

# Tumeurs à Cellules de la Granulosa de l'Ovaire : À Propos de deux Cas

## *Granulosa cells tumors: a report of two cases*

Z Sando<sup>1,2</sup>, ER Mayemi<sup>1</sup>, E Dina Bell<sup>3</sup>, PA Atangana<sup>4</sup>, JM Mendimi Nkodo<sup>1</sup>, A Ndoumba<sup>1</sup>, M Bissa<sup>1</sup>, A Mouelle Sone<sup>3</sup>, JL Essame Oyono<sup>1,4</sup>

1 Département des sciences morphologiques de la Faculté de Médecine et de Sciences Biomédicales à Yaoundé-Cameroun.

2 Service d'anatomie pathologique de l'Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé- Cameroun.

3 Service d'oncologie de l'hôpital Général de Douala.

4 Service d'anatomie pathologique du laboratoire du Centre Pasteur du Cameroun.

*Correspondance : Dr Sando Zacharie. Département des sciences morphologiques. FMSB. Courriel : Sandozac@yahoo.fr*

### RÉSUMÉ

Les tumeurs à cellules de la granulosa de l'ovaire sont des tumeurs rares appartenant au groupe des tumeurs des cordons sexuels et du stroma. Leurs circonstances de découverte sont diverses, le contexte clinique variable et parfois atypique. Les auteurs rapportent deux cas et discutent des modalités de diagnostic et de traitement.

**MOTS-CLES :** Tumeur à cellules de la granulosa, néoplasme ovarien, Cameroun.

### ABSTRACT

Granulosa cells tumors are neoplasia from sex cord - stroma of the ovaries. Circumstances of discovery are multiple and clinical presentation is varied and sometimes atypical. The authors report two cases and discuss the diagnostic and therapeutic modalities.

**KEY WORDS:** Granulosa cells tumor, ovarian neoplasm, Cameroon.

### INTRODUCTION

Les tumeurs de l'ovaire occupent le cinquième rang des cancers de la femme dans le monde et la troisième cause de décès par cancer chez la femme dans les pays développés [1]. La tumeur de la granulosa est rare constituant 2 à 5 % des tumeurs ovariennes et 70% de tumeurs du stroma et des cordons sexuels [2, 3]. Au Cameroun aucun travail documenté n'a été effectué sur cette lésion néoplasique. Nous rapportons deux cas de tumeurs à cellules de la granulosa et discutons des modalités diagnostiques et thérapeutiques.

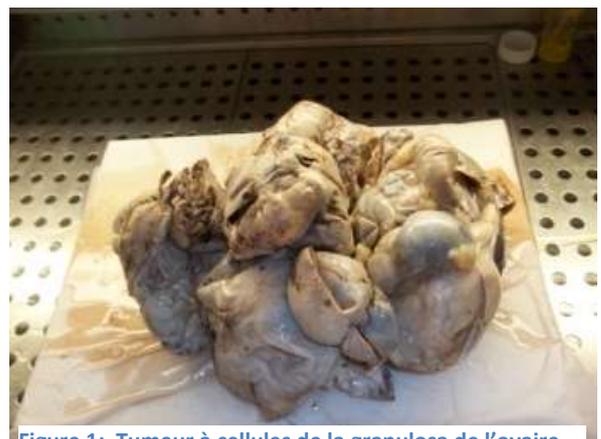
#### Observation 1

Il s'agit d'une femme de 58 ans, multipare (G<sub>10</sub>P7033), hypertendue depuis 15 ans, ménopausée depuis plus de 10 ans et avec des antécédents de laparotomie pour kyste ovarien à l'âge de 31 ans. Elle était venue consulter pour douleurs au flanc gauche. Ces douleurs évoluaient depuis environ deux mois. L'examen clinique a objectivé une masse hypogastrique rénitente sensible de 16 cm de grand axe. Une échographie pelvienne a mis en évidence une masse solide, hétérogène et multi-nodulaire sus-utérine de 146 mm de grand axe évoquant une tumeur ovarienne ou un abcès pelvien. Le dosage du CA 125 a montré un titre de 49,6 U/ml (la valeur normale est inférieure à 35 U/ml).

Une hystérectomie abdominale avec annexectomie bilatérale a été réalisée. Les trouvailles per opératoires

ont été celles d'une tumeur ovarienne stade IA selon la classification de la FIGO.

L'examen macroscopique a trouvé une masse solide et kystique de 14,5 cm de grand axe (figure 1).



