

Tumeur germinale ovarienne maligne : à propos d'un cas et Revue de la littérature.

IDRISSI Hicham, FDI LI ALAOUI Fatimazahrae, BELHAJ Yassine, JAYI Sofia, CHAARA Hikmat, MELHOUF My Abdelilah

Université SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH - CHU HASSAN II FES MAROC

Abstract: Les tumeurs germinales de l'ovaire représentent 15 à 20 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes. Il s'agit de néoplasmes à croissance rapide qui se développent à partir des cellules germinales primordiales de la gonade embryonnaire. Les tumeurs germinales malignes représentent 5 % des tumeurs ovariennes. Leur incidence annuelle en France est de 0,5 pour 100 000 femmes. Le diagnostic, suspecté à l'examen clinique, repose sur la mise en évidence à l'échographie pelvienne ou endo-vaginale d'une volumineuse masse ovarienne responsable d'une pesanteur pelvienne. Il n'est établi que lors du geste chirurgical initial (laparotomie). Le dosage des marqueurs tumoraux hCG, LDH et alphaFP est également intéressant pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de l'évolution de la maladie. La chirurgie est la première procédure thérapeutique et consiste en l'ablation des masses tumorales et doit tenter de préserver la fonction reproductrice. Les tumeurs germinales malignes sont uniques parmi les cancers non hématologiques en ce sens qu'elles peuvent être guéries par une chimiothérapie cytotoxique. L'introduction du cisplatine dans les protocoles de traitement a constitué un progrès décisif. Les tumeurs germinales ovariennes malignes sont liées à l'existence d'une caractéristique cytogénétique commune à toutes les tumeurs germinales ovariennes, testiculaires ou extragonadales chez l'adulte et l'enfant : la présence d'un isochromosome dans le bras court du chromosome [12i(12)], qui n'est retrouvé dans aucun autre type de cancer.

Keywords : Tumeurs germinales ovariennes, gonade embryonnaire, hormone chorionique gonadotrope (hCG), lactodéhydrogénase (LDH), alpha-fetoprotéine (αFP), chromosome [12i(12p)]

1. DÉFINITION

Les tumeurs germinales de l'ovaire représentent 15 à 20 % de l'ensemble des tumeurs ovariennes. Il s'agit de néoplasmes à croissance rapide qui se développent à partir des cellules germinales primordiales de la gonade embryonnaire et peuvent atteindre une taille importante en peu de temps.

Environ 95 % des tumeurs germinales sont des tératomes kystiques. Les 5 % restants sont des tumeurs germinales malignes.

Les 5 % restants sont des tumeurs germinales malignes et sont à l'origine des principales difficultés diagnostiques rencontrées, en particulier les tumeurs combinant plusieurs groupes histologiques.

On distingue deux groupes histologiques : les dysgerminomes (45%) (équivalents aux séminomes testiculaires) et les tumeurs non dysgerminomateuses (non séminomateuses).

- Ces tumeurs comprennent
 - Les tumeurs vitellines ou les tumeurs du sinus endodermique (20 %) ;
 - Les tératomes (20%) classés en trois grades selon l'extension de la filiation neuroectodermique immature (la tendance actuelle est de regrouper les grades II et III) ;
 - Rares carcinomes embryonnaires purs (<5%) ;
 - Choriocarcinomes purs
 - Tumeurs composites (10%) (composées de tératome mature et immature et/ou de tumeur vitelline, carcinome embryonnaire associé à une composante dysgerminomateuse prédominante) (Scully, 1979).

2. OBSERVATION

Patiente âgée de 14 ans, ATCD= opérée d'une tumeur germinale de l'ovaire droit mesurant 16*17 cm (Anapath en faveur d'un carcinome embryonnaire) ayant bénéficié d'une annexectomie droite, suivie de 10 séances de chimiothérapie (Elle a initialement reçu 5 séances de chimiothérapie selon le protocole TGM 2013 RI risk group et devant la persistance d'un taux élevé d'alpha FP la décision a été prise d'ajouter 5 séances de chimiothérapie selon le protocole VIP) La patiente a présenté une augmentation du volume abdominal et a été référée à notre centre de formation pour être traitée.

