

Tumeur de la Granulosa de l'Ovaire

[Granulosa-cell tumor of the ovary]

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

Copyright © 2014 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Granulosa cell tumors of the ovary are rare, and included in the sex cord-stromal tumor category. They have a low malignancy potential and generally have a good prognosis. They are the most frequent hormone-secreting tumors of the ovary and may lead to suggestive clinical symptoms. Some biological markers (serum inhibin B and AMH) may be helpful for diagnosis, though their sensitivity is not perfect. Preoperative imaging diagnosis remains challenging due to the wide variability in morphology and lack of epidemiological data in the literature (small patient populations). From a review of the clinical of one case of granulosa cell tumor of the adult and a review of the literature, we will describe its clinical, paraclinical, therapeutic and prognostic.

KEYWORDS: Ovary, Granulosa, Adult, Juvenile.

RESUME: Les tumeurs de la granulosa sont des tumeurs ovariennes rares, appartenant à la famille des tumeurs du stroma et des cordons sexuels. Elles ont un faible degré de malignité et sont de bon pronostic. Elles constituent la première cause de tumeur ovarienne hormonosécrétante à l'origine d'une symptomatologie clinique parfois évocatrice. Certains marqueurs biologiques (inhibine B et AMH) peuvent être informatifs pour le diagnostic mais ils ont une sensibilité encore imparfaite. Le diagnostic préopératoire en imagerie est un challenge, compte tenu de leur grande variabilité morphologique et du manque de données épidémiologiques et sémiologiques dans la littérature (populations de petite taille). À travers une observation clinique de tumeur de la granulosa de type adulte assortie d'une revue de la littérature, nous définirons ses particularités cliniques, paracliniques, thérapeutiques et pronostiques.

MOTS-CLEFS: Ovaire, Granulosa, Adulte, Juvénile.

1 INTRODUCTION

Les tumeurs de la Granulosa sont des néoplasies ovariennes rares [1], elles représentent 0,6-3% de l'ensemble des tumeurs de l'ovaire et 5% des tumeurs malignes de celui-ci et sont les plus fréquentes des tumeurs des cordons sexuels et du stroma avec une incidence de 0,58–1,6/100 000 femmes par an [2,3]. La forme adulte (TGA) est la plus fréquente (95 %) [1]. Stimulée par l'hormone folliculo stimulante (FSH), les cellules de la Granulosa permettent la croissance folliculaire et sont responsables d'une hyperestrogénie par la production d'estrogènes, hormone anti-Müllérienne (AMH) et inhibine B. L'hyperplasie endométriale, le carcinome endométrial et le cancer du sein sont observées respectivement dans 20 %, 8 % et 3% des cas de TGA [2]. Les formes localisées de stade I, selon la classification de la fédération internationale des gynécologues obstétriciens (FIGO), sont fréquentes et de bon pronostic [2]. Mais, les rechutes parfois tardives, nécessitent une surveillance prolongée [4].

2 CAS CLINIQUE

Il s'agit de Mme A.F âgée de 70 ans multipare G9P7, 7 enfants vivants, diabétique et hypertendue équilibrée sous traitement médical, ménopausée depuis 25ans, qui a consulté initialement dans notre formation pour métrorragies post ménopausiques. L'examen a trouvé une patiente bien portante, à l'examen gynécologique : au speculum, le col et les parois vaginales étaient saine, au toucher vaginal, l'utérus était de petite taille avec une masse rénitente droite, molle, mobile, et indolore à la mobilisation faisant environ 6-7cm. L'examen de l'abdomen n'a pas trouvé de masse palpable, ni de matité des flancs ni d'hépatosplénomégalie, l'examen senologique et le reste de l'examen somatique était sans particularité. Une échographie pelvienne ainsi qu'une IRM abdomino-pelvienne ont été faites montrant un utérus de petite taille avec un endomètre épaissi faisant 13mm homogène, en latéro-utérin droit une formation kystique ovarienne biloculée de 5/7cm avec une paroi épaissie et contenu finement échogène, pas d'ascite et pas d'adénopathies profondes. Une hystéroscopie diagnostic avec biopsie a été réalisé avec à l'étude histologique une hyperplasie endométriale complexe sans atypie. À noter qu'un FCV ainsi qu'une mammographie de dépistage ont été fait n'ayant pas objectivé d'anomalie.

