

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



# **LES TUMEURS MALIGNES NON EPITHELIALES DE L'OVAIRE**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**

Docteur NISRINE MAMOUNI  
née le 15 Février 1982 à Taza

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**  
**OPTION : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE**

Sous la direction de :  
Professeur BANANI ABDELAZIZ

Juin 2013

# PLAN

I-INTRODUCTION .....	2
II- MATERIEL ET METHODES .....	4
III- RESULTATS .....	6
IV- DISCUSSION .....	31
A/ EPIDEMIOLOGIE .....	32
B/ EMBRYOLOGIE ET ANATOMIE DE L'OVAIRE.....	33
C/ RAPPEL HISTOLOGIQUE DE PARENCHYME OVARIEN.....	35
D/ ANATOMOPATHOLOGIE DES TUMEURS NON EPITHALIALES DE L'OVAIRE .....	36
1/classification anatomopathologique .....	36
2/Les tumeurs germinales malignes : .....	38
3/ Les tumeurs malignes du stroma et cordon sexuel .....	41
4/Gonadoblastome.....	44
5/Autres: sarcome, mélanome, lymphome .....	44
E/CIRCONSTANCES CLINIQUES DE DECOUVERTE .....	46
F/ LES EXPLORATIONS PARACLINIQUES .....	49
1/ Bilan hormonal .....	49
2/l'imagerie des tumeurs non epitheliales malignes de l'ovaire .....	50
G/ LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	58
1/Stadification tumorale.....	58
2/ Le traitement .....	61
a/ traitement des tumeurs germinales.....	61
b/ traitement des tumeurs de stroma et du cordon sexuel.....	65
c/ la surveillance et traitement des récives.....	70
V- PRONOSTIC .....	74
VI-CONCLUSION .....	76

# INTRODUCTION

Les tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire représentent moins de 20 % des cancers de l'ovaire chez l'adulte. En dehors des tumeurs hématologiques, on distingue essentiellement les tumeurs germinales, les tumeurs du stroma et les tumeurs des cordons sexuels.

Leurs âges de survenue apparaissent comme leurs pronostics et leurs traitements beaucoup plus hétérogènes que pour les formes épithéliales. Elles seront donc étudiées séparément.

Si l'échographie pelvienne en impose pour une tumeur maligne, en mettant en évidence une masse multiloculaire, solide, volumineuse et

hypervascularisée, certains éléments négatifs, comme l'absence de projection papillaire, un épanchement péritonéal de faible abondance et une mobilisation aisée de la masse sont primordiaux. Cette discordance, associée aux signes cliniques et au bilan biologique, doit faire suspecter une tumeur non épithéliale. L'IRM a alors une place essentielle pour caractériser cette lésion.

La prise en charge des tumeurs non épithéliales ovariennes est délicate en raison de leur rareté et dans la mesure où il faut proposer aux patientes un traitement carcinologiquement approprié, tout en s'efforçant de préserver la fonction génitale chez des femmes en âge de procréer.

Une chimiothérapie adjuvante de type BEP pourra être proposée en postopératoire. Le suivi de ces patientes est essentiel et plus particulièrement après chirurgie conservatrice.

# MATERIEL ET METHODES

## 1-CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude retrospective qui s'est déroulée aux service De gynecologie obstetrique I, de CHU HASSAN II DE FES.

L'étude a été réalisée du 1er Janvier 2009 au 31 decembre 2012, soit sur une période de 4 ans. Le recueil des données a été fait sur une fiche d'exploitation qui a été validée avant le début de l'étude. Un exemplaire de cette fiche est en annexe.

## 2- POPULATION CIBLEE

L'enregistrement a été exhaustif, et a concerné toutes les patientes chez qui le diagnostic de tumeurs malignes de l'ovaire a été posé au moment de l'étude.

Le principal critere d'inclusion a été le type histologique de la tumeur. Nous avons inclus tous les cas de tumeurs germinales malignes de l'ovaire (exclusion des tumeurs germinales benignes , des choriocarcinomes gestationnels et les teratomes cancerisés) , tous les cas des tumeurs stromales malignes et celles du cordon sexuel , ainsi que toutes les autres tumeurs non epitheliales malignes primitives de l'ovaire.

Notre recueil de données concernait: age, la date du diagnostic histologique,les elements cliniques,biologiques et d'imagerie. Nous avons relevé le type de l'intervention chirurgicale , le stade FIGO et le type histologique.Nous avons decrit les protocols de chimiotherapie utilises et le nombre de cures. Nous avons etudié le devenir des patientes d'apres leurs dernier suivi.

# RESULTATS

## A: FREQUENCE:

Durant cette periode, nous avons recensé 62 patientes chez qui le diagnostic de tumeur ovarienne maligne a été posé , parmi lesquelles 11 cas de tumeur non epitheliale ovarienne maligne .

Ainsi, on peut estimer que la fréquence de cette pathologie dans notre serie est de 17,7 pour cent.

## B: Age des patientes:

TABLEAU 1 : Répartition des tumeurs non epitheliales ovariennes selon l'âge de la patiente.

Type histologique	Age moyen (Année)	extremes
Tumeur germinales	22	17-30
Tumeur mesenchymateuses	48	29-61
Tumeurs autres : Lymphome ovarien primitif	17	-

## C: Parité des patientes:

Tableau 2: répartition en fonction de la parité

Type histologique	Parité moyenne
Tumeur germinales	1(0-2)
Tumeurs mesenchymateuse	3,5(0-7)
Autres:lymphome primitif	0

## D: les données cliniques:

les circonstances de découverte étaient dominées par la distension abdominale dans 9 cas (75%) , des douleurs abdominopelviennes dans 6 cas (50 % ), une aménorrhée dans 1 cas (8 % des cas), des métrorragies dans un cas (8 % des cas) (une tumeur de la granulosa adulte).une de nos patiente a consulté pour l'apparition d'une dyspnée concomitantes avec une distension abdominale (un cas de tumeur de la granulosa adulte avec une pleurésie gauche réactionnelle).

Tableau 3: circonstances de découverte

	Nombre de cas	Age moyen	ménopausées	nullipares	CDD
Tumeur stroma et cordon sexuel	4	48	2	2	Masse abdominoplevienne:2 Métrorragie :2 Aménorrhée:0 Virilisme:0 DAP :2 Dyspnée: 1
Tumeurs germinales	7	22	0	4	Masse abdominopelvienne:7 DAP:4 Métrorragie:0

CCD : circonstance de découverte .DAP : douleurs abdominopelviennes

## E: les données biologiques:

Dans l'optique de préciser le diagnostic préopératoire, nous avons été souvent amené à s'aider des marqueurs tumoraux qui ne sont pas toujours spécifiques.

En preopératoire , le marqueur CA125 a été demandé pour toute nos patientes revenant positif dans tous les cas avec un taux moyen de 398 UI/ml.

Le dosage de l'alphafoetoprotéine a été réalisé chez deux patientes revenant normal dans le cas de tumeur germinale mixte et nettement augmenté dans le cas de tératome immature (3000ng/ml).

Le dosage de LDH (lactate deshydrogénase) a été réalisé dans deux cas revenant positif ; le dysgerminome pur et le lymphome de Burkitt avec un taux de 2991 et 866 UI/l respectivement.

Le dosage de la fraction beta de l'hormone chorionique gonadotrophique a été réalisé dans trois cas revenant positif; le cas de tumeur germinale mixte de choriocarcinome et de tératome immature avec un taux de 2750 ,200 et 100 UI/ml respectivement.

Le dosage du taux d'Inhibine des androgènes et de l'oestradiolémie n'ont pas été réalisés.

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un suivi biologique (marqueurs tumoraux) au cours de l'évolution de leur pathologie.

## F: critères échographiques

Nous avons essayé de regrouper des critères échographiques pour mieux évaluer le risque de malignité des masses ovariennes ainsi que leur origine épithéliale ou non épithéliale. Toutes nos patientes ayant bénéficié au préalable d'une échographie pelvienne, par voie sus pubienne et endovaginale (chez les patientes non vierges).

La sensibilité de l'échographie pour le diagnostic bénin ou malin dans notre étude était forte: 90,42 %.

La sensibilité de l'échographie pour la stadification des tumeurs ovariennes était de 87% au stade 1 et de 89% au stade III.

Le recours à une cartographie Doppler couleur a été réalisé dans tous les cas.

la tumeur a été solido-kystique dans 7 cas (63%), kystique dans 1 cas ( 9%) et solide dans les 3 cas restants (27%). Les tumeurs étaient souvent volumineuses, leur taille variait de 6 à 35 cm avec une moyenne de 15,8 cm. Les poids variaient de 50 à 3 520 g. Ces tumeurs étaient unilatérales dans 5 cas (45%).

Tableau 4: Différents aspects échographiques

Description échographique de la masse	Nombre de cas (%)
Kystique multiloculaire	1 ( 9%)
Kystique uniloculaire	0
solidokystique	7(63%)
% liquide/solide faible	7
solide	3(27%)
Necrose dans zones solides	2

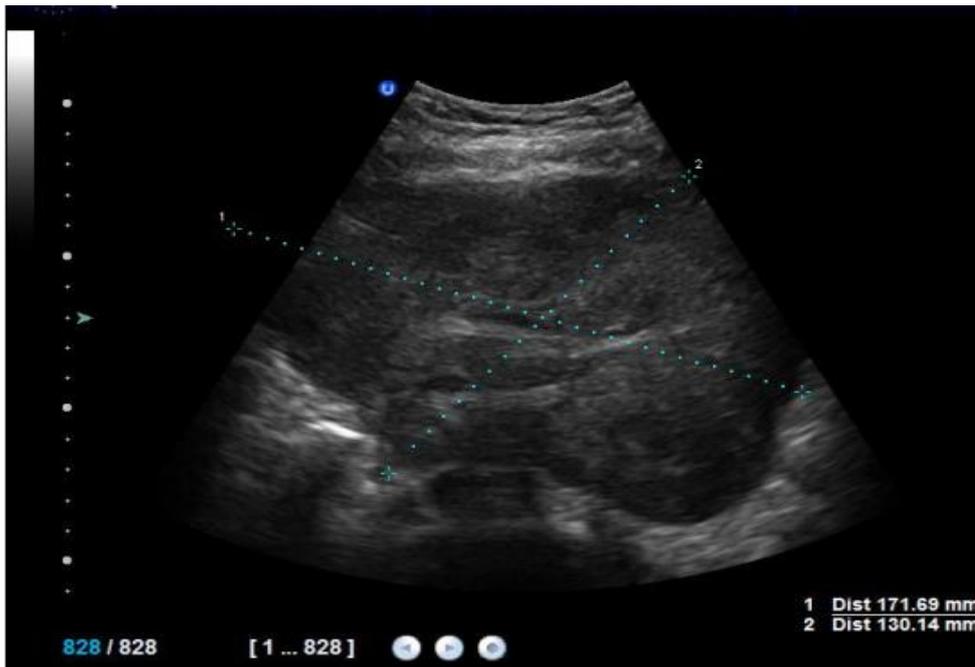


Figure 1 : Dysgerminome pur: image echographique laterouterine hypoechoogene sans epanchement peritoneal.



Figure 2 : echographie pelvienne : une image echogene tissulaire laterouterine (tumeur de granulosa).

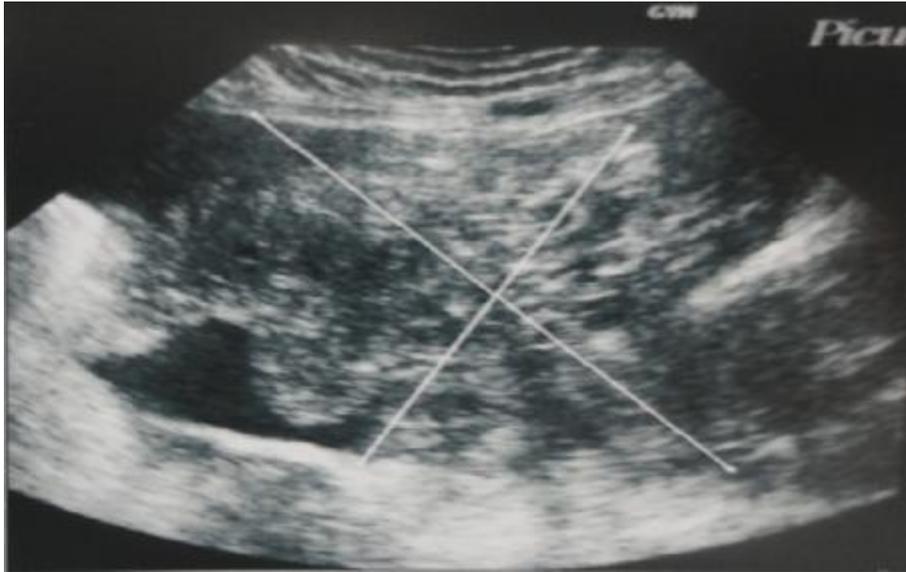


Figure 3 : teratome immature : image echogene hétérogène laterouterine avec épanchement péritonéal.



Figure 4 : tumeur de la granulosa adulte. image echographique anechogene de grande taille avec des cloisons fines intrakystiques non dopplerisées.

## G:les données scannographiques et d'IRM pelviennes:

Les données des examens d'imagerie en coupe ( scanner, imagerie par resonance magnétique) n'ont pas été spécifiques de tumeurs non épithéliales de l'ovaire.par contre elles ont permis dans la majorité des cas d'établir un bilan d'extension et d'opérabilité.

Dans notre série, La TDM abdominopelvienne a été demandée chez dix patientes. Une patiente a bénéficié d'une IRM abdominopelvienne.

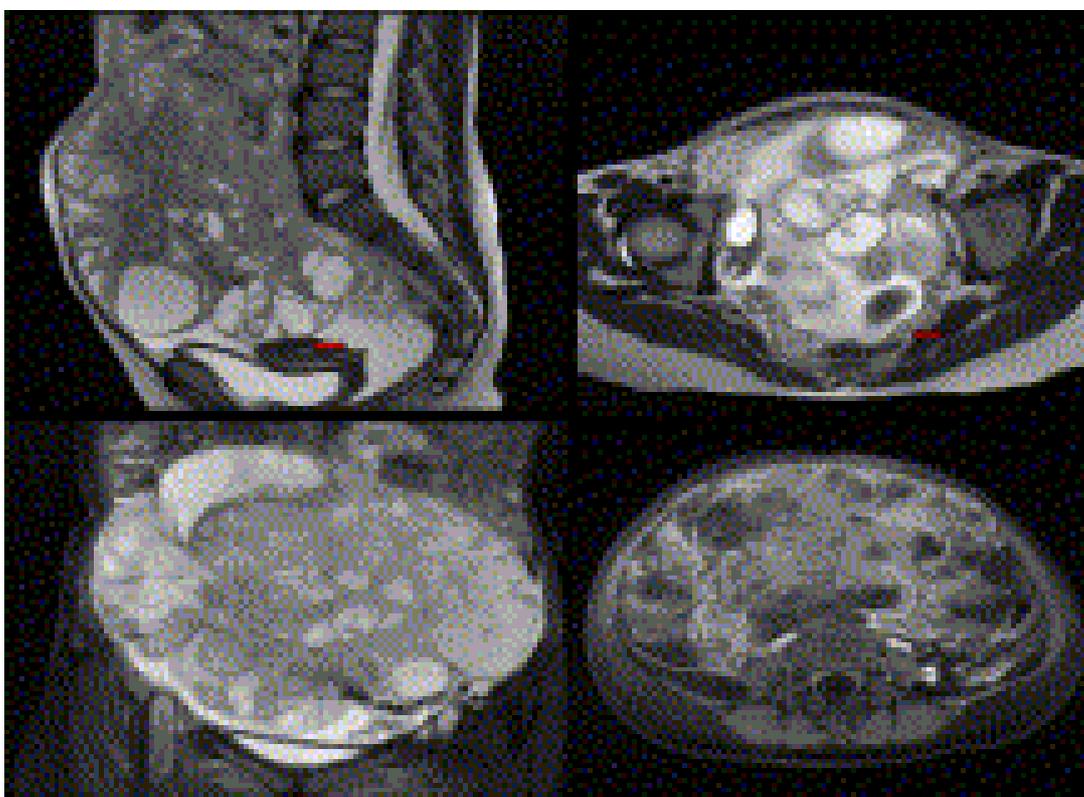


Figure5: Tumeur germinale mixte: IRM abdominopelvienne: volumineuse masse lobulée bien limitée, en heterosignal en T2 avec multiples composantes kystique et tissulaire. l'uterus et l'ovaire droit sont visibles(fléchés rouges).



Figure 6: dysgerminome pur: TDM AP : image tissulaire heterodense abdominopelvienne.



Figure7 : Teratome immature: TDM AP : masse abdominopelvienne heterodense avec des calcifications.

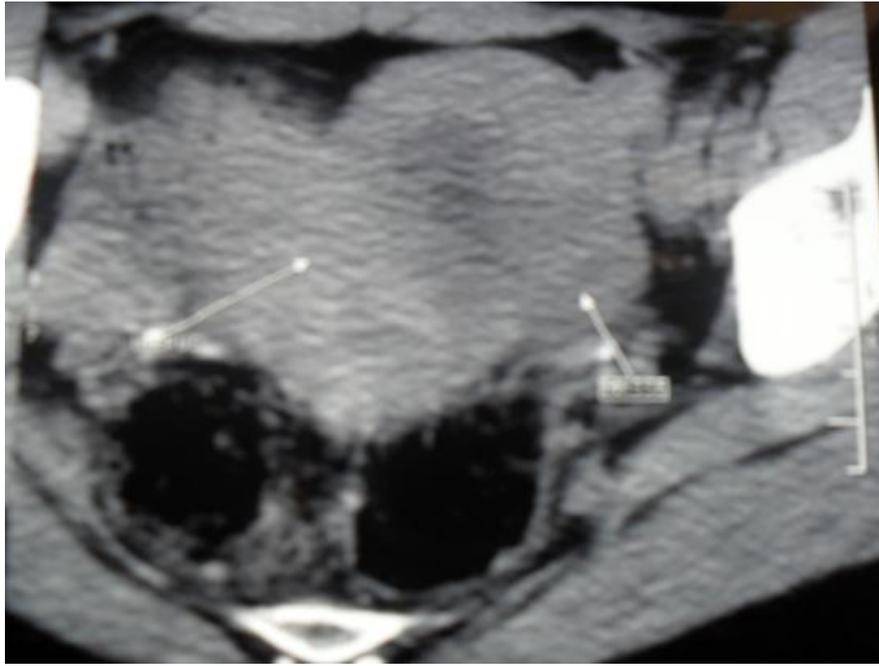


Figure 8 :tumeur de la granulosa :TDM abdominopelvienne :masse pelvienne heterodense latero-uterine.



