LE CAS CLINIQUE DU MOIS
Tumeur phyllode maligne : à propos d'un cas avec composante hétérologue

J. Radermacher (1), O. Burlet (2), R.M. Sylvestre (3), P. Wetz (4), Ph. Delvenne (5)

Résumé : Nous rapportons le cas d'une patiente de 28 ans se plaignant d'une sensation de tension mammaire, évoluant depuis un mois et apparue dans le décours d'un traumatisme. L'échographie démontre une lésion arrondie, hypo-échogène, de 9 cm aux contours nets. Après chirurgie réalisée dans l'hypothèse d'un hématome, l'analyse anatomo-pathologique révèle une tumeur phyllode maligne avec composante hétérologue de type rhabdomyosarcome. Le bilan d'extension ne met en évidence aucune métastase. La patiente a bénéficié d'une mastectomie radicale ainsi que d'une radio-chimiothérapie adjuvante. Les tumeurs phyllodes, qui représentent jusqu'à 1 % des tumeurs mammaires, dont 10-20 % sont de nature maligne, constituent une entité rare avec un comportement différent des autres tumeurs malignes mammaires. Ce cas, dont la présentation est atypique, permet de discuter de la classification et du traitement des tumeurs phyllodes du sein.
Mots-clés : *Tumeur phyllode maligne - Rhabdomyosarcome - Cancer du sein*

Malignant phyllodes tumour : a case report
Summary : A 28 year old woman has suffered over the previous month from a post-traumatic swelling sensation of the left breast. Ultrasonography demonstrates a 9 cm, sharply-cut, rounded, hypo-echogenic lesion. Surgery is performed, with the hypothesis of an haematoma. The pathological analysis of the lesion shows a malignant phyllodes tumour with heterologous rhabdomyosarcomatous features. No metastasis is found. A radical mastectomy is performed and the patient benefits from an adjuvant radio-chemotherapy. Phyllodes tumours represent up to 1 % of all mammary cancers, with 10-20 % of malignant lesions. These tumours behave differently from usual breast cancers. This atypical case, arising in a traumatic context, provides the opportunity to discuss the treatment and classification of phyllodes tumours of the breast.
Keywords : *Malignant phyllodes tumour - Rhabdomyosarcoma - Breast cancer*

Description clinique

Une jeune patiente de 28 ans, sans antécédent personnel ou familial de cancer du sein, consulte pour l'apparition d'une tension mammaire évoluant depuis un mois dans un contexte post-traumatique. A l'examen clinique, le sein gauche présente un volume légèrement augmenté et est diffusément raffermi. La palpation est indolore.

L'échographie démontre une lésion hypo-échogène et discrètement hétérogène, aux contours nets, mesurant 9 cm de grand axe (Figure 1). Le creux axillaire est, quant à lui, sans particularité.

Vu le contexte post-traumatique, une chirurgie de drainage est réalisée dans l'hypothèse d'un hématome enkysté. Au cours de l'intervention, le matériel cureté présente un aspect macroscopique inhabituel. Il s'agit de fragments tissulaires montrant une couleur variant du jaune au brun. Ces fragments sont de consistance caoutchouteuse. Par endroits, un caractère nodulaire et mal délimité est observé.

En microscopie, il s'agit d'une lésion biphasique comportant une composante stromale prédominante (Figure 2A). Cette dernière est constituée d'une matrice fibromyxoïde peuplée de cellules principalement fusiformes. Les noyaux de ces cellules sont parfois monstrueux et démontrent un pléiomorphisme marqué. L'activité mitotique est de 15 mitoses pour dix champs à fort grossissement. Certains foyers prennent une morphologie différente avec présence de cytoplasme plus abondant et éosinophile correspondant à une différenciation rhabdomyoblastique (Figure 2B). La composante épithéliale ne démontre aucune atypie cytonucléaire. En immuno-histochimie, les cellules rhabdoïdes expriment la vimentine, la myogénine et, focalement, l'actine. Le Ki 67 est de 70 %.

Face à ce tableau, le diagnostic de tumeur phyllode maligne avec composante hétérologue de type rhabdomyosarcome est retenu.

Le bilan d'extension ne révèle aucune métastase. Une mastectomie radicale est réalisée et confirme la taille et la nature de la lésion. Les aires ganglionnaires axillaires sont exemptes d'infiltration néoplasique. Aucune mutation TP53 (syndrome de Li-Fraumeni) n'est mise en évidence.

(1) Assistant, (5) Chef de Service, Service d'Anatomie et Cytologie pathologique, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
(2) Assistant, Service de Radiologie, CHR Citadelle de Liège, 4000 Liège, Belgique.
(3) Assistant, Service d'Oncologie, CHR Citadelle de Liège, 4000 Liège, Belgique.
(4) Assistant, Service de Chirurgie, CHR Citadelle de Liège, 4000 Liège, Belgique.

