



HAL
open science

Tumeur phyllode du sein : facteurs prédictifs de sous-estimation d'un grade supérieur et développement d'un nomogramme

Négar Kalhopour

► To cite this version:

Négar Kalhopour. Tumeur phyllode du sein : facteurs prédictifs de sous-estimation d'un grade supérieur et développement d'un nomogramme . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01740217

HAL Id: dumas-01740217

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01740217v1>

Submitted on 21 Mar 2018

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 132

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Tumeur phyllode du sein : facteurs prédictifs de sous-estimation
d'un grade supérieur et développement d'un nomogramme

Présentée et soutenue publiquement
le 6 septembre 2017

Par

Négar KALHORPOUR
Née le 23 avril 1988 au Chesnay (78)

Dirigée par M. Le Docteur Sofiane Bendifallah, PH

Jury :

M. Le Professeur Émile Daraï, PU-PH..... Président

Mme Le Professeur Nathalie Chabbert-Buffet, PU-PH

M. Le Professeur Vincent Lavoué, PU-PH

Mme Le Docteur Sonia Zilberman, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Table des matières

ABREVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
PARTIE 1 : INTRODUCTION	7
PARTIE 2 : GENERALITES	10
I- Les TPS.....	10
A- Epidémiologie.....	10
B- Caractéristiques anatomopathologiques des TPS.....	11
C- Diagnostic de la pathologie	13
D- Prise en charge thérapeutique	27
II- Prédiction dans la TPS	29
A- Facteurs pronostiques de récurrences et de survie dans les TPS.....	29
B- Synthèse de la littérature : revue des facteurs pronostiques de récurrences de TPS.....	32
PARTIE 3 : OBJECTIF DE LA THESE.....	34
PARTIE 4 : MATERIELS ET METHODES.....	35
I- Description de la cohorte française multicentrique	35
A- Origine des données cliniques	35
B- Nature des données cliniques.....	36
C- Analyses Statistiques.....	37
II- Analyse univariée et sélection des prédicteurs.....	38
A- Analyse univariée et sélection des prédicteurs	38
B- Du modèle multivarié au nomogramme.....	38
C- Validation interne.....	39

PARTIE 5 : RESULTATS	41
I- Description de la cohorte française multicentrique	41
A- Caractéristiques de la population	41
B- Taux de récurrence de la population	48
II- Identification de facteurs prédictifs de sous-estimation	49
A- Analyse univariée et multivariée	49
B- Validation interne.....	50
C- “Optimal Threshold” du modèle de prédiction.....	52
D- Nomogramme de prédiction du risque de sous-estimation.....	57
PARTIE 6 : DISCUSSION.....	58
I- Principaux résultats.....	59
II- Risque de récurrence lié à la sous-estimation et enjeu pronostique	61
III- Facteurs prédictifs de sous-estimation	64
IV- Nomogramme : revue de la littérature.....	67
V- Limites de l’étude.....	68
VI- Intérêt clinique et perspectives cliniques	69
VII- Conclusion.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	74

ABREVIATIONS

TPS : Tumeur Phyllode du Sein

AF : Adénofibrome

AUC : Aire sous la courbe

CNGOF : Collège Nationale des Gynécologues-Obstétriciens Français

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IC : Intervalle de Confiance

NS : Non Significatif

OR : Odds Ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ROC: Receiver Operating characteristic Curve

RR: Risque Relatif

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des TPS selon le grade histologique.....	13
Figure 2 : TPS bénigne volumineuse avec ulcération cutanée	16
Figure 3 : Aspects des TPS en mammographie	18
Figure 4 : Aspects des TPS en échographie	19
Figure 5 : Aspects IRM d'une TPS du sein gauche chez une patiente de 39 ans.....	20
Figure 6 : Aspects histologiques sur échantillons de biopsies d'AF, TPS bénigne et TPS maligne.....	25
Figure 7 : Aspects histologiques des différents degrés de l'hypercellularité stromale	27
Figure 8 : Flow Chart de la cohorte.....	34
Figure 9 : Distribution des patientes selon les centres de recueil des données.....	35
Figure 10 : Répartition des grades de TPS	41
Figure 11 : Diagnostic préopératoire radiologique et histologique des TPS.....	46
Figure 12 : Répartition des récurrences selon le grade initial des TPS	47
Figure 13 : Grade de récurrence des TPS.....	48
Figure 14 : Courbe ROC du modèle	50
Figure 15 : Calibration du nomogramme de prédiction	51
Figure 16 : Courbe cumulative des récurrences.....	53
Figure 17 : Nomogramme.....	57
Figure 18 : Revue de la littérature des autres nomogrammes.....	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des TPS selon les éléments histologiques	12
Tableau 2 : Score de Paddington : éléments évoquant une TPS	23
Tableau 3 : Revue de la littérature des principaux facteurs prédictifs de récurrence	32
Tableau 4 : Principales caractéristiques de la cohorte issue de l'étude multicentrique	42
Tableau 5 : Analyse univariée	54
Tableau 6 : Analyse multivariée.....	56

PARTIE 1 : INTRODUCTION

Les Tumeurs Phyllodes du Sein (TPS) sont des tumeurs bénignes mixtes fibro-épithéliales dont le mécanisme étiopathogénique est mal défini. Le terme phyllode signifie « ressemble à une feuille » en grec ancien, provient des premières descriptions réalisées par Johannes Muller en 1838, sur leur aspect en feuille à la coupe microscopique.

Ce sont des tumeurs rares, représentant moins de 0,5 % de l'ensemble des tumeurs du sein et 2,5% de l'ensemble des tumeurs fibro-épithéliales (1). Elles concernent principalement les femmes dans leur quatrième décennie de vie (35-55 ans en moyenne) (1,2).

Le pic d'incidence des TPS est situé entre 40 et 45 ans (1,2) , soit après celui des adénofibromes (AF) et avant celui des cancers du sein. Ainsi, un continuum étiopathogénique entre les TPS et les AF a été évoqué dès les premières descriptions (3).

Depuis 1981, l'OMS (4) distingue trois catégories de TPS selon les critères suivants : (i) le caractère infiltrant en périphérie, (ii) la cellularité du stroma, (iii) l'index mitotique et (iv) les atypies cellulaires. Deux autres critères ont été proposés et ajoutés par la suite : la prolifération stromale en 1986 avec Ward (5); et la nécrose tumorale en 1991 avec Cohn-Cedermark (6). Actuellement, il est distingué trois grades de TPS : les tumeurs de grade 1 bénignes représentant environ 50 % de l'ensemble des TPS, celles de grade 2 dites borderlines (environ 20%) et celles de grade 3 dites malignes (environ 30%) (1,2,6).

La présentation clinique d'une TPS est celle d'une masse souple, indolore, bien limitée, sans adénopathie axillaire associée, unilatérale le plus souvent, faisant en moyenne de 3 à 5 cm de grand axe et/ou ayant une croissance rapide (1,7).

Les images mammographiques peuvent révéler des opacités homogènes, arrondies ou ovales, hyper ou isodenses, avec des marges régulières ou irrégulières en fonction du grade (1,8). Les images échographiques typiques sont celles de formations ovales hypoéchogènes et homogènes bien limitées dont la distinction avec un adénofibrome est très difficile (8).

L'IRM enfin apparaît peu contributive retrouvant des masses lobulées circonscrites, iso signal en séquence T1 et présentant des septa, avec un hypersignal T2 hétérogène en raison des zones kystisées (9).

La complexité diagnostique clinique et en imagerie impose la réalisation d'examens complémentaires cytologiques et histologiques dont la pertinence diagnostique est largement discutée. En effet, la concordance diagnostique de la cytologie par aspiration est estimée en moyenne à 63 % [32 %-77 %] et est très dépendante de la qualité de l'échantillonnage cytologique et de l'expérience du cytopathologiste (10).

Les biopsies percutanées à visée histologique réalisées sous guidage échographiques sont actuellement la méthode de référence (1,10). L'aspect histologique des TPS est identique à celui des adénofibromes intracaniculaires mais l'activité mitotique anormale du stroma et son hypercellularité permettent de rectifier, lorsque l'échantillon est suffisant, le diagnostic (10).

Ainsi en pratique clinique, il existe très peu de critères robustes reproductibles et largement admis par les différentes sociétés savantes pour poser le diagnostic d'une TPS, la distinguer des autres formes de lésions fibro-épithéliales et estimer son grade de façon précise sans risque de sous-estimation d'une TPS de grade supérieure lors des prélèvements pré opératoires.

En pratique, ce risque de sous-estimation du grade de la TPS soulève de nombreuses questions relatives à la prise en charge de ces lésions. En effet, la différenciation des TPS bénignes, borderlines et malignes en pré opératoire est d'un intérêt majeur pour les indications chirurgicales de tumorectomie, pour le choix des marges d'exérèse et poser les indications de traitement complémentaires en vue de réduire le risque de récurrence. Ce risque varie en fonction du grade de TPS de 15%, 17% et 28 % environ selon les différentes études, en cas de TPS bénignes, borderlines et malignes respectivement (1,11,12) .

Dans ce contexte, nous proposons, dans un premier temps, dans le cadre de ce travail de thèse, de définir des critères reproductibles associés au risque de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur. Dans un second temps, nous développons un outil clinique d'aide à la décision thérapeutique sous la forme d'un nomogramme afin de proposer une stratégie de prise en charge optimale dès la première chirurgie, clé du pronostic local et général. Enfin, nous déclinons une application de cet outil afin de sélectionner une sous population à faible risque de récurrence.

PARTIE 2 : GENERALITES

I- Les TPS

A- Epidémiologie

1- Incidence et mortalité

Les TPS représentent moins de 0,5 % de l'ensemble des tumeurs du sein et 2,5% de l'ensemble des tumeurs fibro-épithéliales (1).

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs fibroépithéliales rares du sein dont l'incidence est très faible de l'ordre de 1/100000 femmes.

Aux États-Unis, les données recueillies par « Cancer Surveillance Program of Los Angeles Country » montrent que l'incidence annuelle des tumeurs phyllodes malignes est de 2,1 par millions de femmes.

2- Pronostic selon le grade de TPS

Le pronostic global des TPS est bon avec 80 % environ de survie sans récurrence à 10 ans tout grade histologique confondue (1,13,14). Leur devenir est imprévisible en l'absence de corrélation nette entre nature histologique et l'évolution clinique, ce qui suggère que toutes les TPS devraient être considérées comme malignes (14).

Le pronostic des TPS est bon avec un risque de récurrence de 10 à 15 %, et pas de risque de récurrence à distance.

Le pronostic des TPS de grade 2 est globalement bon avec 85,3 % de survie sans récurrence à 10 ans, mais la récurrence n'est pas si rare et les métastases ne sont pas si exceptionnelles et de pronostic très péjoratif (1,13,15). Ce taux de récurrence n'atteint que 68 % dans la série de Belkacemi (13) qui est la plus conséquente publiée avec 80 cas de TPS de grade 2 issus de 17 centres de référence en oncologie, situés dans 9 pays différents dont la France. Le taux de survie pour les TPS malignes est de l'ordre de 60 à 80 % à 5 ans (1,13). La récurrence métastatique a été rapportée chez 13 à 40 % des patientes avec un taux de survie global de 30 mois...

B- Caractéristiques anatomopathologiques des TPS

L'OMS (4) classe les tumeurs phyllodes en 3 grades : bénigne, borderline et maligne selon 5 critères (Tableau 1):

- (i) Degré de l'hypercellularité du stroma
- (ii) Pléomorphisme nucléaire
- (iii) Nombres de mitoses
- (iv) Marges tumorales
- (v) Architecture stromale.

Plusieurs classifications ont été utilisées dans la littérature :

- En 1967, une première classification selon la taille tumorale par Norris et Taylor (16).
- Pietruszka et Barnes (17) en 1978 , décrivent les critères incluant l'activité mitotique, l'aspect des berges et le degré d'atypies cellulaires stromales.

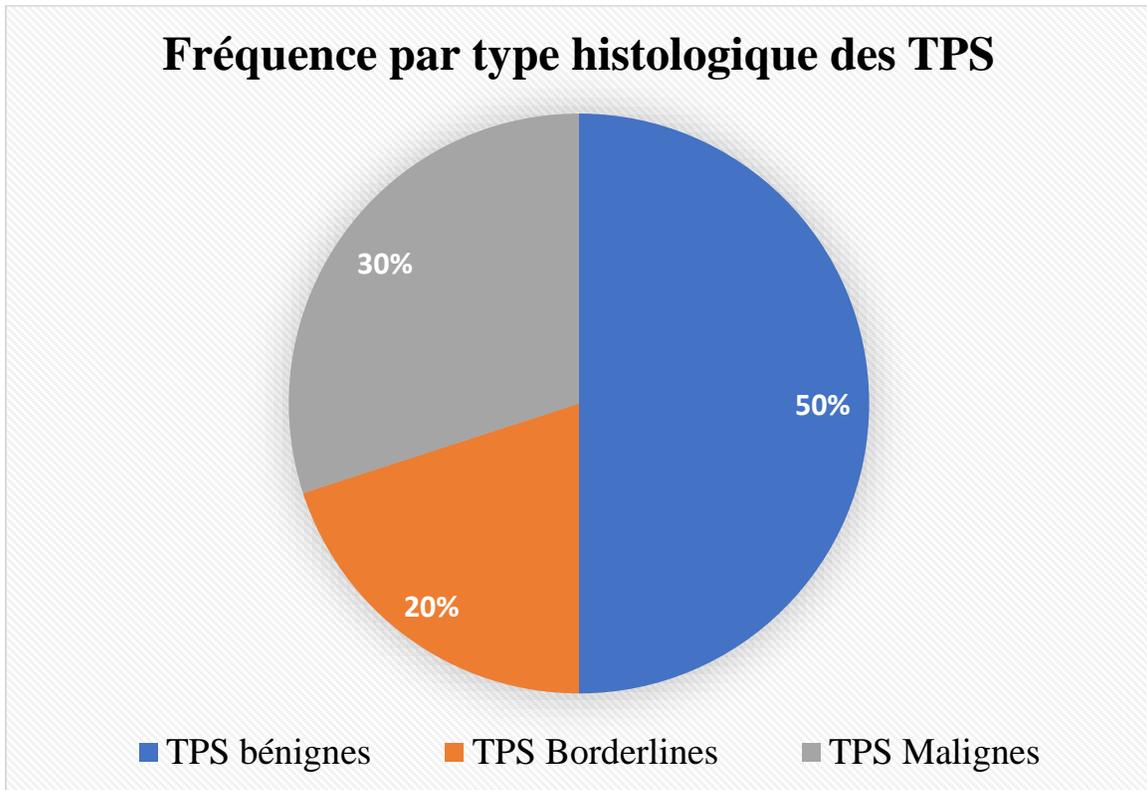
- Azzopardi et al (18), ajoutent un quatrième critère qui est celui de la cellularité stromale.

- Pour Contesso (19), quatre grades sont à distinguer en fonction de la densité cellulaire, de l'architecture globale, de la présence et l'importance d'anomalies cytonucléaires ainsi que des modifications de la substance fondamentale. Elle distingue alors les tumeurs phyllodes bénignes de grade 1 et 2 et les tumeurs phyllodes malignes de grade 3 et 4, caractérisées par la présence d'anomalies cytonucléaires.

Tableau 1 : Classification des TPS selon éléments histologiques

Aspects Histologiques	TPS Bénigne	TPS Borderline	TPS Maligne
Activité mitotique stromale	< 4/10 champs à fort grossissement	4 à 9/10 champs à fort grossissement	≥ 10/10 champs à fort grossissement
Atypies cellulaires stromales	Faibles	Marquées	Marquées
Hypertrophie stromale	Absente	Absente	Présente
Marges tumorales	Circonscrites	Variables	Présence d'infiltration

Figure 1 : Répartition des TPS selon le grade histologique.



C- Diagnostic de la pathologie

1- Epidémiologie

Les TPS peuvent survenir à tout âge, de l'adolescence jusqu'à l'âge de 87 ans, avec un pic d'incidence entre 30 et 40 ans (1,13). Dans la série de Cheng et al.(7), l'âge du diagnostic des TPS est compris entre 11 et 73 ans avec une moyenne de 37 ans. Pour les TPS bénignes, un âge moyen de survenue de 35 ans est retrouvé et de 41 ans pour les tumeurs malignes.

Pour Tse et al (20), il est respectivement de 40, 45 et 47 ans pour les formes bénignes, borderlines et malignes. Cependant l'âge n'est pas un argument d'orientation du diagnostic des TPS selon de nombreuses études. Niezabitowski et al (21), retrouve un âge significativement plus jeune pour les formes bénignes comparativement aux formes malignes (44,5 - 53 ans). L'âge de découverte semble ainsi s'accroître avec le degré de malignité de la tumeur. Cependant cette notion reste débattue car d'autres auteurs ne trouvent pas de corrélation entre l'âge et le grade histologique de la tumeur (Way et al.)