Figure 9 : tumeur de la granulosa: TDM abdominopelvienne: masse hypo dense hétérogène de 6,5 cm latero-utérine gauche.pas d'épanchement intra péritonéal ni adénopathie retro péritonéale.



Figure 10: tumeur de la granulosa adulte: coupe TDM AP: masse volumineuse polylobée bien limitée à double composante.épanchement intraperitoneal de grande abondance.

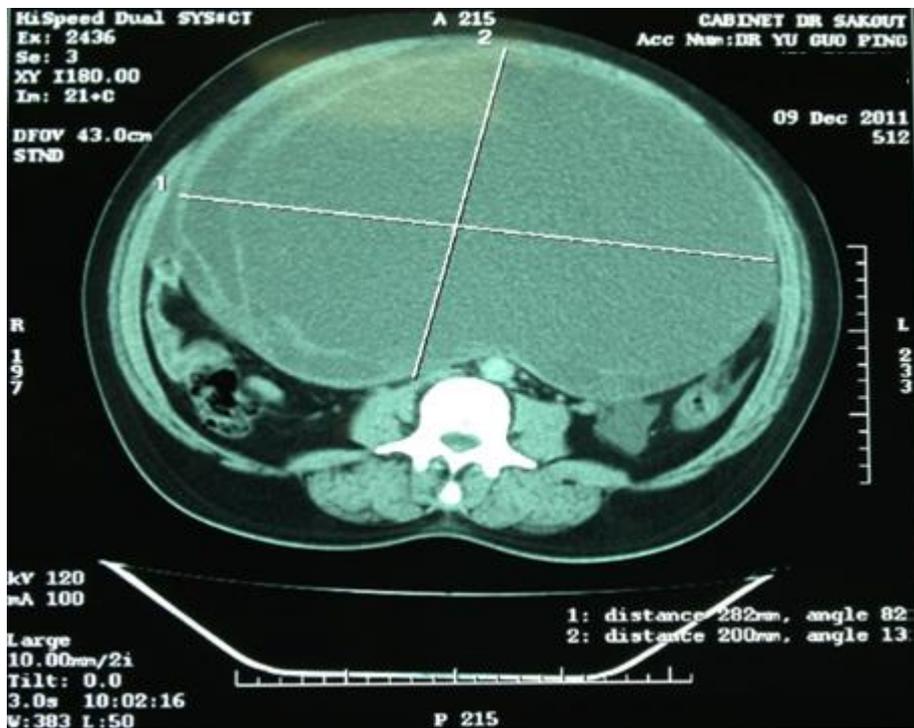


Figure11 :tumeur de la granulosa adulte: TDM AP: volumineuse masse kystique abdominopelvienne avec des cloisons internes mesurant 40×35 cm.



Figure 12: lymphome de burkitt primitif de l'ovaire: TDM AP:deux volumineuses masses pelvienne tissulaires.droite:15cm et gauche 18cm , heterogenes. polyadenopathies iliaques bilaterales.ascite abondante.

## H: Répartition en fonction du type histologique

Tableau 5: Repartition en fonction du type histologique

Type histologique	Nombre de cas (pourcentage)
Tumeur germinales	6 (54%)
Tumeur stroma et cordon sexuel	4 (36%)
Tumeurs autres : Lymphome ovarien primitif	1 (9%)

Les tumeurs germinales ont été représentées par 6 cas avec trois cas de tératome immature ; un cas de dysgerminome pur ; un cas de tumeur germinale mixte dont une tumeur du sac vitellin avec composante de dysgerminome et un cas de choriocarcinome non gestationnel.

Les tumeurs du stroma et du cordon sexuel ont été représentées par 4 cas de tumeur de la granulosa adulte.

Nous avons colligé un seul cas de lymphome ovarien primitif type Burkitt.

Les résultats macro et microscopiques de nos patientes

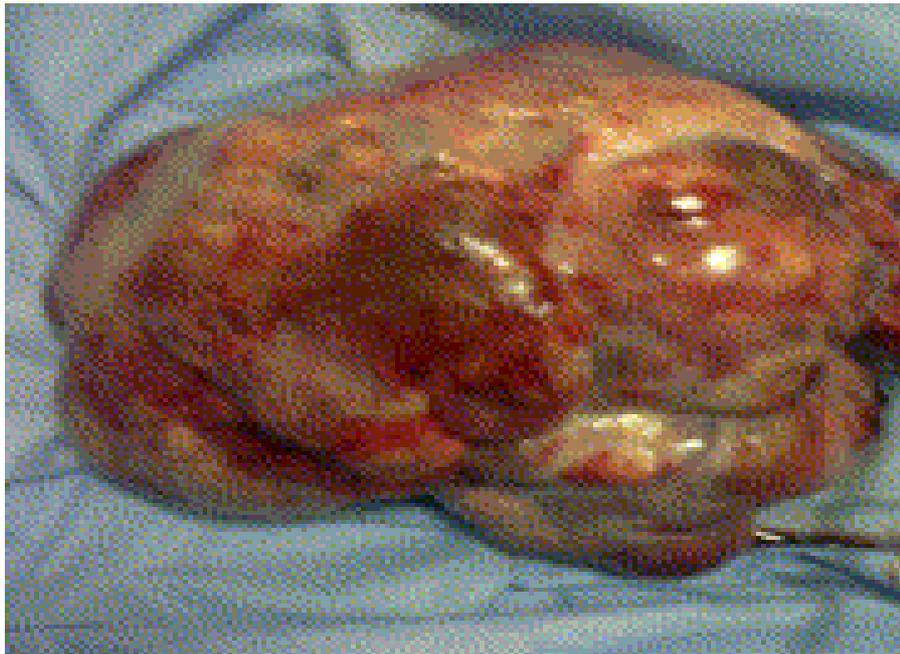
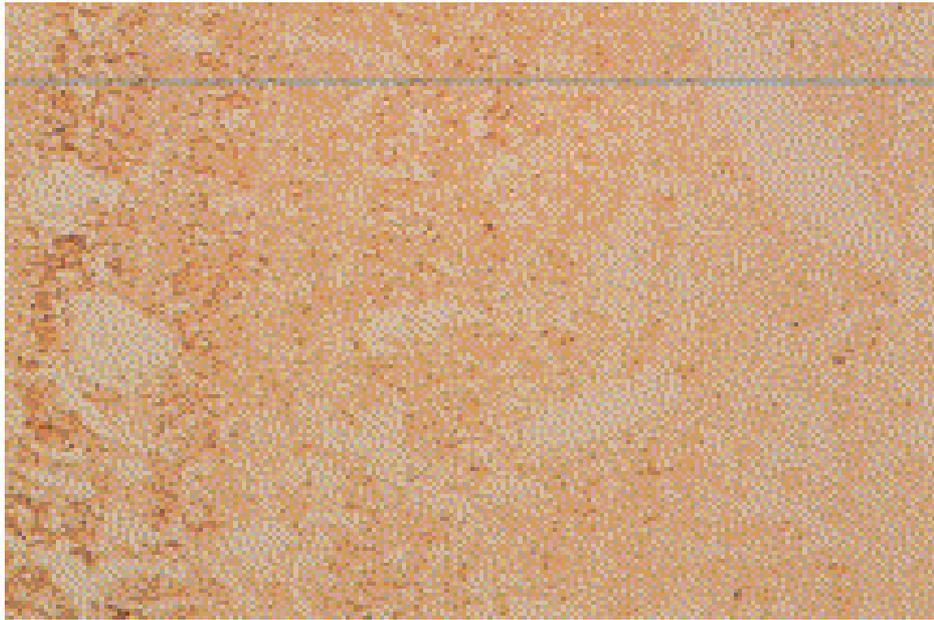


Figure 13 : Tumeur germinale mixte: masse mamelonnée encapsulée de structure mixte.

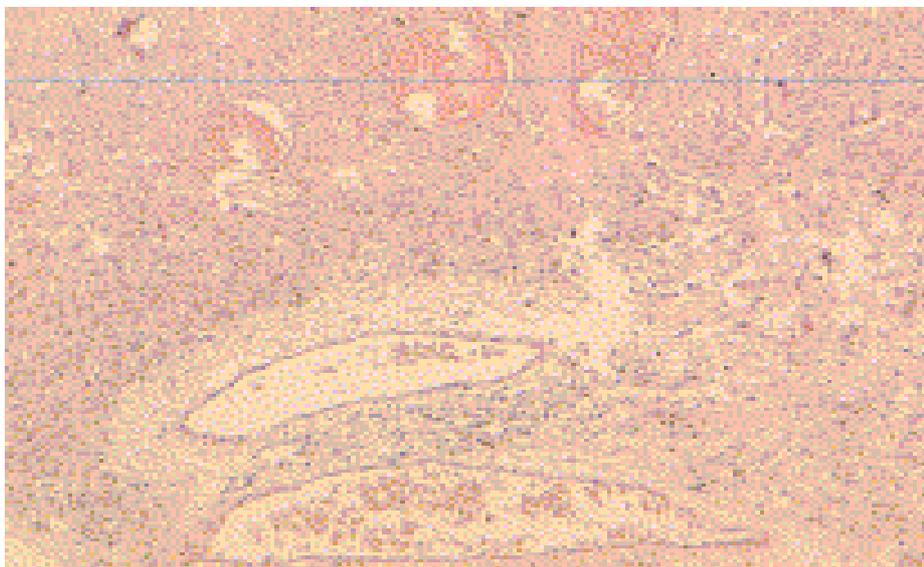


Figure 14 : Teratome immature



**Figure 15:**

Marquage positif avec l'anticorps anticorps anti-CD117 de la composante dysgerminomateuse.



**Figure 16:**

Hes  $\times$  10 : aspect réticulé avec des corps de Schiller-Duval évoquant une tumeur vitelline.

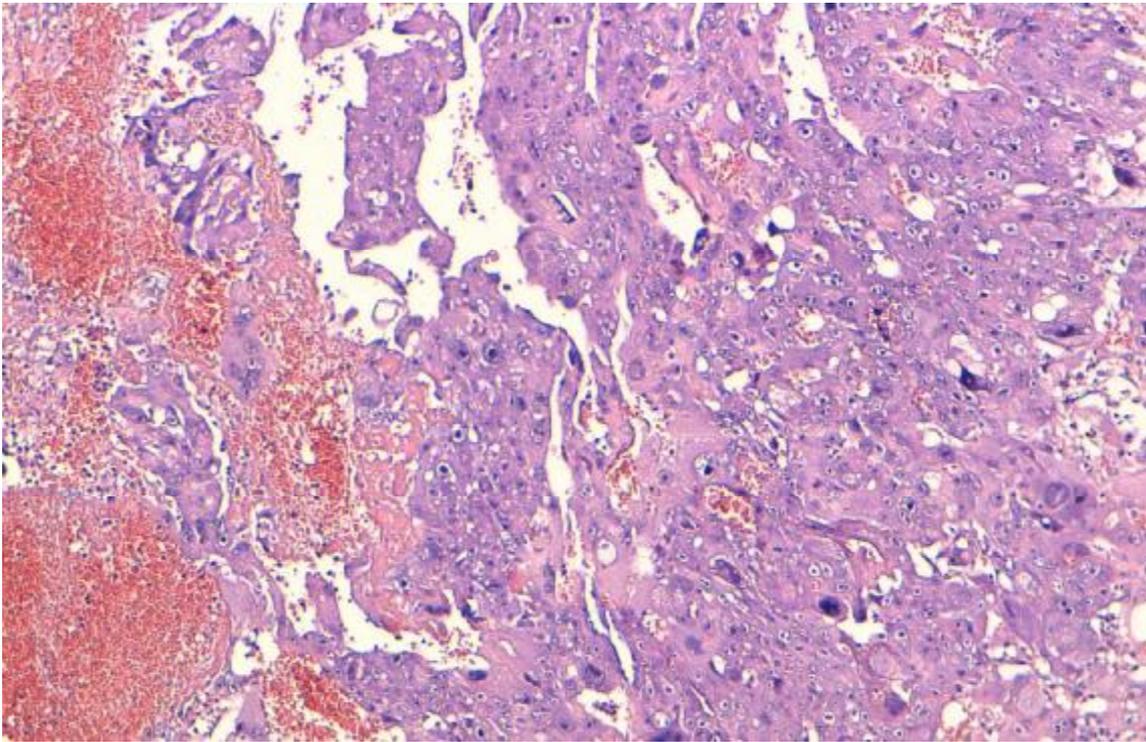


Figure 17

HES X100: choriocarcinome:prolifération tumorale disposée en nappe diffuse, faite de cellules cytotrophoblastiques et syncytiotrophoblastiques , associées à des remaniements hémorragiques.

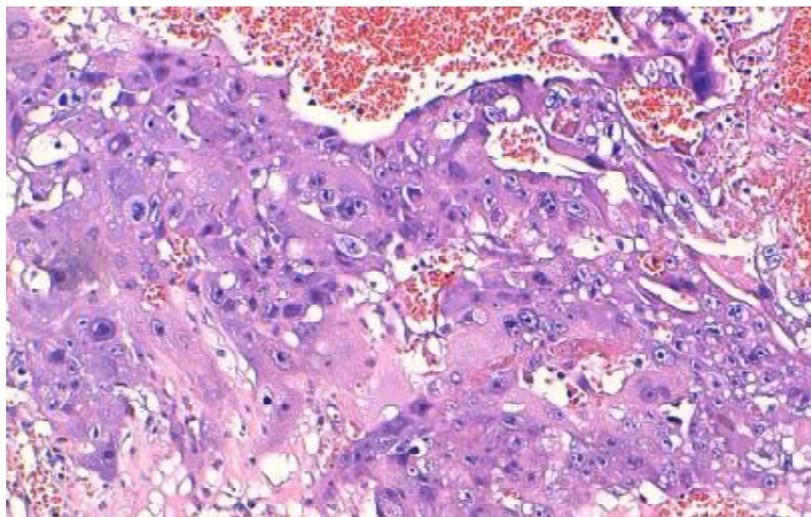


Figure 18

HES X200: choriocarcinome:les cellules tumorales présentent des atypies cytonucléaires marquées

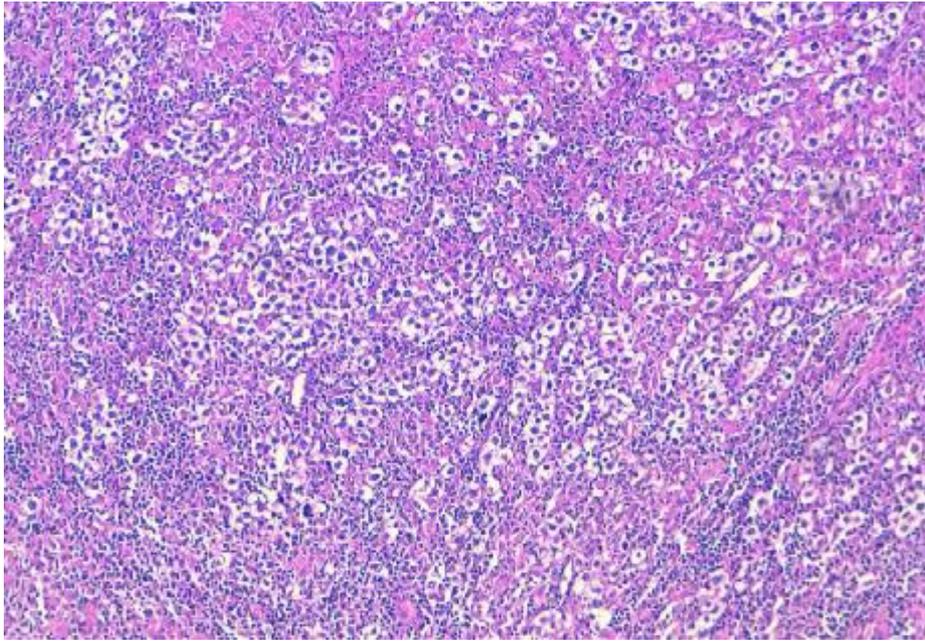


Figure 19

HES X100: dysgerminome: prolifération tumorale d'architecture cordonale, faite de grandes cellules, au sein d'un stroma lymphoïde.

