



ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵏⵓⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵙⵉⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵏⵓⵎⴰⵎⴰⵏ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵏⵓⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵙⵉⵎⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵏⵓⵎⴰⵎⴰⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 106/19

TUMEURS DE LA GRANULOSA DE L'OVAIRE

Expérience du service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès
(A propos de 26cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/05/2019

PAR

Mlle. SOFIA CHKIKAR

Née le 17 Mars 1993 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Ovaire-Granulosa-Chimiothérapie - Chirurgie
JURY

M. MELLAS NAWFEL..... PRESIDENT et RAPPORTEUR

Professeur d'Oncologie Médicale

Mme. EL FATEMI HINDE.....

Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

Mme. ARIFI SAMIA.....

Professeur agrégé de Biologie Cellulaire

JUGES

Mme. JAYI SOFIA.....

Professeur agrégé de Gynécologie-Obstétrique

Mme. OUALLA KARIMA..... MEMBRE ASSOCIÉ

Professeur assistant d'Oncologie Médicale

PLAN

PLAN	1
ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	9
RAPPEL	12
I.Rappel anatomique	13
II.Rappel histologique	16
III.Rappel physiologique	20
IV.Classifications	23
1. Classification histologique	23
2. Classification FIGO et TNM	25
MATERIELS ET METHODES	27
I. Type de l'étude	28
II. Critères d'inclusion	28
III. Critères d'exclusion.....	28
IV. Collecte des données	28
V.Variables étudiées.....	29
VI. Analyse des données.....	29
VII.Fiche d'exploitation.....	29
RESULTATS	30
I.Epidémiologie	31
1. Fréquence	31
2. Age	32
3. Profil hormonal	33
4. Parité	34
5.Antécédents gynéco-obstétricaux	34
II.Diagnostic clinique	35

1. Circonstance de découverte.....	35
2. Examen clinique.....	36
III.Diagnostic paraclinique.....	37
1. Imagerie.....	37
2. Marqueurs tumoraux.....	39
IV.Résultats anatomopathologiques.....	40
1.Répartition des patientes en fonction du type histologique.....	40
2.Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur.....	41
3. Taille tumorale.....	42
4. Examen extemporané.....	43
5.Prélèvement du liquide péritonéal, des gouttières pariéto-coliques, de l'épiploon, et biopsie de l'ovaire.....	43
6. Aspects architecturaux.....	44
7. L'immunohistochimie.....	44
8.Répartition des patientes en fonction du stade FIGO de la tumeur.....	45
9.Association à une pathologie de l'endomètre.....	46
V.Données thérapeutiques.....	47
1. Chirurgie.....	47
2.Chimiothérapie.....	49
3. Toxicité de la chimiothérapie.....	52
4. Radiothérapie.....	52
VI.Survie et évolution.....	53
1. Evolution.....	53
2. Survie.....	56
VII.Facteurs pronostiques.....	57
DISCUSSION.....	59

I.Définition	60
II.Epidémiologie	60
1. Fréquence	60
2. Âge	61
2.1. Tumeur de la granulosa adulte	61
2.2.Tumeur de la granulosa juvénile	61
3.Facteurs de risque.....	62
3.1. Statut hormonal.....	62
3.2. Parité	63
3.3.Inducteurs de l'ovulation et contraceptifs oraux.....	63
3.4. Prédisposition héréditaire	64
3.5. Tamoxifène.....	64
III.Diagnostic clinique.....	65
1.Circonstances de découverte	65
1.1. Tumeurs de la granulosa adulte	65
1.2.Tumeurs de la granulosa juvénile.....	67
2. Données de l'examen physique	68
3.Associations particulières	70
IV.Diagnostic paraclinique	72
1. Imagerie.....	72
1.1. Echographie	72
1.2. Tomodensitométrie	74
1.3.Imagerie par résonance magnétique	77
2.Marqueurs tumoraux.....	81
2.1. Inhibine.....	81
2.2. Hormone antimüllérienne (AMH)	82

2.3. OEstradiol	82
2.4. Calrétinine	83
2.5.Follicule regulatoryprotein (FRP)	83
2.6. Autres	83
V.Anatomo–pathologie	84
1.Macroscopie :	84
2. Microscopie	85
2.1.Tumeur de la granulosa adulte	85
2.2.Tumeur de la granulosa juvénile	88
3.L'examen extemporané	89
4. Immunohistochimie.....	90
5. Génétique	90
6. Biologie moléculaire	90
VI.Diagnostic différentiel	93
VII. Bilan pré–thérapeutique	94
1. Clinique	94
2. Biologie.....	94
3. Imagerie.....	95
4. Bilan général et fonctionnel	95
VIII.Prise en charge.....	96
1. Buts	96
2. Moyens thérapeutiques	96
2.1. Chirurgie.....	96
2.2. Curage ganglionnaire	99
2.3.Chimiothérapie.....	100
2.4. Radiothérapie	104

2.5. Hormonothérapie	105
2.6. Thérapeutiques ciblées.....	107
2.7. Soins de support	108
2.8. Gestion de toxicité liée à la chimiothérapie	111
2.9. Fertilité et tumeurs de la granulosa de l'ovaire.....	115
3. Stratégie thérapeutique	117
3.1. Stadification	117
3.2. Indications du traitement chirurgical.....	118
3.3. Indications du traitement complémentaire	120
IX. Evolution et pronostic.....	123
1. Evolution	123
1.1. La survie	123
1.2. La récurrence	123
2. Pronostic	124
X. Surveillance	129
CONCLUSION	131
RESUMES.....	133
ANNEXES	139
BIBLIOGRAPHIE.....	146

ABREVIATIONS

AMH	: Hormone anti mullerienne.
aFP	: Alpha foeto–protéine.
BEP	: Bléomycine etoposide cisplatin.
βHCG	: Béta Hormone Chorionique Gonadotrope.
Carbo+pacli	: carboplatine+ paclitaxel.
CGP	: Cellules germinales primordiales.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
ECG	: Electro–cardio–gramme.
FIGO	: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.
FSH	: Hormone Folliculo–Stimulante.
FRP	: Follicule regulatory protein.
GnRH	: Gonadotropin–releasing hormone.
GOG	: Gynecologic oncology group.
GnRH	: Gonadotropin–releasing hormone.
Gy	: gray
HTA	: Hypertension artérielle.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LH	: luteinizing hormone.
LHRH	: Luteinizing–hormone–releasing hormone.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
PDV	: Perdue de vu.
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire.
TCGM	: Tumeur à cellule de la granulosa mature.

TDM	: Tomodensitométrie.
TGO	: Tumeur granulosa de l'ovaire.
TNM	: Tumor node metastasis.
TGJ	: Tumeur de la granulosa juvénile.
TMRO	: Tumeurs malignes rares de l'ovaire.
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.
THS	: Traitement hormonal substitutif.
THM	: Traitement hormonal de la ménopause.
NFS	: Numération formule sanguine.

INTRODUCTION

Les tumeurs de la Granulosa naissent aux dépens de stroma et des cordons sexuels de l'ovaire. Elles sont assez rares. Elles représentent 0.6 à 3% de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5% des tumeurs malignes de celui-ci [1]. Elles sont les plus fréquentes des tumeurs du stroma et des cordons sexuels [1].

On distingue deux formes histologiques : la forme adulte qui est la plus fréquente et la forme juvénile. Cette dernière se distingue par un âge de survenu relativement plus jeune, un aspect morphologique différent qui comporte des signes histologiques de malignité plus prononcés et un risque plus élevé de récurrence. [2]

Le tableau clinique est dominé par le syndrome tumoral, représenté par une distension abdomino-pelvienne, et le syndrome endocrinien, représenté par les signes d'hyperoestrogénie. [2]

Leur diagnostic est anatomopathologique, repose essentiellement sur les données morphologiques, et plusieurs marqueurs tumoraux plus spécifiques, et parfois l'immunohistochimie. [1]

Le traitement repose sur la chirurgie, d'emblée radicale pour les femmes ménopausées, ou conservatrice pour les femmes jeunes avec un stade tumoral précoce et désireuses de grossesse. La chimiothérapie est indiquée dans les formes avancées, métastatiques, et les récurrences [3]

Le pronostic reste variable et dépend de plusieurs paramètres.

La surveillance clinique, échographique et biologique doit être prolongée en raison des récurrences très tardives. En cas de récurrence la chirurgie reste le traitement de référence associée à une chimiothérapie [1]

Nous rapportant 26 cas de tumeur de la granulosa de l'ovaire colligés au Service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès durant la période comprise entre janvier 2010 et décembre 2018.

Le but de ce travail est :

- * Analyser les aspects épidémiologiques des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.
- * Étudier leurs caractéristiques cliniques, paracliniques et histologique.
- * Décrire leurs modalités thérapeutiques et évolutives.
- * Étudier les facteurs pronostiques.

RAPPEL

I. Rappel anatomique :

Les ovaires ou gonades féminines sont 2 glandes paires et symétriques.

1. Localisation :

Les ovaires sont des organes pelviens de siège intrapéritonéal, localisés latéralement, en arrière des ligaments larges, sous les pédicules vasculaires iliaques externes et en avant des uretères pelviens. [5]

2. Morphologie externe et dimensions :

A la période d'activité génitale, l'ovaire mesure de 2,5 à 5 cm × 1,5 à 3 cm × 0,6 à 1,5 cm, Il est aplati en amande et présente 2 faces, latérale et médiale séparées par : 2 bords : bord libre (bord postérieur), et bord mésovarique (bord antérieur) présentant le hile ; 2 extrémités : tubaire (supérieure) et utérine (inférieure). De couleur blanc nacré, il est parcouru par des sillons correspondant aux cicatrices consécutives à la rupture des follicules ovariens, de plus en surface apparaissent les saillies des follicules ovariens en évolution. [5]

3. Moyens de fixité :

Les ovaires sont maintenus par trois ligaments :

A son extrémité supérieure, le mésovarium se confond avec l'extrémité inférieure du ligament lombo-ovarien, moyen de fixité le plus important, trousseau fibromusculaire accompagnant les vaisseaux ovariens depuis la région lombaire jusqu'au hile de l'ovaire.

A son extrémité inférieure, le mésovarium se confond avec le ligament utéro-ovarien, qui relie le pôle inférieur de l'ovaire à la corne utérine.

Le ligament tubo-ovarien, réunit le pôle supérieur de l'ovaire au pavillon de la trompe en longeant la frange ovarique.

Le mésovarium : méso de l'ovaire, il se fixe au pourtour du hile de l'ovaire selon la ligne limitante du péritoine (ligne de farre), et contient les pédicules vasculo-nerveux de l'ovaire. [5]

4. Rapport :

Organe très mobile, sa situation est variable. L'ovaire est totalement dépourvu de péritoine et celui-ci s'interrompt au niveau de son bord antérieur. Latéralement l'ovaire se trouve derrière le ligament large et répond à la fosse ovarique. La face médiale est souvent recouverte par le mésosalpinx, qui se rabat en arrière avec les organes qu'il contient. Le bord antérieur donne attache au mésovarium et présente le hile de l'ovaire. Le bord postérieur est libre et longé souvent par la frange ovarique le pôle supérieur de l'ovaire droit est proche de l'appendice vermiforme, le pôle Inférieur est accessible au toucher vaginal ou rectal. [5]

5. Vaisseaux et nerfs :

Leur vascularisation est essentiellement assurée par l'artère ovarienne, naissant de l'aorte entre L1 et L3, et par l'artère utérine, branche de l'hypogastrique, les deux vascularisations s'anastomosant en une arcade anastomotique en regard du mésovarium.

Les ovaires sont drainés par les veines ovariennes ; la veine ovarienne droite rejoint la veine cave inférieure et la veine ovarienne gauche rejoint la veine rénale gauche.

Le drainage lymphatique des ovaires gagne les nœuds lymphatiques latéro-aortiques, et iliaques externes.

Les nerfs proviennent du plexus inter mésentérique (plexus ovarique) satellite de l'artère ovarique. [5]

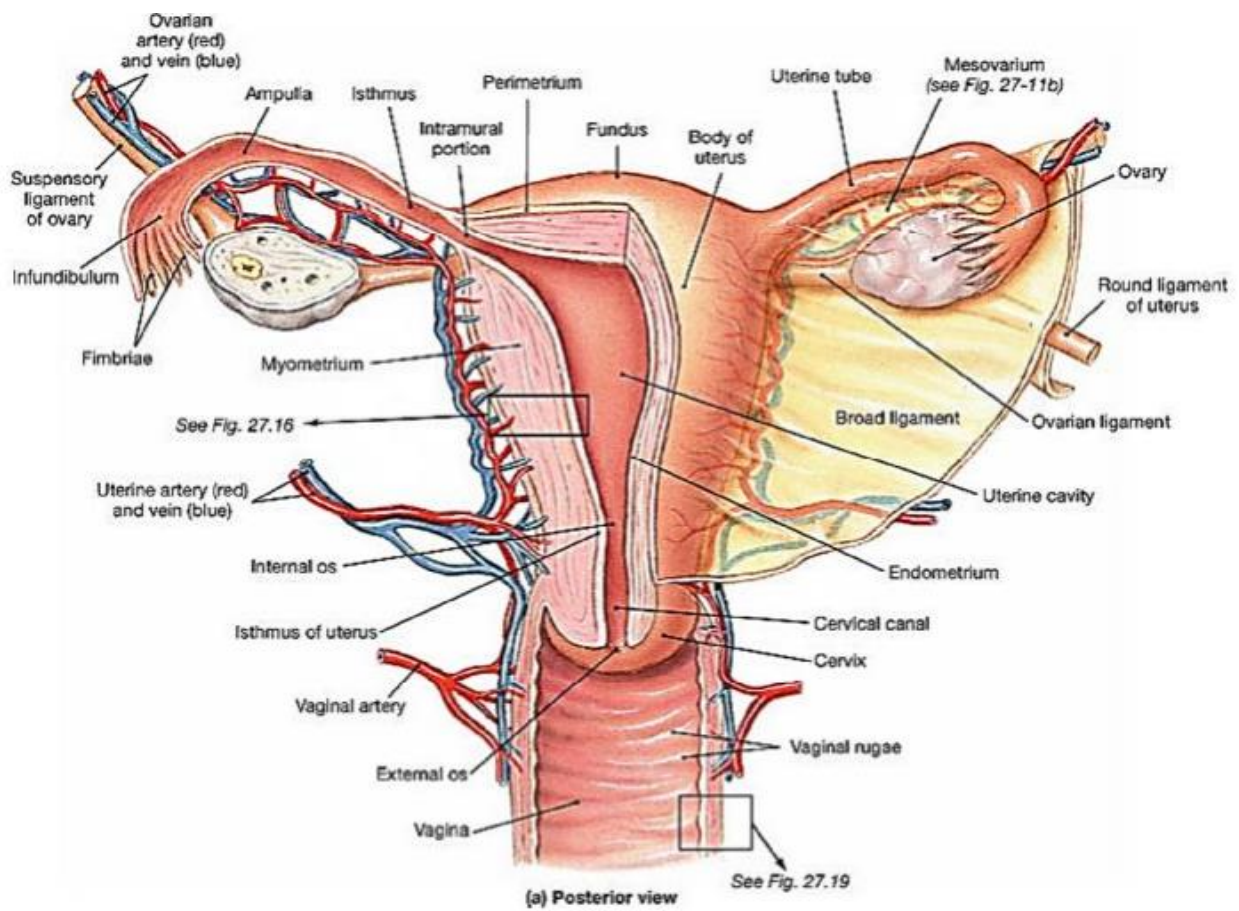


Figure 1 : Morphologie et vascularisation de l'ovaire. [6]

II. Rappel histologique :

1. Aspect macroscopique :

Les ovaires, qui mesurent 3 à 5 cm de long, sont des organes aplatis, ovales, encapsulés dans un tissu conjonctif fibreux, l'albuginée, ainsi nommée en raison de son aspect blanchâtre à l'examen macroscopique. [7]

2. Structure de l'ovaire :

L'ovaire est constitué d'une zone centrale en liaison avec le hile, médulla, et d'une zone périphérique, le cortex, qui peut représenter les deux tiers de l'organe chez la femme adulte. [8]

2.1. Médulla :

C'est une masse de tissu conjonctif lâche fortement vascularisée et innervée. On y rencontre des vestiges embryonnaires, ainsi que quelques ilots de cellules stéroïdiennes. La médulla se laisse facilement déprimer par les grands follicules présents dans le cortex ainsi que par le corps jaune. Elle reprend son volume initial lorsque ses organites régressent. [8]

2.2. Cortex :

Il est constitué d'un tissu conjonctif dense riche en fibroblastes, le stroma ovarien, dans lequel sont inclus les follicules de la réserve ainsi que les follicules en croissance. Il est recouvert par l'épithélium de surface.

Cet épithélium est constitué d'une assise de cellules cubiques parfois ciliées qui recouvre la surface de l'ovaire. Il repose sur une couche fibreuse organisée en lamelles collagènes superposée sur une épaisseur variable. Appelée albuginée, par analogie avec l'albuginée du testicule, elle est responsable de la couleur blanchâtre de l'ovaire. [8]

2.3. L'appareil folliculaire :

Tissu noble de l'ovaire, il est constitué par les follicules qui sont à des stades évolutifs différents dans l'ovaire :

Les follicules primordiaux : ils sont jeunes, 50 à 80µm diamètre, formes d'un ovocyte de 1^{er} ordre d'une assise cellulaire épithéliale, d'une vitrée qui est l'ébauche de la membrane de Slavjanski. L'ovocyte I du follicule primordial est une grande cellule sphérique. Son noyau vésiculeux contient un nucléole bien apparent. Le cytoplasme clair et discrètement granulaire peut contenir une zone éosinophile riche en mitochondries : le croissant de Balbiani.

Follicule primaire : Dans le follicule primaire, l'ovocyte I a augmenté de taille. Les cellules folliculaires qui l'entourent, toujours disposées en une seule assise sont devenues cubiques. La membrane de Slaviansky, maintenant bien visible, sépare le follicule du stroma cortical environnant. [8]

Follicule secondaire : Dans le follicule secondaire ou plein, l'ovocyte I poursuit son développement sous l'effet de la FSH. Son cytoplasme se charge d'enclaves lipido-protéiques. Les cellules folliculaires se multiplient activement et s'agencent en plusieurs strates concentriques au tour de l'ovocyte pour constituer la granulosa. Au sein de cette granulosa, se dessinent de petites cavités : les corps de Call et Exner. Remplies de liquide folliculaire, ces cavités témoignent de l'activité sécrétoire des cellules de la granulosa.

Follicule tertiaire : Progressivement, les petites cavités de la granulosa fusionnent en une cavité unique crescenti forme appelée antra ou cavité folliculaire. Le follicule tertiaire (cavitaire) s'entoure au-delà de la membrane de Slaviansky de deux couches concentriques distinctes : la thèque interne, juxta-folliculaire et la thèque externe, plus périphérique. La thèque interne est constituée de cellules éosinophiles dont le rapport nucléo-cytoplasmique est plus faible que celui des cellules de la granulosa. Un riche

réseau capillaire se développe en son sein à partir de la thèque interne qui contient des cellules plus fusiformes.

Follicule mûr ou follicule de De Graaf : Dans ce follicule mûr, le cumulus oophorus s'est aminci en un fin pédoncule. A l'ovulation, l'ovocyte I rompt son attache avec le cumulus et termine sa division méiotique devenant ovocyte II. Entouré de sa corona radiata et du liquide folliculaire, il est propulsé, après rupture de la paroi folliculaire et de l'épithélium ovarien, dans la cavité péritonéale où il est capté par le pavillon de la trompe de Fallope.

Corps jaune : Après l'ovulation, la paroi folliculaire se transforme en corps jaune dont les sécrétions sont essentiellement progestiniques. L'ancienne cavité folliculaire se colmate par un exsudat séro-fibrineux. Les cellules lutéales résultent de la transformation des cellules de la granulosa. Elles sont plus petites et plus éosinophiles que les lutéales.

Corpus albicans: c'est une formation fibreuse inactive qui résulte de l'involution d'un corps jaune. Les cellules sécrétrices du corps jaune dégénéré s'autolysent et sont phagocytées par les macrophages. Le tissu de soutien périvasculaire régresse pour former une cicatrice peu cellulaire qui peut se confondre avec le stroma ovarien avoisinant. [8]

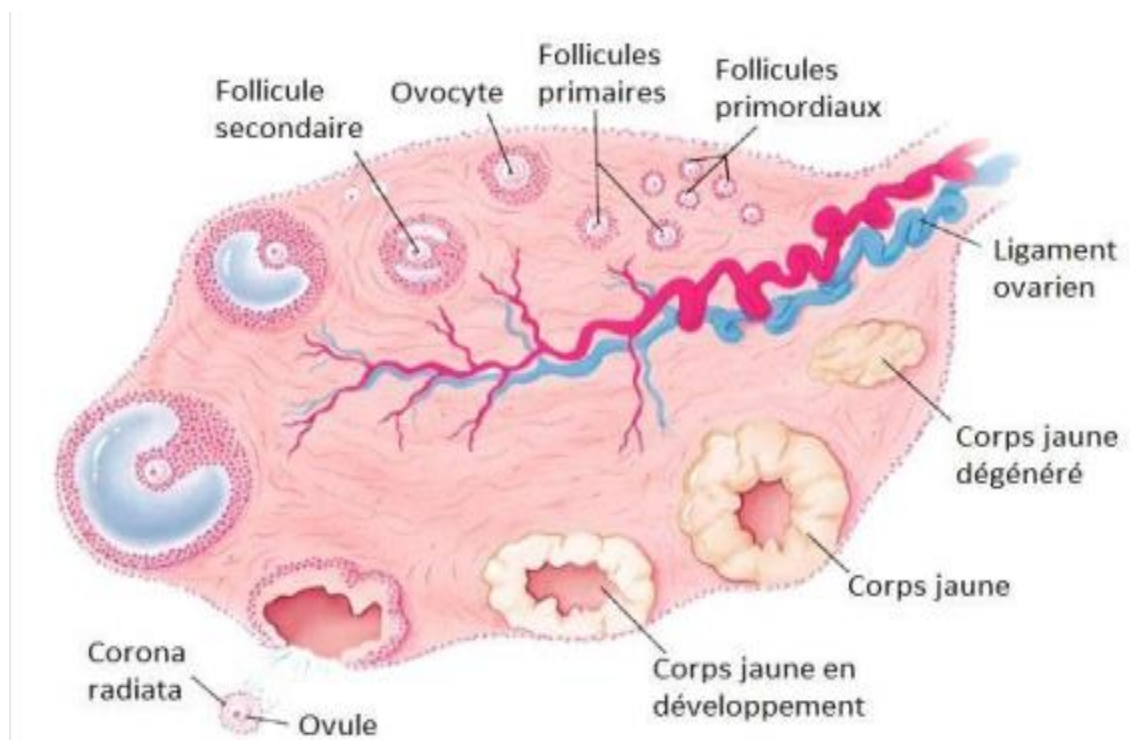


Figure 2 : Schéma représente les différents stades de folliculogénèse [9].

III. Rappel physiologique:

L'ovaire a une double fonction :

- Exocrine : maturation et émission cyclique de l'ovocyte.
- Endocrine : imprégnation hormonale oestro-progestative de l'appareil génital féminin sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires (l'hormone folliculo-stimulante [FSH] et l'hormone lutéinisante [LH]). [9]

1. Fonction exocrine des ovaires : ovogénèse :

L'ovogénèse est longue et discontinue. Elle se déroule en partie dans l'ovaire (région corticale) mais se poursuit à l'extérieur de cette glande elle commence au cours du développement fœtal.

Les étapes de l'ovogénèse sont : [9]

Multiplication : les ovogonies se multiplient au sein de l'ovaire jusqu'au 7^{ème} mois du développement fœtal. Au début du 7ème mois in utero, on en distingue 7 millions d'ovogonies. C'est alors que débute une phase de dégénérescence, qui réduit fortement la réserve de cellules germinales de l'ovaire. De ce fait, il n'y a plus que 1 à 2 millions de cellules sexuelles dans les ovaires à la naissance, 300 000 chez la petite fille de sept ans, quelques dizaines de milliers au moment de la puberté.

Accroissement : débute dans le follicule primordial et s'achève dans le follicule mûr. Au 7ème mois du développement, Les ovogonies entrent en phase S, répliquent leur ADN nucléaire, puis s'engagent dans une phase dite de préméiose, correspondant à la prophase de 1ère division de méiose. Les cellules entrent dans une phase d'accroissement lent (petit accroissement), leur aspect se modifie, on ne parle plus alors d'ovogonies mais d'ovocytes I. Les ovocytes I bloqués en prophase de première division de méiose, constituent une "réserve" de cellules sexuelles qui n'est pas renouvelée. Ils demeurent dans cet état très particulier jusqu'au début de la phase de maturation. [9]

Maturation : A la puberté et au début de chaque cycle ovarien un groupe d'une quinzaine d'ovocytes I s'engage dans une phase d'accroissement rapide. En général un seul d'entre eux parvient toutefois au terme de cette évolution, atteignant en moins de 14 jours (au milieu du cycle) un diamètre de 130µm à 140 µm. Cet ovocyte est alors prêt à subir la maturation (méiose).

Deux à trois heures après la fin de la première division de méiose se produit la ponte ovulaire, ou ovulation. C'est donc un ovocyte II qui est émis par l'ovaire (en général les ovaires fonctionnent alternativement d'un cycle à l'autre).

Cet ovocyte II a déjà engagé sa deuxième division de méiose ; au moment de l'ovulation il est bloqué en métaphase de deuxième division de méiose. C'est l'activation éventuelle par un spermatozoïde qui lui permettra d'achever la méiose. La formation du corps jaune débute juste au moment de la rupture folliculaire tandis que Les autres follicules évoluent vers l'atrésie avec arrêt de la prolifération cellulaire. [9]

2. Fonction endocrine des ovaires :

L'ovaire humain secrète trois types d'hormones stéroïdes : les hormones œstrogènes, progestatives et androgènes. [9]

Divers types de cellules ovariennes capables de synthétiser des stéroïdes ont alors été identifiées :

- Cellules interstitielles du stroma
- Cellules lutéales du corps jaune

La fonction stéroïdienne de l'ovaire est sous le contrôle de l'antéhypophyse.

Les deux hormones peptidiques FSH ET LH assurent au cours de chaque cycle le développement, la maturation et la sécrétion du follicule, la rupture du follicule, la formation, le maintien et la sécrétion du corps jaune et enfin la sécrétion du stroma.

Les cellules ovariennes présentent vis-à-vis de ces stimulines hormonales une réceptivité inégale qui varie au cours du cycle et qui est principalement conditionnée par la présence des récepteurs spécifiques correspondants.

Les organes cibles des stéroïdes ovariens sont essentiellement l'endomètre, le col utérin, le vagin, et les glandes mammaires. [9]

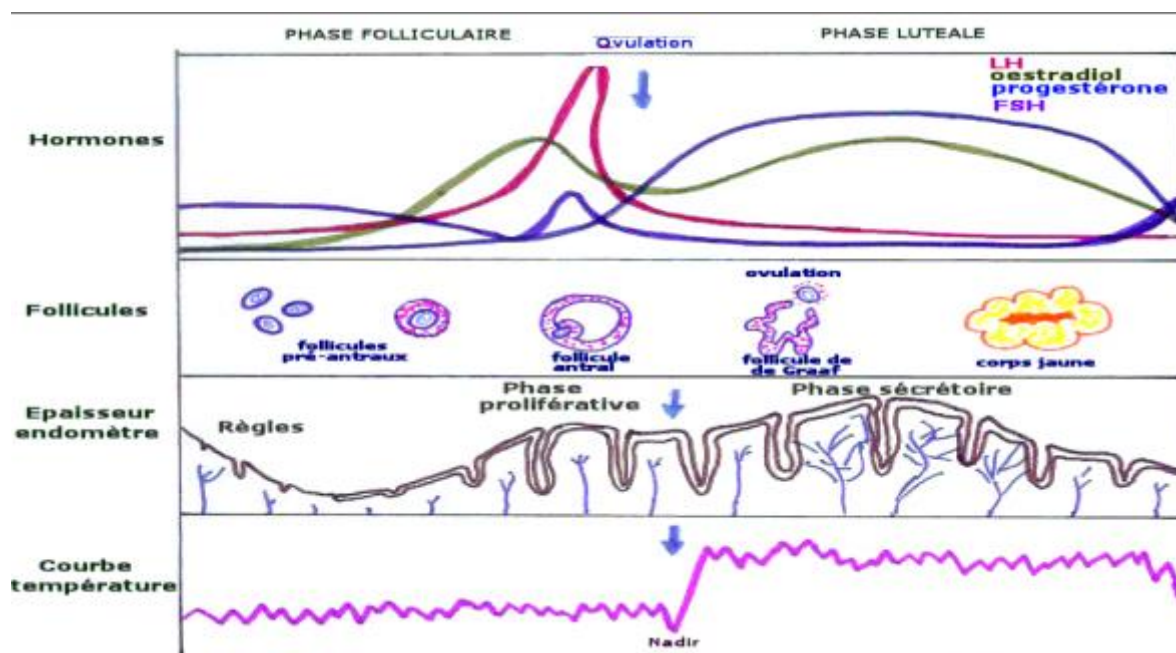


Figure 3 : Variation des hormones au cours du cycle ovarien [10].

IV. Classification :

1. Classification histologique :

Classification des tumeurs de l'ovaire (D'après OMS 2003) [11]

- ❖ Tumeurs épithéliales communes :
 - Les tumeurs séreuses
 - Les tumeurs mucineuses
 - Les tumeurs endométrioïdes
 - Les adénocarcinomes à cellules claires
 - Les tumeurs de Brenner
 - Les tumeurs mixtes épithéliales
 - Les carcinomes indifférenciés
- ❖ Tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels :
 - Les tumeurs de la granulosa et stromales

A. Tumeurs de la granulosa

✿ Adulte

✿ Juvénile

B. Tumeur du groupe fibro-thécal

- Les tumeurs de Sertoli-Leydig
 - Tumeur des cordons avec tubules annelés
 - Gynandroblastome
- ❖ Tumeurs germinales :
 - Le dysgerminome
 - La tumeur du sinus endodermique
 - Le carcinome embryonnaire
 - Le poly-embryome

- Le choriocarcinome
- Le tératome immature
- Le tératome mature
- Le tératome monodermique

A. Goitre ovarien

B. Carcinoïde

- Les tumeurs germinales mixtes
- Les tumeurs germinales associées à des éléments du mésenchyme et des cordons sexuels.