C'est une pathologie exclusivement féminine, avec seulement dix cas de TPS chez l'homme rapportés dans la littérature, souvent accompagné de gynécomastie (1,6,13)

L'incidence des TPS semble plus élevée chez la femme caucasienne de manière générale et surtout chez les latino-américaines et les asiatiques. (1)

Certaines études retrouvent une notion d'antécédent d'AF ou lésions mammaires bénignes chez les patientes présentant une TPS (22) : 12,5% d'antécédent d'AF chez patientes porteuses de tumeurs phyllodes, 55% des cas avec antécédent de lésion bénigne du sein (23). Ceci suggérant une filiation entre AF et TPS. De plus, les deux lésions peuvent coexister de façon synchrone, témoignant de l'hétérogénéité de ces tumeurs et de leur difficulté diagnostique.

La TPS atteint surtout la femme nullipare. (24,25). Le statut ménopausique reste une notion débattue. Des études ont démontré qu'il n'y avait pas de relation entre la tumeur phyllode du sein et la période pré-ménopausique ou ménopausique. D'autres suggèrent que les TPS sont plus fréquentes chez la femme en activité génitale que la femme ménopausée. (22)

En revanche, plusieurs études ont démontré qu'il existe une relation entre le statut ménopausique et le degré de malignité de la tumeur. Pour Kapisiris et al. (23), 40% des patientes présentant une tumeur phyllode maligne sont ménopausées.

2- Clinique

La symptomatologie principale est une masse palpable indolore dans 90 % des cas. Les TPS sont non cliniquement différenciables des AF et des autres lésions bénignes du sein. La croissance rapide d'une masse connue préexistante peut évoquer le diagnostic de TPS. Habituellement, la tumeur est multilobulaire, sans adhérence au plan profond. Dans la littérature, la taille tumorale varie de 5 à 270 mm, avec une taille moyenne de 50 à 72 mm (1,13,26). Certaines tumeurs ayant une taille atteignant jusqu'à 450 mm ont été décrites. Les TPS sont unilatérales dans 96 % des cas avec très peu de cas de bilatéralité décrits. On peut dans certains cas observer une ulcération de la peau en regard de la tumeur avec dilatation veineuse. Ces signes n'orientent cependant pas vers la malignité de la lésion, contrairement aux autres lésions du seins.

Les adénopathies axillaires sont rares et représentent moins de 5 % des patientes ayant eu une TPS (13). La taille tumorale supérieure à 3 cm a été corrélées dans de nombreuses études à la malignité (27).

Au total, on doit suspecter une TPS à l'examen clinique devant une masse ronde, à croissance rapide, avec une taille ≥ 3 cm. (1,6,13)

Figure 2 : TPS bénigne volumineuse avec ulcération cutanée



3- Imagerie

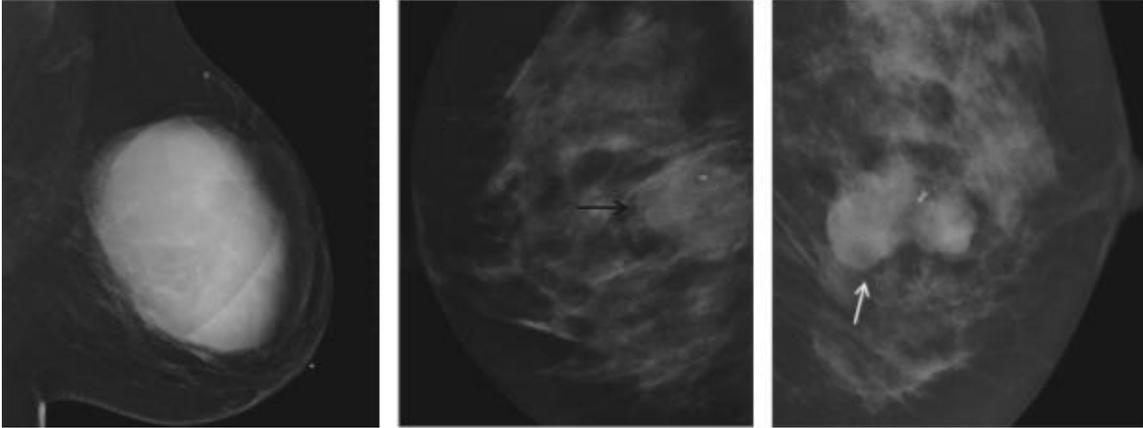
En échographie, une TPS se présente comme une masse solide, ovale, circonscrite, homogène et hypo échogène, s'apparentant fortement à un AF. La morphologie des TPS en échographie peut varier allant d'une masse ovale ou lobulée, ronde ou irrégulière. L'échostructure peut aussi être variable : une TPS peut être hétérogène, avec des zones kystiques ou complètement anéchogène. La présence de zones kystiques doit alerter le radiologue sur le diagnostic de TPS. En échographie, des marges circonscrites associées à un renforcement postérieur et des zones kystiques suggèrent le diagnostic de TPS plutôt qu'AF. L'étude rétrospective de Yilmaz (28) portant sur une série de 28 patientes, montre que la présence de lobulations, la forme arrondie et le renforcement postérieur sont en faveur de TPS plutôt que AF.

Le diagnostic de grade des TPS en échographie est difficile : Tan et al. (29) montre une corrélation entre la forme irrégulière et la grande taille des TPS et la malignité. Le doppler couleur et le renforcement postérieur ne sont pas significativement corrélés au grade de la TPS. L'échographie est donc utile pour le diagnostic des TPS mais non pour la différencier les grades de TPS.

En mammographie, on retrouve typiquement une masse hyperdense ou isodense, ronde ou ovale, isolée, non spiculée, lobulée, à marges circonscrites et avec de rares microcalcifications. Les caractéristiques morphologiques ne peuvent pas être discriminantes pour le diagnostic de grade des TPS (8,30). Quelques études montrent que la taille tumorale supérieure à 3 cm et la présence de marges irrégulières peuvent suggérer un grade malin(31). Les microcalcifications sont rares du fait de la croissance rapide des TPS.

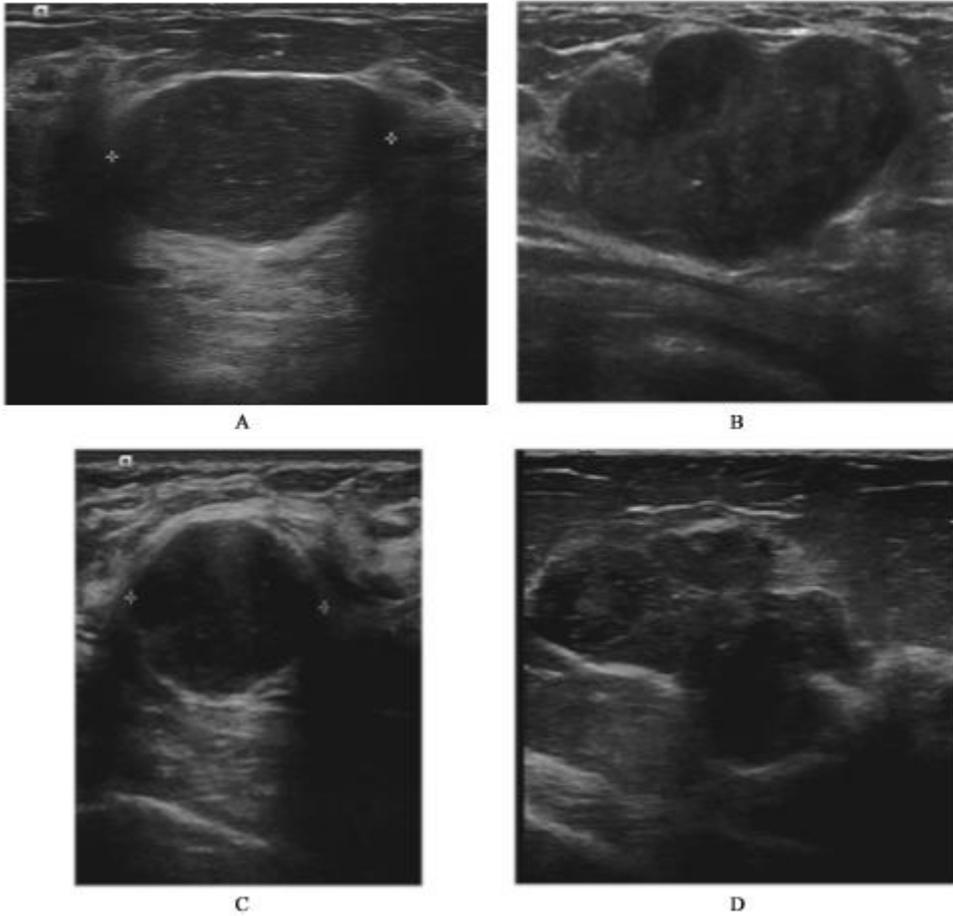
En IRM, les TPS sont le plus souvent de forme ovale avec des marges circonscrites, iso-intense en T1 et hyperintense en T2 ou séquence STIR. De faibles caractéristiques en IRM ont été trouvées pour aider au diagnostic entre AF et TPS : présence de lobulations et composantes kystiques, un signal de densité inférieur ou égal à celui d'un tissu fibroglandulaire normal en T2, une restriction du coefficient de diffusion « ADC ». Certaines études ont décrit les kystes et les hémorragies comme signes typiques de TPS (9). Il a aussi rapporté que l'hypersignal en T1 et les remaniements kystiques correspondaient respectivement à l'hémorragie et à la nécrose sur le plan histopathologique, alors que l'hypo signal en T2 et la restriction du coefficient de diffusion « ADC » correspondaient au stroma hypercellulaire.(30)

Figure 3 : Aspects des TPS en mammographie



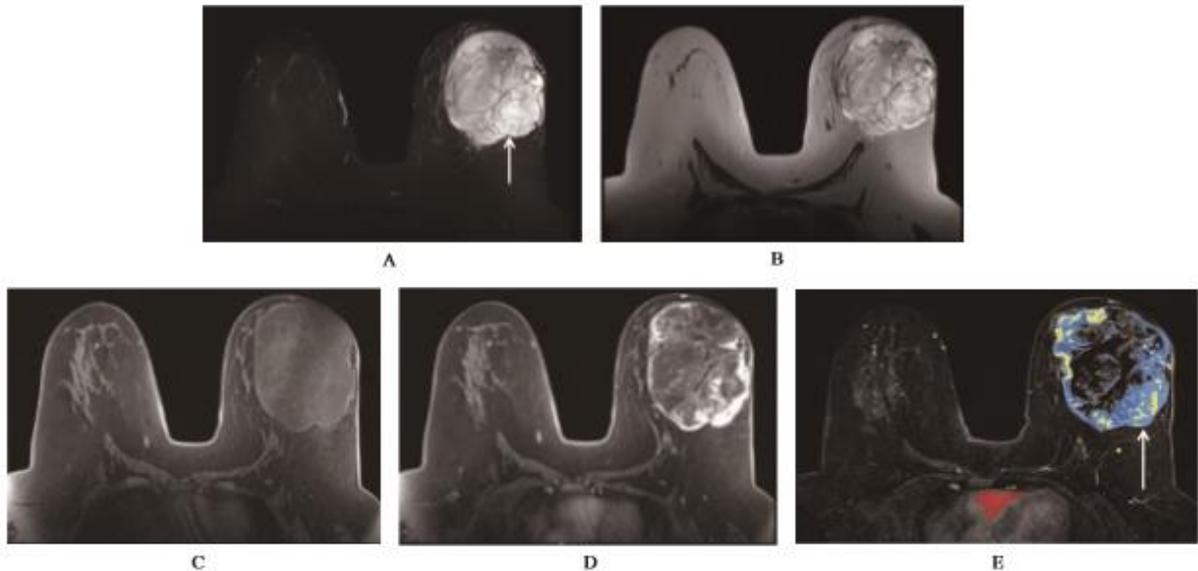
- A. Masse ovale circonscrite hyperdense, non calcifiée : TPS maligne à la biopsie*
B. Masse ronde isodense, non calcifiée, avec des marges plus ou moins circonscrites : TPS bénigne à la biopsie.
C. Masse ovale lobulée, circonscrite, non calcifiée : TPS bénigne à la biopsie

Figure 4 : Aspects des TPS en échographie.



- A. Masse ovale, absence de lobulation, homogène*
B. Masse ovale, présence de lobulations
C. Masse ronde, anéchogène, renforcement postérieur acoustique mimant aspect d'un kyste simple.
D. Masse irrégulière, hétérogène.

Figure 5 : Aspects IRM d'une TPS maligne du sein gauche chez une patiente de 39 ans



- A. Séquence axiale STIR : masse hyperintense hétérogène, multiples composantes kystiques irrégulières et nécrose.*
- B. Séquence T2 axiale : masse hyperintense confirmant la nature kystique sur les séquences STIR.*
- C. Séquence T1 axiale Fat SAT : masse hypointense par rapport au tissu fibroglandulaire normal.*
- D. Séquence T1 axiale injecté Fat SAT : masse irrégulière avec rehaussement hétérogène.*
- E. Séquence axiale dynamique injecté : rehaussement progressif des composantes solides.*

4- Diagnostic histologique

Les lésions fibroépithéliales du sein représentent un groupe hétérogène de lésions biphasiques avec une composante épithéliale et une composante stromale (1,6,19). Parmi elles, la tumeur la plus commune chez la femme est le fibroadénome. Le diagnostic différentiel est la tumeur phyllode qui présente les mêmes caractéristiques cliniques et histologiques. Parfois, il y a coexistence de lésion d'adénofibrome et de tumeur phyllode,

rendant le diagnostic préopératoire histologique encore plus difficile. L'enjeu du diagnostic histologique étant de déterminer les options de prise en charge en fonction du grade des TPS.

(i) Cytologie :

La cytologie est une technique hautement sensible pour le diagnostic des cancers du sein. Cependant, cette technique ne semble pas être utile pour le diagnostic des TPS et la distinction des grades de TPS. Jacklin et al. (10) dans une revue d'analyse à propos de 156 cas à travers 9 séries ont mis en évidence un taux de diagnostic positif de l'ordre de 63% après cytoponction.

L'hypercellularité stromale peut être un indice pour le diagnostic de TPS (32). La limite de cette technique est due à la petite taille de l'échantillon prélevé et de l'hétérogénéité de la masse, rendant la valeur diagnostique de la cytologie faible.

La nature de la composante stromale est importante pour le diagnostic de TPS. L'étude de Venetti et al., montre que les fragments stromaux sont plus larges chez les TPS que chez les AF, mais pas plus en nombre et pas de cellularité plus élevée. Beaucoup d'études montrent que la cytologie à elle seule ne permet pas de faire le diagnostic de TPS. D'autres suggèrent que la présence d'un pléiomorphisme cellulaire est la clé du diagnostic des TPS.

La morphologie de la composante stromale incluant le nombre de fragments et spécialement leur taille mais non leur cellularité (notamment le ratio stromal / épithélial), semble avoir une importance (10,33).

(ii) Les TPS bénignes sont caractérisées par une activité mitotique faible, l'hypertrophie stromale modérée à marquée et un pléiomorphisme cellulaire légère à modérée.

(iii) Les TPS borderlines ont en plus une zone microscopique d'infiltration des marges, une moyenne de 2 à 5 mitoses par champs et une hypertrophie stromale modérée distribuée de manière hétérogène dans les zones hypocellulaires.

(iv) Les TPS malignes montrent un haut degré d'hypertrophie stromale hypercellulaire, (> 5 mitoses par champs) et des marges infiltrées.

Le score dit de « Paddington » permet de réaliser une vérification histologique par biopsie percutanée devant une conjonction d'au moins deux éléments parmi des éléments cliniques, d'imagerie et cytologiques

Tableau 2 : Score de Paddington : éléments évoquant une TPS

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

(v) Biopsie :

On retrouve quatre critères majeurs permettant de distinguer les adénofibromes des TPS avec un taux de reproductibilité supérieur à 60 % : (i) la cellularité du stroma supérieure à 50 % à celle observée dans les adénofibromes, (ii) la prédominance du stroma sur la composante épithéliale (avec un grossissement x 10, absence de composante épithéliale), (iii) la fragmentation de la composante épithéliale et (iv) la présence de tissu adipeux dans le stroma. (ref) Le pléomorphisme du stroma et la présence de cellules atypiques sont quant à eux la marque de la nature maligne de la TPS (10,34,35)

De nombreuses études définissent l'hypercellularité stromale et l'activité mitotique comme des critères de choix permettant le diagnostic de TPS. Le diagnostic repose sur une hypertrophie intracanaliculaire chez les TPS (10). De plus, la prolifération stromale chez les AF semble être relativement uniforme, alors que prédominant au niveau périductal chez les TPS. Une autre des difficultés diagnostiques est la coexistence possible de foci d'AF au sein des TPS, pouvant être source d'erreur. De même, en cas de tumeur phyllode diagnostiquée sur biopsie, seule l'analyse de l'ensemble de la lésion avec un large échantillonnage macroscopique permet de préciser son grade, notamment en raison de l'hétérogénéité importante de ces tumeurs (coexistence de secteurs TPS bénignes, intermédiaires et malignes au sein d'une même tumeur).

La revue de la littérature ne montre pas d'efficacité diagnostique de la biopsie préopératoire(10,33–35) Il est à noter que l'histologie préopératoire en général a plus de valeur diagnostique sur les tumeurs de plus grande taille.