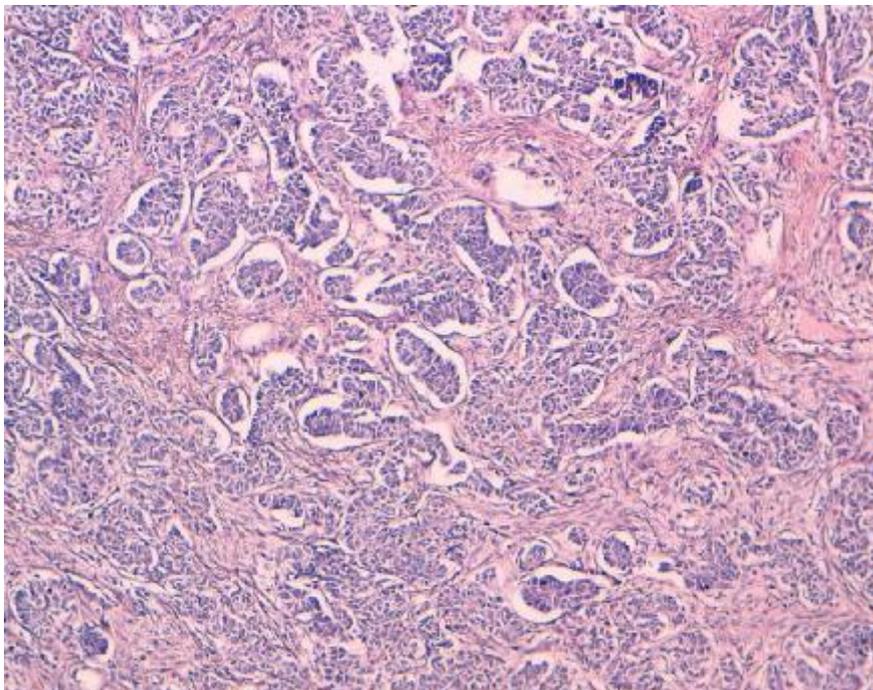


Figure 20

HES X100: tumeur de la granulosa: prolifération tumorale d'architecture microfolliculaire.

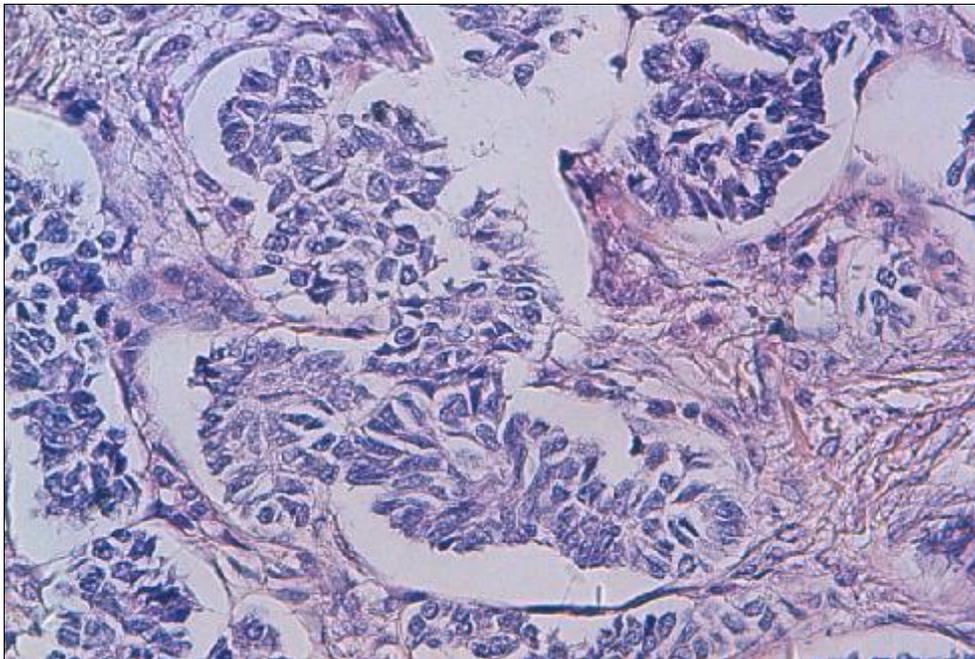


Figure 21

HES X400: tumeur de la granulosa:les cellules tumorales sont munies de noyaux ovales ou arrondies, pâle, avec parfois un aspect incisuré en « grain de café » (flèche).

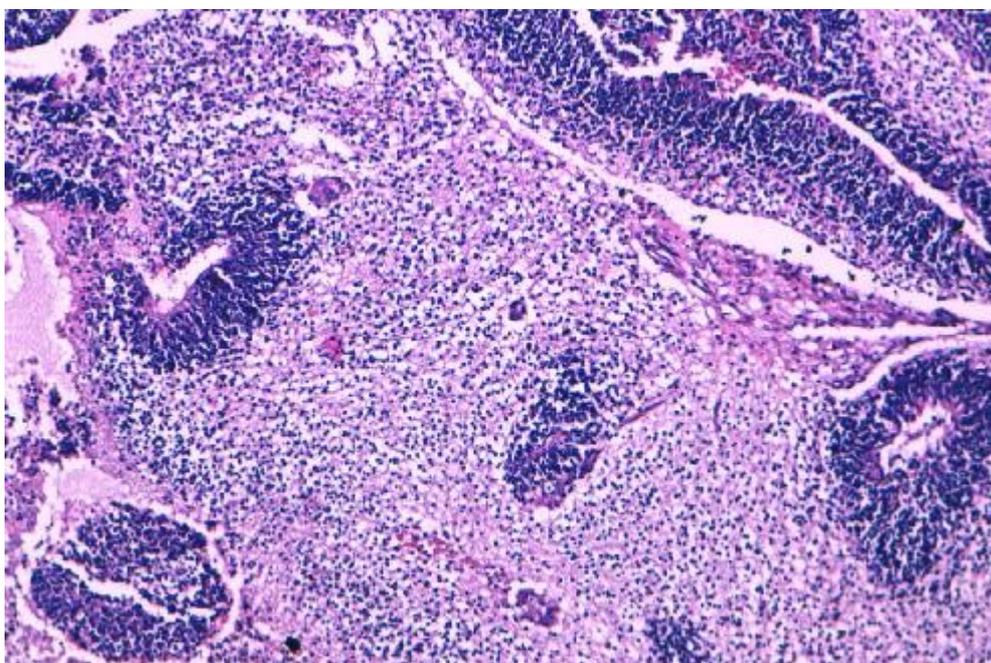


Figure 22 : HES X100: tératome immature:composante neuro-ectodermique primitive disposée en rosettes.

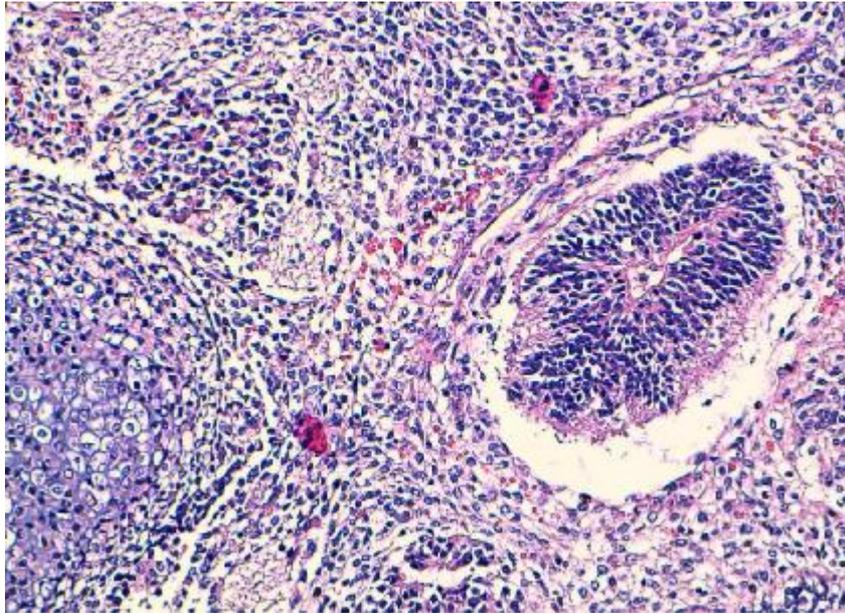


Figure 23

HES X100: tératome immature: composante neuro-ectodermique primitive disposée en rosettes (à droite). Noter la présence d'une composante cartilagineuse (à gauche).

## I: la répartition en fonction du stade Tumoral :

Toutes ces tumeurs ont été classées selon la classification de FIGO 2009 (fédération internationale des gynécologues obstétriciens) , 54 % ont été classées au stade I (5 cas classés IA et un cas classé IC) , 18 % des cas ont été classés au stade IIIC et deux autres cas (18%) au stade IV. le cas de lymphome primitif ovarien colligé dans notre série a été classé IIIC selon la classification FIGO .

Tableau 6: la répartition en fonction du stade Tumoral

Type histologique	Tumeur granulosa adulte	Teratome immature Grade 3	Tumeur germinale mixte	Dysgerminome pur	choriocarcinome
Stadification FIGO	IA:3 cas IC:1cas	IIIC: 2cas IV:1 cas	IA 2cas	IA 1cas	IV 1cas

## J: la prise en charge thérapeutique:

### a- La chirurgie:

Le traitement a été chirurgical à ciel ouvert pour tous les cas. La voie d'abord a été réalisée par une incision médiane sous ombilicale plus au moins élargie en sus ombilicale dans tous les cas. La chirurgie a été conservatrice, limitée à une annexectomie unilatérale dans 3 cas avec conservation utérine et ovarienne (controlatérale à la tumeur) chez les patientes jeunes désireuses de grossesse ayant une tumeur classée IA (2 tumeurs germinales et une tumeur granulosa adulte), pour lesquelles le complément de traitement chirurgical a été reporté après que ces patientes leur grossesse.

La chirurgie de réduction tumorale a été réalisée chez 4 cas, avec un résidu tumoral de plus de 2centimetres, Lorsque l'obtention d'un résidu tumoral nul ne

peut être envisageable lors d'une chirurgie initiale sans une morbidité importante (maladie péritonéale étendue).

Une patiente a bénéficié d'une simple biopsie ovarienne et péritonéale vu l'extension locorégionale importante de la tumeur (le cas de choriocarcinome).

Trois patientes ont eu une chirurgie optimale initiale avec un résidu tumoral nul. (tumeur de la granulosa adulte classée IA et IC).

Aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie de second regard. Le curage pelvien et lomboaortique a été réalisé dans un cas de tumeur de la granulosa adulte ou l'examen extemporané a été en faveur d'un carcinome ovarien et dont le résultat histologique final a été négatif.

L'examen extemporané a été réalisé chez 5 cas sur les pièces d'annexectomie ou d'ovariectomie ; il était conforme aux données histologiques définitives dans deux cas (2 cas de tumeurs de la granulosa adulte), dans deux autres cas il a été en faveur d'un processus carcinomateux alors que l'examen anatomopathologique définitif a été en faveur d'une tumeur de la granulosa adulte et d'un tératome immature.

L'examen extemporané a été réalisé dans le cas du lymphome de Burkitt ovarien et il a été en faveur d'une tumeur maligne à petites cellules.

L'exploration de l'endomètre a été réalisée chez une patiente, chez qui on a démontré l'association d'une hyperplasie endométriale simple sans atypie à une tumeur de la granulosa adulte classée IC.

Tableau 7: les différents gestes chirurgicaux réalisés au cours de la chirurgie première.

Actes chirurgicaux	Realisé initialement
Analyse ascite/lavage	11 (100 %)
HT	5(45 %)
Annexectomie unilaterale	4(36 %)
Annexectomie bilaterale	6(54 %)
Biopsie peritoneal	11 (100%)
omentectomie	7(63 %)

Tableau 8: évaluation du résidu tumoral après chirurgie première.

Residu tumoral	N (%)
nul	6
microscopique	0
Macroscopique $\leq 2$ cm	5

## La chimiothérapie

Les patientes chez qui la tumeur a été classée IA (3cas de tumeur granulosa adulte et un cas de dysgerminome pur) n'ont pas bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après une chirurgie optimale.

Le cas de tumeur germinale mixte avec composante de tumeur vitelline, qui a été classée IA a reçu une chimiothérapie adjuvante à base de BEP 3 cures. L'évolution est favorable après un recul de 21 mois (diminution de la BHCG et contrôle radiologique négatif).

La tumeur a été classée IC chez une patiente ayant une tumeur de la granulosa adulte, qui a reçu après une chirurgie optimale, une chimiothérapie adjuvante type BEP (3cures).la patiente est en rémission complète après un recul de 27 mois.

Pour Les deux cas de la série qui ont été classés stade IV (un cas de choriocarcinome non gestationnel et un cas de tératome immature), une chimiothérapie a été proposée avec un protocole BEP en 4 cures a été décidée.la première patiente a reçu sa quatrième cure avec un contrôle radiologique objectivant une nette régression des masses ovariennes, hépatiques et pulmonaires. Pour la deuxième patiente, évolution a été fatale avant le début de la chimiothérapie.

Dans notre série, trois cas de teratome immature ont été reportés, dont deux cas classés stade IIIC. Le traitement chirurgical initial a consisté en une réduction tumorale avec un résidu tumoral supérieur à 2cm.la chimiothérapie a été indiquée suivant le protocole BEP (4cures) une des deux patientes est décédée avant le début du protocole et la deuxième a bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP), un mois en post opératoire, montrant l'apparition de localisations secondaires au niveau hépatique et osseux. Actuellement patientes a reçu 3 cures de chimiothérapie et un bilan de contrôle est prévu pour réévaluer sa maladie.

Nous avons colligé un cas de lymphome primitif de l'ovaire type Burkitt, classé selon la FIGO 2009 en stade IIIC. la patiente a bénéficié d'une réduction tumorale

avec un résidu post opératoire supérieur à 2 cm, puis elle a été prise en charge par le service de médecine interne ou elle a été mise sous poly chimiothérapie à base de COP/RCOPADEM1 et RCOPADEM2 .l'évaluation radiologique a objectivé une régression totale de la maladie d'où la décision de passer au protocole de consolidation à base de R-CYVE (2 cures) puis un contrôle radiologique effectué revenant favorable puis la décision a été prise de passer au schéma séquentiel(4 cures).

La patiente a présenté une paraplégie après la première cure ?une TDM CTAP réalisée montrant la présence d'hépatomégalie discrète homogène sans autres anomalies. Après la deuxième cure du traitement séquentiel, la patiente a présenté une aplasie médullaire.

Tableau 9 : protocole de chimiothérapie en fonction des stades

K: La morbidité

	Stade FIGO	Geste chirurgical premier	Chimio première	Protocole nb cures	évolution	Chimio adjuvante	protocole
Chorio-carcinome	IV	Biopsie ovaire peritoine	oui	BEP4	Régression taille des masses	-	-
TGA(3)	IA		non	-	-	non	-
TGA(1)	IC		non	-	-	oui	BEP(3)
TGM	IA	annexectomie	non	-	-	oui	BEP(3)
DGP	IA	annexectomie	non	-	-	non	-
TI(1)	IIIC	annexectomie	oui	BEP(0)	DCD	-	-
TI(2)	IV	HT+AB annexectomie	Oui oui	BEP(0) BEP4	DCD En cours	-	-

TGA : tumeur granulosa adulte .TGM: tumeur germinale mixte.DGP: dysgerminome pur

CK : choriocarcinome.TI: teratome immature.HT: hystérectomie totale AB: annexectomie bilatérales.

- La morbidité immédiate:

Une de nos patiente a présenté au cours de l'acte chirurgical un état de choc hémorragique avec un saignement en nappe au niveau de la zone de décollement. Cela a été jugulé par une transfusion de trois culots globulaires et de quatre pochettes de plasma frais congelé avec mise en place d'un packing qui a été retiré 24heures après son séjour en réanimation.

Aucune plaie digestive, ureterale, vesicale ou vasculaire n'a été rapportée.

La morbidité à court terme:

Une de nos patiente a présenté une thrombose veineuse profonde du membre inférieur survenant 3 semaines après la chirurgie.

La mortalité :

Deux cas de décès ont été colligés au cours de notre étude chez deux patientes chez qui le diagnostic de teratome immature de haut grade a été posé après étude anatomopathologique des pièces opératoires puis elles ont été classées IIIC et IV. Elles ont bénéficié d'une réduction tumorale avec un résidu tumorale supérieur à 2 centimètres pour la première. Les patientes sont décédées avant le début de la chimiothérapie dans un contexte d'altération importante de l'état général due à l'évolutivité de la maladie.

# DISCUSSION

## A/ Rappel épidémiologique

Le cancer de l'ovaire (représente 3,7 % des cancers de la femme (6e rang). Avec 225 484 nouveaux cas, et 140 153 décès en 2008). Il est responsable de 4,2 % des décès par cancer (7e rang). L'incidence et la mortalité standardisées sur l'âge sont respectivement de 6,3 et 3,8 pour 100 000. [1]

Le cancer de l'ovaire est une maladie des pays développés. Son incidence (9,4 pour 100 000) y est plus élevée que dans les pays en voie de développement (5 pour 100 000).

Les tumeurs de l'ovaire sont caractérisées par plusieurs types histologiques et des potentiels de malignité variables.

Les données épidémiologiques les plus récentes ont été publiées en juin 2010 par l'IARC (International Agency for Research on Cancer) à partir des estimations en 2008 des taux d'incidence et de mortalité de 27 cancers dans 182 pays [1, 2].

Des différences importantes de pronostic sont observées d'un continent à l'autre. Par exemple, le rapport entre les décès et les nouveaux cas est plus grand en Afrique (10 443/13 976) qu'en Asie (60 114/102 412) [2].

Les tumeurs épithéliales ou tumeurs du revêtement ovarien représentent environ 65 % de l'ensemble des tumeurs et plus de 85 % des tumeurs malignes de l'ovaire de l'adulte.

Les tumeurs germinales constituent le second groupe en fréquence après les tumeurs épithéliales, soit 20 à 25 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes primitives [3]. Les tumeurs germinales malignes sont excessivement rares représentant environ 5 % de l'ensemble des cancers de l'ovaire. Ces tumeurs se rencontrent à tout âge mais sont découvertes le plus fréquemment entre les 1<sup>re</sup> et 6<sup>e</sup> décennies. Chez l'enfant et l'adolescent, plus de 60 % des tumeurs sont d'origine germinale et un tiers d'entre elles sont malignes. [3]

Les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels représentent 6 % des tumeurs de l'ovaire. Les tumeurs de la granulosa (TG) sont des néoplasies ovariennes rares [4]. Elles représentent 0,6 à 3 % de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5 % des tumeurs malignes de celui-ci. On distingue deux types : le type adulte (TGA) qui est le plus fréquent et le type juvénile (TGJ), ce dernier se distingue par un âge de survenu relativement plus jeune [5,6].