La décision était de faire une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et des biopsies péritonéales avec à l'étude histologique définitive une hyperplasie endométriale diffuse complexe sans atypie et une tumeur de la granulosa adulte à droite stade Ia, l'ovaire gauche était indemne ainsi que les biopsies réalisés au niveau du péritoine. Les suites post-opératoires étaient simples pour la patiente et la surveillance sur une année n'a pas objectivé de récurrence.



Figure a: pièce d'ovariectomie droite.

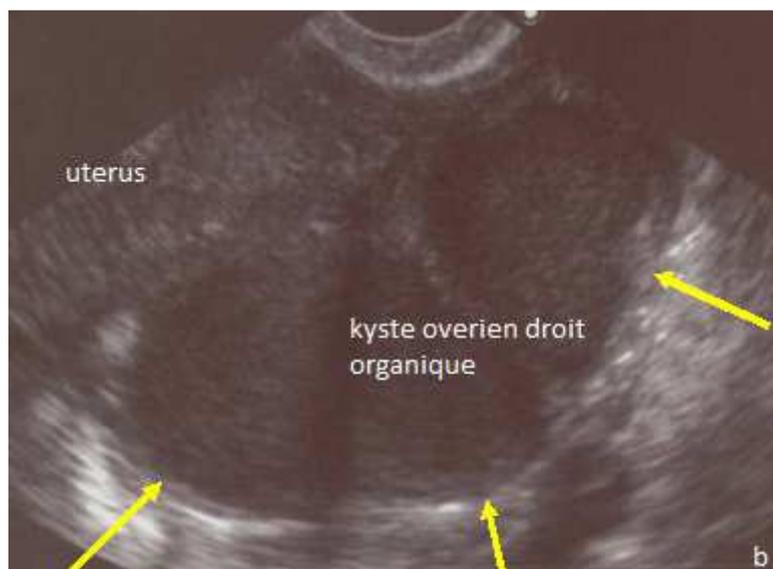


Figure b : l'échographie pelvienne endovaginale qui montre un kyste ovarien biloculé, a contenu finement échogène et paroi épaissie par endroit.

3 DISCUSSION

Les TG ont été décrites pour la première fois en 1855 par Rokitansky par leur aspect proche de celui des cellules de la granulosa du follicule ovarien [5]. Elles appartiennent au groupe des tumeurs du mésenchyme et du cordon sexuel, et représentent plus de 70 % des tumeurs malignes de ce groupe [6] et 5 % des cancers de l'ovaire [1]. L'incidence de cette tumeur était estimée par Lauszus et al. [7] à 1,3 par an et par 100 000 femmes. Les formes adultes sont plus fréquentes, représentant 95 % des cas [8] ; elles surviennent en période péri et post-ménopausique avec un pic de fréquence autour de 50 à 55 ans [7, 8-9]. 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 prépubertaire [5, 8]. Le statut hormonal des patientes est variable dans la littérature, 25 % des formes adultes surviennent chez des femmes ménopausées pour Norris [10], contre 67 % pour Bjorkholm [11]. L'infertilité et la prise d'inducteurs de l'ovulation ont été associées à un risque plus élevé de développer des TG [8,12,13,14]. Etant donné leur caractère oestrogénosécrétant décrit dans 70 % des cas [13, 15], la symptomatologie clinique des TG est dominée par les manifestations hormonales liée à l'hyperestrogénie et/ou l'hyperandrogénie et l'élévation du taux d'AMH/inhibine B, qui est à type de métrorragies post-ménopausiques dans 41 % des cas, des ménométrorragies, des irrégularités menstruelles ou d'aménorrhée [1]. Avant la puberté, les TG juvéniles se manifestent par une pseudopuberté précoce pouvant atteindre 80 % des cas [1, 8]. À l'échographie et à la tomodensitométrie, les TG adultes et juvéniles présentent généralement un aspect multikystique avec des remaniements hémorragiques [5, 8, 16]. Ces aspects cliniques et radiologiques ont été retrouvés chez notre patiente. A l'IRM pelvienne elle se montre comme une masse ovarienne souvent kystique ou mixte, sans calcifications, graisse ou végétations, parfois avec ascite ou nodules péritonéaux [17]. La biopsie de l'endomètre est indiquée devant des métrorragies associées à une tumeur ovarienne oestrogénosécrétante [12], elle peut révéler une hyperplasie, comme chez notre patiente, dans 4 à 30 % des cas ou un adénocarcinome dans 5 à 35 % des cas [12, 14, 18]. Les formes adultes sont souvent unilatérales [1, 9, 12]. Ces tumeurs réalisent des lésions de tailles et d'aspects polymorphes dont le diamètre moyen est estimé à 12 cm [12, 13] avec des extrêmes allant de 1 à 30 cm [7]. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur solido-kystique [1], de couleur grise, blanche, brune ou jaunâtre, comportant des cavités remplies de sang [5, 8]. Le diagnostic est histologique, Les cellules tumorales ressemblent aux cellules normales de la granulosa. Elles sont petites, rondes, cubiques ou fusiformes avec un cytoplasme pâle, 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 TCGM. Parfois, ces noyaux peuvent prendre un aspect « en grain de café » comme dans les tumeurs de Brenner [1, 5]. L'agencement cellulaire est variable, l'aspect microfolliculaire est le plus fréquent avec des nids et des plages de cellules parsemés de petites lumières contenant des débris cellulaires et un produit de sécrétion hyalin, ces rosettes sont des corps de Call Exner. les aspects macrofolliculaires, trabéculaires et lutéinisés sont plus rares [13]. Dans les TGJ, l'architecture est souvent lobulée, faite de plages cellulaires creusées de cavités pseudo folliculaires, les corps de Call-Exner sont rares et la lutéinisation est fréquente [8]. Le noyau est franchement atypique dans 10 à 15 % des cas, non rainuré, souvent en mitose [5]. Les principaux marqueurs immunohistochimiques exprimés par ces