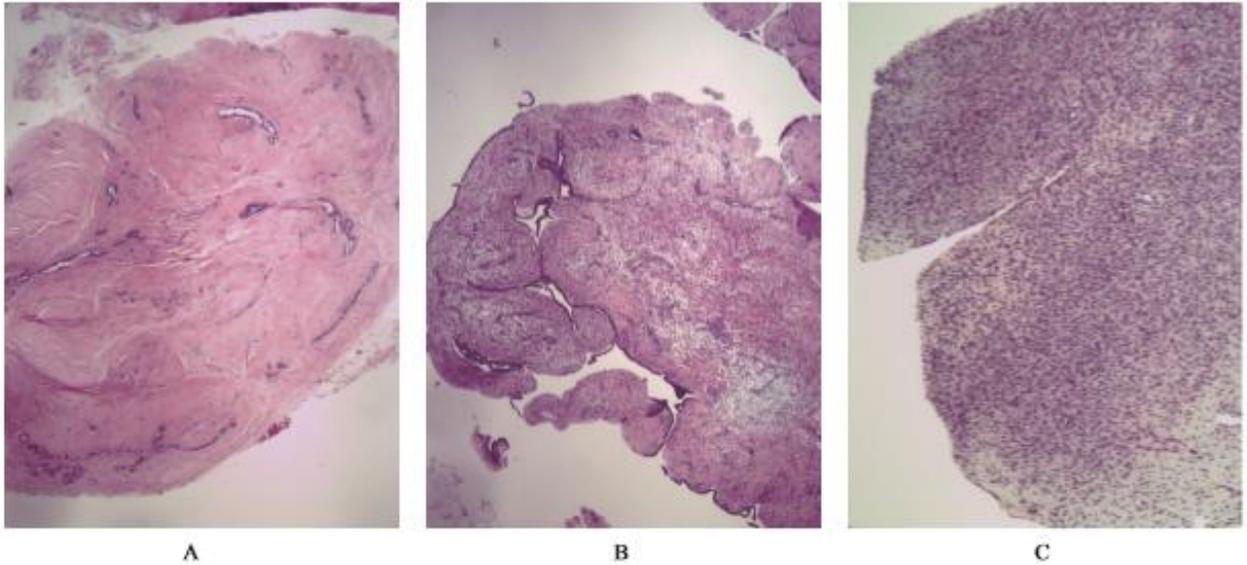
Seules quelques études ont pu décrire des caractéristiques histologiques en biopsie distinguant AF et TPS. La valeur prédictive positive pour les lésions fibroépithéliales est de 83 %. L'étude de Jara Lazaro et al., (36) définit des critères prédictifs de TPS : Hypercellularité stromale modérée à sévère, atypie nucléaire stromale modérée à sévère, présence hypertrophie stromale, ≥ 2 mitoses par champs, présence de PASH.

Quelques items ont été définis pour la différenciation de grade de TPS (16–18): l'infiltration des marges, l'hypertrophie stromale, la nécrose tumorale, les atypies cellulaires et le nombre de mitoses par champs).

La prolifération stromale chez les TPS a été expliquée par un mécanisme moléculaire via la voie des B caténine (37). La progression maligne des TPS se base sur la théorie selon laquelle le stroma acquiert une autonomie et se libère de l'influence épithéliale.

Pour renforcer le diagnostic, des marqueurs ont été mis en évidence pour améliorer la valeur prédictive positive des biopsies préopératoires pour le diagnostic de TPS. La présence d'au moins un paramètre histologique permet d'orienter le diagnostic : $Ki67 \geq 5\%$, présence topoisomérase II α et CD34.(37)

Figure 6 : Aspects histologiques sur échantillons de biopsies d'AF, TPS bénigne et TPS maligne



- A. Adénofibrome : Stroma diffus et cellularité faible
B. TPS bénigne : Stroma diffus et cellularité modérée
C. TPS maligne : Hypertrophie stromale, stroma dense et hypercellularité

(vi) Extemporané :

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

(vii) Histologie finale

Le diagnostic de certitude aujourd'hui est représentée par l'étude anatomopathologique classique.

(viii) Macroscopiquement, les TPS se présentent sous la forme de masses de taille variable (allant de 1 à 40 cm), charnues, bosselées, refoulant la glande mammaire sans l'envahir (absence de véritable capsule). A la coupe, on retrouve un aspect foliacé d'où le terme « phyllode », avec des zones de remaniement nécrotico-hémorragique.

(ix) Microscopiquement, les TPS peuvent mimer un AF hypercellulaire à un sarcome de haut grade du sein. L'aspect du stroma à savoir l'hypercellularité du stroma en particulier est en pratique l'élément déterminant permettant de distinguer les TPS des adénofibromes, et de classer les tumeurs phyllodes en 3 grades. (38)

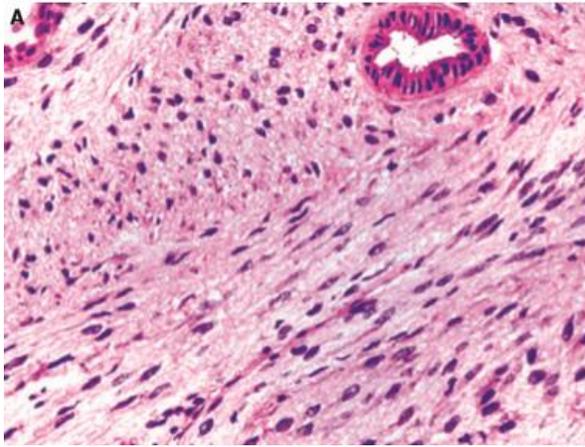
Ce sont des tumeurs bien circonscrites, multi nodulaires, pseudo-encapsulées, rondes ou ovales, à contours bosselés, de consistance ferme. Le mamelon peut être aplati, mais la peau ne présente jamais d'infiltration. A la coupe, elles sont lobulées avec des fentes (cleft-like spaces), donnant un aspect en grappe de raisins. (38,39)

En cas de tumeur de grande taille, on peut retrouver des dégénérescences kystiques, une hémorragie, ou une nécrose.

La composante épithéliale est faite d'une double couche composée de cellules épithéliales sécrétoires et de cellules myoépithéliales. On retrouve parfois une hyperplasie épithéliale focale, sans atypie en général. La composante stromale est quant à elle faite de cellules fusiformes tassées les unes contre les autres formant un stroma hypercellulaire. La caractéristique du stroma est l'élément déterminant pour faire le

diagnostic différentiel entre tumeur phyllode bénigne et maligne d'une part et le diagnostic différentiel entre les tumeurs phyllodes et les fibroadénomes d'autre part.

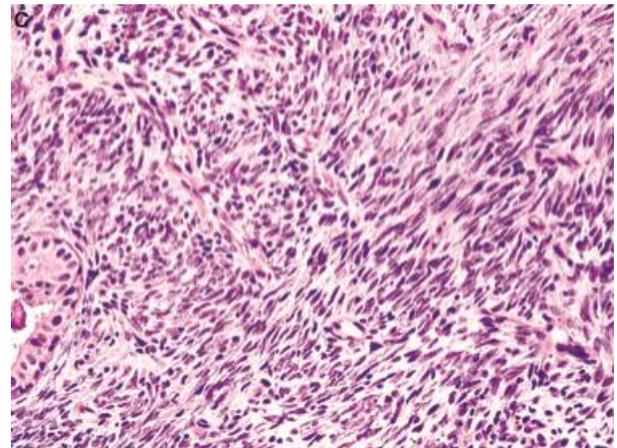
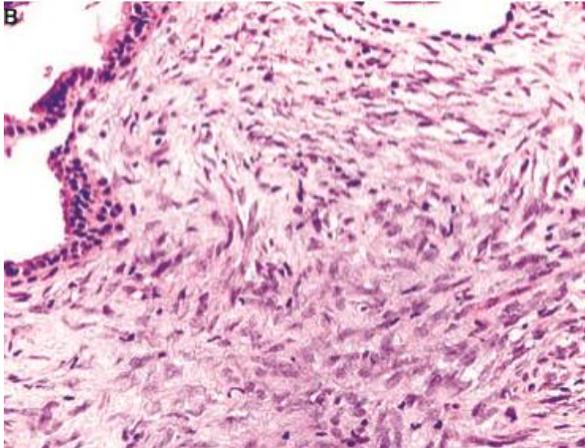
Figure 7 : Aspects histologiques des différents degrés de l'hypercellularité stromale



A. Hypercellularité stromale minimale

B. Hypercellularité stromale modérée

C. Hypercellularité stromale marquée



D- Prise en charge thérapeutique

Les recommandations actuelles quant à la prise en charge chirurgicale des TPS de grade 1 sont les suivantes : l'exérèse doit permettre une absence de résidu tumoral (1,26).

La chirurgie doit donc consister en une tumorectomie en berges saines. Il est recommandé pour les TPS de grade 3 une exérèse large avec des marges minimales de 10 mm (40,41).

Concernant les TPS de grade 2 la conduite à tenir est moins consensuelle. Le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF) conseille également des marges de 10mm mais peu d'arguments existent dans la littérature pour déterminer une marge chirurgicale minimale précise et idéale.

La résection large à marges saines offre une sécurité cancérologique comparable à la mastectomie en particulier dans les TPS malignes, selon de nombreuses études (11,12,41,42).

La question de la reprise chirurgicale en l'absence de marges non *in sano* reste débattue :
– la mastectomie de rattrapage en cas de récurrence locale guérit nombre de patientes (tout en restant un geste mutilant chez une population jeune). Elle est souvent proposée dans les cas où il n'est pas possible d'obtenir des marges de plus de 10 mm pour les TPS borderlines ou malignes.

Cependant, l'impact psychologique résultant de la reprise chirurgicale en cas de sous-estimation de la lésion initiale est un élément non négligeable à considérer...

La radiothérapie reste peu utilisée et son bénéfice est incertain. Elle semble diminuer le taux de récurrence chez les tumeurs borderline et maligne dans deux études.(43,44)

La place de la chimiothérapie (protocoles utilisés dans les sarcomes des tissus mous (isofosfamides/doxorubicine ou cisplatine/étoposide) est encore plus débattue : certains la proposent en cas de facteurs d'évolution métastatique dans les TPS malignes (taille tumorale élevée, stade locorégional, prolifération stromale importante avec atypie). D'autres études (étude mexicaine portant sur 28 cas de TPS malignes de fort volume) ne retrouvent pas de bénéfice à une chimiothérapie adjuvante. (45)

La question du traitement des récurrences locales n'est donc pas consensuelle : le réseau américain NCCN (46) conseille la réalisation d'une reprise chirurgicale sans curage axillaire et évoque l'intérêt d'une radiothérapie complémentaire sur la paroi ou le sein (mais avec un niveau de preuve faible, 2B). Certains auteurs évoquent l'intérêt d'une radiothérapie adjuvante systématique après une récurrence (40) et d'autres recommandent la pratique d'une mammectomie systématique, ce qui paraît aujourd'hui très excessif en particulier en cas de récurrence peu agressive (14).

II- Prédiction dans la TPS

A- Facteurs pronostiques de récurrences et de survie dans les TPS

Chaque catégorie de TPS est associée à un risque moyen de récurrence locale et à distance de 15 % et 0,1 % ; de 17 % et 0,2 % ; de 28 % et 22 %, pour les tumeurs de grade 1, 2, 3 respectivement. (1,15)

- (i) Les TPS bénignes ont un potentiel de récurrence locale ;
- (ii) Les TPS borderlines ont un potentiel de récurrence locale et un très faible risque de récurrence métastatique ;

(iii) Les TPS malignes ont un potentiel de récurrence métastatique

Dans la série de l'étude de Belkacemi et al. (13) les 15 récurrences métastatiques étaient pulmonaires dans 13 cas soit 87 % des cas : plus rarement des localisations métastatiques osseuses, cérébrales et autres sont décrites. Ces récurrences métastatiques surviennent à plus de 90 % dans les 3 ans.

De nombreux facteurs pronostics ont été mis en cause dans ce risque de récurrence tous grades confondus :

- Des facteurs cliniques avec une taille tumorale de plus ou moins de 30 mm, (> 5 cm (40)) la douleur au diagnostic et l'âge de la patiente (< 35 ans) (3,40,47)
- Des facteurs histologiques avec le grade de la tumeur, l'index mitotique, le nombre d'atypies cellulaires, la présence de nécrose au niveau du stroma, la trophicité stromale. (3,12)
- Des facteurs thérapeutiques avec une absence de résidu tumoral et des marges saines (in sano) à plus de 10 mm pour les TPS de grade 2 et 3. (3,40,41,47)

Les facteurs histologiques associés au risque de métastases sont : l'hypertrophie stromale, l'hypercellularité stromale, les atypies stromales, les marges positives, l'activité mitotique, la nécrose tumorale et la taille tumorale (3,40,47). Chen et al, (12) a décrit aussi la présence d'éléments hétérologues comme prédictifs de métastases. Certaines études cependant montrent que l'index mitotique élevé et l'atypie stromale ne sont pas prédictifs de métastases ou de récurrences locales.(48)

La survenue d'une récidive métastatique est un élément de mauvais pronostic à court terme avec un décès dans les 4 à 6 mois. La réponse à la chimiothérapie quand elle existe est en règle de courte durée, et l'hormonothérapie inefficace même en cas de tumeur présentant des récepteurs estrogéniques. (40,45,47)

Concernant les traitements adjuvants, la radiothérapie permettrait de diminuer le risque de récidive pour les TPS borderlines et malignes (44). Dans certaines études (43,44) il est montré que la radiothérapie adjuvante associée à une résection large à marges saines à plus de 1cm est plus efficace pour le contrôle local des TPS borderlines et malignes versus une résection large seule.

Concernant les tumeurs de bas grade, la présence de marge saine n'a pas été décrite comme étant un bénéfice sur le risque de récidive. Une large revue de la littérature a montré que le taux global de progression histologique d'une forme bénigne vers une forme maligne est de l'ordre de 4 % et souvent due à une erreur initiale de grade histologique et que la reprise chirurgicale chez ces patientes n'est pas nécessaire, et permet d'éviter un traitement trop agressif.

En 2007, Belkacemi (13) (grande étude de 443 patientes, tous grade de TPS confondues, incluses entre 1971 et 2010), met en évidence que la mastectomie comme traitement initial permet un meilleur taux de contrôle local et une meilleure survie sans récidive (même conclusion pour Chaney et al. en 2000) (40) . Malgré ces résultats, devant le bon pronostic de ces TPS, la chirurgie conservatrice est en pratique préférée sous réserve que la taille tumorale permette une exérèse in sano avec des marges suffisantes. (26,46)

B- Synthèse de la littérature : revue des facteurs pronostiques de récidives de TPS

De nombreuses études ont évalué les facteurs pronostiques de récidives des TPS. Nous proposons une revue de la littérature dans le tableau 3.

Tableau 3 : Revue de la littérature des principaux facteurs prédictifs de récurrence.