Les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig sont rares : elles représentent 0,1 à 0,5 % [7] des tumeurs ovariennes, tout type confondu. Elles concernent tous les âges, mais comme dans notre cas plutôt des femmes jeunes en moyenne de 25 ans [7].

## B/ Rappels embryologique et anatomique de l'ovaire

La gonade apparaît au cours de la quatrième semaine de la vie embryonnaire sous la forme d'un épaissement localisé de la face antéro-interne du mésonéphros appelé crête génitale de part et d'autre de la ligne médiane. La crête génitale soulève l'épithélium coelomique qui s'épaissit localement et recouvre une zone médullaire mésenchymateuse sous-jacente. La migration des gonocytes primordiaux s'effectue à la cinquième semaine de la vie embryonnaire de la vésicule vitelline vers les crêtes génitales. À la sixième semaine, l'épithélium coelomique prolifère et envahit le mésenchyme. Les cellules d'allure épithéliale se multiplient pour former les cordons sexuels primitifs entourant les gonocytes primordiaux et emprisonnant entre eux les cellules mésenchymateuses ; c'est le stade de la gonade indifférenciée identique dans les deux sexes.

La différenciation de l'appareil génital (ovaires, voies génitales, organes génitaux externes) s'effectue à partir de la huitième semaine de la vie embryonnaire. Les cordons sexuels primitifs se segmentent en amas dans lesquels sont enfermés

les gonocytes primordiaux. Une seconde poussée de cordons sexuels siégeant en périphérie survient, se fragmente et est séparée par de nombreuses ramifications vasculaires. Au cinquième mois, les gonocytes primordiaux se transforment en ovogonies, entourées par les cellules des cordons sexuels aboutissant à la formation des follicules primordiaux. Le développement concomitant des voies génitales entraîne une bascule de l'ovaire dans la cavité pelvienne expliquant ses principaux rapports anatomiques.

Les ovaires sont donc des organes pelviens de siège intrapéritonéal, localisés latéralement, en arrière des ligaments larges, sous les pédicules vasculaires iliaques externes et en avant des uretères pelviens. Ils sont reliés à la face postérieure du ligament large par l'intermédiaire du mésovarium, à l'utérus par le ligament utéro-ovarien, à la trompe par le mésosalpinx et le ligament tubo-ovarien et à la paroi pelvienne latérale par le ligament lombo-ovarien. Leur vascularisation est essentiellement assurée par l'artère ovarienne, naissant de l'aorte entre L1 et L3, et par l'artère utérine, branche de l'hypogastrique, les deux vascularisations s'anastomosant en une arcade anastomotique en regard du mésovarium.

La taille des ovaires est variable selon l'âge. L'ovaire du nouveau-né mesure  $1,3 \times 0,5 \times 0,3$  cm. Pendant l'enfance et jusqu'à la puberté, il prend une forme d'amande mesurant en moyenne  $3 \times 1,8 \times 1,2$  cm. Pendant la période d'activité génitale, l'ovaire mesure de  $2,5$  à  $5$  cm  $\times$   $1,5$  à  $3$  cm  $\times$   $0,6$  à  $1,5$  cm, ces variations de taille étant expliquées par le nombre et la taille du contingent folliculaire lors de la mesure effectuée. Après la ménopause, la disparition de stock folliculaire entraîne une atrophie progressive de l'ovaire qui mesure en règle de  $1,5$  à  $2$  cm.

## C/ RAPPEL HISTOLOGIQUE DE PARENCHYME OVARIEN

L'ovaire est une glande mixte constituée de plusieurs tissus aux fonctions différentes. Chacun de ces tissus peut être à l'origine d'une transformation néoplasique bénigne ou maligne ce qui explique la très grande variété des lésions ovariennes.

La glande est recouverte d'un épithélium constitué par une assise de cellules cubiques simples, qui est en continuité avec la séreuse péritonéale mais non recouverte par elle pour permettre l'ovulation. Cet épithélium est à l'origine de 90 % des lésions ovariennes et celles-ci peuvent être bénignes ou malignes ou à malignité atténuée, dites encore "frontières" ou "borderline".

Le stroma présente une couche dense mal délimitée de tissu conjonctif sous jacent, appelée albuginée de l'ovaire, responsable de la couleur blanchâtre de l'ovaire.

Sous l'albuginée on distingue à la périphérie une région corticale qui renferme les follicules ovariens, à différents stades de leur croissance, répartis au sein de cellules conjonctives fusiformes disposées en tourbillons.

La portion centrale ou région médullaire constituée de tissu conjonctif lâche contient plusieurs vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs, il est en continuité d'une part avec celui du mésovarum au niveau du hile, et d'autre part avec le stroma ovarien. Il existe dans le tissu conjonctif du hile et du mésovarum adjacent quelques petits groupes de cellules ressemblant aux cellules de Leydig du testicule qui se développent pendant la grossesse et la ménopause. La lignée germinale peut être à l'origine de séminomes et non -seminomateuse; Les tissus de soutien et les thèques sont à l'origine des tumeurs de la granulosa, ou de tumeurs à cellules de Leydig ou de Sertoli qui sont souvent responsables d'une sécrétion hormonale anormale.

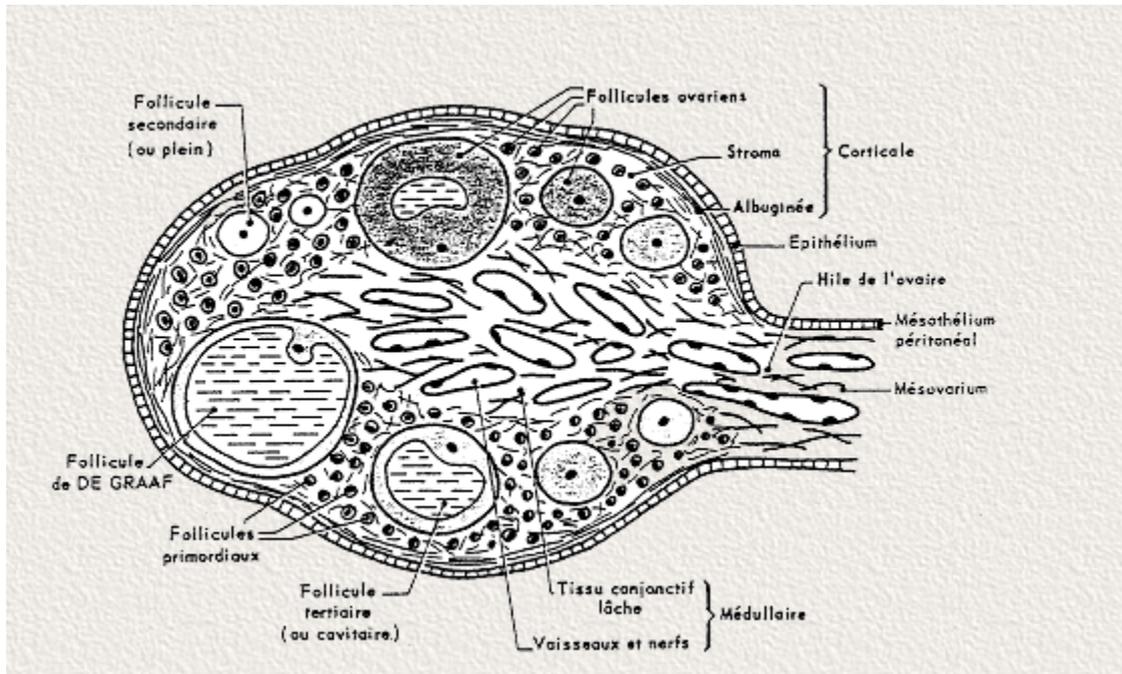


Schéma d'une coupe d'ovaire

## D/ ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS NON

### EPITHELIALES DE L'OVAIRE:

#### 1/Classification histologique des tumeurs ovariennes (OMS) 2003

*La classification de l'OMS distingue:*

- TUMEURS EPITHELIALES COMMUNES

Tumeurs séreuses : . Bénignes: cystadénome et cystadénofibrome papillaire ou non, papillome de surface et adénofibrome.

. Tumeurs frontières à la limite de la malignité

. Tumeurs malignes : adénocarcinome, cystadénocarcinome.

Tumeurs mucineuses :

. Bénignes : cystadénome et cystadénofibrome. .

Tumeurs frontières à la limite de la malignité

. Tumeurs malignes :

Adénocarcinome, cystadénocarcinome.

Tumeurs endométrioïdes : bénignes, frontières, malignes.

Tumeurs à cellules claires : bénignes, à la limite de la malignité et malignes

Tumeurs de Brenner : bénignes, à la limite de la malignité et malignes

Tumeurs mixtes épithéliales : bénignes, à la limite de la malignité, malignes

- o Carcinomes indifférenciés

- o Tumeurs non classées

- TUMEURS DU MESENCHYME ET DES CORDONS SEXUELS

- o Tumeur à cellules de la granulosa et stromales.

- . Tumeurs de la granulosa: Adulte ou juvénile

- . Tumeurs du groupe fibro-thécal: Fibromes, thécomes, fibrosarcome.

- o Androblastome

- . Tumeurs à cellules de Sertoli et de Leydig

- o Gynandroblastome.

- o Non classées

- TUMEURS GERMINALES

- o Dysgerminome

- o Tumeur du sinus endodermique

- o Carcinome embryonnaire

- o Polyembryome

- o Choriocarcinome

- o Tératome

- . immature

- . mature : solide, kystique

- o Formes mixtes

- GONADOBLASTOME

- o Pur

- o Associé à une tumeur germinale

- TUMEURS DES TISSUS MOUS NON SPECIFIQUES
- TUMEURS NON CLASSEES
- TUMEURS SECONDAIRES METASTATIQUES

## 2/les tumeurs germinales malignes:

Elles constituent un groupe de tumeurs développées à partir des cellules primordiales issues de la gonade embryonnaire, représentent 5 à 10 % de la pathologie ovarienne maligne [8-9-10]. La fréquence de ces tumeurs dans notre série est de 9% ( 6 cas sur 62 tumeurs malignes primitives ovariennes).

Avec un ratio de 1 pour 10, les tumeurs germinales malignes primitives chez la femme sont également beaucoup moins fréquentes que chez l'homme. Ces tumeurs sont des néoplasmes à croissance rapide qui peuvent rapidement atteindre des dimensions importantes.

Deux groupes histologiques :

- ✓ les dysgerminomes ovariens (45 %) (Équivalents des séminomes testiculaires).
- ✓ \*les tumeurs non dysgerminomateuses : les tumeurs vitellines (ou tumeurs du sac endodermique) (20 %), les tératomes immatures (20 %), les tératomes cancérisés, les rares carcinomes embryonnaires purs (< 5 %), les choriocarcinomes purs et les tumeurs composites ou mixtes (10 %).

### a/LES DYSGERMINONES

L'histologie retrouve une prolifération trabéculaire ou cordonale de grandes cellules polygonales souvent peu cohésives rappelant les cellules germinales primordiales. En immunohistochimie, la tumeur exprime la vimentine, la placenta-like alkaline phosphatase (PLAP) et c-kit.

## b/LES TUMEURS NON DYSGERMINOMATEUSES

### Les tumeurs vitellines

Il s'agit du type histologique le plus péjoratif des tumeurs germinales malignes [11]. L'examen histologique macroscopique retrouve une tumeur unilatérale souvent encapsulée mesurant de 5 à 30cm (taille moyenne de 15cm) avec une surface lisse. L'examen au microscope peut montrer de nombreux aspects architecturaux différents, notamment parmi les plus fréquents le type réticulé et le type pseudopapillaire avec les corps de Schiller-Duval . La présence d'AFP peut alors être mise en évidence par immuno-histochimie.

### Les tératomes immatures

Les tératomes immatures représentent moins de 1 % de l'ensemble des cancers de l'ovaire mais 10 à 20 % de ceux qui surviennent dans les deux premières décennies [12].

Tumeur maligne composée de tissus dérivés des trois lignées cellulaires embryonnaires (meso; endo et ectoderme) présents à des stades de maturation différents au sein de la tumeur.

La tumeur associe un mélange entre composantes matures et immatures et c'est la quantité du tissu neural immature qui permet d'établir une classification en quatre grades de gravité croissante (0 à 3).

Grade	Thorbeck et Scully	Norris et O'Connor
0	Bonne différenciation de toutes les lignées cellulaires	Tissu totalement mature; activité mitotique rare
1	Cellules bien différenciées; rares petits foyers de tissu embryonnaire	Contingent neuroépithélial immature limité à un moins d'un champ par lame au grossissement x 40
2	Quantité modérée de tissu embryonnaire; atypies cellulaires et mitoses présentes	Contingent neuroépithélial immature d'au moins deux champs par lame au grossissement x 40
3	Quantité importante de tissu embryonnaire; atypies cellulaires et mitoses présentes	Contingent neuroépithélial immature occupant quatre champs ou plus par lame au grossissement x 40

### Classification histologiques des tératomes[13]

Le grade 0 correspond aux teratomes immatures.ils sont classés en 3 grades de gravité croissante.la classification initiale proposée par Thurlbeck et Scully en 1960 et modifiée par Norris et O'Connor en 1976.

I touche la femme jeune au cours de la deuxième décennie . Peu de cas ont été décrits après la ménopause [14-15].dans notre série, trois cas de teratomes immatures ont été recensés avec un âge moyen de 25 ans.

Tumeur généralement unilatérale de grande taille , de composante mixte [16-17].

Le pronostic initial dépend du degré histologique de la tumeur primitive et des éventuels implants péritoneaux.l'ovaire controlatéral présente un tératome mature dans 26 pour cent des cas et immature dans 10 pour cent des cas. [18]

#### Le choriocarcinome ovarien primitif

Le choriocarcinome ovarien primitif (non gestationnel) est une tumeur extrêmement rare, rapportée essentiellement chez des patientes de moins de 20 ans. L'origine germinale d'un choriocarcinome ovarien peut être établie de façon certaine chez une patiente prépubertaire ou si une tumeur germinale lui est associée.

Chez des patientes en période d'activité génitale, le choriocarcinome ovarien pur peut représenter une métastase d'origine utérine ou une tumeur se développant sur une grossesse extra-utérine. Cette tumeur est classiquement unilatérale, solide, grande, avec des remaniements nécrotiques et surtout hémorragiques en raison d'une hypervascularisation particulièrement importante. C'est une prolifération tumorale de cyto- et syncytiotrophoblaste. Le taux d'hCG est en général très élevé. [19]

La distinction entre l'origine gestationnelle et non gestationnelle est difficile notamment après la puberté. Initialement le type non gestationnel était retenu uniquement si le CC survenait chez des patientes impubères, incapables de

concevoir ou n'ayant eu aucune relation sexuelle [20]. L'apport de la biologie permet désormais cette distinction chez les patientes ayant déjà entamé leur vie sexuelle. La détection des antigènes paternels dans la tumeur signe l'origine gestationnelle [21]. In vitro, la présence d'ARN messenger pour la bêta-2-microglobuline est en faveur du CCNG alors que son absence signe le CCG [22]. Enfin, l'analyse du polymorphisme génétique de la tumeur et sa comparaison avec celui de la patiente et de son partenaire permettent également d'en reconnaître l'origine. L'absence d'ADN paternel dans la tumeur est en faveur d'un CCNG [23]. Cependant, ces techniques ne sont pas systématiquement réalisées en pratique courante, comme ce fut le cas dans notre observation.

### 3/ LES TUMEURS DU STROMA ET CORDON SEXUEL

Elles dérivent des cordons sexuels primitifs et du stroma de la gonade embryonnaire primitive. Les tumeurs du stroma et des cordons sexuels représentent environ 8 % de la pathologie ovarienne néoplasique.

On distingue les tumeurs malignes du groupe fibrothécral (fibrosarcome), les tumeurs de la granulosa et un autre groupe de tumeurs beaucoup plus rares comprenant essentiellement les tumeurs de Sertoli et/ou Leydig. L'ensemble de ces tumeurs représente le troisième groupe de tumeurs ovariennes en terme de fréquence, soit 8 % environ de l'ensemble des tumeurs ovariennes primitives [24].

#### Les tumeurs de la granulosa

Les tumeurs de la granulosa représentent 2 à 3 % des tumeurs malignes de l'ovaire et sont les plus fréquentes parmi les tumeurs des cordons sexuels et du stroma.

On distingue deux types histologiques : la forme adulte et la forme juvénile. La forme adulte est majoritaire (95 % des cas).

### Tumeur de la granulosa adulte

Ces tumeurs s'observent avec un pic de fréquence péri-ménopausique, ce qui est concordant avec les résultats de notre série (moyenne d'âge de 48 ans).

Elles s'accompagnent dans environ 80 % des cas d'une hyperoestrogénie. Ce sont les tumeurs fonctionnelles de l'ovaire les plus fréquentes. Elles peuvent être associées à une hyperplasie endométriale ou à un adénocarcinome de l'endomètre. Dans notre série un seul cas de tumeur de la granulosa a été associé à une hyperplasie endométriale simple sans atypie.

En macroscopie la surface externe est lisse, elle est solide et kystique. Les aspects histologiques de la tumeur de la granulosa adulte sont multiples avec des plages tumorales solides d'architecture variable et des cavités de taille variable. Lorsque ces cavités sont de petite taille, elles sont appelées corps de Call-Exner et réalisent un aspect microfolliculaire bien connu. Ces tumeurs expriment constamment l'alpha-inhibine en immunohistochimie [25].

Un nouveau marqueur diagnostique vient d'être publié (FOXL2) dont la mutation (faux-sens) 402C→G (C134W) a été retrouvée présente chez 97 % des patientes ayant une tumeur de la granulosa de forme adulte contre seulement 21 % en cas de thécomes, et 10 % en cas de tumeur de la granulosa de forme juvénile [26].