Une échographie pelvienne a montré une large masse kystique pelvienne (kyste pseudo-péritonéal) mesurant 117*81mm, contenant une végétation endokystique suspecte mesurant 11*9mm, une légère dilatation pyélo-calicielle droite avec un pyélon de 5 mm de diamètre sans retentissement morphologique homolatéral sur les reins , Progression en taille du processus lésionnel ovarien gauche, avec une composante kystique majoritaire triple, présentant des végétations pariétales mesurant encore 8x13mm, et graisseuses ayant augmenté de taille avec des individualisations

de microcalcifications pariétales. Il mesure actuellement 120 x 100 mm de diamètre (transversal et antéropostérieur) contre 100 x 97 mm (soit une augmentation de 17%). Apparition de deux nodules péritonéaux.

Une IRM pelvienne a été réalisée en complément objectivant une volumineuse masse kystique pelvienne de 125*120 mm, contenant de grosses végétations de 13*08 mm, moulant le

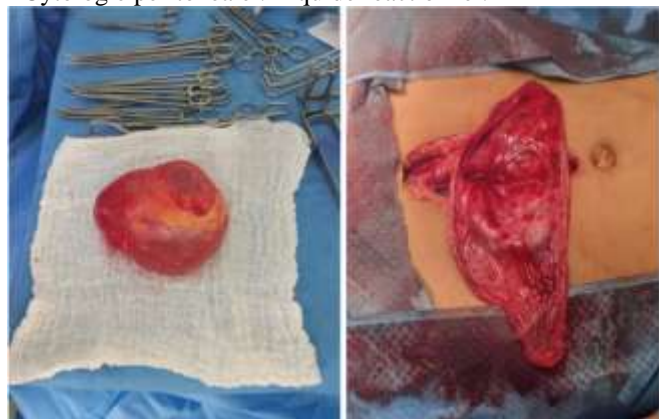
cul-de-sac de Douglas, évoquant initialement un kyste pseudo-péritonéal. Dossier complété par des radiologues pour faisabilité d'une ponction du kyste péritonéal : pas d'indication.

La patiente a bénéficié d'une laparotomie, lors de l'exploration : pas d'ascite, pas de nodules de carcinose, utérus de taille normale, annexe droite non vue, foie et estomac lisses.

Présence d'une volumineuse masse de l'ovaire gauche, à paroi fine et à double composante liquidienne et tissulaire avec visualisation de poils et d'une composante osseuse, permettant d'évoquer en premier lieu un tératome, un prélèvement pour cytologie péritonéale a été réalisé ,et réalisation d'une kystectomie gauche sans rupture de la paroi kystique, biopsies multiples : gouttière pariéto-colique droite et gauche

ANAPATH :

- Aspect histologique d'un tératome mature et multi-segmenté
- GPCG : Tissu fibro-musculaire sensiblement normal
- GPCD : Tissu fibro-musculaire sensiblement normal
- Cytologie péritonéale : Liquide réactionnel.



Masse ovarienne gauche mesurant 9*6cm -Kystectomie gauche sans rupture de la paroi

3. DISCUSSION

Before you begin to format your paper, first write and save the content as a separate text file. Keep your text and graphic files separate until after the text has been formatted and styled. Do not use hard tabs, and limit use of hard returns to only one return at the end of a paragraph. Do not add any kind of pagination anywhere in the paper. Do not number text heads- the template will do that for you.

Finally, complete content and organizational editing before formatting. Please take note of the following items when proofreading spelling and grammar:

3.1 FRÉQUENCE

Les tumeurs germinales malignes représentent 5% des tumeurs ovariennes. Leur incidence annuelle en France est de 1 pour 0,5 femme 100000, et le nombre de nouveaux cas peut être estimé à une centaine par an (Williams et Gershenson, 1993).

3.2 DIAGNOSTIC ET METHODES

Le diagnostic, suspecté à l'examen clinique, est basé sur une échographie pelvienne ou endo-vaginale avec la mise en évidence d'une masse ovarienne importante provoquant une pesanteur pelvienne. Pour certains sous-types histologiques, notamment le carcinome embryonnaire, des signes de puberté précoce sont parfois à l'origine du diagnostic.

Toutefois, c'est l'intervention chirurgicale initiale (laparotomie) qui permet d'établir le diagnostic.

