



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



LES TUMEURS NON EPITHELIALES MALIGNES DE L'OVAIRE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur KOUARA MERYEM

Née le 01Août 1983 à Fés

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

Sous la direction de :
Professeur : MELHOUF MOULAY ABDELILAH

Session Juin 2015

PREAMBULE

A nos maitres

Vous avez guidé nos pas, illuminé notre chemin vers le
savoir

.

Vous avez prodigué, avec une patience et une indulgence
infinies,

Vos précieux conseils aux novices que nous sommes.
Pour ce don inestimable,

Nous vous restons à jamais
Reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours
disciples dévoués.

PLAN

I-INTRODUCTION	
II- MATERIEL ET METHODES	
III- OBSERVATIONS	
IV- DISCUSSION	
1/ EPIDEMIOLOGIE	
2/ EMBRYOLOGIE ET ANATOME DE L'OVAIRE.....	
3/ RAPPEL HISTOLOGIQUE DE PARENCHYME OVARIEN	
4/ANATOMOPATHOLOGIE DES TUMEURS NON EPITHALIALES DE L'OVAIRE	
4- 1/la classification anatomopathologique	
4- 2/Les tumeurs germinales malignes :	
4- 3/ Les tumeurs malignes du stroma et cordon sexuel.....	
5/CIRCONSTANCES CLINIQUES DE DECOUVERTE	
6/ LES EXPLORATIONS PARACLINIQUES	
6- 1/ Bilan hormonal	
6- 2/Imagerie des tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire	
7/RATIONNEL DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	
7- 1/Starifications tumorale	
7-2/ Le traitement	
7-2-1/ traitement des tumeurs germinales.....	
7-2-2/ traitement des tumeurs de stroma et du cordon sexuel	
7-2-3/ surveillance et traitement des récidives	
V- PRONOSTIC	
VI-CONCLUSION	
VII-BIBLIOGRAPHIE.....	

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.

Ces tumeurs touchent davantage la femme jeune et elles ont la particularité d'être diagnostiquées à un stade précoce dans plus de 50 % des cas, à l'inverse des tumeurs épithéliales qui sont découvertes à un stade avancé dans 70 % des cas [1].

La prise en charge de ces tumeurs est délicate du fait de leur faible prévalence, de l'absence fréquente de diagnostic préopératoire d'un coté il faut proposer aux patientes un traitement carcinologiquement approprié, d'un autre coté il faut préserver la fonction génitale chez des femmes en âge de procréer

Les protocoles de chimiothérapie sont souvent différents de ceux utilisés pour les tumeurs épithéliales fréquentes, et ils sont choisis en fonction du type histologique.

Leur pronostic est excellent, avec un taux de survie à cinq ans pouvant aller jusqu'à 97 %, tous stades confondus [2].

Le suivi de ces patientes est essentiel et plus particulièrement après chirurgie conservatrice.

MATERIELS

ET METHODES

1 - CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de gynécologie obstétrique II, du CHU HASSAN II DE FES. L'étude a été réalisée du 1^{er} Janvier 2009 au 31 décembre 2014, soit sur une période de 6 ans.

2 - POPULATION CIBLEE :

L'enregistrement a été exhaustif, et il 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 critère d'inclusion a été le type histologique de la tumeur.

Nous avons inclus tous les cas de tumeurs germinales malignes de l'ovaire, tous les cas des tumeurs stromales malignes et celles du cordon sexuel , ainsi que toutes les autres tumeurs non épithéliales malignes primitives de l'ovaire.

Notre recueil de données concernait: l'âge, la date du diagnostic histologique, les éléments cliniques, biologiques et d'imagerie. Nous avons relevé le type de l'intervention chirurgicale, le stade FIGO et le type histologique. Nous avons décrit les protocoles de chimiothérapie utilisés et le nombre de cures. Nous avons étudié le devenir des patientes d'après leurs derniers suivis.

OBSERVATIONS

Observation 1:

Il s'agit de H.B, âgée de 25 ans, G2P1 (un enfant vivant), ayant comme antécédent une grossesse extra utérine pour laquelle elle a bénéficiée d'une salpingectomie droite il y a un an, connue porteuse d'un kyste de l'ovaire sous traitement symptomatique a base d'antispasmodiques.

Admise dans notre formation pour prise en charge d'une douleur pelvienne latéralisée à gauche, sans symptomatologie gynécologique. Chez qui l'examen clinique a trouvé une patiente stable sur le plan hémodynamique, avec une sensibilité latéro-utérine gauche au toucher vaginal, et la perception d'une masse à travers le cul de sac postérieur. Une échographie pelvienne a objectivé un utérus de taille normale avec la présence en sus utérin d'une image solido-kystique avec cloison mesurant 11/7 cm de grand axe. Un scanner pelvien a confirmé la présence d'une masse pelvienne solidokystique mesurant 110/80 mm, prolabée dans le cul de sac de douglas, rehaussée après injection du produit de contraste de façon hétérogène évoquant une masse ovarienne suspecte de malignité. La patiente a bénéficié d'une laparotomie avec, à l'exploration ,la présence d'une masse ovarienne de 11 cm, d'où la réalisation d'une annexectomie gauche avec biopsies multiples (Gouttières pariéto-coliques droite et gauche, l'espace vésico-uterin, grand epiploon et le douglas), dont le résultat anatomo-pathologique était un tératome ovarien immature grade 3, avec un tissu graisseux sensiblement normal dans les différentes biopsies réalisées. Après le résultat anatomopathologique, le geste chirurgical a été complété par la réalisation d'une hystérectomie avec omentectomie et curage pelvien dont le résultat anatomo-pathologique était sans particularité.

Le dossier a été présenté au staff multidisciplinaire d'oncologie, il a été décidé 3 cures de chimiothérapie adjuvante à base de BEP comprenant bléomycine, étoposide et sel de platine (cisplatine).

Observation2 :

Il s agit de Mme B F âgée de 54 ans, ménopausée il y a 6 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui consulte pour une augmentation du volume abdominal évoluant dans un contexte d'altération de l'état général, chez qui l'examen clinique trouve une masse abdominopelvienne dépassant l'ombilic de consistance dure, indolore, avec perception du pôle inférieur de la masse au toucher vaginal.

L'échographie pelvienne : image solidokystique prenant tous l'écran, suspecte de malignité, probablement d'origine ovarienne, les 2 ovaires non vus .

La tomodensitométrie abdominopelvienne: volumineuse masse solidokystique, mesurant 120/120/280mm, évoquant un processus tumoral ovarien suspect de malignité présentant un contact intime avec le côlon, la paroi pelvienne et l'utérus sans signe d'envahissement. Il n'y avait ni adénopathies profondes, ni épanchement péritonéal. Le foie, le pancréas et les reins étaient normaux.

L'exploration chirurgicale trouvait une ascite de faible abondance, une énorme masse droite faisant 25 cm au dépend de l'ovaire droit avec issu spontanée d'un liquide gélatineux aspiré, la trompe droite, l'annexe gauche et l'utérus sont sans particularité, pas de carcinose péritonéale ,le foie est lisse, l'examen extemporané de la masse est revenu en faveur d'une tumeur mucineuse à la limite de la malignité d'où la décision de réaliser une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie, appendicectomie et biopsies multiples.

L'étude d'anatomopathologique : macroscopiquement : masse de 22x18cm parvenu ouverte, d'aspect multiloculé avec présence des zones blanchâtre et issu d'un liquide séreux, l'examen histologique trouve une structure kystique bordée par un épithélium tantôt type respiratoire tantôt type thyroïdien, les cellules tumorales exprime la CKAE1/AE3,la CK19,la CK8/18 et la CK20, Elles n'expriment

pas la thyroglobuline, le TTF1, la synaptophysine, la chromogranine ni le CD117, et qui avait conclu à un tératome pluritissulaire cancérisé, La pièce d'hystérectomie totale, d'annexectomie gauche d'omentectomie, d'appendicectomie et des biopsies des gouttières pariétocoliques gauche et droite s'avéraient non tumorales. Les suites opératoires étaient simples.

La patiente a été staffée en réunion de concertation pluridisciplinaire : la décision était de compléter le curage lombo aortique et pelvien qui a objectivé 12 ganglion négatif/12, les marqueurs tumoraux : BHCG : 6,99 mU/MI (augmenté), CA19-9 <2 U/ml (normal) , AFP :2,38ng/ml(normal), ACE :2 ;52ng :mL (normal)

Décision de la réunion de concertation pluridisciplinaire est de démarrer une chimiothérapie à base de BEP vu que la tumeur était classée IC , mais la patiente n'a consulté que 7 mois après l'acte opératoire ,la décision d'oncologue : une surveillance stricte TDM TAP et marqueur tumoraux , la TDM TAP de contrôle est sans particularité.

Observation 3:

Mme M A âgée de 90 ans, suivi pour une hypertension artérielle depuis 8 ans sous traitement, diabétique depuis 6 ans sous régime seul, opéré pour tassement vertébral il y a 8 ans , ménopausée depuis 40 ans ; qui consulte pour métrorragie post ménopausique avec douleur pelvienne chez qui l'examen clinique trouve un col aspiré avec taille de l'utérus difficile à apprécier .

L'échographie pelvienne : une image latéro-utérine droite hyperéchogène hétérogène de 137/77mm avec zone anéchogènes à double composante solido-kystique évoquant une tumeur ovarienne suspecte de malignité.

La tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne: masse tissulaire latéro utérine droite, hétérodense, mesurant 130/90 mm d'origine très probablement ovarienne, sans extension loco-régionale avec localisation pulmonaire secondaire. Le foie, le pancréas et les reins étaient normaux, absence de lésions osseuses suspectes.

L'exploration chirurgicale trouvait une ascite de faible abondance prélevée , une énorme masse à double composante solido-kystique avec des kystes de couleurs bleuâtre friable par endroit mesurant 15/10 cm au dépend de l'ovaire droit adhérente à l'intestin grêle dont l'adhésiolyse a été impossible , d'où la décision de réaliser une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie, et biopsies multiples, avec réalisation d'une stomie, dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'une tumeur de la granulosa adulte (aspect en grain à café) adhérente à l'intestin grêle ; les limites de résection intestinale sont saines ;le curage contenant des ganglions indemnes de toute prolifération tumorale, avec hyperplasie endométriale non atypique . c'est une tumeur classée IIIC

Pas de traitement complémentaire vu l'âge .

Observation 4 :

Patiente âgée de 41 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui a consulté initialement à titre externe pour douleur pelvienne une échographie a été réalisé objectivant un kyste ovarien, elle a bénéficié d'une ovariectomie droite dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'une tumeur de la granulosa adulte , elle a été admise au service pour complément du traitement chirurgicale, elle a bénéficié d'une hystérectomie+ annexectomie gauche+ salpingectomie droite, omentectomie, biopsie multiples dont le résultats anathomopathologique : Kyste paratubaire droit, Muqueuse endométriale semblant normale, Cervicite chronique absence de prolifération, omentectomie, biopsie des gouttières pariéto-coliques droite et gauche : tissu graisseux normal

TDM TAP (08/10/13) : 3 micronodules pulmonaires du lobe moyen droit de 4 mm de grand axe sans spécificité pathologique, absence d'autres anomalies .

Décision réunion de concertation pluridisciplinaire : surveillance vu le stade IA

Au cours du suivi en oncologie l'examen clinique est sans particularité, le bilan biologique inhibine et œstradiol non fait par la patiente, TDM TAP stabilité des micronodules pulmonaires

Observation 5

Il s'agit de Mme H L âgée de 45 ans, ménopausée il y'a 2 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui consulte pour douleur pelvienne diffuse associée à une augmentation du volume abdominal, chez qui l'examen clinique trouve une masse pelvienne siégeant au niveau de la fosse iliaque droite associée à une sensibilité diffuse.

L'échographie pelvienne : masse latéro utérine droite faisant 100/90mm probablement d'origine ovarienne, utérus de taille normal, ligne d'interface suivie jusqu'au fond, les 2 ovaires non vus, présence d'un épanchement de moyenne abondance.

La tomodensitométrie abdominopelvienne: présence masse sus utérine, latéralisé à droite, évoquant une masse ovarienne droite en subtorsion ou en torsion, un épanchement péritonéal de moyenne abondance. Le foie, le pancréas , les reins et la rate étaient normaux .

L'exploration chirurgicale trouvait une ascite de moyenne abondance, masse droite faisant 14 cm au dépend de l'ovaire droit faisant 2 tours de spires ; annexe gauche et utérus sans particularité, pas de carcinose péritonéale ,foie lisse, d'où la décision de réaliser une annexectomie droite, et biopsies des gouttières pariéto-colique droite , gauche et de l'ovaire gauche.

L'étude anatomopathologique : macroscopiquement : tumeur de l'ovaire droit, mesurant 14x10cm surface externe lisse de contours polycyclique, à la coupe :la tranche de section est solide, infarctique et nécrotique. l'examen histologique trouve une prolifération tumorale qui est dissocié par de larges foyers d'infarctissement et de nécrose ,les zones les mieux conservées sont composée de très nombreux tubes renfermant de nombreuses cellules de sertolie , au cytoplasme clair ou éosinophile, au noyaux arrondies, sans atypies cytonucléaires ni figures de mitose .Ces élément

sont creusés de corps hyalins parfois calcifiés , l'ovaire controlatérale montre des micro foyer tumoraux présentant le même aspect que la première tumeur. Les gouttières pariéto coliques sans aucune infiltration tumorale ; qui avait conclu à une tumeur à cellules de leydig et sertoli différencié, bilatérales tordue à droite : tumeur des cordons sexuels, tumeur classée IB, la décision est une surveillance mais la patiente été perdu de vu.

Observation 6:

Il s agit de Mme H M âgée de 29 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui consulte pour douleur pelvienne sur une aménorrhée de deux mois , chez qui l'examen clinique trouve sensibilité pelvienne accentuée à droite

BHCG : 888mIU/ml

L'échographie pelvienne : ligne d'interface suivie légèrement épaissie, image latéro utérine hétérogène faisant 35mm, évoquant une grossesse extra utérine, ovaire droit non vu, ovaire gauche mesure 30,9 mm

L'exploration chirurgicale trouvait une ascite de faible abondance, une masse est accolé à l'ovaire droite faisant 3,5 cm, l'annexe gauche est sans particularité, pas de carcinose péritonéale, d'où la décision de réaliser tumorectomie.

L'étude d'anatomopathologique : macroscopiquement : nodule bien limité encapsulé bosselé de 4x3 cm, l'examen histologique trouve une prolifération tumorale d'architecture solide et massive. Les cellules tumorales sont tantôt régulières à cytoplasme éosinophile, tantôt irrégulières à cytoplasme clair luthéinisé. Les zones de luthéinisation sont présentes en périphérie de la tumeur, le compte mitotique est élevé. Les cellules tumorales expriment les anticorps anti inhibine et anti calrétinine ;ce qui a conclu à un aspect histologique et immunohistochimique d'une tumeur de la granulosa adulte . Les suites opératoires ont été simples.

Décision d'oncologue de réaliser une tomodensitométrie thoraco-abdomino pelvienne : sans anomalie.

La patiente a été staffée en réunion de concertation pluridisciplinaire : stade IA surveillance

Observation7 :

Il s'agit de Mme L D âgée de 70 ans, antécédent d'hystérectomie totale inter-annexielle pour dysplasie sévère du col qui consulte pour augmentation progressive du volume abdominal associé à des douleurs pelviennes à type de pesanteur, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général, chez qui l'examen clinique trouve un abdomen distendu avec comblement du cul de sac antérieur.

L'échographie pelvienne : deux images, une anéchogène homogène faisant 16 cm de grand axe latéralisé à gauche sans végétation ni cloison allant du flanc gauche jusqu'à la région hypogastrique, la deuxième image hétérogène faisant 44 mm sans continuité avec la première, épanchement de faible abondance au niveau du cul de sac de Douglas, les 2 ovaires non vus.