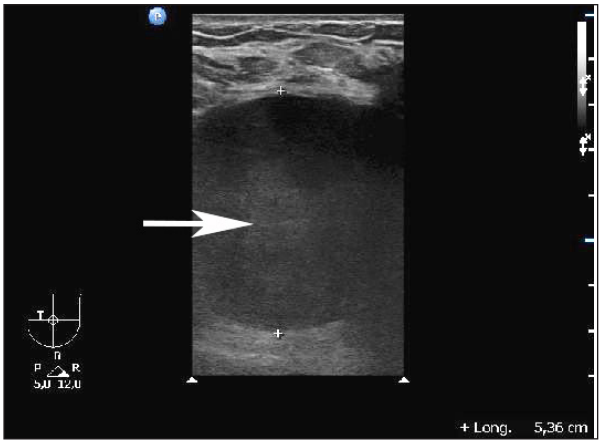


Figure 1. Echographie mammaire montrant une lésion hypo-échogène à bords nets accompagnée d'un renforcement postérieur. Le centre de la lésion est discrètement hétérogène (flèche).

Une chimiothérapie adjuvante par ifosfamide et adriamycine avec protecteur vésical est administrée. Après 6 mois, aucune récidive locale ou métastatique n'est mise en évidence.

L'absence de syndrome de Li-Fraumeni a autorisé également la réalisation d'une radiothérapie.

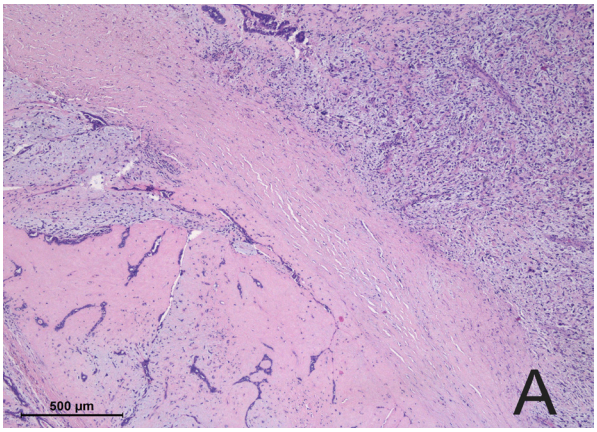
Discussion

Données épidémiologiques

Les tumeurs phyllodes sont des lésions biphasiques (fibro-épithéliales) représentant 0,3-1 % des tumeurs mammaires. Elles sont exceptionnellement rencontrées chez les enfants et les hommes. L'âge d'apparition varie entre 25 ans et 70 ans, avec une moyenne de 52 ans. Il est intéressant de noter que l'âge de survenue est, environ, de 15 à 20 ans plus élevé que celui des fibroadénomes. Certains cas ont été décrits pendant la grossesse avec une croissance rapide. Ces tumeurs sont plus fréquentes, surviennent plus tôt et sont plus souvent malignes dans les populations asiatiques. Leur taille moyenne est de 5 cm, mais certaines peuvent atteindre plus de 30 cm. Elles peuvent rarement être multifocales ou bilatérales. La bilatéralité peut alors être concomitante ou survenir des mois ou des années après (1, 2).

Données cliniques

Les tumeurs phyllodes peuvent être révélées par l'apparition d'une masse à croissance rapide ou dans le cadre d'un dépistage mammaire classique. Elles sont alors généralement non palpées et souvent de plus petite taille. La peau peut montrer une certaine turgescence du réseau veineux, mais reste mobile. L'ulcération cutanée est rare et est, alors, la conséquence d'une ischémie de la peau par tension, plutôt que par infiltration néoplasique (2). Des cas d'hypoglycémie par sécrétion d'Insulin-like Growth Factor II (IGF-II) ont été rapportés (3). Comme autre manifestation rare, on peut noter la possibilité d'un écoulement mamelonnaire sanglant dû à un infarcissement tumoral (2).



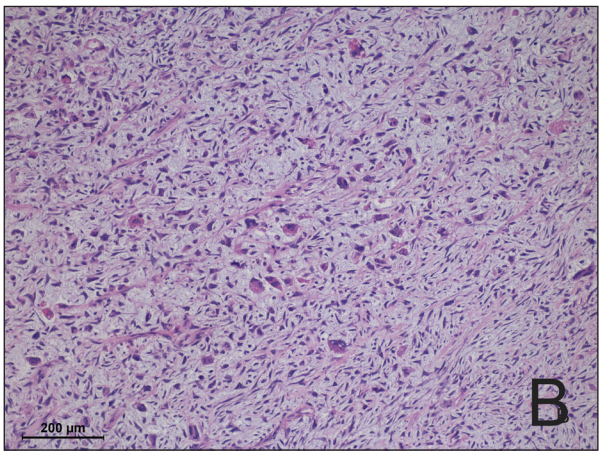


Figure 2. A) Parenchyme mammaire, siège d'une tumeur montrant une double composante, épithéliale (à gauche) et stromale (à droite) (HE 40x); B) Présence de cellules tumorales éosinophiles correspondant à une composante rhabdomyosarcomateuse (HE 200x).