Etude	Type de modèle	Objectif de l'étude	Nombre de patients	Type d'étude	Critères prédictifs de récurrences locale et métastatiques	HR (95% CI), index de concordance ou P	Validation
Puay Hoon Tan et al. 2011	Nomogramme	Prédiction de risque de survie sans récurrence à 1, 3 et 5 ans	605	Prospective	- Atypie stromale - Hypertrophie stromale - Marges chirurgicales	IC: 0.7026	Interne Externe par Tze Wei Chng et al IC=1.15, 95% CI (1.02 to 1.30)
Spitaleri et al. 2013	Revue de la littérature	Pronostic des TPS sur large série	5530	Rétrospective	- Age < 35 ans - Nécrose tumorale - Marges chirurgicales	5,4 (1,5-19,6) 3,9 (1,1-14,1) 3,9 (1,1-14,3)	
Khosravi-Shahi et al. 2011	Revue de la littérature	Pronostic des TPS sur large série	Pas de donnée	Rétrospective	Locale: - Taille tumorale - Activité mitotique - Nécrose tumorale Métastase: - Taille tumorale - Hypertrophie stromale - Hypercellularité stromale - Atypie stromale - Activité mitotique - Nécrose tumorale - Marges chirurgicales	Pas de donnée	
Chen et al. 2005	Revue de la littérature	Pronostic des TPS sur large série	172	Rétrospective	Locale: - Age - Activité mitotique - Atypie stromale - Marges chirurgicales Métastase: - Hypercellularité stromale - Hypertrophie stromale - Atypie stromale - Activité mitotique - Marges chirurgicales - Présence éléments hétérologues	P= 0,029 P= 0,020 P= 0,048 P= 0,00018 P= 0,032 P= 0,00008 P= 0,000002 P= 0,004 P= 0,005 P= 0,046	
Sawalhi et al. 2013	Etude monocentrique	Facteurs histologiques prédictifs de récurrence	42	Rétrospective	- Pléiomorphisme cellulaire modéré à sévère	P= 0,045	
Jang et al. 2012	Etude monocentrique	Facteurs prédictifs de récurrence	164	Rétrospective	- Taille tumorale - Marges chirurgicales	P= 0,029 P= 0,01	
Barrio AV et al. 2007	Etude monocentrique	Facteurs prédictifs de récurrence	293	Rétrospective	- Hypertrophie stromale - Marges chirurgicales - Nécrose	P=0,01 P=0,04 P=0,006	

PARTIE 3 : OBJECTIF DE LA THESE

Nous proposons une étude rétrospective multicentrique dont les objectifs sont les suivants :

- (i) Définir des critères reproductibles associés au risque de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur.
- (ii) Développer un outil d'aide à la décision sous la forme d'un nomogramme de prédiction du risque de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur
- (iii) Corréler cet outil au risque de récurrence afin de sélectionner une sous population dite à faible risque en vue d'une optimisation de la stratégie thérapeutique chirurgicale

PARTIE 4 : MATERIELS ET METHODES

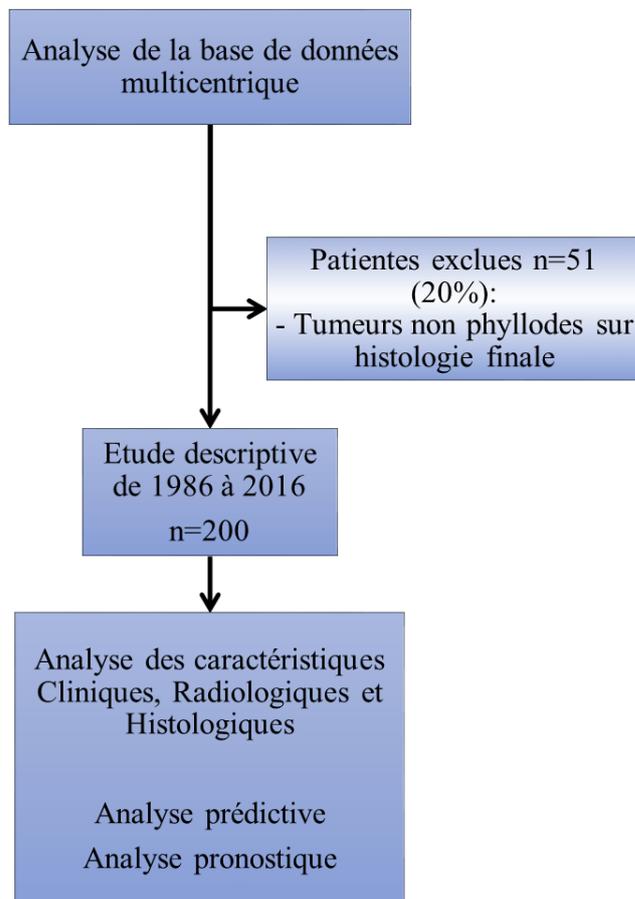
I- Description de la cohorte française multicentrique

A- Origine des données cliniques

Nous proposons un travail de recherche sur les données de patientes prises en charges pour une TPS bénignes, borderlines ou malignes entre Janvier 1986 et Janvier 2016.

Figure 8 : Flow Chart de la cohorte

FLOW CHART

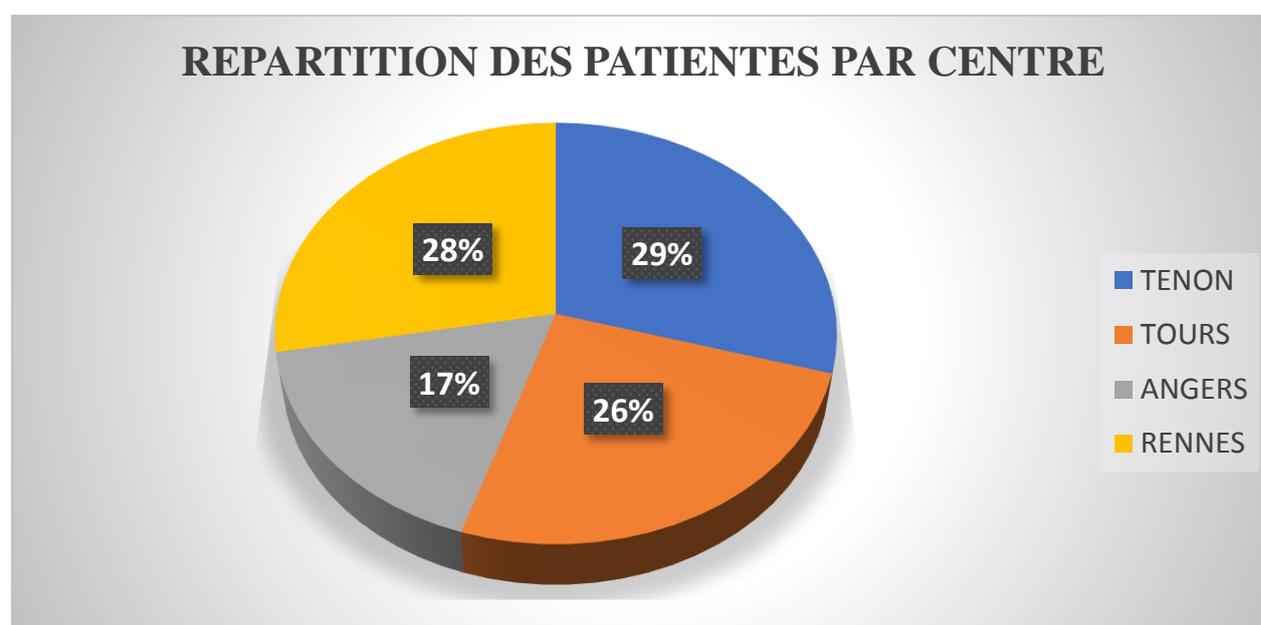


Les données ayant permis les analyses ont été extraites de la base de données multicentrique provenant de 4 centres français experts en sénologie.

Ces données sont le fruit d'un recueil rétrospectif à partir des dossiers cliniques des patientes dans les centres suivants : l'hôpital universitaire Tenon à Paris, l'hôpital universitaire de Tours, l'hôpital universitaire d'Angers et l'hôpital universitaire de Rennes.

La répartition des patientes selon les centres est détaillée dans la figure 10.

Figure 9 : Distribution des patientes selon les centres de recueil de données



B- Nature des données cliniques

Toutes les patientes colligées avaient été opérées d'une TPS. Ont été exclues les patientes présentant des tumeurs autres que TPS à l'histologie finale : adénofibrome, néoplasie...

La classification utilisée pour l'analyse histologique des pièces tumorales est la classification des tumeurs du sein de l'OMS de 1981.

La récurrence était définie par les signes cliniques et radiologiques, le diagnostic de récurrence était validé en RCP puis par anatomopathologie en cas d'intervention chirurgicale.

Les données cliniques, biologiques, anatomopathologiques, d'imagerie, thérapeutiques et pronostiques ont été extraites.

Nous avons recueilli les critères démographiques (âge au diagnostic, l'IMC (Indice de Masse Corporelle, calculé en divisant le poids sur la taille exprimée en mètre au carré), ethnique, parité, antécédents personnels et familiaux de pathologie mammaire, contraception, statut ménopausique, tabagisme), les caractéristiques cliniques (taille tumorale, latéralité, site tumorale, symptômes). Nous avons aussi analysé les caractéristiques de l'imagerie (échographie, mammographie et IRM), les caractéristiques histologiques de la tumeur (hypercellularité stromale, atypie stromale, activité mitotique, hypertrophie stromale...). Nous avons également collecté les informations concernant le traitement : type de chirurgie initiale (Enucléation, tumorectomie, mastectomie), qualité de la stadification chirurgicale (complète ou incomplète), présence d'un résidu tumoral postopératoire. Les données de surveillance et la survie étaient également disponibles.

Nous avons défini comme critère de sous-estimation toutes les TPS ayant été définies de grade inférieur lors des prélèvements préopératoires à celle de l'histologie définitive. Les TPS dont la prise en charge chirurgicale n'a pas été différente même si de grade inférieur n'ont pas été considérées dans notre modèle.

C- Analyses Statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel R et les libraires rms, présence/absence et PrettyR. (<http://lib.stat.cmu.edu/R/CRAN/>).

II- Analyse univariée et sélection des prédicteurs

A- Analyse univariée et sélection des prédicteurs

Pour déterminer les variables explicatives (cliniques, radiologiques et histologiques) associées au risque de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur, nous avons procédé à une sélection par optimisation. Pour garantir la qualité et la pertinence du modèle tant d'un point de vue statistique que clinique, nous avons attaché une attention particulière à la réduction du nombre des variables explicatives afin de réduire le risque de sur-apprentissage. Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse univariée par régression logistique. Toutes les variables potentiellement explicatives ont été évaluées une à une. Les variables testées qui avaient une valeur du p inférieure à 0,20 ont été retenues pour une analyse multivariée. La sélection par optimisation consistait à trouver le sous-ensemble combiné de variables prédictives qui permettait de tenir compte du principe de parcimonie à l'aide du critère d'information d'Akaike (AIC). Nous avons choisi le modèle qui le minimise et qui présentait la plus grande pertinence clinique. Pour réaliser ce travail de modélisation nous avons utilisé le logiciel R qui, avec la commande `stepAIC` du package MASS, permettait d'implémenter la sélection de variables par optimisation.

B- Du modèle multivarié au nomogramme

Pour modéliser le risque de sous-estimation, nous avons utilisé une régression logistique multivariée. Les variables intégrées dans ce modèle étaient : l'âge, la taille tumorale, l'histologie préopératoire, l'analyse histologique par un anatomopathologiste référent.

Un nomogramme est une représentation graphique d'un modèle statistique (régression logistique le plus souvent multivariée ou modèle de Cox). À l'aide d'une échelle de pondération de chacun des paramètres du modèle cet outil permet de formaliser graphiquement le poids pronostique de chacun des prédicteurs sous forme de points, les variables pouvant être cliniques, biologiques, histologiques, chirurgicales, à la fois quantitatives ou qualitatives. La somme totale des points associés à chaque prédicteur est corrélée à la probabilité prédite.

C- Validation interne

Afin d'obtenir une estimation la moins biaisée possible de l'AUC nous avons réalisé une validation par bootstrapping (200 répétitions).

1- Discrimination

La discrimination est basée sur l'analyse de l'index de concordance (C index) ou de son équivalent l'aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic curve) (AUC). Une courbe ROC est une représentation graphique du taux de faux positifs (1-spécificité) en fonction de la sensibilité pour chaque valeur du modèle. Le calcul de l'AUC permet de mettre en évidence le pouvoir discriminant d'un test à séparer les sujets malades des non malades. Lorsque l'AUC ou le C index sont supérieurs à 0,8, le pouvoir discriminant est excellent ; il est bon lorsque l'AUC est comprise entre 0,7 et 0,8. Une AUC à 0,5 correspond à une prédiction au hasard.

2- Calibration

La calibration d'un modèle a pour but de comparer les probabilités prédites par le modèle et les fréquences réellement observées. Elle est étudiée par une représentation graphique, la

courbe de calibration. La courbe de calibration a pour fonction : $y = \beta x + \alpha$ où β et α (en fait les β_i de chaque variable du modèle) définie par deux paramètres estimés par le modèle de régression : α (ordonnée à l'origine) et β (pente). L'ordonnée à l'origine α est l'intersection entre la droite ainsi définie et l'axe des abscisses, c'est-à-dire la valeur de y quand $x = 0$. Un modèle est correctement calibré lorsque les probabilités prédites sont statistiquement non significatives par rapport aux fréquences observées. La droite idéale est alors $y = x$, c'est-à-dire $\beta = 1$ et $\alpha = 0$ (axe des x = probabilités prédites et axe des y = fréquences observées). Tester la calibration d'un modèle revient à comparer la droite idéale, $y = x$ et la courbe de calibration $y = \beta x + \alpha$, c'est-à-dire tester le likelihood ratio de la double hypothèse nulle : $\alpha = 0$ et $\beta = 1$. Ce test est un χ^2 à 2 degrés de liberté. Un modèle est correctement calibré lorsque les deux droites sont non statistiquement différentes ($p > 0,05$).

La finalité de ces méthodologies est d'assurer l'optimisation de la prise en charge des malades à l'aide de prédictions individualisées. Ces outils permettent, en identifiant des sous-groupes spécifiques à risque, de développer des stratégies de traitements et de suivis adaptés et surtout personnalisés.

PARTIE 5 : RESULTATS

I- Description de la cohorte française multicentrique

A- Caractéristiques de la population

Durant la période de l'étude, 200 patientes ont eu un diagnostic final de TPS : 123 bénignes, 51 borderlines et 26 malignes. L'âge moyen des patientes est de 47 ans (de 16 à 87 ans) et l'IMC moyen de 24,7 kg/m² (de 17,0–44,6). La taille tumorale moyenne est de 45,33 mm (de 10 à 400 mm), avec une majorité de tumeur de taille de 20 à 50 mm (58.5%).

Les TPS semblent être en majorité des tumeurs localisée dans un seul quadrant, palpables, non douloureuses, régulières, mobiles, sans rétraction mamelonnaire ni modifications cutanées.

Les caractéristiques cliniques, histologiques, chirurgicales et pronostiques de la cohorte multicentrique sont présentées dans le tableau 4.

Parmi les 200 patientes, toutes ont eu un examen d'imagerie : mammographie ou échographie mammaire. 179 (89.5 %) ont eu une mammographie concluant pour 109 cas (60.9 %) à une image suspecte nécessitant des explorations complémentaires (ACR \geq 4) et 27 (15.1 %) classées malignes (ACR 5). Toutes les patientes ont eu une échographie mammaire : 39 (19.5%) classées en AF, 5 (2.5%) en TPS et 111 (55.5%) images suspects.

157 patientes ont eu une investigation histologique. : 113 (71.9%) biopsies concluant à une TPS dans 61 cas (53.9%), et seulement 29 (17.7 %) avec suspicion de TPS.

Parmi les 184 patientes dont les informations sur les marges chirurgicales sont disponibles, 144 (78%) ont eu une tumorectomie avec des marges de moins de 10 mm et 40 (22%) avec des marges \geq 10 mm. Le taux de reprise chirurgicale pour révision des marges est de 28 %.

Figure 10: Répartition des grades de TPS

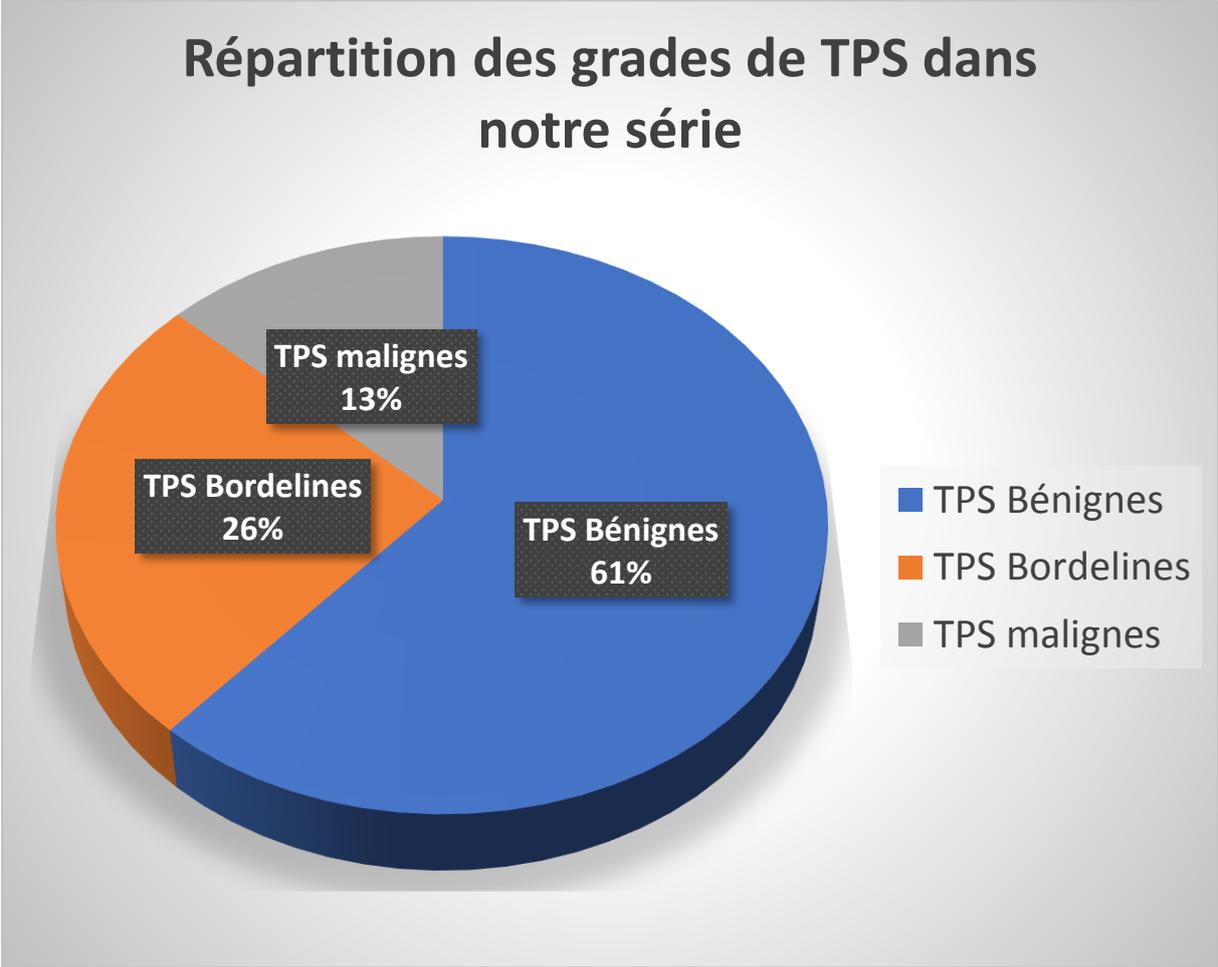


Tableau 4: Principales Caractéristiques de la cohorte issue de l'étude multicentrique