L'échographie hépatique : lésion hépatique du segment VIII en faveur d'un angiome.

L'exploration chirurgicale ayant trouvé une ascite de faible abondance, prélevée, un énorme kyste de l'ovaire gauche faisant 14 cm avec composante liquidienne, tumeur de l'ovaire droit à double composante, pas de carcinose péritonéale, foie lisse, la décision est de réaliser une annexectomie bilatérale, curage iliaque bilatéral, omentectomie, et biopsies multiples.

L'étude d'anatomopathologique : macroscopiquement : annexe droit : 5x3,5cm, tumeur de l'ovaire droit 4x 3,5cm d'aspect blanchâtre homogène annexe gauche formation kystique de 13x8 cm à paroi fine trompe 7x1cm. l'examen histologique : tumeur de l'ovaire droit : parenchyme ovarien est le siège d'une prolifération faite de cellules à cytoplasme très peu visible, dotées d'un noyau rond, incisurés, en grain de café, associée à une composante fibroblastique. De rare

figures de mitoses sont notées, le stroma est fibreux. Les limites de résection chirurgicale sont saines. Les cellules tumorales expriment intensément la calrétinine et l'inhibine qui a conclu à une tumeur de la granulosa adulte tumeur ovaire gauche : tumeur mucineuse bénigne faite de plusieurs formations kystiques remplies de mucus, et bordée par une seule assise de cellules mucosécrétrices de type endocervicale ; Ces cellules sont dépourvues d'atypies ou de mitose. Il n'a pas été vu de formation papillaire complexe ayant conclu à un cystadénome mucineux.

Pour les autres prélèvements : omentectomie et biopsies des gouttières pariéto coliques droite et gauche : sans infiltration tumorale.

Curage ganglionnaire droit : 3 adénites réactionnelles sans lésion tumorale.

Curage ganglionnaire gauche : 8 adénites réactionnelles sans lésion tumorale.

Cytologie du liquide d'ascite : absence de cellule malignes.

Les suites opératoires étaient simples.

marqueurs tumoraux : BHCG : 1,57 mU/MI(normal), OV 125 Ag : 12U/ml(normal), AFP : 2,88ng/ml(normal),

La patiente a été staffée en réunion de concertation pluridisciplinaire : surveillance vu le stade IA

Au cours de la surveillance : la première TDM TAP a été sans anomalie, la deuxième a objectivé une masse kystique rétro vésicale droite nécessitant un complément IRM, l'avis gynécologique pas d'indication d'IRM vu que c'est un lymphocèle en rapport avec le curage ganglionnaire.

DISCUSSION

1/ Rappel épidémiologique :

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

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 [3, 5,6].

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) [4,5].

Les tumeurs germinales malignes représentent 5 à 10 % de la pathologie ovarienne maligne [1, 2, 7]. Elles regroupent les dysgerminomes et les tumeurs non dysgerminomateuses.

Les dysgerminomes sont l'équivalent ovarien des séminomes testiculaires et constituent la plus fréquente des tumeurs germinales malignes de l'ovaire (45 %) [8].

Parmi les tumeurs non dysgerminomateuses, on distingue les tumeurs vitellines ou tumeurs du sinus endodermique (20 % des tumeurs germinales malignes), les tératomes immatures (20 % des tumeurs germinales malignes), les carcinomes embryonnaires purs (moins de 5 % des tumeurs germinales malignes), les choriocarcinomes embryonnaires purs non gestationnels et les tumeurs composites (10 % des tumeurs germinales malignes) [9]. Les tumeurs des cordons

sexuels et du stroma représentent environ 8 % de la pathologie ovarienne néoplasique [8, 10]. Dans ce groupe ce sont principalement les tumeurs de la granulosa, les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (androblastomes) ainsi que d'autres tumeurs rares comme les gynandroblastomes et les tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision .

Les tumeurs de la granulosa représentent 2 à 3 % des tumeurs malignes de l'ovaire. On distingue deux types histologiques : la forme adulte et la forme juvénile. La forme adulte est majoritaire (95 % des cas) et concerne des femmes de plus de 50 ans. La forme juvénile touche des femmes de moins de 30 ans.

Les tumeurs de Sertoli-Leydig ou androblastomes sont très rares (0,1 à 0,5 % [11] des tumeurs ovariennes).

2/ Rappel embryologique et anatomique de l'ovaire :

La gonade apparaît au cours de la quatrième semaine de la vie embryonnaire sous la forme d'un épaississement 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.

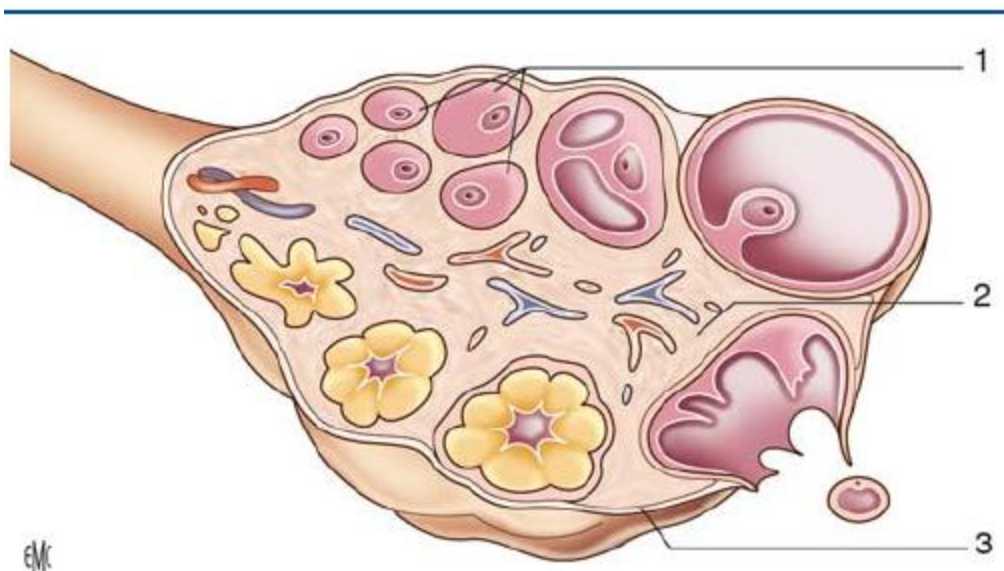


Figure 2. Histogenèse du tissu ovarien. Différents types histologiques : constituants de la gonade indifférenciée (5^e semaine de gestation). Présence d'éléments plus spécifiques de la gonade masculine (gonade indifférenciée jusqu'à 4 mois de gestation). Types histologiques identiques pour ovaire et testicule. 1. Cellules germinales ; 2. mésonephros/mésenchyme ; 3. épithélium coelomique.

Les ovaires sont donc des organes pelviens de siège intra péritonéal, 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 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 du stock folliculaire entraîne une atrophie progressive de l'ovaire qui mesure en règle de $1,5$ à 2 cm.

3/ 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 de la testicule qui se développent pendant la grossesse et la ménopause. La lignée germinale peut être à l'origine de séminomes et non -seminomateuses; Les tissus de soutien et les thèques sont à l'origine des tumeurs de la granulosa, ou des tumeurs à cellules de Leydig ou de Sertoli qui sont souvent responsables d'une sécrétion hormonale anormale.

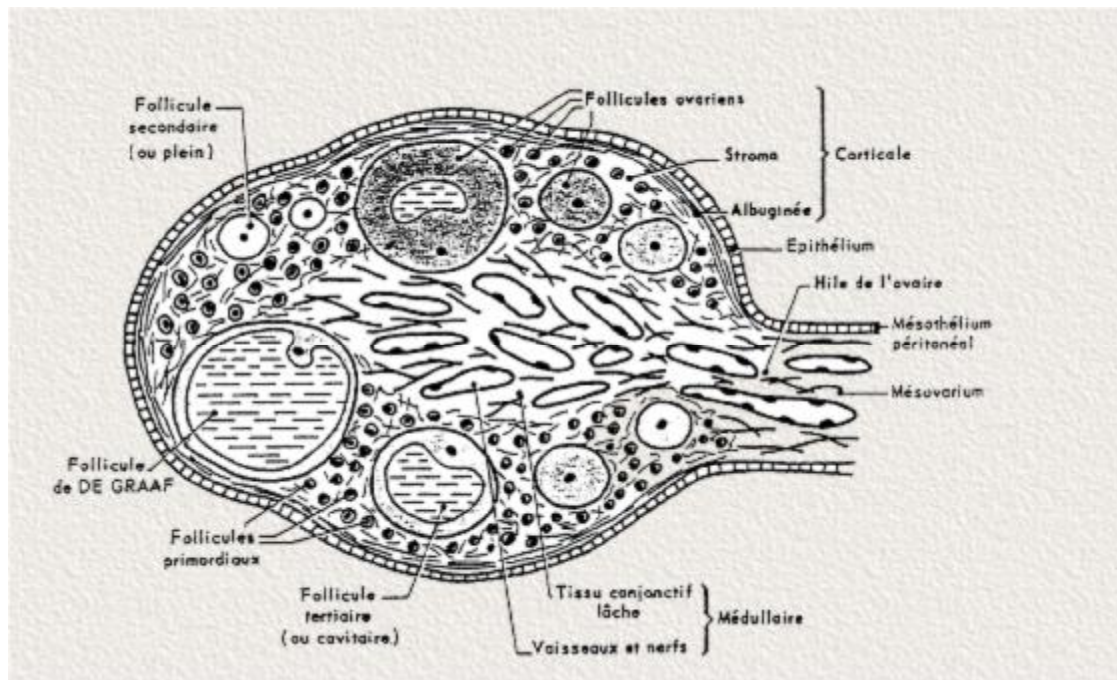


FIGURE 1 : Schéma d'une coupe d'ovaire

4/ ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS NON EPITHELIALES DE L'OVAIRE:

4-1 /Classification histologique des tumeurs ovariennes (OMS) 2003 :

Ø TUMEURS EPITHELIALES COMMUNES :

- Tumeurs séreuses :
 - o Bénignes: cystadénome et cystadénofibrome papillaire, papillome de surface et adénofibrome.
 - o Tumeurs frontières à la limite de la malignité .
 - o Tumeurs malignes : adénocarcinome, cystadénocarcinome.
- Tumeurs mucineuses :
 - o Bénignes : cystadénome et cystadénofibrome.
 - o Tumeurs frontières à la limite de la malignité.
 - o 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 ;
- Carcinomes indifférenciés .
- Tumeurs non classes.

Ø *TUMEURS DU MESENCHYME ET DES CORDONS SEXUELS :*

- Tumeur à cellules de la granulosa et stromales.
 - o Tumeurs de la granulosa: Adulte ou juvénile ;
 - o Tumeurs du groupe fibro-thécal: Fibromes, thécomes, fibrosarcome ;
- Androblastome : Tumeurs à cellules de Sertoli et de Leydig ;
- Gynandroblastome.
- Non classées.

Ø *TUMEURS GERMINALES*

- Dysgerminome ;
- Tumeur du sinus endodermique : tumeur vitelline ;
- Carcinome embryonnaire ;
- Polyembryome ;
- Choriocarcinome ;
- Tératome :
 - o immature
 - o mature : solide, kystique
- Formes mixtes.
- *GONADOBLASTOME*
 - o Pur
 - o Associé à une tumeur germinale

Ø *TUMEURS DES TISSUS MOUS NON SPECIFIQUES*

Ø *TUMEURS NON CLASSEES*

Ø *TUMEURS SECONDAIRES METASTATIQUES*

4- 2/les tumeurs germinales malignes:

Les tumeurs germinales malignes représentent 5 à 10 % de la pathologie ovarienne maligne [1,2,7].Elles constituent un groupe de tumeurs développées à partir des cellules primordiales issues de la gonade embryonnaire (Figure 2). La fréquence de ces tumeurs dans notre série est de 4,65%(2 cas sur43 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. [12]

On distingue deux groupes histologiques :

Les dysgerminomes ovariens c'est l'équivalent des séminomes testiculaires et constituent la plus fréquente des tumeurs germinales malignes de l'ovaire (45 %) [8,12].

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 %). [12]

4-2-1/LES DYSGERMINONES

Macroscopique :

Le dysgerminome se présente comme une tumeur bien limitée, solide, ferme et charnue avec une surface externe lisse et bosselée et une coloration blanchâtre à la tranche de section. Elle est unilatérale dans la majorité des cas (17 % seulement de formes bilatérales), avec un diamètre moyen de 15cm.

Microscopie :

L'histologie retrouve une prolifération trabéculaire ou cordonale de grandes cellules polygonales souvent peu cohésives rappelant les cellules germinales

primordiales. Le stroma compte toujours un infiltrat inflammatoire chronique d'abondance variable composé de lymphocytes, macrophages et granulomes épithélioïdes.

Immunohistochimie :

la tumeur exprime la vimentine, la *placenta-like alkaline phosphatase* (PLAP) et c-kit. Une étude portant sur des analyses d'hybridation in situ (FISH) a montré des anomalies du chromosome 12p dans 81 % des dysgerminomes [9,13].

4-2-2/ LES TUMEURS NON DYSGERMINOMATEUSES

4-2-2-1 Les tumeurs vitellines

Les tumeurs vitellines sont des tumeurs hautement malignes diagnostiquées chez des femmes de 18 à 25 ans en moyenne [1, 2, 7]. Il s'agit du type histologique le plus péjoratif des tumeurs germinales malignes [9,14].

Macroscopie

Ce sont des tumeurs le plus souvent unilatérales (la bilatéralité traduit souvent une extension métastatique) et de plus de 10 cm. Elles sont généralement encapsulées solides gris-jaunâtre avec des remaniements hémorragiques, nécrotiques avec parfois quelques kystes au contenu gélatineux. D'autres composantes tumorales germinales sont parfois associées comme un tératome.

Elles peuvent prendre des aspects très variables car ceux-ci peuvent dériver d'une différenciation de l'endoderme extra-embryonnaire et de l'endoderme somatique. Ces différents aspects peuvent être intriqués dans la même tumeur bien que généralement un ou deux aspects prédominent. Dix variantes ont été décrites : microkystique ou réticulaire, sinus endodermique, solide, glandulaire-alvéolaire, vitelline polyvésiculaire, mésenchyme-*like*, papillaire, macrokystique, hépatoïde, et glandulaire ou endodermique primitif (intestinal). Par ailleurs, la présence de corps de Schiller-Duval (aspect rappelant le sinus endodermique avec des formations

épithéliales périvasculaires) est inconstante mais pathognomonique [15, 16] . Malgré la diversité des aspects histologiques, la plupart des tumeurs vitellines partagent quelques traits communs : la présence de globules hyalins PAS (*periodic acid-Schiff*) positifs diastase-résistants, d'épaisses bandes de membrane hyaline et une expression d'AFP [16].

Les principaux diagnostics différentiels sont le carcinome à cellules claires qui est en immunohistochimie : CK7+, EMA+, AFP- (profil généralement inverse en cas de tumeur vitelline). Par ailleurs, le carcinome à cellules claires est glypican-3- ou focalement + (alors que glypican-3 est exprimé dans les tumeurs vitellines) et SALL4- (qui est au contraire exprimé dans les tumeurs germinales) [17]. Les autres diagnostics différentiels sont le carcinome endométroïde (CK7+, EMA+, AFP- et souvent récepteurs aux œstrogènes et progestérone+), le carcinome embryonnaire, le dysgerminome (cytokératines de bas poids moléculaire-, AFP-, CD117+, OCT-4+), les tumeurs vasculaires, les tumeurs de Sertoli-Leydig (alpha-inhibine+) et les tumeurs de la granulosa juvénile (AFP-, alpha-inhibine+) [15,16].

4-2-2-2 Les tératomes immatures

Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur solide, plus rarement kystique, avec hémorragie et nécrose.

Microscopie :

Le tératome immature est composé de plusieurs tissus embryonnaires en quantité variable mais seule la composante neuroectodermique entre en compte dans la définition du grade de ces tumeurs. Trois grades fondés sur l'importance de cette composante neuroectodermique immature ont été ainsi définis [18].