Données radiologiques

A l'imagerie, l'aspect est souvent proche de celui des fibroadénomes avec des bords arrondis et bien délimités. Des calcifications peuvent être présentes, de même que des dilatations kystiques (1, 2). Certaines lésions, comme dans notre cas, peuvent revêtir un caractère homogène et hypo-échogène, alors suggestif d'un hématome.

Tableau I. Classification de l'OMS (2012) des tumeurs fibro-épithéliales du sein (1)

Critères histologiques	Fibroadénome	Tumeur phyllode bénigne	Tumeur phyllode borderline	Tumeur phyllode maligne
Bordure tumorale	bien définie	bien définie	bien définie mais peut être irrégulière	Irrégulière
Cellularité stromale	variable mais inhabituellement cellulaire	cellularité légèrement accrue pouvant être non uniforme ou diffuse	cellularité modérément accrue pouvant être non uniforme ou diffuse	cellularité marquée et diffuse
Atypies stromales	aucune	aucune ou légères	légères ou modérées	marquées
Activité mitotique	nulle ou très faible	< 5 pour 10 champs à fort grossissement (0,196 mm²)	5-9 pour 10 champs à fort grossissement (0,196 mm²)	à partir de 10 pour 10 champs à fort grossissement (0,196 mm²)
Composante hétérologue maligne	aucune	aucune	aucune ou focale	souvent présente

Récidives et métastases

Les ganglions axillaires sont élargis dans 17 % des cas, mais sont, le plus souvent, réactionnels. Ils sont métastatiques dans seulement 2 % des cas. L'infiltration ganglionnaire se fait alors, le plus souvent, par contiguïté. Les récidives locales, parfois multiples, surviennent dans environ 30 % des cas, généralement dans les 2 ans. Les métastases par voie hématogène surviennent dans 10 % des cas et sont communément précédées de récidives locales. Presque tous les sites métastatiques ont été décrits, mais les principaux organes cibles sont les poumons (66 %), le squelette (28 %), le coeur (9,4 %) et le foie (5,6 %). Dans la plupart des cas, la métastase garde les mêmes caractéristiques histologiques que la lésion initiale (1, 2, 4).

Données pathologiques

Selon la classification 2012 de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les tumeurs phyllodes relèvent de la famille des tumeurs fibro-épithéliales, à laquelle appartiennent, notamment, les fibroadénomes et les hamartomes. Elles présentent, de façon pathognomonique, des canaux dilatés et multifoliés (phyllodes). Leur stroma est plus cellularisé que celui des fibroadénomes classiques. Des mitoses et des atypies peuvent être observées au niveau des cellules stromales. Des foyers de métaplasie bénigne ou sarcomateuse incluant des composantes adipeuse, cartilagineuse, osseuse, musculaire lisse et striée ou de type hémangiopéricytome sont décrits. Lorsqu'elles sont sarcomateuses, ces composantes peuvent alors prédominer sur la lésion de base et être potentiellement source d'un diagnostic erroné de sarcome primitif (encore plus rare) en cas d'échantillonnage insuffisant ou biopsique. La notion de prédominance stromale (en anglais «stromal overgrowth») est définie comme l'absence de structure épithéliale dans au moins un champ à faible grossissement. La composante épithéliale est également sujette à des modifications métaplasiques. La présence d'une métaplasie épidermoïde au sein d'une lésion biphasique en biopsie est hautement suggestive d'une tumeur phyllode, en l'absence d'instrumentation antérieure. Il est à noter que tous les grades de carcinome *in situ* et de carcinome infiltrant peuvent survenir (2 % des cas) (1, 2).

