

Les tumeurs de la granulosa : à propos de 7 cas.

Dorra Zeghal Souki, Haifa Bouchahda, Mehdi Kehila, Sami Mahjoub

Service de gynécologie- obstétrique « C », Centre de maternité et néonatalogie. Tunis
Université Tunis El Manar. Tunisie

D. Zeghal Souki, H. Bouchahda, M. Kehila, S. Mahjoub

D. Zeghal Souki, H. Bouchahda, M. Kehila, S. Mahjoub

Les tumeurs de la granulosa : à propos de 7 cas.

Granulosa cell tumors: A study about 7 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°01) : 43 - 46

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°01) : 43 - 46

R É S U M É

Prérequis : Les tumeurs de la granulosa ont été décrites pour la première fois en 1855 par Rokitanski.

But : Etudier les caractéristiques épidémiologiques, et anatomocliniques des tumeurs de la granulosa, ainsi que les différents facteurs pronostiques afin de déterminer la conduite à tenir thérapeutique.

Méthodes : Travail rétrospectif portant sur 7 cas de tumeurs à cellules de la granulosa traités et suivis au service C de Gynécologie Obstétrique du centre de maternité et de néonatalogie de Tunis.

Résultats : L'âge moyen de nos patientes était de 40 ans. Les circonstances de découverte sont dominées par les douleurs pelviennes (3 cas) ; les signes endométriaux à type de ménométrorragies et métrorragies post-ménopausiques (2 cas) et une aménorrhée secondaire dans 2 cas. L'aspect échographique le plus fréquent, était l'aspect solido-kystique (3 cas). L'examen anatomopathologique définitif révèle 6 cas de tumeur de la granulosa de type adulte et un cas de type juvénile. Cinq tumeurs ont été classées stade Ia ; une tumeur était stade Ic et une autre stade IIa. Le traitement était conservateur dans la plupart des cas. Un curage ilio-obturateur et lombo-aortique a été réalisée dans 3 cas. Deux patientes ont eu une chimiothérapie adjuvante. Six patientes sont en rémission complète lors du dernier contrôle. On note deux cas de grossesses menées à terme après traitement chirurgical.

Conclusion : Les tumeurs de la granulosa se caractérisent par leur histoire naturelle à une évolution lente et indolente ainsi que leur caractère sécrétoire d'hormones sexuelles.

S U M M A R Y

Background: The granulosa tumors have been described for the first time in 1855 by Rokitanski.

Aims: To investigate the epidemiological and pathological characteristics of granulosa tumors, and the prognostic factors to determine therapy management.

Methods: Our study is retrospective about 7 cases of granulosa cells tumors treated and monitored at the department C of Gynecology and Obstetrics in the Center of Maternity and Neonatology of Tunis.

Results: The average age of our patients was 40 years. The circumstances of discovery are dominated by pelvic pain (3cases); menometrorrhagia and post-menopausal bleeding (2 cases) and secondary amenorrhea (2 cases). The sonographic most frequent aspect was solido-cystic (3 cases). The final pathologic examination revealed 6 cases of granulosa adult type tumor and one juvenile type. Five tumors were classified as stage Ia, one tumor was stage Ic and one stage IIa. The treatment was conservative in most cases. An ilio-obturator and para-aortic lymphadenectomy was performed in 3 cases. Two patients had adjuvant chemotherapy. Six patients were in complete remission at the last inspection. There were two cases of pregnancies carried till birth after surgical treatment.

Conclusion: The granulosa tumors are characterized by their natural history with a slow and indolent character and their secretion of sex hormones.

M o t s - c l é s

Tumeur de la granulosa ; tumeur ovaire ; Tumeur stromale et des cordons sexuels

Key - words

Granulosa cell tumor; ovarian tumor; sex cord gonadal stromal tumors.

Les tumeurs de la granulosa ont été décrites pour la première fois en 1855 par Rokitanski et se distinguent par leur aspect proche de celui des cellules de la granulosa du follicule ovarien [1]. Elles appartiennent au groupe des tumeurs du mésenchyme et du cordon sexuel représentant plus de 70 % de ces tumeurs mais seulement 2 à 3% des cancers de l'ovaire [2, 3, 4].

Ces tumeurs comportent presque toujours des cellules granuleuses et thécales responsables des manifestations endocrines oestrogéniques et plus rarement androgéniques. Une seconde particularité des tumeurs de la granulosa est leur évolution lente et indolente pouvant rechuter tardivement. Certains formes agressives rechutent et évoluent plus rapidement.