Leur classification en trois grades de malignité a été proposée initialement par Thurlbeck et Scully [19,20] et modifiée, en 1976, par Norris et O'Connor afin de mieux définir les indications thérapeutiques [20,21].

Grade	Thurlbeck 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 $\times 40$
2	Quantité modérée de tissu embryonnaire : atypies cellulaires et mitoses présentes	Contingent neuroépithélial immature n'excédant pas trois champs par lame au grossissement $\times 40$
3	Quantité importante de tissu embryonnaire : atypies cellulaires et mitoses présentes	Contingent neuroépithélial immature occupant quatre champs ou plus par lame au grossissement $\times 40$

Figure 3 : .Classification histologique des tératomes : le grade 0 correspond aux tératomes matures. Les tératomes immatures sont classés en trois grades de gravité croissante.

Le grade élevé est, outre un facteur de mauvais pronostic, prédictif de l'extension extra-ovarienne (implants péritonéaux de tissu glial immature ou plus rarement métastases ganglionnaires) [18]. Le pronostic est également lié à la présence ou non d'une autre composante tumorale associée, comme une tumeur vitelline.

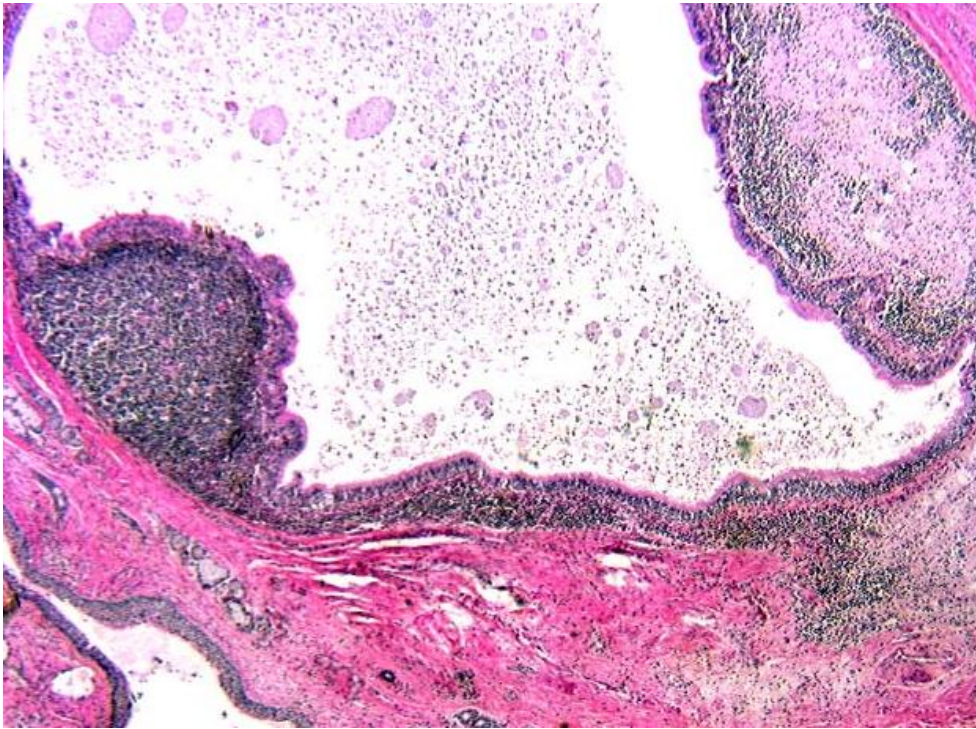


Figure 4 : tératome immature: composante neuro-ectodermique primitive disposée en rosettes.

En revanche, chez les enfants, contrairement à ce qu'on observe chez les adultes, les tératomes immatures purs ont un très bon pronostic et le grade n'a que peu d'intérêt. Les récives ont été essentiellement observées chez les enfants comportant une composante de tumeur vitelline associée [22,23].

Dans notre série, un cas de tératomes immatures a été recensé

4-2-2-3Carcinomes embryonnaires

Les carcinomes embryonnaires sont exceptionnellement purs et représentent généralement une des composantes d'une tumeur germinale mixte[9].

Macroscopie

Ils se présentent comme une tumeur solide blanc-grisâtre avec des plages de nécrose et d'hémorragie. Pas de particularité par rapport aux autres tumeurs germinales auxquelles ils sont souvent associés [16].

Microscopie

Ce sont souvent des amas de cellules cohésives de grande taille au noyau hyperchromatique irrégulier au(x) nucléole(s) proéminent(s) et aux limites cytoplasmiques floues ressemblant aux cellules du disque embryonnaire. Des mitoses parfois anormales sont souvent présentes ainsi que des remaniements nécrotiques.

Le principal diagnostic différentiel est le dysgerminome. En immunohistochimie, SALL4 et OCT4 sont exprimés dans les deux tumeurs. Par contre, les carcinomes embryonnaires expriment les cytokératines, le CD30 et parfois l'AFP. Ces marqueurs ne sont habituellement pas exprimés dans le dysgerminome qui, par contre, exprime le CD117[16].

4-2-2-4 Choriocarcinome pur non gestationnel

Le choriocarcinome pur non gestationnel est une tumeur extrêmement rare et ce type histologique est un facteur pronostique péjoratif [8,9].

La distinction entre un choriocarcinome non gestationnel ou gestationnel est importante à faire car le choriocarcinome non gestationnel est doté d'un pronostic moins favorable et nécessite un traitement plus agressif.

Macroscopie

Pas de particularité par rapport aux autres tumeurs germinales auxquelles ils sont souvent associés.

Microscopie

La tumeur est composée de cellules cytotrophoblastiques, de trophoblaste intermédiaire et de cellules syncytiotrophoblastiques. [16]

4-2-2-5 Tumeurs germinales mixtes

Les tumeurs germinales mixtes comportent au moins deux composantes germinales différentes.

Le plus souvent les tumeurs germinales mixtes ovariennes sont composées d'un dysgerminome et d'une tumeur vitelline mais de multiples combinaisons existent associant dysgerminomes, tératome, tumeur vitelline, choriocarcinome, carcinome embryonnaire ou polyembryome [24].

4-3/ LES TUMEURS DU STROMA ET CORDON SEXUEL

Les tumeurs des cordons sexuels et du stroma représentent environ 8 % de la pathologie ovarienne néoplasique [8, 9, 10].

Dans ce groupe, en dehors des tumeurs du groupe fibrothécral (essentiellement fibrome, thécome, fibrosarcome) que nous n'aborderons pas, ce sont principalement les tumeurs de la granulosa, les tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig (androblastomes) ainsi que d'autres tumeurs rares comme les gynandroblastomes et les tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision qui posent un problème de prise en charge thérapeutique. Ces tumeurs affectent des patientes de tout âge et peuvent avoir des effets estrogéniques et virilisants.

4-3-1 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, avec une atteinte unilatérale et associée à un meilleur pronostic.

La forme adulte

La forme adulte est majoritaire (95 % des cas) et concerne des femmes de plus de 50 ans

Macroscopie :

Ce sont des tumeurs essentiellement unilatérales (95 % des cas) souvent encapsulées de taille moyenne de 12,5 cm. La surface externe est lisse et l'on retrouve des ruptures capsulaires dans 10 % des tumeurs de la granulosa adulte. À la tranche de section, elle est solide et kystique, jaunâtre avec parfois des zones hémorragiques [16]

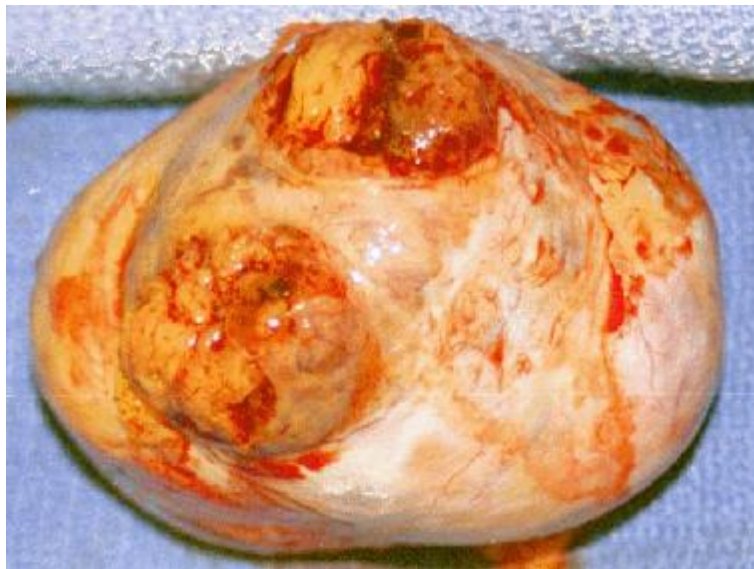


Figure 5 : Tumeur de la granulosa .

Microscopie

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. L'aspect le plus caractéristique est l'aspect microfolliculaire avec de multiples petites cavités qui rappellent les corps de Call-Exner des follicules de Graff pré-ovulatoires.

D'autres aspects architecturaux peuvent se rencontrer : macrofolliculaire, trabéculaire, insulaire, diffus (sarcomatoïde). Les cellules tumorales ont un

cytoplasme peu abondant et un noyau arrondi ou ovalaire souvent pâle parfois avec une rainure longitudinale évocatrice.

Les cellules tumorales sont parfois lutéinisées et ont alors un cytoplasme plus abondant éosinophile et un noyau moins caractéristique. L'activité mitotique est en moyenne d' une ou deux mitoses pour dix champs. Le stroma est souvent de type fibrothécal [16].

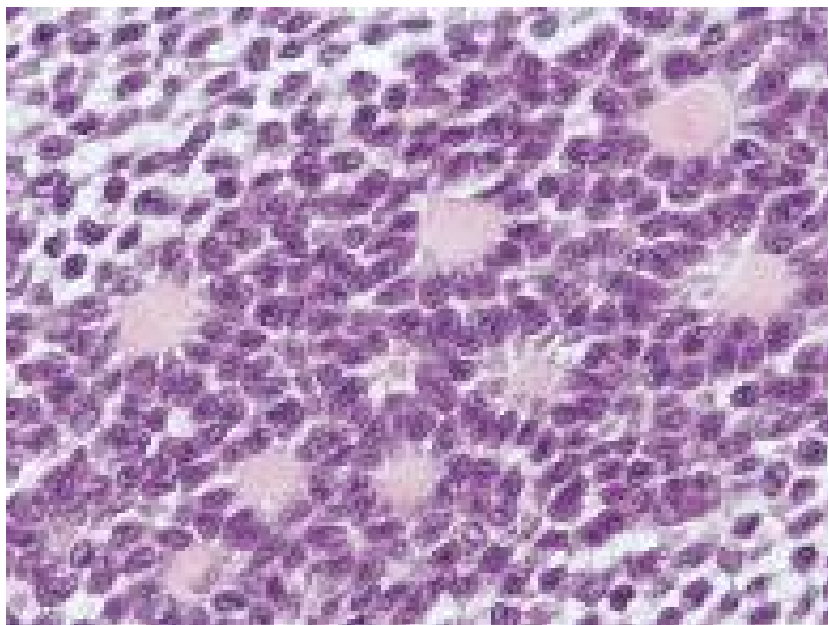


Figure 6 : HES X100: tumeur de la granulosa: prolifération tumorale d'architecture microfolliculaire.

Immunohistochimie : les cellules tumorales sont alpha-inhibine+, calrétinine+, FOXL2+, CD99+, melan-A+, cytokératine+, vimentine+, S100+ et actine-alpha muscle lisse+. Elles sont cytokératine 7- et EMA-.

L'expression de FOXL2 en immunohistochimie est retrouvée dans 80 % des tumeurs des cordons sexuels et du stroma. Elle est retrouvée dans plus de 95 % des tumeurs de la granulosa adulte ou juvénile, des fibromes et des tumeurs stromales sclérosantes et plus rarement dans les autres tumeurs des cordons sexuels et du stroma. FOXL2 est un marqueur relativement sensible et très spécifique des tumeurs des cordons sexuels et du stroma, respectivement 80 et 99 %. Avec le panel

immunohistochimique FOXL2, alpha-inhibine et calrétinine, presque toutes les tumeurs des cordons sexuels et du stroma seront immunomarquées avec l'un au moins de ces marqueurs. FOXL2 est un marqueur plus sensible et donne un immunomarquage souvent plus intense que l'alpha-inhibine et la calrétinine. FOXL2 est exprimée dans 98 % des tumeurs des cordons mutées mais aussi dans 67 % des tumeurs non mutées [24]

En 2009, Shah et al.[25] ont mis en évidence une mutation somatique (402CG) au niveau du gène *FOXL2* qui est un facteur de transcription impliqué dans le développement et la fonction de l'ovaire. Cette mutation a été retrouvée dans 97 % des tumeurs de la granulosa de type adulte, dans 21 % des thécomes et dans 10 % des tumeurs de la granulosa de type juvénile. Au niveau moléculaire, la conséquence de cette mutation reste à déterminer.

En raison de leurs aspects histologiques très variables, il existe d'assez nombreux diagnostics différentiels et, en particulier, les carcinomes endométrioides, les carcinomes indifférenciés et adénocarcinomes peu différenciés, les carcinoïdes et les thécomes bénins.

Dans notre série 4 cas de tumeur de la granulosa adulte a été recensé

Tumeur de la granulosa juvénile :

Ce sont des tumeurs qui surviennent le plus souvent avant 30 ans. Environ 80 % des tumeurs de la granulosa juvénile survenant chez les enfants vont s'accompagner d'une pseudopuberté précoce. Ce sont presque toujours des tumeurs au stade I. Il n'existe une extension extra-ovarienne que dans 2 % des cas.

Macroscopie

Ce sont des tumeurs presque toujours unilatérales avec moins de 5 % de tumeurs bilatérales. Leur taille moyenne est de 12,5 cm. Elles n'ont pas de particularité macroscopique par rapport à une tumeur de la granulosa de type adulte[16].

Microscopie

La prolifération tumorale est de forme diffuse avec parfois des nodules séparés par des cloisons fibreuses. Il s'y associe des formations folliculaires. Dans les tumeurs de la granulosa de type juvénile, les cellules tumorales présentent un aspect souvent plus inquiétant que dans les tumeurs de la granulosa de type adulte. Les cellules ont un noyau souvent arrondi, hyperchromatique, non incisé et entouré par un cytoplasme éosinophile. Les mitoses sont également relativement nombreuses. Il peut s'y associer des cellules thécales. Le stroma peut être de type fibrothéal et parfois lutéinisé.

Le principal diagnostic différentiel est le CPC avec hypercalcémie. Il survient aussi chez l'enfant et la femme jeune, mais il existe dans 20 % des cas au moment du diagnostic déjà une extension extra-ovarienne. La présence d'un épithélium mucineux (10 % des cas) ou d'un contingent tumoral associé de cellules de grande taille au cytoplasme abondant et au noyau à macronucléole peut orienter vers ce diagnostic.

En immunohistochimie, les tumeurs de la granulosa juvénile sont alpha-inhibine positives alors que le CPC de type hypercalcémique est alpha-inhibine négative. Les tumeurs de la granulosa juvénile sont également FOXL2 positives.

Elles présentent très rarement une mutation de FOXL2 [16].

4-3-2 Les tumeurs de SERTOLI LEYDIG (androblastome)

Les tumeurs de Sertoli-Leydig sont très rares (0,5 % des tumeurs ovariennes), elles atteignent le plus souvent des femmes jeunes (moyenne d'âge 23-25 ans) mais sont possibles à tout âge[22]. Il s'agit de la tumeur ovarienne donnant le plus de signes de virilisation, 40 à 50 % des patientes ont des signes d'hyperandrogénisme. D'autres peuvent présenter une hyperestrogénie.