2. Classification FIGO et TNM :

Catégorie T	Catégorie N	Catégorie M	Stades FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2)
T1a	N0	M0	Stade I A	tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1b	N0	M0	Stade I B	tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
T1c	N0	M0	Stade I C*	tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
T2a	N0	M0	Stade II A	extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T2b	N0	M0	Stade II B	extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
T3	et/ou N1	M0	Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
T3a	N0	M0	Stade III A**	métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine
T3b	N0	M0	Stade III B	métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
T3c	et/ou N1	M0	Stade III C	métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Tous T	Tous N	M1	Stade IV***	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)

Figure 4 : Classifications 2014 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives [12]

* : stade IC

IC1 : rupture peropératoire

IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

** : stade IIIA

IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)

IIIA1 (i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm

IIIA1 (ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie > 10 mm

IIIA2 : extension péritonéale microscopique extra pelvienne \pm adénopathies.

*** : stade IV : cancer de l'ovaire avec métastases à distance

IVA : plèvre (cytologie positive)

IVB : autres métastases y compris adénopathies inguinales.

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique étalée sur une période de 9 ans, allant de janvier 2010 à décembre 2018, menée au service d'oncologie médicale de CHU HASSAN II de Fès. Vingt et six cas de tumeur de la granulosa de l'ovaire ont été répertoriés.

II. Critères d'inclusion :

- Tumeur de la granulosa de l'ovaire confirmé histologiquement.

III. Critères d'exclusion :

- Les patientes atteintes de tumeur de la granulosa de l'ovaire dont les dossiers d'hospitalisation sont inexploitable (dossiers perdus des archives).
- Les patientes sans preuve histologique.

IV. Collecte des données :

Les sources de nos observations étaient :

- Les dossiers médicaux du service d'oncologie médicale, et des services de gynécologie I et II.
- Système d'information « Hosix ».
- Les comptes rendus d'anatomie pathologique.
- Les comptes rendus opératoires.
- Les registres du bloc opératoire.
- Les appels téléphoniques des patientes ou de leurs proches.

V. Variables étudiées :

Notre étude s'est basée sur l'analyse :

- Du profil épidémiologique des patientes : l'âge, la parité, le profil hormonal, les antécédents gynéco-obstétricaux.
- Des circonstances de découverte.
- De la sémiologie clinique particulière et les spécificités paracliniques de ces tumeurs.
- De leur stadification selon la classification de la FIGO.
- Du traitement instauré en fonction de chaque stade.
- De leur histologie.
- De leur évolution et des récives.
- Du traitement instauré en cas de récive.
- De la survie globale et la survie sans progression.
- Et des facteurs pronostiques.

VI. Analyse des données :

Les données sont recueillies sur une fiche d'exploitation. L'analyse des données s'est faite avec Microsoft Excel 2016 et le logiciel SPSS, pour la mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type, des intervalles de confiance à 95% (IC 95%), et l'analyse univariée de la corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale et la survie sans progression.

VII. Fiche d'exploitation :

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'étude contenant un nombre de paramètres que nous avons jugé nécessaire pour mener à terme notre enquête. (Annexe 1)

RESULTATS

I. Epidémiologie :

1. Fréquence :

La fréquence annuelle des nouveaux cas de tumeur de la granulosa de l'ovaire reste variable d'une année à l'autre.

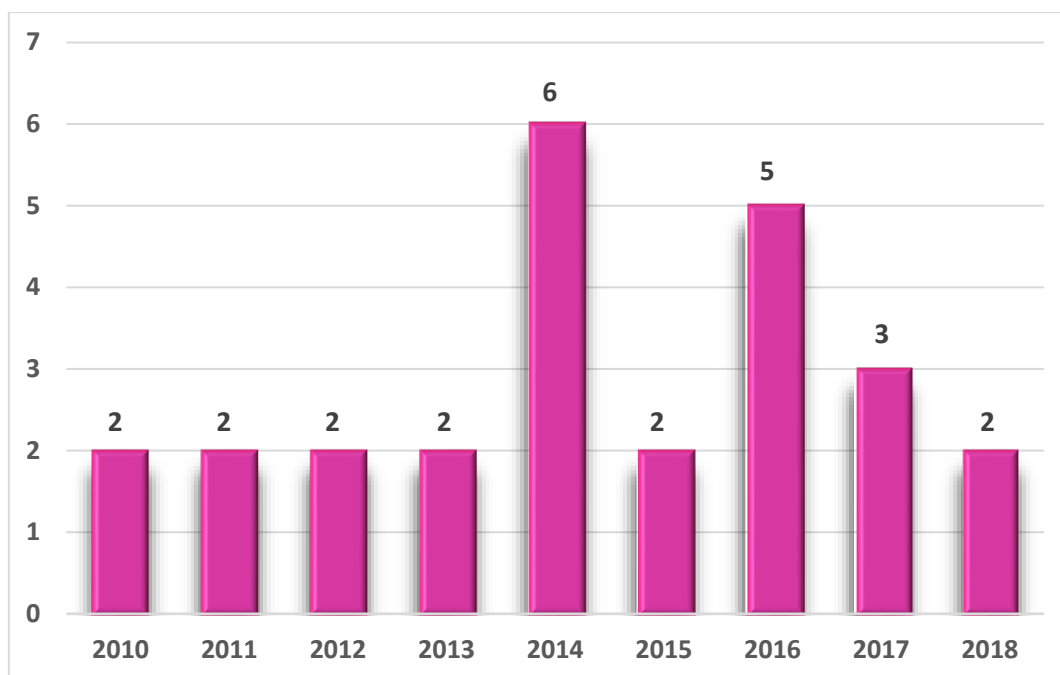


Figure 5 : la fréquence de la tumeur au fil des années.

2. Age :

L'âge de nos patientes se situe entre 16 et 71 ans.

L'âge moyen est de 49,8 ans avec un écart type de 15 ans.

Le pic de fréquence se situe entre 50 et 60 ans.

12 patientes avaient un âge inférieur à 50 ans et 14 patientes avaient un âge supérieur à 50 ans.

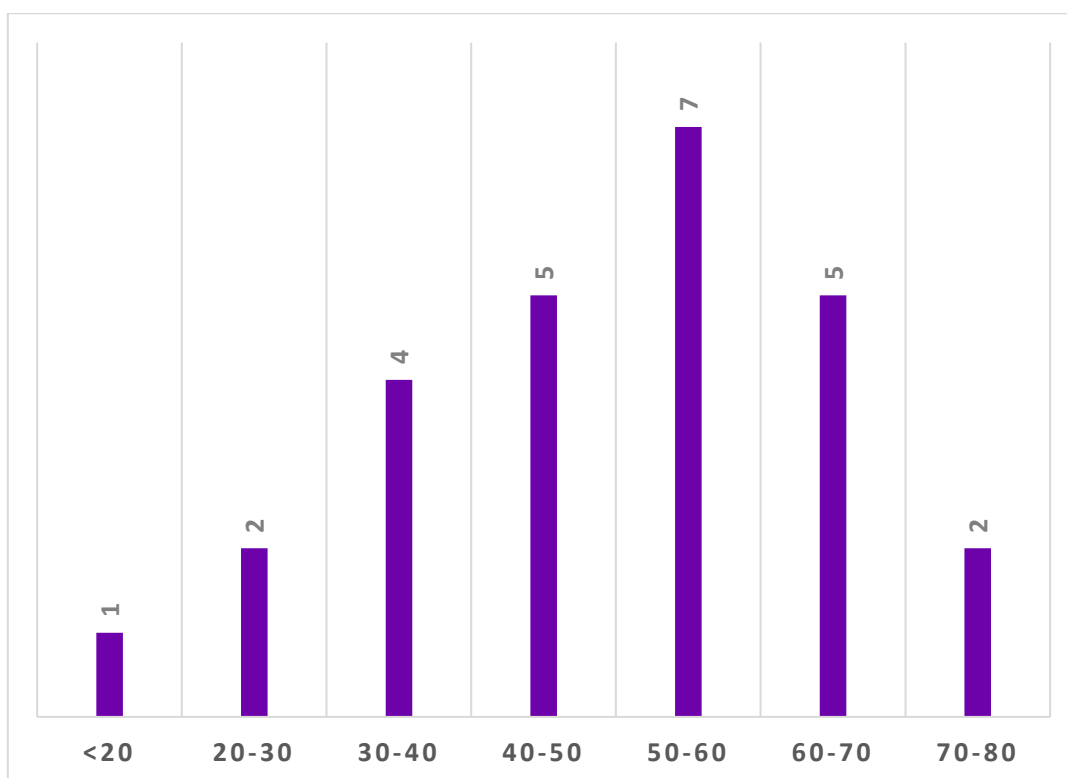


Figure 6 : Répartition des patientes selon l'âge.

3. Profil hormonal :

Le statut hormonal des patientes est variable, 10 patientes étaient en période d'activité génitale soit 38%, et 16 patientes étaient ménopausées soit 62%.

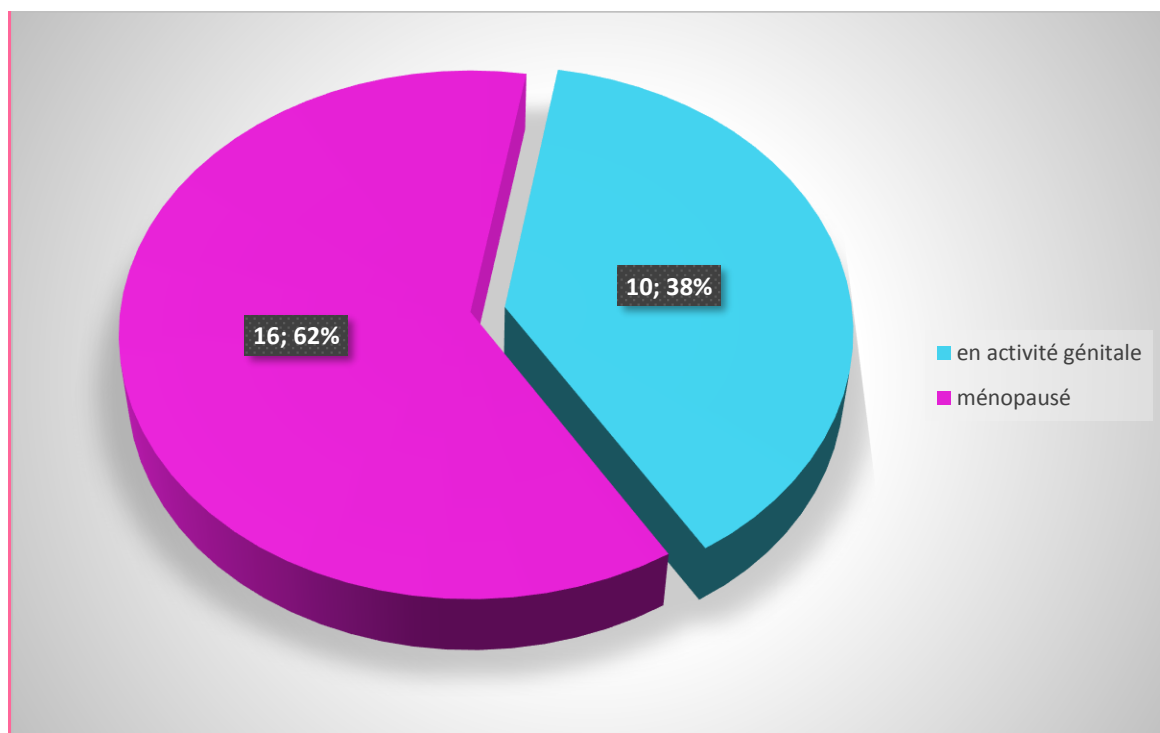


Figure 7 : Répartition des patientes selon l'activité génitale.

4. Parité :

5 patientes étaient des nullipares soit 19,23%, 6 patientes étaient paucipares soit 23%, et 15 patientes étaient multipares soit 57,7%.

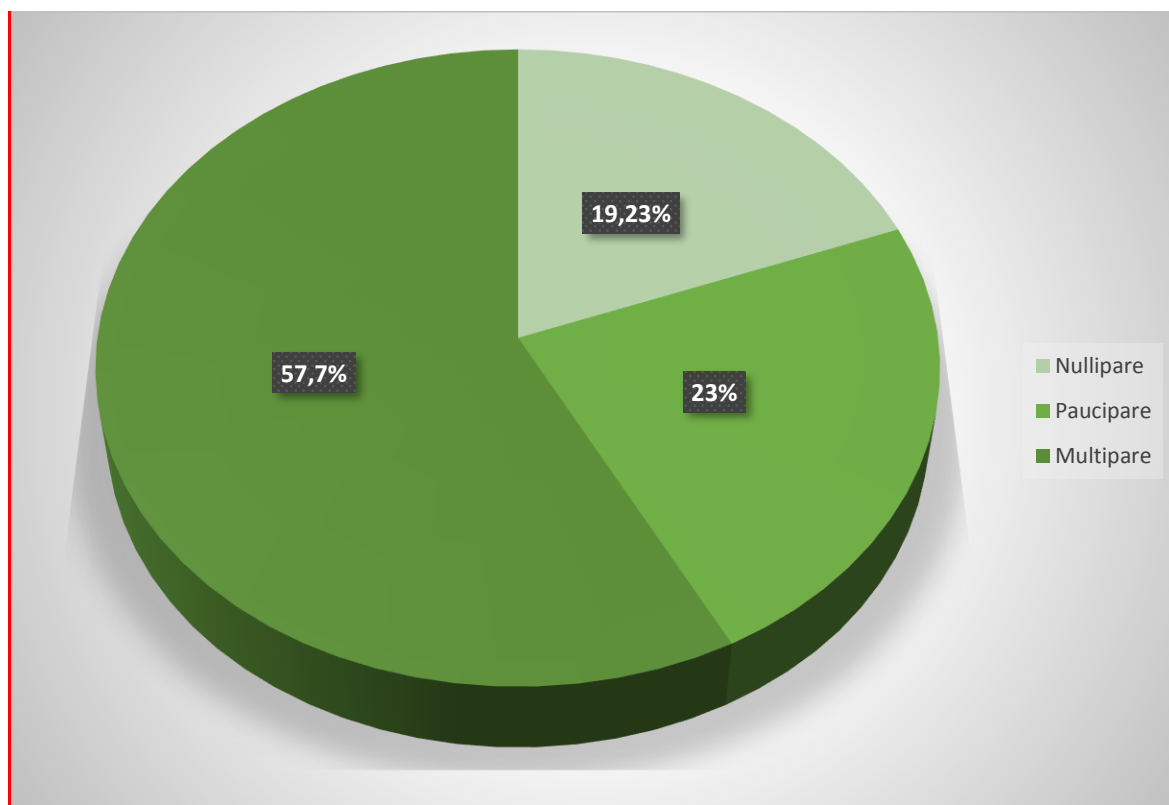


Figure 8 : Répartition des patientes selon la parité.

5. Antécédents gynéco-obstétricaux :

Une de nos patientes a bénéficié d'une myomectomie.

Une patiente a été opérée pour problème gynécologique non documenté.

II. Diagnostic clinique :

1. Circonstance de découverte :

a. Tumeur de la granulosa adulte :

Les circonstances de découverte de la forme adulte étaient par ordre de fréquence :

- Les douleurs abdomino-pelviennes chez 16 patientes, soit 61,5%.
- La masse abdomino-pelvienne chez 12 patientes, soit 46,15%.
- Les métrorragies, la distension abdominale ont été notées chez 8 patientes, soit 30,76%.
- En peropératoire chez 3 patientes, soit 11,53%, une patiente avait un abdomen aigue, une était au cours d'une cholécystectomie, et une était au cours d'une hystérectomie pour hyperplasie de l'endomètre.
- L'aménorrhée, les ménorragies, les spanioménorrhées, et l'altération de l'état général ont été notées chez une patiente, soit 3,84%.

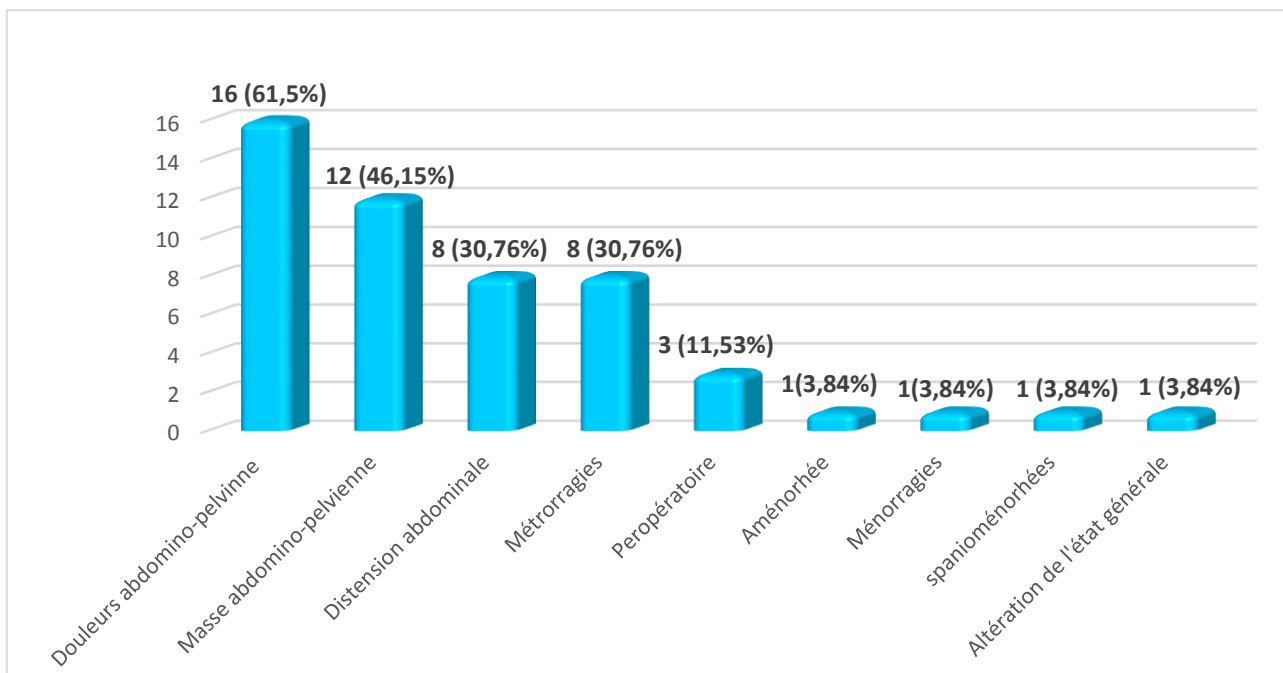


Figure 9 : répartition des malades en fonction des circonstances de découverte.

b. Tumeur de la granulosa juvénile :

La forme juvénile s'est révélée chez notre patiente par une masse abdominale associée à des douleurs abdomino-pelviennes.

2. Examen clinique :* **L'indice de performance OMS :**

L'indice de performance OMS, de l'ensemble des patientes à l'admission, variait entre 0 et 1, 7 patients se sont présentés avec un indice de performance de 0 (soit 26,92%), et 19 avec un indice de 1 (soit 73,07%).

L'examen clinique de nos patientes a objectivé les signes physiques résumés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Les signes physiques retrouvés chez nos patientes.

	LE SIGNE PHYSIQUE	L'EFFECTIF	LE POURCENTAGE
LE SYNDROME TUMORAL	Masse abdomino-pelvienne	17	65,38%
	Ascite	1	3,84%
	Utérus augmenté de taille	1	3,84%
	Prolapsus génital	1	3,84%
LE SYNDROME ENDOCRINIEN	Hirsutisme	1	3,84%
	HTA	1	3,84%

La taille de la masse palpée a été précisée chez trois patientes qui était de 24 cm, de 20cm, et de 8 cm, deux autres patientes avaient des masses jusqu'à l'ombilic, et une patiente avait une masse à 2 travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

La forme juvénile s'est présentée à l'examen clinique par une masse de 24 cm.

III. Diagnostic paraclinique :

1. Imagerie :

L'échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez 23 des patientes.

17 patientes ont bénéficié d'une tomodensitométrie abdomino-pelvienne.

5 patientes ont bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique.

25 patientes ont bénéficié d'une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

La radiographie thoracique a été réalisée chez toutes les patientes.

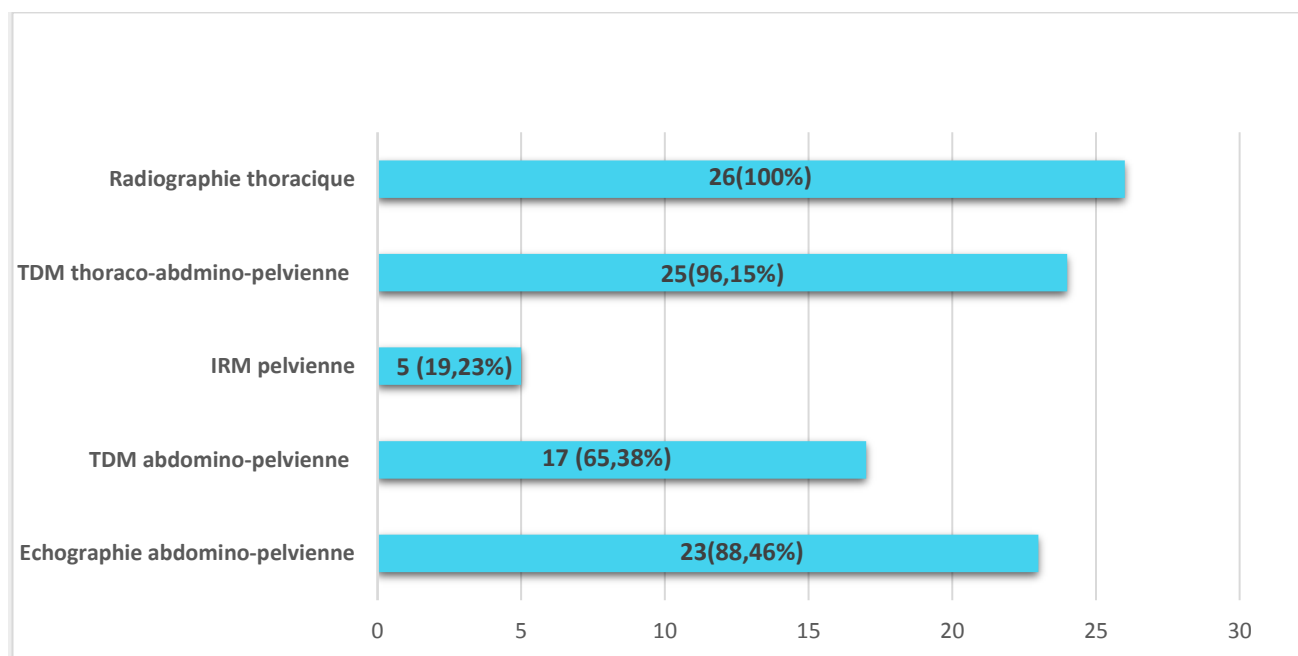


Figure 10: Répartition des patientes en fonction de l'examen radiologique réalisé.

a. Echographie abdomino-pelvienne :

La taille tumorale a été précisée chez 10 patientes, avec une moyenne de 14.12 cm, variable entre 7,3 cm et 30 cm.

Tableau 2 : Les critères de malignités retrouvées chez nos patientes à l'échographie.

CRITERE DE MALIGNITE A L'ECHOGRAPHIE	Nombre de patientes
Paroi épaissie	1
Multiloculaire	4
Cloisons prenant le doppler	3
Epanchement péritonéale	2

b. TDM et l'IRM :

Un aspect suspect de malignité a été retrouvé chez 7 patientes.

Tableau 3 : Les critères de malignités retrouvées chez nos patientes à la TDM et à l'IRM.

CRITERE DE MALIGNITE A LA TDM ET A L'IRM	Nombre de patientes
Aspect hétérogène	3
Aspect solido-kystique	5
Caractère multi loculée	1
Présence de cloisons	1
Rehaussement après injection de produit de contraste	1

c. TDM TAP :

La TDM TAP a été réalisée chez 25 de nos patientes (soit 96,15%), elle a objectivé les métastases à distance chez 11 patientes soit 44%.

Tableau 4 : Les différentes localisations métastatiques au moment du diagnostic.

Site de métastase	Nombre de patientes	Pourcentage
Péritoine	6	54,54%
Pleuro-pulmonaire	5	45,45%
Hépatique	2	18,18%
Ganglionnaire	2	18,18%
Osseuse	1	9,09%

2. Marqueurs tumoraux :**Tableau 5 : Les marqueurs tumoraux dosés chez nos patientes.**

MARQUEURS TUMORAUX	NOMBRES DE PATIENTES	POUCENTAGE	RESULTATS	
			NEGATIF	POSITIF
Œstradiol	12	46,15%	12	0
Inhibine	9	34,61%	8	1
Hormone anti-mullérienne	2	7,69%	2	0
CA125	10	38,46%	10	0
aFP	6	23,07%	6	0
BHCG	4	15,38%	4	0

IV. Résultats anatomopathologiques :

1. Répartition des patientes en fonction du type histologique :

Tableau 6 : Répartition des patientes en fonction du type histologique.

TYPE HISTOLOGIQUE	EFFECTIF	POURCENTAGE
Tumeur de la granulosa adulte	25	96,15%
Tumeur de la granulosa juvénile	1	3,84%

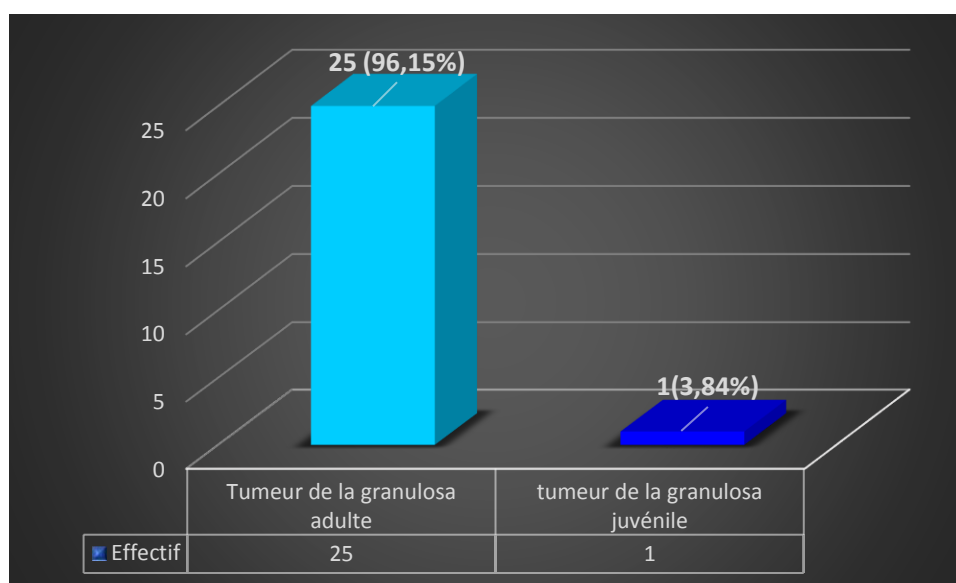


Figure 11 : Répartition des patientes en fonction du type histologique.

2. Répartition des patientes en fonction de la localisation de la tumeur :

Tableau 7 : Répartition des patientes en fonction du côté de la tumeur.

OVAIRE	NOMBRE DE PATIENTES	POURCENTAGE
Droit	18	69,23%
Gauche	8	30,76%
Bilatérale	0	0%

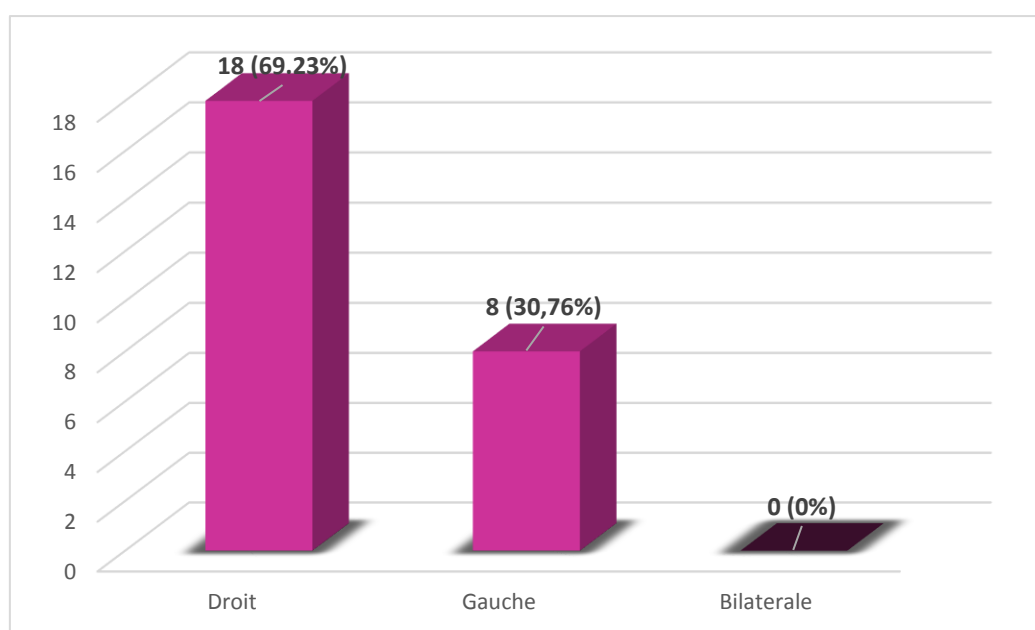


Figure 12 : Répartition des patientes en fonction du côté de la tumeur.