### Tumeur de la granulosa juvénile

Ces tumeurs s'observent avant la puberté dans 85 % des cas. Elles s'accompagnent d'une puberté précoce iso-sexuelle. Macroscopiquement, la lésion est le plus souvent kystique. Histologiquement on retrouve une prolifération de cellules peu différenciées avec présence de nombreux follicules. Leur luténisation est fréquente. Le pronostic est identique à celui des tumeurs de la granulose de l'adulte.

### Les tumeurs de SERTOLI LEYDIG

Les tumeurs de Sertoli-Leydig représentent moins de 0,2 % des tumeurs ovariennes. Elles touchent préférentiellement des femmes jeunes (20-40 ans) mais peuvent toucher tous les âges.

Macroscopiquement, elle ressemble aux tumeurs de la granulosa, pouvant être solide à kystique multiloculaire avec une composante hémorragique et nécrotique fréquente. L'examen histologique permet de définir le grade de la tumeur. La différenciation est appréciée selon le degré de différenciation tubuleuse de la composante à cellule de Sertoli (qui diminue quand le grade s'élève) et sur l'abondance du stroma gonadique primitif (qui augmente avec le grade). Les cellules de Leydig diminuent aussi avec le grade. L'étude immunohistochimique montre que les cellules des cordons sexuels et du stroma sont marquées avec une intensité différente avec les anticorps anti-vimentine, anti-cytokératine et anti-alpha-inhibine.

### Tumeurs à cellules stéroïdes

Ces tumeurs représentent moins de 0,1 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes et font partie du groupe des tumeurs ovariennes endocrines virilisantes [27]. Elles surviennent à tout âge mais prédominent en péri- et après la ménopause. [27] On en distingue trois types en fonction de leurs constitutions cellulaires, le lutéome stromal, la tumeur de Leydig (hilaire ou non hilaire), et les tumeurs à cellules stéroïdes non classées. Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur unilatérale, solide.

### Gynandroblastome

Tumeurs comportant des cellules de la granulosa et des cellules de sertoli-leydig.

### Les tumeurs stromales malignes:

Les tumeurs du tissu mou peuvent affecter l'ovaire: le rhabdomyosarcome embryonnaire, l'angiosarcome, le leiomyosarcome, le sarcome stromal, exceptionnellement le fibrosarcome, dont le diagnostic est difficile à faire avec le syndrome de Dehns Meigs.

### 4/ les Gonadoblastomes

Ce sont des tumeurs constituées de deux types cellulaires principaux : grandes cellules germinales, semblables à celles du dysgerminome ou du séminome, et petites cellules rappelant les cellules immatures de la granulosa ou les cellules de Sertoli. Elles associent des aspects de tumeur germinale et de tumeur des cordons.

### 5/ Autres :lymphome; mélanome; sarcome

Ces tumeurs sont classées de façon pragmatique et non nosologique par opposition aux tumeurs du revêtement épithélial, des lésions rares dissemblables sont ainsi répertoriés: les tumeurs des tissus mous non spécifiques, les lymphomes et les tumeurs non classées.

#### Les lymphomes

Les lymphomes peuvent se développer dans les sites extraganglionnaires, qu'ils possèdent ou non des structures lymphoïdes à l'état normal (c'est le cas des ovaires) [28]. Ils sont plus rares que les lymphomes testiculaires. La notation de l'extension peut se faire selon deux classifications. Cependant, la classification d'Ann Arbor semble préférable à la classification FIGO utilisée en principe pour les tumeurs de l'ovaire. Il est important de différencier le lymphome ovarien primaire du lymphome ovarien secondaire à un lymphome non hodgkinien (LNH) dont l'atteinte génitale peut survenir d'emblée ou lors d'une rechute. Cette extension secondaire

aux organes génitaux féminins oscille entre 4 % et 40 %. L'extension aux ovaires précède celle de l'utérus et du vagin.

Pour retenir le diagnostic de lymphome ovarien primitif, quatre critères sont exigés:

- localisation ovarienne au moment du diagnostic.
- absence d'extension simultanée à d'autres organes.
- absence de leucémie.
- suivi de plusieurs mois permettant d'éliminer une récurrence extra génitale.

Sur une série de 40 lymphomes ovariens, 14 surviennent chez des jeunes filles de moins de 20 ans .Dans notre série, nous avons colligé un cas de lymphome primitif de l'ovaire type Burkitt chez une jeune femme de 17 ans.

Il s'agit pour la plupart de LNH à petites cellules non clivés (n = 10) ou de LNH immunoblastiques à grandes cellules diffus (n = 4) ; les 26 autres cas surviennent chez des femmes entre 29 et 74 ans et il s'agit alors de LNH diffus à grandes cellules (n = 10), immunoblastiques à grandes cellules diffus (n = 9), folliculaires (n = 6), et autre (n = 1) [29].

#### Les tumeurs du tissu mou de l'ovaire:

Elles peuvent affectées l'ovaire: le rhabdomyosarcome, angiosarcome, leiomyosarcome , le sarcome stromale fibroblastique enfin exceptionnellement le fibrosarcome.

## E/CIRCONSTANCES CLINIQUES DE DECOUVERTE

### La symptomatologie fonctionnelle

Le cancer de l'ovaire est une maladie longtemps asymptomatique, rendant le diagnostic clinique précoce difficile.

#### 1-Le syndrome tumoral pelvien

Les symptômes peuvent être des douleurs abdominopelviennes avec une augmentation du volume abdominal. De façon plus aspécifique, des troubles extragynécologiques peuvent révéler la maladie:

- des troubles dus à la compression provoquée par la tumeur plus ou moins enclavée dans le petit bassin :
- les troubles du transit intestinal, constipation récente, faux besoins, subocclusion
- une dysurie ou pollakiurie ou incontinence par compression vésicale.
- plus rarement œdème d'un membre inférieur ou phlébite ou sciatalgie par compression veineuse ou radiculaire.

Il peut s'agir également, dans 10 % des cas, d'une douleur abdominopelvienne aiguë en rapport avec une rupture, une hémorragie ou une torsion du kyste.

#### 2-Le syndrome endocrinien

##### -Manifestation clinique des tumeurs féminisantes:

Les tumeurs féminisantes sont les plus fréquentes des tumeurs endocrines, puisque 75 % des tumeurs ovariennes sécrétantes produisent des oestrogènes. [30]

La tumeur de la granulosa représente la tumeur fonctionnelle la plus commune des tumeurs ovariennes avec des manifestations endocrines habituellement oestrogéniques.

Les manifestations cliniques de l'hyperoestrogénie varient selon l'âge du diagnostic. Cinq pour cent de ces tumeurs surviennent avant la puberté, induisant une pseudopuberté précoce isosexuelle, 55 % en période d'activité génitale et 40 % après la ménopause [30].

L'hyperoestrogénie tumorale entraîne une inhibition de l'ovulation et de la sécrétion cyclique de progestérone, conduisant à une stimulation oestrogénique permanente de l'endomètre avec, pour conséquence, l'apparition d'une hyperplasie endométriale, voire d'un carcinome.

L'expression clinique de cette stimulation endométriale est une irrégularité des cycles, avec ménorragies et/ou métrorragies, souvent précédées d'une période d'aménorrhée plus ou moins longue. Des signes mammaires, une tension mammaire, des mastodynies, peuvent coexister.

Chez la femme ménopausée, Les métrorragies sont le signe d'appel principal, en association avec la réapparition des signes d'hyperoestrogénie (tension mammaire, glaire cervicale).

#### Les manifestations cliniques des tumeurs masculinisantes

Pour les tumeurs de sertoli et leydig ; cliniquement 50 % des patientes présentent des signes de virilisation [31]. Les tumeurs à différenciation masculine sont les tumeurs de Sertoli et Sertoli-Leydig (androblastomes, arrhénoblastomes) et les tumeurs de Leydig. 30 % des tumeurs de Sertoli-Leydig et 75 % des tumeurs de Leydig provoquent une virilisation.

chez la femme en activité génitale , Les signes d'hypersécrétion d'androgènes constituent parfois un tableau complet de virilisation. Les signes habituels de l'hyperandrogénie sont retrouvés : hirsutisme coté selon le score de Ferriman-

Gallway, apparition de golfes frontaux, acné, modification de la voix, hypertrophie clitoridienne et développement des masses musculaires.

Des signes de déféminisation peuvent apparaître : diminution du volume mammaire, perte de la graisse au niveau des hanches. L'aménorrhée est fréquente, d'autant plus significative chez des femmes qui avaient jusqu'alors des cycles réguliers.

Chez la femme ménopausée, Une augmentation, même modérée, de la sécrétion ovarienne de testostérone induit un hirsutisme et d'autres signes d'hyperandrogénie.

3- Signes généraux : amaigrissement, altération de l'état général.

4- Syndrome paranéoplasique : thrombophlébite, dermatomyosite, syndrome cérébelleux.

#### L'examen clinique

L'examen clinique commence par l'inspection et la palpation de l'abdomen et des aires ganglionnaires. La distension abdominale peut être due au développement abdomino-pelvien de la masse elle-même dont le pôle supérieur sera palpé au-dessus de la symphyse pubienne ou même de l'ombilic. Elle se caractérise par sa convexité vers le haut confirmée par sa matité à la percussion. Elle peut aussi être due à l'ascite dont la matité est nette dans les flancs et concave vers le haut.

les critères cliniques de malignité sont les suivants :

une tumeur dure, irrégulière, hétérogène, fixée à l'utérus ou aux parois pelviennes, parfois bilatérale ou associée à une ascite. A travers la paroi on peut palper les nodules péritonéaux indurés notamment au niveau de l'épiploon où ils peuvent être très volumineux ("gâteau tumoral épiploïque").

Il faut toujours faire une inspection du col à l'aide d'un speculum et examiner les seins de façon parallèle.

Au début et parfois longtemps, l'examen clinique peut être normal +++. Le cancer de l'ovaire peut être découvert par une masse annexielle, à l'occasion d'un examen systématique ou d'une échographie.

## F/ LES EXPLORATIONS PARACLINIQUES

### 1/ BILAN HORMONAL

En cas de tumeur ovarienne suspecte découverte chez une femme jeune en âge d'avoir des enfants, il est important que le chirurgien envisage le diagnostic de tumeur non épithéliale et fasse prélever avant la chirurgie un certain nombre de marqueurs sanguins qui peuvent orienter le diagnostic.

la classification des tumeurs endocrines de l'ovaire, classification anatomopathologique, comporte les tumeurs à stroma fonctionnel, les tumeurs des cordons sexuels, les tumeurs à cellules lipidiques, les tumeurs des cellules germinales et les gonadoblastomes. La sécrétion endocrine peut être tumorale ou liée à la stimulation du stroma ovarien par la tumeur.

Les hormones le plus fréquemment impliquées sont les androgènes dans les tumeurs masculinisantes, les oestrogènes dans les tumeurs féminisantes, les « human chorionic gonadotrophins ». L'exploration hormonale est basée sur des dosages statiques[30].

a/ les tumeurs germinales :

les dysgerminomes

une élévation de la lactate déshydrogénase (LDH) ainsi qu' une augmentation de l'hormone chorionique gonadotrophine (HCG) et du CA125 est possible . L'alpha fœtoprotéine (AFP), en revanche est en règle normale[25].

### Les tumeurs vitellines

L'AFP est le marqueur le plus utile dans le diagnostic et le suivi des tumeurs vitellines. Un taux élevé d'AFP en préopératoire n'a a priori pas de valeur pronostique ; à l'inverse, en période postopératoire, il s'agit d'un bon indicateur de présence d'un résidu tumoral. La LDH peut être augmentée ainsi que le CA125.

### les choriocarcinomes

Ce sont des tumeurs sécrétrices d'hCG.

### b/ les tumeur du cordons sexuel :

#### Tumeurs de la granulosa

- L'estradiol.

-l'inhibine, majoritairement surexprimée, dont l'interprétation n'est pas toujours aisée mais dont le dosage semble intéressant lors de la surveillance pour la recherche d'éventuelles rechutes [32].

#### Tumeur de sertoli et Leydig

C'est la tumeur ovarienne primitive sécrétant des androgènes la plus fréquente. Cette hyperandrogénie est retrouvée chez environ 30 % des patientes, à l'origine d'une aménorrhée et d'une virilisation pathologique. Une élévation anormale souvent majeure de la  $\Delta^4$ -androstènedione et de la testostérone. Les tumeurs de Sertoli-Leydig et de Sertoli peuvent être accompagnée d'une hyperestrogénie.

## 2/L' IMAGERIE DES TUMEURS MALIGNES OVARIENNES NON EPITHELIALES

### Quand doit on suspecter une tumeur non épithéliale de l'ovaire en imagerie ?

Les tumeurs non épithéliales de l'ovaire ont des aspects différents de la plupart des tumeurs épithéliales. En effet, ces dernières sont de nature essentiellement kystique dans leurs variétés bénigne ou borderline, et de nature

mixte kystique et tissulaire dans les carcinomes, associées fréquemment à des végétations d'autant plus nombreuses et volumineuses qu'il s'agit de tumeurs malignes, alors que les caractères morphologiques des tumeurs non épithéliales (comme ce qui va être détaillé) sont tout à fait différents. Cela est fondamental pour prévenir le gynécologue et le chirurgien en préopératoire d'une intervention le plus souvent limitée chez l'adulte, ou au contraire de la nécessité d'un bilan radiologique d'extension chez l'adolescente ou l'adulte jeune quand une tumeur maligne est suspectée associé bien entendu au dosage de marqueurs appropriés.

L'échographie abdominopelvienne et endovaginale est l'examen radiologique de première intention à effectuer devant toute tumeur ovarienne. Elle donne des arguments échographiques évocateurs de malignité, parmi lesquels le diamètre maximal de la lésion et de la composante solide, la présence d'ascite, la présence de flux dans la projection papillaire, l'irrégularité de la paroi interne du kyste, l'importance de la composante solide de la masse et enfin la richesse de la vascularisation [33]. Elle permet également d'apprécier l'ovaire controlatéral, de rechercher une carcinose péritonéale ou une atteinte hépatique.

L'étude échographique doit permettre de conclure sur le risque de malignité et peut évoquer, en fonction des données cliniques et échographiques, une tumeur non épithéliale. L'interrogatoire sera alors repris pour rechercher tout signe clinique négligé. Les marqueurs tumoraux habituels comme le CA 12-5, le CEA et la CA 19-9 seront, en fonction des données, complétés par l'alpha-fœto-protéine et le HCG[34].

L'IRM abdominopelvienne permet une caractérisation fine de la tumeur. En outre, elle offre une exploration du pelvis, bien meilleure que celle du scanner abdominopelvien.

En revanche, ce dernier constitue actuellement l'examen de référence du bilan d'extension [35], [36]. Il évalue les localisations péritonéales (avec une attention

particulière sur le péritoine pelvien, le mésentère, les gouttières pariétocoliques, coupes diaphragmatiques et le petit épiploon), la présence d'adénomégalies pelviennes ou aortiques, l'atteinte de l'appareil digestif, ainsi que l'existence de métastases viscérales. Le scanner permet également d'évaluer les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, notamment une compression extrinsèque sur les voies excrétrices urinaires.

La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose apparaît intéressante dans la recherche de métastases à distance pour les stades avancés [37].

### Les tératomes immatures

La description des tératomes immatures en imagerie est en accord avec leur présentation macroscopique, soit des tumeurs contenant de la graisse et des portions solides présentant en leur sein de nombreuses structures microkystiques de tailles variées. [38, 39]

En échographie, le tératome immature prend la forme d'une tumeur ovarienne à prédominance tissulaire [40,41]. présentant des zones liquidiennes, des calcifications disséminées et quelques plages graisseuses. Lorsqu'une protubérance de Rokitansky est visible, celle-ci apparaît volumineuse (> 5 cm), irrégulière, à angles de raccordement souvent obtus et pouvant contenir quelques calcifications.

En TDM et IRM, La graisse est moins omniprésente au sein des tératomes immatures dont le contenu est séreux ou mucineux, exceptionnellement sébacé. Néanmoins, du tissu adipeux est visible dans la majorité des cas au sein des portions tissulaires de la lésion, correspondant généralement au contingent mature de la tumeur [40], [41].



Figure 24[40],

**Coupe TDM axiale sans injection.**

Tératome immature kystique ovarien droit de grade 3. Le contenu kystique est de type séreux. Quelques îlots graisseux (→) sont visualisés au sein de la composante tissulaire de la lésion.

La composante solide est constituée à la fois de tissu mature et immature en proportion variable. Après injection, il existe un net rehaussement en plage de cette portion tissulaire [42].

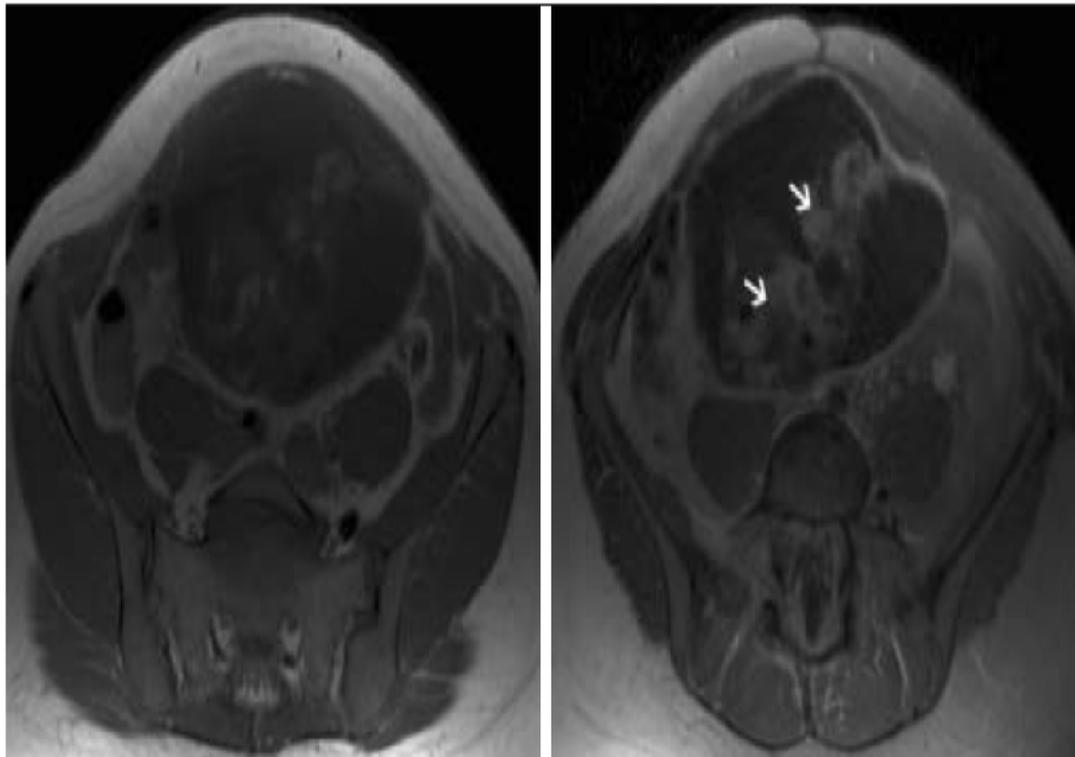


Figure 25[41].