Le but de ce travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques et anatomo-cliniques des tumeurs de la granulosa et d'étudier les différents facteurs de pronostic afin de déterminer la conduite à tenir thérapeutique.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous proposons un travail rétrospectif portant sur sept cas de tumeurs à cellules de la granulosa de type adulte et un cas de type juvénile traités et suivis au service C de Gynécologie Obstétrique du centre de maternité et de néonatalogie de Tunis sur une période de 7 ans : allant de 2002 à 2008.

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires a été réalisé au service d'anatomie et de cytologie de l'institut Salah Azaiez.

RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patientes au moment du diagnostic était de 40 ans, avec des extrêmes de 19 ans à 52 ans. Cinq de nos patientes (70%) étaient en période d'activité génitale dont une en péri-ménopause et deux étaient ménopausées. Quatre patientes de notre série étaient des nullipares et trois multipares. Les circonstances de découverte sont détaillées au tableau 1.

Tableau 1 : Circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Nombre de malades
Douleurs pelviennes	3 cas
Ménometrorragies	2 cas
Aménorrhée	2 cas

L'examen clinique révèle dans un cas une masse pelvienne et dans un cas une masse abdomino-pelvienne, alors qu'il était normal dans les cas restants.

L'aspect échographique le plus fréquent, dans notre étude, était l'aspect solido-kystique dans 3 cas. Les autres cas sont précisés au tableau 2.

La taille échographique moyenne de la tumeur était de 9.71 cm avec des extrêmes de 4 à 25 cm.

Le dosage de l'œstradiol n'a été réalisé qu'en postopératoire chez 5 patientes et s'est révélé normal. Le dosage de l'inhibine n'a pas été pratiqué par défaut de réactif. Le dosage du CA125 a été pratiqué en préopératoire chez deux patientes et revenu normal.

Tableau 2 : Aspects échographiques des tumeurs de la granulosa

Aspect échographique	Nombre de cas
Solido-kystique	3 cas
Solide pur	2 cas
Kystique multi cloisonné	2 cas

L'examen extemporané a été pratiqué dans 6 cas, il a conclu dans 4 cas à une tumeur de la granulosa ; dans un cas à une tumeur des cordons sexuels et du stroma et dans un cas à une tumeur maligne non épithéliale.

L'examen anatomopathologique définitif révèle 6 cas de tumeur de la granulosa de type adulte et un cas de type juvénile. La tumeur a été unilatérale dans tous les cas. Les plages hémorragiques ont été présentes dans tous les cas alors que les foyers nécrotiques et les atypies cytonucléaires n'ont été notés que dans le cas de tumeur juvénile.

La forme trabéculaire était la forme prédominante (4cas). Mais l'association avec la forme folliculaire, à faible proportion, a été notée dans la moitié des cas.

L'index mitotique était élevé dans un cas. Deux cas d'effraction capsulaire ont été notés. L'étude immunohistochimique réalisée dans un seul cas, a montré un marquage négatif des cellules tumorales avec l'E.M.A.

Toutes ces tumeurs étaient classées selon la classification de FIGO (fédération internationale des gynécologues obstétriciens) : 5 tumeurs ont été classées stade Ia ; une tumeur était stade Ic et une autre stade IIa.

Le traitement conservateur a été réalisé dans un seul cas de tumeur de la granulosa type juvénile survenue chez une jeune fille de 19 ans, célibataire. L'évolution a été marquée par une récurrence homolatérale à 1an 3 mois d'intervalle ; Une deuxième chirurgie a été réalisée avec annexectomie sans garder de résidu tumoral.

Dans les autres cas, le traitement consistait en une hystérectomie avec annexectomie bilatérale associées à une omentectomie et une appendicectomie. Un curage ilio-obturateur et lombo-aortique a été réalisée dans 3 cas. Ces curages ont été pratiqués devant la perception per opératoire d'adénopathies palpables et le caractère malin à l'examen extemporané.

Deux patientes ont eu une chimiothérapie adjuvante selon le protocole BEP (Bleomycine, Etoposide, cisplatine) avec une bonne tolérance et rémission complète. L'indication de la chimiothérapie était le stade avancé et/ou l'existence de facteurs de mauvais pronostic. Aucune patiente n'a eu de radiothérapie.

DISCUSSION

Les tumeurs de la granulosa sont diagnostiquées à tout âge avec deux pics de fréquence : 45 et 55 ans pour les tumeurs de la granulosa type adulte [4, 5,6] et moins de 30 ans pour le type juvénile plus rare représentant 5% des tumeurs de la granulosa. [1] L'âge moyen dans notre série était de 40 ans.