Macroscopie

Ce sont le plus souvent des tumeurs unilatérales (97 % des cas). Elles sont de taille variable pouvant atteindre 35 cm (moyenne 12-14 cm). Elles sont solides ou mixtes solides et kystiques. Elles sont de consistance molle jaune pâle, grise ou rosée. Elles peuvent être le siège de nécrose ou d'hémorragie. Seules 2 à 3 % des tumeurs ont une extension extra-ovarienne au moment du diagnostic.

Microscopie et « grading »

Ces tumeurs comportent en proportion variable, des cellules de Sertoli, des cellules de Leydig et dans les cas de tumeurs moyennement et peu différenciées du stroma gonadique primitif et parfois des éléments hétérologues épithéliaux (essentiellement de type mucineux) ou mésenchymateux (de type chondroïde ou rhabdomyoblastique).

Ces tumeurs sont subdivisées en bien, moyennement ou peu différenciées. Cette différenciation tumorale est basée sur le degré de différenciation tubulaire des cellules de Sertoli (qui diminue quand le grade augmente) et sur l'importance du stroma gonadique primitif (qui augmente avec le grade). Le nombre de cellules de Leydig diminue quand le grade augmente. Schématiquement dans les formes bien différenciées, les cellules de Sertoli s'agencent en tubes bordés de cellules aux atypies et à l'activité mitotique peu marquées. Des îlots de cellules de Leydig sont également présents.

Dans les formes intermédiaires les cellules de Sertoli s'agencent en travées rarement en tubes et sont associées à des lobules de cellules du stroma gonadique hyperchromatiques. Il y a en moyenne cinq mitoses pour dix champs au fort grossissement. Des cellules de Leydig sont présentes.

Dans la forme peu différenciée, il existe un aspect sarcomatoïde qui ressemble au stroma gonadique primitif. L'activité mitotique est alors élevée avec plus de 20 mitoses pour dix champs en moyenne [16,22].

En immunohistochimie, les cellules expriment alpha-inhibine, vimentine, cytokeratine et parfois EMA, RO et RP.

S'il existe des éléments hétérologues, on parlera de tumeurs de Sertoli-Leydig avec éléments hétérologues (20 % de ces tumeurs). Elles se rencontrent dans les formes moyennement ou peu différenciées ou avec une composante rétiforme (qui ressemble au rete testis). Il peut parfois exister une élévation sérique de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) en cas de composante hétérologue hépatocytaire [16]

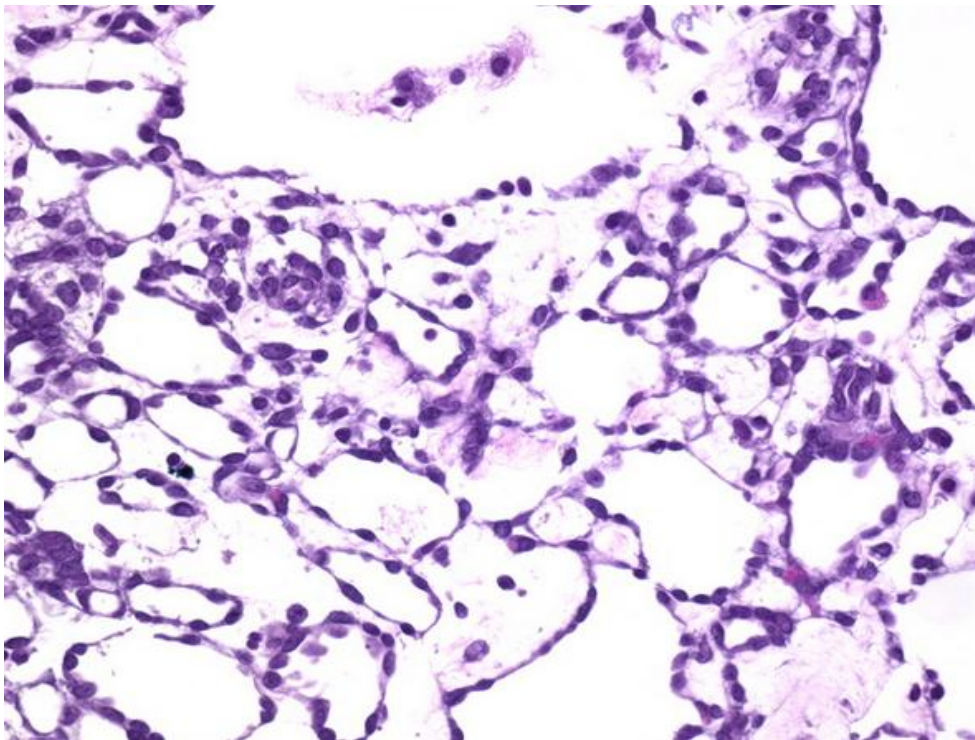


Figure7 : Les tumeurs de sertoli leydig :Architecture nodulaire, nodules séparés par des septa fibreux, les lobules sont constitués de tubes pleins et/ou creux.

4-3-3 Gynandroblastome

Ce sont des tumeurs très rares associant une composante tumorale de type tumeur à cellules de Sertoli bien différenciée et une composante tumorale de type tumeur de la granulosa adulte ou juvénile qui représente au moins 10 % de la tumeur.

4-3-4 Tumeurs à cellules stéroïdes sans autre précision

Macroscopie :

La taille supérieure à 7 cm, des plages de nécrose ou hémorragiques, des atypies modérées à marquées et au moins deux mitoses pour dix champs au fort grossissement étaient corrélées avec la malignité [26].

Microscopie :

Elles sont constituées de cellules rondes ou polygonales au cytoplasme éosinophile ou vacuolisé au noyau central au nucléole parfois proéminent. Rarement les cellules tumorales peuvent prendre un aspect de cellules en bague à chaton. Des pigments de lipofuscine sont souvent présents. Par définition, il n'y a pas de cristaux de Reinke.

Les principaux diagnostics différentiels sont l'adénocarcinome à cellules claires, le mélanome malin métastatique et le carcinome à cellules rénales [16].

5/CIRCONSTANCES CLINIQUES DE DECOUVERTE

5- 1 La symptomatologie fonctionnelle

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

5-1-1 Le syndrome tumoral pelvien

Les symptômes peuvent être des douleurs abdomino-pelviennes avec une augmentation du volume abdominal. De façon moins spécifique, des troubles extra gynécologiques 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 oedème 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.

5-1-2 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. [27]

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. 5% de ces tumeurs surviennent avant la puberté, induisant une pseudo puberté précoce isosexuelle, 55 % en période d'activité génitale et 40 % après la ménopause [27]. 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).

C'est le cas de Mme M A qui consulte pour métrorragie post ménopausique

Les manifestations cliniques des tumeurs masculinisantes

Pour les tumeurs de sertoli et leydig ; cliniquement 50 % des patientes présentent des signes de virilisation [28]. Les tumeurs à différenciation masculine sont les tumeurs de Sertoli et Sertoli-Leydig 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 sexuelle , Les signes d'hypersecretion 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.

5-1-3 Signes généraux : amaigrissement, altération de l'état général.

5-1-4 Syndrome paranéoplasique :

Thrombophlébite, dermatomyosite, syndrome cérébelleux.

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.

5-2/les tumeurs germinales malignes:

5-2-1 LES DYSGERMINONES

Ils sont diagnostiqués dans 85 % des cas avant l'âge de 30 ans et se présentent fréquemment sous la forme d'une masse ovarienne volumineuse, découverte par des algies pelviennes. Il a été rapporté quatre cas de dysgerminomes associés à un hyperandrogénisme clinique ou biologique [9,29], un cas de pseudo syndrome de Demons-Meigs (ascite séreuse et épanchement pleural associés à un fibrome ou un thécome ovarien, résolutif après l'exérèse) ainsi qu'un cas associé à une insuffisance rénale paranéoplasique chez une adolescente [30].

5-2-2 / LES TUMEURS NON DYSGERMINOMATEUSES

5-2-2-1Les tumeurs vitellines

Les tumeurs vitellines sont des tumeurs hautement malignes diagnostiquées chez des femmes de 18 à 25 ans en moyenne [1, 2, 7]. Des douleurs abdominopelviennes révèlent la pathologie, sans facteur de risque identifié.

Les tumeurs vitellines ont une extension locorégionale (vessie, rectum, utérus et péritoine pelvien), ganglionnaire rétropéritonéale et hépatique dans les stades avancés. Des cas d'atteinte de l'épiploon, du péritoine abdominal et des poumons ont été décrits [31].

5-2-2-2Les tératomes immatures

L'âge moyen de survenue est de 19 ans [32], et touche préférentiellement l'enfant et l'adolescente

Le tératome immature se révèle généralement par une volumineuse masse abdominopelvienne d'évolution rapide associée à une augmentation du volume de l'abdomen et à une sensation de pesanteur pelvienne, Il n'y a habituellement pas d'altération de l'état général ni de trouble des cycles menstruels Il peut également

être découvert à l'occasion d'une complication liée au volume tumoral : torsion ou compression des organes de voisinage. [20]

5-2-2-3 Carcinomes embryonnaires

Ils surviennent chez des enfants ou de jeunes adultes (en moyenne 15 ans). ils peuvent sécréter de l'HCG. Cela peut engendrer une puberté précoce chez les enfants ou des métrorragies chez les adultes. Le test de grossesse est alors souvent positif chez ces patientes [3, 14, 33].

5-2-2-4 Choriocarcinome pur non gestationnel

Ils résultent de la différenciation de la tumeur germinale en une composante trophoblastique. Ils sont à distinguer des choriocarcinomes gestationnels qui résultent soit d'un choriocarcinome gestationnel primitif ovarien lors d'une grossesse ovarienne, soit d'une métastase ovarienne d'un choriocarcinome gestationnel le plus souvent d'origine utérine.

Les choriocarcinomes non gestationnels surviennent le plus souvent chez des enfants ou des adultes jeunes. Ils peuvent être associés à une pseudopuberté précoce (sécrétion HCG) et rarement à des signes de thyrotoxicose.

Chez les adultes, il peut être difficile de distinguer le choriocarcinome gestationnel du choriocarcinome non gestationnel. La présence d'une autre composante tumorale germinale peut aider au diagnostic de choriocarcinome non gestationnel. De même, la détection d'acide désoxyribonucléique (ADN) paternel peut aider pour distinguer un choriocarcinome gestationnel d'un choriocarcinome non gestationnel [16,23]

5-2-2-5 Tumeurs germinales mixtes

elles ne surviennent pas sur un terrain particulier et il n'y a pas chez ces patientes de dysgénésie gonadique ou d'anomalie génétique. Ces tumeurs surviennent le plus souvent avant l'âge de 10 ans. Elles sont presque toujours

unilatérales. De rares cas de métastases ont été rapportés. Dans 10 % des cas, elles peuvent être associées à un dysgerminome ou à une autre tumeur germinale [16,22].

5-3 LES TUMEURS DU STROMA ET DU CORDON SEXUEL

5-3-1 Tumeur de la granulosa

Il existe deux types de tumeurs de la granulosa, celles de type adulte (95 % des tumeurs de la granulosa) et celles de type juvénile (5 %).

Elles représentent 3 à 5 % des tumeurs ovariennes. Cliniquement, elles peuvent se révéler par une masse abdominale, un hémopéritoine (secondaire à la rupture d'un kyste), une ascite, une hyperestrogénie (pseudopuberté précoce chez les jeunes filles, ménométrorragies chez la femme qui peuvent être en rapport avec une hyperplasie endométriale ou un adénocarcinome de l'endomètre). Rarement, il peut exister une hyperandrogénie. [16]

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 %) [34]. 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. De même, une surveillance sénologique clinique et mammographique est indispensable en raison de l'association possible avec un cancer du sein, principalement dans la forme juvénile [8,9].

5-3-2 Les tumeurs de SERTOLI LEYDIG (androblastome)

Elles touchent préférentiellement des femmes jeunes mais peuvent survenir à tout âge. Il s'agit de la principale tumeur ovarienne responsable de signes de

virilisation. 35 à 50 % des patientes ont des signes d'hyperandrogénie [8,10, 24], d'autres peuvent avoir des manifestations d'hyperestrogénie.

5-3-3 Gynandroblastome

Des tumeurs atteignant des femmes entre 30 et 50 ans [35].

5-3-4 Tumeurs à cellules stéroïdes sans autre précision

Ce sont des tumeurs qui ne peuvent être classées ni en lutéome stromal ni en tumeurs pures à cellules de Leydig. La moyenne d'âge est de 43 ans. Elles peuvent s'accompagner d'une virilisation ou d'une hyperestrogénie.

Une extension extra-ovarienne est présente dans 20 % des cas au moment du diagnostic. Dans certaines séries, 43 % des tumeurs étaient cliniquement malignes [16]

6/ LES EXPLORATIONS PARACLINIQUES

6-1/ BILAN HORMONAL

En cas de tumeur ovarienne suspecte découverte chez une femme jeune en âge de procréer. Il est important que le chirurgien envisage le diagnostic de tumeur non épithéliale et réalise 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 les 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 [27].

6-1-1 les tumeurs germinales malignes :

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 foetoprotéine (AFP), en revanche est en règle normale [9].

les tumeurs non dysgerminomateuses

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, à 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.

Tératome immature :

Une élévation non spécifique du CA 125 peut être retrouvée en cas de tératome immature, comme dans de nombreuses pathologies pelviennes [36].

L'AFP peut être augmentée dans 18 à 45 % des cas [36,37]. Un taux sérique supérieur à 400 ng est considéré comme un facteur de risque d'évolution péjorative [36]. L'existence d'éléments vitellins au sein du tératome immature a été rapportée comme une source de la sécrétion anormale d'alphafoetoprotéine, en particulier chez les patientes qui présentent les taux les plus élevés [37,38].

La présence de ces structures vitellines apparaît comme un facteur prédictif du risque de récurrence [38].

Kawata et al. ont évalué l'intérêt du dosage de l'énolase neurospécifique (NSE) et suggèrent que la présence de ce marqueur ait une valeur diagnostique en faveur

du tératome immature lorsqu'il existe une valeur élevée [39]. Cependant, sa spécificité est faible, ce qui explique qu'on ne l'utilise pas en routine.

Le CA 19.9 est également en évaluation et des taux très élevés ont été retrouvés dans quelques cas de tératomes immatures, mais la place de ce marqueur reste encore à déterminer [20,36,40].

Carcinomes embryonnaires

Comme les autres tumeurs germinales malignes, ils peuvent produire de l'AFP et de la LDH [8]. De plus ils peuvent également sécréter de l'HCG, soit parce qu'ils comportent des cellules syncytiotrophoblastiques, soit parce qu'ils sont associés à un choriocarcinome.

Le choriocarcinomes pur non gestationnel

La recherche de séquences paternelles par analyse de l'ADN peut être utile pour différencier entre un choriocarcinome non gestationnel ou gestationnel [41]. L'HCG est élevée ainsi que parfois la LDH [8].

6-1-2 les tumeurs du stroma et du cordon sexuel :

Tumeurs de la granulosa

- L'estradiol et 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 [42].

Tumeur de sertoli et Leydig

Une élévation anormale souvent majeure de la Δ^4 -androstènedione et de la testostérone. Les tumeurs de Sertoli-Leydig et de Sertoli peuvent être accompagnées d'une hyperestrogénie. Le bilan hormonal est indispensable en cas de virilisation afin d'éliminer une anomalie surrénalienne, mais également pour le suivi (DHEA, estradiol, 17OH progestérone et cortisol). [9]

6-2/ L' IMAGERIE DES TUMEURS NON EPITHELIALES MALIGNES OVARIENNES

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 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 associée, 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 [43]. 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-foeto-protéine et le HCG [44].

L'imagerie par résonance magnétique abdominopelvienne IRM AP permet une caractérisation fine de la tumeur. En outre, elle offre une exploration du pelvis, bien meilleure que celle du scanner abdominopelvien TDM AP. En revanche, ce dernier constitue actuellement l'examen de référence du bilan d'extension [45], [46]. 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'adénomégalias 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 [47].

Dysgerminome :

L'échographie oriente vers une tumeur maligne de l'ovaire, sans pouvoir spécifier la nature non épithéliale.

