladies du sein) ; 1986. p : 128-132.

158-VOHRHERR H., VORHERR UF., KUTVIRT DM., KEY CR.

Cystosarcoma phyllodes: epidemiology, pathohistology, pathobiology, diagnosis, therapy, and survival.

Arch Gynecol. 1985; 236:173-181.

159-WALRAVENS C., DE GREEF C.

Giant phyllodes tumour of the breast.

Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2007:1-3.

160-WARD R.M., EVANS H.L.

Cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic staudy of 26 cases.

Cancer 1986 Nov ;58 (10): 2282-2289.

161-WAY J.C., CULHAM B.A.

Phyllodes tumour in pregnancy: a case report.

Can J Surg, 41 (5): 407-409, 1998 Oct.

162–WEST TL., WEILAND LH., CLAGETT OT.

Cystosarcoma phyllodes.

Ann Surg. 1971; 173:520–8.

163–WITTE F., HONIG A., MIRECKA J., SCHAUER A.

Cystosarcoma phyllodes of the breast: prognostic significance of proliferation and apoptosis associated genes.

Anticancer Res. 1999 Jul–Aug; 19 (4B): 3355–3359.

164–WOLFSON P., RYBAC BJ., KIM U.

Cystosarcoma phyllodes metastatic to the pancreas.

Am J Gastroenterol. 1978; 70:184–187.

165–WORLD HEALTH ORGANISATION.

Classification of tumors.

IARC Press. Lyon; 2003. p: 100–2.

166–WURDINGER S., HERZOG A.B., FISCHER D.R., MARX C.

Differentiation of Phyllodes Breast Tumors from Fibroadenomas on MRI.

AJR. 2005 November :185.

167–YILMAZ E., SAL S., LEBE B.

Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas.

Acta Radiol. 2002; 43: 34–9.

168–ZAHNER J., BASSLER R.

The rate of mitosis in cystosarcoma phyllodes (phyllodes tumor, WHO) of the breast. An analysis of 47 cases.

Arch Gynecol Obstet. 1989; 246 (3): 153–157.

169–ZISSIS C., APOSTOLIKAS N., KONSTANTINIDOU A., GRINIATSOS J.

The extent of surgery and prognostic of patients with phyllodes tumor of the breast.

Breast Cancer Res Treat. 1998 Apr; 48 (3): 205–210.

170–ZURRIDA S., BARTOLI C., GALIMBERTI V., SQUICCIARINI P.

Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast ?

Eur J Cancer 1992; 28 (2–3): 654–657.



اقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَدْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بَادِلًا وَسَعِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلًا رِعَايَتِي لِلطَّبِيبَةِ الْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالْخَاطِئِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