Le statut ménopausique, la gestité et la parité ne semblent pas avoir d'influence sur l'apparition des tumeurs de la granulosa [4, 5]. Cependant certaines études montrent un taux plus élevé de nulliparité par rapport à la population générale. [7,8] , nous n'avions pas noté de différence dans notre étude. L'infertilité et la prise d'inducteurs de l'ovulation sont étés associées à un risque plus élevé de développer des tumeurs de la granulosa [8,9, 10]

Les tumeurs de la granulosa adulte se manifestent par des signes d'hyperoestrogénie dans 25 à 75% des cas selon les séries, avec des saignements vaginaux anormaux à type de métrorragies, ménorragies ou irrégularité menstruelle [4, 5, 6,11], ou par une aménorrhée secondaire ;le plus souvent secondaire à la sécrétion de taux anormalement élevé d'inhibine [12,13].

Dans notre série, les circonstances de découverte étaient dominées par les manifestations hormonales, en effet, on avait un cas de métrorragie post ménopausique, un cas de ménométrorragies, deux cas d'aménorrhée ce qui correspond à 60% des motifs de consultation.

Les tumeurs de la granulosa juvénile se manifestent soit par un syndrome tumoral avec distension abdominale douloureuse soit par un syndrome endocrinien donnant une pseudo-puberté précoce iso sexuelle [14] en cas de sécrétion oestrogénique et un hirsutisme en cas de sécrétion androgénique [15].

L'examen clinique des patientes révèle dans la majorité des cas une tumeur palpable (70- 80% des cas).

Il est normal dans 15% des cas. [5] La taille de la tumeur est variable allant de quelques centimètres à parfois plus de 30cm [21].

Dans notre série, cette tumeur était palpable dans 30% des cas seulement. Aucun critère propre aux tumeurs de la granulosa n'a pu être mis en évidence. Il faut signaler l'intérêt de l'étude de l'endomètre qui est épaissi dans la plupart des cas, témoignant de l'imprégnation oestrogénique et pouvant être un argument indirect en faveur d'une tumeur de la granulosa ou d'un cancer de l'endomètre. Dans notre série, on avait un seul cas d'hyperplasie simple diagnostiquée sur pièce opératoire et un cas de polype endométrial. Pour les autres patientes c'était un endomètre en phase proliférative ou sécrétoire.

Quelques séries rapportent des taux de 5.5% à 6.4% de cancer de sein associé au moment du diagnostic de la tumeur de la granulosa ou les premières années suivant le diagnostic [16].

Le 17, œstradiol est un marqueur potentiel des tumeurs de la granulosa, mais, il n'est pas suffisamment sensible [17, 18].

En effet 30 à 50% des tumeurs de la granulosa ne sécrètent pas d'œstradiol. Dans les rares cas de tumeurs de la granulosa sécrétrices d'androgènes, la testostérone peut servir de marqueur. 90 à100% des tumeurs de la granulosa expriment

l'inhibine avec une ré ascension des taux qui semblent précéder de plusieurs mois les rechutes cliniques [17, 19, 20].

Plusieurs études considèrent que l'inhibine est un meilleur marqueur que l'œstradiol de l'activité des tumeurs de la granulosa [18]. L'hormone antimüllérienne est considérée comme un marqueur spécifique, fiable et sensible des tumeurs de la granulosa [18]. Les corps de Call- Exner sont des petites zones arrondies de liquide extracellulaire et de débris cellulaires, entourées de cellules de la granulosa bien différenciées, organisées en rosette autour de ces petites zones. Ils sont pathognomoniques des tumeurs de la granulosa et plus particulièrement la forme adulte. Ils sont considérés comme un élément de bonne différenciation histologique des tumeurs de la granulosa. [5, 22]

Les principaux diagnostics différentiels des tumeurs de la granulosa sont : les carcinomes de l'ovaire peu différenciés, les tumeurs carcinoïdes, les sarcomes endométrioïdes de l'ovaire, les carcinomes à petites cellules, les fibrosarcomes, les androblastomes.

Le traitement est essentiellement chirurgical, il consiste en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et une stadification complète [11].

Une approche plus conservatrice basée sur une annexectomie chez des femmes jeunes, désirant une grossesse et présentant un stade Ia est acceptée par la majorité des auteurs [4, 6]. La biopsie endométriale doit impérativement être pratiquée en cas de traitement conservateur. La place du curage reste très discutée du fait de la rareté de l'atteinte ganglionnaire.