Le diagnostic peut également être établi en mesurant les marqueurs tumoraux suivants (voir tableau 1) :

- L'hormone chorionique-gonadotrophine (hCG) est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 33 kDa, d'une demi-vie de 3 jours et d'un dosage radio-immunologique.

Elle est sécrétée par le choriocarcinome, qu'il soit pur ou qu'il fasse partie d'une tumeur mixte, et par des cellules syncytiotrophoblastiques isolées. Une élévation modérée de la hCG peut être observée dans le cas d'un dysgerminome pur. La hCG est constituée de deux sous-unités : une sous-unité alpha, commune aux hormones hypophysaires, et une sous-unité bêta spécifique qui est propre à la hCG.

- Alpha-fetoprotéine (αFP) est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 130 kDa, d'une demi-vie de 7 jours et d'un dosage radio-immunologique. Elle est sécrétée par les tumeurs vitellines et par certains carcinomes embryonnaires. Elle est souvent élevée dans les tumeurs mixtes et ne l'est jamais dans les dysgerminomes purs.

- Enzyme lactodéhydrogénase (LDH). Sa détermination est intéressante en particulier pour les dysgerminomes où son taux est très souvent augmenté (Sheiko et Hart, 1982).

En cas de suspicion de tumeur ovarienne germinale, ces marqueurs doivent être mesurés systématiquement avant l'intervention chirurgicale, voire avant toute intervention sur la masse pelvienne chez les jeunes femmes.

Type de tumeur	αFP	hCG	LDH
Dysgerminome	-	+/-	+
Tumeur vitelline	+	-	+/-
Tératome immature	+/-	-	+/-
Carcinome embryonnaire	+/-	+	+/-
Choriocarcinome	-	+	+/-
Tumeur mixte	+/-	+/-	+/-

Tableau 1 : Marqueurs tumoraux des tumeurs germinales ovariennes

3.3 Etiologie

Les tumeurs germinales ovariennes sont liées à l'existence d'une caractéristique cytogénétique commune à toutes les tumeurs ovariennes, testiculaire ou extragonadale chez l'adulte et l'enfant : la présence d'un isochromosome sur le bras court du chromosome 12 [i(12p)], qui n'est retrouvé dans aucun autre type de cancer (Kurman et Norris, 1976).

3.4 Evolution de la maladie

La mesure des marqueurs tumoraux hCG, LDH et α FP est également intéressante pour le pronostic et le suivi de l'évolution de la maladie.

Bien que leur valeur pronostique ne soit pas clairement établie, une augmentation de leur taux signifie une rechute de la tumeur.

Bien que la spécificité de ces marqueurs soit très élevée, leur sensibilité n'est pas absolue car il existe des évolutions cliniques en l'absence d'augmentation des marqueurs tumoraux (Bidart et al. , 1992).

L'âge des patients (plus de 22 ans) est également décrit comme un facteur pronostique à prendre en compte (Mayordomo et al. , 1994).

D'autres marqueurs tumoraux ont été évalués (CA 125, CA 19-9, NSE, Angiotensine, MCSF) (Kawai et al. , 1991). Cependant, leur mesure n'a été réalisée que sur un petit nombre de patients, ce qui ne permet pas encore de déterminer leur valeur en dehors d'un essai thérapeutique (Suzuki et al. , 1998).

Plusieurs études ont tenté d'identifier des facteurs pronostiques capables d'établir le risque métastatique. Ainsi, la taille de la tumeur (supérieure à 10 cm), le type histologique (sinus endodermique, choriocarcinome) et le haut grade histologique (pour les tératomes immatures) (Kurman et Norris, 1976b ; Norris al., 1976), sont des facteurs pronostiques fréquemment décrits.

Le résidu tumoral après l'intervention chirurgicale semble être un facteur pronostique.

3.5 Soutien

Le traitement des tumeurs ovariennes germinales est actuellement établi comme suit :

- La chirurgie est calquée sur celle de l'adénocarcinome ovarien, avec une différence majeure : la préservation de la fonction génitale chez les femmes en âge de procréer (ce qui est habituel dans ce type de tumeur).

- La chimiothérapie basée sur les données de la littérature est identique à celle des tumeurs germinales testiculaires.

- La chirurgie, la chimiothérapie et l'éventuelle chirurgie des lésions résiduelles sont très liées.