Les deux principales classifications des tumeurs phyllodes sont celle de l'OMS 2012 (Tableau I) et celle de l'AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) 4ème série (Tableau II). Elles s'appuient sur des critères histologiques tels que la bordure de la lésion, la cellularité du stroma, les atypies des cellules stromales, la prédominance du stroma, la présence d'une composante hétérologue sarcomateuse ou le compte mitotique. Les métastases sont rares dans les tumeurs phyllodes bénignes. Les

Tableau II. Classification des tumeurs phyllodes selon l'AFIP 4ème série (2)

Critères histologiques	Tumeur phyllode de bas grade	Tumeur phyllode de haut grade
Activité mitotique	< 3 mitoses pour 10 champs à fort grossissement	à partir de 3 mitoses pour 10 champs à fort grossissement
Bordure	refoulante	infiltrante ou refoulante
Atypies stromales	légères à modérées	modérées à sévères
Composante sarcomateuse	absente	présente

tumeurs phyllodes borderline tendent à se comporter comme les lésions bénignes avec un profil de récurrence locale parfois plus fréquent, mais peu de métastases. Les tumeurs phyllodes malignes sont observées dans 10-20 % des cas. Le caractère malin peut porter sur le versant épithélial comme sur le versant conjonctif. Ce dernier prend alors un caractère sarcomateux pouvant être homologue ou hétérologue. La composante hétérologue peut se décliner sous une forme rhabdomyosarcomateuse, ostéosarcomateuse, chondrosarcomateuse ou léiomyosarcomateuse.

Pronostic

Le taux de survie globale est de 90 %. La survie à 5 ans chute à 65 % dans les tumeurs de haut grade. La rémission complète est rare à 10 ans en cas de métastases. Il faut noter qu'aucun critère histologique, seul, ne permet de prédire un pronostic fiable. Il semble que la prédominance stromale soit un critère pronostique péjoratif significatif, particulièrement quand les éléments épithéliaux sont à peine visibles. Une composante hétérologue revêt un mauvais pronostic, de même que la présence de métastases. La récidive locale est fortement conditionnée par la présence de cellules tumorales au niveau des marges de résection chirurgicales. Le Ki67 (index prolifératif) est plus élevé dans les classes malignes et le P53 y est souvent surexprimé, mais aucun marqueur immunohistochimique ne permet de prédire le comportement des tumeurs phyllodes. Aucune mutation génétique n'est reliée significativement à une valeur pronostique.

De façon intéressante, aucune lésion de moins de 4 cm n'a été décrite comme fatale (2).

Traitement

Le traitement de choix consiste en une résection en totalité de la lésion, si possible avec une bordure de tissu mammaire sain. La réalisation d'une tumorectomie en marge saine est équivalente, en termes de survie, à la mastectomie. Cette dernière peut toutefois s'avérer nécessaire en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur. En raison du faible taux d'atteintes ganglionnaires, la dissection du creux axillaire n'est nécessaire qu'en cas d'infiltration histologiquement démontrée. Vu la rareté de la pathologie, peu de données sont disponibles quant à l'attitude à adopter en cas de composante sarcomateuse. Il est, en tout cas, recommandé de proposer une chirurgie en marge saine. Le rôle de la radiothérapie est incertain et encore débattu. Le traitement chirurgical des métastases peut se montrer décourageant. Certaines équipes ont suggéré l'efficacité d'une utilisation combinée de cisplatine, étoposide ou ifosfamide et doxorubicine dans les cas métastatiques. Toutefois, le rôle de la chimiothérapie dans l'arsenal thérapeutique demeure incertain (2, 5).

Conclusion

Cette observation permet de discuter des tumeurs phyllodes qui constituent environ 1 % des tumeurs mammaires, mais qui possèdent un comportement oncologique propre. Le cas décrit dans cet article correspond à une présentation inhabituelle dans un contexte post-traumatique avec une image radiologique trompeuse. La résection chirurgicale complète, sans dissection systématique du creux axillaire, est le traitement de choix.

Bibliographie

1. Tan PH, Tse G, Lee A et al.— Fibroepithelial lesions. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (eds). WHO - *Classification of Tumours of the Breast*. IARC: Lyon, 2012, 142–147.
2. Tavassoli FA, Eusebi V.— *Tumors of mammary gland* (AFIP Atlas of Tumour Pathology. 4th series). ARP, Washington, 2009, 315-334.
3. Pacioles T, Seth R, Orellana C, et al.— Malignant phyllodes tumor of breast presenting with hypoglycemia : a case report and literature review. *Cancer Manag Res*, 2014, **6**, 467-473.
4. Narayanakar RP, Gangaiah DM, Althaf S, et al.— Cystosarcoma phyllodes : Pathological enigma : A retrospective review of 162 cases. *Indian J Cancer*, 2015, **52**, 365-368.
5. Malard Y, Tunon de Lara C, MacGrogan G, et al.— Sarcomes primitifs du sein. A propos d'une série rétrospective de 42 cas traités à l'institut Bergonié sur une période de 32 ans. *J Gynec Obstet Biol Reprod*, 2004, **33**, 589-599.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Radermacher, Service d'Anatomie pathologique, CHU Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. Email : rader_jean@msn.com