L'IRM permet de caractériser plus finement la lésion, qui apparaît comme une masse multiloculée solide avec des septa fibrovasculaires [48, 49, 50].

Tumeurs vitellines : Il n'y a pas de signe radiologique spécifique à l'IRM ou au scanner [1,9].

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. [51, 52]

En échographie, le tératome immature prend la forme d'une tumeur ovarienne à prédominance tissulaire [53,54], 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, le tissu adipeux est visible dans la majorité des cas au sein des portions tissulaires de la lésion, correspondant généralement au y contingent mature de la tumeur [53], [54].

Tableau I Synthèse des critères en imagerie des tératomes matures et immatures.		
	Tératome mature	Tératome 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 8 :synthèse des critères en imagerie des tératomes matures et immatures [54].

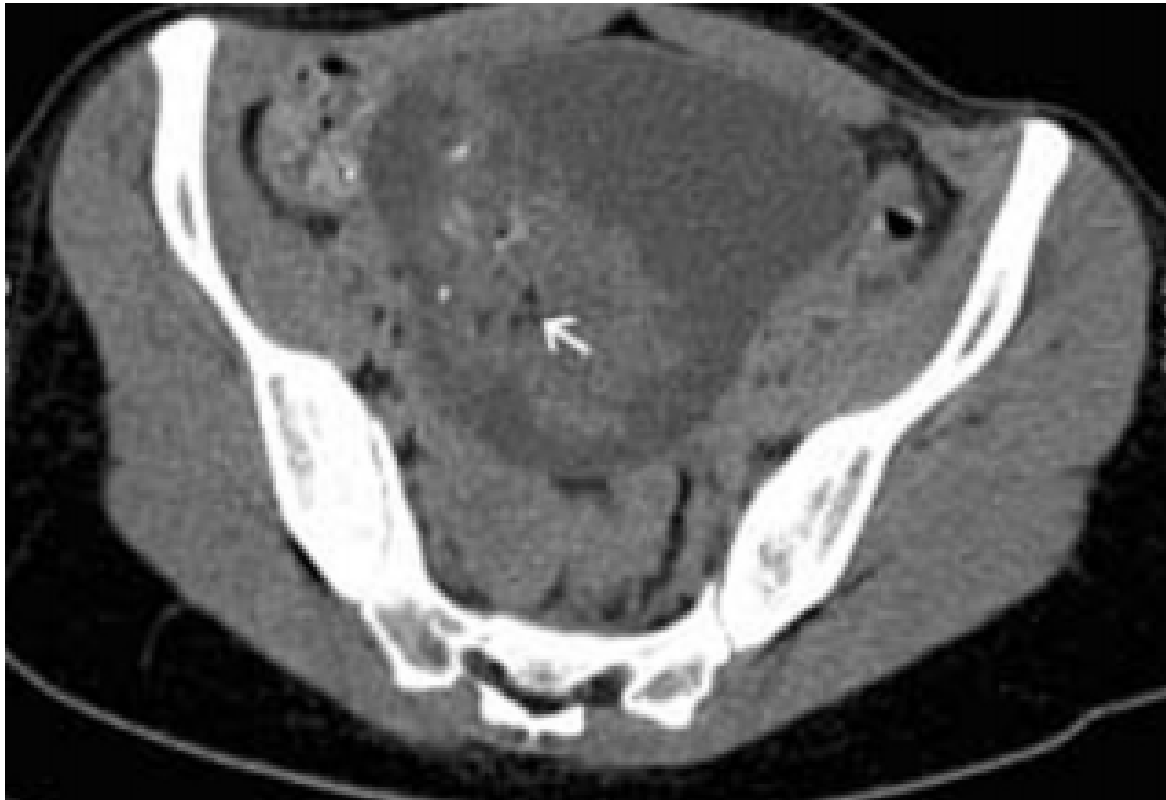


Figure9 : TDM courbe axiale kyste ovarien avec quelques ilots.

Le choriocarcinome ovarien primitif

En échographie, la tumeur est hétérogène. [55]

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. [55].

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

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. [53]

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 [56]. Souvent, on visualise un épanchement de Douglas. L'étude échographique doit intégrer l'endomètre, qui peut être hyperplasique, voire néoplasique dans le contexte d'hyperestrogénie [44].

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. [57] À l'inverse des tumeurs épithéliales, il n'existe pas de projection papillaire intrakystique et la tumeur est confinée à l'ovaire[9]

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 [58 ,59] En pondération T1, des loculi hyperintenses liés à la composante hémorragique sont souvent présents.

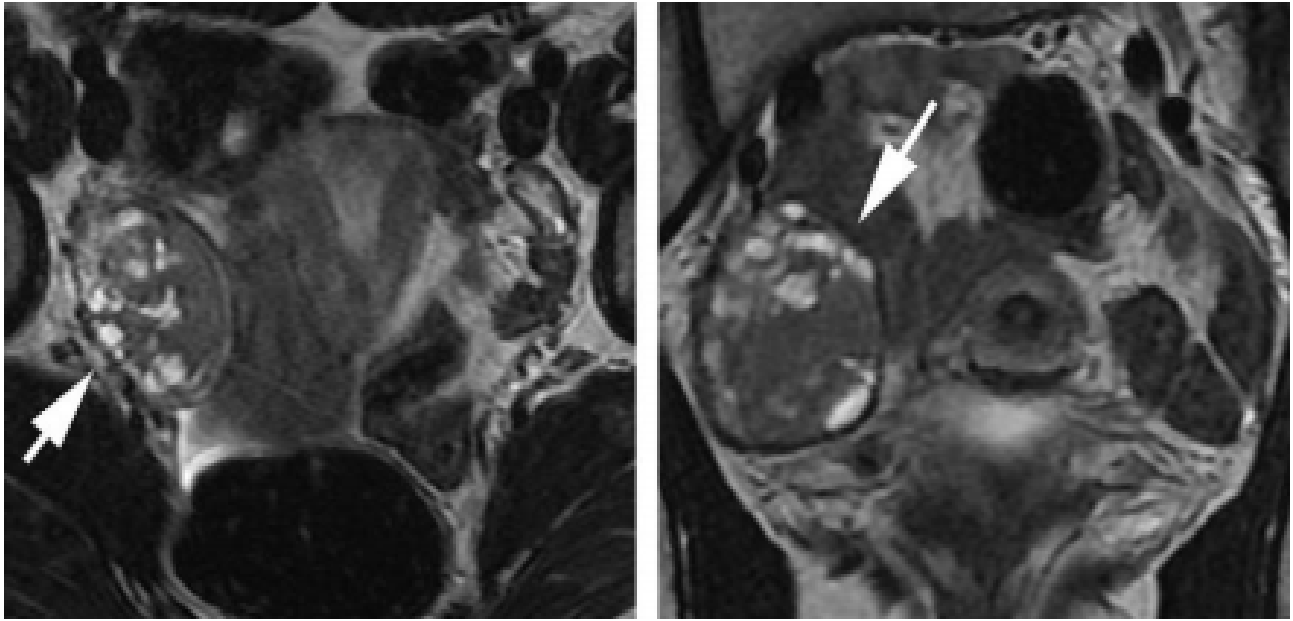


Figure10 : tumeur de la granulosa adulte masse solidokystique avec multiple logette liquidienne .

Tumeurs à cellules de Sertoli et stromales

En échographie, l'aspect est peu spécifique, soit d'allure solide, soit kystique multicloisonnée. Le Doppler couleur permet parfois de mettre en évidence une hypervascularisation sur de petites tumeurs dans un contexte d'hyperandrogénie. [60], pas de projections papillaires et sont fréquemment accompagnées par un épanchement de Douglas [44].

En scanner, l'aspect décrit est variable, soit kystique multiloculaire, soit solide avec un rehaussement homogène inférieur à celui du myomètre adjacent. [61]

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. [61] Le Doppler couleur, l'angioscanner pelvien ou l'IRM dynamique apparaissent utiles pour démasquer l'hypervascularisation majeure de ces tumeurs. [62]

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

7 / RATIONEL DE PRISE EN CHARGE

Le traitement des tumeurs non épithéliale maligne de l'ovaire repose actuellement essentiellement sur la chirurgie dont les modalités (notamment conservatrice ou non) dépendent du type histologique, de l'âge de la patiente et du stade de la maladie, avec pour objectif, lorsque cela est envisageable sans risque pour la patiente, de conserver utérus et fonction ovarienne chez les femmes en âge de procréer (cas habituel dans ce type de tumeur) [12, 63]. Les protocoles de chimiothérapie sont le plus souvent différents de ceux utilisés pour les tumeurs épithéliales fréquentes, et choisis en fonction du type histologique. Ainsi, pour les tumeurs germinales et du stroma, les protocoles sont ceux utilisés pour les tumeurs germinales testiculaires. Les indications de la chimiothérapie dépendent essentiellement du type histologique et du stade de la maladie.

Une fois la prise en charge initiale réalisée, l'efficacité du traitement est évaluée, puis en cas de réponse complète débute une surveillance (clinique, biologique et radiologique) dont la durée dépend du type histologique. En cas de non-réponse au traitement initial ou de rechute, la prise en charge secondaire est

établie là encore en fonction du type histologique, et parfois de l'âge de la patiente.

Il est important de souligner que pour ces tumeurs malignes rares de l'ovaire, l'histoire naturelle est mal connue et les facteurs pronostiques ne sont pas toujours bien précisés [63]. Pour ces raisons, les dossiers des malades doivent être discutés dans des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP), incluant chirurgiens, radiologues, oncologues et anatomopathologistes

7- 1 - Stadification tumorale Figure11

La stadification de la Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens (FIGO) [64] 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). 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).

LES TUMEURS NON EPITHELIALES MALIGNES DE L'OVAIRE

	Définition			Description
	FIGO	TNM		
	I	T1N0M0		Tumeur limitée aux ovaires ; pas de cellules malignes ganglionnaires régionales
	IA	T1aN0M0		Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte ; pas de tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal
	IB	T1bN0M0		Tumeurs des deux ovaires ; capsules intactes ; pas de tumeur à la surface des ovaires, pas de cellules malignes dans l'ascite ou le lavage péritonéal
	IC	T1cN0M0		Tumeur d'un ou deux ovaires avec rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ; ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
	II	T2N0M0		Tumeur d'un ou deux ovaires étendue au pelvis avec ou sans implants
	IIA	T2aN0M0		Extension et/ou implants sur l'utérus et/ou aux trompes ; pas de cellule maligne dans l'ascite ou le lavage péritonéal
	IIB	T2bN0M0		Extension aux autres tissus pelviens, pas de cellule maligne dans l'ascite ou le lavage péritonéal
	IIC	T2cN0M0		Extension pelvienne (T2a ou T2b) avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
	III	T3		Tumeur d'un ou deux ovaires avec métastase péritonéale confirmée au microscope au-delà du pelvis et/ou adénopathie métastatique régionale
	IIIA	T3aN0M0		Métastase péritonéale microscopique au-delà du pelvis
	IIIB	T3bN0M0		Métastase macroscopique au-delà du pelvis de 2 cm ou moins en plus grande dimension
	IIIC	T3c et/ou N1		Métastase macroscopique de plus de 2 cm en plus grande dimension et/ou adénopathie métastatique régionale
	IV	M1		Métastase à distance (autre que métastase péritonéale)

figure:11 : Équivalence des classifications de la Fédération internationale des gynécologues-obstétriciens (FIGO) 2002 et tumor-nodes-metastasis (TNM) pour les tumeurs de l'ovaire.

Principes de la chirurgie avant chimiothérapie

Tout comme pour les adénocarcinomes les plus fréquents, 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 n'est pas différent techniquement de celui des autres tumeurs malignes ovariennes ; cependant, certaines particularités doivent être soulignées car elles modifient l'esprit dans lequel la chirurgie doit être abordée.

- 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 ; dans l'hypothèse d'une tumeur germinale : hormone chorionique gonadotrophique (hCG), alphafoetoprotéine ; dans l'hypothèse d'une tumeur des cordons sexuels : hormone antimullérienne (AMH), inhibine ; dans l'hypothèse d'une tumeur épithéliale : CA 125, CA 19-9 ; et dans l'hypothèse d'une tumeur à petites cellules : calcémie et *neuron specific enolase* (NSE)
- Le geste consiste donc au minimum en 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 est tout à fait licite chez des femmes jeunes, en cas de doute, de réaliser la chirurgie en deux temps (si un geste plus extensif est nécessaire pour certains

types histologiques) après avoir obtenu les résultats définitifs de l'examen histologique, et ce même en cas de maladie métastatique [12].

Principes de la chirurgie secondaire après chimiothérapie

Les données de la littérature concernant les indications de chirurgie après chimiothérapie restent sujettes à discussion. La question de la chirurgie secondaire se pose différemment selon les types histologiques étudiés et a peu d'indications pour les patientes en réponse complète. Les indications semblent plus clairement établies pour les tumeurs germinales qu'elles ne peuvent l'être pour les tumeurs des cordons sexuels, [12]

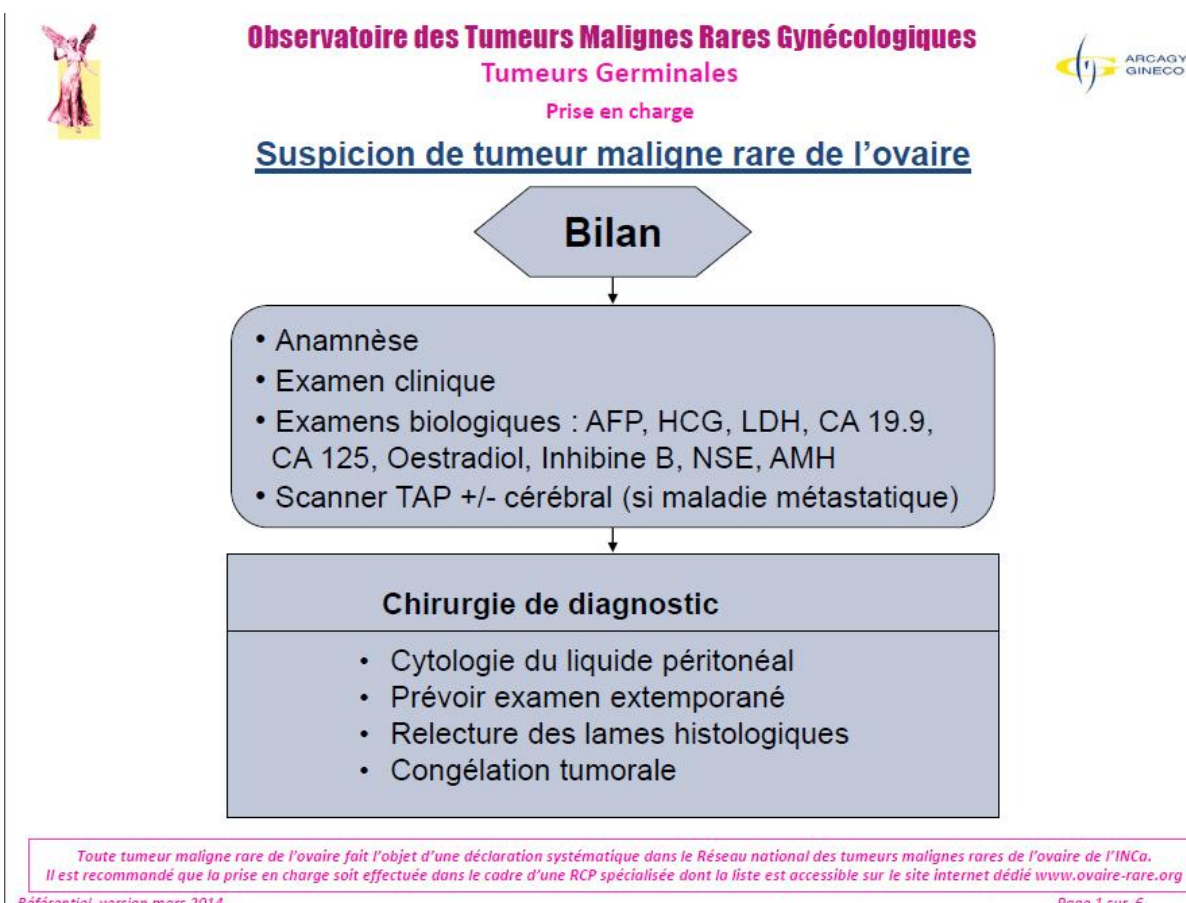


Figure 12 : bilan demandé devant la suspicion de tumeur germinale.



Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques

Tumeurs des Cordons Sexuels

Prise en charge



Suspicion de tumeur maligne rare de l'ovaire

Bilan

- Anamnèse
- Examen clinique
- Examens biologiques : AFP, HCG, LDH, CA 19.9, CA 125, Oestradiol, Inhibine B, NSE, AMH
- Scanner TAP +/- cérébral (si maladie métastatique)

Chirurgie de diagnostic

- Cytologie du liquide péritonéal
- Prévoir examen extemporané
- Relecture des lames histologiques
- Congélation tumorale

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit effectuée dans le cadre d'une RCP spécialisée dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Figure13 : bilan demandé devant la suspicion de tumeur du cordon sexuel .

7-2/ LE TRAITEMENT

7-2-1 LES TUMEURS DES TUMEURS GERMINALES

CHIRURGIE

Le traitement chirurgical des tumeurs germinales est de plus en plus consensuel ; son association fréquente à la chimiothérapie a considérablement amélioré le pronostic [2].

Cette pathologie concerne essentiellement des femmes jeunes désirant conserver leur fertilité. La chirurgie conservatrice est donc la règle, car elle ne semble pas affecter le taux de récurrence ou de survie [1, 2, 9, 65, 66,67]. 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 [1, 68]. Il n'est pas nécessaire de réaliser une biopsie de l'ovaire controlatéral s'il est macroscopiquement indemne, en raison du risque adhérentiel qui diminuerait la fertilité et du risque de ménopause induite [69]. Une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique est recommandée, mais n'est en fait réalisée que guidée par l'imagerie ou la reconnaissance peropératoire d'adénopathies [8, 65, 68, 70]. Cette chirurgie conservatrice est possible même en cas de tumeur avancée et de métastase ganglionnaire lombo-aortique [2, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]. En cas de récurrence sur l'ovaire restant, une kystectomie peut être réalisée s'il reste du tissu ovarien sain, en association à la chimiothérapie [2]. La chirurgie de second regard n'est pas indiquée [1, 8, 65] si la chirurgie initiale a été complète. 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.

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 ; chaque cas doit en revanche être discuté dans une réunion multidisciplinaire comportant oncologues et obstétriciens. 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 [72].

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 [1,9].

LA CHIMIOOTHERAPIE

De nombreuses études ont montré une nette amélioration de la survie avec une chimiothérapie adjuvante à base de platine : des taux de rémission complète de 78 à 97 % tous stades confondus ont été rapportés [1, 2,4, 65, 73]. Les stades II ont plus de 90 % de réponse durable et les stades III, 70 % [74].

Depuis 1987, le protocole PVB (platine, vinblastine et bléomycine) a été remplacé par le protocole BEP (bléomycine, étoposide et platine) aussi efficace et moins toxique, à l'instar du traitement des tumeurs testiculaires [71]. Le protocole BEP apporte d'excellents résultats en termes de survie mais aussi en termes de fonction ovarienne et de fertilité. Low et al., dans une série de 74 cas dont 63,5 % a reçu une chimiothérapie complémentaire après chirurgie conservatrice, décrivent 62 % d'aménorrhée pendant la chimiothérapie. Cependant 91,5 % de ces femmes récupèrent une fonction ovarienne normale ; 14 naissances sont à signaler dans ce groupe avec un seul cas d'infertilité [2].

La chimiothérapie adjuvante n'a pas d'indication pour les dysgerminomes de stade IA et les tératomes immatures de bas grade de stade IA [68]. 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 [67]. 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 [75].

Dans notre série, les patientes chez qui la tumeur a été classée IA (2 cas de tumeur de la granulosa adulte) n'ont pas bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante après une chirurgie optimale.

Chirurgie secondaire

Dans l'étude du Gynecologic Oncology Group (GOG) [76], 117 malades ayant une tumeur germinale de l'ovaire ont eu un *second look* après chimiothérapie. Chez 45 malades n'ayant pas de résidu tumoral à la fin de la chirurgie initiale, du tératome immature n'a été retrouvé que deux fois. Il n'y a donc pas d'indication de *second look* dans cette situation. [12]

Une deuxième chirurgie n'est pas indiquée à 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 soigneuse ;
- 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 [12,77]

- 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 [78]. Il faut donc enlever en totalité les lésions résiduelles, à la fin de la chimiothérapie, en cas de tératome immature.

La radiothérapie adjuvante

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

L'immunothérapie

Elle est une thérapeutique potentielle des dysgerminomes. En effet le protooncogène 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 [79].

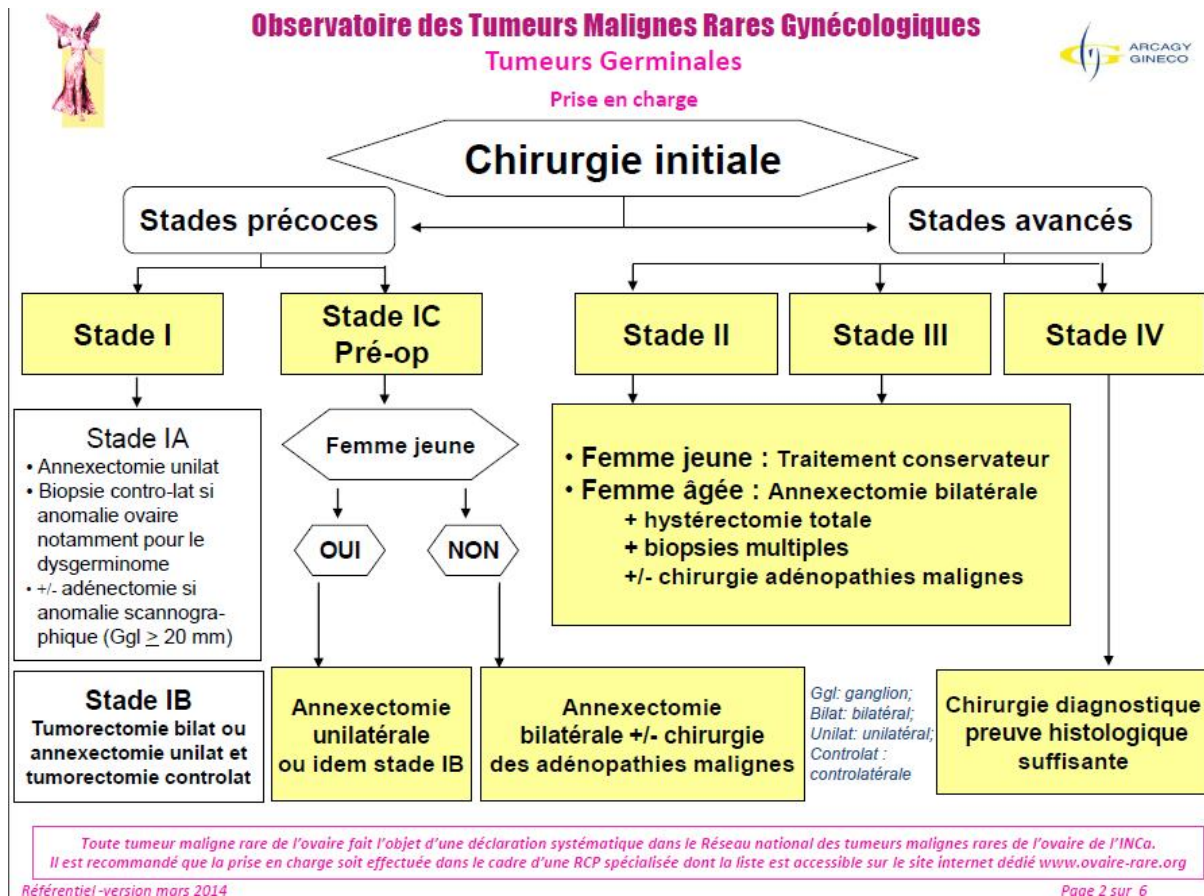
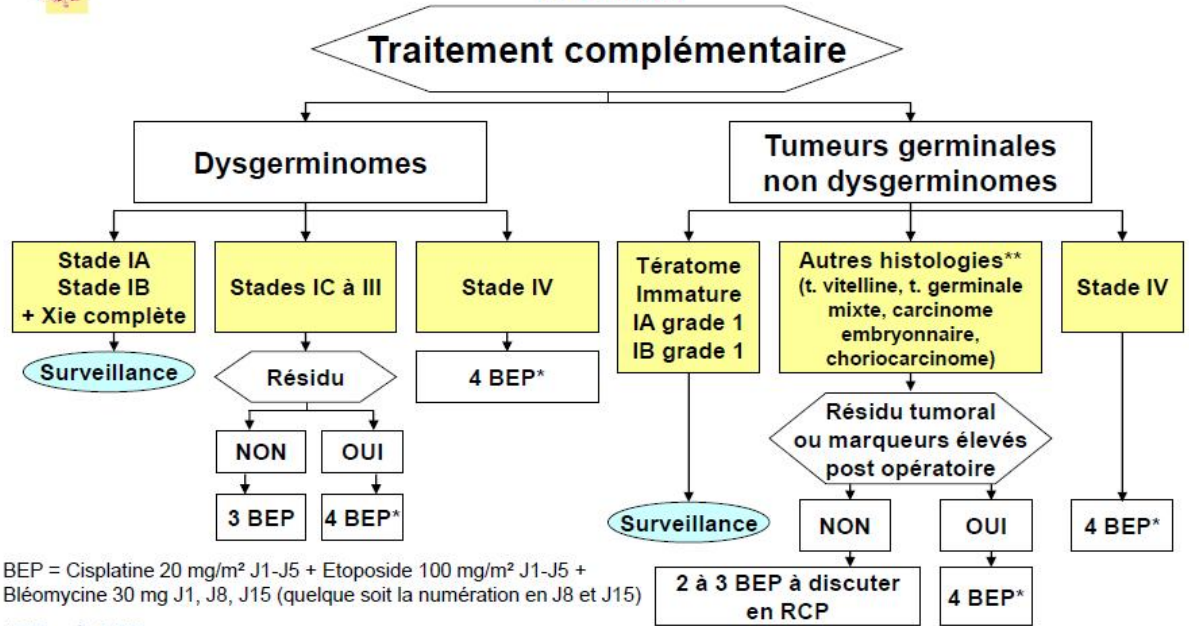


Figure 14 : algorithme de prise en charge initial en cas de tumeur germinale



Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques
Tumeurs Germinales
 Prise en charge



*EFR après 3 BEP

**Téatome immature : Surveillance clinique et radiologique (principalement échographique) très rapprochée pendant la chimiothérapie en raison du risque de « growing teratoma ».

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de recours ; Xie : Chirurgie

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit effectuée dans le cadre d'une RCP spécialisée dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Référentiel -version mars 2014

Page 3 sur 6

Figure 15: algorithmes de prise en charge complémentaire en cas de tumeur germinale

7-2-2 Les Tumeurs des cordons sexuels et du stroma de l'ovaire

LES TUMEURS GRANULOSA

La 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 [80]. Les curages ganglionnaires ne sont pas systématiques

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 (pas de modification de la survie sans rechute ni de la survie globale) et donne lieu à une toxicité non négligeable [81]. Dans la mesure où 70 % des diagnostics sont faits à un stade I (survie globale à 5 ans de 85 %) , la chirurgie représente l'arme thérapeutique la plus importante [63].

Un traitement conservateur peut être proposé aux femmes jeunes désireuses de maternité et présentant une tumeur de stade la bien documenté : cytologie péritonéale, annexectomie unilatérale, omentectomie, curetage (à la recherche d'une hyperplasie ou d'un carcinome endométrial liés à la production d'estradiol par la tumeur), ou bien une hystéroscopie mais uniquement « diagnostique » et non pas « thérapeutique » (sauf anomalies endo-utérines), les formes bilatérales étant rares.

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[12].

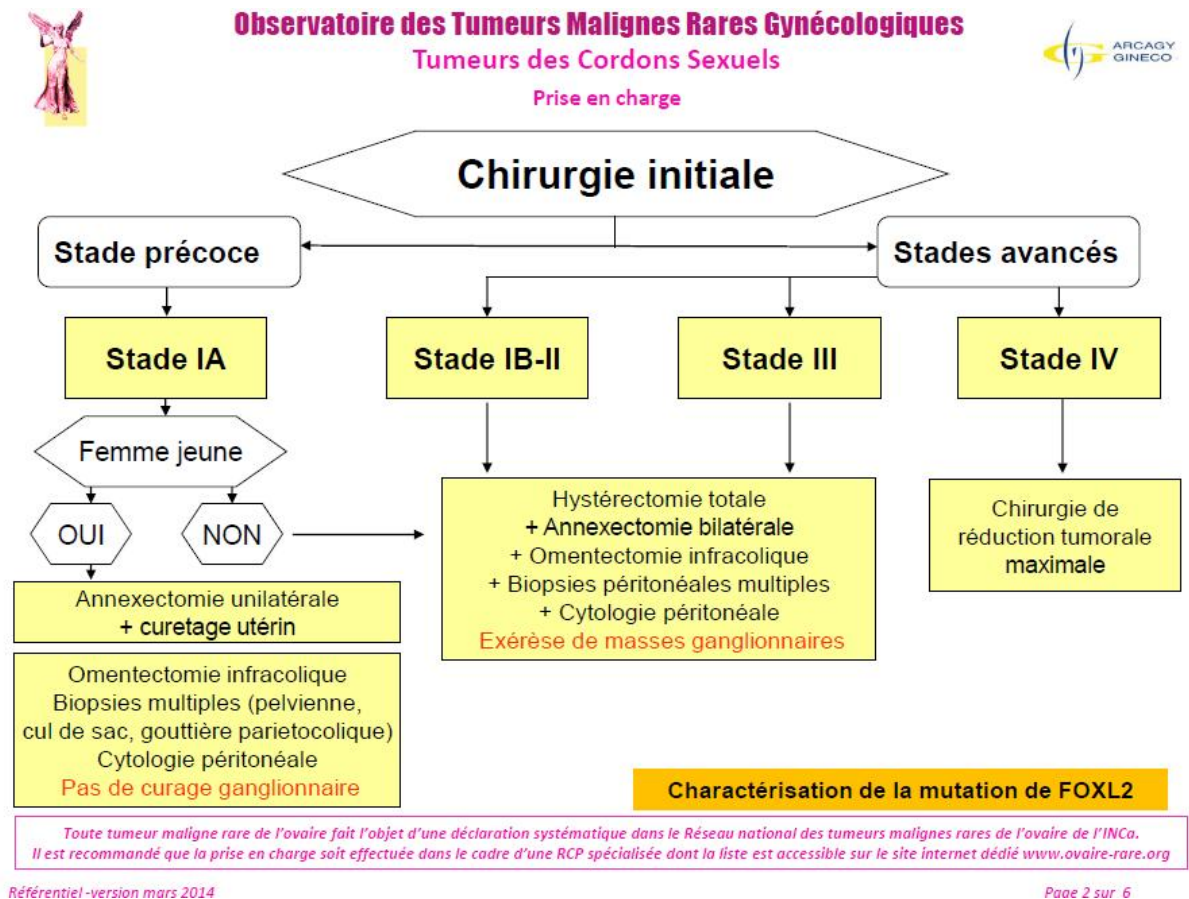


Figure 16 : algorithme de prise en charge chirurgical initiale en cas de tumeur du cordon sexuelle

Chimiothérapie

La chimiosensibilité est attestée par les nombreuses réponses observées en situation palliative : réponses de brèves durées aux alkylants, réponses fréquentes aux associations adriamycine-bléomycine, actinomycine-fluorouracile-cyclophosphamide ou à base de cisplatine. Le taux de réponse le plus élevé est de 80 % avec l'association PVB [82].