3. Taille tumorale :

Le diamètre moyen était de 13,77cm, avec des extrêmes allant de 3 à 28 cm.

Tableau 8 : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale.

TAILLE DE LA TUMEUR	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
≤5cm	5	19,23%
5cm-10cm	6	23,07%
≥ 10cm	15	57,69%

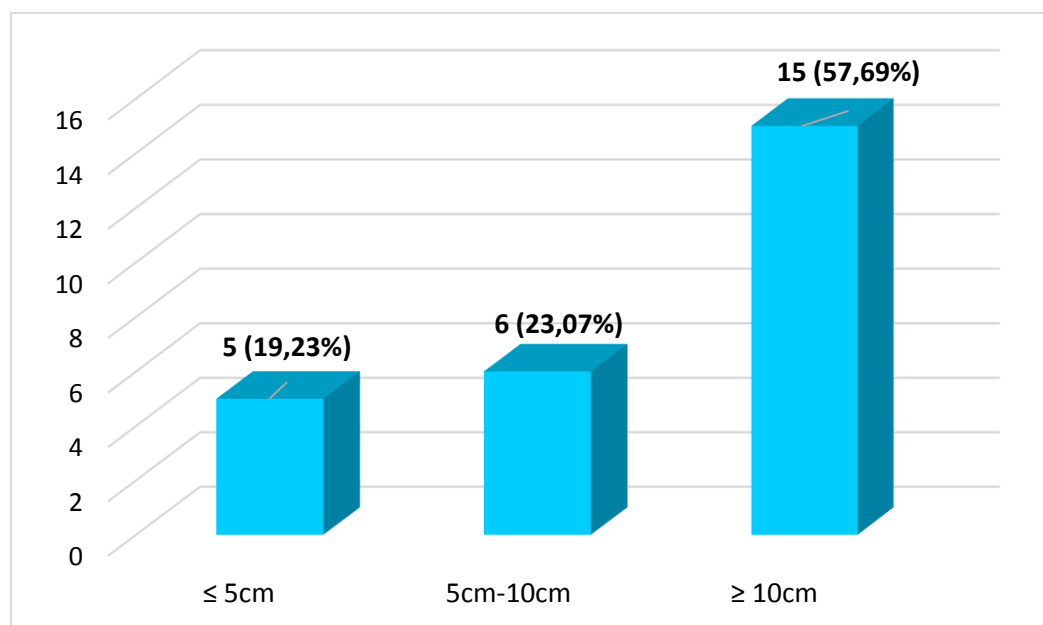


Figure13 : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale.

4. Examen extemporané :

L'examen extemporané a été réalisé chez 3 patientes, revenant en faveur d'une tumeur de la granulosa adulte.

5. Prélèvement du liquide péritonéal, des gouttières pariéto-coliques, de l'épiploon, et biopsie de l'ovaire :

18 de nos patientes ont bénéficié de ces prélèvements :

- Les prélèvements du liquide péritonéal ont montré l'absence de cellules atypiques chez 16 patientes, et un liquide inflammatoire chez 2 patientes.
- Toutes les biopsies des gouttières pariéto-coliques ont montré l'absence de cellules atypiques.
- Une seule biopsie de l'épiploon a montré un nodule tumoral microscopique.

Tableau 9 : les différents prélèvements effectués chez nos patientes.

TYPE DE PLELEVEMENT	EFFECTIF	RESULTATS	
		NORMAL	ANORMAL
Prélèvements du liquide péritonéal	18	15	3 (un liquide hémorragique et 2 liquides inflammatoires)
Biopsies des gouttières pariéto-coliques	18	18	0
Biopsie de l'épiploon	18	17	1 (un nodule tumoral microscopique)
Biopsie de l'ovaire controlatéral	1	1	0

6. Aspects architecturaux :

L'aspect architectural a été décrit chez 23 patientes, soit 88,46%.

Tableau 10 : Aspects architecturaux.

	Micro folliculaire	Diffus	Polymorphe	Micro et macro folliculaire	Micro folliculaire et trabéculaire	Micro folliculaire et diffus
Effectif	6	5	3	4	3	2
%	26,08%	21,73%	13,04%	17,39%	13,04%	8,69%

7. L'immunohistochimie :

L'étude immunohistochimique a été réalisée chez 12 de nos patientes soit 46,15%.

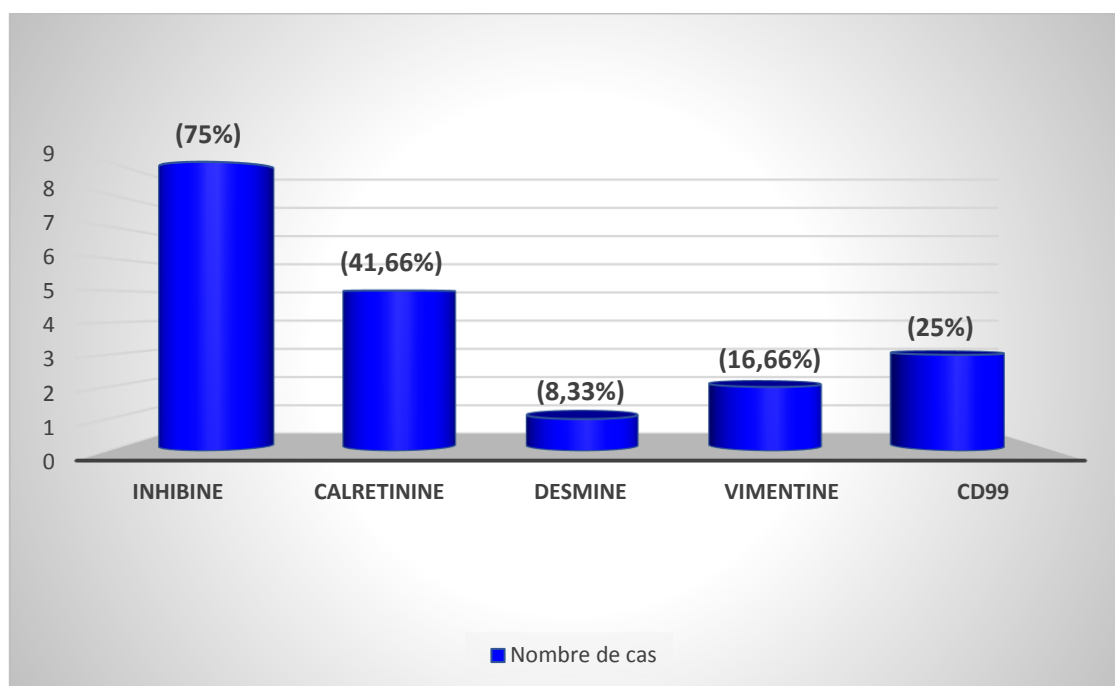


Figure 14 : Marqueurs exprimés par les cellules des TGO dans l'étude immunohistochimique.

8. Répartition des patientes en fonction du stade FIGO de la tumeur :

Tableau 11 : Répartition des patientes en fonction du stade FIGO.

STADE DE LA TUMEUR	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
Ia	10	38,46%
Ic	5	19,23%
IIIa	1	3,84%
IIIb	1	3,84%
IIIc	1	3,84%
IV	8	30,76%

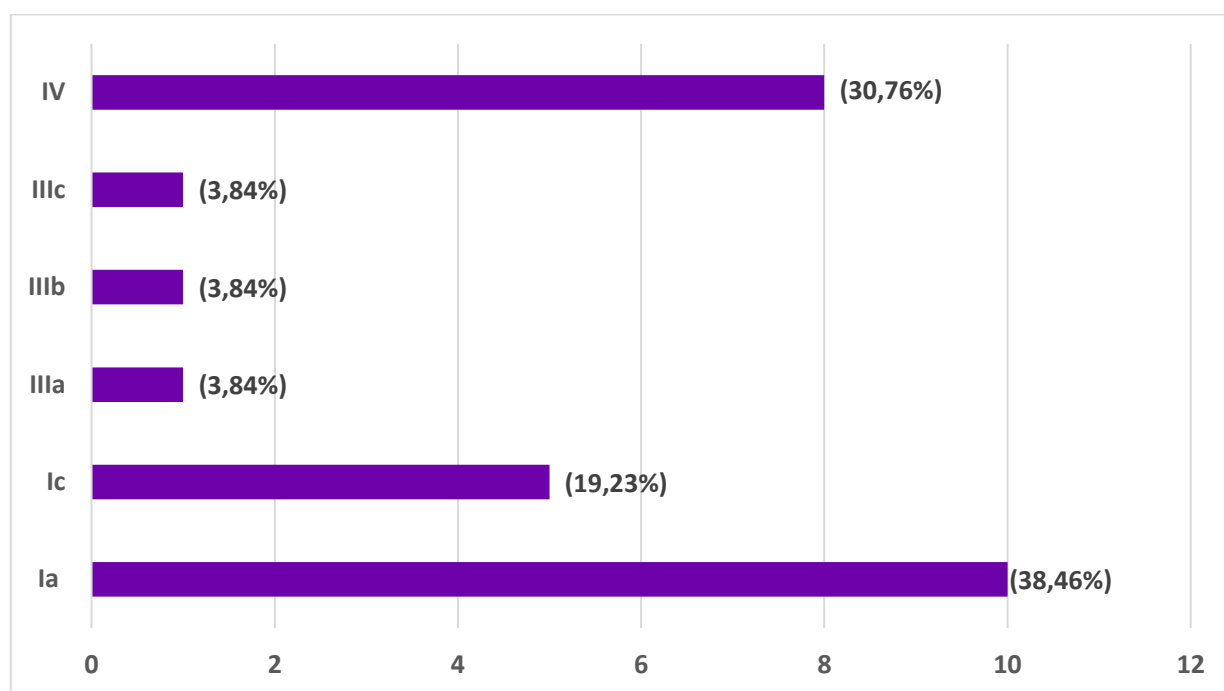


Figure 15 : Répartition des patientes en fonction du stade tumoral.

9. Association à une pathologie de l'endomètre :

L'endomètre a été exploré chez 14 patientes soit 54%, montrant la présence de :

- Polype glandulaire sans atypie chez 4 patientes, soit 28,54%.
- Léiomyome cellulaire chez 2 patientes, soit 14,28%.
- Hyperplasie de l'endomètre sans atypie chez 2 patientes, soit 14,28%.
- L'exploration est revenue sans anomalies chez 6 patientes, soit 42,85%.

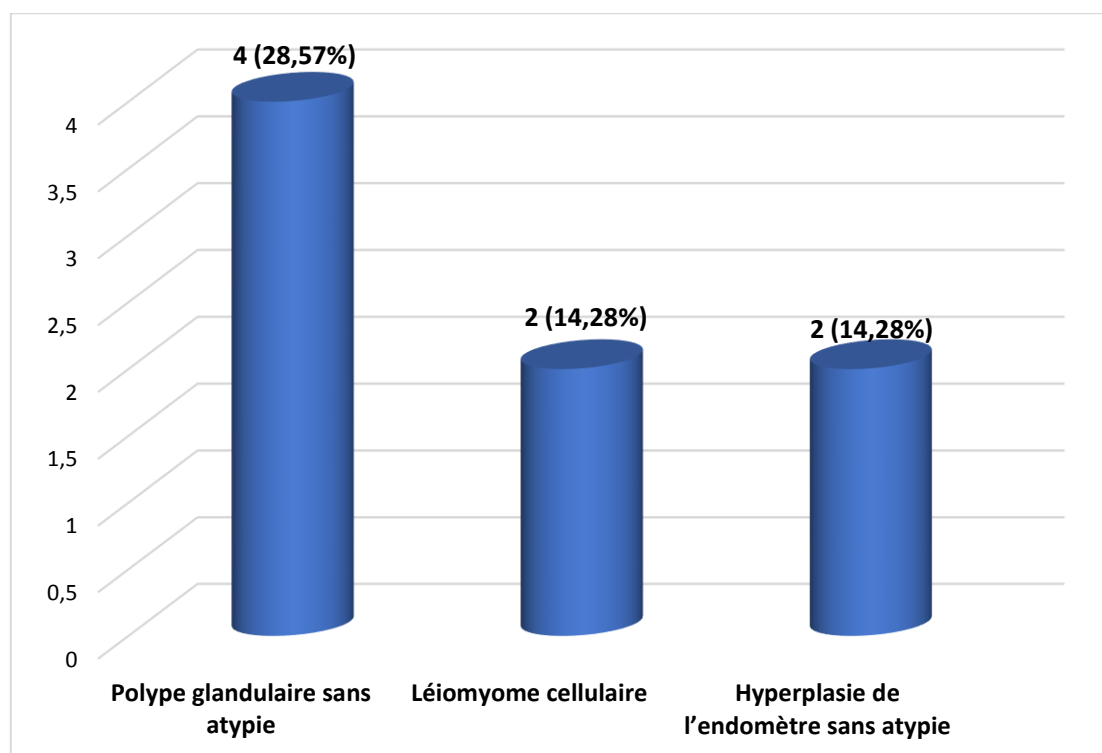


Figure 16 : Répartition des patientes en fonction des pathologies de l'endomètre retrouvé.

V. Données thérapeutiques :

1. Chirurgie :

Tableau 12 : Répartition des patientes en fonction de la chirurgie adoptée.

TYPE DE CHIRURGIE		NOMBRE DE PATIENTES	POURCENTAGE
Chirurgie conservatrice		7	28%
Chirurgie radicale	D'emblée	9	36%
	Totalisation après chirurgie conservatrice	5	20%
Cytoréduction		4	16%
Pas de chirurgie		1 (patiente non opérable)	3,84%

1.1. La chirurgie conservatrice :

7 patientes ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice (ovariectomie ou annexectomie unilatérale) :

- Ovariectomie + biopsies multiples chez 2 patientes.
- Annexectomie unilatérale + biopsies multiples chez 5 patientes.

1.2. La chirurgie radicale :

14 patientes ont bénéficié d'une chirurgie radicale :

5 patientes ont bénéficié d'une totalisation après traitement conservateur.

- Le traitement chirurgical a consisté en une hystérectomie totale + annexectomie bilatérale + omentectomie infracolique + biopsie des gouttières pariéto-coliques droite et gauche.

- 1 patiente a bénéficié d'une hystérectomie totale avec annexectomie droite et salpingectomie gauche (annexectomie gauche non réalisée car présence d'adhérences).

1.3. La cytoréduction :

La cytoréduction a été réalisée chez 4 patientes avec stade avancé :

- 1 patiente avait une énorme masse ovarienne gauche avec infiltration du colon descendant.
- 1 patiente avait une masse ovarienne droite infiltrant l'appendice et le colon ascendant.
- 2 patientes avaient de multiples adhérences, avec difficultés opératoires.

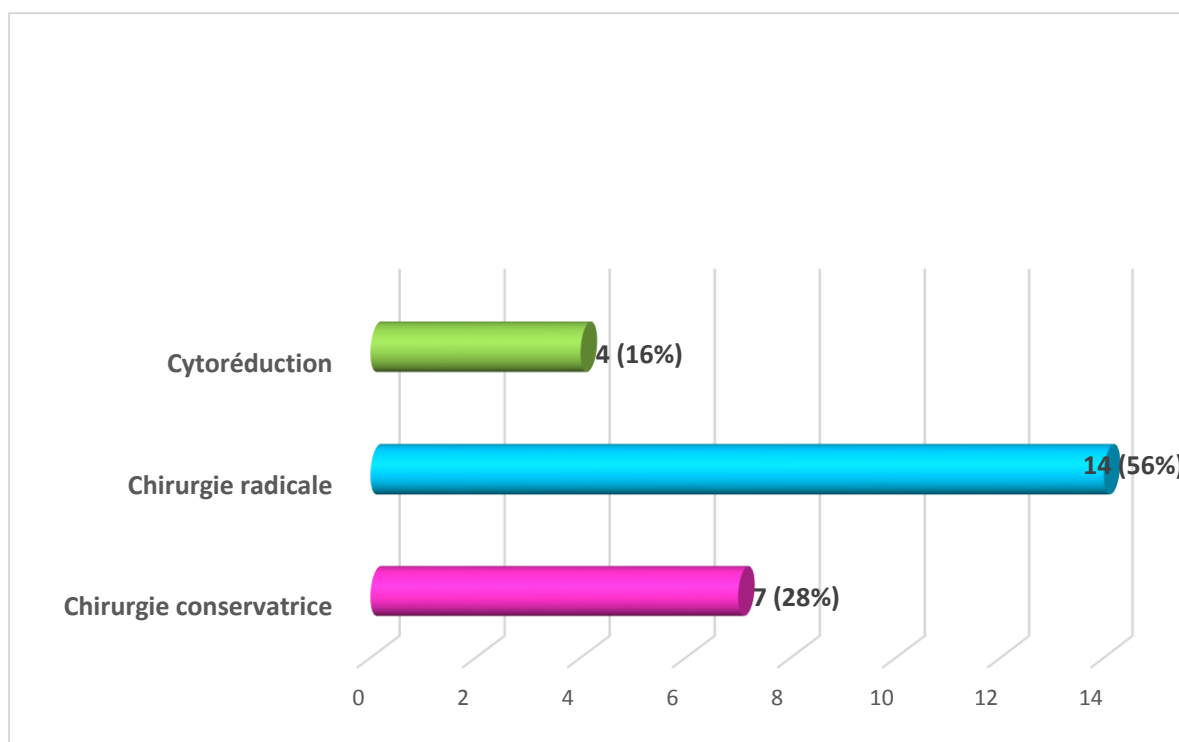


Figure 17 : Répartition des patientes en fonction du type de la chirurgie.

1.4. Le curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 3 patientes soit 11,53% (Adénopathie radiologiquement suspecte), dont l'étude anatomopathologique était négative chez 2 patientes, et en faveur d'une adénite tuberculeuse chez l'autre patiente (un traitement anti bacillaire a été instauré).

2. Chimiothérapie :

16 patientes ont reçu une chimiothérapie soit 61,53%, (pour la patiente qui était non opérable, une chimiothérapie palliative à base de 4 cures de BEP avec des soins de support ont été instaurés).

Le bilan pré thérapeutique a été réalisé chez toutes les patientes candidates à la chimiothérapie, consiste en la réalisation d' NFS, fonction rénale, fonction hépatique, exploration fonctionnelle respiratoire avant la bléomycine.

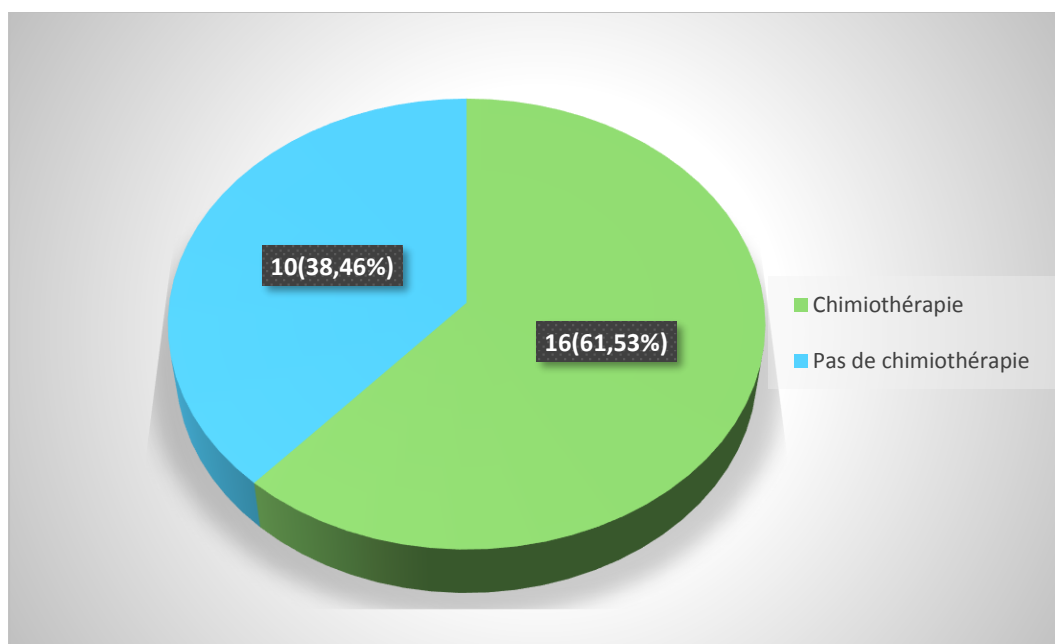


Figure 18: Répartition des patientes en fonction de la chimiothérapie.

Tableau 13 : Répartition des patientes en fonction du stade FIGO, de la chimiothérapie, et du protocole reçu.

STADES COMBINES	NOMBRE DE PATIENTES	NOMBRE DE PATIENTES AYANT RECU UNE CHIMIOThERAPIE (%)	PROTOCOLES	
			BEP	Carbo+Pacli
Ia	10	0	0	0
Ic	5	5 (100%)	3	2
III	3	3 (100%)	1	2
IV	8	8 (100%)	6	2

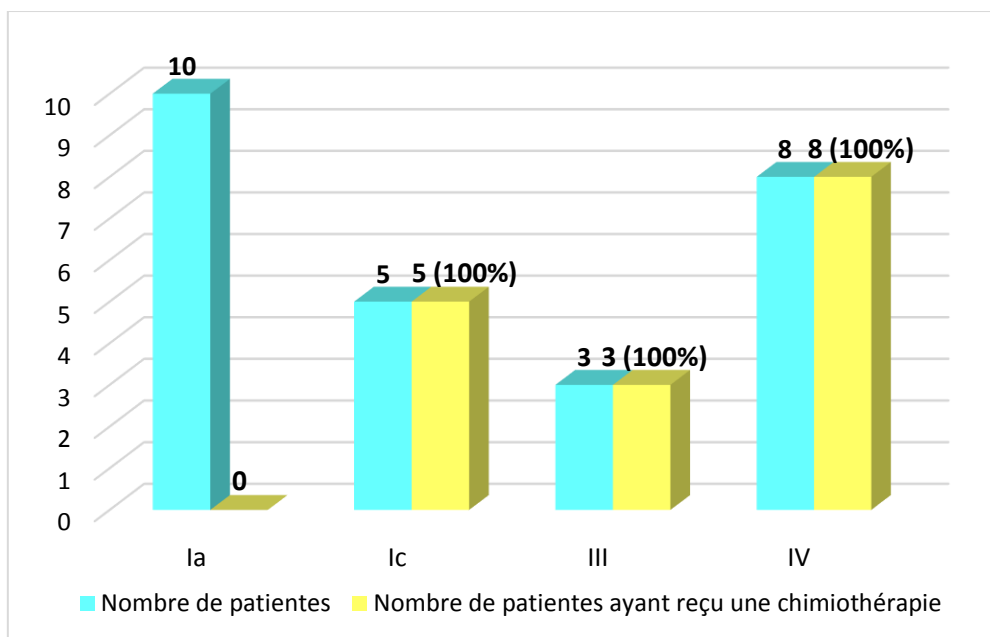


Figure 19 : Répartition des patientes en fonction des stades FIGO et de la prise de chimiothérapie.

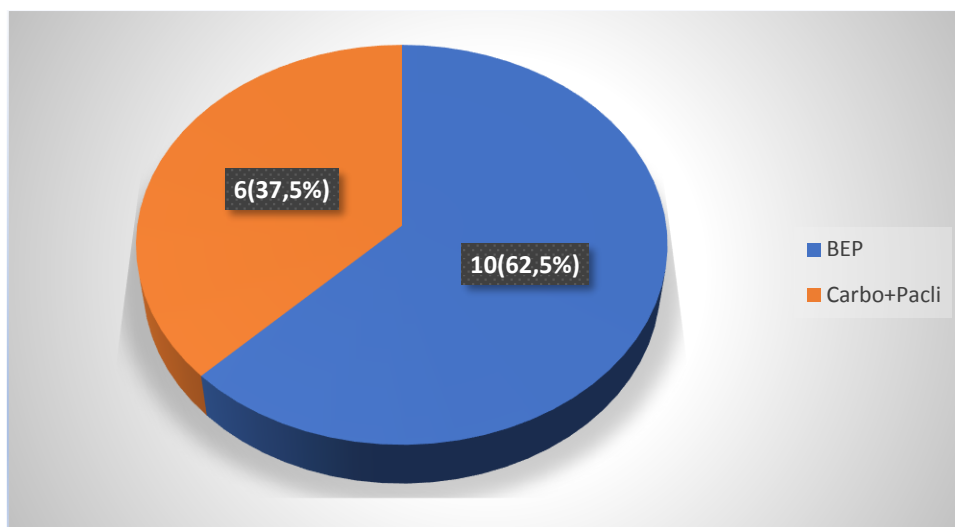


Figure 20 : Répartition des patientes en fonction des protocoles de la chimiothérapie.

* **Protocole BEP :**

Cisplatine : 20mg/m² de J1 à J5. J1=j21

Etoposide : 100mg/m² de J1 à J5. J1=j21

Bléomycine : 30mg/m² J1, J8, J15. J1=j21

* **Protocole carboplatine+paclitaxel :**

Carboplatine : AUC5 J1, J21.

Paclitaxel: 175mg/m² J1, J21.

Le nombre de cures médian reçus est de 3 avec des extrêmes de 9 à 2.

3. Toxicité de la chimiothérapie :

6 de nos patientes ont eu une toxicité liée à la chimiothérapie, soit 37,5%.

Tableau 14 : Toxicité de la chimiothérapie.

Type de toxicité		Nombre de patientes	Pourcentage
Hématologique	Neutropénie fébrile	2	12,5%
	Pancytopénie	1	6,25%
Digestive	Diarrhée	3	18,75%
	Mucite	3	18,75%
	Vomissements	1	6,25%
Asthénie		2	12,5%

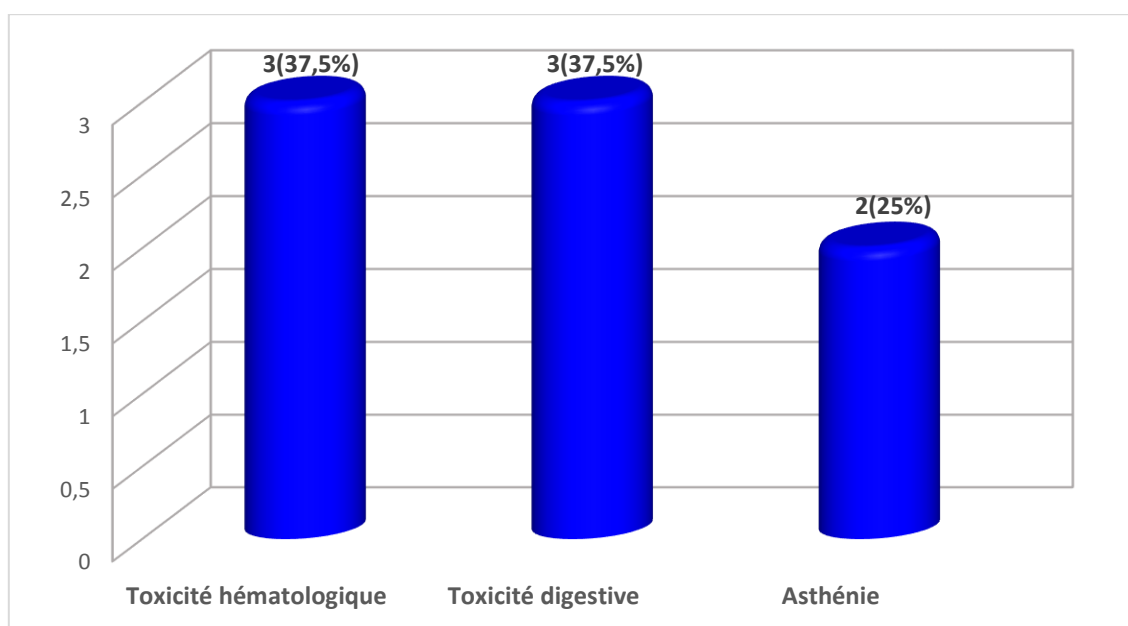


Figure 21 : Répartition des patientes en fonction de la toxicité de la chimiothérapie.

4. Radiothérapie :

1 patiente a bénéficié de radiothérapie pour métastases osseuses, a visée antalgique.

VI. Survie et évolution :

1. Evolution :

La médiane de suivi était de 45mois, avec des extrêmes allant de 5 à 84mois. Les moyens de surveillance était l'examen clinique, les marqueurs tumoraux, et l'imagerie (TDM TAP).

Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Résultats de l'évolution de nos patientes.

Evolution	Nombre de patients	Pourcentage
Vivant	17	65,38 %
Progression	2	7,69%
Rechute	3	11,53%
Perdues de vue	2	7,69 %
Décès	7	26,92%

3 patientes ont présenté une rechute, soit 11,53%, après un délai moyen de 47,66 mois.

Tableau 16 : Description des caractères thérapeutiques des patientes présentant une rechute.

Age	Stade initial	Traitement initial	Site de rechute	La survie sans rechute	Le traitement instauré	Evolution
50ans	Ic	Chirurgie radicale + chimiothérapie à base de 3 cures de BEP.	Le péritoine + métastases pulmonaires.	54mois	Chirurgie de cytoréduction + Chimiothérapie à base de 3 cures carbo+pacli.	Perdue de vue
47ans	Ic	Chirurgie radicale + chimiothérapie à base de 3 cures de BEP.	Le péritoine + métastases hépatiques et spléniques.	72mois	Omentectomie + Chimiothérapie à base de 5 cures de carbo+pacli.	Vivante
32ans	Ic	Chirurgie conservatrice+ Chimiothérapie à base de 4 cures de BEP.	Métastases pulmonaires	17mois	Surveillance	-Stabilité -Patiente vivante.

Tableau 17 : Description des caractères thérapeutiques des patientes présentant une progression.

Age	Stade initial	Traitement initial	Site de progression	Survie sans progression	Le traitement instauré	Evolution
67ans	IV	Omentectomie+ chimiothérapie à base de 4 cures de BEP.	Progression des métastases osseuses (sacrum).	10mois	Chimiothérapie de rattrapage à base de 2 cures de VeIP.	Décès
59ans	IV	Chirurgie conservatrice + Chimiothérapie à base de 9 cures de carbo+pacli.	Progression des métastases péritonéales.	9mois	Chimiothérapie à base de 2 cures de carbo+pacli.	Décès

* Le protocole VeIP :

Cisplatine : 20mg/m²/j de J1 à J5.