	Paramètres	Analyse descriptive N=200 (%)
EPIDEMIOLOGIE	Age en années, médiane	47,03
	Indice de masse corporel, médiane	24,7
	Ethnie	
	- Caucasienne	173 (86,5%)
	- Autres	27 (13,5%)
	Parité	
	- Nullipare	63 (32%)
	- ≥ 1 enfant	133 (66%)
	- Données manquantes	4 (2%)
	Antécédent Personnel d'Adénofibrome	63 (32%)
	Antécédent Personnel de Cancer du sein	6 (3%)
	Antécédent familial de Cancer du sein	
	Oui	41 (20,5%)
	- 1 ^{er} degré	18 (9%)
	- 2 nd degré	12 (6%)
	- 3 ^e degré et plus	11 (6%)
	Non	159 (80%)
Contraception		
Oui	90 (61%)	
- Oestroprogestative	26 (18%)	
- Progestative	18 (12%)	
- Dispositif intra utérin	14 (9%)	
Non	110 (39%)	
Tabagisme	23 (13%)	
Allaitement		
- Oui	31 (23%)	
- Non	104 (77%)	

	Paramètres	Analyse descriptive N=200 (%)
CARACTERISTIQUES CLINIQUES	Taille tumorale (mm), médiane	45,33 (10-400)
	- <20	23 (11,5%)
	- 20-50	117 (58,5%)
	- 51-100	31 (15,5%)
	- >100	8 (4%)
	- Non palpable	8 (4 %)
	- Données manquantes	13 (6,5%)
	Latéralité	
	- Sein droit	95 (47,5%)
	- Sein gauche	103 (51,5%)
	- Bilatérale	1 (0,5%)
	- Données manquantes	1 (0,5%)
	Localisation tumorale	
	- Un quadrant	166 (87%)
	- Rétro-aréolaire	17 (9%)
	- Plus de un quadrant	8 (4%)
	Examen clinique	
	Non palpable	8 (4%)
	Palpable	192 (96%)
	Douleur	
	- Oui	33 (16%)
	- Non	159 (80%)
	- Non palpable	8 (5%)
	Régularité	
	- Oui	147 (85%)
	- Non	17 (10%)
	- Non palpable	8 (5%)
Mobilité		
- Oui	144 (87%)	
- Non	14 (8%)	
- Non palpable	8 (5%)	
Rétractions mamelonnaires		
- Oui	1 (0%)	
- Non	191 (96%)	
- Non palpable	8 (4%)	
Modifications cutanées		
- Oui	11 (6%)	
- Non	181 (90%)	
- Non palpable	8 (4%)	

	Paramètres	Analyse descriptive N=200 (%)
CARACTERISTIQUES ECHOGRAPHIQUES	Taille tumorale (mm), médiane	42,02 (6-400)
	- <20	42 (21,4%)
	- 20-50	115 (58,5%)
	- 51-100	28 (14,3%)
	- >100	11 (5,6%)
	- Données manquantes	4 (2%)
	Morphologie	
	- Lobulée	62 (31,6%)
	- Régulière	109 (55,6%)
	- Données manquantes	29 (14,5%)
	Echotexture	
	- Homogène	63 (32,1%)
	- Hétérogène	56 (28,6%)
- Données manquantes	77 (39,3%)	
Echogénéité		
- Hypoéchogène	128 (65,3%)	
- Hyperéchogène	1 (0,5%)	
- Données manquantes	67 (34,2%)	
Présence de kystes intra tumorales		
- Oui	15 (7,7%)	
- Non	124 (63,2%)	
- Données manquantes	57 (29,1%)	
Renforcement postérieur acoustique		
- Oui	31 (15,8%)	
- Non	110 (56,1%)	
- Données manquantes	55 (28%)	
CARACTERISTIQUES MAMMOGRAPHIQUES	Taille tumorale (mm), médiane	40,43 (10-400)
	Morphologie	
	- Ronde	36 (20,1%)
	- Ovale	28 (15,6%)
	- Données manquantes	115 (64,2%)
	Hyperdensité	
	- Oui	75 (41,9%)
	- Non	4 (2,2%)
	- Données manquantes	100 (55,9%)
	Microcalcifications	
- Oui	12 (6,7%)	
- Non	167 (93,3%)	
Classifications ACR		
- 2-3	49 (24,5%)	
- 4	82 (41%)	
- 5	27 (13,5%)	
- Données manquantes	42 (21,1%)	

	Paramètres	Analyse descriptive N=200 (%)
CARACTERISTIQUES CHIRURGICALES	Chirurgie initiale	
	- Enucléation	28 (14%)
	- Tumorectomie	152 (76%)
	- Mastectomie	14 (8,5%)
	- Mastectomie avec curage axillaire	3 (31,5%)
	Marges chirurgicales	
	- <10 mm	144 (72%)
	- ≥ 10 mm	40 (20%)
	- Données manquantes	16 (8%)
	Reprise chirurgicale	
	- Oui	56 (28%)
	- Non	144 (72%)
	Type de reprise chirurgicale	N=56
- Chirurgie Conservatrice	34 (60,7%)	
- Oncoplastie	5 (8,9%)	
- Mastectomie	17 (30,3%)	
Marges finale, médiane	6,05 (0-40)	
Complications post opératoires		
- Oui	7 (3,5%)	
- Non	193 (96,5%)	
Traitement adjuvant		
- Radiothérapie	16 (8%)	
- Chimiothérapie et Radiothérapie	4 (2%)	

B- Taux de récurrence de la population

Dans notre population d'étude, Le taux de récurrence de 12 % (24/200).

Les taux de récurrences des TPS bénignes, borderlines et malignes sont de 9.8% (12/123), 11.8% (6/51) et 23 % (6/26) respectivement.

Les TPS bénignes récidivent majoritairement en bénigne (83.3%). Les TPS borderlines récidivent majoritairement sous une forme plus agressive: 66.6% en maligne. Les TPS malignes ont récidivé exclusivement en maligne.

Figure 12: Répartition des récurrences selon le grade initial des TPS

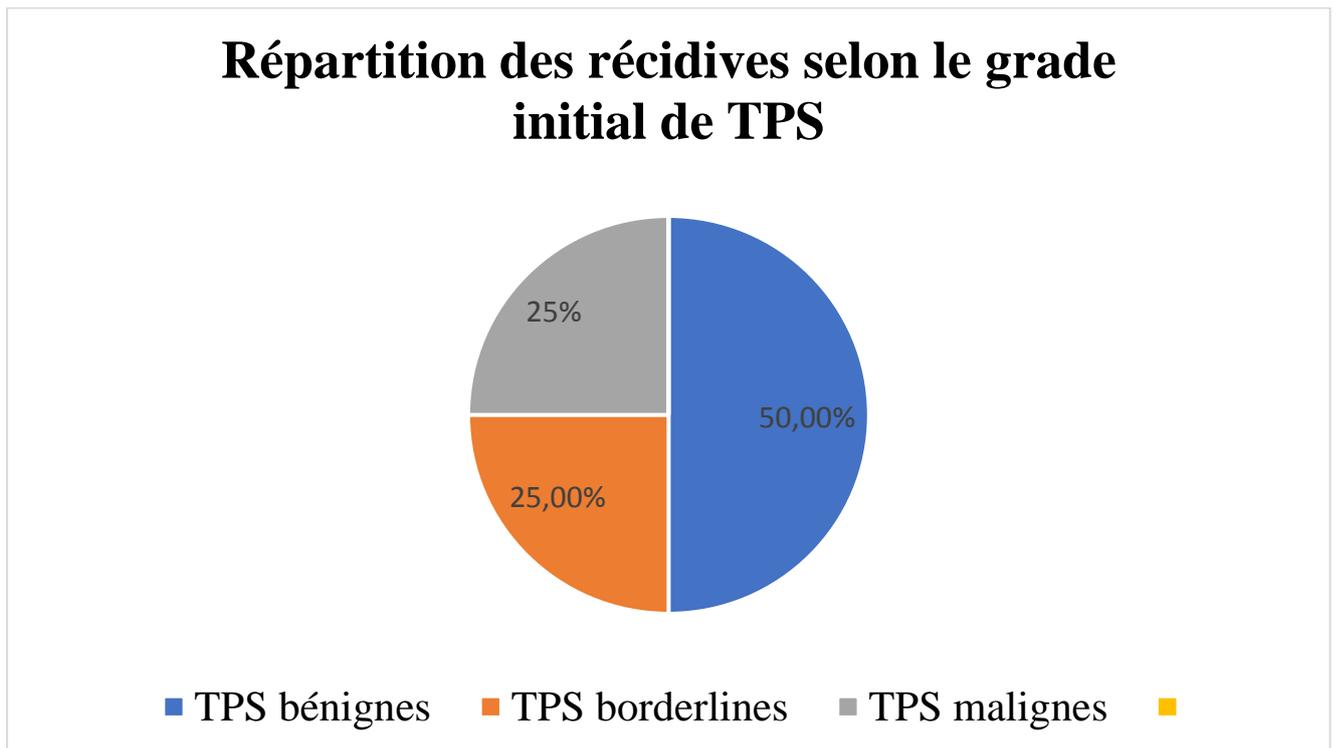
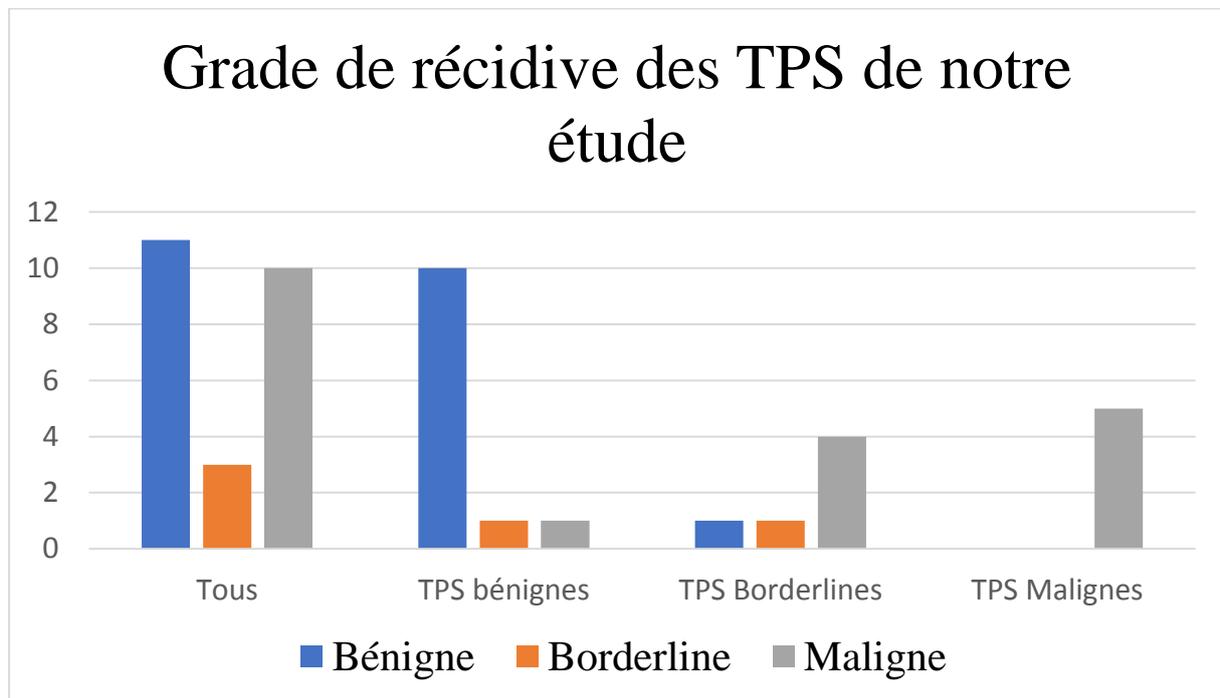


Figure 13: Grade de récidence des TPS



II- Identification de facteurs prédictifs de sous-estimation

A- Analyse univariée et multivariée

Dans notre population d'étude, le risque de sous-estimation des TPS de plus haut grade est de 24% (48/200). En analyse univariée : l'âge au diagnostic, la taille tumorale, le type d'histologie préopératoire et l'expérience de l'anatomopathologiste étaient associés au risque de sous-estimation. (Tableau 5).

En analyse multivariée, ces critères sont des facteurs prédictifs de sous-estimation (Tableau 6). Le type d'histologie préopératoire et l'expérience de l'anatomopathologiste n'étaient pas significativement associés au risque de sous-estimation mais ont été inclus dans notre modèle

de prédiction en raison de leur pertinence clinique (Iasonos et al., 2008 ; Darai et al., 2010 ; Morice et al., 2012). (ref)

B- Validation interne

L'aire sous la courbe ROC avant et après bootstrapping était de 0.74 (95% CI, 0.72-0.76) et 0.72 (95% CI, 0.70-0.74), respectivement.

Les courbes de calibration du modèle avant et après bootstrapping sont rapportées figure 3

On ne retrouve pas de différence significative entre le pourcentage prédictif et le pourcentage observés de sous-estimation ($p=0.13$), signifiant que le nomogramme est correctement calibré.

Les taux d'erreur maximal et moyen dans l'ensemble de la population étaient respectivement de 0.47% et 1.93 %.

Figure 14: Courbe ROC du modèle

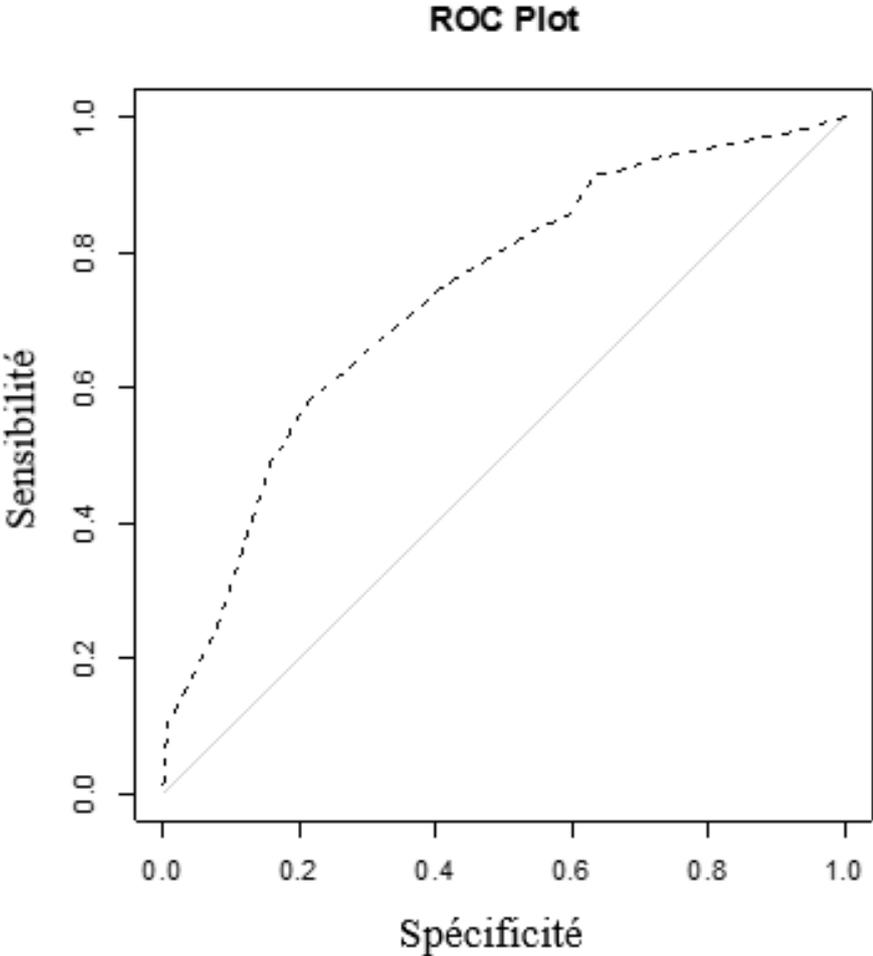
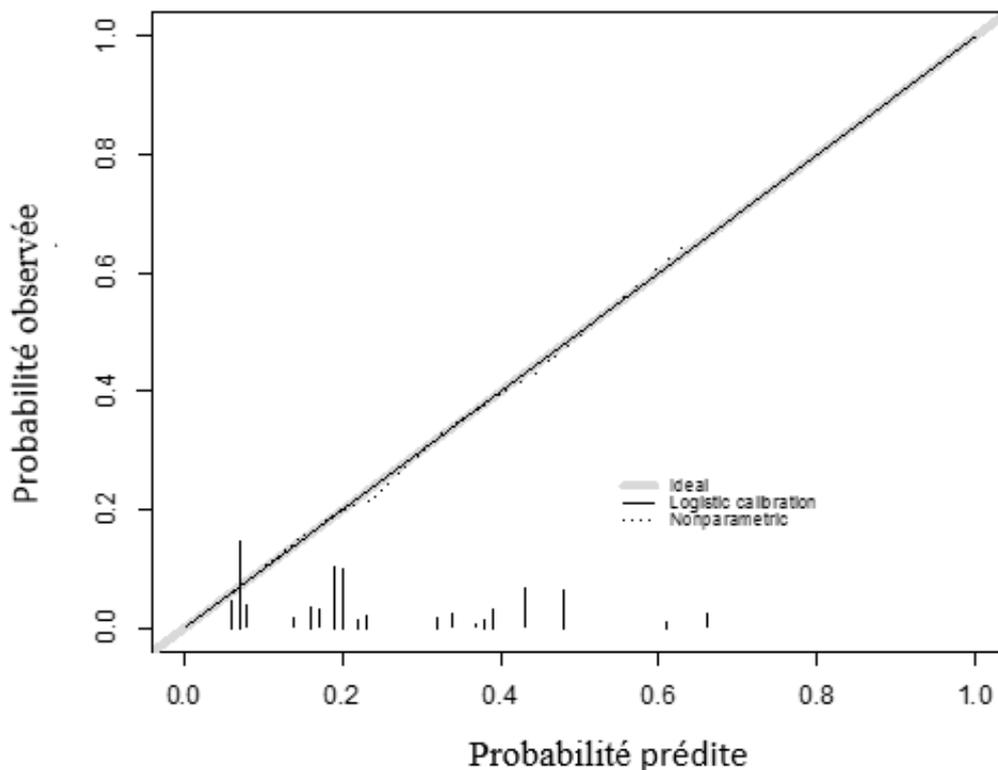


Figure 15: Calibration du nomogramme de prédiction de sous-estimation de TPS de plus haut grade

Il n'y a pas de différence significative entre le pourcentage prédictif et le pourcentage observés de sous-estimation ($p=0.13$).