**Téatome immature ovarien droit de grade 2.** La volumineuse portion tissulaire (→) présente un rehaussement hétérogène. Elle est constituée de tissu nerveux immature, adipeux et de multiples autres tissus plus ou moins différenciés.

**Tableau I**

Synthèse des critères en imagerie des tératomes matures et immatures.

	Téatome mature	Téatome immature
Macroscopie	Kyste avec nodule mural	Masse hétérogène avec quelques portions kystiques
Contenu du kyste	Sébum, cheveux bien visibles en échographie, parfois liquide séreux	Liquide séreux le plus souvent
Graisse	Abondante	Quelques îlots graisseux épars
Calcifications	Dents, os dans la protubérance, calcifications linéaires pariétales	Calcifications amorphes
Rehaussement	Possible, intéressant les cloisons et la protubérance	En masse

Figure 26 : synthèse des critères en imagerie des tératomes matures et immatures[41].

### Le choriocarcinome ovarien primitif

En échographie, la tumeur est hétérogène. [43] En scanner, une composante hémorragique peut être visualisée ; on note surtout une hypervascularisation majeure faite d'énormes vaisseaux capsulaires entourant la tumeur. Sur les clichés tardifs, l'aspect nécrotique central est retrouvé . [43].



Figure 27: [43]

Choriocarcinome ovarien primitif : scanner injecté retrouvant une masse annexielle gauche à parois épaisses très hypervascularisée.

### Le carcinome embryonnaire

Cette tumeur exceptionnelle qui n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée dans la littérature radiologique, est similaire au carcinome embryonnaire testiculaire plus fréquent.

### Tumeurs germinales mixtes

Ces tumeurs sont composées par plus d'une composante germinale et représentent environ 8 % de l'ensemble des tumeurs germinales malignes. [40] L'apparence macroscopique de ces tumeurs est dépendante du type d'association lésionnelle présent, mais il s'agit habituellement de tumeurs complexes à prédominance solide. [40]

### Les tumeurs de la granulosa

En échographie, la forme la plus communément rapportée est une tumeur kystique multicloisonnée avec des cloisons vascularisées en Doppler couleur et pulsé [44]. Souvent, on visualise un épanchement de Douglas. L'étude écho-graphique doit intégrer l'endomètre, qui peut être hyperplasi-que, voire néoplasique dans le contexte d'hyperestrogénie [34].

En scanner, un aspect variable a été décrit avec des formes kystiques prédominantes à contenu variable, multiloculaires ou uniloculaires à paroi fine ou épaisse ou alors des formes solides. [45]

En IRM, les tumeurs de la granulosa ont le plus souvent, en pondération T2, un aspect kystique multiloculaire avec des composantes solides, mais la tumeur peut également présenter une forme solide de façon uniforme avec un signal intermédiaire [46 ,47] En pondération T1, des loculi hyperintenses liés à la composante hémorragique sont souvent présents.

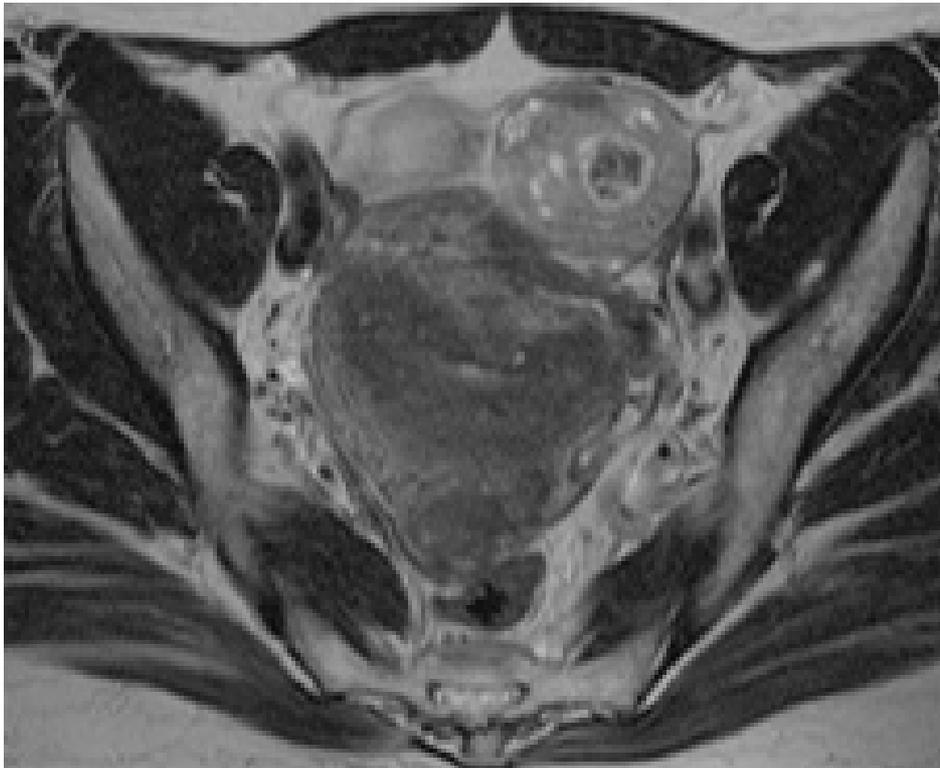


Figure 28 [45].

Tumeur de la granulosa : imagerie par résonance magnétique en coupe axiale pondérée T2 retrouvant une tumeur d'allure solide présentant un hypersignal hétérogène.

#### Tumeurs à cellules de Sertoli et stromales

En échographie, l'aspect est peu spécifique, soit d'allure solide, soit kystique multiloculaire. Le Doppler couleur permet parfois de mettre en évidence une hypervascularisation sur de petites tumeurs dans un contexte d'hyperandrogénie. [48] n'ont pas de projections papillaires et sont fréquemment accompagnées par un épanchement de Douglas [34].

En scanner, l'aspect décrit est variable, soit kystique multiloculaire, soit solide avec un rehaussement homogène inférieur à celui du myomètre adjacent. [49]

En IRM, la présentation morphologique est identique avec des formes solides en isosignal T1 et en signal intermédiaire en pondération T2. L'IRM dynamique

injectée met en évidence une prise de contraste supérieure aux tumeurs du groupe fibrothécral mais nettement inférieure aux tumeurs épithéliales solides malignes.

#### Les tumeurs à cellules stéroïdes

En imagerie, la petite taille habituelle de ces tumeurs explique leur absence éventuelle de détection par échographie et scanner. [49] Le Doppler couleur, l'angioscanner pelvien ou l'IRM dynamique apparaissent utiles pour démasquer l'hypervascularisation majeure de ces tumeurs. [50]

#### Gynandroblastome

Il s'agit d'une tumeur exceptionnelle associant des composantes cellulaires bien différenciées de type granulosa (ovarienne) et de type Sertoli (testiculaire) mais aucun cas radiologique n'est actuellement rapporté.

## G/ LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Lorsque le diagnostic de tumeur non épithéliale maligne de l'ovaire est suspecté chez une femme jeune par l'examen clinique, l'imagerie (échographie pelvienne, scanner ou IRM) ou une élévation des marqueurs tumoraux, la prise en charge doit être réalisée dans un centre de référence et discutée au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire incluant chirurgiens, radiologues, oncologues et anatomopathologistes. Avant la prise en charge chirurgicale, il est primordial d'aborder avec la patiente les problèmes de fertilité et de désir de grossesse.

### 1/ STADIFICATION DE L'EXTENSION TUMORALE

Le geste chirurgical initial est primordial en cas de tumeurs ovariennes rares puisqu'il permet le diagnostic, le bilan d'extension de la maladie et le premier acte thérapeutique.

Il faut réaliser au minimum une annexectomie unilatérale (une kystectomie peut être parfois discutée dans certains cas particuliers de tumeurs borderline , ou de tumeur bilatérale, ou en cas d'ovaire unique pour antécédents d'ovariectomie), une exploration complète du pelvis et de toute la cavité abdominale, un lavage péritonéal et/ou un prélèvement de toute ascite présente lors de l'ouverture de l'abdomen, des biopsies péritonéales systématiques (y compris au niveau de l'épiploon) et le prélèvement de tout élément suspect.

Il n'y a pas de données spécifiques sur les performances de l'examen extemporané pour les tumeurs ovariennes non épithéliales, mais il faut souligner qu'il peut être difficile en raison du caractère inhabituel de ces tumeurs, des multiples aspects histologiques qu'elles peuvent revêtir, de leur rareté et donc du manque d'expérience du pathologiste.

Les renseignements cliniques et une bonne concertation entre chirurgien et pathologiste sont indispensables. Lorsque l'examen extemporané ne peut affirmer le caractère épithélial de la tumeur, il est conseillé de se limiter à un geste unilatéral, complété par une stadification complète.

Parfois, le diagnostic n'est pas posé avant l'intervention et il s'agit d'une découverte postopératoire, notamment lorsque le diagnostic est fait en urgence. Ainsi, il faut rappeler l'importance du compte-rendu opératoire détaillé pour toute masse annexielle, permettant d'éviter les problèmes de restadification éventuelle.

La stadification de la Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens (FIGO) définie pour les adénocarcinomes ovariens s'applique aux tumeurs non épithéliales de l'ovaire.

La grande majorité des tumeurs non épithéliales malignes est découverte à un stade localisé (stade I). Dans notre série 54 % des cas ont été découverts à un stade précoce.

Le diagnostic est fait de façon exceptionnelle à un stade II, à un stade III dans 20 % à 30 % des cas et dans moins de 10 % des cas à un stade IV (les métastases pulmonaires ou hépatiques sont les plus fréquentes).

Nous avons colligés deux cas de tumeurs non épithéliales malignes de stade IV avec des métastases hépatiques, pulmonaires et osseuses.

Stades	Classification	
FI	TNM	
G		
O		
I	T1	Tumeur limitée aux ovaires
IA	T1a	Tumeur limitée à un seul ovaire avec capsule intacte
IB	T1b	Tumeurs des deux ovaires, capsules intactes
IC	T1c	Rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
II	T2	Tumeur ovarienne étendue au pelvis
IIA	T2a	Extension à l'utérus et/ou aux trompes
IIB	T2b	Extension aux autres organes pelviens
IIC	T2c	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	T3 et/ou N1	Métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales
IIIA	T3a	Métastases péritonéales microscopiques
IIIB	T3b	Métastases péritonéales macroscopiques < 2 cm
IIIC	T3c et/ou N1	Métastases péritonéales > 2 cm et/ou adénopathies métastatiques régionales
IV	M1	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales)

Figure 29 . Équivalence des classifications de la Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens (FIGO) 2002 et *tumor-nodes-metastasis* (TNM) pour les tumeurs de l'ovaire.

**Tableau 1. Stadification chirurgicale FIGO.**

**Stade I : Tumeur limitée aux ovaires**

- IA Tumeur limitée à un ovaire; absence d'ascite contenant des cellules malignes. Capsule intacte.  
IB Tumeur limitée aux deux ovaires; absence d'ascite contenant des cellules malignes. Capsule intacte.  
IC Stade IA ou IB mais avec tumeur à la surface d'un ou des deux ovaires et/ou avec rupture de la capsule; et/ou présence d'ascite contenant des cellules malignes ou cytologies péritonéales positives.

**Stade II : Tumeur impliquant un ou les deux ovaires avec extension pelvienne**

- IIA Extension et/ou métastases à l'utérus et/ou aux trompes.  
IIB Extension aux autres tissus du bassin.  
IIC Stade IIA ou IIB mais avec tumeur à la surface d'un ou des deux ovaires; ou avec rupture de la capsule; ou présence d'ascite contenant des cellules malignes ou cytologies péritonéales positives.

**Stade III : Tumeur impliquant un ou les deux ovaires avec implants péritonéaux à l'extérieur du bassin et/ou ganglions rétropéritonéaux ou inguinaux positifs**

- IIIA Tumeur limitée au bassin et ganglions négatifs, mais extension aux surfaces péritonéales macroscopiquement vérifiées par histopathologie.  
IIIB Tumeur d'un ou des deux ovaires avec implants péritonéaux confirmés histologiquement dont aucun > 2 cm de diamètre. Ganglions négatifs.  
IIIC Implants abdominaux > 2 cm de diamètre et/ou ganglions rétro péritonéaux ou inguinaux positifs.

**Stade IV : Tumeur impliquant un ou les deux ovaires avec métastases à distance**

## 2/ LE TRAITEMENT

### a/ LES TUMEURS GERMINALES

Le traitement chirurgical des tumeurs germinales est de plus en plus consensuel.

Les tumeurs germinales malignes sont le plus souvent unilatérales et confinées à l'ovaire, rendant ainsi la chirurgie conservatrice possible chez les femmes jeunes désirant conserver leur fertilité.

Le traitement conservateur ne semble pas affecter le taux de récurrence ou de survie [51, 52-53].

Pour les formes unilatérales:

L'exérèse consiste en une annexectomie simple. Une stadification doit y être associée. Elle comprend une inspection de la cavité abdominopelvienne, une cytologie péritonéale ainsi que la biopsie des zones suspectes ; des biopsies péritonéales et épiploïques sont systématiques en l'absence d'anomalie macroscopique.

Une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique est recommandée, mais n'est en fait réalisée que guidée par l'imagerie ou la reconnaissance peropératoire d'adénopathies [54,55].

Cette chirurgie conservatrice est possible même en cas de tumeur avancée et de métastase ganglionnaire lombo-aortique [52, 53, 54, 55].

En cas de récurrence sur l'ovaire restant, une kystectomie peut être réalisée s'il reste du tissu ovarien sain, en association à de la chimiothérapie [52].

La laparoscopie est envisageable en prenant les mesures préventives inhérentes à la cancérologie par laparoscopie. En particulier, le volume souvent important de la tumeur peut constituer un frein à l'abord cœlioscopique.

Pour les femmes n'ayant plus de désir de grossesse, le gold standard reste l'hystérectomie totale non conservatrice associée à la stadification péritonéale et ganglionnaire [51].

Le traitement conservateur expose cependant à un risque de récurrence majoré, dont la patiente devra être pleinement consciente. Deux ans après la fin du traitement constituent le délai habituellement recommandé avant d'envisager une grossesse. Au-delà de la possible altération de la fertilité par la chirurgie (annexectomie unilatérale) et la chimiothérapie, le cours normal de la grossesse peut également être perturbé par le biais d'une augmentation du risque de fausses couches et d'accouchement prématuré. Certaines patientes relèveront d'ailleurs de l'assistance médicale à la procréation. Dans ce cadre, il peut être intéressant

d'envisager des techniques de conservation ovarienne, d'ovocyte ou d'embryon, avant la mise en place des traitements [56].

### LA CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'indication pour les dysgerminomes de stade IA et les tératomes immatures de bas grade de stade IA [55]. Pour tous les autres types histologiques de tumeurs germinales malignes, les grades supérieurs à 1 et les stades supérieurs à IA, une chimiothérapie adjuvante type BEP est préconisée [53].

Dans notre série, les patientes chez qui la tumeur a été classée IA (3cas de tumeur granulosa adulte et un cas de dysgerminome pur) n'ont pas bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après une chirurgie optimale.

Le cas de tumeur germinale mixte avec composante de tumeur vitelline, qui a été classée IA a reçu une chimiothérapie adjuvante à base de BEP (3 cures). L'évolution est favorable après un recul de 21 mois.

L'introduction du cisplatine a modifié radicalement les durées de survie de ces malades. La majorité des études publiées a porté sur l'association cisplatine-vinblastine-bléomycine (PVB) ou BEP (Bleomycine-Etoposide-Cisplatine).

Le nombre de cycle optimal de chimiothérapie, calqué sur le traitement des tumeurs germinales d'origine testiculaire, serait de quatre cycles pour les tumeurs de mauvais pronostic et de trois cycles pour celles de bon pronostic [57].

Les facteurs pronostiques péjoratifs des tumeurs germinales malignes les plus fréquemment décrits sont la taille tumorale supérieure à 10cm et certains types histologiques comme les tumeurs vitellines, les choriocarcinomes, les tératomes de haut grade [13] et les dysgerminomes anaplasiques.

le taux de rémission complète durable avec les associations à base de cisplatine, tous stades confondus, est de 80 %.

Les résultats diffèrent selon le stade avec, pour les stades II : 93 % de réponses durables, les stades III : 79 % et les stades IV : 70 % [58].

Le protocole bléomycine étoposide et cisplatine (BEP) ayant été démontré aussi efficace et moins toxique que le PVB pour les tumeurs testiculaires.

La chimiothérapie est classiquement identique pour tous les types histologiques.