Vinblastine : 0,11 mg/kg de J1 à J2.

Ifosfamide : 1,2g/m²/j de J1 à j5.

2. Survie :

- ✓ Le recul est d'une médiane de 57 mois, avec des extrêmes allant de 8 à 108 mois.
- ✓ Pour tout stade confondu : La médiane de survie globale est de 21 mois, avec des extrêmes allant de 5 à 84 mois.
- ✓ Pour les stades avancés : La médiane de survie sans progression était de 9 mois, avec des extrêmes allant de 5 à 45 mois.
- ✓ Pour les stades localisés : La médiane de survie sans rechute est de 25 mois, avec des extrêmes allant de 5 à 84mois.

VII. Facteurs pronostiques :

L'analyse uni-variée des facteurs pronostiques, une association statistiquement significative entre le stade FIGO et la survie globale a été notée, avec une meilleure survie des patientes ayant le stade I-II. Cependant, aucun de ces facteurs n'a présenté une association significative avec la survie sans progression.

Tableau 18 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie globale

Facteurs lié aux patientes		N	P
Age (an)	<50	12	0.1696
	>=50	14	
Facteurs liés à la tumeur		N	P
Taille tumorale(cm)	<10	11	0.6126
	>=10	15	
Stade FIGO	I-II	15	0.002
	III-IV	11	
Facteurs liés au traitement		N	P
Type de chirurgie	Radicale	14	0.2474
	Conservatrice	7	
Chimiothérapie	Oui	16	0.0532
	Non	10	
Protocoles	BEP	10	1
	Carbo+pacli	6	
Nombres de cures	<4	10	0.1181
	>=4	6	

Tableau 19 : Corrélation des facteurs pronostiques à la survie sans progression

Facteur lié aux patientes		N	P
Age (an)	<50	12	1
	>=50	14	
Facteurs liés à la tumeur		N	P
Taille tumorale(cm)	<10	11	0.0527
	>=10	15	
Stade FIGO	I-II	15	1
	III-IV	11	
Facteurs liés au traitement		N	P
Type de chirurgie	Radicale	14	0.5743
	Conservatrice	7	
Chimiothérapie	Oui	16	0.6169
	Non	10	
Protocoles	BEP	10	1
	Carbo+pacli	6	
Nombres de cures	<4	10	1
	>=4	6	

DISCUSSION

I. Définition :

Les tumeurs de la granulosa font partie du groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma ovarien.

Elles représentent 0,6–3% de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5% des tumeurs malignes. [3]

Elles se développent à partir des cellules granulomatoses et thécales. Elles sont subdivisées en tumeurs adultes (95 %) et juvéniles. Bien que ce soit la principale tumeur ovarienne hormono sécrétante pouvant entraîner des signes d'hyperœstrogénie clinique variable en fonction de l'âge : puberté précoce, irrégularité menstruelle et métrorragies.

[4]

II. Epidémiologie :

1. Fréquence :

Les tumeurs de la Granulosa sont des néoplasies ovariens rares. Elles appartiennent au groupe des tumeurs du mésenchyme et du cordon sexuel, et représentent plus de 70 % des tumeurs malignes de ce groupe [13] et 5 % des cancers de l'ovaire [1]. L'incidence de cette tumeur était estimée par Lauszus [14] à 1,3/an/100 000 femmes.

Les formes adultes sont plus fréquentes, représentant 95 % des cas ; elles surviennent en période péri et post-ménopausique avec un pic de fréquence autour de 50 à 55 ans [14, 15,16].

La forme juvénile est beaucoup plus rare représentant 5 % de ces tumeurs, elle survient chez des femmes jeunes âgées de moins de 30 ans ou en période pré pubertaire [15, 17].

Les résultats de notre étude concordent avec celle de la littérature, en montrant une fréquence beaucoup plus importante de la forme adulte, par rapport à la forme juvénile.

2. Âge :

La moyenne d'âge dans les séries étrangères varie entre 43 à 49,6 ans, ce qui raccorde avec la moyenne d'âge dans notre série qui est de 49,8 ans.

Tableau 20 : l'âge moyen de la survenue de la TGO dans la littérature

Auteur	Pays	Période d'étude	Nombre de cas	Age moyen (an)
BOYCE [18]	USA	1988-2008	72	43 (21-58)
REBSTOCK [19]	France	1995-2012	17	49(3-81)
ADHIKARI [20]	Népal	2008-2011	6	49,6(19-80)
ELLOUZE [21]	Tunisie	1994-2003	15	45(20-70)
Notre série	Maroc	2010-2018	26	49,8(16-71)

2.1. Tumeur de la granulosa adulte :

La forme adulte la plus fréquente survient généralement après l'Age de 30ans et dans 70 % des cas après la ménopause avec un pic de fréquence autour de 50 à 55 ans [15] [21] [22] [23], ce qui raccorde avec nos résultats dont le pic de fréquence se situe entre 50 et 60ans.

2.2. Tumeur de la granulosa juvénile :

La forme juvénile des TGO est diagnostiquée chez des patientes de moins de 20ans dans 80% des cas et moins de dix ans dans 50 % des cas, ce qui justifie son appellation. [26]

L'Age moyen du diagnostic des TGJ est bimodal et survient le plus souvent de 8 à 9 ans et 13 à 17 ans. [24] [25] [26]

Les TGJ peuvent exceptionnellement survenir au sein de testicule de nouveau-né (trois cas dans la série de KALFA), mais n'ont jamais été rapportées chez des hommes adultes. [26]

3. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer de l'ovaire, y compris les TGO, sont principalement d'ordre gynécologique et obstétrical. Toute situation qui diminue l'ovulation est protectrice [27].

3.1. Statut hormonal :

Le statut hormonal a été étudié dans la plupart des séries, mais les résultats restent variables.

Notre étude montre une prédominance des TGO chez les patientes ménopausées, ce qui concorde avec les séries de SEHOULI [25], et de SHARONY [33], et discorde avec celles d'ELLOUZE [21] et LI [29].

Tableau 21 : le statut hormonal des patientes atteintes de TGO.

Auteur	% des femmes en pré-ménopause	% des femmes en post-ménopause
ELLOUZE [21]	67%	33%
LI [29]	69,6%	30,8%
SHARONY [33]	41%	59%
SEHOULI [25]	44,6%	55,4%
Notre série	38%	62%

Dans l'étude de KALFA et al [26] portant sur les tumeurs juvéniles, l'âge moyen de survenue était de 7ans et demi (pré pubère).

Le rôle de la prise d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause est aussi incriminé [30]

3.2. Parité :

En général, la multiparité réduit le risque de 15 à 20%, tandis que la nulliparité et une première grossesse tardive augmentent le risque du cancer de l'ovaire [27].

En ce qui concerne les TGO, la multiparité semble représenter un facteur de risque, ce qui est prouvée dans toutes les séries et concorde avec nos résultats.

Tableau 22 : La parité des patientes atteintes de TGO dans la littérature

Auteur	Nulliparité (%)	Multiparité (%)
FOX [28]	38,05%	61,95%
Li et al [29]	13%	87%
UYGUN [32]	24%	76,9%
PIURA [31]	11,1%	88,9%
Notre série	19,23%	80,7%

3.3. Inducteurs de l'ovulation et contraceptifs oraux :

L'infertilité et la prise d'inducteurs de l'ovulation semblent présenter un facteur de risque des tumeurs de la granulosa.

Bats [27] rapporte dans son étude sur les cancers de l'ovaire un rôle défavorable de l'infertilité et de ses thérapeutiques médicales tout comme la prise d'un traitement hormonal substitutif après la ménopause.

Ellouze rapporte dans son étude sur une série de 16 que 3 patientes étaient sous inducteurs de l'ovulation. [21]

L'utilisation d'une contraception orale, combinant œstrogène et progestatif, réduit le risque de cancer de l'ovaire en général ; toutefois, l'effet protecteur de la pilule contraceptive n'est pas significatif lorsque les patientes sont comparées à la population générale [25].

Aucune de nos patientes n'a été sous contraceptifs oraux, ni inducteurs de l'ovulation.

3.4. Prédilection héréditaire :

Auparavant, aucune prédisposition héréditaire n'est retrouvée dans le cas des tumeurs de la granulosa [34]

Dernièrement, STEVENSA [35] a publié un cas familial de tumeur de la granulosa survenu chez la mère et chez la fille ; mais l'auteur a conclu à une probable coïncidence et non pas une transmission génétique.

La mutation p.C134W de l'exon 1 du gène FOXL2 est retrouvée dans 95 % des tumeurs de la granulosa adultes, et plus rarement (moins de 10 %), dans les tumeurs de la granulosa juvéniles. Elle n'est pas retrouvée dans les autres types de cancer de l'ovaire ni des autres organes. [36] [37]

3.5. Tamoxifène :

L'utilisation du tamoxifène a été associée à un risque accru de développer des tumeurs gynécologiques tel le carcinome endométrial. La constatation de son association avec les TGO, en rapport probablement avec ses effets oestrogéniques, a motivé un travail mené au service d'oncologie de Rabat [38].

L'aboutissement est que cette association est inhabituelle et que le tamoxifène ne présente aucun facteur de risque pour développer ce type de tumeur.

III. Diagnostic clinique :

1. Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte varient selon qu'il s'agisse de la forme adulte ou juvénile. Le syndrome tumoral et le syndrome endocrinien sont les circonstances majeures de découverte. [21]

1.1. Tumeurs de la granulosa adulte :

a. Syndrome tumoral :

Il est commun à toutes les tumeurs ovariennes.

✓ Douleurs abdomino-pelviennes :

Elles sont le motif de consultation le plus fréquent, elles peuvent être chroniques à type de pesanteur pelvienne, ou aiguë occasionnées par la rupture de la tumeur avec hémopéritoine dans 15% des cas ou secondaire à une torsion [40].

Dans notre série, les douleurs abdomino-pelviennes chroniques est le motif de consultation principal trouvé chez 61,5%, ce qui raccorde avec la série d'ELLOUZE [21], et discordes avec les séries de CHUA [39] et MANGILI [68].

✓ Masse / distension abdomino-pelviennes :

Les TGO se manifestent par un syndrome de distension abdominale, soit d'origine tumorale soit d'origine ascitique dont la constatation constitue le plus souvent une signification péjorative.

Dans la présente série, ce motif vient en deuxième ordre, après les douleurs abdomino-pelviennes, avec un pourcentage proche des autres séries.

b. Syndrome endocrinien :

Le syndrome endocrinien est essentiellement lié à l'hypersécrétion des œstrogènes. Les manifestations les plus fréquentes sont les troubles du cycle menstruel : Oligoménorrhée, aménorrhée secondaire associée de façon inhabituelle à

une glaire abondante et filante (4 à 16 % des séries), ou des ménométrorragies (40 à 60 % des séries). [41]

Ce syndrome est atténué pendant la grossesse. Après la ménopause, l'hyperoestrogénie est plus facile à diagnostiquer car il existe une trophicité anormale du vagin, une glaire abondante et filante, une augmentation du volume de l'utérus, une tension des seins associée à des ménométrorragies dans 75 à 77 % des cas. FOX [28] dans sa série a noté la prédominance des métrorragies en post ménopause, les ménorragies ou des troubles du cycle en pré ménopause.

En cas de sécrétion androgénique, les signes cliniques seront dominés par un hirsutisme, une raucité de la voix, une hypertrophie clitoridienne et une acné [38].

Dans notre série, le syndrome endocrinien a été dominé par les métrorragies, ce qui raccorde avec les séries de MANGILI [68], et CHUA [39], et discordes avec l'étude d'ELLOUZE [21], où on trouve une prédominance des autres troubles du cycle.

Tableau 23 : Circonstance de découverte des tumeurs de la granulosa de l'ovaire

Symptôme		Singapore CHUA [39]	Italie MANGILI [68]	Tunisie ELLOUZE [21]	Notre Série
Syndrome tumoral	Douleurs abdomino-pelviennes chroniques	36,8%	28,9%	56%	61,5%
	Distension/masse abdomino-pelvienne	26,3%	50,5%	19%	30,76%/46,1%
Syndrome endocrinien	Métrorragies	57,9%	18,2%	25%	30,76%
	Troubles du cycle menstruel	26,3%	7,5%	31%	11,52%

1.2. Tumeurs de la granulosa juvénile :

a. Syndrome tumoral :

D'après l'étude de Kalfa et Al [26], l'inconfort abdominal et la masse palpable dans la partie inférieure de l'abdomen peuvent révéler la maladie. C'est l'augmentation du volume de l'abdomen qui alerte l'enfant ou ses parents.

Cette masse peut être à l'origine de troubles fonctionnels par la compression des voies urinaires (douleurs lombaires, coliques néphrétiques, infections urinaires), de l'intestin (constipation, syndrome occlusif incomplet), voire une détresse respiratoire.

Dans 12.5 % des cas, le tableau clinique peut être aigu pseudo chirurgical et peut se compliquer d'une rupture intrapéritonéale ou d'une ischémie aiguë par une torsion de l'ovaire.

Une ascite est présente dans 10 % des cas dans la littérature [42], mais dans 60% des cas dans la série de Kalfa [26].

Dans notre série, la forme juvénile a été présentée par une masse avec douleurs abdomino-pelviennes chroniques.

b. Syndrome endocrinien :

Les symptômes endocriniens sont les plus fréquents selon Kalfa [26], cliniquement, selon une étude faite par Kdous et Al [30], il s'agit dans 70 % des cas d'un tableau d'hyperoestrogénie avec une pseudo puberté précoce iso sexuelle lorsqu'elle survient chez l'enfant impubère. Le terme « pseudo puberté » est justifié par l'absence d'ovulation et de corps jaune, contrairement à la puberté isosexuelle d'origine hypophysaire. Dans l'étude de FOX [28], il existe 2 cas de puberté précoce sur les 5 cas prépubères. Après la puberté, les tumeurs peuvent générer des irrégularités menstruelles, une aménorrhée secondaire, une galactorrhée et plus rarement des signes de virilisation [43].

c. Autres symptômes :

Une ascite est présente dans 10 % des cas dans la littérature [42], mais dans 60 % des cas dans la série de Kalfa [26], le liquide était citrin dans 17 cas et hémorragique dans 7 cas. La découverte peut aussi être fortuite au cours d'une cure d'une hernie inguinale ou devant des calcifications observées sur le cliché de l'abdomen sans préparation.

2. Données de l'examen physique :

L'examen physique repose sur l'inspection, la palpation, la percussion abdominale et les touchers pelviens. [34]

Il précise :

- Les caractéristiques de la masse : volume, consistance, rapport avec les organes de voisinage, sensibilité, mobilité. On note souvent une distension abdominale qui peut être due au développement abdomino-pelvien de la masse tumorale elle-même ou due à l'ascite dont la matité est nette dans les flancs et concave vers le haut. [44]
- L'existence d'un sillon entre la masse et l'utérus au toucher vaginal, la mobilisation.
- Le toucher rectal évalue les rapports de la masse avec le rectum, son enclavement éventuel dans le cul-de-sac de Douglas.
- L'existence de nodules de carcinose péritonéale.
- On recherche également un ganglion de Troisier, une hépatomégalie métastatique et des signes cliniques en faveur d'hyper androgénie ou d'hyper œstrogénie.
- L'examen sous spéculum élimine la présence d'une lésion cervicale, de leucorrhées et des métrorragies

- L'évaluation de l'état général de la patiente est importante. [34]

Dans les stades précoces, il s'agit d'une masse latéro-utérine uni ou bilatérale, perçue à travers le cul-de-sac vaginal. Elle est bien limitée, arrondie, rénitente, séparée de l'utérus par un sillon et peut être mobilisée indépendamment sans faire bouger l'utérus. [34]

Aux stades avancés, il existe une prolifération tumorale qui envahit progressivement le petit bassin, fixant la tumeur à l'utérus et colonisant le cul-de sac de Douglas. Les touchers pelviens perçoivent le pôle inférieur de ce bloc tumoral qui comble le pelvis plus qu'il ne l'infiltré. [34]

Dans notre série, l'examen clinique a objectivé plusieurs signes dominés par la présence d'une masse abdomino-pelvienne, ce qui concorde avec la littérature.

Tableau 24 : les signes cliniques des tumeurs de la granulosa de l'ovaire.

	LE SIGNE PHYSIQUE	CHUA [39]	MANGILI [68]	ELLOUZE [21]	Notre série
LE SYNDROME TUMORAL	Masse abdomino-pelvienne	73,68%	45,5%	75%	65,38%
	Ascite	10,52%	5,2%	-	3,84%
	Utérus augmenté de taille	-	-	-	3,84%
	Prolapsus génital	-	-	6,25%	3,84%
LE SYNDROME ENDOCRINIEN	Hirsutisme	-	3%	-	3,84%
	HTA	-	-	-	3,84%

3. Associations particulières :

Plusieurs associations avec des pathologies plus générales ont été rapportées. Elles conditionnent la conduite thérapeutique et le pronostic. Elles doivent, par conséquent, être recherchées systématiquement.

3.1. Pathologies de l'endomètre :

Plusieurs études, dont la présente, ont prouvé l'association de TGO avec des pathologies de l'endomètre, cette association est estimée de 4 à 30 % des cas pour l'hyperplasie, et de 5 à 35 % des cas pour l'adénocarcinome [21], et de 3 à 10% pour le carcinome endométrioïde [48]. Ce qui indique la réalisation d'une biopsie de l'endomètre devant des métrorragies associées à une tumeur ovarienne œstrogénosécrétante. [21]

Tableau 25 : L'association à des pathologies de l'endomètre.

Pathologie de l'endomètre	Singapore CHUA [39]	Croatie BABANOVIC [48]	Tunisie ELLOUZE [21]	Notre série
Polype glandulaire	-	-	12,5%	28,54%
Hyperplasie sans atypie	26,31%	39%	25%	14,28%
Adénocarcinome	-	-	6,25%	-
Carcinome	-	3%	-	-
Endomètre normal	26,3%	49%	18,75%	42,85%

3.2. Syndrome de Demons-Meigs :

C'est une entité anatomoclinique rare, caractérisée par l'association d'un épanchement péritonéal et/ou pleural et une tumeur ovarienne, initialement limitée au

fibrome ovarien et actuellement étendu à toutes les tumeurs ovariennes bénignes, voire malignes.

Son incidence chez les patientes porteuses d'une tumeur de la granulosa est évaluée entre 4% et 5% [50].

3.3. Syndrome de Maffucci et Maladie d'Ollier :

La maladie d'Ollier, appelée encore chondromatose disséminée, c'est une maladie constitutionnelle, non héréditaire, rare, caractérisée par le développement de multiples chondromes à l'intérieur de l'os. La présence d'hémangiomes associés à la chondromatose est connue sous le nom de syndrome de Maffucci ou angiochondromatose. C'est une dysplasie mésodermique d'où son association non exceptionnellement à des tumeurs de l'ovaire de type granulosa juvénile. [26] [51] [52] [53]

3.4. Association avec la grossesse :

L'association de la grossesse avec les cancers invasifs et les tumeurs borderline de l'ovaire est rare [54]. Elle pose un problème diagnostique et thérapeutique.

3.5. Chez l'enfant :

Dans la série de Kalfa [26], on a constaté une accélération de la vitesse de croissance staturale (avec un poids supérieur à 2 D.S. dans 12 cas d'une série de 40) chez les enfants qui portent une TGO juvénile. Une avance de l'âge osseux peut aussi apparaître (24 % des cas de la même série), le plus souvent modérée.

Les autres pathologies associées sont des anomalies dysplasiques (microcéphalie, asymétrie faciale, syndrome de Potter) et trois cas de caryotypes anormaux avec une ambiguïté sexuelle sont décrits [26].

IV. Diagnostic paraclinique :

1. Imagerie :

1.1. Echographie :

L'échographie abdomino-pelvienne et endovaginale est l'examen radiologique de première intention à effectuer devant toute tumeur ovarienne [27]. Elle permet de confirmer la nature organique d'une lésion et de s'orienter vers sa nature bénigne ou non. [55]

Elle permet de localiser et de préciser le volume et le contenu solide et/ou kystique de la tumeur. Elle donne des arguments évocateurs de malignité, parmi lesquels le diamètre de la lésion et la composante solide, la présence d'ascites, l'irrégularité de la paroi interne du kyste et enfin la richesse de la vascularisation [56]. Elle permet également d'apprécier l'ovaire controlatéral, de rechercher une carcinose péritonéale [27], de mesurer l'hypertrophie de l'endomètre [56], et de rechercher une atteinte hépatique [27].

Elle met en évidence de grosses masses multiloculaires solides avec un grand nombre de lobules ou de tumeurs solides avec une échogénicité hétérogène dans le tissu solide. [27]

Elles s'accompagnent d'un état hyperoestrogénie se traduisant par un épaissement de l'endomètre (hyperplasie avec possibilité d'atypies endométriales) qui doit orienter vers ce type de tumeur. [27]

Dans notre série, L'échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez 23 des patientes, avec des résultats identiques à celle de la littérature.



Figure 22 : Echographie pelvienne d'une patiente de notre série, montrant une masse latéro-utérine droite avec cloison et bourgeon intra kystique mesurant 8.2*4,8cm(CHU Hassan II Fès).



Figure 23 : il s'agit d'une image hétérogène dite à composante solido-kystique avec présence de cloisons multiples et bourgeons (CHU Hassan II Fès).

1.2. Tomodensitométrie :

L'échographie est clairement insuffisante pour faire le bilan d'extension d'un cancer de l'ovaire avec une faible sensibilité dans la détection des atteintes péritonéales, ganglionnaires ou parenchymateuses et hautement opérateur dépendant. Actuellement, l'examen de référence est la TDM abdomino-pelvienne [57] [58]

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 hypodenses [58]

Le scanner permet une exploration de la cavité abdominale en analysant l'extension locorégionale de la tumeur, il recherchera des lésions plus petites dans l'ovaire controlatéral, d'éventuelles lésions métastatiques et des lésions péritonéales. [58]

La présence d'ascites ou de métastases viscérale évoque plutôt une tumeur épithéliale. Dans les stades avancés des tumeurs de la granulosa, on peut retrouver une carcinose péritonéale [58].

Dans notre étude, la TDM abdomino-pelvienne a été réalisée chez 17 patientes.



Figure 24 : volumineuse masse pelvienne solido-kystique mesurant 102/160/180 mm évoquant un processus tumoral ovarien (CHU Hassan II Fès).



Figure 25 : masse pelvienne à double composante kystique majoritaire avec des bourgeons tissulaires endo kystique rehaussée après contraste cette masse mesure 17*22*12cm. (CHU Hassan II Fès).



Figure 26: masse latéro utérine droite mesurant 10/8.5/12cm rehaussée de façon hétérogène après injection intraveineuse de produit de contraste (CHU Hassan II Fès)



Figure 27 : grande masse tissulaire abdomino–pelvienne contenant des zones hypodenses et d'autres nécrotiques. Cette formation mesure environ 22 cm de grand axe. (CHU Hassan II Fès).

1.3. Imagerie par résonance magnétique :

Plusieurs études ont désormais prouvé la supériorité de l'IRM par rapport au scanner et à l'échographie Doppler pour caractériser ces masses. Dans la littérature, peu d'études rapportent la séméiologie IRM des TCG. [59]

La lésion se présente alors sous la forme d'une masse solide avec composante kystique ou d'une masse kystique multi cloisonnée. Leur aspect en imagerie n'est pas univoque, d'une part, du fait de leur présentation macroscopique excessivement variable, et d'autre part, de leur rareté. [43]

Néanmoins, les signes retenus comme évocateurs sont soit une masse principalement kystique multiloculaire en T2 avec des composantes solides, mais la tumeur peut également présenter une forme solide de façon uniforme avec un signal intermédiaire, les TGO totalement solides sont exceptionnelles, indifférenciables en imagerie des autres tumeurs solides. La forme multiloculaire peut prendre un aspect évoquant une éponge (sponge-like pattern) lorsque les logettes kystiques sont de petite taille et nombreuses. Cette image est caractéristique des TGO, mais exceptionnellement documentée [59].

En T1 des loculi hyperintenses liés à la composante hémorragique sont souvent présents, celle-ci était retrouvée dans cinq des sept tumeurs étudiées en IRM dans l'étude de Kim [61], Cette composante hémorragique en IRM est classique mais non spécifique des TCG, Elle peut se rencontrer aussi dans d'autres masses annexielles comme les endométriomes, les kystes fonctionnels hémorragiques, mais aussi certaines tumeurs épithéliales malignes comme les carcinomes endométrioïdes. À la différence des TGO multiloculaires, les endométriomes et les kystes fonctionnels hémorragiques n'ont pas, en général, de portion solide focale. Les tumeurs épithéliales malignes contiennent des végétations que n'ont jamais les TGO et sont plus volontiers associées au moment du diagnostic à de l'ascite et/ou des implants péritonéaux. [59]

D'autres aspects plus rares de TGO sont rapportés, comme la forme kystique pure uniloculaire à paroi plus ou moins épaisse et rehaussée [60], qui se rencontre essentiellement dans le syndrome de virilisation qui est plutôt rare dans les TGO mais lorsqu'il est présent, alors ces tumeurs sont volontiers kystiques [60]. Enfin, les TCG totalement solides seraient exceptionnelles [61]

Les TGO ne contiennent pas de calcification, pas de graisse et ne sont pas associées, en général, au moment du diagnostic ni à de l'ascite ni à des implants péritonéaux. [59]

Des signes d'hyperoestrogénie doivent être recherchés en IRM à type d'épaississement endométrial ou de modification de la morphologie utérine anormale pour le statut hormonal de la patiente. [62]

L'intérêt essentiel de cet examen réside dans le bilan d'extension local et abdominal et dans la surveillance à distance après le traitement. [61]

Vu que l'IRM est un couteux et peu disponible, seulement 4 de nos patientes ont bénéficié.



Figure 28 : IRM aspect évoquant en premier une tumeur ovarienne droite type séreuse
borderline ou maligne (CHU Hassan II Fès)

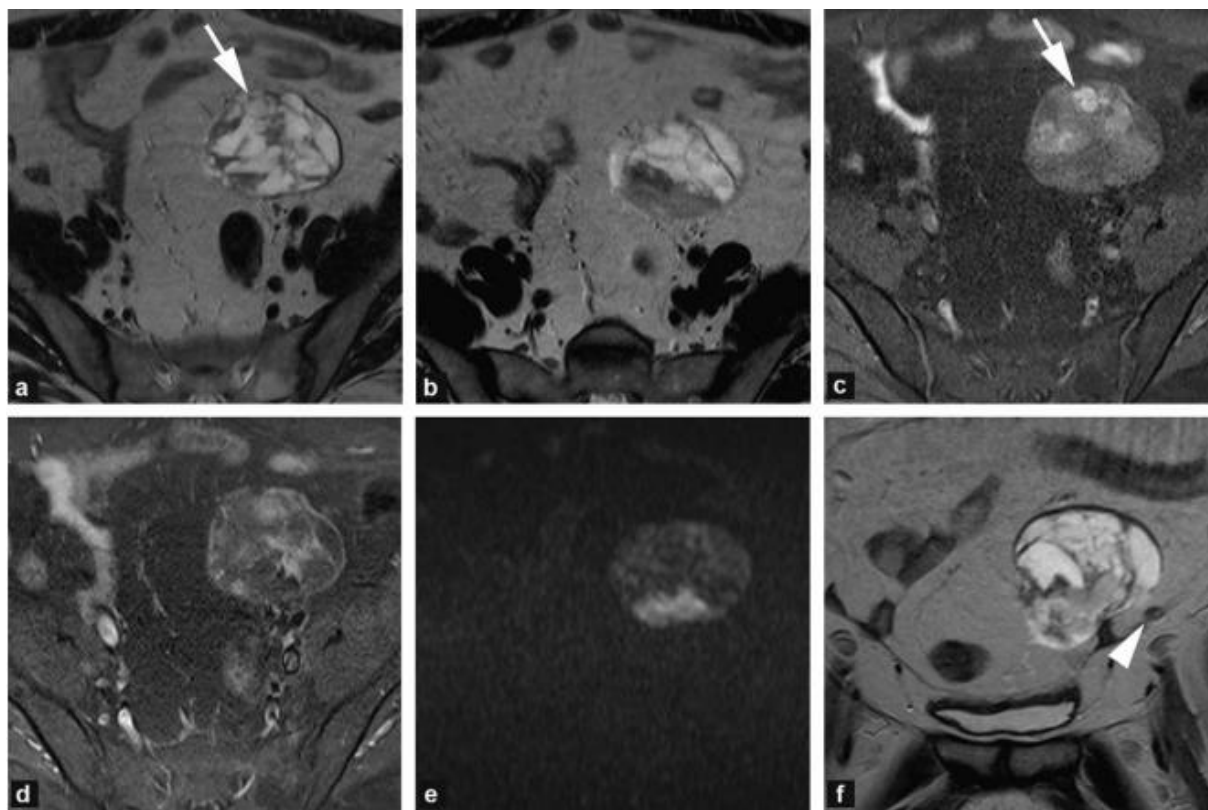


Figure 29: Tumeur de la granulosa de l'ovaire gauche. [43]

(Cette masse est principalement kystique multiloculaire avec aspect en « éponge », certains loculi sont de contenu hématique (flèche). Les septas sont épais, irréguliers et rehaussés. La composante solide est en hypersignal b1000 sur les séquences en diffusion. Notez le nodule de carcinose adjacent (tête de flèche) : a et b : coupe axiale pondérée T2 ; c : coupe axiale pondérée T1 avec suppression de graisse ; d : coupe axiale pondérée T1 avec suppression de graisse et injection de gadolinium ; e : coupe axiale en diffusion b1000 ; f : coupe coronale pondérée T2.) [43]

2. Marqueurs tumoraux :

L'activité hormonale des tumeurs de la granulosa permet d'utiliser une variété de marqueurs tumoraux, pour l'orientation diagnostique et la surveillance postopératoire.