L'axe horizontal représente la probabilité prédite et l'axe vertical la probabilité réelle de récurrence. La concordance parfaite correspondrait à la ligne à 45 degrés. La ligne en pointillé et continu indiquent les courbes de calibration du modèle avant et après bootstrapping.

C- “Optimal Threshold” du modèle de prédiction

Dans notre population d'étude, le risque de récurrence est de 12 % (24/200).

En fonction de la courbe ROC, nous avons défini un optimal threshold de 10 % de sous-estimation de TPS de plus haut grade. Ce choix de 10 % correspond à l'optimal threshold du nomogramme en termes d'utilité clinique pour sélectionner deux groupes de risque de récidives : bas risque [$<10\%$, $n=54$, taux de récurrence = 1.85% ($1/54$)] et haut risque [$\geq 10\%$, $n=146$, taux de récurrence= 15% ($22/146$)]. Les valeurs de sensibilité, spécificité, valeurs prédictive positive et négative sont de 98% , 15.5% , 30.6% , 96% , respectivement.

Nous avons défini une courbe cumulative de récurrences en fonction d'un optimal threshold de 10% .

Figure 16 : Courbe cumulative des récurrences selon le "optimal threshold" de 10%

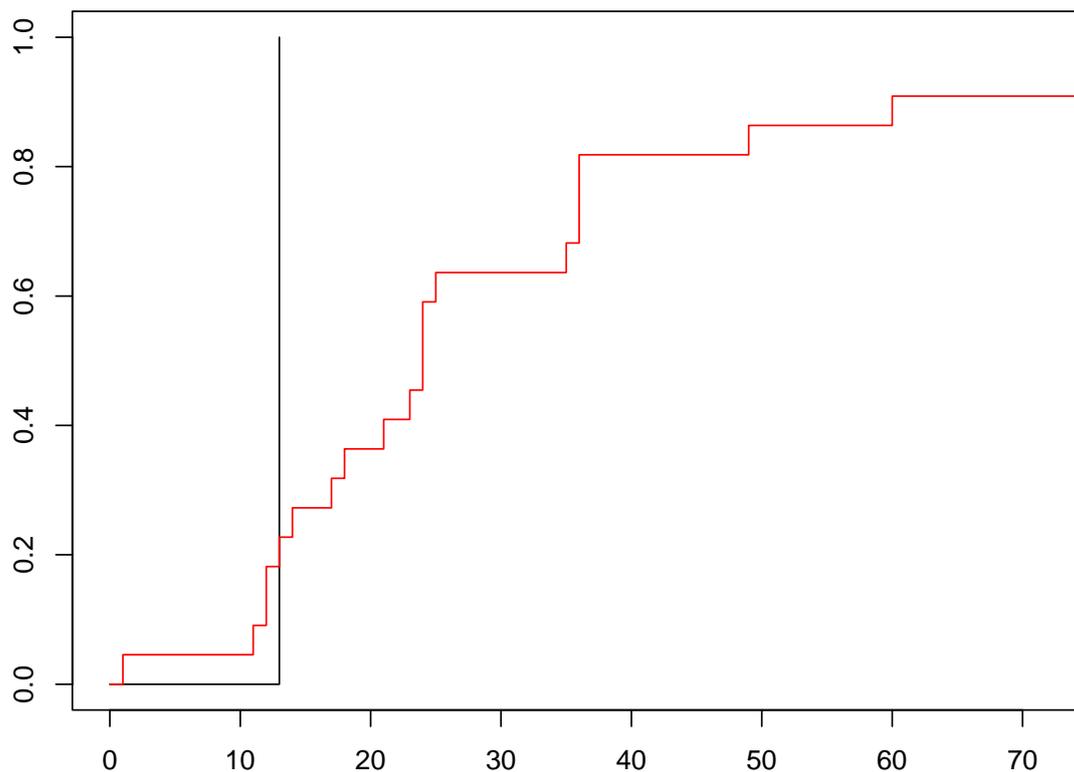


Tableau 5: Analyse univariée

Variables	Analyse univariée	
	Odds Ratio	p
Age		
- < 50	Référence	
- ≥ 50	2.98 (1.54-5.78)	< 0.001
Contraception		
- Pas de contraception	Référence	
- Dispositif intra utérin	0.16 (0.02- 1.29)	
- Oestroprogestative	0.38 (0.12- 1.21)	0.0759
- Progestative	0.60 (0.18- 1.98)	
Allaitement		
- Non	Référence	
- Oui	0.64 (0.22-1.85)	0.3969
Tabagisme		
- Non	Référence	
- Oui	0.86 (0.3-2.48)	0.7833
Antécédents familiaux de cancer du sein		
- Non	Référence	
- Oui	0.67 (0.28-1.57)	0.3529
Antécédents familiaux de cancer du sein		
- 1 ^{er} degré	Référence	
- 2 nd degré	2.66 (0.37-19.05)	
- 3 ^e degré et plus	3 (0.14-21.73)	0.4954
- Non	2.87 (0.63- 13.02)	
Antécédent personnel de cancer du sein		
- Non	Référence	
- Oui	1.52 (0.27- 8.56)	0.6426
Antécédent personnel d'adénofibrome		
- Non	Référence	
- Oui	0.70 (0.34- 1.44)	0.3279

EPIDEMIOLOGIE

CLINIQUE

HISTO

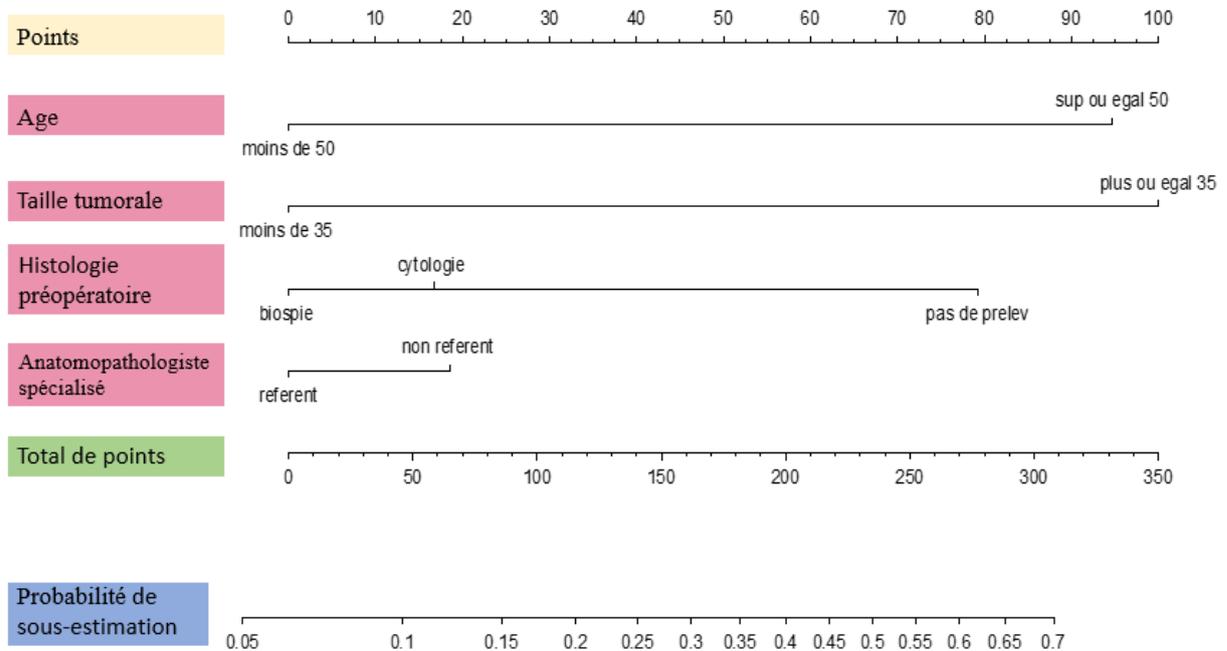
Taille tumorale - < 35 mm - ≥ 35 mm	Référence 3.56 (1.76- 7.19)	< 0.001
Localisation - 1 quadrant - > 1 quadrant	Référence 0.79 (0.30- 2.02)	0.6283
Douleur - Non - Non palpable - Oui	Référence 2.97 (0.71- 12.45) 0.66 (0.25-1.71)	0.2039
Régularité - Non - Non palpable - Oui	Référence 2.4 (0.42- 13.60) 0.72 (0.23-2.19)	0.2527
Mobilité - Non - Non palpable - Oui	Référence 6(0.78- 46.14) 1.85 (0.39- 8.69)	0.1878
Rétraction mamelonnaire - Non - Non palpable - Oui	Référence 3.24 (0.78-13.49) 6872317.26 (0-inf)	0.0711
Histologie préopératoire - Oui - Non	Référence 2.45 (1.19- 5.05)	0.0164
Anatomopathologiste spécialisé - Oui - Non	Référence 0.53 (0.27-1.01)	0.0557

Tableau 6: Analyse multivariée

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Odds Ratio	P	Odds Ratio ajusté	P
Age - ≥ 50 - < 50	Référence 2.98 (1.54-5.78)	< 0.001	Référence 3.00 (1.46-6.16)	0.0023
Taille tumorale - ≥ 35 mm - < 35 mm	Référence 3.56 (1.76-7.19)	< 0.001	Référence 3.19 (1.53-6.66)	0.014
Histologie préopératoire - Biopsie - Cytologie - Pas d'histologie	Référence 2.45 (1.19-5.05)	0.0164	Référence 1.21 (0.47-3.11) 2.51 (0.86-7.27)	0.1627
Anatomopathologiste spécialisé - Oui - Non	Référence 0.53 (0.27-1.01)	0.0557	Référence 0.80 (0.38-1.67)	0.564

D- Nomogramme de prédiction du risque de sous-estimation.

Figure 17 : Nomogramme



Pour chaque variable, Il faut tirer un trait droit jusqu'à l'axe des points pour déterminer un nombre de point par variable. Il faut ensuite additionner l'ensemble des points obtenus par variables. L'ensemble des points obtenus est reporté sur l'axe total des points : en tirant un trait droit sur l'axe de la probabilité de sous-estimation, on obtient la probabilité de sous-estimation préopératoire de la TPS en lien avec un risque de récurrence élevée comme défini dans notre étude.

PARTIE 6 : DISCUSSION

Nous présentons une analyse des données issues d'une cohorte rétrospective multicentrique française.

Nous avons, dans un premier temps, proposé une description des modalités de diagnostic clinique, radiologique et histologique d'une TPS. Cette analyse a été corrélée au pronostic en termes de facteurs prédictifs de sous-estimation préopératoire d'un grade de TPS supérieur et de probabilité de récives. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux facteurs prédictifs de sous-estimation (âge, taille tumorale, histologie préopératoire et anatomopathologiste spécialisé), ce que nous discuterons dans un premier temps.

Nous avons mis au point un outil de prédiction du risque de sous-estimation dont nous discuterons la finalité dans une seconde partie.

Dans le cadre de cette discussion nous proposons 4 axes de réflexion. Ainsi, nous discuterons :

- (i) La cohérence des résultats rapportés (modalités de diagnostic, pronostic) au regard des données de la littérature.
- (ii) L'intérêt et les limites du nomogramme ainsi que les implications pratiques.
- (iii) Troisièmement, nous ferons une revue de la littérature des autres nomogrammes avant de souligner les limites de nos résultats.

I- Principaux résultats

Nous rapportons que nos patientes étaient majoritairement caucasiennes, non nullipares, âgée en moyenne de 47 ans. La distribution des grades de TPS dans notre population d'étude était respectivement de 61 %, 26% et 13 % pour les TPS bénignes, borderlines et malignes. Ces premiers résultats sont concordants avec la littérature. Les TPS peuvent survenir à tout âge, de l'adolescence jusqu'à l'âge de 87 ans, avec un pic d'incidence entre 30 et 40 ans ou 40 et 45 ans selon les séries (1,7,13) Elle concerne les femmes dans leur quatrième décennie de vie (35-45 ans).

L'étude de la distribution des TPS montre plus précisément que son incidence est plus importante dans les populations latino-américaines et asiatiques.

La tumeur phyllode atteint surtout la femme nullipare (24,49). Le statut ménopausique reste une notion débattue. Des études ont démontré qu'il n'y avait pas de relation entre la tumeur phyllode du sein et la période pré-ménopausique ou ménopausique. D'autres suggèrent que les TPS sont plus fréquentes chez la femme en activité génitale que la femme ménopausée (22).

Nous retrouvons comme caractéristiques cliniques des TPS en majorité des tumeurs de 45 mm en moyenne, localisées dans un seul quadrant, palpables, non douloureuses, régulières, mobiles, sans rétraction mamelonnaire ni modifications cutanées. Dans la littérature, la taille tumorale varie de 5 à 270 mm, avec une taille moyenne de 50 à 72 mm (1,7,13,15,19) Certaines tumeurs ayant une taille atteignant jusqu'à 450 mm ont été décrites. Les TPS sont unilatérales dans 96 % des cas avec très peu de cas de bilatéralité décrits. Les adénopathies axillaires sont rares et représentent moins de 5 % des patientes ayant eu une TPS (13). La taille tumorale supérieure à 3 cm a été corrélées dans de nombreuses études à la malignité (29).

Les caractéristiques radiologiques et histologiques retrouvées dans notre étude sont tout à fait concordantes avec les données de la littérature.

Au niveau chirurgical : la majorité des patientes soit 76 % ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice et seulement 10 % de mastectomie. 72 % des patientes ont eu une marge chirurgicale de < 10 mm et 28 % ont eu une reprise chirurgicale.

Au niveau pronostique : le taux de récurrence retrouvé est de 12 % : environ 10 % de récurrence chez les TPS bénignes, 12 % chez les TPS borderlines et 23 % chez les TPS malignes. Dans les séries de la littérature, chaque catégorie de TPS est associée à un risque moyen de récurrence locale de 15 % ; de 17 % et de 28 % pour les tumeurs de grade 1, 2, 3 respectivement (7,15,27,50–52)

Les facteurs prédictifs de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur retrouvés en analyse multivariée sont : l'âge de la patiente, la taille tumorale, l'histologie préopératoire et l'anatomopathologiste spécialisé.

Le nomogramme développé dans ce travail est le seul de la littérature à évaluer la probabilité individuelle de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur en préopératoire dans les cas de diagnostic préopératoire des tumeurs fibro-épithéliales du sein. Il permet d'évaluer la probabilité de sous-estimation grâce à quatre facteurs prédictifs cliniques et anatomopathologiques, en lien avec un risque de récurrence élevé et permet ainsi d'orienter la prise en charge thérapeutique préopératoire ainsi que le rythme de surveillance des TPS.

Le nomogramme de l'étude de Puay Hoon tan et al. (53) définit des paramètres histologiques en lien avec un risque de récurrence individuel à 1, 3 et 5 ans : atypie stromale, hypertrophie stromale et marges chirurgicales. D'autres études retrouvent ces critères comme étant des facteurs de risques de récurrences des TPS (3,7,40,47).