tumeurs sont la vimentine, le CD99 et l'alpha-inhibine [8]. Dans 80% des cas, les cellules des TCGM sont diploïdes. Récemment, une anomalie spécifique a été décrite, une mutation de FOXL2 402C->G. Cette mutation a des implications diagnostiques mais aussi potentiellement thérapeutiques [19,20]

Les principaux diagnostics différentiels des TG sont les carcinomes indifférenciés, les adénocarcinomes peu différenciés ou éventuellement les tumeurs carcinoïdes, le carcinome endométrioïde et le sarcome stromal [8].

La tumeur est confinée aux ovaires (stade I selon la FIGO) dans 90 % des cas [12, 13, 21]. Le traitement est essentiellement chirurgical, il consiste en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et une stadification complète (omentectomie, biopsies péritonéales et analyse cytologique du liquide péritonéal) [1]. Cette attitude chirurgicale est indiquée systématiquement chez les femmes âgées [15]. Une approche conservatrice basée sur une annexectomie peut être indiquée chez des femmes jeunes, désirant une grossesse et présentant un stade Ia [13, 15] ; en effet des grossesses ont pu être menées à terme après traitement conservateur [7, 14]. Bien que les TG bilatérales soient rares, une biopsie de l'ovaire controlatéral peut se concevoir en cas de lésions suspectes, en effet l'association à d'autres pathologies ovariennes de l'ovaire controlatéral ont été décrites [12, 14]. La pratique d'un curage ganglionnaire n'a pas été évoquée vu que ces tumeurs donnent rarement des métastases ganglionnaires [1,12]. Les tumeurs de stades II, III et IV et les tumeurs de stade I de grande taille ou ayant des facteurs histologiques témoignant d'un risque élevé de récurrence ainsi que les formes récidivantes nécessitent une chimiothérapie (tableau III) [1, 9, 12, 15, 19, 22, 23]. Le protocole de référence est le BVP qui associe Cisplatine, Vinblastine et Bléomycine [1] ou le BEP en remplaçant la Vinblastine par l'Etoposide [24]. En dehors des récurrences localisées, la radiothérapie ne semble pas avoir un intérêt sur la survie [1]. L'hormonothérapie à base de Mégestrol et des agonistes de la LHRH a permis d'observer une certaine réponse [25, 26]. Le faible taux de récurrence et la longue évolutivité de ce type de tumeurs rendent impossible la réalisation d'essais prospectifs randomisés quant aux traitements complémentaires. La survie globale est bonne d'autant qu'il s'agit le plus souvent de tumeur diagnostiquée à un stade précoce, elle est de plus de 90 % à 5 ans (tableau IV) [7, 13, 27, 28]. L'évolution des TGA est lente et les récurrences sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans [1] ; la fréquence de ces récurrences dépend du stade de la maladie, elle est évaluée à 9 % dans les stades I et à 30 % dans les stades avancés, elles surviennent préférentiellement sur un mode locorégional [1]. Ces récurrences sont plus fréquentes dans les formes juvéniles [16]. La surveillance après traitement doit être prolongée et repose sur le dosage sérologique de l'inhibine B et l'hormone anti-müllérienne qui sont plus spécifiques que l'oestradiol. L'élévation doit faire rechercher une récurrence [1,12, 13, 15]. L'association à des pathologies endométriales carcinomateuses, des cancers du sein et du colon est classique [12, 14]. Cette association est décrite dans 1 à 3 % des cas [11], elle doit être recherchée par un examen clinique rigoureux et périodique, un curetage biopsique de l'endomètre, voire même par des explorations radiologiques complémentaires surtout en présence de signes d'appel révélateurs d'une pathologie gynécologique, mammaire ou digestive.