Les principaux marqueurs tumoraux sériques sont l'inhibine, l'œstradiol, et l'hormone anti mullerienne.

2.1. Inhibine :

L'inhibine est une glycoprotéine produite au niveau ovarien par les cellules de la granulosa, sous forme de dimère, formée de 2 sous unités α et β . Elle joue un rôle dans la régulation de la sécrétion de la FSH hypophysaire en inhibant sa synthèse et sa sécrétion [49].

Selon la plupart des auteurs, l'inhibine est un marqueur tumoral plus fiable que l'œstradiol dans les TGO [3], et peut être corrélé à la taille tumorale. [107]

Ainsi, il existe une corrélation significative entre le taux élevé d'inhibine et l'effondrement de celui de FSH. Ce phénomène serait expliqué par la production autonome d'inhibine par les cellules tumorales de la granulosa. [63]

Le premier auteur à avoir suggéré l'utilisation de l'inhibine comme marqueur tumoral des TGO est LAPPOHN [63]. Dans son étude, il montre que chez les patientes ménopausées traitées par hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale pour une tumeur de la granulosa de l'ovaire, en cas de résidu tumoral ou de récurrence tumorale, le niveau sérique d'inhibine s'élève de 5 à 20 mois avant l'apparition des signes cliniques de récurrence, et le taux sérique de la FSH est anormalement bas. [63]

L'inhibine participerait au diagnostic différentiel de la tumeur à cellules de la granulosa, notamment avec un carcinome indifférencié [64].

L'inhibine a été réalisé chez 9 de nos patientes, revenant positif chez une seule. Contre l'étude d'IMTINANE [107], le dosage a été effectué chez 11 patientes, revenant tous négatifs.

2.2. Hormone antimüllérienne (AMH) :

C'est une hormone endocrine glycoprotéique sécrétée par les cellules de Sertoli, se trouvant dans le testicule fœtal. Cette hormone est responsable de la régression des canaux de Muller, permettant le développement du fœtus mâle. [65]

Les cellules de la granulosa de l'ovaire produisent de l'AMH en faible quantité après la naissance et jusqu'à la fin de la période d'activité génitale. Après la ménopause, le taux d'AMH devient indétectable. Les tumeurs de la granulosa peuvent sécréter des hormones stéroïdes et provoquer une pseudo-puberté précoce chez la fille : elles produisent également des hormones peptidiques comme l'inhibine et l'AMH, qui sont donc utilisées comme marqueurs sériques d'évolution [65].

Le dosage de l'AMH a été réalisé chez 2 de nos patientes, revenant négatifs.

2.3. Oestradiol :

L'œstradiol a été identifié comme l'une des substances sécrétées par les TGO, responsable des signes cliniques d'hyperoestrogenie, cette sécrétion peut servir de marqueur tumoral possible pour ces tumeurs. [65]

Rey et al [65] n'ont trouvé aucune corrélation entre les taux sanguins d'œstradiol et l'évolution de la maladie ainsi, les TGO ne produisent pas d'œstradiol chez environ 30% des cas, en raison d'absence des cellules de la thèque dans le stroma tumoral. [65]

Bien que l'œstradiol puisse être utile dans le suivie de l'évolution de la maladie il n'est pas assez sensible pour servir de marqueur tumoral fiable pour cette maladie. [65]

L'œstradiol a été dosé chez 12 de nos patientes, revenant négatifs, ce qui raccorde avec les résultats d'IMTINANE [107].

2.4. Calrétinine :

Très récemment, selon l'étude de Yousefy, la calrétinine peut aider au diagnostic, c'est un marqueur moins spécifique mais plus sensible que l'inhibine. La coloration est diffuse et cohérente pour la calrétinine comparée avec la coloration variable pour l'inhibine. [66]

2.5. Follicule regulatory protein (FRP) :

Il s'agit d'une protéine sécrétée par les cellules granuleuses normalement présentes dans le sérum d'une femme normo réglée. Des taux sériques élevés de cette protéine ont été détecté chez des patientes atteintes de TGO. L'importance clinique de ce marqueur n'est pas encore bien connue [3].

2.6. Autres :

La vérification de l'absence d'élévation des marqueurs tumoraux (AFP, B-HCG et HCG totale) est indispensable en préopératoire : leur positivité orienterait vers la présence d'un contingent tumoral de type germinale malin. Néanmoins, quelques TCS de type Sertoli-Leydig peuvent avoir une élévation modérée de l'AFP.

Le marqueur CA 125 n'est pas corrélé à la progression tumorale, son dosage n'a aucun intérêt dans cette pathologie. [65]

CA125 a été dosé chez 10 de nos patientes, l'aAFP a été dosé chez 6 de nos patientes, et le BHCG a été dosé chez 4 patientes, revenant tous négatifs.

V. Anatomo-pathologie :

1. Macroscopie :

Les tumeurs de la granulosa réalisent des lésions de taille et d'aspect polymorphes, dont le diamètre moyen est estimé à 12cm avec des extrêmes allant de 1 à 30cm, Les formes adultes sont souvent unilatérales [21] [57]. Ce qui est concordant avec nos résultats, dont le diamètre moyen était de 13,77cm, et des extrêmes allant de 3 à 28cm, et la localisation unilatérale pour toutes les patientes.

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur solido-kystique [21], de couleur grise, blanche ou jaunâtre, comportant des cavités remplies de sang.



Figure 30 : Aspect macroscopique d'une tumeur de la granulosa adulte, montrant une masse kystique bien limitée d'aspect hétérogène, tissulaire et hémorragique à la coupe.[56]

2. Microscopie :

Le diagnostic est histologique. Il diffère selon qu'il s'agisse du type adulte ou juvénile.

2.1. Tumeur de la granulosa adulte :

Les cellules tumorales ressemblent aux cellules normales de la granulosa, elles sont petites, rondes, cubiques ou fusiformes avec un cytoplasme pale, mal limité. Le noyau est rond ou ovale avec une chromatine fine et un nucléole unique de petite taille. Des incisures longitudinales sont présentes dans la plupart des noyaux et sont caractéristiques des tumeurs de la granulosa adulte. Parfois, ces noyaux peuvent prendre un aspect « en grains de café » [1]. Habituellement, l'index mitotique n'excède pas une à deux mitoses pour dix champs au fort grossissement. Quelques cellules aux noyaux bizarres sont visibles dans certaines tumeurs de la granulosa adulte, mais ne semblent pas avoir de valeur pronostique. Les cellules tumorales sont lutéinisées dans environ 1% des TCGM, elles ont dans ce cas un cytoplasme abondant éosinophile bien limité et un noyau central. Les TCGM lutéinisées surviennent chez la femme enceinte, les femmes ayant des tumeurs sécrétant des androgènes ou de façon idiopathique [68].

Plusieurs aspects architecturaux ont été décrits, souvent associés et sans valeur pronostique :

- L'architecture micro-folliculaire est la plus caractéristique avec des nids et des plages de cellules parsemés de petites lumières contenant des débris cellulaires et un produit de sécrétion hyalin, PAS positif. Ces rosettes sont des corps de call Exner. En périphérie des amas micro folliculaire, les cellules prennent un aspect palissadique. [68]

- L'architecture macro-folliculaire comporte des kystes de taille et de forme irrégulières, bordés de plusieurs couches de cellules de la granulosa bien différenciées, parfois surmontées de cellules thécales. [68]
- Architecture trabéculaire réalise des cordons et des travées anastomosées constitués d'un nombre variable de cellules d'aspect palissadique en bordure.
- Architecture insulaire avec des nids circonscrits et des îlots de cellules de la granulosa, bordés de stroma de type fibrome ou thécome. Les corps de Call exner sont fréquents dans cette entité. [68]
- Les formes modérément différenciées l'aspect trabéculaire est plus complexe et est composé de fins cordons de cellules de la granulosa avec peu de stroma, réalisant une architecture gyriforme avec des cordons cellulaires irréguliers et ondulés (aspect de soie moirée). [68]
- Architecture solide et diffuse les cellules prolifèrent en larges plages irrégulières. Il s'agit de formes peu différenciées. Des cellules thécales en quantité variable s'observent dans beaucoup de tumeurs de la granulosa. Le plus souvent, il s'agit d'une prolifération thécale réactionnelle à l'hyperoestrogénie. En pratique, les tumeurs comportant une population de plus de 10 % des cellules la granulosa sont classées dans les tumeurs à cellules de la granulosa ; celles qui en comportent moins sont classées dans les thécomes ou les fibromes avec un contingent minoritaire de cellules des cordons sexuels. Quelques rares tumeurs granulosa adulte avec des éléments à différenciation hépatique ont été rapportées dans la littérature. [68]

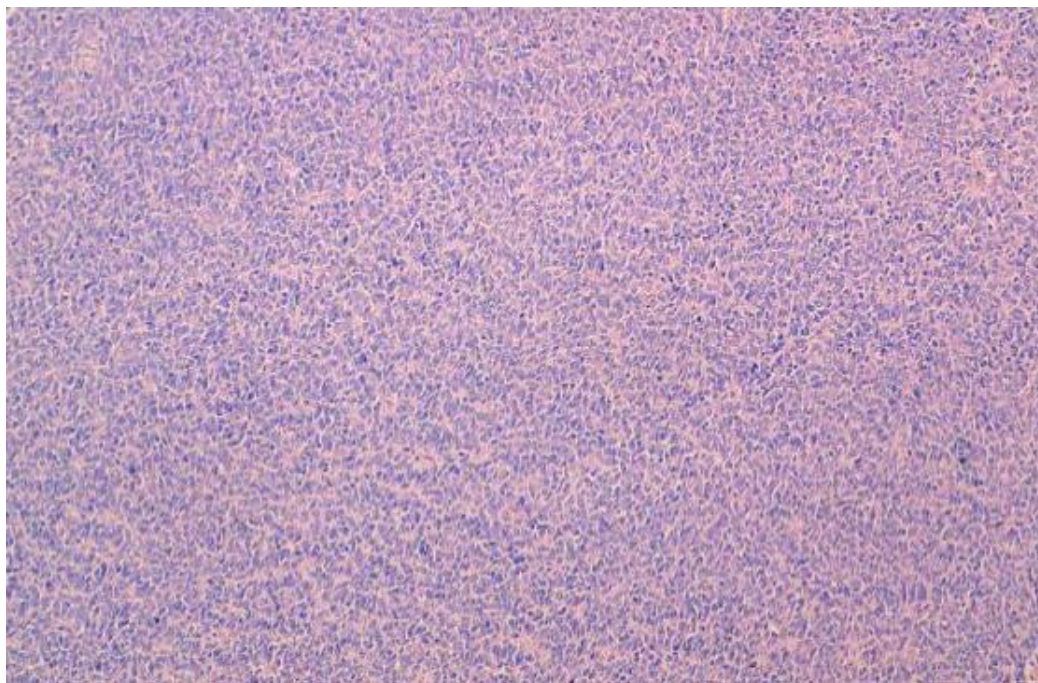


Figure 31 : Tumeur de la granulosa de l'ovaire : Prolifération tumorale faite de cellules non jointives disposées en nappe diffuse (HESx100) (service d'anatomo-pathologie chu Hassan II Fès) [69]

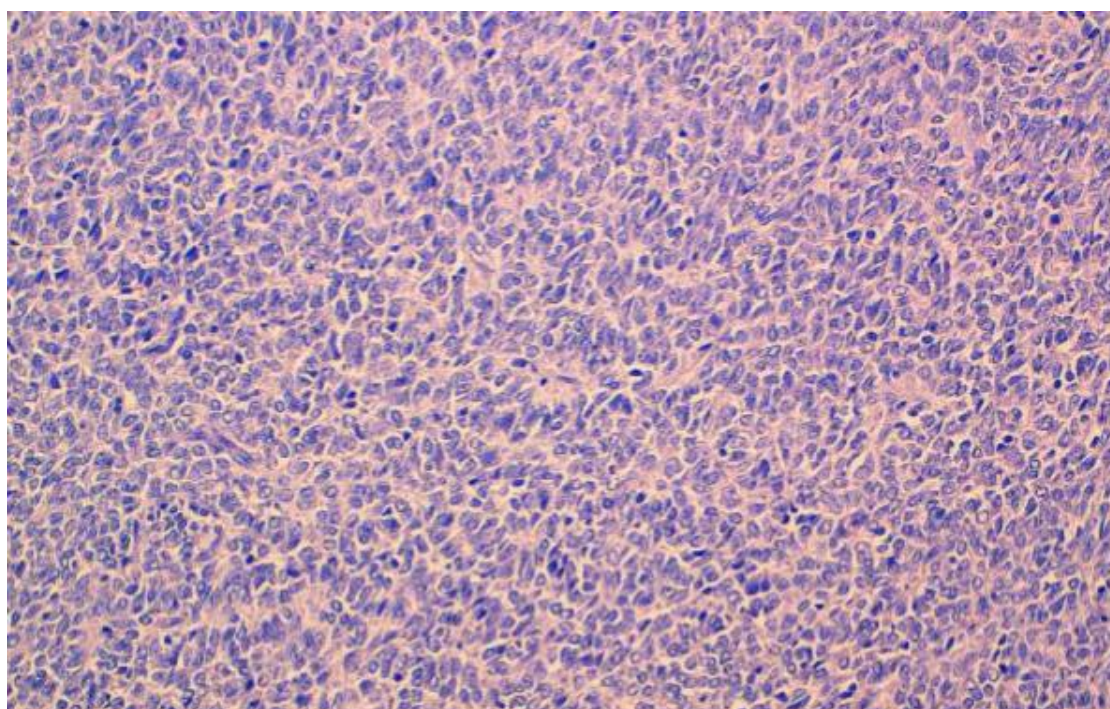


Figure 32 : Prolifération tumorale faite de cellules non jointives disposées en nappe diffuse. Les cellules tumorales sont dotées des noyaux ovales à chromatine fine (HESx200). (Service anatomo-pathologie chu Hassan II Fès) [69]

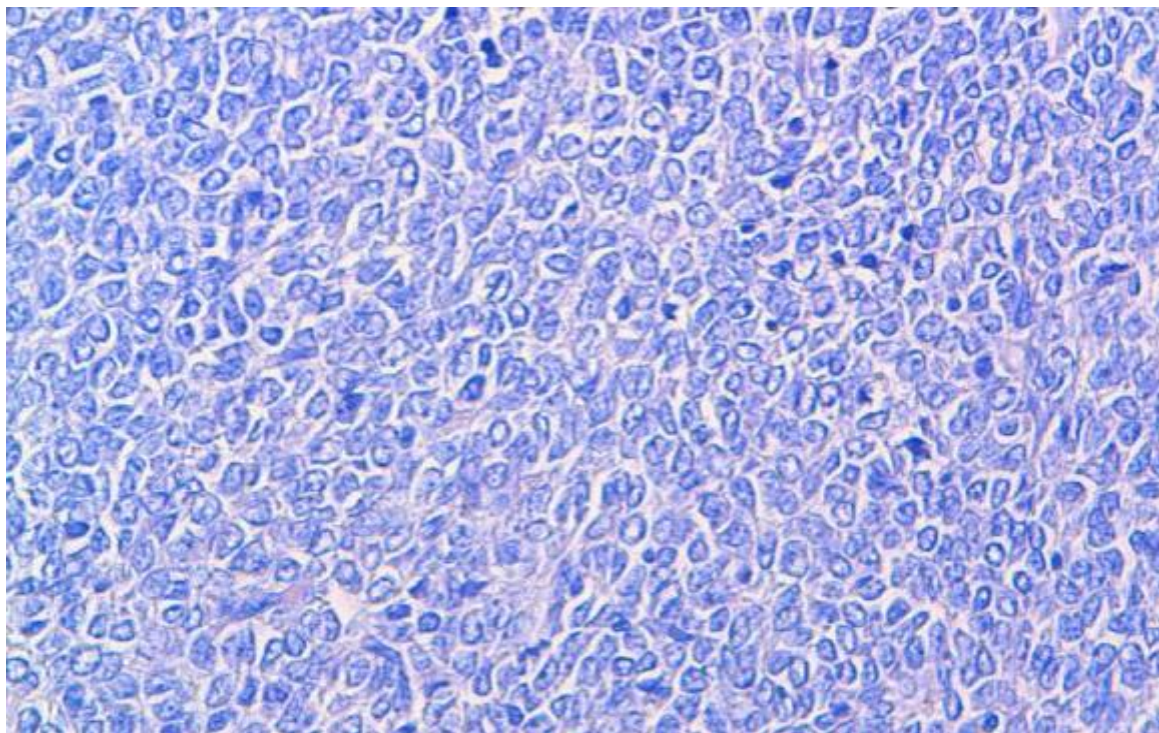


Figure 33 : Au fort grossissement, les noyaux cellulaires présentent des atypies modérées et sont parfois incisurés, avec un aspect "en grains de café" (HESx400).

(Service anatomo-pathologie chu Hassan II Fès) [69]

2.2. Tumeur de la granulosa juvénile :

Les tumeurs de la granulosa juvénile sont caractérisées par des plages denses de cellules à noyau non incisur hyper chromatique et souvent en mitose. Des rares follicules immatures sécrétant du mucus sont observés. La lutéinisation est fréquente [14]. Les follicules sont de tailles et de formes variables, mais sont réguliers, ronds ou ovales. On reconnaît rarement des corps de Call- Exner ou des macros follicules. Les deux traits cytologiques caractéristiques des cellules néoplasiques de la granulosa juvénile qui permettent de les distinguer des cellules de la granulosa adulte sont le noyau généralement rond et hyper chromatique rarement fendu, et la présence constante en quantité variable, d'un cytoplasme éosinophile ou vacuolisé [14]

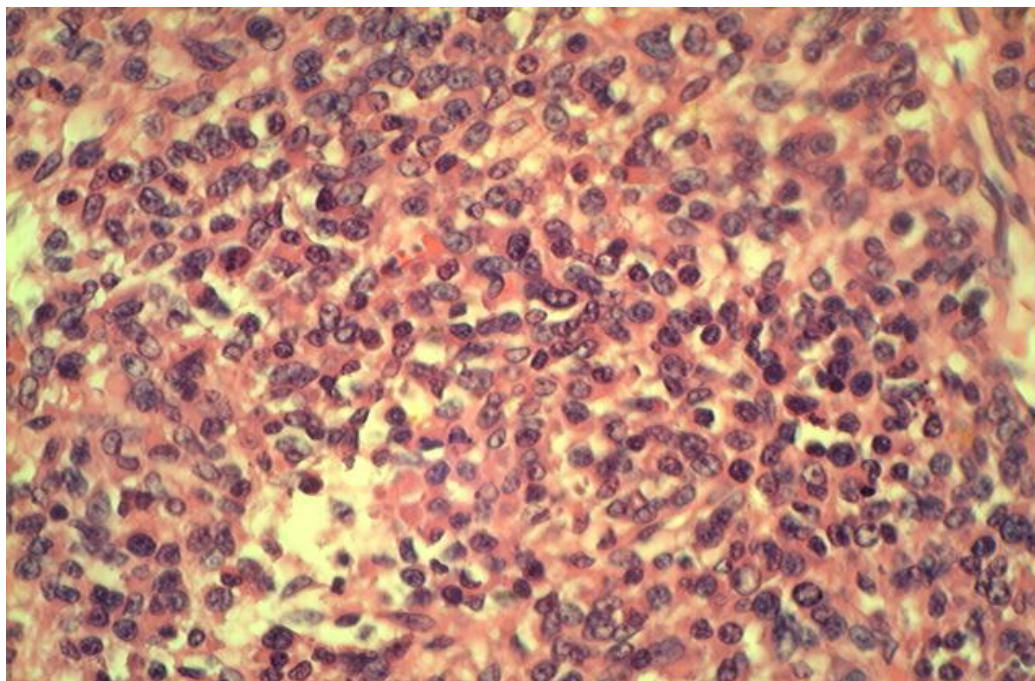


Figure 34 : aspect microscopique d'une tumeur de la granulosa juvénile. [21]

3. L'examen extemporané :

L'examen extemporané est un outil très important dans le diagnostic peropératoire des tumeurs ovariennes. Cet examen trouve toute son importance chez les jeunes femmes dont la préservation de la fertilité est la hantise de tous les chirurgiens [70].

Pour les tumeurs de la granulosa le diagnostic en extemporané peut être proposé si la morphologie est évocatrice. Le diagnostic différentiel se pose souvent avec un carcinome peu différencié. [70]

Si une Cryo préservation ovarienne en vue de conserver la fertilité est envisagée, il est utile d'examiner un prélèvement biopsique en miroir de la zone prélevée, pour apprécier la densité folliculaire. [70]

Dans notre série, l'examen extemporané a été réalisé chez 3 patientes, revenant en faveur d'une tumeur de la granulosa adulte.

4. Immunohistochimie :

Les principaux marqueurs exprimés par les cellules des TGO sont la vimentine (100 %), le CD 99 et l'actine lisse (92 %). L'inhibine est le marqueur le plus intensément positif. Les autres marqueurs sont : AE1 AE3 (1/3 des cas), S100 (1/3 des cas), desmine (65 %). La calrétinine peut être positive mais elle est moins spécifique que l'inhibine. [57]

Récemment, on a trouvé que les cellules des TGO expriment dans 90 % la E-cadhérine, présente également dans les fibrothécomes, les tumeurs du stroma endométrial, et des carcinomes à petites cellules, mais non présente dans les tumeurs mullériennes et les carcinoïdes. Donc, la E-cadhérine participerait au diagnostic différentiel des TGO avec les tumeurs carcinoïdes et les adénocarcinomes de l'ovaire. [57]

Dans notre série, L'étude immunohistochimique a été réalisée chez 12 de nos patientes. L'inhibine était le marqueur le plus exprimé, suivi par la calrétinine, la CD99, la vimentine, et la desmine.

5. Génétique :

Dans plus de 80% des cas, les cellules de TGO sont diploïdes. Récemment une anomalie spécifique des TGO a été décrite, une mutation de FOXL2 (402C→ G) Cette découverte est très importante et aura certainement des implications sur le diagnostic de ces tumeurs et sur une éventuelle thérapie ciblée. [71] [72]

6. Biologie moléculaire :

Shah et al [36] ont identifié une mutation somatique de FOXL2 (402C→ G) (gène facteur de transcription), présente chez 97% des patientes avec TGO type adulte et chez 10 % des patientes avec TGO de type juvénile. Ce gène est localisé sur le chromosome 3q23 et code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement embryonnaire des cellules folliculaires de l'ovaire. Cette mutation ponctuelle faux sens

(C402G) induit un changement acide aminé (C134W) [23], mais n'altère pas la fonction protéique, ni sa localisation, cette mutation altère la capacité du facteur de transcription FOXL2 à moduler certains de ces gènes cibles, en particulier des gènes situés en amont de la voie du TGF β impliqués dans la régulation de la prolifération et de la survie cellulaires [73].

Les applications cliniques de ces résultats pourraient être prometteuses. Tout d'abord, l'identification d'une mutation récurrente de FOXL2 peut être utilisée comme un outil diagnostique des TGO adultes, et en plus des caractéristiques histologiques et immuno histochimiques. De plus vu la faible fréquence de cette mutation chez les formes juvéniles des TGO, cette dernière peut être aussi utile dans la distinction entre les deux types de TGO, basée actuellement sur la présentation clinique, les caractéristiques anatomopathologiques et la progression naturelle. [56]

En distinguant les deux types de la TGO, le statut mutationnel du FOXL2 pourrait donc avoir de l'importance dans l'adaptation de la durée du suivi postopératoire [63]

Enfin, la mutation FOXL2 pourrait être la cible de la prochaine génération de thérapeutique.

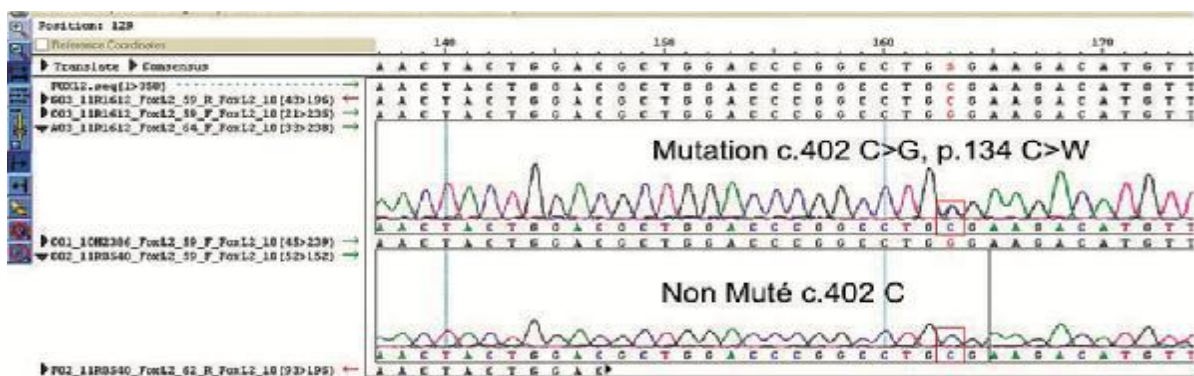


Figure 35 : Recherche de mutation FOXL2 par séquençage Sanger amplification d'un fragment de 269 bp [72].

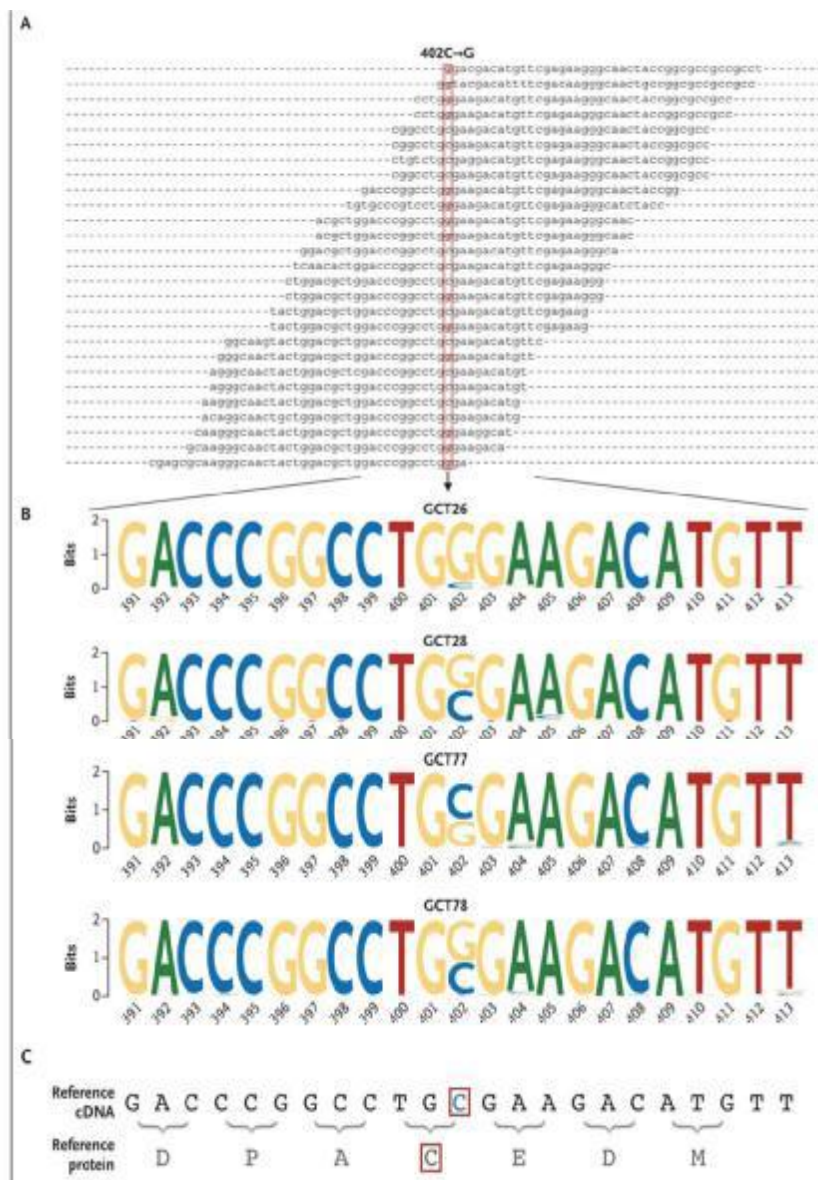


Figure 36 : Mutation somatique de FOXL2 (402C→ G) [71]

VI. Diagnostic différentiel :

Les principaux diagnostics différentiels des TGO sont les suivants [57].

✓ **Adénocarcinome endométrial :**

Diagnostiqué le plus souvent aux stades avancés (III et IV), il est fréquemment bilatéral. On note la présence d'une composante squameuse, d'une sécrétion de mucus, des noyaux hyperchromatiques avec des mitoses atypiques.

✓ **Tumeur carcinoïde :**

Elle peut être primitive ou métastatique, et associée le plus souvent au tératome. Les noyaux sont ronds hyperchromatiques, à stroma fibromateux ou hyalinisé, parfois luteinisé.

✓ **Adénocarcinome peu différencié :**

Il s'agit d'une tumeur plus fréquente, de haut grade, plus souvent bilatérale, et de mauvais pronostique.

Il est caractérisé par une sécrétion mucineuse avec des noyaux polymorphes et hyperchromatiques.

✓ **Sarcome du stroma endométrial :**

Il peut être primitif ou métastatique. Le stroma est hypervascularisé et riche en fibres de réticuline, avec un aspect très différent des noyaux qui ne sont pas clivés.

✓ **Tumeur de Leydig et Sertoli :**

Elle survient en général chez la femme jeune, avec des manifestations endocriniennes en rapport avec la sécrétion d'androgènes. On retrouve presque toujours les cellules de Leydig et des tubules.

✓ **Autres :**

- Tumeurs stromales : fibrosarcomes, fibromes, thécomes.
- Kyste folliculaire lutéinisé de la grossesse.

- Tumeurs métastatiques : en particulier du sein et du mélanome, le plus souvent bilatérales.

VII. Bilan pré-thérapeutique :

C'est une étape essentielle dans la prise en charge globale de la maladie néoplasique, qui permet de juger l'opérabilité et la possibilité d'instaurer une chimiothérapie.