II- Risque de récurrence lié à la sous-estimation et enjeu pronostique

Nous avons défini comme critère de sous-estimation toutes les TPS ayant été définies de grade inférieur à celui de l'histologie définitive et dont la prise en charge chirurgicale finale a nécessité une reprise chirurgicale. Cette définition de la sous-estimation reste discutable car nous aurions pu définir des critères plus larges en prenant en compte toutes les TPS dont le diagnostic final était de grade supérieur à celui défini en préopératoire mais l'intérêt de notre définition réside en l'impact clinique et pronostique résultant.

Le diagnostic des TPS est difficile, avec comme diagnostic différentiel principal : l'adénofibrome. Les TPS sont d'une part difficilement différenciables en clinique, radiologie et histologie des AF et des autres tumeurs bénignes du sein et d'autre part, difficile à grader entre elles. Le diagnostic n'est pas toujours connu en pré opératoire. Or, la prise en charge notamment chirurgicale diffère entre adénofibrome et TPS ainsi qu'en fonction du grade de la TPS. L'une des autres problématiques liées à la sous-estimation d'une TPS reste la récurrence qui peut se présenter sous une forme histologique plus agressive (3,15,54) Contrairement à l'AF, les TPS bénignes peuvent évoluer vers la malignité avec une notion de continuum souvent décrite (3).

Pour éviter les récurrences, une prise en charge chirurgicale initiale adéquate doit donc être proposée dès le début : L'enjeu étant d'éviter d'énucléer les TPS bénignes sous-estimées et de réséquer une TPS malignes avec des marges insuffisantes. Il existe donc un risque de sous traitement de la tumeur initiale sous-estimée mettant en jeu le pronostic des patientes avec un risque de récurrences et un impact psychologique non négligeables

En effet, l'enjeu est de proposer une prise en charge chirurgicale initiale et une surveillance adaptée, sans être trop mutilant d'une part mais tout en évitant une récurrence métastatique pouvant mettre en jeu le pronostic vital d'autre part.

La prise en charge des lésions fibro-épithéliales du sein reste un challenge pour les chirurgiens. Dans notre étude, nous trouvons un taux de TPS bénignes, borderlines et malignes de 61.5% (123/100), 25.5% (51/100) et 13% (26/100). Ces résultats suggèrent que le risque de sous-estimation d'une TPS maligne n'est pas faible. Dans les séries de la littérature, il existe un taux de 18 à 42 % de sous-estimation des TPS, parfaitement en accord avec nos résultats de 24 % de sous-estimation. Récemment, Resetkova et al. et Van Osdol et al. (55) rapportent le concept que les lésions fibro-épithéliales du sein diagnostiquées sur biopsie sont surestimées en TPS dans une proportion faible voire modérée et soutiennent les recommandations actuelles de surveillance rapprochée de ces tumeurs au lieu d'une excision par excès.

Un risque de sous-estimation de TPS de grade supérieur de 24% doit selon nous être considéré comme conséquent, d'autant plus qu'on retrouve un taux de 13 % de TPS malignes dans notre série. L'absence de critères clinico-radio histologiques bien définis met le chirurgien en face d'un dilemme en consultation concernant la prise en charge à adopter. Ce nomogramme permettrait donc d'aider le chirurgien dans sa décision en termes de chirurgie et de marges chirurgicales.

En effet, Bien que n'étant pas consensuelle, de nombreuses études montrent la présence de marges non saines comme étant un facteur pronostique majeur de récurrence : les marges négatives de plus de 1 cm sont associées à une augmentation de survie sans récurrence et une diminution de récurrence locale. La chirurgie conservatrice peut être proposée même pour les TPS malignes tant que les marges de 1 cm sont respectées. Lorsque l'obtention de marges de 1 cm n'est pas prouvée par l'étude de la pièce opératoire anatomopathologique : la

question de la reprise chirurgicale doit être posée. Dans notre étude, 78 % des patientes ont eu une tumorectomie avec des marges de moins de 1 cm et seulement 22 % ont eu des marges de plus ou égale à 1 cm. Nous reportons un taux de reprise chirurgicale pour marges chirurgicales de 28 %. Certains auteurs suggèrent une attitude expectative pour les TPS bénignes, même si marges de moins de 1 cm. Des études récentes suggèrent que le statut des marges est la clé de la prise en charge thérapeutique des TPS.

Ce nomogramme a défini un optimal threshold de 10 % associé à la sélection de 2 groupes de risque de récurrence, cliniquement utile en pratique pour orienter la prise en charge chirurgicale. Le taux de récurrence des TPS varie dans la littérature. Le taux de récurrence est de 3.4-27.0% pour les TPS bénignes, 18.2-41.7% pour les TPS borderlines et de 13.0%-53.0% pour les TPS malignes. Les métastases surviennent dans 10 à 40 % des cas de TPS malignes.

Le taux de récurrence global retrouvé dans notre travail est de 12 % : Nous avons ainsi intégré dans notre étude la notion de haut risque de récurrence dans notre modèle en lien avec le risque de sous-estimation en définissant un seuil de récurrence supérieur à 15 %. Les différentes études montrent un taux de récurrence global des TPS de 11 à 15 % selon les études, notre seuil est donc en accord avec les taux retrouvés dans la littérature. Nos facteurs prédictifs de sous-estimation ont donc tout un intérêt clinique car corrélés à un risque de récurrence clinique.

L'évaluation du risque de sous-estimation d'une tumeur phyllode de grade supérieur à l'aide d'un outil de prédiction présente un triple intérêt.

- Le premier est d'ordre théorique, en effet un tel outil pourrait fournir au clinicien une information individualisée lui permettant de distinguer les patientes dites à faible risque de celles à risque intermédiaire ou élevé.

- Le second réside dans la supposition que les modalités de surveillance de ces patientes pourraient être améliorées par un suivi basé sur le risque individuel prédit. Comme nous l'avons vu dans la grande majorité des cas, le risque de récurrence concerne surtout les TPS

borderlines et malignes. Il est important de souligner que les récurrences surviennent souvent sous une forme plus agressive, justifiant ainsi la nécessité d'un suivi attentif et prolongé des patientes traitées. Actuellement, il n'existe aucun consensus sur les modalités et la fréquence de cette surveillance. Le suivi repose sur l'association de l'examen clinique, qui est peu sensible mais qui reste indispensable, et de l'échographie, l'objectif de cette surveillance étant de proposer une prise en charge la plus précoce possible.

Un tel outil serait donc susceptible de permettre une adaptation de la surveillance.

- Enfin, le troisième intérêt est majeur en termes d'optimisation des indications chirurgicales chez des patientes chez qui on pourrait proposer une chirurgie sans marges saines en première intention. Un outil pertinent permettrait d'envisager les indications d'une chirurgie d'exérèse large d'emblée pour les patientes à haut risque et a contrario de proposer une chirurgie peu mutilante dans les groupes à bas risque.

III- Facteurs prédictifs de sous-estimation

Dans notre étude, nos résultats suggèrent que la probabilité de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur peut être prédite par l'utilisation d'un nomogramme. Cela représente un intérêt croissant pour les praticiens pour qui ce genre d'outils diagnostiques permet d'informer les patients des options thérapeutiques optimales à proposer.

Nous avons réalisé une analyse univariée puis multivariée mettant en évidence quatre facteurs prédictifs majeurs de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur que nous allons discuter point par point.

❖ **L'âge de plus ou moins 50 ans** : un âge supérieur ou égal à 50 ans augmente la probabilité de sous-estimation dans notre modèle. Dans la série de Cheng et al. (7), l'âge du diagnostic

des tumeurs phyllodes est compris entre 11 et 73 ans avec une moyenne de 37 ans. Pour les TPS bénignes, un âge moyen de survenue de 35 ans est retrouvé et de 41 ans pour les tumeurs malignes.

Pour Tse et al (20), il est respectivement de 40, 45 et 47 ans pour les formes bénignes, borderlines et malignes. Cependant l'âge n'est pas un argument d'orientation du diagnostic des TPS selon de nombreuses études. Niezabitowski et al. (21) , retrouve un âge significativement plus jeune pour les formes bénignes comparativement aux formes malignes (44,5 - 53 ans). L'âge de découverte semble ainsi s'accroître avec le degré de malignité de la tumeur. Cependant cette notion reste débattue car d'autres auteurs ne trouvent pas de corrélation entre l'âge et le grade histologique de la tumeur.

❖ **La taille tumorale de plus ou moins 35 mm :** Une taille tumorale supérieure ou égale à 35 mm augmente la probabilité de sous-estimation dans notre modèle. Ce seuil est tout à fait en accord avec les données de la littérature : La taille tumorale supérieure à 3 cm a été corrélées dans de nombreuses études à la malignité (51). Nous trouvons à travers la revue la littérature faite dans le chapitre II Tableau 3, que la taille tumorale de plus de 3 cm voire 5 cm selon les études est un facteur prédictif de récurrence. On retrouve cette notion en radiologie : quelques études montrent que la taille tumorale supérieure à 3 cm peut suggérer un grade malin. Liberman (56) montre en 1996 dans l'étude sur 51 TPS, que la taille mammographique supérieure à 3 cm est significativement corrélée à la malignité.

❖ **L'histologie préopératoire :** l'absence de prélèvement histologique préopératoire augmente la probabilité de sous-estimation dans notre modèle. En effet même si la littérature est unanime sur le faible apport diagnostique de l'histologie préopératoire, il paraît évident que la réalisation d'un examen aidant au diagnostic diminuerait les risques d'erreurs et de

sous-estimation. La biopsie est le meilleur outil pour éviter la sous-estimation, en accord avec les données de la littérature qui définissent la biopsie comme étant l'examen histologique de premier choix devant une suspicion de TPS (10,34,35,37). Or, dans notre série, le nombre d'examens histologiques par cytologie étant très faible, il est difficile d'en tirer des conclusions...

❖ **Anatomopathologiste spécialisé dans le sein**: L'analyse des échantillons histologiques par un anatomopathologiste non spécialisé en sénologie est un facteur prédictif de sous-estimation. L'expérience de l'anatomopathologiste est déterminante pour optimiser le diagnostic.

Concernant ces deux critères histologiques, nos résultats sont en accord avec les données de la littérature qui définissent de nombreux paramètres histologiques notamment l'hypertrophie stromale, l'hypercellularité stromale, l'atypie stromale, l'activité mitotique ou la nécrose comme des facteurs prédictifs de récurrence locale et à distance (3,5,12) Ainsi, ces résultats suggèrent qu'une mauvaise évaluation histologique est déterminante d'un risque de sous-estimation et à fortiori de récurrence.

De plus, nous pouvons nous interroger sur la pertinence du choix des prédicteurs et de leur impact accordé dans le score. Ainsi, les critères histologiques n'ont qu'un faible impact dans le score final, plus faible notamment que l'âge et la taille tumorale. Le score accordé à l'âge et la taille tumorale est presque équivalent. En effet, dans l'analyse multivariée, les valeurs concernant les critères histologiques ne sont pas significatives mais sont finalement intégrées dans notre modèle du fait de leur pertinence clinique, ceci expliquant leur faible impact dans le score final.

IV- Nomogramme : revue de la littérature

Dans le cadre de la recherche clinique, faire appel aux modèles mathématiques est apparu comme extrêmement pertinent pour générer une information sous la forme d'une probabilité afin de tirer des conclusions à partir de données d'échantillons statistiques. Depuis quelques années, ces outils mathématiques, dont les nomogrammes, sont utilisés pour modéliser des situations cliniques très diverses, comme la prédiction de la probabilité de survie en cancérologie. Ils offrent au praticien la possibilité de disposer d'une information objective et surtout personnalisée tant sur le plan pronostique (risque de récurrence) que prédictif (réponses aux traitements). Cette approche propose de formaliser de façon simple un phénomène médical complexe (la survie) afin d'en étudier différents paramètres et les relations de causalité pouvant exister.

L'utilisation de nomogrammes et de scores prédictifs permet d'améliorer l'évaluation et la stratification du risque de récurrence et la prédiction individualisée de la survie.

La revue de la littérature récente montre un autre nomogramme publié : celui de l'étude de Puay Hoon Tan et al. (53) modélisant un risque de récurrence individuelle sur des critères histologiques et de marges tumorales. Il s'agit de la seule étude permettant une estimation de risque individuelle de récurrence à 1,3 et 5 ans. Ce nomogramme a eu une validation interne et externe avec une bonne reproductibilité clinique et statistique. Notre nomogramme est le seul modèle de prédiction de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur en lien avec un risque de récurrence.

Figure 18 : Revue de la littérature des autres nomogrammes

Etude	Type de modèle	Objectif de l'étude	Nombre de patients	Type d'étude	Critères prédictifs	Index de concordance	Validation
Puay Hoon Tan et al. 2011	Nomogramme	Prédiction de risque de survie sans récurrence à 1, 3 et 5 ans	605	Prospective	- Atypie stromale - Hypertrophie - Marges chirurgicales	0.7026	Interne Externe par Tze Wei Chng et al IC=1.15, 95% CI (1.02 to 1.30)

V- Limites de l'étude

Notre travail présente un certain nombre de limites. Le développement de ce nomogramme repose sur des données rétrospectives et une cohorte dont la taille paraît partiellement limitée (n = 200) pouvant réduire les facteurs de sous-estimation. Bien que pertinent en validation interne aucune validation externe n'a pu être réalisée, ce qui en limite l'exportabilité.

Nous avons défini de plus, arbitrairement défini un taux de 10 % pour le nomogramme pour définir une significativité clinique et l'impact de la sous-estimation.

De plus, il est toujours incertain d'utiliser des modèles statistiques basés sur l'analyse d'une population pour conseiller une patiente. En effet, tous ces modèles établissent des prédictions avec des niveaux d'incertitude représentés par des intervalles de confiance. Or la réponse que cherche une patiente est toujours binaire : elle veut savoir si elle récidivera après chirurgie ou non et si elle a raison de choisir tel ou tel traitement. Mais à ce stade, aucun outil, aussi perfectionné soit-il, ne peut répondre à cette question de façon certaine.

VI- Intérêt clinique et perspectives cliniques

La stratégie clinico-radio-histologique est actuellement le standard pour le diagnostic préopératoire d'une masse du sein. Cependant, concernant les TP du sein, l'efficacité diagnostique seule de chaque méthode, de même que la combinaison des trois, reste peu contributive aujourd'hui.

En effet, il n'existe aucun critère discriminant au niveau clinique pour le diagnostic de TPS : Les TPS sont non cliniquement différenciables des AF et des autres lésions bénignes du sein. Au total, on doit suspecter une TPS à l'examen clinique devant une masse ronde, à croissance rapide, avec une taille ≥ 3 cm.

Sur le plan radiologique, les TPS n'ont aucun signe pathognomonique.

La morphologie des TPS en échographie peut varier allant d'une masse ovale ou lobulée, ronde ou irrégulière. L'échostructure peut aussi être variable : une TPS peut être hétérogène, avec des zones kystiques ou complètement anéchogène. La présence de zones kystiques doit alerter le radiologue sur le diagnostic de TPS. En échographie, des marges circonscrites associées à un renforcement postérieur et des zones kystiques suggèrent le diagnostic de TPS plutôt qu'AF. L'étude rétrospective de Yilmaz (28), portant sur une série de 28 patientes, montre que la présence de lobulations, la forme arrondie et le renforcement postérieur sont en faveur de TPS plutôt que AF.

La revue de quelques études de la littérature, concluent que les images échographiques ne sont pas discriminantes entre TPS bénignes et malignes. L'étude de Tan et al. (29) montre une corrélation entre la forme irrégulière et la grande taille des TPS et la malignité. Les zones kystiques sont aussi plus souvent vu chez les TPS malignes que bénignes. Par ailleurs, le doppler couleur et le renforcement postérieur ne sont pas significativement corrélés au grade de la TPS. L'étude de Bernardi et al. définit l'échographie comme étant la méthode

diagnostique la plus efficace pour le diagnostic de TPS proche de 95 à 100 %, mais pas pour le diagnostic de grade entre bénin et malin.

Le diagnostic échographique reste cependant difficile car le diagnostic différentiel d'une TPS, devant une masse ronde circonscrite isodense peut être un kyste, un AF ou les carcinomes circonscrits.

En mammographie, les caractéristiques morphologiques ne peuvent pas être discriminantes pour le diagnostic de grade des TPS. Quelques études montrent que la taille tumorale supérieure à 3 cm peut suggérer un grade malin. Liberman (56) montre en 1996 dans l'étude sur 51 TPS, que la taille mammographique supérieure à 3 cm est significativement corrélée à la malignité. Ben Hassouna (31) montre que la présence de marges irrégulières oriente de même vers la malignité. Les micro calcifications sont rares du fait de la croissance rapide des TPS. Cependant, des calcifications diffuses similaires à celles retrouvées chez les AF ont été rapportées

L'échographie/mammographie ne permet pas de diagnostic préopératoire précis, l'utilisation de l'IRM reste limitée du fait de son coût et de son faible apport diagnostique.

Le diagnostic histologique préopératoire n'est pas non plus une méthode efficace : les lésions fibroépithéliales du sein représentent un groupe hétérogène de lésions biphasiques avec une composante épithéliale et une composante stromale. Parmi elles, la tumeur la plus commune chez la femme est le fibroadénome. Le diagnostic différentiel est la TPS qui présente les mêmes caractéristiques cliniques et histologiques. Parfois, il y a coexistence de lésion d'adénofibrome et de tumeur phyllode, rendant le diagnostic préopératoire histologique encore plus difficile.