**Figure 1: Tumeur à cellules de la granulosa de l'ovaire présentant à la macroscopie une masse solido-kystique**

À l'analyse microscopique, il s'agissait d'une typique tumeur à cellules de la granulosa, de forme adulte. En effet, elle se caractérisait par une prolifération de type cordonal faite d'éléments de petite taille à cytoplasme peu abondant et acidophile et mal délimité. Les noyaux sont arrondis et ovalaires parfois hyperchromatiques et

finement nucléolés et certains ont des aspects en « grain de café ». Les mitoses sont rares et on note des ébauches de Call-Exner. Le profil immunohistochimique était celui de cellules cytotératines négatives et une positivité cytoplasmique à la vimentine et à l'inhibine. Le stade Pathologique était PT1a NxMx. Une hyperplasie simple de l'endomètre était présente sur la pièce d'hystérectomie. La patiente a été perdue de vue après sa sortie de l'hôpital.

### Observation 2

Il s'agit d'une femme âgée de 51 ans, multipare (G<sub>3</sub>P<sub>2</sub>12), venue en consultation pour nausées et arrêt des matières évoluant depuis 3 jours, associés à des douleurs abdominales intenses intermittentes. Dans les antécédents on notait des troubles du cycle menstruel à type de ménorragies. L'examen clinique a objectivé une matité déclive des flancs et une masse hypogastrique mobile, de consistance ferme, sensible. Une échographie abdominopelvienne a mis en évidence une masse abdominopelvienne échogène avec des vésicules de taille variable bien délimitées et vascularisées associées à un épanchement intra-péritonéal de moyenne abondance. La tomographie a localisé une masse tissulaire mésentérique hétérogène intra-abdominale de contours réguliers au contact de la paroi abdominale antérieure associée à une ascite de moyenne abondance. Une laparotomie exploratrice a mis en évidence une masse ovarienne droite de 13 cm de grand axe, avec suspicion d'infiltration du pédicule, des trompes et de la séreuse utérine. Une ascite d'environ 7 litres a été observée. Une hystérectomie avec double annexectomie a été pratiquée. Le diagnostic histopathologique basé sur la microscopie a été celui d'une tumeur de la granulosa forme adulte avec des éléments de Carl-Exner (figure 2).

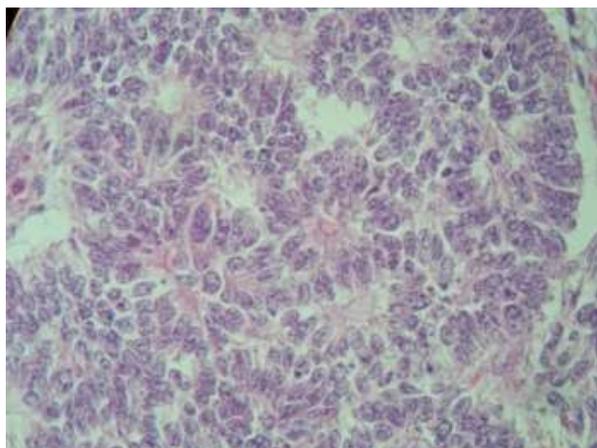


Figure 2 : Microscopie de tumeur à cellules de la granulosa avec corps de Call Exner. X100.

Sur le plan immunohistochimique ces cellules montraient une positivité cytoplasmique à la vimentine, inhibine tandis que cytotératine était négative. La tumeur infiltrait au microscope le pédicule, sans atteinte de la

trompe ou de la séreuse utérine. Le liquide d'ascite n'a pas montré de cellules malignes. Une hyperplasie simple non atypique de l'endomètre a été observée. La tumeur était au stade PT2aNxMx. La patiente reçut 6 cures de chimiothérapie à base de cisplatine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> à J1, cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> à J1 tous les 21 jours. Une bonne réponse a été objectivée et aucune récurrence n'a été constatée avec un recul de 18 mois.

### DISCUSSION

Les tumeurs de la granulosa sont rares et constituent 1.5% des tumeurs ovariennes. On distingue deux formes anatomocliniques : la forme adulte (95%) qui survient le plus souvent entre 40 et 70 ans et la forme juvénile (5%) qui survient souvent avant l'âge de 20 ans [5]. Elles ont un faible degré de malignité et sont de bon pronostic avec toutefois une tendance plus agressive dans la forme juvénile [3,4]. Le statut ménopausique, la gravité et la parité n'ont pas d'influence sur l'apparition des tumeurs de la granulosa [6]. Nos patientes étaient multigravides et âgées de plus de 40 ans. Des observations similaires ont été faites par d'autres auteurs [2, 4, 6].