1. Clinique :

Un interrogatoire et un examen physique pour :

- Appréciation de l'état général : indice OMS ou Karnofski, état nutritionnel. (Annexe 2)
- Le poids et la taille.
- Organomégalie : examen des aires ganglionnaire, recherche une hépatomégalie.
- Nodules de carcinose péritonéale.
- Examen général complet.

2. Biologie :

- Marqueurs tumoraux : contribué au diagnostic de certitude, intérêt pronostique, prise de décision thérapeutique et surveillance
- Bilan biologique complet : NFS, fonction rénal, fonction hépatique et ionogramme.

3. Imagerie :

Examen dépend de l'orientation donnée par l'examen clinique, on doit donner la priorité aux examens les plus performants :

- La radiographie de thorax et échographie abdominal à la recherche de métastase hépatique et/ou pulmonaire.
- Autre examen en fonction de l'orientation clinique comme scintigraphie si métastase osseuse.
- TDM thoraco–abdomino–pelvienne dans le cadre d'un bilan d'extension.

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une radiographie de thorax, et 25 patientes ont bénéficié d'une TDM thoraco–abdomino–pelvienne.

4. Bilan général et fonctionnel :

Contient un bilan cardio vasculaire (ECG, échocardiographie) et exploration de la fonction respiratoire.

VIII. Prise en charge :

1. Buts :

- Conduire le traitement le plus adapté.
- Éviter et prendre en charge les complications liées à la maladie ou aux traitements.
- Réduire le risque de récurrence locale et à distance pour les stades localisés.
- Améliorer la qualité de vie et proposer un soutien à la patiente et à son entourage.
- Augmenter la survie.
- Accompagner la patiente dans l'acquisition et le maintien des compétences dont elle a besoin pour participer à sa prise en charge et gérer au mieux sa maladie.

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. Chirurgie :

Dans la mesure où 70% [75] des patientes présentent un stade I, la chirurgie représente l'arme thérapeutique la plus importante. Son rôle est essentiel mais aucune recommandation précise ne peut être donnée quant à ses modalités : l'exérèse de toutes les lésions présentes reste la base du traitement.

La chirurgie a deux finalités : l'exérèse tumorale et l'évaluation de l'extension néoplasique, à savoir la stadification, afin de déterminer quelles patientes sont susceptibles d'avoir des récurrences [3] [34].

a. Voie d'abord :

La voie d'abord de référence est la laparotomie médiane sous ombilicale dépassant l'ombilic vers le haut de 2 à 3cm. l'incision transversal pfannenstiel a visé esthétique doit donc être proscrite ne permet pas de réaliser les différents gestes d'exérèse nécessaires [66].

La voie coelioscopique peut être choisie par une équipe expérimentée à la condition de réaliser une évaluation exhaustive.

b. Exploration chirurgicale :

L'exploration chirurgicale constitue la première étape essentielle du bilan d'extension de la maladie [27]

Elle vise à inspecter de façon systématique l'ensemble de la cavité abdominale.

Elle débute par :

- Exploration des coupes sous diaphragmatique droite et gauche et de la capsule de Glisson, un prélèvement cytologique sous les coupes diaphragmatiques après avoir frotté doucement avec une compresse, et une biopsie de tout nodule suspect.
- Palpation attentive du parenchyme hépatique et de la région cœliaque.
- Exploration de l'ensemble du péritoine pariétal (gouttière pariéto-coliques, cul-de-sac vésico-utérin, cul-de-sac de Douglas, péritoine pelvien latéral) et du péritoine viscéral (déroulement de l'ensemble de l'iléon, étude des mésos). Tout nodule suspect est biopsié.
- Exploration de l'épiploon (celui-ci sera réséqué).
- Évaluation de l'extension de la tumeur ovarienne à l'ovaire controlatéral, l'utérus, les trompes.
- Évaluation des ganglions mésentériques et prélèvement des ganglions suspects.
- Palpation des ganglions lombo-aortiques et pelviens (exérèse des ganglions suspects). [27]

En cas d'exploration abdomino-pelvienne négative, des biopsies péritonéales sont faites systématiquement au niveau des gouttières pariéto-coliques, du péritoine vésico-utérin, du Douglas, des coupes sous diaphragmatiques et du mésentère (15 à 20 biopsies sont ainsi réalisées).

Ces biopsies systématiques permettent de mettre en évidence des extensions intra- péritonéales microscopiques dans 20 % des cas des tumeurs apparemment limitées. Elles convertissent ainsi les stades I ou II en stade III. [76]

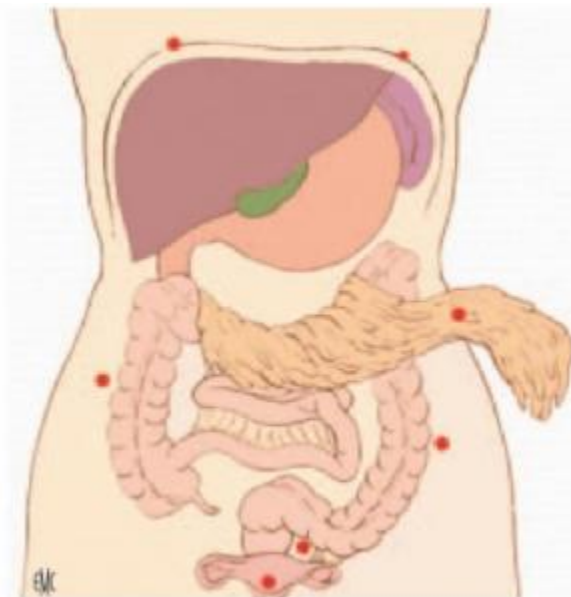


Figure 37 : figure illustrant les sites de biopsie [76]

c. Cytologie :

La dissémination des cellules tumorales peut être infra clinique et peut être présente uniquement au niveau du liquide intrapéritonéal. L'analyse de ce liquide est donc systématique.

En absence d'épanchement, 100 ml de la solution saline doit être inculquée dans le bassin et dans les gouttières pariéto-coliques, le liquide d'irrigation doit être aspiré et renvoyé pour un examen cytologique [53].

Dans notre série, 18 patientes ont bénéficié d'une cytologie péritonéale.

d. Exérèse chirurgicale :

Elle doit être la plus complète possible.

✓ **Chirurgie conservatrice :**

Une chirurgie conservatrice est souvent réalisée pour préserver un désir de grossesse ainsi que pour les enfants [75].

Une simple ovariectomie ou annexectomie unilatérale, peut-être envisagée.

Bien que les tumeurs bilatérales soient rares, une biopsie de l'ovaire controlatéral peut se concevoir en cas de lésions suspectes. [75] En effet, l'association à d'autres pathologies ovariennes de l'ovaire controlatéral a été décrite [13]. Le geste doit être le plus atraumatique possible pour éviter les adhérences postopératoires source de stérilité [15].

Compte tenu de l'association fréquente avec une hyperplasie endométriale voire un adénocarcinome endométrial, un curetage utérin doit être réalisé avant la chirurgie. [3] [34]

✓ **Chirurgie radicale :**

Elle repose sur une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. Une stadification complète doit être réalisée sous réserve des conditions d'opérabilité et doit comporter au minimum :

- Une cytologie péritonéale.
- Des biopsies péritonéales multifocales, incluant des biopsies des deux coupes diaphragmatiques.
- Une omentectomie infra colique.
- Une résection maximale de toutes les masses tumorales intrapéritonéales.
- Une lymphadénectomie rétro péritonéale lombo-aortique et pelvienne. [77]

Dans notre étude, la chirurgie radicale était la plus pratiquée ce qui concorde avec les résultats des autres séries.

2.2. Curage ganglionnaire :

La pratique d'un curage ganglionnaire, n'est pas conseillée, étant donné l'envahissement peu fréquent des ganglions. [2]

Dans notre série, le curage ganglionnaire a été pratiqué chez 11,53% des patientes, revenant négatif, ce qui rejoint les données de la littérature. Donc le curage ganglionnaire a un rôle très limité, et peut-être omis de la stratification chirurgicale.

Tableau 26 : Les différentes modalités de traitement chirurgical.

Type de chirurgie		MANGILI [68]		SEHOULI [25]		IMTINANE [107]		Notre série	
Chirurgie conservatrice		24,7%		23,07%		4,8%		28%	
Chirurgie radicale		56,7%		72,3%		90,4%		56%	
Cytoréduction		18,6%		3,07%		4,8%		16%	
Curage ganglionnaire	Négatif	15,5%	15,5%	10,76%	10,76%	14,28%	14,28%	11,53%	11,53%
	Positif		0%		0%		0%		0%

2.3. Chimiothérapie :

Diverses opinions ont été exprimées sur la chimiothérapie en tant que traitement adjuvant pour une maladie nouvellement diagnostiquée et / ou en tant que traitement primaire pour une maladie récurrente.

* Protocoles :

Différents protocoles ont été étudiés ces 40 dernières années. Tout d'abord les mono chimiothérapies à base de cisplatine et de cyclophosphamide, ils ont montré une activité modeste. [57]

Puis des associations thérapeutiques à base de doxorubicine et de cisplatine, ils ont permis d'obtenir 17 réponses objectives sur 27 cas traités pour TGO dans les séries publiées [79].

Les protocoles bléomycine, vinblastine et cisplatine (BVP) et vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide (VAC) ont été utilisés à une certaine époque, mais entraînaient des toxicités non négligeables.

Actuellement, le régime de bléomycine, étoposide et cisplatine (BEP) est devenu le protocole le plus utilisé, 88 % des patientes ayant reçu ce traitement ont achevé une réponse objective, avec un profil de toxicité tolérable. L'activité et la tolérance du BEP ont été confirmées dans une étude phase II du groupe *Gynecologic Oncology Group* (GOG) [80].

Récemment, le BEP a été comparé aux taxanes dans une étude du MD Anderson Cancer Center chez des patientes avec TGO, la réponse a été similaire avec une toxicité moindre. [57]

Cependant, les taxanes sont plus réservés en deuxième ligne en monothérapie ou en association aux sels de platine. [57]

Le potentiel d'activité du paclitaxel a été confirmé par l'étude des BROWNA et al [108] qui a objectivé que les taxanes avec ou sans platine peuvent être moins toxiques que BEP [50]. Dans son étude, bien que six patients aient la toxicité hématologique et un patient a éprouvé une réaction d'hypersensibilité à paclitaxel, il n'y avait pas de séquelles parmi les sept patients ; Le seul patient avec un effet négatif grave entraînant des conséquences à long terme a développé une myélodysplasie, ce qui était peu probable une conséquence directe de la chimiothérapie. En la comparant à l'essai GOG [89] (79% des patients de stade 3 ou 4 ont connu granulocytopenie, 14% stade 4 ont connu toxicité gastro-intestinale, et deux patients sont morts à la suite de toxicité pulmonaire) [108]

Dans la présente série, le protocole BEP était le plus utilisé (62%), suivie du protocole carboplatine+paclitaxel (38%). Ce qui raccorde avec les recommandations actuelles.

✓ Chimiothérapie des formes localisées : (I-II)

Vu la sensibilité des TGO à la chimiothérapie, la chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les tumeurs avec un haut risque de récurrence.

Cependant, vu la rareté de ces tumeurs, le rôle de la chimiothérapie adjuvante en postopératoire n'est pas très bien établi chez les patientes avec des facteurs pronostiques de récurrences. Des études randomisées sont nécessaires [2].

Dans l'étude de Park et al, aucune différence de survie sans maladie (SSM) n'a été observée chez les patientes avec stades I – II qui ont reçues ou non de chimiothérapie adjuvante [2].

✓ Chimiothérapie des formes avancées et récidivantes :

La prise en charge des formes avancées ou récidivantes fait appel à l'association chirurgie et chimiothérapie.

Le rôle de la chimiothérapie dans les stades avancés a été défini depuis longtemps, avec des durées de réponses objectives allant de 6 à 221 mois selon les séries [25] [2].

Dans l'étude de Park *et al* [2] toutes les patientes avec un stade avancé (III et IV) ont reçu une cytoréduction optimale, suivie de chimiothérapie adjuvante type BEP. Aucune des patientes ayant reçu BEP n'a récidivé durant une moyenne et une médiane de suivi de 88 et 93 mois respectivement (extrêmes : 8–191 mois). Il s'agit de la première étude qui a montré un bénéfice en survie de la chimiothérapie dans les stades avancés.

Ce qui suggère que la cytoréduction optimale suivie de 4 cures de BEP est le traitement optimal des formes avancées (III et IV). [57]

Tableau 27 : Protocole BEP.

Médicaments	Dose unitaire (mg/m ²)	Voie d'administration	Calendrier
Cisplatine	20	Intra veineuse	J1 à J5
Etoposide	100	Intra veineuse	J1 à J5
Bléomycine	30	Intra veineuse	J1, J8, J15
Durée du cycle= 21jours			

Tableau 28 : Protocole carboplatine+paclitaxel.

Médicaments	Dose unitaire (mg/m ²)	Voie d'administration	Calendrier
Carboplatine	AUC5	Intra veineuse	J1, J21
Paclitaxel	175	Intra veineuse	J1, J21
Durée du cycle=21jours			

Dans notre série, le pourcentage des patientes ayant reçues une chimiothérapie est plus élevé par rapport à la littérature, ce qui est expliqué par le stade avancé au moment du diagnostic qui est aussi supérieur.

Tableau 29 : Pourcentage des patientes ayant reçues une chimiothérapie.

Auteur	Chimiothérapie
MANGILI [68]	23,7%
SEHOULI [25]	28%
IMTINANE [107]	23,8%
Notre série	62%

2.4. Radiothérapie :

Le rôle de la radiothérapie dans le traitement des TGO n'est pas très bien établi. Et reste réservée à l'étape palliative. Il ne s'agit que d'études comparatives rétrospectives évaluant l'intérêt de la radiothérapie selon des modalités et des techniques anciennes. [57]

✓ Radiothérapie adjuvante :

Hauspy *et al* [82] ont rapporté leur série à propos de 103 patientes traitées pour TGO, trente et une d'entre elles ont reçu de la radiothérapie adjuvante. Ainsi, la médiane de DFS a été de 251 mois pour les patientes ayant eu la radiothérapie *versus* 125 mois pour les patientes qui n'ont pas eu de radiothérapie, avec un risque bas de récurrence.

Rzepka *et al.* [83] ont également publié les résultats de leur analyse rétrospective à propos de 148 patientes traitées pour TGO entre 1988 et 2008. Toutes les patientes ont reçu un traitement chirurgical optimal. 32,6 % des patientes ont eu une surveillance et 57,1 % des patientes ont reçu un traitement adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie).

La médiane de survie sans progression (SSP) a été significativement meilleure dans le groupe des patientes ayant reçu la chimiothérapie comparée à la radiothérapie (148 versus 91 mois respectivement ; $p = 0,028$). La survie globale a été aussi en faveur des patientes ayant eu la chimiothérapie adjuvante (165 versus 121 mois ; $p = 0,068$).

✓ Radiothérapie des stades avancés et des récurrences :

Seuls quelques cas sont publiés dans la littérature à propos de la radiothérapie à visée palliative, avec des résultats satisfaisants. Le rôle de la radiothérapie dans les TGO récidivantes ou résiduelles est controversé. Wolf *et al.* [84] ont publié une série de 14 patientes atteintes de TGO avancées ou récidivantes, avec maladie mesurable, qui ont été traitées par radiothérapie au centre de MD Anderson 1949 et 1988. Ils ont rapporté un taux de réponse complète de 43 %.

Une autre série plus importante rapportée par Savage *et al.* [85] huit patientes ont reçu de la radiothérapie pour la maladie résiduelle postopératoire. Le taux de réponse complète a été de 50 %.

Bien que les taux de réponse de ces deux études semblent encourageants, l'efficacité de la radiothérapie demeure incertaine.

Dans notre étude, une seule patiente a bénéficié une radiothérapie à visé antalgique.

2.5. Hormonothérapie :

Plusieurs publications ont rapporté l'activité du traitement hormonal dans les TGO notamment, les analogues de *Luteinising Hormone Releasing Hormone* (LHRH), les progestatifs, et les anti-aromatases. De nombreuses manipulations hormonales ont été proposées pour inhiber la croissance tumorale essentiellement chez les patientes qui récidivent ou progressent sous chimiothérapie et/ou radiothérapie. [57]

✓ Analogues LHRH :

Fishman *et al.* [86] ont rapporté les résultats à propos de six patientes avec TGO récidivantes ou persistantes traitées par acétate de leuprolide 7,5 mg. Une chimiothérapie initiale à base de sels de platine a été administrée chez quatre patientes, et deux patientes ont été naïves de toute chimiothérapie. Une réponse partielle a été notée chez deux patientes (3 à 11 mois), avec une médiane de DFS de quatre à 12 mois. Trois patientes ont eu une stabilisation tumorale, avec un taux de réponse objective de 40 %. La maladie n'a pas pu être évaluée chez une patiente, cependant elle a reçu les analogues de la LHRH pendant 24 mois sans apparition de signes cliniques de progression tumorale. C'est la seule série qui rapporte le plus de nombre de patientes traitées par analogues de la LHRH avec des résultats satisfaisants. [57]

✓ **Anti-aromatases :**

Il existe deux groupes d'AI, stéroïdiens (exémestane) et non stéroïdiens (létrozole et anastrozole). Leur action réside dans l'inhibition de l'aromatase, enzyme impliquée dans la conversion des androgènes en estrogènes.

Seules sept patientes avec TGO récidivantes traitées par des AI sont rapportées dans la littérature. Toutes les patientes ont eu une réponse clinique dépassant 12 mois, dont une patiente avait une DFS de 54 mois.

Freeman et Modesitt ont rapporté les deux premiers cas dans la littérature [87]. Les deux patientes ont reçu un traitement par anastrozole après diverses modalités de traitement pour TGO récidivante, y compris la chirurgie, la chimiothérapie (carboplatine/paclitaxel et le paclitaxel seul), la radiothérapie et les analogues de LHRH. Ces patientes ont normalisé leurs taux d'inhibine, pendant une durée de 14 à 18 mois.

De même, Korach *et al.* [88] ont rapporté quatre patientes avec TGO récidivante traitées par les AI (deux traitées par anastrozole et deux par létrozole) avec des réponses cliniques, sachant que trois des quatre patientes ont présenté des réponses complètes.

Enfin, Alhilli *et al.* [89] ont rapporté récemment un cas de tumeur de granulosa récidivante chez une patiente de 76 ans traitée avec succès par le létrozole, sans aucun effet indésirable. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt des AI dans le traitement des TGO.

✓ **Progestatifs :**

Seuls quelques cas sont rapportés dans la littérature, à propos des patientes récidivantes traitées par mégestrol ou acétate de médroxyprogestérone.

Schwartz *et al.* [90] ont noté la présence de récepteurs d'œstrogène et de progestérone des patientes avec TGO. Une de leurs patientes avec des récepteurs de progestérone positifs a été mise sous progestatifs oraux pour une maladie récurrente, avec stabilisation de la maladie pendant dix mois.

Malik et Slavin [91] ont rapporté deux patientes traitées par de fortes doses d'acétate de médroxyprogestérone avec des durées de rémissions prolongées. De même, Briasoulis *et al.* [92] ont rapporté le cas d'une femme âgée, suivie pour une récurrence de TGO avec des métastases pulmonaires ayant eu initialement une chimiothérapie par carboplatine, traitée par l'acétate de mégestrol, avec une réponse partielle pendant 20 mois.

2.6. Thérapeutiques ciblées :

✓ **Bévacizumab :**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti- *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) utilisé dans le traitement du cancer du côlon, du sein, du poumon, du rein et de l'ovaire.

Schmidt *et al.* [93] ont trouvé que 94 % des patientes avec TGO expriment le VEGF. De même que Brown *et al.* [94] ont montré que l'augmentation de la densité microvasculaire et la surexpression du VEGF sont corrélées à la présence de métastases à distance. Cette même équipe a rapporté leur analyse rétrospective concernant huit patientes (7 : TGO adulte ; 1 : TGO juvénile) traitées par bévacizumab pour une récurrence. Ils ont noté une réponse complète, deux réponses partielles, deux stabilisations et trois progressions pour un taux de réponse de 38 %, un taux de bénéfice clinique de 63 % et une médiane de survie sans progression (SSP) à 7,2 mois [95].

Barrena *et al.* [96] ont rapporté le seul cas dans la littérature traité par bévacicumab en néoadjuvant pour TGO chez une femme âgée de 86 ans. La patiente a eu trois cycles avec stabilisation radiologique et une bonne tolérance clinique. L'examen anatomopathologique en postopératoire a trouvé une tumeur confiée à l'ovaire avec une nécrose tumorale totale confirmant l'efficacité de cet anti angiogénique en néoadjuvant.

✓ **Imatinib :**

C'est un inhibiteur tyrosine kinase en particulier de CKit, de c-abl, de bcr-abl et de *platelet-derived growth factor* (PDGF), utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et des tumeurs stromal gastrointestinales (GIST).

Rocconi *et al.* [97] ont évalué l'expression des récepteurs c-Kit et PDGFR-alpha et bêta pour 21 échantillons de TGO. Les récepteurs C-Kit sont exprimés dans deux échantillons tandis que les récepteurs PDGFR alpha et bêta sont exprimés à 100 % dans tous les échantillons.

À partir de cette étude, il y a eu la naissance du rationnel d'utilisation d'imatinib dans le traitement des TGO. Il y'a qu'un seul cas rapporté dans la littérature par l'équipe de Raspagliesi, qui a été traité par l'imatinib à la dose 400 mg/j puis 800 mg/j, en troisième ligne pour une récurrence de TGO avec c-Kit (+) chez une femme de 60 ans, traitée avec succès [98].

2.7. Soins de support :

La représentation sociale du cancer demeure associée à la mort, à la douleur, à l'impuissance et à l'incertitude quant à l'avenir. Des épisodes dépressifs peuvent survenir à l'annonce du diagnostic, à l'arrêt du traitement, lors d'une récurrence. Les effets indésirables de la chimiothérapie surtout chez le sujet jeune peuvent favoriser l'émergence d'épisodes dépressifs, dans un contexte de l'handicap physique et de restriction des activités et/ou des relations sociales, dans un contexte de douleur chronique et de fin de vie.

La prise en charge psychologique de ces malades passe par une connaissance du ressenti du patient et de l'impact du cancer sur la vie quotidienne sans oublier une meilleure information et des explications adaptées.

Certes, l'annonce du diagnostic est un véritable traumatisme, mais lorsque les soins sont terminés, le patient doit retrouver sa vie. C'est ensuite que commence le véritable travail de deuil de cette vie avant le cancer, une période où la personne a le plus besoin de soutien. Retrouver la continuité de sa vie, l'estime de soi et le plaisir de vivre est un travail long, qui nécessite l'aide d'un professionnel.

La prise en charge médicale et psychologique s'inscrit dans le cadre d'une approche multidisciplinaire de la maladie, qui repose sur une bonne articulation entre soignants psychiatres, somaticiens. Cette articulation a pour objectif d'échanger des informations, de permettre aux soignants d'exprimer et de gérer leurs propres difficultés, de permettre au patient de recevoir une information aussi pertinente que possible à propos de sa maladie et de son pronostic, et d'élaborer une stratégie thérapeutique commune.

Prise en charge de la douleur :

L'organisation mondiale de la santé (OMS), a établi une échelle d'emploi des antalgiques selon l'intensité de la douleur évaluée. L'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise les opioïdes, d'emblée, pour toute douleur par excès de nociception supérieur à 6 sur l'Echelle Visuelle Antalgique (EVA).

Tableau 30 : Escalade des antalgiques selon le schéma de l'OMS.

Palier III			Morphiniques majeurs (morphine)+/- coantalgiques
Palier II		Morphiniques mineurs (codéine) +/- coantalgiques	
Palier I	Aspirine, paracétamol, AINS+/- coantalgiques		

- Nutrition :

Une surveillance étroite de l'état nutritionnel est recommandée chez les patients qui ont :

- ❖ Une perte de poids significative : (Perte de poids de 5% sur 1 mois précédent ou de 10% sur 6 mois) ; et / ou
- ❖ Difficulté à avaler en raison de la douleur ou de la tumeur avant le traitement.

Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des risques nutritionnels et doivent recevoir des conseils en nutrition d'un diététiste et / ou d'un traitement mis en accusation au moyen de diverses interventions nutritionnelles, telles que l'alimentation par sonde ou support de nutrition par voie intraveineuse (mais uniquement si le support entéral n'est pas réalisable).

L'évaluation fonctionnelle avant et après le traitement, y compris l'état nutritionnel, doit être effectuée à l'aide d'outils d'évaluation subjectifs et objectifs. Tous les patients devraient recevoir des conseils diététiques au début du traitement, en particulier avec les traitements basés sur la radiothérapie. Les suivis réguliers avec la diététiste doivent être poursuivis au moins jusqu'à ce que le patient ait atteint un niveau

de référence nutritionnellement stable après le traitement. Pour certains patients présentant des problèmes nutritionnels chroniques, ce suivi doit être permanent.

- Agents modulateurs de l'os :

Le remodelage osseux est un processus dynamique et cellulaire par lequel la matrice osseuse minéralisée est constamment résorbée et reformée, de sorte à assurer tout au long de la vie trois fonctions majeures : l'adaptation de la géométrie et de la masse osseuses aux contraintes de la croissance, de la locomotion et de l'exercice ; la réparation des micro-dommages intra-osseux ainsi que l'homéostasie calcique pour laquelle le squelette sert de réservoir. Dans les conditions normales, le remodelage osseux maintient un bilan minéral neutre, à savoir que la quantité d'os reformé équivaut à la quantité d'os soustrait par résorption. Néanmoins, cet équilibre peut être modifié à la faveur d'un gain net de masse osseuse. Ces traitements incluant les biphosphonates et le denosumab sont un traitement standard en cas de métastases osseuses.

2.8. Gestion de toxicité liée à la chimiothérapie :

Les toxicités des chimiothérapies sont multiples et très variables selon les classes thérapeutiques employées. De plus, les risques de toxicités augmentent avec le poly chimiothérapies et certains effets secondaires sont souvent inacceptables par le patient. Les toxicités aiguës mettent parfois en jeu le pronostic vital.

a. Toxicité hématologique :

➤ Anémie et transfusions :

La plupart des chimiothérapies entraîne à la longue une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (cisplatine notamment), dont la correction peut nécessiter des transfusions.

➤ **Thrombopénie et transfusions plaquettaires :**

Certains antimitotiques ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes (déticène, carboplatine). En général, on connaît le moment de survenue de ces thrombopénies, et on fera pratiquer les numérations sanguines de façon à détecter suffisamment tôt l'hypoplaquettose dangereuse.

➤ **Leucopénie :**

La leucopénie n'est pas en soi un problème majeur, si elle est de courte durée. Il faut éviter les possibilités de contaminations externes ou internes (visiteurs, enfants, propreté, etc.).

La survenue d'une fièvre constitue, par contre, une urgence. Elle doit faire pratiquer une numération formule sanguine, et s'il existe une leucopénie faire proposer une hospitalisation rapide pour éviter les chocs septiques rapidement irréversibles.

b. Toxicité digestive :

Les agents cytotoxiques affectent très souvent le système gastro-intestinal pouvant contribuer à un amaigrissement et une cachexie du patient. L'anorexie, survenant au cours du cancer et souvent aggravé par le traitement, est la principale cause de morbidité et de mortalité des patients. (208)

➤ **Constipation :**

Elle est souvent dû aux traitements associés tel que les morphiniques et les antiémétiques.

➤ **Diarrhées :**

Éliminer une étiologie infectieuse (parasitaire, fongique) et carcinomateuse. Les diarrhées peuvent être précoces (dans les 25 heures suivant le traitement) ou tardives et conduire à une hydratation majeure source de mortalité.

➤ **Mucites :**

Cette complication engendre : Douleurs, Problèmes nutritionnels, Risque d'hospitalisation intercurrente en cas d'aphagie, Surcroit d'infection systémique par destruction de la barrière muqueuse.

Traitement préventif :

- Prescriptions de bains de bouches par bicarbonates de sodium 14/000 et d'amphotéricine B suspension 3 à 6 fois par jour après chaque repas.

c. Toxicité rénale :

L'administration de certaines chimiothérapies peuvent induire des tubulopathies. Les sels de platines, l'ifosfamide, le méthotrexate à haute dose, les nitrosourées peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës ou chroniques. La cisplatine peut provoquer une insuffisance rénale aiguë anurique par tubulopathie (nécrose contournés distaux et collecteurs) dans les 24 heures après son administration pour des doses > 50mg/m².

d. Ototoxicité :

Cisplatine, vincristine, moutardes azotées, vinblastine, carboplatine, bléomycine ont été décrits comme ototoxiques.

- Le cisplatine est le produit antinéoplasique le plus ototoxique. La surdité est irréversible et s'accompagne d'acouphènes transitoires ou permanents. Pour les autres produits, des cas isolés d'acouphènes et de baisse d'audition ont été rapportés.

e. Alopécie :

Le degré d'alopécie est variable et directement dépendant de la drogue cytotoxique utilisée, de sa demi-vie et de son mode d'utilisation, bolus ou continue.

(208)

Les chimiothérapies induisant une alopécie sévère : Cyclophosphamide, Ifosfamide, 5FU, daunorubicine, doxorubicine, bléomycine, vindésine.

Alopécie modérée : vinblastine, étoposide, hydroxyurée.

Traitements préventifs : Avertir et prévenir les patients de cette complication difficile du point de vue psychologique, social et familial, proposer aux patients de couper ses cheveux pour éviter les chutes par plaques inesthétique, une nutrition équilibrée essentielle, l'ajout de vitamine E ou d'autres suppléments est inutile.

f. La toxicité pulmonaire :

Certaines chimiothérapies provoquent une hypersensibilité des poumons responsable de pathologies respiratoires peuvent apparaître on aigue, comme le syndrome de détresse et les pneumonies, ou à long terme, comme la fibrose pulmonaire, et les maladies pulmonaires restrictive ou obstructive.

Les chimiothérapies induisant une toxicité pulmonaire : bléomycine, Carmustine, lomustine, busulfan ...