Jacklin et al. (10) dans une revue d'analyse à propos de 156 cas à travers 9 séries ont mis en évidence un taux de diagnostic positif de l'ordre de 63% après cytoponction.

L'hypercellularité stromale peut être un indice pour le diagnostic de TPS (32). La limite de cette technique est due à la petite taille de l'échantillon prélevé et de l'hétérogénéité de la masse, rendant la valeur diagnostique de la cytologie faible.

L'étude de Venetti et al. montre que les fragments stromaux sont plus larges chez les TPS que chez les AF, mais pas plus en nombre et pas de cellularité plus élevée. Beaucoup d'études montrent que la cytologie à elle seule ne permet pas de faire le diagnostic de TPS. D'autres suggèrent que la présence d'un pléiomorphisme cellulaire est la clé du diagnostic des TPS.

La morphologie de la composante stromale incluant le nombre de fragments et spécialement leur taille mais non leur cellularité (notamment le ratio stromal / épithélial), semble avoir une importance.

De nombreuses études définissent l'hypercellularité stromale et l'activité mitotique comme des critères de choix permettant le diagnostic de TPS en biopsie (33,34). Le diagnostic repose sur une hypertrophie intracaniculaire chez les TPS. De plus, la prolifération stromale chez les AF semble être relativement uniforme, alors que prédominant au niveau périductal chez les TPS. Une autre des difficultés diagnostiques est la coexistence possible de foci d'AF au sein des TPS, pouvant être source d'erreur. De même, en cas de tumeur phyllode diagnostiquée sur biopsie, seule l'analyse de l'ensemble de la lésion avec un large échantillonnage macroscopique permet de préciser son grade, notamment en raison de l'hétérogénéité importante de ces tumeurs (coexistence de secteurs TPS bénignes, intermédiaires et malignes au sein d'une même tumeur)

La revue de la littérature ne montre pas d'efficacité diagnostique de la biopsie préopératoire.

Seules quelques études ont pu décrire des caractéristiques histologiques en biopsie distinguant AF et TPS. La valeur prédictive positive pour les lésions fibroépithéliales est de 83 %.

L'étude de Jara Lazaro et al. (36) définit des critères prédictifs de TPS : Hypercellularité

stromale modérée à sévère, atypie nucléaire stromale modérée à sévère, présence hypertrophie stromale, ≥ 2 mitoses par champs, présence de PASH.

Quelques items ont été définis pour la différenciation de grade de TPS (16–18) : l'infiltration des marges, l'hypertrophie stromale, la nécrose tumorale, les atypies cellulaires et le nombre de mitoses par champs).

La prolifération stromale chez les TPS a été expliquée par un mécanisme moléculaire via la voie des B caténine. La progression maligne des TPS se base sur la théorie selon laquelle le stroma acquiert une autonomie et se libère de l'influence épithéliale.

Pour renforcer le diagnostic, des marqueurs ont été mis en évidence pour améliorer la valeur prédictive positive des biopsies préopératoires pour le diagnostic de TPS. La présence d'au moins un paramètre histologique permet d'orienter le diagnostic : Ki67 ≥ 5 %, présence topoisomérase II α et CD34 (37).

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

Au total, du fait de la difficulté pour différencier les TPS des AF, les TPS sont parfois énucléés ou réséqués avec des marges insuffisantes, traitement standard des AF. Or le risque de récurrences est de l'ordre de 15 à 20 % selon les séries. Un risque de sous traitement de la tumeur initiale est donc à risque de reprise chirurgicale après histologie définitive et de récurrences, avec un impact psychologique non négligeable chez les patientes. Ainsi, on comprend l'intérêt d'une optimisation du diagnostic en préopératoire pouvant éviter les risques de sous traitement et la mise au point d'un outil de prédiction de sous-estimation.

VII- Conclusion

Cette thèse rapporte les résultats d'un travail rétrospectif qui concernaient une cohorte multicentrique de patientes prises en charge pour une TPS dans quatre centres de référence français.

Notre premier objectif était de proposer un modèle développé sous la forme d'un nomogramme qui permettait la prédiction du risque de sous-estimation d'une TPS. Cela nous a permis de conclure au caractère à la fois pertinent d'un point de vue statistique mais aussi cohérent sur le plan clinique.

Les résultats obtenus nous ont servis à engager une triple réflexion sur les améliorations envisageables dans la prise en charge des patientes qui présentaient une TPS basée sur des critères prédictifs du risque de sous-estimation préopératoire.

La modélisation mathématique et l'approche prédictive dans le domaine des TPS entrouvre la possibilité d'envisager à moyen terme une optimisation des indications thérapeutiques notamment pour la mastectomie ou la reprise des marges mais aussi et surtout de proposer une stratégie de surveillance et d'information personnalisée et individualisée au risque de la patiente. À long terme des travaux complémentaires sont nécessaires, notamment ceux qui viseraient à intégrer ce type d'outil pour rationaliser le schéma d'un essai contrôlé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Actualités sur les tumeurs du sein non métastatiques ; CNGOF 2013.
2. O. Kenneth Macdonald et al., « Malignant Phyllodes Tumor of the Female Breast: Association of Primary Therapy with Cause-Specific Survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program », *Cancer* 107, no 9: 2127-33.
3. Khosravi-Shahi P, « Management of non-metastatic phyllodes tumors of the breast: review of the literature », *Surg Oncol.* 2011 ;20(4): e143-8.
4. Type histologique des tumeurs du sein - 2ème édition ; Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1981.
5. R. M. Ward et H. L. Evans, « Cystosarcoma Phyllodes. A Clinicopathologic Study of 26 Cases », *Cancer* 58, no10 : 2282-89.
6. G. Cohn-Cedermark et al., « Prognostic Factors in Cystosarcoma Phyllodes. A Clinicopathologic Study of 77 Patients », *Cancer* 68, no 9 : 2017-22.
7. Cheng S-P, Chang Y-C, Liu T-P, Lee J-J, Tzen C-Y, Liu C-L. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. *World J Surg.* 2006; 30:1414–1421.
8. Jorge Blanco A, Vargas Serrano B, Rodriguez Romero R, Martinez Cendejas E. Phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol* 1999 ;9 :356-60.
9. Kamitani T, Matsuo Y, Yabuuchi H, Differentiation between benign phyllodes tumors and fibroadenomas of the breast on MR imaging. *Eur J Radiol.* 2014; 83(8): 1344-9.
10. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, Healy V, Hadjiminas D, Darzi A. Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *J Clin Pathol* 2006 ;59 :454-9.
11. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996;77:910-6.
12. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, Liu TP. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *Journal of Surgical Oncology* 2005;91:185-94.
13. Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magne N, Malard Y, Lacroix M, Gutierrez C, Senkus E, Christie D, Drumea K, Lagneau E, Kadish SP, Scandolaro L, Azria D, Ozsahin M. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:492-500.
14. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, Dirbas FM, Carlson RW. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN 2007;5:324-30.

15. Barrio AV, Clark BD, Goldberg JI, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, Susnik B, Giri D, Polo K, Patil S, Van Zee KJ. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007 ;14 :2961-70.
16. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer*. 1967;20:2090–9.
17. Barnes L, Pietruszka M. Rhabdomyosarcoma arising within a cystosarcoma phyllodes. Case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1978 ;2 :423-9.
18. Azzopardi JG. Sarcoma of the breast. In: Bennington J, editor. *Problems in breast pathology*. Vol. II. Major problems in pathology. Philadelphia: WB Saunders Co., 1979; 355–9.
19. Contesso G, Genin J, Lasser P. Tumeurs phyllodes du sein. *Rev Prat* 1978; 28 :1031-7.
20. Tse GMK, Lee CS, Kung FYL, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol*. 2002; 118:522–526.
21. 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.
22. Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, Squicciarini P, Delledonne V, Veronesi P, Bono A, de Palo G, Salvadori B. Which therapy for unexpected phyllode tumour of the breast? *European Journal of Cancer* 1992 ;28 :654-7.
23. Kapisir I, Nasiri N, A'Hern R, Healy V, Gui GP. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2001;27:723-30.
24. Matar N, Soumani A, Noun M, et al ; [Phyllodes tumors of the breast. Forty one cases.] *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997 ;26 :32R6.78.
25. Linquist KD, Van Heerden JA. Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am J Sur* 1982; 144 :341.
26. S. Bendifallah et G. Canlorbe, « [Common benign breast tumors including fibroadenoma, phyllodes tumors, and papillary lesions: Guidelines] », *Journal De Gynécologie, Obstétrique Et Biologie De La Reproduction* 44, no10: 101729.
27. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol*. 2012; 65:69–76.
28. Yilmaz E, Sal S, Lebe B. Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas. *Acta Radiol*. 2002 ; 43(1): 34-9.

29. Tan H, Zhang S, Liu H, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *Eur Radiol.* 2012; 81: e62-e69.
30. Plaza MJ, Swintelski C, Yaziji H, Torres-Salichs M and Esserman LE: Phyllodes tumor: review of key imaging characteristics. *Breast Dis* 35: 79-86, 2015.
31. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, Slimene M, Ben Dhiab T, Hechiche M, Boussen H, Rahal K. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg* 2006 ;192 :141-7.
32. Scolyer RA, McKenzie PR, Achmed D, Lee CS ; Can phyllodes tumors of the breast be distinguished from fibroadenomas using fine needle aspiration cytology? *Pathology* 2001 ;33:437-43.
33. Jacobs TW, Chen YY, Guinee DG Jr, Holden JA, Cha I, Bauermeister DE, Hashimoto B, Wolverton D, Hartzog G. Fibroepithelial lesions with cellular stroma on breast core needle biopsy: are there predictors of outcome on surgical excision? *American Journal of Clinical Pathology* 2005 ;124 :342-54.
34. Lee AH, Hodi Z, Ellis IO, Elston CW. Histological features useful in the distinction of phyllodes tumour and fibroadenoma on needle core biopsy of the breast. *Histopathology* 2007 ;51 :336-44.
35. L. M. Foxcroft, E. B. Evans, et A. J. Porter, « Difficulties in the Pre-Operative Diagnosis of Phyllodes Tumours of the Breast: A Study of 84 Cases », *Breast (Edinburgh, Scotland)* 16, no 1: 2737.
36. Jara-Lazaro AR, Akhilesh M, Thike AA, Lui PC-W, Tse GM-K, Tan PH. Predictors of phyllodes tumours on core biopsy specimens of fibroepithelial neoplasms. *Histopathology.* 2010; 57:220–232.
37. Lee AH. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology* 2008 ;52 :45-57.
38. Belloq J, Magro G. Fibroepithelial tumours. In : Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs.* Lyon, France : IARC Press 2003 :99-103.
39. Parfitt JR, Armstrong C, O'Malley F, Ross J, Tuck AB. In-situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. *World Journal of Surgical Oncology* 2004 ;2 :46.
40. A. W. Chaney et al., « Primary Treatment of Cystosarcoma Phyllodes of the Breast », *Cancer* 89, no 7 : 150211.
41. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg.* 1999; 134:487–492. discussion 492–493.
42. Onkendi EO, Jimenez RE, Spears GM, Harmsen WS, Ballman KV, Hieken TJ. Surgical treatment of borderline and malignant phyllodes tumors: the effect of the extent of resection and tumor characteristics on patient outcome. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21:3304–3309.

43. Richard J. Barth et al., «A Prospective, Multi-Institutional Study of Adjuvant Radiotherapy after Resection of Malignant Phyllodes Tumors», *Annals of Surgical Oncology* 16, no 8 2009: 228894.
44. Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, Jaskowiak N, Kulkarni SA. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21:1222–1230.
45. Flavia Morales-Vásquez et al., «Adjuvant Chemotherapy with Doxorubicin and Dacarbazine Has No Effect in Recurrence-Free Survival of Malignant Phyllodes Tumors of the Breast », *The Breast Journal* 13, no 6: 55156.
46. The NCCN breast cancer clinical practice guidelines in oncology. Special considerations: phyllodes tumors; 2012.
47. Eugenie Guillot et al., «Management of Phyllodes Breast Tumors: Management of Phyllodes Breast Tumors », *The Breast Journal* 17, no 2 2011: 12937.
48. Sotheran W, Domjan J, Jeffrey M, Wise MH, Perry PM. 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.
49. Linqvist KD, Van Heerden JA. Recurrent and metastatic cystosarcoma phyllodes. *Am JSur* 1982; 144 :341.
50. Sawalhi S, Al-Shatti M. Phyllodes tumor of the breast: a retrospective study of the impact of histopathological factors in local recurrence and distant metastasis. *Ann Saudi Med.* 2013; 33:162–168.
51. Tan EY, Tan PH, Hoon TP, et al. Recurrent phyllodes tumours of the breast: pathological features and clinical implications. *ANZ J Surg.* 2006.
52. Jang JH, Choi M-Y, Lee SK, et al. Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19:2612–2617.
53. Puay-Hoon Tan et al., «Phyllodes Tumors of the Breast: The Role of Pathologic Parameters », *American Journal of Clinical Pathology* 123, no 4 : 52940.
54. Gianluca Spitaleri et al., «Breast Phyllodes Tumor: A Review of Literature and a Single Center Retrospective Series Analysis », *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 88, no 2 : 42736.
55. Resetkova E, Khazai L, Albarracin CT, Arribas E. Clinical and radiologic data and core needle biopsy findings should dictate management of cellular fibroepithelial tumors of the breast. *Breast J.* 2010; 16(6): 573-80.
56. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-BenaD, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996 ;198 :121-4.

NOMOGRAM TO PREDICT THE LIKELIHOOD OF UPSTAGING TO PHYLLODES TUMORS OF HIGHER GRADE.

OBJECTIVE: Clinical, imaging and histologic preoperative diagnostic of PT is a real challenge. Accurate identification and grading of PTs is necessary for appropriate surgical management and avoid under or overtreatment. This study aimed to develop a nomogram predicting the likelihood of upstaging to phyllodes tumors of higher grade in individual patients, before surgery.

STUDY DESIGN: This retrospective multicenter study included 200 patients with Phyllode tumor diagnosed from 1986 through 2016. A multivariate logistic regression analysis of selected prognostic features was performed and a nomogram to predict the risk of upstaging PTs was constructed. The nomogram was internally validated.

RESULTS: Multivariate analysis revealed Age, Tumor size, preoperative histology and breast specialized cytologist to be independently predictors of an increased risk of underestimation of PTs and were included in the nomogram. The predictive model had a concordance index of 0.74 (95% confidence interval, 0.72-0.76) and 0.72 (95% confidence interval, 0.70-0.74) before and after the 200 repetitions of bootstrap sample corrections, respectively, and showed good calibration.

CONCLUSION: Our results support the use of the present nomogram based on 200 clinical and pathological characteristics to predict the likelihood of upstaging to PTs of higher grade with a high concordance, hence to inform patients on surgical management. External validation is required to recommend this nomogram in routine practice.

Keywords : Phyllode tumors of breast, wide excision, mastectomy, margins, nomogram, recurrence, prognosis

TUMEUR PHYLLODE DU SEIN : FACTEURS PREDICTIFS DE SOUS-ESTIMATION D'UN GRADE SUPERIEUR ET DEVELOPPEMENT D'UN NOMOGRAMME

Résumé : Les Tumeurs Phyllodes du Sein (TPS), sont des tumeurs rares, représentant moins de 0,5 % de l'ensemble des tumeurs du sein et 2,5% de l'ensemble des tumeurs fibro-épithéliales. Elles sont marquées par une importante hétérogénéité dans le diagnostic clinique, radiologique et histologique. Améliorer la prise en charge et le pronostic nécessite une meilleure caractérisation clinico-pathologique des tumeurs afin d'adapter la stratégie thérapeutique. Nous proposons de réaliser une étude descriptive issues d'une base multicentrique française de patientes entre 1986 et 2016. Nos résultats apportent une analyse descriptive de 200 TPS. Secondairement, nous proposons une étude des facteurs prédictifs associés au risque de sous-estimation d'une TPS de plus haut grade sous la forme d'un nomogramme. Parmi les 200 patientes, nous avons notamment étudié les critères démographique, clinique, histologique, radiologique, thérapeutique et pronostique. Les facteurs prédictifs de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur retrouvés en analyse multivariée sont : l'âge de la patiente, la taille tumorale, l'histologie préopératoire et l'anatomopathologiste spécialisé. L'aire sous la courbe ROC avant et après bootstrapping était de 0.74 (95% CI, 0.72-0.76) et 0.72 (95% CI, 0.70-0.74), respectivement. La calibration et la discrimination du modèle étaient bonnes. Le nomogramme développé dans ce travail est le seul de la littérature à évaluer la probabilité individuelle de sous-estimation d'une TPS de grade supérieur en préopératoire dans les cas de diagnostic préopératoire des tumeurs fibro-épithéliales du sein. Son exportabilité et son application clinique restent encore à démontrer.

Mots clés : Lésions fibro-épithéliales du sein, tumeurs phyllodes du sein, nomogramme, tumorectomie élargie, mastectomie, marges chirurgicales, récurrence.

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06**