Cliniquement la tumeur se manifeste par un syndrome tumoral avec distension abdominale douloureuse, un syndrome endocrinien lié à une hyperoestrogénie donnant une pseudo-puberté précoce iso sexuelle dans les formes juvéniles. En période péri ménopausique cette hyperoestrogénie explique l'hyperplasie endométriale qui peut être atypique, et parfois un adénocarcinome. Une de nos patientes a présenté des signes d'hyperoestrogénie à type de troubles du cycle menstruel. Cette observation a été faite par Dorra et al dans une série de 7 cas à Tunis en Tunisie. Dans ladite série les signes hormonaux étaient présents et constituaient des circonstances de découverte de la tumeur [5,7]. La tumeur ovarienne a été découverte chez une de nos patientes à l'occasion des manifestations cliniques d'un abdomen aigu. De même, Tufan oge et al a décrit au Japon un cas d'abdomen aigu chez une femme ménopausée présentant une rupture de tumeur à cellules de la granulosa [2]. Il s'en déduit que l'éventualité d'une tumeur à cellules de la granulosa doit être prise en compte devant un cas abdomen aigu chez une femme ménopausée avec une masse annexielle.

Le diagnostic préopératoire en imagerie des tumeurs des cellules de la granulosa est difficile compte tenu de leur grande variabilité morphologique. L'échographie et le scanner ont montré pour nos patientes un aspect en faveur d'une tumeur mixte solide et kystique non spécifique. L'apport de la tomographie est limité par rapport à l'échographie, alors que l'imagerie par résonance magnétique couplée à la biologie permet, par son approche tissulaire, de suspecter le diagnostic. En effet dans une étude de 3 cas avec revue de la littérature sur les aspects en imagerie des tumeurs de la granulosa de l'ovaire, Millet et al ont décrit une tumeur d'aspect solide et/ou kystique, plus ou moins cloisonnée, hétérogène, hyper vascularisée au doppler [9].

Sur le plan biologique, l'œstradiol est dosé en cas de pseudo-puberté précoce et il est parfois utilisé comme marqueur tumoral. Toutefois 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 [1]. L'inhibine apparaît comme le meilleur marqueur comparé à l'œstradiol de l'activité des tumeurs de la granulosa [4, 5, 7, 8]. En effet, 90 à 100 % des tumeurs de la granulosa expriment l'inhibine avec une réascension des taux qui semblent précéder de plusieurs mois les rechutes cliniques. L'hormone antimüllérienne est aussi considérée comme un marqueur spécifique, fiable et sensible des tumeurs de la granulosa [8]. Ces paramètres n'ont pas pu être analysés pour nos cas avant l'intervention chirurgicale.

Le diagnostic définitif des tumeurs à cellules de la granulosa est anatomopathologique. Macroscopiquement, ces tumeurs sont décrites comme tumeur solide, multi cavitaire. Au plan histologique, ce sont des tumeurs de l'ovaire constituées des cellules de la granulosa, d'une composante de fibroblastes et de cellules thécales responsables des manifestations endocrines oestrogéniques et plus rarement androgéniques permettant un diagnostic clinique précoce et une prise en charge rapide [7]. Les corps de Call-Exner, typiques dans la tumeur sont des petites zones arrondies de liquide extracellulaire et de débris cellulaires, entourées de cellules de la granulosa bien différenciées, organisées en rosettes autour de ces petites zones (figure 2). Les cellules ont un aspect en grain de café. Dans les 2 cas sus cités l'architecture était microfolliculaire avec présence des corps de Call Exner, une incisure des noyaux, un index mitotique faible avec lutéinisation pour le 1<sup>er</sup> cas. Les principaux marqueurs immunohistochimiques exprimés par ces tumeurs sont la vimentine, le CD99 et l'alpha-inhibine [3, 4,10].

Il n'existe pas à notre connaissance de standard de traitement complémentaire après chirurgie- exérèse complète de la tumeur à cellules de la granulosa [5,11]. Les protocoles de chimiothérapie de première ligne ayant donné des taux de réponse satisfaisante de l'ordre de 69 à 80% sont à base de sels de platines et associent soit le Cisplatine à la vinblastine et à la Bleomycine (PVB), soit le Cisplatine à la Bleomycine et l'Etoposide (BEP). Cette chimiothérapie est généralement indiquée en situation adjuvante dans les stades III et IV. La patiente, objet de l'observation 2, au stade PT2a a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante associant la Cisplatine et la Cyclophosphamide. Après 18 mois de recul nous n'avons pas objectivé de signes de récurrence. En effet Park et al. Dans leurs séries ont trouvé la

chimiothérapie adjuvante comme un facteur significatif de survie sans progression pour les patientes au stade III et IV. L'absence de dosage d'inhibine dans notre contexte d'exercice est un handicap pour la détection des récurrences précoces au sein nos populations de malades [12, 13]. Les itinéraires thérapeutiques des patients cancéreux ne sont pas bien documentés au Cameroun, aussi est-il difficile d'expliquer la perte de vue de la patiente présentée selon l'observation 1.