Parallèlement, chez 75 patientes ayant une tumeur de stade II ou plus, l'association BEP a entraîné une survie globale à 5 ans de 69 %, ce qui justifie le

choix de cette chimiothérapie pour le traitement des patientes atteintes de tumeurs de la granulosa de l'adulte, mais aussi de type juvénile lorsqu'elles sont malignes [82,83, 84].

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 [85]. 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 [12,86]. Elle est également de bonne indication en cas de récurrence tumorale.

Hormonothérapie

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 [9,87].

La radiothérapie

Les tumeurs de la granulosa sont radiosensibles mais nous ne disposons que de quelques données en traitement palliatif avec une efficacité brève [88]. En dehors des récurrences localisées, la radiothérapie ne semble pas avoir un intérêt sur la survie [89].

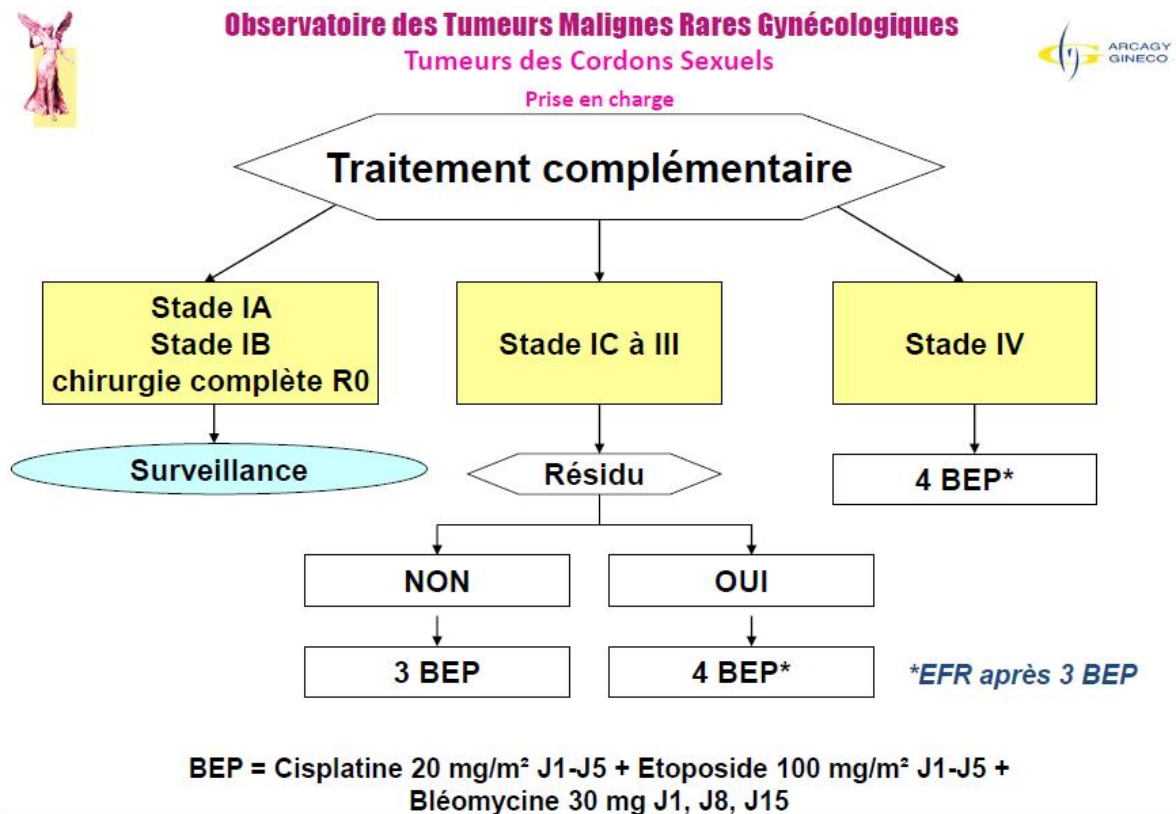
Tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig

Chimiothérapie

Un certain nombre de protocoles de chimiothérapie ont été utilisés dans les tumeurs de Sertoli-Leydig : alkylants, adriamycine, cyclophosphamide-adriamycinecisplatine (CAP), PVB, BEP. Actuellement, elles sont traitées comme les tumeurs de la granulosa, bien que leur sensibilité à la chimiothérapie semble moins bonne [90].

Tumeurs à cellules stéroïdiennes sans autre précision

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.



Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit effectuée dans le cadre d'une RCP spécialisée dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Figure 17 : algorithme de prise en charge complémentaire en cas de tumeur germinale

7-2-3/ La surveillance et stratégie de traitement des rechutes:

Les tumeurs germinales

La surveillance

LA Surveillance a pour but le diagnostic précoce des récides curables, et l'étude de la toxicité à long terme de la chimiothérapie (rénale, 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 (Figure19).

Traitement des rechutes:

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

Après échec de la chimiothérapie BEP, on propose une chimiothérapie de deuxième ligne Velp, qui entraîne 30% de survie à long terme dans les tumeurs

testiculaires (Velbé 0,11mg/Kg par voie intraveineuse J1J5, Isofosfamide 1200mg/m² par voie intraveineuse J1J5 , cisplatine 20mg/m² par voie intraveineuse J1-J5). Contrairement aux tumeurs épithéliales, le cisplatine ne doit pas être remplacé par le carboplatine , sauf en cas de toxicité majeure.

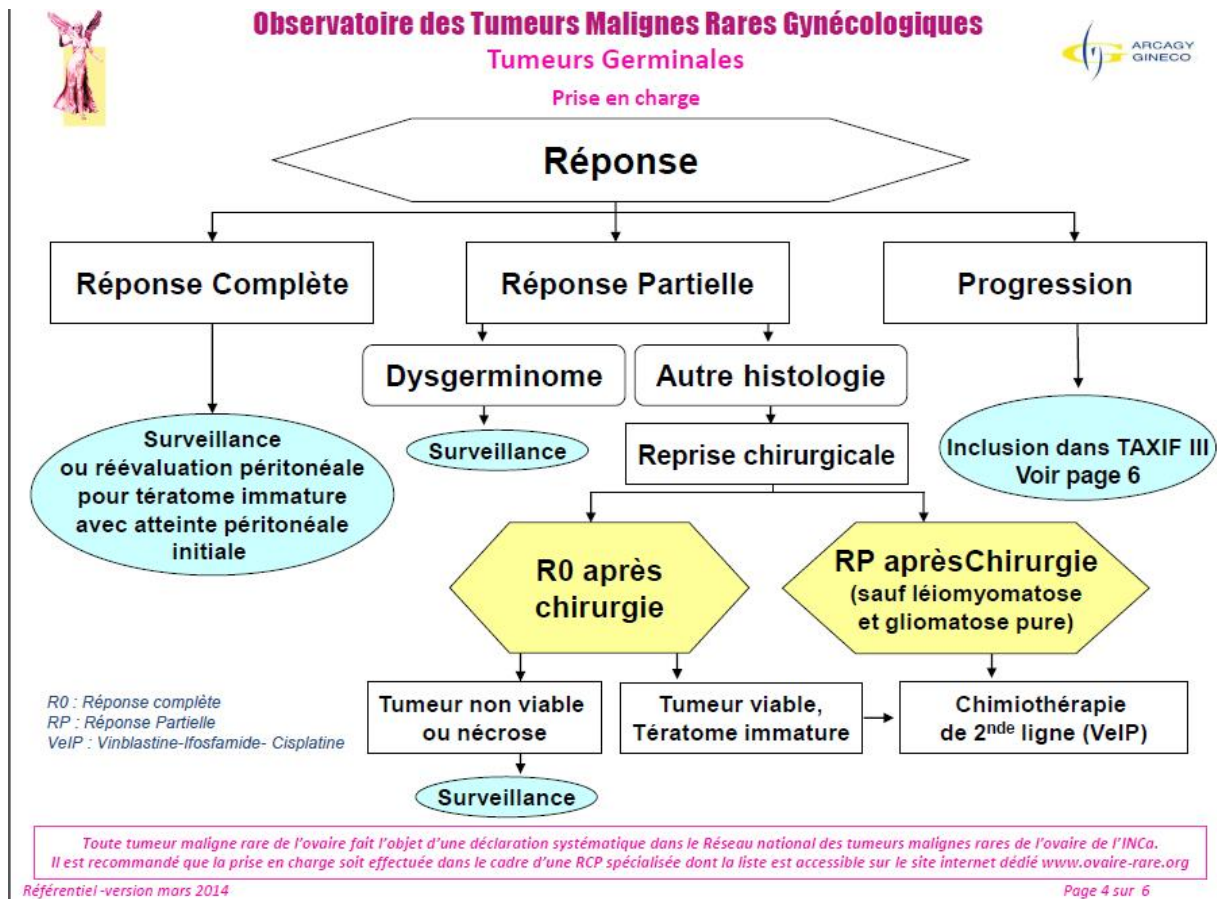


Figure 18 : réponse après traitement d'une tumeur germinale.



Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques

Tumeurs Germinales

Prise en charge



Surveillance fin de traitement

Surveillance	Année 1- 2	de 3 à 5 ans	> 5 ans
Examen clinique	/ 3- 6 mois	/ 6 mois	/ an
Biologie*	/ mois (3 premiers mois) puis / 3 mois		
EFR complètes et clairance créatinine	Fin de chimiothérapie et 12è mois		
Scanner abdo-pelvien (si stade > I)	/ 3-6 mois	/ 6 mois	1 écho / an
Echo endopelvienne	/ 3-6 mois		
PET-scan** pour dysgerminome pur	/ 3-6 mois		

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

** jusqu'à l'extinction des résidus

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit effectuée dans le cadre d'une RCP spécialisée dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Référentiel - uerccinn marc 2014

Page 5 sur 6

Figure 19 : surveillance après traitement d'une tumeur germinale

les tumeurs du stroma et cordon sexuel

L'évolution des TGA est lente et les récives sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans [82] ; la fréquence de ces récives 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 [82]. Ces récives 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'oestradiol. L'élévation doit faire rechercher une récive [82], [82].

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.

L'association à des pathologies endométriales carcinomateuses, des cancers du sein et du colon est classique [91]. Cette association est décrite dans 1 à 3 % des cas [92], 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 quatre cas de tumeur de la granulosa adulte

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

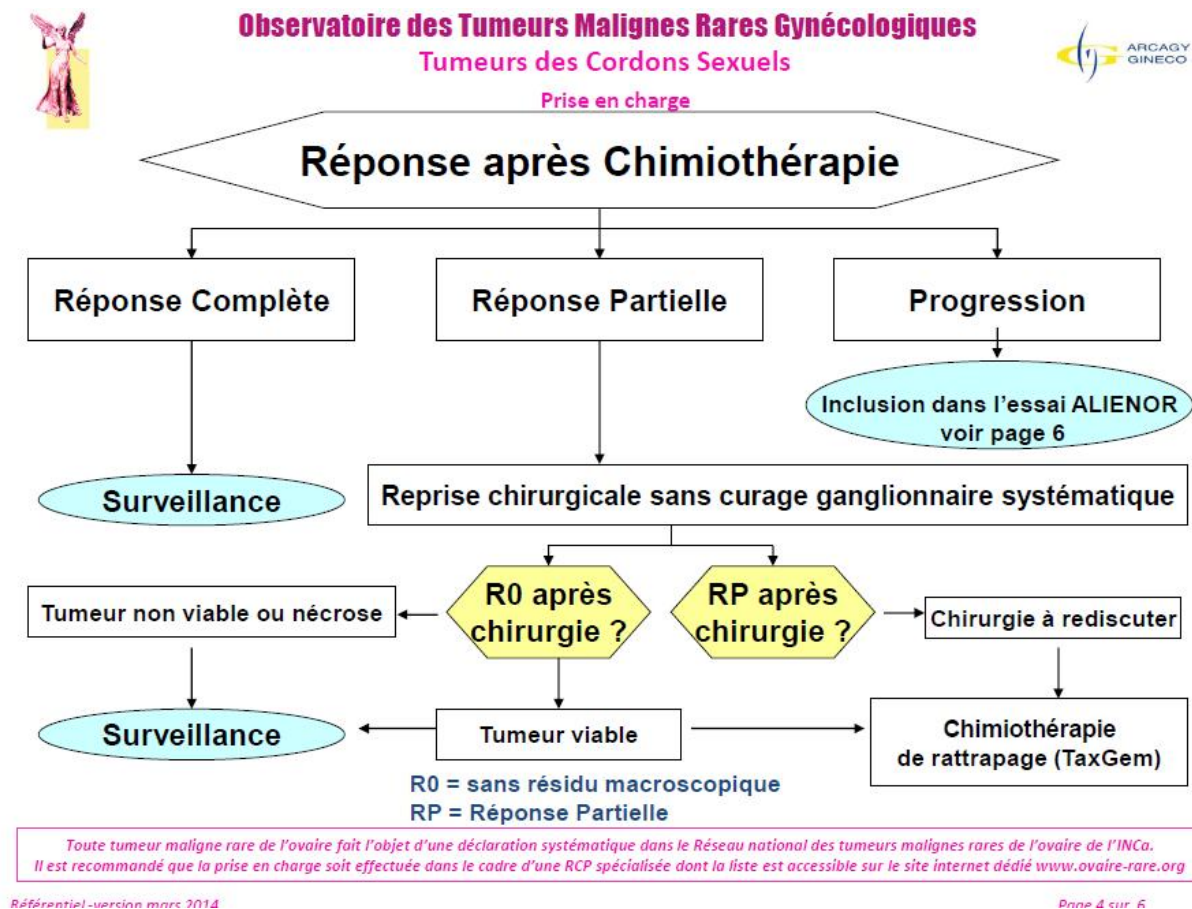


Figure 20 : réponse après traitement en cas de tumeurs du cordon sexuel.



Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques
Tumeurs des Cordons Sexuels
 Prise en charge



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, $\Delta 4$ androstènedione, testostérone,
 AMH selon sécrétion initiale

** Si chimiothérapie

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
 Il est recommandé que la prise en charge soit effectuée dans le cadre d'une RCP spécialisée dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Référentiel - urogync mnr 2014

Donné sur R

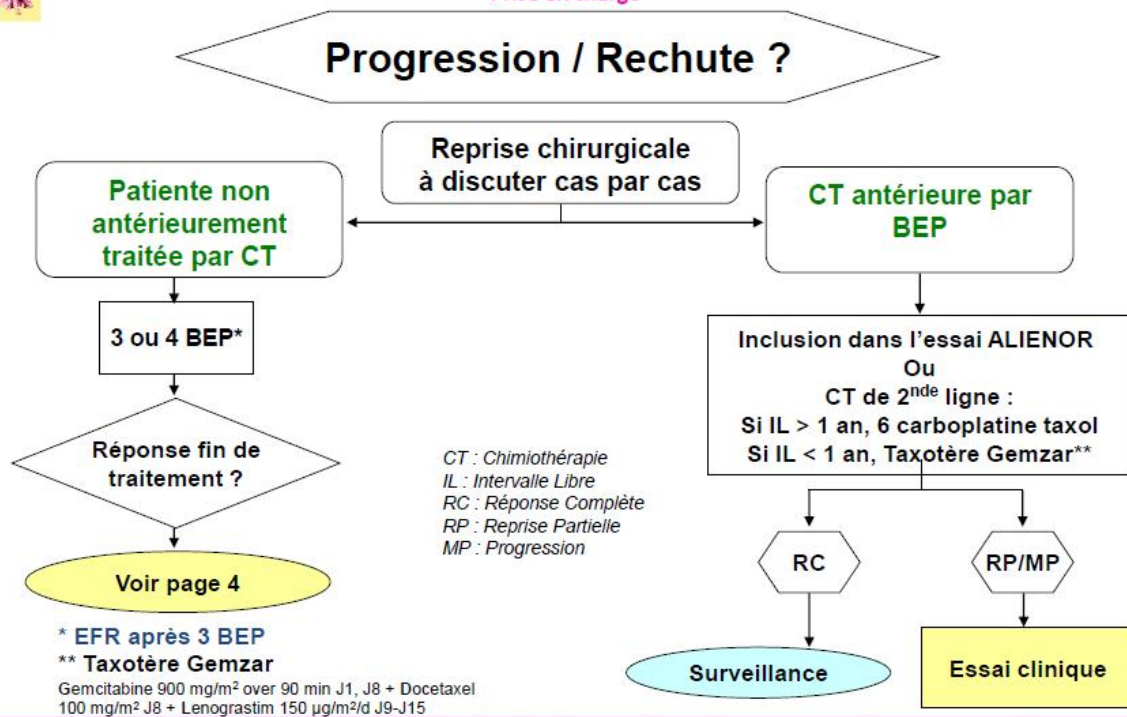
Figure 21 : surveillance post thérapeutique des tumeurs du cordon sexuel.



Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques

Tumeurs des Cordons Sexuels

Prise en charge



Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit effectuée dans le cadre d'une RCP spécialisée dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org

Référentiel-version mars 2014

Page 6 sur 6

Figure 22 : conduite après progression ou rechute d'une tumeur du cordon sexuelle

PRONOSTIC

Le pronostic des tumeurs germinales malignes est excellent ; le taux de rémission complète de 78 à 97 % tous les stades confondus ont été rapportés [1, 2, 9]. Les stades II ont plus de 90 % de réponse durable et les stades III, 70 % [1].

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. Les facteurs pronostiques péjoratifs : une taille tumorale supérieure à 10 cm, le type histologique (sinus endodermique, choriocarcinome) et un grade histologique élevé (pour les tératomes immatures) et les dysgerminomes anaplasiques [9]. Des taux de marqueurs tumoraux élevés et un âge supérieur à 22 ans sont aussi décrits comme des facteurs pronostiques intéressants [93]. Le stade élevé et la rupture tumorale seraient en faveur d'une diminution du taux de survie à 5 ans de 30 % [94]. La cytoréduction optimale avec résidu tumoral inférieur à 2cm ainsi que le stade précoce sont des facteurs de bon pronostic [1, 2, 8,9].

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 . Le facteur pronostic essentiel est le stade avec un risque de récurrence important lorsque

la tumeur est de stade supérieur au stade IB. Les rechutes sont parfois très tardives (plus de 20 ans après le traitement initial) [12]. A 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.

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 douleurs ou des signes d'hyperestrogénie ou d'androgénie. 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 chirurgicale est celle de toute masse annexielle suspecte. Après une inspection minutieuse de l'ensemble de la cavité abdominale, il est le plus souvent nécessaire d'effectuer une annexectomie. L'examen extemporané va orienter vers une tumeur maligne ; l'aspect inhabituel et l'âge de la patiente doivent faire évoquer une tumeur non épithéliale. Il n'y a pas de données spécifiques sur les performances de l'extemporané pour les tumeurs ovariennes non épithéliales, mais il faut souligner qu'il peut être difficile en raison du caractère inhabituel de ces tumeurs et des multiples aspects histologiques qu'elles peuvent revêtir. Les renseignements cliniques et une bonne concertation entre le pathologiste et le chirurgien 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 péritonéale. Une chimiothérapie adjuvante de type BEP pourra être proposée en postopératoire. Le suivi de ces patientes est essentiel et plus particulièrement après chirurgie conservatrice.

Afin de faciliter et d'homogénéiser la prise en charge de ces tumeurs rares, l'Observatoire francophone destumeurs rares de l'ovaire a été mis en place en 2002 et propose un protocole de recherche clinique avec inclusion directe des patientes (<http://www.ovaire-rare.org>).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 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
- [2] 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
- [3] GLOBOCAN 2008 (IARC). Section of Cancer Information. <http://globocan.iarc.fr>.
- [4] Brun JL, Boubli B ,Sasco AJ, épidémiologie des tumeurs de l'ovaire. EMC Gynécologie 2012 ; 7(2) 1-9(article 630-A-10)
- [5] 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 Cancer 2010 ; 127 : 2893-2917
- [6] Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2009 CA Cancer J Clin 2009 ; 59 : 225-249 [cross-ref]
- [7] 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
- [8] Ray-Coquard I., Guastalla I., Treilleux I., Biron P., Blay J.H., Curé H. , et al. [Rare malignant ovarian tumors]Oncol 2005 ; 7 : 556-563 [cross-ref]
- [9] A.-S. Bats , F. Larousserie , M.-A. Le Frère Belda , U. Metzger , F. Lécureu tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire Gynécologie Obstétrique & Fertilité juillet 2009 Volume 37, numéro 7-8pages 627-632
- [10] Jung S.E., Rha S.E., Lee J.M., Park S.Y., Oh S.N., Cho K.S. , et al. CT and MRI findings of sex cord-stromal tumor of the ovary AJR Am J Roentgenol 2005 ; 185 : 207-215
- [11] 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 powerdoppler to describe an ovarian Sertoli-Leydig cell tumor
- [12] Ray-Coquard I, Pujade-Lauraine E ,Pautier P , Méeus P , Morice P , Treilleux I , Duvillard P, Alexandre J , Vacher-Lavenu M C, Selle F , Guastalla J P, Lhommé C, Tumeurs rares de l'ovaire : stratégies thérapeutiques et organisation de la prise en charge EMC Gynécologie ,article 680-A-50, 2011

- [13] Cossu-Rocca P., Zhang S., Roth L.M., Eble J.N., Zheng W., Karim F.W. , et al. Chromosome 12p abnormalities in dysgerminoma of the ovary: a FISH analysis *Mod Pathol* 2006 ; 19 : 611-615
- [14] 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
- [15] Talerman A., Vang R. Germ cell tumors of the ovary *Blaustein's pathology of the female genital tract* New York: Springer (2011). p. 847-908
- [16] M.-A. Le Frère-Belda *Classification histopathologique des tumeurs ovariennes* . EMC gynécologique 2014 9(4) :1-23 (Article 680-A-10)
- [17] Cao D., Guo S., Allan R.W., Molberg K.H., Peng Y. SALL4 is a novel sensitive and specific marker of ovarian primitive germ cell tumors and is particularly useful in distinguishing yolk sac tumor from clear cell *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 894-904
- [18] Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and a pathologic study of 58 cases *Cancer* 1976 ; 37 : 2359-2372
- [19] Umekawa T, Tabata T, Tanida K, Yoshimura K, Sagawa N. Growing teratoma syndrome as an unusual cause of gliomatosis peritonei: a case report. *Gynecol Oncol* 2005;99(Issue 3):761–3.
- [20] M. Noun, M. Ennachit, H. Boufettal , K. Elmouatacim, N. Samouh *Tératome immature de l'ovaire avec gliomatose péritonéale. À propos d'un cas et revue de la littérature* *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 36 (2007) 595–601
- [21] Rezk Y, Sheinfeld J, Chi DS. Prolonged survival following salvage surgery for chemorefractory ovarian immature teratoma: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;96(Issue 3):883–7.
- [22] Tavassoli F.A., Devilee P. Tumours of the ovary World Health Organization classification of tumours. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs* Lyon: IARC Press (2003). p. 113-97
- [23] Roth L.M., Talerman A. Recent advances in the pathology and classification of ovarian germ cell tumors *Int J Gynecol Pathol* 2006 ; 25 : 305-320
- [24] Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics Tumors of the breast and female genital organs. *World Health Organization Classification of tumours*. Lyon: IARC press (2003). 146-179

- [25] 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 [26] Roth L.M., Czernobilsky B. Perspectives on pure ovarian stromal neoplasms and tumor-like proliferations of the ovarian stroma Am J Surg Pathol 2011 ; 35 : e15-e33
- [27] Nathalie Roudaut .Véronique Kerlan : Tumeurs endocrines de l'ovaire Endocrinologie-Nutrition[10-028-A-10]
- [28] Isabelle Ray-Coquard, Jean Paul Guastalla, Isabelle Treilleux.Tumeurs stromales de l'ovaire
- [29] Gucer F., Oz-Puyan F., Mulayim N., Yuce M.A. Ovarian dysgerminoma associated with Pseudo-Meigs'syndrome and functioning ovarian stroma: a case report Gynecol Oncol 2005 ; 97 : 681-684
- [30] Kakarla N., Boswell H.B., Zurawin R.K. A large pelvic mass in an adolescent patient with granulomatous nephritis: case report and discussion of treatment challenges J Pediatr Adolesc Gynecol 2006 ; 19 : 223-229
- [31] Nawa A., Obata N., Kikkawa F., Kawai M., Nagasaka T., Goto S. , et al. Pronostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 1182-1188
- [32] Nogales FF, Favara BE, Major FJ, Silverberg SG. Immature teratoma of the ovary with a neural component (solid teratoma). Hum Pathol 1976; 7 : 625 – 42.
- [33] Kurman R.J., Norris H.J. Embryonal carcinoma of the ovary: a clinical entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis Cancer 1976 ; 38 : 2420-2433 [cross-ref]
- [34] Malmstrom H., Hogberg T., Risberg B., Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome Gynecol Oncol 1994 ; 52 : 50-55
- [35] Chalvardjian A., Derzko C. Gynandroblastoma: its ultrastructure Cancer 1982 ; 50 : 710-721
- [36] Kawata M, Sekiya S, Hatakeyama R, Takamizawa H. Neuronspecific enolase as a serum marker for immature teratoma and dysgerminoma. Gynecol Oncol 1989;32(2):191–7.
- [37] Müller AM, Söndgen D, Stunz R, Müller KM. Gliomatosis peritonei: a report of two cases and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;100:213–22.

- [38] Trabelsi A, Conan-Charlet V, Lhomme C, Morice P, Duvillard P, Sabourin JC. Glioblastome péritonéal : récurrence d'un tératome immature de l'ovaire (à propos d'un cas). *Ann Pathol* 2002;22: 130-3.
- [39] Dadmanesh F, Miller DM, Swenerton KD, Clement PB. Gliomatosis bperitonei with malignant transformation. *Mod Pathol* 1997;10:597-601
- [40] Ferguson AW, Katabuchi H, Ronnett BM, Cho KR. Glial implants in gliomatosis peritonei arise from normal tissue not from the associated teratoma. *Am J Pathol* 2001;159:51-5.
- [41] Vautier-Rit S., Ducarme G., Devisme L., Vinatier D., Leroy J.L. Primary choriocarcinoma of the ovary: a case report *Gynecol Obstet Fertil* 2004 ; 32 : 620-623
- [42] 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
- [43] 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
- [44] 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
- [45] Forstner R. Radiological staging of ovarian cancer : imaging findings and contribution of CT and MRI. *Eur Radiol* 2007 ; 17 : 3223-35.
- [46] Sohaib SA, Reznik RH. MR imaging in ovarian cancer. *Cancer Imaging* 2007 ; 1 ; 7 Spec No A : S119-29.
- [47] 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.
- [48] Bazot M., Daraï E., Nassar-Slaba J., Lafont C., Thomassin-Naggara I. Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis of ovarian tumors: a review *J Comput Assist Tomogr* 2008 ; 32 : 712-723
- [49] Sohaib S.A., Reznik R.H. MR imaging in ovarian cancer *Cancer Imaging* 2007 ; 7 Spec No A : S119-S129

- [50] Jung S.E., Lee J.M., Rha S.E., Byun J.Y., Jung J.I., Hahn S.T. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis Radiographics 2002 ; 22 : 1305-1325
- [51] 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
- [52] 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
- [53] 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
- [54] M Bazot . CRTEZ A Sananes Suzan SBigot JM.imaging of dermoid cystswith foci of immature tissue J.Computassist tomogr .1999;23 .703
- [55] Bazot M., Cortez A., Sananes S., Buy J.N. Imaging of pure primary ovarian choriocarcinoma AJR Am. J. Roentgenol. 2004 ; 182 : 1603-1604
- [56] 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
- [57] 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
- [58] Kitamura Y., Kanegawa K., Muraji T., Sugimura K. MR imaging of juvenilegranulosa cell tumour of the ovary: a case report Pediatr. Radiol. 2000 ; 30 : 360
- [59] 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
- [60] Yanushpolsky E.H., Brown D.L., Smith B.L. Localization of small ovarian Sertoli-Leydig cell tumors by transvaginal sonography with color Doppler UltrasoundObstet. Gynecol. 1995 ; 5 : 133-135
- [61] 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

- [62] 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]
- [63] Garcia A.A., Morrow C.P. Stromal tumors of the ovary Textbook of uncommon cancer New York: John Wiley and sons (1999). 661-669
- [64] Nguyen H.N., Averette H.E., Hoskins W., Sevin B.U., Penalver M., Steren A. National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system Cancer 1993 ; 72 : 3007-3011
- [65] 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 : 367-372
- [66] Nishio S., Ushijima K., Fukui A., Fujiyoshi N., Kawano K., Komai K. , et al. Fertility-preserving treatment for patients with malignant germ cell tumors of the ovary J Obstet Gynaecol Res 2006 ; 32 : 416-421
- [67] Lu K.H., Gerhenson D.M. Update on the management of ovarian germ cell tumors J Reprod Med 2005 ; 50 : 417-425
- [68] Sood A., Gershenson D. Management of early stage of ovarian cancer Surgery for ovarian cancer London: Taylor and Francis (2006). 57-86
- [69] Gershenson D.M. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cordstromal tumors Gynecol Oncol 1994 ; 55 : 62-72
- [70] Fujita M., Inoue M., Tanizawa O., Minagawa J., Yamanda T., Tani T. Retrospective review of 41 patients with endodermal sinus tumor of the ovary Int J Gynecol Cancer 1993 ; 3 : 329-335
- [71] Schwartz P.E., Chambers S.K., Chambers J.T., Kohorn E., Mc Intosh S. Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience Gynecol Oncol 1992 ; 45 : 26-31
- [72] Kesic V. Fertility after the treatment of gynecologic tumors Recent Results Cancer Res 2008 ; 178 : 79-95
- [73] Ramirez Torres N., Basavilvazo Rodriguez M.A., Tellez Marquez A., Robles Robles G., Lemus Rocha R., Hernandez valencia M. Clinical experience with chemotherapy of the malignant tumor of the germinal cells (dysgerminoma) of the ovary Gynecol Obstet Mex 2004 ; 72 : 500-507

- [74] 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
- [75] 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
- [76] Williams S., Blessing J.A., Liao S.Y., Ball H., Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group *J. Clin. Oncol.* 1994 ; 12 : 701-706
- [77] Gershenson D.M. Update on malignant ovarian germ cell tumors *Cancer* 1993 ; 71 (4suppl) : 1581-1590
- [78] 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
- [79] 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
- [80] Schumer S.T., Cannistra S.A. Granulosa cell tumor of the ovary *J. Clin. Oncol.* 2003 ; 21 : 1180-1189
- [81] Brown J., Sood A.K., Deavers M.T., Milojevic L., Gershenson D.M. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol. Oncol.* 2009 ; 113 : 86-90
- [82] 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
- [83] 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
- [84] Pautier P., Gutierrez-Bonnaire M., Rey A., Sillet-Bach I., Chevreau C., Kerbrat P., et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors *Int. J. Gynecol. Cancer* 2008 ; 18 : 446-452

- [85] Brown J., Shvartsman H.S., Deavers M.T., Burke T.W., Munsell M.F., Gershenson D.M. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors J. Clin. Oncol. 2004 ; 22 : 3517-3523
- [86] Colombo N., Parma G., Zanagnolo V., Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors J. Clin. Oncol. 2007 ; 25 : 2944-2951
- [87] 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
- [88] 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
- [89] 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
- [90] 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
- [91] 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
- [92] 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
- [93]) 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
- [94] Slayton RE. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. Semin Oncol 1984;11:299-313