4 CONCLUSION

La tumeur à cellules de la granulosa est une tumeur rare. Elle s'inscrit dans le cadre des diagnostics différentiels de l'adénocarcinome ou des carcinomes indifférenciés de l'ovaire. Elle a un pronostic nettement moins réservé, ce d'autant qu'il s'agit le plus souvent d'un stade I pour lequel la survie à 10 ans est de 84 à 95 %. Le traitement repose sur la chirurgie, d'emblée radicale pour les femmes âgées, associant une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, une omentectomie et des biopsies péritonéales. Toutefois, une annexectomie avec curetage biopsique de l'endomètre est proposée pour des femmes jeunes de stade Ia, désireuses de grossesse. La chimiothérapie est indiquée dans les formes avancées, les récurrences ou les métastases. L'intérêt de la radiothérapie est discuté. Des essais thérapeutiques par hormonothérapie ont été rapportés. 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.

REFERENCES

- [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, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. Cancer Treat Rev 2008;34(1):1-12.
- [4] Ray-Coquard I, Pujade-Lauraine E, Pautier P, Meheus 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] 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
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Norris HJ, Taylor HB. Prognosis of granulosa-theca cell tumors of the ovary. *Cancer* 1968; 21: 255-63.
- [11] Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa and theca-cell tumors; the clinical picture and long-term outcome for the radium-hemnet series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 5: 361-5.
- [12] Pautier P, Lhomme C, Culine S, Duvillard P, Michel G, Bidart JM, *et al* Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 58-65.
- [13] Stuart GCE, Dawson LM. Update on granulosa cell tumours of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 33-7.
- [14] Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Wahlstrom T, Lehtovirta P, Leminen A. Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumor at a fertile age. *Hum Reprod* 2000; 15: 589-93.
- [15] Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 1180-9.
- [16] Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C, McLarney JK, Kim B. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics* 1998; 18 : 1523-46.
- [17] Millet I, Rathat G, Perrochia H, Hoa D, Me´rigeaud S, Curros-Doyon F, *et al*. Imaging features of granulosa cell tumors of the ovary: about three cases. *J Radiol* 2011;92(3):236–42.
- [18] Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary: Clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1979; 7: 136-52.
- [19] Mayr D, Kaltz-Wittmer C, Arbogast S, Amann G, Aust DE, Diebold J. Characteristic pattern of genetic aberrations in ovarian granulosa cell tumors. *Mod Pathol* 2002;15:951—7.
- [20] D'Angelo E, Mozos A, Nakayama D, Espinosa I, Catasus L, Muñoz J, *et al*. Prognostic significance of FOXL2 mutation and mRNA expression in adult and juvenile granulosa cell tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2011;24:1360—7.
- [21] Rosai J. Female reproductive system. In: Rosai J, editor. Ackerman's surgical pathology. St. Louis: Mosby, 1996: p. 1505-8.
- [22] Sehoul J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann W, Kuhn w, *et al*. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years followup data of 65 patients. *Anticancer Res* 2004; 24 : 1223-9
- [23] Ala-Fossi SL, Maenpaa J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM, Punnonen R. Prognostic significance of P53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 475- 9.
- [24] 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.
- [25] Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N. Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumour of the ovary. *Ann Oncol* 1997; 8 : 811-2.
- [26] Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I, Kaupilla A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol Oncol* 1989; 35 : 406-8.
- [27] 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.
- [28] Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52 : 50-5.