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 [7, 11]. Nos patientes ont subi une hystérectomie avec annexectomie bilatérale puis une chimiothérapie adjuvante a été associée pour le cas de la patiente présentant un stade clinique IIA.

L'évolution des tumeurs de la granulosa est locorégionale, lente et les récurrences sont souvent rares et tardives, survenant après un intervalle libre de 6 à 23 ans. L'une de nos patientes avait dans ses antécédents une notion de laparotomie pour un kyste ovarien pratiqué il y a 27 ans sans documentation anatomopathologique. Nous ne pouvons à cet effet écarter que la maladie actuelle soit une récurrence à long terme d'une tumeur à cellules de la granulosa. Ryousuke tamura et al. Rapporte au Japon des récurrences après 30 ans, ce qui justifie une surveillance prolongée des patientes [4]. La chirurgie associée à la chimiothérapie est indiquée en cas de récurrence [3, 8, 11].

Les facteurs de mauvais pronostic sont le jeune âge de la malade, la taille tumorale supérieure à 5 cm et le nombre élevé de mitoses au microscope [5, 11].

## CONCLUSION

Les tumeurs des cellules de la granulosa devraient être prises en compte dans l'approche diagnostique des masses ovariennes au Cameroun. L'approche multidisciplinaire est importante dans la prise en charge. Le pronostic est généralement bon à court et moyen terme mais le suivi à long terme est recommandé.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions Pr Anani Prosper du service de Pathologie Argolab de Lausanne (Suisse) que nous avons consulté pour les cas présentés.

## RÉFÉRENCES

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Ovaries tumors In: Robbins pathologic basis of disease. 4th edition WB Saunders company, Philadelphia, 1989: 1158-70.
2. Oge T, Sinan Ozalp S, Yalcin OT, Kabukcuoglu S, Arslan E. Ruptured Granulosa Cell Tumor of the Ovary as a Cause of Acute Abdomen in Postmenopausal Woman. Case reports in Oncological Medicine, Volume 2012 (2012), Article ID 451631, 2 pages.
3. Jozwicki W, Brożyna Anna A, Walentowicz M, Grabiec M. Bilateral aggressive malignant granulosa cell tumour with essentially different immunophenotypes in primary and metastatic lesions comprising predominantly sarcomatoid and fibrothecomatous patterns – looking for prognostic markers: a case report. Arch Med Sci 2011;7 (5): 918-22.
4. Tamura R, Yokoyama Y, Yanagita T, Matsumura Y, Abe K, Taniguchi R et al. Presentation of two patients with malignant granulosa cell tumors, with a review of the literature. World J Surg Oncol 2012; 10:185.
5. Fichtali K, Houmaid H, Chaker K, Asmouki H, Aboufalah A, Soummani A et al. Tumeurs de la granulosa, à propos de deux cas. Médecine de la reproduction gynécologie endocrinologie 2009 ; 11 ( 3) : 241-4.
6. Zeghal Souki D, Bouchahda H, Kehila M, Mahjoub S. Les tumeurs de la granulosa: à propos de 7 cas. La Tunisie Médicale, 2011 ; 89 (1) : 43 – 46.
7. Kumar Kota S, Gayatri K, Prakash Pani J, Kumar Meher L, Krishna Kota S, Kirtikumar D. M. Ovarian granulosa cell tumor: An uncommon presentation with primary amenorrhea and virilization in a pubertal girl. Indian J Endocrinol Metab. 2012; vol 16(5): 836-9.
8. Guedira I, Hachi H, Bougtab M, Benjelloun S. Les tumeurs de la granulosa de l’ovaire. A propos de 30 cas. Médecine du Maghreb - N° 176 - Mai 2010 - pages 5-13.
9. Millet I, Rathat G, Perrochia H, Hoa D, Mérigeaud S, Curros-Doyon F, Taourel P. Aspect en imagerie des tumeurs de la granulosa de l’ovaire : à propos de trois cas. Journal de Radiologie 2011 ;92 :236–242.
10. WG McCluggage, J M Sloan, D D Boyle, P G Toner. Malignant fibrothecomatous tumour of the ovary:diagnostic value of anti-inhibin immunostaining. J Clin Pathol 1998;51:868-871
11. Mazouni C. Prise en charge chirurgicale et par chimiothérapie des tumeurs non épithéliales de l’ovaire aux stades précoces : des indications difficiles. La Lettre du Gynécologue décembre 2003;287 : 31-32
12. 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 Apr 125 (1) : 80-6.
13. Ray-Coquard, Pautier P, Pujade-Lauraine E, Meeus P, Morice P, Treilleux I et al. Les tumeurs rares de l’ovaire: stratégies thérapeutiques et organisation de la prise en charge. Bull Cancer 2010 ; 97 (1) :123-135.