La prise en charge de ces troubles consiste en : l'arrêt du tabac, la planification des activités suivies de périodes de repos. Avec utilisation de certains médicaments en fonction de la pathologie respiratoire induite, comme les corticostéroïdes, les bronchodilatateurs, les expectorants, les antibiotiques, l'oxygénothérapie...

g. La neurotoxicité :

La neuropathie périphérique représente la majorité des atteintes neurologiques liées à la toxicité des chimiothérapies. Elle se présente sous la forme d'une polynévrite distale à prédominance sensitive ou sensitivo-motrice. Elles sont dose-dépendante et sont régressives à l'arrêt du traitement.

Les médicaments responsables de cette toxicité sont : vincristine, Les taxanes : le paclitaxel, Les sels de platine, Cisplatine...

Pour le traitement on propose une vitaminothérapie B et des médicaments spécifiques, comme des antiépileptiques.

2.9. Fertilité et tumeurs de la granulosa de l'ovaire :

a. Cryo préservation :

Le principe de cryobiologie est de conserver par le froid (cryoconservation), des cellules vivantes pendant un temps indéfini en bloquant leur activité métabolique, tout en conservant leur intégrité fonctionnelle. [99]

Cette technique de préservation de la fertilité présente plusieurs avantages : elle est réalisable dans l'immédiat et aucun délai d'attente n'est nécessaire. Elle peut être proposée à toutes les patientes même aux très jeunes enfants avant de démarrer les traitements gonadotoxiques. [99].

Plusieurs techniques de prélèvement ovarien sont décrites dans la littérature. La coelioscopie est la technique chirurgicale réalisée actuellement en routine sauf contre-indication et indication de laparotomie pour résection tumorale et le cortex divisé en fragments qui sont immergés dans un bain à 1 °C contenant le Cryo protecteur. [99]

Cette étape doit être aussi rapide que possible pour réduire au minimum le temps d'ischémie chaude. Puis les fragments sont congelés progressivement jusqu'à - 160 °C. La descente de la température se fait par paliers dans un appareil programmable semi-automatique. Une fois congelé, le tissu est conservé dans l'azote liquide à - 196 °C. [99]

La décongélation se fait simplement par immersion dans un milieu de culture permettant d'amener rapidement les fragments à température ambiante. [99]

Après décongélation, le tissu ovarien peut être greffé pour obtenir une folliculogénèse naturelle in vivo ou mis en culture pour réaliser artificiellement une folliculogénèse in vitro. [99]

Le prélèvement d'un ovaire entier avec son pédicule vasculaire est décrit comme un moyen de lutter contre la perte folliculaire due à l'ischémie. Cela nécessite par contre un geste chirurgical plus lourd avec dissection des pédicules vasculaires [99].

La chimiothérapie provoque une atrophie ovarienne avec fibrose et une diminution de la réserve folliculaire par apoptose [37] l'effet dépend de la molécule, de la dose et la durée du traitement.

La préservation de la fertilité par congélation de tissu ovarien est une méthode d'avenir dont seul le premier temps est suffisamment au point pour être utilisé en clinique : il nous semble maintenant légitime de proposer une autoconservation ovarienne dans tous les cas où la fertilité risque d'être définitivement compromise. [99]

b. Contraception, traitement hormonal substitutif de la ménopause et stimulation ovarienne :

Après traitement conservateur d'une tumeur de la granulosa adulte, seules les contraceptions contenant des estrogènes sont contre indiquées.

Chez les patientes antérieurement traitées pour une tumeur de la granulosa adulte de stade IA/B, l'indication de mise en place d'un THS ou d'un THM doit être discutée au cas par cas en RCP dans le cadre du réseau TMRO. Et ils sont totalement contre-indiqués chez les femmes ayant bénéficiées d'un traitement radical.

L'indication d'une stimulation chez les femmes antérieurement traitées pour une tumeur de la granulosa adulte de stade IA doit être discutée au cas par cas en RCP dans le cadre du réseau TMRO.[92]

3. Stratégie thérapeutique :

Les indications thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs dont :

- L'âge de la patiente
- L'état général de la patiente
- Le stade de la tumeur
- Le type histologique de la tumeur : adulte ou juvénile
- Le désir de conception. [63]

3.1. Stadification :

Les patientes incluses dans cette étude sont essentiellement diagnostiquées à un stade précoce (stade I), mais avec un pourcentage inférieur à celui de la littérature. Contrairement au stade avancé (stade IV), ou on note un pourcentage plus élevé que celui des différentes séries.

Tableau 31: Stadification des patientes selon la classification FIGO.

Stade FIGO	MANGILI [68]	SEHOULI [25]	IMTINANE [107]	Notre série
I	83,5%	80%	76,2%	57,69%
II	6,2%	7,7%	4,8%	0%
III	8,2%	9,3%	14,3%	11,54%
IV	2,1%	3,1%	4,8%	30,76%

3.2. Indications du traitement chirurgical :

✓ **Stades I-III :**

- La chirurgie : la femme jeune, la chirurgie conservatrice est possible, annexectomie unilatérale sous réserve d'y associer un curetage de l'endomètre, une exploration complète de la cavité péritonéale, des biopsies péritonéales et épiploïques, un examen soigneux voire des biopsies de l'ovaire controlatéral.
- Après l'âge des grossesses, l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale, complétée par les mêmes gestes de bilan, semble moins exposer au risque de récurrence et supprime le risque de cancer de l'endomètre secondaire hormono-induit. [12]

✓ **Stade IV :**

- La chirurgie : l'exérèse de réduction tumorale maximale [12]

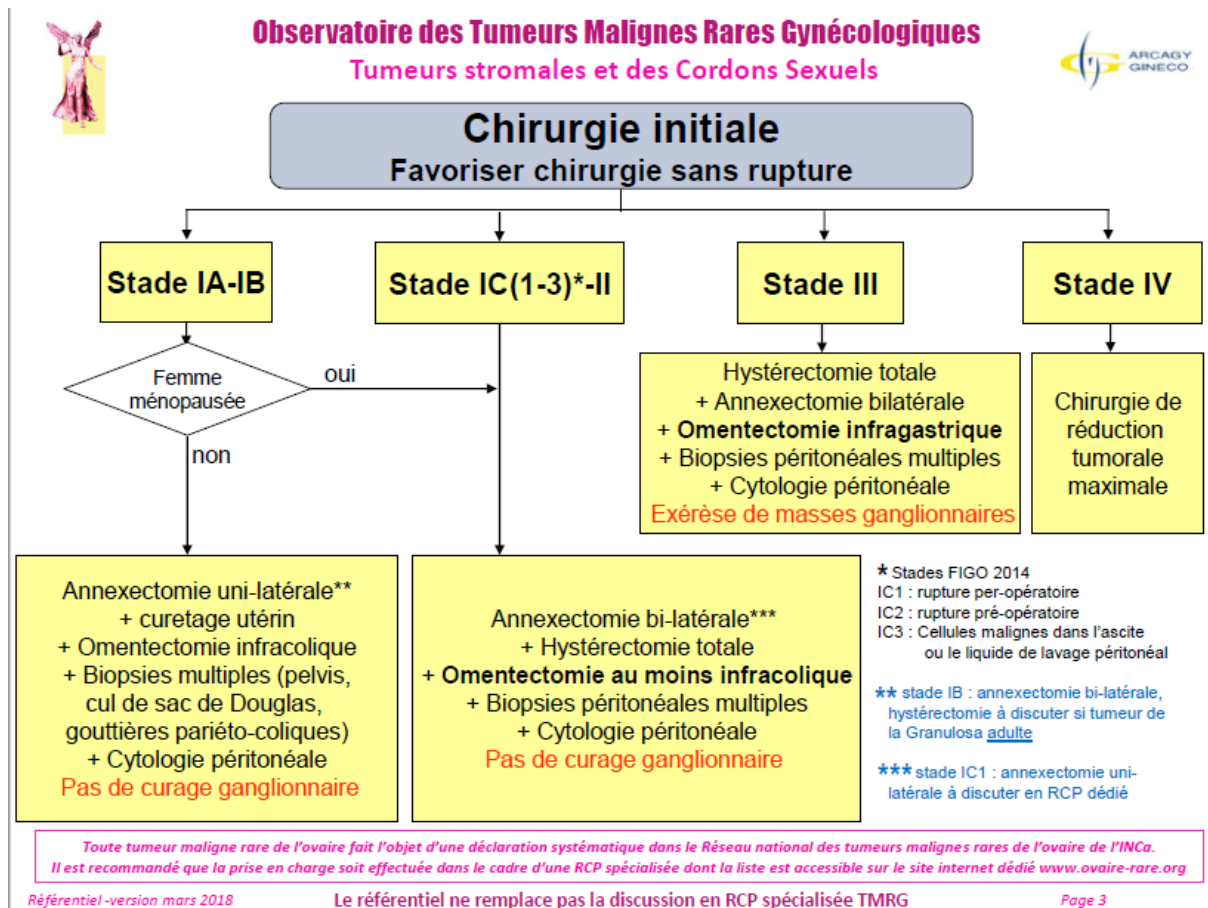


Figure 38 : Les recommandations du traitement chirurgical des tumeurs de la granulosa de l'ovaire [12]

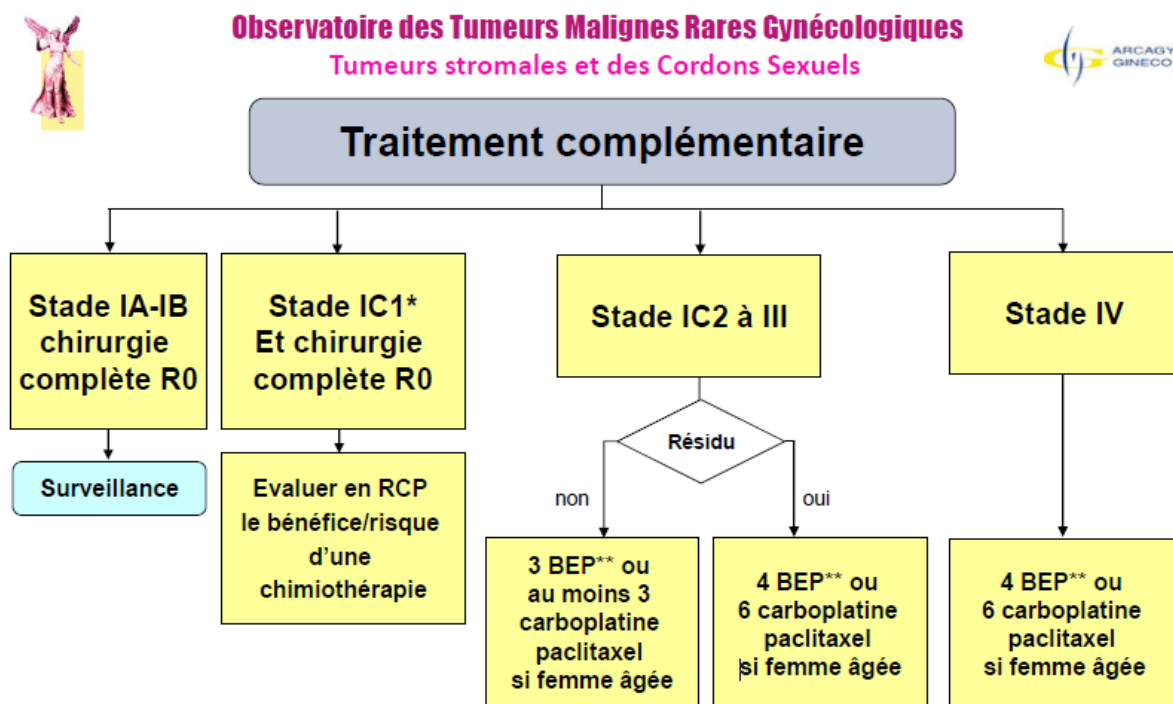
3.3. Indications du traitement complémentaire :

✓ Stades I-III :

- Si chirurgie complète R0, stade Ia et stade Ib : pas de traitement complémentaire.
- Si stades Ic à III et chirurgie incomplète : Chimiothérapie adjuvante : protocole BEP, 4 cures
- Si stade Ic à III et chirurgie complète : Chimiothérapie adjuvante : protocole BEP, 3 cures [12]

✓ Stade IV :

- Traitement complémentaire : BEP x 4 cycles. [12]



BEP = Cisplatine 20 mg/m² /j J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m² /j J1 à J5 + Bléomycine 30 mg J1, J8, J15

* Stades FIGO 2014

** surveillance de l'EFR. Si altération de l'EFR, arrêt de la bléomycine

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 2018

Le référentiel ne remplace pas la discussion en RCP spécialisée TMRG

Page 4

Figure 39 : Les recommandations du traitement complémentaire des tumeurs de la granulosa de l'ovaire [12]

Au terme du traitement complémentaire initial et en cas de rémission complète clinique, biologique, et radiologique, une surveillance étroite doit être instaurée.

Une chimiothérapie d'entretien peut être proposée en l'absence de rémission complète clinique, biologique et radiologique, plusieurs alternatives sont proposées : poursuite de la chimiothérapie, nouvelle intervention chirurgicale, chimiothérapie intrapéritonéale (standard ou hyperthermique) dans le cadre de protocoles d'évaluation ou encore la discussion d'une pause thérapeutique [27].

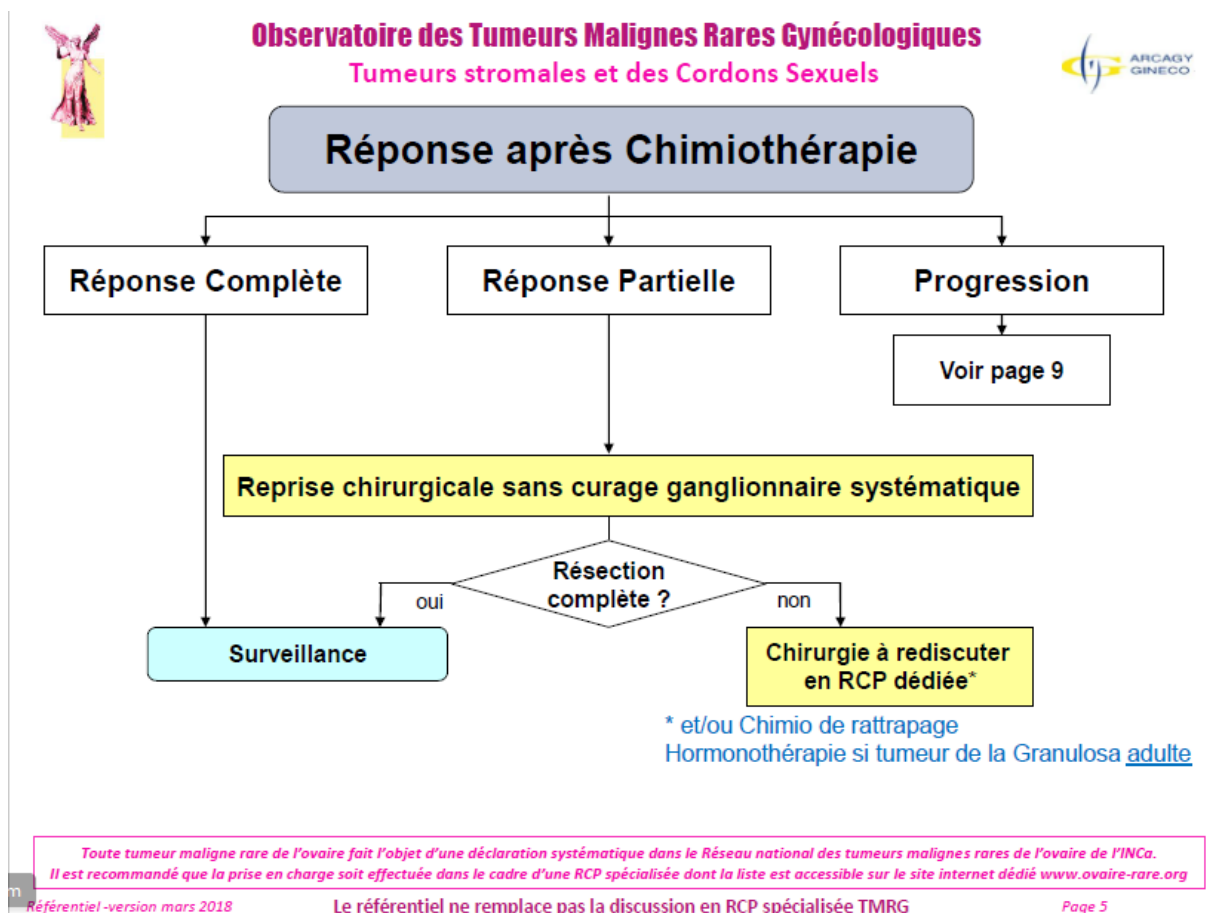


Figure 40 : Les recommandations de traitement en fonction de la réponse après chimiothérapie des tumeurs de la granulosa en de l'ovaire [12]

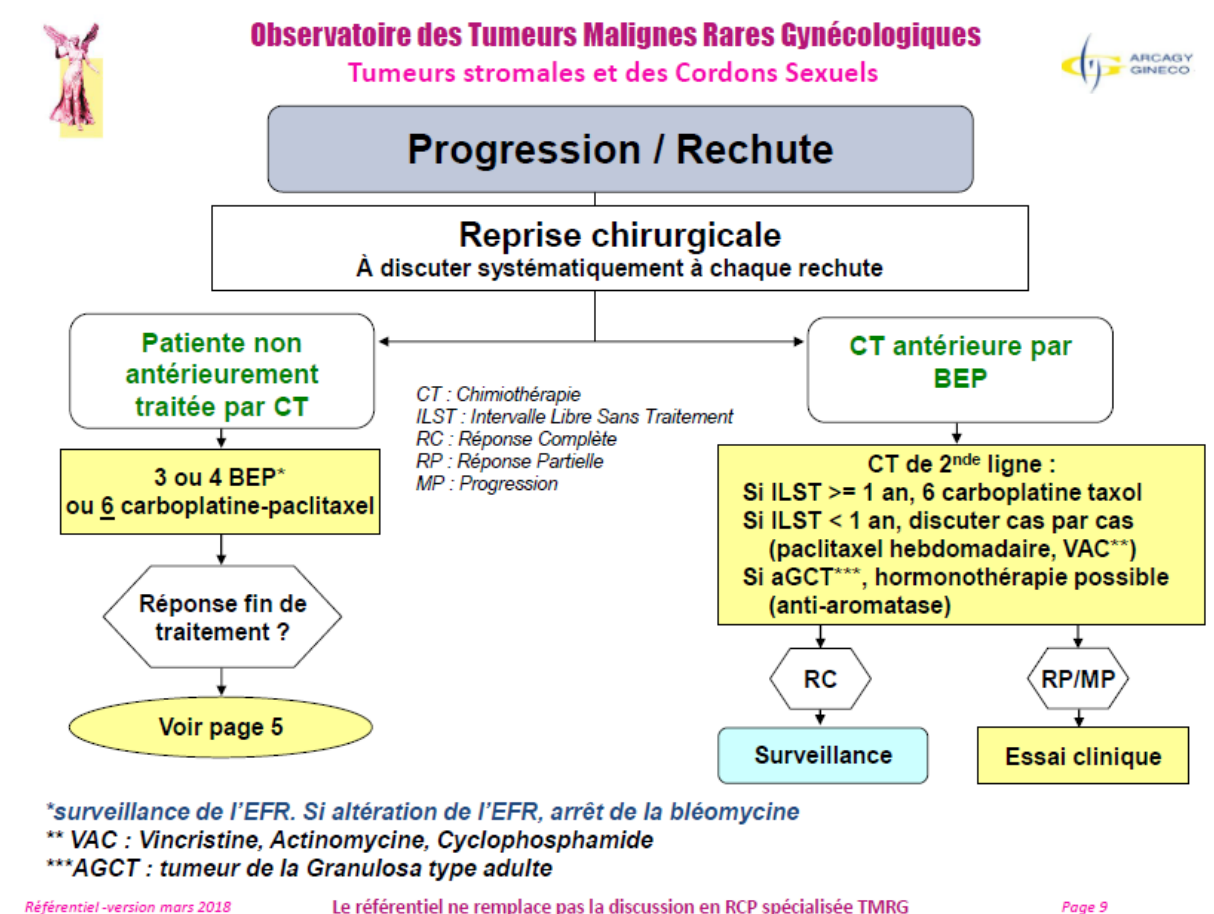


Figure 41 : Les recommandations de traitement en cas de rechute ou de progression après chimiothérapie. [12]

IX. Evolution et pronostic :

1. Evolution :

L'évolution des tumeurs de la granulosa adultes est lente et les récives sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans [27].

1.1. La survie :

Dans la littérature, la survie des patientes est excellente car le plus souvent il s'agit de stades précoces [27].

Dans la série de FREITAG [100], la survie globale à 5 ans est de 86% et la survie spécifique de 90,7% (mais 83,7% des patientes sont au stade I de la maladie).

Dans l'étude de Zamarin, la survie à 5 ans pour le stade Ia/Ib, Ic, II, et III, est de 99%, 95%, 86%, et 84% respectivement. [101]

Hauspy rapporte une survie globale à 5 ans, 10 ans, et 15 ans, de 93%, 91%, et 87% respectivement. [82]

Mangili rapporte une survie globale à 5 ans, et à 10 ans, de 97%, et 95% respectivement. [68]

Dans notre étude, la médiane de survie globale, tout stade confondu, est de 21 mois, et de survie sans progression, pour les stades avancés, est de 9 mois.

1.2. La récive :

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. [63]

Ces récives sont plus fréquentes dans les formes juvéniles. Bien qu'une majorité des enfants présente des symptômes typiques à un stade précoce de l'évolution de la maladie et que le pronostic soit le plus souvent favorable, des récurrences locales péritonéales, voire disséminées, existent. [26]

Dans l'étude de SEHOULI [25], 27,69% des patientes ont présenté une récurrence, après un délai moyen de 67 mois.

MANGILI [68] a rapporté 34% des récurrences, avec un délai moyen de 53 mois.

IMTINANE [107] a rapporté 14,28% des récurrences, avec un délai moyen de 61 mois.

2. Pronostic :

Les rechutes sont possibles dans 10% à 50% des cas. Ces rechutes sont principalement pelviennes et surviennent dans les cinq ans mais des rechutes tardives (à plus de 15 ans sont possibles) ce qui rend nécessaire l'analyse prospective de ces tumeurs [102].

Dans notre série, on a noté 3 rechutes (soit 11,53%) dont 2 sont pelviennes, avec un délai moyen de 47,66 mois.

✓ **Facteurs pronostiques :**

a. Tumeur de la granulosa adulte :

Divers facteurs conditionnent le pronostic ainsi que la survie des TGO. Le facteur pronostic le plus important selon la littérature est le stade. [103]

✓ **Stade de la Fédération Internationale des gynécologues obstétriciens (FIGO) :**

Les taux de survie à cinq ans et à dix ans ont été étudiés par Malmstrom *et al.*, ils ont été de 94 % et 88 % respectivement pour les stades I, et de 44 % pour les stades II et III.

Wu *et al.*, ont également rapporté leurs résultats à propos de la survie de 100 patientes atteintes de TGO, les taux de survie à cinq ans et à dix ans étaient respectivement de 98 % et 96 % (stade I), et de 70 % et 60 % pour le stade II respectivement [104].

Le taux de récurrence est également lié au stade de la maladie. Sur la base des résultats d'étude d'Ayhan *et al.*, à propos de 80 patientes avec TGO, les taux de récurrence

étaient respectivement de 5,4 %, 21 % et 40 % pour le stade I, le stade II et le stade III [88].

✓ **Âge :**

Un âge inférieur à 40 ans est associé à un meilleur pronostique, mais les avis divergent. Dans l'étude d'Ayhan *et al.*, les patientes âgées de moins de 60 ans avaient une meilleure médiane de survie (154,6 *versus* 89,2 mois, $p = 0,015$) [88].

✓ **Taille tumorale :**

Pour la plupart des auteurs, la taille tumorale est aussi associée à un mauvais pronostique en particulier pour les tumeurs qui mesurent plus de 10 cm.

Corps de « *Call Exner* » :

Miller *et al.*, ont noté dans leur étude que les corps de « *Call Exner* » sont plus fréquents chez les patientes qui n'ont pas eu de récurrence. [102]

✓ **Maladie résiduelle :**

Selon certaines études, la maladie résiduelle après la chirurgie est aussi un autre facteur de mauvais pronostique. Dans l'étude de Sehouli, la survie globale était plus faible chez les patientes avec une maladie résiduelle postopératoire [25].

✓ **Atypies nucléaires :**

Les tumeurs avec des atypies nucléaires sont plus agressives.

✓ **Nombre de mitoses et index mitotique :**

Le nombre de mitoses est également un facteur pronostique reconnu, il existe une relation inversement proportionnelle entre la survie et le nombre de mitoses.

✓ **Rupture tumorale :**

Plusieurs études, notamment celle de Schumer et Cannistra, ont montré que la rupture tumorale est l'un des facteurs de mauvais pronostiques [34]

✓ **Mutations :**

Sur le plan moléculaire, l'expression de mutation du gène *p53* est fréquente et peut être associée à un mauvais pronostique.

Ala-Fossi *et al.* [105] ont noté que la survie des patientes sans mutations de *p53* était dix fois plus que les patientes ayant cette mutation.

✓ **Inhibine :**

En ce qui concerne l'inhibine, sa valeur peut être corrélée à la masse tumorale, et son ascension dans le sérum peut précéder la rechute clinique.

✓ **Autres facteurs de mauvais pronostique :**

Geetha et Nair [77] ont identifié la bilatéralité et l'invasion lymphatique comme des facteurs de mauvais pronostique.

Le tableau 32 : les facteurs de mauvais pronostique des tumeurs de la Granulosa. [57]

Facteurs de mauvais pronostique des tumeurs de la Granulosa	
Stade tumoral	>Stade I
Age	>60 ans
Taille tumorale	>10 cm
Maladie résiduelle	Présence
Atypie nucléaire	Présence
Nombre de mitose	Elevé
Index mitotique	>10/10 HPF
Rupture tumorale	Présence
Invasion lymphatique	Présence
Bilatéralité	Présence
Corps de <<Call Exner>>	Absence
Gène p53 et Ki65	Expression
Inhibine	Ascension

b. Tumeur granulosa juvénile :

Un âge inférieur à dix ans serait associé à un meilleur pronostic, mais les avis diffèrent sur ce point. Dans l'expérience de KALFA et al. [26], parmi les sept enfants ayant présenté une récurrence de la tumeur, cinq étaient âgés de plus de dix ans.

Le pronostic chez l'enfant reste cependant excellent [30] dans la majorité des cas, malgré le risque de récurrence à long terme. La survie des patients à un stade IA varie suivant les séries de 83 à 98 %. Cependant, la méconnaissance des signes endocriniens révélateurs des tumeurs de la granulosa est associée à une dissémination péritonéale plus fréquente et ainsi à un risque de récurrence plus élevé.


La même étude de KALFA [26] a pu déterminer que la précocité du diagnostic était un élément significatif du pronostic : le retard diagnostique (11 cas, huit pré- et trois post pubertaires) est associé à un risque élevé d'essaimage péritonéal préopératoire ou peropératoire (70 % FIGO stade IC ou IIC ; $p < 0,05$). Le retard diagnostique variait de trois à 11 mois.

X. Surveillance :


Les récurrences sont habituelles, allant de 5 à 5,5 % [25] même dans les stades précoces. Il convient donc de réaliser une surveillance régulière.

✿ Les modalités de surveillance (figure 48) :

- Consultation à 1 mois post-opératoire avec examen clinique, et dosage des marqueurs élevés avant la chirurgie (œstradiol, AMH, Inhibine, CA125).
- Puis une consultation tous les 4 mois pendant 1 an avec examen clinique et dosage des marqueurs jusqu'à leur normalisation.
- Puis une consultation tous les 6 mois pendant 4ans avec un examen clinique.
- Puis une consultation annuelle à long terme, pendant au moins 20 ans.
- Une TDM TAP (si stade > I ou si augmentation des marqueurs) : tous les 6 mois la première année puis annuelle à partir de la 2ème année.
- Echographie pelvienne en cas de traitement conservateur : tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois la deuxième année puis une échographie annuelle à long terme. [12]
- En cas de signes d'appel, une échographie abdomino-pelvienne par voie sus-pubienne et Trans vaginale associée à un dosage des marqueurs sériques initialement élevés est réalisée. [106]



Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques
Tumeurs stromales et des Cordons Sexuels



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 si BEP	Fin de chimiothérapie et 12è mois		
Scanner TAP (si stade > I) <u>ou si augmentation des marqueurs</u>	/ 6 mois	/ an	/ an
Echographie pelvienne en cas de traitement conservateur	/ 3-6 mois	/ 6 mois	1 écho / an

*CA125, Inhibine B, AMH, progestérone, Δ4 androstènedione, testostérone selon sécrétion initiale
 Consultation génétique si DICER1 MUTEE
 Surveillance mammaire (clinique et radiologique conventionnelle) pour les tumeurs de la Granulosa

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 2018 Le référentiel ne remplace pas la discussion en RCP spécialisée TMRG Page 6

Figure 42 : modalités de surveillance fine de traitement des tumeurs de la granulosa de l'ovaire [12]

CONCLUSION

Les tumeurs de la granulosa sont des tumeurs malignes rare, mais auxquelles il faut savoir penser devant une tumeur ovarienne.

Elles peuvent survenir à tous les âges, avec une prédominance à l'âge adulte (en post ménopause).

Elles se caractérisent par ses particularités cliniques, par la fréquence élevée des signes d'hyperoestrogénie faisant de la tumeur de la granulosa, la tumeur endocrine la plus fréquente de l'ovaire, et par ses particularités anatomopathologiques, par la fréquence des stades localisés et l'association à d'autres lésions histologiques à type d'hyperplasie de l'endomètre qui peut aller jusqu'à la dégénérescence.

Le traitement repose sur la chirurgie, d'emblée radicale pour les femmes âgées, et conservatrice pour les femmes jeunes désireuses de grossesse suivie de chimiothérapie adjuvante en fonction du stade.