3.6 Prise en charge chirurgicale

- La procédure chirurgicale initiale est essentielle dans les tumeurs ovariennes rares car elle permet le diagnostic, l'évaluation de l'étendue de la maladie et le premier acte thérapeutique.

- Bien que de nombreuses patientes aient subi une chirurgie initiale avec ablation maximale des masses tumorales (hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie, exploration abdominale complète et curage ganglionnaire lymphatique), un certain nombre de patientes ont subi une chirurgie conservatrice (préservant l'ovaire controlatéral et l'utérus) combinée à une exploration abdominale complète (Culine et al. 1997).

Une chirurgie exploratoire après la chimiothérapie n'est pas indiquée :

- Pour les dysgerminomes purs, même s'il reste des masses rétropéritonéales, comme elles ne contiennent souvent pas de cellules tumorales vivantes, elles peuvent continuer à régresser.

- Pour les tumeurs des sinus endodermiques et les choriocarcinomes, qui sécrètent des marqueurs tumoraux suffisamment fiables (respectivement FP et hCG).

- Pour les patients à un stade précoce de la maladie qui ont subi une chirurgie primaire complète.

Une seconde intervention chirurgicale est nécessaire :

- Lorsque seules des biopsies ont été réalisées lors de la première intervention. La chirurgie permet alors l'ablation de l'ovaire où se trouvait la tumeur primaire.

- Dans les carcinomes embryonnaires ou les tumeurs germinales mixtes non sécrétoires. Dans ces cas, l'élimination des lésions résiduelles après la chimiothérapie est essentielle car ni l'imagerie ni les marqueurs tumoraux ne sont suffisamment fiables pour connaître la nature histologique du résidu. (Gershenson, ;1993 1994).

- Dans les tératomes. Certaines composantes tumorales, notamment neuroectodermiques, peuvent, en perdant leur potentiel malin, évoluer vers la maturation. Ce tissu mature peut atteindre un volume important (tératome en croissance) responsable de complications fonctionnelles. (Gershenson et al. , 1985 ; 1986 ; Williams et Gershenson, ;1993 Geisler et al. 1994).

Une simple surveillance après la chirurgie n'est classiquement acceptée que pour les dysgerminomes purs de stade I ou les tératomes immatures de stade I et de grade I, pour lesquels le risque de rechute est extrêmement faible (Norris et al. , 1976 ; Thomas et al. , 1987 ; Dark et al. , 1997). Pour les autres cas, comme les patients atteints de carcinomes embryonnaires ou de tumeurs vitellines, et les tumeurs de stade II, III ou IV, le risque élevé de rechute conduit à proposer une chimiothérapie adjuvante après la chirurgie.

3.7 Chimiothérapie

Les tumeurs germinales malignes sont uniques parmi les cancers non hématologiques en ce sens qu'elles peuvent être guéries par une chimiothérapie cytotoxique. Trop rares pour permettre des études randomisées, ces tumeurs ont bénéficié des avancées thérapeutiques observées dans les tumeurs germinales du testicule.

L'introduction du cisplatine dans les protocoles thérapeutiques a constitué un progrès décisif, modifiant radicalement la survie des patients (Einhorn, 1981). Les études publiées ont porté sur l'association PVB (cisplatine, vinblastine et bléomycine).

La vinblastine a depuis 1987 été remplacée par l'étoposide, le BEP (bléomycine, étoposide et cisplatine) s'étant avéré aussi efficace et moins coûteux que le PVB dans les tumeurs testiculaires (Williams et al, 1987).

La chimiothérapie doit être adaptée au type histologique et au stade de la tumeur (Culine et al. , 1997b).

En raison de la croissance rapide de la tumeur, elle doit être initiée peu de temps après la chirurgie (une semaine à 10 jours) (Herrin et Thigpen, 1999).

Les toxicités aiguës observées, notamment hématologiques, sont identiques à celles rencontrées lors de la chimiothérapie des tumeurs germinales du testicule (Einhorn, 1990) ;

3.8 TRAITEMENT DES RECHUTES

Il a été observé que 69% des patients traités avec un protocole incluant du cisplatine, et se trouvant en situation de rechute après traitement Dans le cas d'une chirurgie initiale et/ou d'une radiothérapie, on observe une rémission complète à long terme (Williams et al. , 1989). Dans le cas d'un traitement de rattrapage après échec de la chimiothérapie, les indications de la chirurgie en cas de rechute restent discutées et les résultats de la chimiothérapie de seconde ligne sont difficiles à analyser.