La chimiothérapie est indiquée dans les stades avancés lorsque l'exérèse chirurgicale ne peut être complète ou en situation palliative. Son indication dans les stades I est inutile sauf pour les patientes présentant d'importante taille tumorale avec une rupture capsulaire ou un index mitotique élevé. [23,24]

La survie globale est bonne d'autant plus qu'il s'agit dans la plupart des cas de tumeur diagnostiquée à un stade précoce, elle est de plus de 90 % à 5 ans. [23]

L'évolution des tumeurs de la granulosa est lente et les récurrences sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans. Ces récurrences sont plus fréquentes, et plus péjoratives dans les formes juvéniles. [11]

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.

CONCLUSION

Les tumeurs de la granulosa se caractérisent par leur histoire naturelle, avec une évolution lente et indolente. Une seconde particularité est leur caractère sécrétoire des hormones sexuelles permettant un diagnostic clinique précoce et une prise en charge rapide avec des traitements moins mutilants. Ces signes sont d'autant plus significatifs que la patiente est pré pubère ou ménopausée.

Le diagnostic définitif est essentiellement anatomopathologique devant être fait par un anatomopathologiste chevronné et averti

du fait de la rareté de ces tumeurs et de la variabilité de présentation histologique.

Le traitement est principalement chirurgical et il n'y a pas encore de véritable consensus pour les traitements adjuvants : chimiothérapie, radiothérapie, et hormonothérapie .

Le pronostic de tumeurs juvéniles est plus sombre que celui du type adulte. Les récurrences restent toujours redoutables car elles

évoluent plus rapidement que la tumeur primitive avec une réponse médiocre au traitement diminuant ainsi la survie des patientes.

Enfin, de nouveaux marqueurs tumoraux sont nécessaires pour juger de l'agressivité de la tumeur chez les patientes et pour guetter les récurrences précocement améliorant ainsi le pronostic de cette pathologie

Références

1. 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.
2. Young RH, Scully RE. Ovarian sex cord-stromal tumours: recent advances and current status. *Clin Obstet Gynaecol* 1984; 11: 93-134.
3. Ozols RS, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. *Cancer: principles and practice of oncology* 2001:1597-1635.
4. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol oncol* 1994; 52: 50-5.
5. Miller BE, Barron BA, Wan JY, et al. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997; 79: 1951-5.
6. Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors. The clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980;59: 361-5.
7. Schweppe KW, Beller FK. Clinical data of granulosa cell tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1982 ; 104:161-9.
8. Unkila-kallio L, Titinen A, Walhstrom T et al. Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumour at a fertile age. *Hum Reprod* 2000; 15:589-93.
9. Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, et al. Sex cord-stromal tumours. *Nat Clin Pract Oncol* 2003; 2:146-61.
10. Stuart GCE, Dawson LM. Update on granulosa cell tumours of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15: 33-7.
11. Ellouze S, Krichen-Makni S, Trabelsi K. Tumeur de la granulosa de l'ovaire : À propos de 16 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006; 35: 767-72.
12. Krishnan A, Murdock C, Allard J, et al. Pseudo-isolated FSH deficiency caused by an inhibin B-secreting granulosa cell tumors: case report. *Hum Reprod* 2003; 18: 502- 5.
13. Kurithara S, Hirakawa T, Amada S et al. Inhibin-producing ovarian granulosa cell tumor as a cause of secondary amenorrhea: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:439-43.
14. Laffargne F., Charlier C. Le syndrome féminisant des tumeurs endocrines de l'ovaire de l'ovaire. *Gynécologie* 1992 ; 43:178-80.
15. Nakashima N., Young R.H., Scully R.E. Androgenic granulosa cell tumors of the ovary. A clinico-pathologic analysis of 17 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 786-91.
16. Savage P, Constenla D, Fisher C, et al. Granulosa cell tumor of ovary: demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol* 1998; 10: 242-5.
17. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, and al. Granulosa cell tumor of the ovary: the clinical value of the serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 365-72
18. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumor of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and oestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 958-65.
19. Pautier P, Bidart JM, Lallou N, et al. Value of inhibin as a tumor marker in granulosa cell tumors. 6 new cases treated at the Gustave Roussy Institute. *Bull Cancer* 1995; 82: 557-60.
20. Boggess JF, Soules MR, Goff BA et al. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 64-9.
21. Volders W, Billen M, Claes P, Gelin J, Palmers Y. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Belge Radiol* 1998; 81:256.
22. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1180-9.
23. Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 1-12.
24. Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol* 1981; 11:261-74.