Selon chaque type histologique et selon le stade tumoral de la maladie, mais aussi en fonction de l'âge et du désir de grossesse de la patiente, un geste chirurgical est défini, voire recommandé. En fonction des constatations chirurgicales définitives, la patiente reçoit ou non une chimiothérapie complémentaire par BEP (trois ou quatre cycles selon la présence ou non d'un résidu tumoral postchirurgical).

#### Chirurgie secondaire

Une deuxième chirurgie n'est pas indiquée a priori en cas de :

- dysgerminomes purs, même s'il persiste des masses rétropéritonéales car celles-ci souvent ne contiennent pas de cellule tumorale vivace et peuvent continuer à régresser. Il est donc proposé, pour les dysgerminomes, qu'en cas de persistance sur le scanner de masses rétropéritonéales la chirurgie soit remplacée par une surveillance soignée ;
- tumeurs du sinus endodermique vitelline ou choriocarcinomes en cas de réponse complète clinique et biologique. En effet, ces tumeurs sécrètent des marqueurs tumoraux suffisamment fiables (alphafoetoprotéine et hCG), pour éviter une nouvelle exploration chirurgicale ;
- stades peu évolués dont la chirurgie première a été complète.

Une deuxième chirurgie semble nécessaire en cas de :

- carcinomes embryonnaires ou de tumeurs germinales mixtes non sécrétantes, si lors de la chirurgie initiale n'ont été réalisées que des biopsies. En effet, ni

l'imagerie ni les marqueurs tumoraux ne sont suffisamment fiables pour connaître la nature histologique du résidu ;

de tératomes immatures, lorsque persiste une maladie résiduelle après chimiothérapie première. En effet, certains composants tumoraux, spécialement les neuroectodermiques, peuvent, au lieu de se nécroser et disparaître, évoluer vers la maturation en perdant tout potentiel de malignité. Ces lésions peuvent continuer à évoluer et à augmenter de volume (growing teratoma ) et nécessiter des interventions chirurgicales à répétition [59]. Il faut donc enlever en totalité les lésions résiduelles, à la fin de la chimiothérapie, en cas de tératome immature.

La radiothérapie

adjuvante n'a pas d'indication dans le traitement des tumeurs germinales malignes, étant donné le risque de récurrence et la toxicité.

L'immunothérapie

est une thérapeutique potentielle des dysgerminomes. En effet le proto-oncogène c-kit code pour un récepteur de la tyrosinetyrosine kinase (CD117), mis en évidence dans 87 % des dysgerminomes ovariens (étude portant sur 30 cas) et pourrait être une cible [60].

## b/ Les Tumeurs des cordons sexuels et du stroma de l'ovaire

### Chez la femme désirant conserver sa fertilité

la prise en charge comporte une annexectomie simple associée à une stadification péritonéale (examen complet de la cavité abdo-minopelvienne, prélèvement des zones anormales, biopsies péritonéales systématiques à défaut, omentectomie).

En revanche, la place des curages ganglionnaires n'est pas bien définie dans la littérature. Ils sont recommandés, sans que l'on puisse affirmer le bénéfice en termes de pronostic.

En raison du risque de pathologies endométriales associées, on adjoint une hystéroscopie et un curetage endométrial.

Après l'obtention d'une grossesse, l'hystérectomie avec annexectomie controlatérale est controversée.

#### Pour les femmes n'ayant plus de désir de grossesse

Le gold standard reste là encore l'hystérectomie totale non conservatrice associée à la stadification péritonéale et ganglionnaire [51].

Les stades avancés doivent bénéficier d'une cytoréduction complète des lésions macroscopiques associée à une stadification péritonéale, épiploïque et ganglionnaire.

Les récurrences doivent être traitées par la chirurgie de cytoréduction si possible.

#### LES TUMEURS GRANULOSA

##### Chirurgie

L'exérèse des lésions tumorales reste la base du traitement et de la stadification.

Le traitement de référence consiste en une laparotomie médiane. l'exploration abdominale avec palpation des aires ganglionnaires, une cytologie première puis une annexectomie bilatérale, une hystérectomie, une omentectomie et l'ablation de toute lésion anormale. Cette attitude chirurgicale est indiquée systématiquement chez les femmes âgées.

Les curages ganglionnaires ne sont pas systématiques. La pratique d'un curage ganglionnaire n'a pas été évoquée vu que ces tumeurs donnent rarement des métastases ganglionnaires [61-62]. En effet, en 2009, le GOG a rapporté les résultats d'une étude rétrospective sur les tumeurs des cordons sexuels où le curage ganglionnaire réalisé selon les recommandations des tumeurs épithéliales ne semble pas améliorer le pronostic et donne lieu à une toxicité non négligeable, et donc ne

fait pas partie des recommandations actuelles de prise en charge. il n'existe pas de consensus actuel sur la nécessité pour ces patientes d'avoir une stadification chirurgicale complète y compris une lymphadenectomie systématique [82]. les études n'ont pas montré chez ces patientes des métastases rétro-péritoneales [82] [83]. Dans l'étude réalisée par Ayhan et al. [84], sur des patientes ayant un stade chirurgical d'emblée, un cas sur 18 ont présenté une atteinte ganglionnaire à l'examen histologique final.

Dans notre série, Le curage pelvien et lomboaortique a été réalisé dans un cas de tumeur de la granulosa adulte ou l'examen extemporané a été en faveur d'un carcinome ovarien et dont le résultat histologique final a été négatif.

Dans la mesure où 70 % des diagnostics sont faits à un stade I, la chirurgie représente l'arme thérapeutique la plus importante.

Un traitement conservateur peut être proposé aux femmes jeunes désireuses de maternité et présentant une tumeur de stade I bien documenté : cytologie péritonéale, annexectomie unilatérale, omentectomie et exploration endométriale car ces tumeurs sont souvent associées à des pathologies endométriales. Malmstrom et al. décrivent, dans une série de 54 patientes, 32 % d'hyperplasies endométriales simples, 13 % d'hyperplasies atypiques et cinq cas de cancer de l'endomètre (9 %) [63]. Cette étude est concordante avec les données de la littérature retrouvant 4 à 20 % d'adénocarcinome de l'endomètre dans cette population. Il convient donc de réaliser un bilan approprié avant d'envisager le traitement chirurgical, notamment en cas de traitement conservateur.

Une chirurgie de restadification doit être proposée systématiquement en cas de chirurgie incomplète (kystectomie par exemple) et assez rapidement après la chirurgie initiale (quelques semaines au maximum).

Le complément chirurgical après les grossesses est controversé. Étant donné l'histoire naturelle particulière de ces maladies avec récurrence tardive, souvent unique et localisée, la chirurgie-exérèse des récurrences doit être envisagée.

### Chimiothérapie

Les tumeurs de stades II, III et IV et les tumeurs de stade I de grande taille ou ayant des facteurs histologiques témoignant d'un risque élevé de récurrence ainsi que les formes récurrentes nécessitent une chimiothérapie. [64-65].

La chimiosensibilité est attestée par les nombreuses réponses observées en situation palliative. Le protocole de référence est le BVP qui associe Cisplatine, Vinblastine et Bléomycine [62] ou le BEP en remplaçant la Vinblastine par l'Etoposide. Le taux de réponse le plus élevé est de 80 % avec l'association PVB [66].

Depuis 2004, et suite à la publication du GOG, il semble que la prise en charge des patientes présentant des tumeurs des cordons sexuels puisse être réalisée avec l'association carboplatine plus paclitaxel (CP) utilisée pour les tumeurs épithéliales. Dans cette étude rétrospective, les taux de réponse et la survie sans rechute ne sont pas significativement différents entre le BEP et le CP en première ligne localement avancée, métastatique ou en rechute, même après utilisation d'une première ligne de chimiothérapie par BEP. Il s'agit cependant d'une analyse rétrospective non randomisée. Colombo, dans les dernières recommandations publiées, la propose seulement comme une option thérapeutique et non comme un traitement standard [67]. Elle est également de bonne indication en cas de récurrence tumorale.

Hardy et al. ont rapporté un cas de tumeur de la granulosa ayant présenté trois récurrences. À la troisième, un traitement par tamoxifène a été instauré en raison de la positivité des récepteurs à la progestérone avec une réponse complète à 22 mois et un suivi normal pendant cinq ans [68].

## La radiothérapie

Les tumeurs de la granulosa sont radiosensibles mais nous ne disposons que de quelques données en traitement palliatif avec une efficacité brève [69]. En dehors des récives localisées, la radiothérapie ne semble pas avoir un intérêt sur la survie [62].

## Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig

### Chimiothérapie

Un certain nombre de protocoles de chimiothérapie ont été utilisés dans les tumeurs de Sertoli-Leydig : alkylants, adriamycine, cyclophosphamide-adriamycine-cisplatine (CAP), PVB, BEP. Actuellement, elles sont traitées comme les tumeurs de la granulosa, bien que leur sensibilité à la chimiothérapie semble moins bonne [72].

## Tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision

Sont regroupés au sein des tumeurs à cellules stéroïdiennes le lutéome stromal, les tumeurs à cellules de Leydig et les tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision. Seules ces dernières ont un potentiel malin, donc métastatique [73]. Cliniquement, elles peuvent s'accompagner de signe de virilisation ou de manifestation d'hyperestrogénie. Le stade, l'âge, la taille tumorale, la présence de nécrose, d'atypies nucléaires et le nombre de mitoses sont rapportés comme ayant un impact sur la survie des patientes. Le traitement rejoint les principes du traitement des tumeurs de la granulosa, notamment concernant les indications de chirurgie. La chimiothérapie est proposée pour les tumeurs de pronostic péjoratif et en rechute bien qu'aucune donnée scientifique ne soit publiée.

## Les tumeurs stromales malignes:

Le contrôle tumoral locorégional repose sur la chirurgie monobloc, complète macroscopiquement et microscopiquement. L'intérêt des curages ganglionnaire est moins clairement établi que pour les tumeurs épithéliales établis. la place de la

radiothérapie externe est moins définie.une chimiothérapie adjuvante systématique peut être recommandée uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques.

### Les lymphomes

La notation de l'extension peut se faire selon deux classifications. Cependant, la classification d'Ann Harbor semble préférable à la classification FIGO utilisée en principe pour les tumeurs de l'ovaire.Quoique imprévisible, l'évolution semble plus favorable en cas de lymphome ovarien primaire que secondaire. La thérapeutique comporte une exérèse chirurgicale et une polychimiothérapie adaptée au stade et au type histologique.

### AU TOTAL

Le traitement repose sur la chirurgie, d'emblée radicale pour les femmes âgées, associant une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, une omentectomie et des biopsies péritonéales. Toutefois, une annexectomie est proposée pour des femmes jeunes de stade IA, désireuses de grossesse. La chimiothérapie (BEP ou BVP) est indiquée dans les formes avancées, les récurrences ou les métastases.

### c/ La surveillance et stratégie de traitement des rechutes:

#### A/ les tumeurs du stroma et cordon sexuel

L'évolution des TGA est lente et les récurrences sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans [62] ; la fréquence de ces récurrences dépend du stade de la maladie, elle est évaluée à 9 % dans les stades I et à 30 % dans les stades avancés, elles surviennent préférentiellement sur un mode locorégional [62]. Ces récurrences sont plus fréquentes dans les formes juvéniles .La surveillance après traitement doit être prolongée et repose sur le dosage sérologique de l'inhibine et l'hormone anti-mullérienne qui sont plus spécifiques que l'œstradiol. L'élévation doit faire rechercher une récurrence [62], [63], [64].

Le suivi après traitement est clinique, biologique et radiologique (échographie après traitement conservateur et scanner à partir du stade 2). L'observatoire des tumeurs rares recommande une surveillance tous les quatre mois les deux premières années, un suivi clinique et biologique tous les six mois et radiologique tous les ans de la troisième à la cinquième année puis annuel.(figure 30 )

L'association à des pathologies endométriales carcinomateuses, des cancers du sein et du colon est classique [63], [70]. Cette association est décrite dans 1 à 3 % des cas [71], elle doit être recherchée par un examen clinique rigoureux et périodique, un curetage biopsique de l'endomètre, voire même par des explorations radiologiques complémentaires surtout en présence de signes d'appel révélateurs d'une pathologie gynécologique, mammaire ou digestive.

Dans notre série, nous avons colligé un seul cas de tumeur de la granulosa adulte associé à une hyperplasie endométriale sans atypie.

**Surveillance fin de traitement**

Surveillance	Année 1	de 2 à 5 ans	> 5 ans
Examen clinique, Biologie*	/ 4 mois	/ 6 mois	/an
EFR complète et clairance créatinine**	Fin de chimiothérapie et 12è mois		
Scanner (si stade > I)	/ 4 mois	/ an	/ an
Echographie endovaginale (en cas de traitement conservateur)	/ 3-6 mois	/ 6 mois	1 écho / an

\* Inhibine B, estradiol, progestérone, CA 125, Δ4 androstènedione, testostérone, AMH selon sécrétion initiale

\*\* Si chimiothérapie

**Figure 30: surveillance pot thérapeutique des tumeurs du cordon sexuel**

## B/Les tumeurs germinales

### La surveillance

LA Surveillance a pour but le diagnostic précoce des récives curables, et l'étude de la toxicité à long terme de la chimiothérapie (renale, neurologique, fertilité .....). la surveillance des formes traitées par chirurgie seule est indispensable pour un diagnostic précoce de la rechute dont dépend la guérison par chimiothérapie.

La surveillance des cas traités initialement par chimiothérapie doit être également très précise, une chimiothérapie de rattrapage pouvant guérir un tiers des malades si l'on s'en réfère aux tumeurs testiculaires voir (tableau 10).

### Traitement des rechutes:

S'il 'ya pas eu de chimiothérapie initiale, le traitement repose sur la chimiothérapie type BEP.

Après echec de la chimiotherapie BEP ,on propose une chimiotherapie de deuxieme ligne VeiP ,qui entraine 30% de survie à long terme dans les tumeurs testiculaires (Velbé 0,11mg/Kg par voie intraveineuseJ1J5,Isofosfamide 1200mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse J1J5 ,cisplatine 20mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuseJ1-J5). contrairement aux tumeurs epitheliales ,le cisplatine ne doit pas etre remplacé par le carboplatine , sauf en cas de toxicité majeure.

Tableau 10 : surveillance des tumeurs ovariennes germinales traitées initialement  
par chimiothérapie

surveillance	Année 1	De 1 à 3 ans	De 3 à 5 ans	Plus de 5ans
Examen Clinique Biologie (LDH,AFP,HCG) Radiographie thoracique	Tous les 2 mois	Tous les 3 mois	Tous 6 mois	Tous les ans
Explorations respiratoires(Bleomycine) Clairance de la creatinine	Fin de chimiothérapie			
scanner*	Mois 3 ,6 ,12	Mois 18 et 24	-	-

\*scanner des zones prealablement envahies

## LE PRONOSTIC

Le pronostic des tumeurs stromales et cordons sexuel est difficile à établir. Dans ce groupe de tumeurs, celles qui auraient plutôt un comportement «malin» sont les suivantes: les tumeurs de la granulosa, les androblastomes (ou tumeurs de Sertoli-Leydig), les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annelés, les tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision et les fibrosarcomes .Toutes les tumeurs de la granulosa sont potentiellement malignes avec des récives locales ou des métastases à distance pouvant survenir parfois plusieurs décennies après l'intervention initiale. à l'inverse des tumeurs épithéliales malignes, 90 % des tumeurs de la granulosa sont découvertes à un stade IA (limitées à un ovaire) et ont donc un excellent pronostic.

Le pronostic des tumeurs germinales malignes est excellent avec un taux de guérison de 100 % pour les stades précoces et de 75 % pour les stades avancés [74].

Les facteurs pronostiques reconnus sont dominés par le stade FIGO, le type histologique, le volume tumoral résiduel ainsi qu'une élévation des marqueurs tumoraux.

Plusieurs séries de patientes ont tenté d'identifier les facteurs pronostiques capables d'établir le risque métastatique. Une taille tumorale supérieure à 10 cm, le type histologique (sinus endodermique, choriocarcinome) et un grade histologique élevé (pour les tératomes immatures) sont fréquemment décrits [11,13]. Des taux de marqueurs tumoraux élevés et un âge supérieur à 22 ans sont aussi décrits comme des facteurs pronostiques intéressants [75,76]. Le stade élevé et la rupture tumorale seraient en faveur d'une diminution du taux de survie à 5 ans de 30 % [77]. Concernant plus spécifiquement les dysgerminomes, Asadourian décrit un pronostic très défavorable pour les patientes présentant un dysgerminome anaplasique [78].

Le résidu tumoral (<2cm) après chirurgie paraît être un facteur pronostique déterminant [77,79, 80]. Dans l'étude des facteurs pronostiques de 102 malades traitées par cisplatine à l'Institut Gustave-Roussy et au Centre Léon-Bérard, deux facteurs restent significatifs dans l'analyse multi-factorielle : l'index de performance et le résidu tumoral [81].

## CONCLUSION

Bien que les tumeurs malignes rares ovariennes soient un groupe de tumeurs hétérogènes, elles partagent, en plus de leur rareté, plusieurs des caractéristiques suivantes par rapport aux tumeurs communes gynécologiques : la survenue à un âge moyen plus précoce, des marqueurs tumoraux propres, une génomique spécifique, une présentation histologique parfois trompeuse et/ou un diagnostic de malignité parfois difficile, un stade plus souvent localisé, une chirurgie dont un objectif majeur est de préserver la fécondité, autant que l'état carcinologique le permet, une chimiothérapie spécifique, un pronostic le plus souvent favorable après une prise en charge adéquate. Le traitement des tumeurs rares de l'ovaire est actuellement établi comme suit:

—la chirurgie est calquée sur la chirurgie des adénocarcinomes ovariens, avec une différence majeure: l'objectif d'être conservateur de la fonction génitale chez les femmes en âge de procréer (cas habituel dans ce type de tumeur);

—la chimiothérapie basée sur les données de la littérature est calquée sur celle des tumeurs germinales testiculaires;

—la chirurgie, la chimiothérapie et une éventuelle chirurgie des lésions résiduelles sont fortement intriquées.