Dans le cas du traitement des rechutes, la sensibilité des patients au platine est récemment devenue un facteur important.

En effet, les patients qui rechutent plus de 6 semaines après la fin d'un traitement au cisplatine sont définis comme des patients sensibles au platine, alors que les patients qui progressent moins de 6 semaines après la fin de la chimiothérapie sont considérés comme résistants (Loehrer et al., 1988 ; Motzer et al., 1991 ; Gershenson, 1993).

4 REFERENCES

- [1] . Bidart JM, Troalen F, Lazar V, Berger P, Marcillac I, Lhomme C, Droz JP, Bellet D (1992) Monoclonal antibodies to the free betasubunit of human chorionic gonadotropin define three distinct antigenic domains and distinguish between intact and nicked molecules. *Endocrinology* 131: 1832-1840
- [2] . Culine S, Lhomme C, Droz JP (1997b) Medical treatment of ovarian malignant germ cell tumors in the adult. *Bull Cancer* 84: 919-921
- [3] . Culine S, Lhomme C, Kattan J, Michel G, Duvillard P, Droz JP (1997a) Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: The Institut Gustave Roussy Experience. *Gynecol Oncol* 64: 160-165
- [4] . Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ (1997) Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 15: 620- 624
- [5] . Droz JP, Pico JL, Ghosn M, Kramar A, Rey A, Ostronoff M, Baume D (1992) A phase II trial of early intensive chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the treatment of poor prognosis non seminomatous germ cell tumors. *Bull Cancer* 79:497-507
- [6] . Einhorn LH (1981) Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award lecture. *Cancer Res* 41: 3275-3280
- [7] . Einhorn LH (1990) Testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 8: 1777-1781 Geisler JP, Goulet R, Foster RS, Sutton GP (1994) Growing teratoma syndrome after chemotherapy for germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 84: 719-721
- [8] . Gershenson DM (1993) Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 71: 1581-1590 Gershenson DM (1994) The obsolescence of second-look laparotomy in the management of malignant ovarian germ cell tumors [editorial; comment]. *Gynecol Oncol* 52: 283-285 Gershenson DM, Copeland LJ, del Junco G, Edwards CL, Wharton JT, Rutledge FN (1986) Second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 67: 789-793
- [9] . Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Cangir A, del Junco G, Saul PB, Stringer CA, Freedman RS, Edwards CL, Wharton JT (1985) Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *Cancer* 56: 2756-2761
- [10] . Herrin VE and Thigpen JT (1999) Germ cell tumors of the ovary. In textbook of uncommon cancer, Raghavan D, Brecher M, Johnson B, Meropol NJ, Thigpen J.T. (eds) pp 671-680. John Wiley & sons: New York
- [11] . Kawai M, Kano T, Furuhashi Y, Iwata M, Nakashima N, Imai N, Kuzuya K, Hayashi H, Ohta M, Arii Y (1991) Immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 40: 133-137
- [12] Kurman RJ and Norris HJ (1976a) Embryonal carcinoma of the ovary: a clinicopathologic entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis. *Cancer* 38: 2420-2433
- [13] . Kurman RJ and Norris HJ (1976b) Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathologic analysis of cases 71. *Cancer* 38: 2404-2419
- [14] . Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, Williams SD,
- [15] . Kalasinski LA, Einhorn LH (1988) Salvage therapy in recurrent germ cell cancer : ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 109: 540-546 Mayordomo JI, Paz-Ares L, Rivera F, Lopez- Brea M, Lopez ME, Mendiola C, DiazPuente MT, Lianes P, Garcia-Prats MD, Cortes-Funes H (1994) Ovarian and extragonadal malignant germ-cell tumors in females: a single-institution experience with patients 43. *Ann Oncol* 5: 225- 231
- [16]. Motzer RJ, Geller NL, Tan CC, Herr H, Morse M, Fair W, Sheinfeld J, Sogani P, Russo P, Bosl GJ (1991) Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. The Memorial Sloan