Pour les stades avancés, une chimiothérapie à base de BEP ou carboplatine+paclitaxel, doit être proposée précédée d'une chirurgie cyto-réductrice pour les stades IIIc.

La surveillance clinique, radiologique et biologique doit être prolongée en raison des récives très tardives. En cas de récive, la chirurgie reste le traitement de référence associée à une chimiothérapie.

Le pronostic reste relativement favorable, Il dépend de plusieurs paramètres, le plus important est le stade tumoral.

RESUMES

RESUME

Les tumeurs de la granulosa de l'ovaire sont des tumeurs malignes appartenant au groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma.

Notre étude est rétrospective et portait sur 26 cas, de tumeur de la granulosa de l'ovaire, colligés au Service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès durant une période de 9 ans comprise entre janvier 2010 et décembre 2018. Elle a comme but d'étudier les particularités cliniques, radiologiques, histologique, thérapeutiques, et pronostiques de cette tumeur.

L'âge moyen de survenue est de 49,8 ans avec 61,5% des patientes qui étaient ménopausées.

Les signes d'appels cliniques étaient surtout dominés par les douleurs abdomino-pelviennes chez 61,5% des patientes, la masse abdomino-pelviennes chez 46,15% des patientes, et le syndrome endocrinien (métrorragies).

65,38% patientes avaient des tumeurs pelviennes cliniquement palpables, dont la taille allait entre 8cm et 24 cm.

L'échographie pelvienne sus-pubienne était réalisée chez 23 de nos patientes. Elle a permis de détecter plusieurs critères de malignité, dont le plus retrouvé été le caractère multiloculaire.

La TDM abdomino-pelvienne a été réalisée chez 17 de nos patientes, Elle a permis de préciser la taille des masses, et ses rapports avec les structures avoisinantes. L'IRM a

été réaliser cher 5 de nos patientes. Le bilan d'extension réalisé chez 25 patientes par TDM TAP.

L'œstradiol et l'inhibine sont les marqueurs tumoraux les plus demandés dans notre série et qui étaient élevés dans un seul cas.

L'étude anatomo-pathologique a montré 25 cas de type adulte (96%), et 1 cas de type juvénile. L'immunohistochimie a été réalisé chez 12 patientes, dont le marqueur le plus surexprimé était l'inhibine.

28 % des patientes avaient bénéficié d'un traitement conservateur, 56% d'un traitement radical, et 16% d'une cytoréduction.

16 des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie, soit en adjuvant (à partir du stade Ic) ou pour stades avancés (IIIc-IV) 10 patientes avaient reçu le protocole BEP et 6 patientes le protocole carboplatine+paclitaxel.

Le recul est d'une moyenne de 57 mois, La médiane de suivi était de 45 mois, La médiane de survie globale est de 21 mois. La médiane de survie sans progression était de 9 mois pour les stades avancés et la médiane de survie sans rechute était de 25 mois, pour les stades localisés.

Abstract

Ovarian granulosa cell tumors belong to the group of tumors of the sex cords and stroma.

Our study was retrospective including 26 cases of ovarian granulosa cell tumor, collected at the Medical Oncology Department at HASSAN II University Hospital of Fez over a period of 9 years between January 2010 and December 2018. The aim of the study was to describe the clinical, radiological and histological features in addition to therapeutic management and prognosis of these tumors.

The median age was 49.8 years, with 61,5% of patients who were post-menopausal.

The clinical signs were mainly dominated by abdominal and pelvic pain in 61.5% of patients, the abdominopelvic mass in 46.15% of patients, and the endocrine syndrome.

65.38% of patients had clinically palpable pelvic tumors, ranging in size from 8 to 24 cm.

Pelvic ultrasound was performed in 23 of our patients. It allowed to detect several criteria of malignancy, of which the more one was the multilocular character.

Abdomino-pelvic scan was performed in 17 of our patients, it allowed to specify the size of the tumor, and its locoregional extension. MRI was performed in 5 patients.

Estradiol and inhibin were the tumor markers measured in our series.

The anatomo-pathological study showed 25 cases (96%) of adult type, and 1 case of juvenile type. Immunohistochemistry was performed in 12 patients and inhibin was the most expressed marker.

28% of the patients benefited from conservative treatment, 56% from a radical treatment, and 16% from a cytoreduction.

16 (61,5%) of the patients received chemotherapy, either in adjuvant setting (stage Ic and more) or for advanced stage (IIC–IV). 10 patients received a BEP protocol and 6 a carboplatin + paclitaxel protocol.

The median follow-up was 57 months with a median overall survival of 21 months (from 5 to 84 months).

For advanced stages: The median progression-free survival was 9 months

For localized stages: The median disease free survival was 25 months.

ملخص

أورام الحبيبية المبيضية عبارة عن أورام خبيثة تنتمي إلى مجموعة أورام الحبال الجنسية والسدى. تركز دراستنا على 26 حالة من ورم الحبيبي المبيض، تم جمعها في قسم الأورام الطبية في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال الفترة ما بين يناير 2010 وديسمبر 2018. والغرض منها هو دراسة الخصائص المميزة التشخيصية والعلاجية والتقدمية والتنبؤية لهذا الورم.

متوسط عمر البدء هو 49.8 سنة. يتم مشاهدتها في أي عمر ولكن بشكل خاص بعد انقطاع الطمث، في سلسلة 16 مريض لدينا انقطاع الطمث.

كان يهيمن بشكل رئيسي على العلامات السريرية آلام في البطن والحوض في 61.5٪ من المرضى، وكتلة البطني في 46.15٪ من المرضى، ومتلازمة الغدد الصماء (النزيف الرحمي).

كان 65.38٪ من أورام الحوض واضحة سريريا، تتراوح في حجمها من 24 سم إلى 8 سم. تم إجراء الموجات فوق الصوتية الحوض فوق الحوض في 23 من مرضانا. سمح للكشف عن العديد من معايير الورم الخبيث، والتي كان أكثرها شخصية متعددة اللغات.

تم إجراء التصوير المقطعي في 17 من مرضانا، سمح بتحديد حجم الجماهير، وعلاقتها مع الهياكل المجاورة. تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي غالبا 5 من مرضانا.

استراد يول وإنهيبيين هي علامات الورم الأكثر شعبية في سلسلة لدينا. وأظهرت الدراسة التشريحية المرضية 25 حالة من نوع البالغين، وحالة واحدة من نوع الأحداث. تم إجراء الكيمياء المناعية في 12 مريضا كان أكثر العلامات الموجودة هو المانع.

استفاد 28٪ من المرضى من الجراحة المحافظة و56٪ من الجراحة الجذرية، و16٪ من العلاج الخلوي. تلقى 16 من المرضى العلاج الكيميائي، تلقى 10 منهم بروتوكول بليوميسين، وإيتوبوسيد، وسيسبلاتين و6 بروتوكول كاربوبلاتين وباكليتاكسيل .

أثناء المتابعة، قدم 2 مريضا تقدم، وأظهر 3 انتكاسة.

متوسط البقاء على قيد الحياة الكلي، أي مرحلة، هو 21 شهرا، بالنسبة للمراحل متقدمة، كان متوسط البقاء على قيد الحياة خالية من التقدم 9 أشهر، وبالنسبة للمراحل المحلية، كان متوسط البقاء على قيد الحياة دون انتكاس 25 شهرا.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

I. Identité :

Nom et prénom :

IP :

Date de naissance :

Couverture sociale :

Origine :

Poids :

Adresse :

N° de tél :

II. Date de consultation :

III. Circonstance de découverte :

- | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ▪ Douleur abdomino-pelvienne : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Distension abdominale : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Masse abdomino-pelvienne : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Aménorrhée : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Métrorragies : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Ménorragies : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Fièvre : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Altération de l'état générale : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Puberté précoce : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

IV. Antécédents :

Personnels :

- | | | |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ▪ Ménarche : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Ménopause : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Régularité du cycle : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Nullipare : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Paucipare : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| ▪ Multipare : | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

- Inducteurs de l'ovulation et contraceptifs oraux : Oui Non
- Predisposition héréditaire : Oui Non
- Tamoxifène : Oui Non
- Néoplasie : Oui Non
- Autres pathologies :

Chirurgicaux :

- opérée : Oui Non

Familiaux :

- Antécédents de tumeur de l'ovaire : Oui Non

V. Examen clinique :

Syndrome tumoral :

- Masse abdomino-pelvienne : Oui Non
- prolapsus génitale : Oui Non
- Fièvre : Oui Non

Syndrome endocrinien :

- Signes d'hyper androgénie : Oui Non

HTA : Oui Non

Hypertrichose : Oui Non

- Signes d'hyper estrogénie : Oui Non
- Signes de puberté précoce : Oui Non

Adénopathie : Oui Non

Localisation

Taille

Hépatomégalie métastatique : Oui Non

Nodule de carcinose péritonéale : Oui Non

Examen général : OMS, IMC++ POULS FC FR, abdominal, cardio-vasculaire, cutané muqueux, aires ganglionnaires.

VI. Examen paraclinique :

Imagerie :

- Echographie abdomino-pelvienne : Oui Non
- TDM abdomino-pelvienne : Oui Non
- IRM abdomino-pelvienne : Oui Non
- TDM thoraco-abdomino-pelviene : Oui Non
- Radiographie thoracique : Oui Non

Biologie :

- les marqueurs tumoraux :

Inhibine : Oui Non

- Hormone antimullérienne (AMH) : Oui Non
- Œstradiol : Oui Non
- Folliculeregulatoryprotien (FRP) : Oui Non

Autres :

Etude anatomopathologique :

Macroscopie :

- taille
- aspect
- rompue : Oui Non

Microscopie :

- Type histologique : juvénile adulte

- atypie :
- mitose :
- effraction capsulaire : Oui Non
- association a une pathologie endométriale :

Etude immunohistochimique :

- Vimentine : Oui Non
- Cytokinine : Oui Non
- PS100 : Oui Non
- NSE : Oui Non

VII. Classification FIGO :

I:	la	Ib	Ic	II:	IIa	IIb	IIc	III:	IIIa	IIIb	IIIc	IV:
----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	-----

VIII. Traitement :

Chirurgie :

- conservatrice : Oui Non
- Radicale : Oui Non
- Cytoréduction : Oui Non

Curage ganglionnaire : Oui Non

Positif Négatif

Chimiothérapie :

- protocole de chimiothérapie :
- nombre de cures :
- toxicité de la chimiothérapie :

Radiothérapie : Oui Non

IX. Surveillance :

L'interrogatoire :

L'examen clinique :

Marqueurs tumoraux :

- Œstradiol :
- Inhibine :

Imagerie :

X. Récidive :

Délai de récurrence :

Localisation :

Traitement :

Chirurgie :

Chimiothérapie :

- Protocole :
- Nombre de cure :

Réponse :

XI. Survie :

Vivant : Oui Non

Décédé à cause de sa maladie néoplasique : Oui Non

Décédé d'une autre cause : Oui Non

Perdu de vue : Oui Non

Le recul en mois :

Annexe 2 : Performansstatus de l'OMS

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de

lui 3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Bompas E, Freyer G, Vitrey D, Trillet-Lenoir V. Tumeur à cellules de la granulosa : revue de la littérature. *Bull Cancer* 2000; 87: 709–14.
- [2]. Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):80–6.
- [3]. Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34(1):1–12.
- [4]. Ray-Coquard I, Pujade-Lauraine E, Pautier P, Me´eus P, Morice P, Treilleux I, et al. Rare ovarian tumors: therapeutic strategies in 2010, national website observatory for rare ovarian cancers and delineation of referent centers in France. *Bull Cancer* 2010;97(1):123–35.
- [5]. PIERREKAMINA, KAMINA, KAMINA, JEAN-PIERRERICHER, RICHER, RICHER, MICHEL SCEPI, JEAN-PIERREFAURE, XAVIERDEMONDION DEMONDION DEMONDION Anatomie clinique de l'appareil génital féminin EMC. Gynécologie, 10-A-10,2003
- [6]. FRANK H. NETTER, CARLOS A. G. MACHADO, KIP CARTER Netter's Atlas of the Human Body ISBN 0-7641-5884-8, 200
- [7]. www.eopathologies.com
- [8]. www.histology.be
- [9]. Guénard H., (1996). Physiologie humaine, Pradel(Ed), France, 366p.
- [10]. Henne G., (1996).la fonction ovarienne : Biochimie humaine/Introduction biochimique a la médecine interne, de Boeck &larcier (Ed), Belgique ,792p.
- [11]. Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage WG, Konishi I, Fujii S, *et al.* Sex cord-stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World health organisation classification of tumours, Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003: p. 146–61.

- [12]. http://www.ovaire-rare.org/TMRG/public/accueil_public.aspx Référentiel – version mars2018
- [13]. Hartmann LC, Young RH, Podratz KC. Ovarien sex cord–stromal tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principles and practice of gynecologic oncology, 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 36: p. 1075–93.
- [14]. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population–based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol* 2001; *81*: 456–60.
- [15]. Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage WG, Konishi I, Fujii S, *et al.* Sex cord–stromal tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World health organisation classification of tumours, Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press 2003: p. 146–61.
- [16]. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, *et al.* Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; *80* : 1069–74.
- [17]. Gittleman AM, Price AP, Coren C, Akhtar M, Donovan V, Katz DS. Radiology–pathology conference juvenile granulosa cell tumor. *Clin Imaging* 2003; *27* : 221–4
- [18]. Boyce EA, Costaggini I, Vitonis VA, Feltmate C, Muto M, Berkowitz R *et al.* The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: A case–control study. *Gynecologic Oncology* 2009; *115*: 221–5.
- [19]. D. Zeghal Souki, H. Bouchahda, M. Kehila, S. Mahjoub. Service de gynécologie–obstétrique « C », Centre de maternité et néonatalogie. Tunis Université Tunis El Manar. Tunisie
- [20]. Adhikari RC¹, Jha A¹, Shayami G¹ *1Department of Pathology, Tribhuvan University Teaching Hospital, Institute of Medicine, Kathmandu, Nepal*

- [21]. S. Ellouze P P, S. Krichen–Makni P P, K. Trabelsi P P, L. Ayadi P P, A. Sellami P P, A. Khabir P P, et al P P. Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique, CHU Habib–Bourguiba, 3029 Sfax, Tunisie. Service de Gynécologie–Obstétrique, CHU Hédi–Chaker, Sfax, Tunisie 2006.
- [22]. I. Lazrak, B. Laachiri, A. Meklaa, J. Kouach, D. Moussaoui, and M. Dehayni. Service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital Militaire Med V de Rabat, MAROC.
- [23]. Fujimoto T, Sakuraji N, Okuyama K, et al. Histopathological prognostic factors of the adult granulosa cell tumors of the ovary. *Act ObstetGynecolScand* 2001; 80: 1069–74.
- [24]. G. Calaminus,* R. Wessalowski,* D. Harms,† and U. Goebel Department of Pediatrics, Heinrich–Heine University, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Germany; and Institute of Pediatric Pathology, University, Michaelisstr. 11, 24105 Kiel, Germany.
- [25]. Sehouli J, Drescher FS, Mustea A, Elling D. Granulosa cell tumor of the ovary : 10 Years follow–up data of 65 patients. *Anticancer Research* 2004; 24: 1223–9.
- [26]. Kalfa N, Philibert P, Patte C, Thibaud E, Pienkowski C. Tumeurs juvéniles de la granulosa : expression clinique et moléculaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2009; 37: 33–44.
- [27]. Bats A, Barranger E. Mise au point sur les cancers de l'ovaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2008; 37 :64–8.
- [28]. Fox H, Agkawam Ib K, Langley A. A CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF 92 CASES OF GRANULOSA CELL TUMOR OF THE OVARY WITH SPECIAL REFERENCE TO THE FACTORS INFLUENCING PROGNOSIS. *Cancer* 1975; 35: 231–41.
- [29]. Pronostic factors in adults GCT of the ovary ...Li and al.

- [30]. Kdous M, Hachicha R, Gamoudi A. Pseudo-puberté précoce isosexuelle révélant une tumeur de la granulosa juvénile chez une petite fille de six ans. *GynécologieObstétrique&Fertilité* 2004; 32: 3114.
- [31]. Piura B, Nemet D, Yanai-inbar I, Cohen Y, Glezerman. Granulosa cell tumor of the ovary: A study of 18 cases. *J Surg Oncology* 1994, 55: 71-7.
- [32]. Uygun K, Aydiner A, Saip P, Kocark Z, et al. Clinical parameters and treatment results in recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol. Oncol* 2003; 88: 400-3.
- [33]. Sharony R, Aviram R, Fishman A, Altaras M, Beyth Y, Tepper. Granulosa cell tumors of the ovary: Do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 229-33.
- [34]. Shumer ST, Canistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clinical Oncol* 2003; 21: 1180-9
- [35]. Stevens A, Brownb J, Zanderc S, Beversb W, M David. Adult granulosa cell tumors of the ovary in two first-degree relatives. *Gynecologic Oncology* 2005; 58: 502-5.
- [36]. fuji SP, K obel M, Senz J et al. *N Engl J Med* 2009;360(26):2719-29.
- [37]. Jamieson S, Fuller PJ. *EndocrRev*2012;33(1):109-44.
- [38]. El idrissi F, Ounejma S, Zerai N, Barhmi RS, Fadli A, Achour M et al. TUMEUR DE GRANULOSA DE L'OVAIRE A PROPOS D'UN CAS. *Médecine du Maghreb* 1999; 76: 21-7.
- [39]. Chua IS, Tan KT, Lim-Tan SK, Ho TH. A Clinical Review of Granulosa Cell Tumours of the Ovary Cases in KKH. *Singapore Med J* 2000; 42: 203-7.
- [40]. Disaia PJ, Creasman WT. *Clin Gynecol Oncol* 4 th Ed, Mosby, St-Louis, USA. 1993.

- [41]. Lansac J, Bonnamy L. Présentation clinique des tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2000.
- [42]. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *ObstetGynecolSurv* 1998;53:240-7.
- [43]. I. Millet a,* , G. Rathatb, H. Perrochiac, D. Hoaa, S. Mérigeauda, F. Curros-Doyona, P. Taourelaa *Service de radiologie, CHU de Montpellier, 191, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France.*
- [44]. Chadha S ;cornelisse CJ , et al . flow cytometric DNA ploidy analysis of ovarian granulosa cell tumors *gynecoloncol* 1990.
- [45]. Ben yacoub L, Trabelsi A, Rammeh S, Hmissa S, Yacoubi M, Mokni M. Tumeur de la granulosa de l'ovaire et un adénocarcinome de l'endomètre d'apparition synchrone. *Imagerie de la Femme* 2007; 17: 197-200.
- [46]. Rabban T, Gupta D, Zaloudek CJ, Chen LM. Synchronous ovarian granulosa cell tumor and uterine serous carcinoma: A rare association of a high-risk endometrial cancer with an estrogenic ovarian tumor. *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 1164-8.
- [47]. Pautier P, Lhomme C, Culine S, Duvillard P et al. Adult granulosa cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 58-65.
- [48]. EminaBabarović,¹ Ivan Franin,² Marko Klarić,³ Ani MihaljevićFlappori,⁴ Ružica Karnjuš-Begonja,⁴ Senija Eminović,¹ DamjanaVerša Ostojić,⁵ and Danijela Vrdoljak-Mozetič⁵.
- [49]. Gavin CE, Stuart, Lesa M, Dawson. Update on granulosa cell tumors of the ovary. *Gynec Oncol Path* 2003; 15: 33-7.

- [50]. Sfar E, Ben ammar S, Mahjub S, ZIN S, Kchir N. Caractéristiques anatomo-clinique des tumeurs fibrothécales de l'ovaire. Rev Fr GynécolObstet 1994; 89: 315–21.
- [51]. Z Sando, ER Mayemi, E Dina Bell, PA Atangana, JM MendimiNkodo, A Ndoumba, et al Granulosa cells tumors: a report of two cases. Service d'anatomie pathologique du laboratoire du Centre Pasteur du Cameroun. Health Sci. Dis: Vol 16 (2) April – May – June 2015. Available at www.hsd-fmsb.org
- [52]. H. Hachi^{1*}, A. Othmany¹, A. Douayri¹, C. Bouchikhi¹, F. Tijami¹, L. Laâlou¹, M. Chami², A. Boughtab¹, A. Jalil¹, S. Benjelloun¹, F. Ahyoud¹, F. Kettani³, A. Souadka. *Service de chirurgie carcinologique, institut national d'oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah, Rabat, Maroc ;*
- [53]. Velasco-Oses A, Alonso-Alvaro A, Balanco-Pozo A, Nogales FF. Ollier's disease associated with ovarian juvenile granulosa cell tumor. Cancer 1988 ; 62 : 222–5.
- [54]. Spencer HW, Mullings AM, Char G, Carpenter R. Granulosa-theca cell tumour of the ovaries a late metastasizing tumour. West Indian Med J 1999; 48: 33–5.
- [55]. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. GynecolOncol2001;81:63–66
- [56]. S. Errarhay, H. Bouguern, M. Chraybi, C. Bouchikhi, H. Châara, A. Amarti, A. Melhouf, A. Banani* La Lettre du Gynécologue • n° 341–342 – avril–mai 2009
- [57]. SekkateS ,kairouani M ,Serji B, M'rabti H ,el ghissassi I, les tumeurs de la granulosa de l'ovaire .bull cancer 2014 ;101 :93–1010.

- [58]. Ohara N, Kurachi O, Murao S. Characteristics of magnetic resonance imaging findings of ovarian adult granulosa cell tumour. J O[42]Sfar E, Ben ammar S, Mahjub S, ZIN S, Kchir N. Caractéristiques anatomo-clinique des tumeurs fibrothécales de l'ovaire. Rev Fr GynécolObstet1994; 89: 315–21.
- [59]. Varma DG, Thorneycroft IH, Degefu S, Eberly SM, Smith Jr LG. Magnetic resonance imaging of adult ovarian granulosa cell tumor. Case report. Clin Imaging 14(1):55–8
- [60]. Outwater EK, Marchetto B, Wagner BJ. Virilizing tumors of the ovary: imaging features. Ultrasound ObstetGynecol 2000;15(5):365—71.
- [61]. Kim SH. Granulosa cell tumor of the ovary: common findings and unusual appearances on CT and MR. J Comput Assist Tomogr 2002;26(5):756—61.
- [62]. Rudigoz R.C, Gaucherand P, Bancel B. Les tumeurs de la granulosa ovarienne. Lyon Chir 1992; 88: 32–5.
- [63]. Lappohn RL, Burger HG, Bouma J. Inhibin as a marker for granulosa cell tumors.
- [64]. HilbebrandRH , rouse R , and al value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary 1997
- [65]. rey RA lhomméC ,marcillac et al anti mullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary.
- [66]. Yousefi Z, Sharifi N, Sadatmand F, Shaid S. Granulosa Cell – Stromal Tumors: An Immunohistochemical Study Including Comparison of Calretinin and Inhibin. Iranian Journal of Pathology 2009; 4: 172–6.
- [67]. Ahmed Azahouani et al. Pan African Medical Journal.2015.
- [68]. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, Giorda G, Breda E, Savarese A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the overy. British Journal of Cancer 2013; 109:29–34, DOI: 10.1038/bjc.2013.241.

- [69]. EL FATEMI HINDE, YOUSFI Ghita. LES TUMEURS DE LA GRANULOSA DE L'OVAIRE, Expérience du service d'anatomie-pathologique CHU Hassan II de FES. 2017.
- [70]. Histopathology and cytology of supposedly benign tumors of the ovary H. Sevestre, J.-F. Ikoli, W. Al Thakfi.
- [71]. Kommos S, Anglesio MS, Mackenzie R et al. *Mod Pathol* 2013, Jan 25 (Epub ahead of print).
- [72]. Penault-Llorca, C. Aubé*, N. Robin*FOXL2 and ovarian pathology F. Correspondances en Onco-Théranostic – Vol. II – n° 1 – janvier-février-mars 2013
- [73]. Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa and theca-cell tumors; the clinical picture and long-term outcome for the radiumhemnet series. *Acta ObstetGynecolScand* 1980; 59: 361-5.
- [74]. <http://www.antalvite.fr/pdf/SCORE%20OMS.pdf>
- [75]. Coquard R. Tumeur des cordons sexuels et du stroma. Encyclopédie Orphanet Mars 2004.
- [76]. Pomel C, Provencher D, Dauplat J. Traitement chirurgical des formes précoces. Cancer de l'ovaire, Dauplat et Guastalla. Edition Arnette Blackwell, Paris 1996: 249-63
- [77]. Geetha P, Nair MK. Granulosa cell tumours of the ovary. *Aust N Z J ObstetGynaeco* 2010 ; 50 : 216-20.
- [78]. Shim SH, Lee SJ, Kim DY, Kim J, Kim SN, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. A Long-term follow-up study of 91 cases with ovarian granulosa cell tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(2):1001-10.
- [79]. ovarian granulosa cell tumor with *cis*-platinum and doxorubicin. *Gynecol Oncol* 1982 ; 14 : 294-7.

- [80]. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999 ; 72 : 131-7.
- [81]. Williams, SD, Birch, R. , Einhorn, LH , Irwin, L., Greco, FA et Loehrer, PJ (1987). Traitement des tumeurs germinales disséminées avec le cisplatine, la bléomycine et la vinblastine ou l'étoposide . *New England Journal of Medicine* , 316 (23), 1435-1440.
- [82]. Hauspy J, Beiner ME, Harley I, *et al.* Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 79 : 770-4.
- [83]. Rzepka J, Kuc-Rajca M, Zalewski K, Dańska-Bidzińska A, Bidziński M. Long-term outcome analysis in the treatment of granulosa cell
- [84]. Wolf *et al* M. Successful treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary by palliative radiotherapy. *J ObstetGynaecolRes* ; 38 : 461-5.
- [85]. Savage P, Constenla D, Fisher C, *et al.* Granulosa cell tumors of the ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol* 1998 ; 10 : 242-5. tumors. *Ginekol Pol* 2012 ; 83 : 505-10.
- [86]. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, *et al.* Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *JReprod Med* 1996 ; 41 : 393-6.
- [87]. Freeman SA, Modesitt SC. Anastrozole therapy in recurrent ovarian adult granulosa cell tumors: a report of 2 cases. *GynecolOncol* 2006 ; 103 : 755-8.
- [88]. Korach J, Perri T, Beiner M, *et al.* Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 830-3.

- [89]. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum–Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J ObstetGynaecolRes*2012 ; 38 : 340–4.
- [90]. Schwartz PE, MacLusky N, Naftolin F, Eisenfeld A. Tamoxifeninducedincrease in cytosolprogesterin receptor levels in a case ofmetastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1983 ; 16 : 41–8.
- [91]. Malik ST, Slevin ML. Medroxyprogesterone acetate (MPA) in advanced granulosa cell tumours of the ovary–a new therapeuticapproach? *Br J Cancer* 1991 ; 63 : 410–1.
- [92]. Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N. Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumour of the ovary. *Ann Oncol*1997 ; 8 : 811–2.
- [93]. Schmidt M, Kammerer U, Segerer S, *et al.* Glucose metabolism and angiogenesis in granulosa cell tumors of the ovary: activation of Akt, expression of M2PK, TKTL1 and VEGF. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol* 2008 ; 139 : 72–8.
- [94]. Brown J, Deavers MT, Nick AM, Milojevic L, Gershenson D, Sood A. Vascular endothelial growth factor overexpression and antiogenesis are prevalent and predict clinical outcome in sex cord–stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : S95.
- [95]. Tao X, Sood AK, Deavers MT, *et al.* Anti–angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors.*Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 431–6.
- [96]. BarrenaMedel NI, Herzog TJ, Wright JD, Lewin SN. Neoadjuvant bevacizumab in a granulosa cell tumor of the ovary: a case report.*Anticancer Res* 2010 ; 30 : 4767–8.

- [97]. Rocconi RP, Matthews KS, Kimball KJ, Conner MG, Baker AC, Barnes MN. Expression of c-kit and platelet-derived growth factor receptors in ovarian granulosa cell tumors. *Reprod Sci* 2008 ; 15 : 673-7.
- [98]. Raspagliesi F, Martinelli F, Grijuela B, Guadalupi V. Third-line chemotherapy with tyrosine kinase inhibitor (imatinib mesylate) in recurrent ovarian granulosa cell tumor: case report. *J ObstetGynaecolRes* 2011 ; 37 : 1864-7.
- [99]. Préservation de la fertilité par congélation de tissu ovarien J.-R. Zorn (1), J.Guibert (1) *Journal de gynécologie obstétrique et de biologie de la reproduction* 2000; 29: 319-322 © Masson, Paris, 2000.
- [100]. Freitag P, Janousek M, Jancarkova N. Granulosa cell tumor clinical group and literature review. *CeskaGynecol* 2000; 65: 163-6.
- [101]. Dmitriy Zamarin, Anton Oseledchyk, Renee L. Gennarelli, Mario M. Leitao Jr, Carol A. Aghajanian, Alexia Iasonos, Oliver Zivanovic. Gynecologic medical, Oncologic service, New York . 2018.
- [102]. Miller K ,McCluggage WG , prognostic factor in ovarian adult granulosa cell tumour.
- [103]. Sun CC, Ramirez PT, Bodurka DC. Quality of life for patients with epithelial ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol.*, 2007; 4: 18-29
- [104]. Wu L, Zhang W, Li L. Prognostic factors in granulosa cell tumor of the ovary. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000 ; 35 : 673-6.
- [105]. Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM, Punnonen R. Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *GynecolOncol* 1997 ; 66 : 475-9.

- [106]. Centre de Référence des Tumeurs Rares Gynécologiques – janvier 2010
- [107]. ImtinaneBelaid, MghirbiFahmi, Jaidane Lilia, MakremHochlaf, FatenEzairi, ImeneChebchoub, Laila Ben fatema, and Slime ben ahmed. Ovarian Granulosa Cell Tumors: Aretrospective Study of 21 cases and review of the literature. FarhetHached University Hospital, Tunisia.
- [108]. Brown J, Shvartsmana HS, Deaversb MT, Ramondetta LM, Thomas W, Burkea et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord–stromal ovarian tumors\$. *GynecologicOncology*2005; 97: 489–96.