Cependant, les tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire sont des cancers rares dont l'histoire naturelle est mal connue et dont les facteurs pronostiques ne sont pas précisés; pour ces raisons tous les malades devraient être adressés à des centres spécialisés ayant un intérêt spécifique pour ce type de tumeur et disposant d'un département d'anatomopathologie adéquate.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des tumeurs non épithéliales ovariennes selon l'âge de la patiente.

Tableau 2: répartition en fonction de la parité

Tableau 3: circonstances de découverte

Tableau 4: Différents aspects échographiques

Tableau 5: répartition en fonction du type histologique

Tableau 6: la répartition en fonction du stade Tumoral

Tableau 7: les différents gestes chirurgicaux réalisés au cours de la chirurgie première.

Tableau 8: évaluation du résidu tumoral après chirurgie première.

Tableau 9 : protocole de chimiothérapie en fonction des stades

Tableau 10 : surveillance des tumeurs ovariennes germinales traitées initialement par chimiothérapie.

# RESUME

## Objectifs :

Les tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire représentent environ 20% des cancers de l'ovaire.

L'objectif de notre travail est de dresser les particularités cliniques et diagnostiques ainsi que les modalités thérapeutiques de ces tumeurs.

## Méthodes :

Nous avons procédé à une étude rétrospective portant sur 11 cas de tumeurs non épithéliales de l'ovaire. Ces tumeurs ont été colligées au service de gynécologie et obstétrique I du CHU Hassan II de Fès sur une période de 4 ans, entre janvier 2009 et décembre 2012.

## Résultats:

Les tumeurs germinales représentant 54% (6 patientes) des cas alors que les tumeurs du cordon sexuel ont été représentés par 4 cas de tumeurs de granulosa de type adulte et nous avons colligés un cas de lymphome ovarien primitif. L'âge moyen de nos patientes est de 24 ans pour les tumeurs germinales avec des extrêmes allant de 17 à 30 ans et de 46 ans pour les tumeurs du mésenchyme et du cordon sexuel. 45 % des patientes étaient nullipares, 18 % étaient ménopausées (2cas). La symptomatologie clinique était dominée par la distension abdominale associées souvent à des douleurs abdomino-pleviques chroniques. La taille tumorale moyenne était de 175 mm avec un aspect solido-kystique dans 54 % des cas. Le dosage des marqueurs tumoraux (hormone chorionique gonadotrope, lactate déshydrogénase, CA 125, alpha-fœtoprotéine) a été réalisé chez toutes les patientes.

Le traitement était chirurgical dans tous les cas. Parmi les 11 patientes, 5 (45 %) étaient diagnostiquées au stade I et une seule (9 %) au stade IV. Lorsqu'une

une chimiothérapie adjuvante était indiquée, elle s'est basée sur le protocole BEP (bleomycine;etoposide;platine). Aucune rechute ni récurrence n'a été constatée après un recul moyen de 12 mois. L'évolution a été défavorable chez deux cas de tératome immature de grade 3 en carcinose péritonéale avant même le début de la chimiothérapie après la réduction tumorale.

Conclusion:

La découverte d'une masse annexielle suspecte chez une jeune femme doit, outre une tumeur frontière ou un cancer épithélial de l'ovaire, évoquer une tumeur non épithéliale, a fortiori si cette masse est volumineuse, si elle est associée à des signes d'hyperestrogénie ou d'androgénie. La prise en charge des tumeurs non épithéliales ovariennes est délicate en raison de leur rareté et dans la mesure où il faut proposer aux patientes un traitement carcinologiquement approprié, tout en s'efforçant de préserver la fonction génitale chez des femmes en âge de procréer.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 Int J
- [2] Scully R.E., Young R.H., Clement P.B. GLOBOCAN 2008 (IARC). Section of ligament Washington: Armed Forces Institute of Pathology (1998). 226 299
- [3] Cancer Information. Germ cell tumors Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad  
Cancer 2010 ; 127 : 2893-291
- [4] Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V. Tumeur à cellules de la granulosa : revue de la littérature. Bull Cancer 2000; 87 : 709-14.
- [5] Pautier P, Lhommé C, Culine S, Duvillard P, Michel G, Bidart JM, et al. Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. Int J Gynecol Cancer 1997; 7: 58-65.
- [6] Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage WG, Konishi I, Fujii S, et al. Sex cord-stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World health organisation classification of tumours, Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003: p. 146-61.
- [7] B. Cotte , D. Gallot , A. Ledoux-Pilon , P. Dechelotte , C. Rivoire , M. Canis, G. Mage .Description échographique d'une tumeur ovarienne de Sertoli-Leydig à l'aide du doppler énergie tridimensionnel.The use of ultrasonographic 3D power doppler to describe an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor.
- [8] Dällenbach P., Bonnefoi H., Pelte M.F., Vlatos G. Yolk sac tumours of the ovary: an update Eur J Surg Oncol 2006 ; 32 : 1063-1075
- [9] Low J.J., Perrin L.C., Crandon A.J., Hacker N.F. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases Cancer 2000 ; 89 : 391-398

[10] Ayhan A., Taskiran C., Bosdag G., Altinbas S., Altinbas A., Yuce K. Endodermal sinus tumor of the ovary: the Hacettepe University experience Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005 ; 123 : 230-234

[11] Kurman R.J., Norris H.J. Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and a pathologic analysis of 71 cases Cancer 1976 ; 38 : 2404-2419

[12] Talerman A. Germ cell tumors of the ovary Blaustein's pathology of the female genital tract New York: Springer-Verlag (1995). 849-914

[13] Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WI. Immature teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. Cancer. 1976.37(5):2359-72.

[14] Doss BJ, JAQUES SM, QURESHI F, CHANG CH, CHRISTENSEN CW, MORRIS RT. Immature teratomas of genital tract in older women. gynecol.oncol.1999;73/433-8

[15] Omvold K, Detlefsen GU, Horn T, Roth M. Immature ovarian teratoma in a postmenopausal woman. Acta Obstet. 1971.27

[16] Caruso PA, Marsh MR, Minkowitz S, KARTEN G. An intense clinic-pathologic study of 3305 teratomas of the ovary. Cancer 1971;27

[17] Wisniewski M, Deppisch LM. Solid teratoma of the ovary. Cancer 1973.32;440

[18] Yanai-Inbar I, Scully RE. Relation of ovarian dermoid cysts and immature teratomas. An analysis of 35 cases of immature teratoma and 10 cases of dermoid cyst with microscopic foci of immature tissue. Int J Gynecol Pathol 1987 .6.203-12.

- 19) pathologie organique de l'ovaire.M Bazot, J. Nassar-Slaba, I. Thomassin-Naggara, A. Cortez, E. Darai  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : [34-600-B-10]  
Doi : 10.1016/S1241-8218(06)41642-5
- 20) Jacobs A.J., Newland J.R., Green R.K. Pure choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol Surv* 1982 ; 37 : 603-609
- 21) Patillo R., Surti U., Katayama P., Sasaki S., Mattingly R., O'Brian S., Bodiner W. Predictability of trophoblast tumor outcome based on chromosome constitution. *Gynecol oncol* 1980 ; 10 : 357
- 22) Tanaka K., Nabeshima Y., Takahashi H., Takeuchi S., Ogata K. Lack of effective messenger RNA for bêta 2-microglobulin in a gestational choriocarcinoma cell line. *Cancer res* 1981 ; 41 (9pt 1) : 3639
- 23) Fisher R.A., Newland E.S., Jeffrey A.J., Boxer G.M., Begent R.H.J., Rustin G.J.S., Bagshawe K.D. Gestational and non-gestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. *Cancer* 1992 ; 69 : 839
- 24) Young R.H., Scully R.E. Sex cord-stromal, steroid cell, and others ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and paraneoplastic manifestations *Blaustein's pathology of the female genital tract* New York: Springer-Verlag (1995). 783-847
- 25) A.-S. Bats, F. Larousserie, M.-A. Le Frère Belda, U. Metzger, F. Lécuru Tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire.Update on malignant nonepithelial ovarian tumours.*Gynécologie Obstétrique & Fertilité* Volume 37, numéro 7-8 pages 627-632 (juillet 2009)
- 26) Shah S.P., Kobel M., Senz J., Morin R.D., Clarke B.A., Wiegand K.C. , et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary *N. Engl. J. Med.* 2009 ; 360 : 2719-2729
- 27) Scully R.E., Young R.H., Clement P.B. Sex cord-stromal tumors Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament Washington: Armed Forces Institute of Pathology (1998). 169-232
- 28) Skodras G., Fields V., Kragel P.J. Ovarian lymphoma and serous carcinoma of low malignant potential arising in the same ovary. A case report with literature review of 14 primary ovarian lymphomas *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1994 ; 118 : 647-650 .
- 29) Osborne B.M., Robboy S.J. Lymphomas or leukemia presenting as ovarian tumors. An analysis of 42 cases *Cancer* 1983 ; 52 : 1933-1943 .
- 30) Nathalie Roudaut .Véronique Kerlan : Tumeurs endocrines de l'ovaire *Endocrinologie-Nutrition*[10-028-A-10]
- 31) Isabelle Ray-Coquard, Jean Paul Guastalla, Isabelle Treilleux.Tumeurs stromales de l'ovaire

- 32) Burger H.G., Fuller P.J., Chu S., Mamers P., Drummond A., Susil B. , et al. The inhibins and ovarian cancer Mol. Cell. Endocrinol. 2001 ; 180 : 145-148
- 33) Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery : a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8794-801
- 34) IP U. Metzger, F. Lécuru. Quand doit-on suspecter une tumeur non épithéliale de l'ovaire en échographie ? When to suspect a non-epithelial ovarian tumor
- 35) Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer : imaging findings and contribution of CT and MRI. Eur Radiol 2007 ; 17 : 3223-35.
- 36) Sohaib SA, Reznick RH. MR imaging in ovarian cancer. Cancer Imaging 2007 ; 1 ; 7 Spec No A : S119-29.
- 37) Grahek D, Barranger E, Daraï E, Uzan S, Talbot J-N. Apport actuel de la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (18 F) dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer gynécologique ou mammaire. EMC, Elsevier SAS, Paris, Gynécologie, 689-A-25, 2006.
- 38) Yamaoka T., Togashi K., Koyama T., Fujiwara T., Higuchi T., Iwasa Y. , et al. Immature teratoma of the ovary: correlation of MR imaging and pathologic findings Eur. Radiol. 2003 ; 13 : 313-319
- 39) Bazot M., Cortez A., Sananes S., Boudghene F., Uzan S., Bigot J.M. Imaging of dermoid cysts with foci of immature tissue J. Comput. Assist. Tomogr. 1999 ; 23 : 703-706
- 40) Brammer HM Buck JL Hayes WS Sheth S Tavassoli FA .from the archives of the AFIP.malignant germ cell tumors of the ovary:radiologic-pathologic correlation .radiographics 1990 ;10;715
- 41) M Bazot . CRTEZ A Sananes Suzan SBigot JM.imaging of dermoid cystswith foci of immature tissue J.Computassist tomogr .1999;23 .703
- 42) B Damarey MO Farine D Vinateir P Collonet JP Lucot O Kerdraon E Poncelet .teratomes ovariens matures et immature:caracteristiques en echographie;TDM et IRM.J ;Radiologie 2010.91.27
- 43) Bazot M., Cortez A., Sananes S., Buy J.N. Imaging of pure primary ovarian choriocarcinoma AJR Am. J. Roentgenol. 2004 ; 182 : 1603-1604
- 44) Hong B.K., Jeng C.J., Huang S.H., Yang Y.C., Wang K.G. Sonographic and clinical findings of granulosa cell tumor Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 1996 ; 57 : 214-218
- 45) Ko S.F., Wan Y.L., Ng S.H., Lee T.Y., Lin J.W., Chen W.J. , et al. Adult ovarian granulosa cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation AJR Am. J. Roentgenol. 1999 ; 172 : 1227-1233

- 46) Kitamura Y., Kanegawa K., Muraji T., Sugimura K. MR imaging of juvenile granulosa cell tumour of the ovary: a case report *Pediatr. Radiol.* 2000 ; 30 : 360
- 47) Tanaka Y.O., Tsunoda H., Kitagawa Y., Ueno T., Yoshikawa H., Saida Y. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging *Radiographics* 2004 ; 24 (suppl1) : S147-S166
- 48) Yanushpolsky E.H., Brown D.L., Smith B.L. Localization of small ovarian Sertoli-Leydig cell tumors by transvaginal sonography with color Doppler Ultrasound *Obstet. Gynecol.* 1995 ; 5 : 133-135
- 49) Outwater E.K., Wagner B.J., Mannion C., McLarney J.K., Kim B. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary *Radiographics* 1998 18 : 1523-1546
- 50) Wang P.H., Chao H.T., Lee R.C., Lai C.R., Lee W.L., Kwok C.F. , et al. Steroid cell tumors of the ovary: clinical, ultrasonic, and MRI diagnosis--a case report *Eur. J. Radiol.* 1998 ; 26 : 269-273 [cross-ref]
- 51) Dällenbach P, Bonnefoi H, Pelte MF, Vlatos G. Yolk sac tumours of the ovary : an update. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1063-75.4.
- 52) Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89(2):391-8
- 53) Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med* 2005;50(6):417-25
- 54) Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995;86(3):367-72
- 55) 55. Sood A, Gershenson D. Management of early stage of ovarian cancer. In: Bristow R, Karlan B. *Taylor and Francis Surgery for Ovarian Cancer*. London: 2006:57-86.
- 56) 56. Kesic V. Fertility after the treatment of gynecologic tumors *Recent Results Cancer Res* 2008 ; 178 : 79-95
- 57) 57. Smith E.B., Clarke-Pearson D.L., Creasman W.T. A VP16-2136 and cisplatin-containing regimen for treatment of refractory ovarian germ cell malignancies *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 150 : 927-931
- 58) Gershenson D.M., del Junco G., Silva E.G., Copeland L.J., Wharton J.T., Rutledge F.N. Immature teratoma of the ovary *Obstet. Gynecol.* 1986 ; 68 : 624-629 .
- 59) Zagame L., Pautier P., Duvillard P., Castaigne D., Patte C., Lhommé C. Growing teratoma syndrome after ovarian germ cell tumors *Obstet. Gynecol.* 2006 ; 108 (3Pt1) : 509-514

- 60) McCluggage W.G., Oliva E., Connolly L.E., McBride H.A., Young R.H. An immunohistochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2004 ; 23 : 330-336
- 61) Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V. Tumeur à cellules de la granulosa : revue de la littérature. *Bull Cancer* 2000; 87 : 709-14.
- 62) Pautier P, Lhommé C, Culine S, Duvillard P, Michel G, Bidart JM, et al. Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 58-65
- 63) Malmstrom H., Hogberg T., Risberg B., Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome *Gynecol Oncol* 1994 ; 52 : 50-55
- 64) Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gobel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a cooperative study. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 447-52.
- 65) Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1069-74.
- 66) Colombo N., Sessa C., Landoni F., Sartori E., Pecorelli S., Mangioni C. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary *Obstet. Gynecol.* 1986 ; 67 : 265-268
- 67) Colombo N., Parma G., Zanagnolo V., Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors *J. Clin. Oncol.* 2007 ; 25 : 2944-2951
- 68) Hardy R.D., Bell J.G., Nicely C.J., Reid G.C. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 865-869
- 69) EC, Samant R, Fung MF, Le T, Hopkins L, Senterman M. Palliative radiotherapy for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a report of 3 cases with radiological evidence of response. *Gynecol Oncol* 2006;102:406
- 70) Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Wahlstrom T, Lehtovirta P, Leminen A. Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumor at a fertile age. *Hum Reprod* 2000; 15: 589-93
- 71) Ray-Coquard I, Cassier P, Treilleux I, Lotz JP, Tournigand C, Merad Z, et al. Ovarian rare tumors. Impact of a French-speaking website on medical practice and inclusions in a clinical trial. Results after 1 year. *Eur J Cancer* 2004
- 72) Homesley H.D., Bundy B.N., Hurteau J.A., Roth L.M. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study *Gynecol. Oncol.* 1999 ; 72 : 131-137
- 73) Hayes M.C., Scully R.E. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases *Am. J. Surg. Pathol.* 1987 ; 11 : 835-845

- 74) Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(20):2938
- 75) Mayordomo JI, Paz-Ares L, Diaz-Puente MT, Lianes P, Garcia-Prats MD, Cortes-Funes H. Prognostic factors for women with ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:1737-8.6
- 76) Segelov E, Campbell J, Ng M et al. Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol* 1994;12:378-84.
- 77) Slayton RE. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1984;11:299-313
- 78) Asadourian LA, Taylor HB. Dysgerminoma. An analysis of 105 cases. *ObstetGynecol* 1969;33:370-9
- 79) Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989;111:22-7.
- 80) Williams SD. Current management of ovarian germ cell tumors. *Oncology (Huntingt)* 1994;8:53-60
- 81) Culine S, Berton D, Rey A, Lhomme C, Guastalla JP, Droz JP. Prognostic factors for survival in chemotherapy-treated ovarian germ cell tumors (OGCT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:A808
- 82) Auranen, J. Sundström, J. Ijäs, S. Grénman. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature *Int J Gynecol Cancer*, 17 (5) (2007), pp. 1011–1018 Epub 2007 Mar 21
- 83) N.R. Abu-Rustum, A. Restivo, J. Ivy, R. Soslow, P. Sabbatini, Y. Sonoda et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary *Gynecol Oncol*, 103 (1) (2006), pp. 31–34 Epub 2006 Mar 13
- 84) Ayhan, Z.S. Tuncer, R. Tuncer, R. Mercan, K. Yuce, A. Ayhan Granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological evaluation of 60 cases *Eur J Gynaecol Oncol*, 15 (1994), pp. 320–324