

## Tumeurs rares de l'ovaire

Réseau national et Organisations  
régionales

Dr D BERTON-RIGAUD

Mai 2013

ICO Nantes

## Tumeurs gynécologiques rares

- Souvent curables
- Femmes jeunes
- Peu d'études randomisées = recommandations d'expert +++
- Traitement conservateur
- Relecture anatomopathologique
- Discussion multidisciplinaire
- Avis centres référents
- Site national des tumeurs de l'ovaire rare

## TUMEURS RARES DE L'OVAIRE CHEZ L'ADULTE.

### Essentiellement :

- Tumeurs germinales
- Tumeurs des cordons sexuels

## TUMEURS RARES DE L'OVAIRE CHEZ L'ADULTE.

### Mais aussi:

- | Tumeurs épithéliales BORDERLINE (séreux, mucineux, papillaire)
- | Carcinomes MUCINEUX et à CELLULES CLAIRES
- | SARCOMES (angiosarcome, leiomyosarcome, sarcome stromal, fibrosarcome)
- | CARCINOSARCOMES
- | Tumeurs à PETITES CELLULES (< 0,5%)
- | METASTASES de carcinomes (endomètre, sein, digestif, Krukenberg)
- | LMNH (primaire ou secondaire)
- | Leucémie

## Tumeurs concernées & incidence en France

Groupe de cancers rares Avec incidence globale estimée par an	Cancers rares	Incidence estimée par an en France
715 nouveaux cas	Tumeurs des cordons sexuels	150 nouveaux cas par an
	Tumeurs germinales	80 nouveaux cas par an
	Adénocarcinome à cellules claires	25 nouveaux cas par an
	Adénocarcinome mucineux	250 nouveaux cas par an
	Borderline « à problème »	400 nouveaux cas par an
	Carcinome à petites cellules	10 nouveaux cas par an

## Tumeurs germinales de l'ovaire (1)

- ↪ **Spécificités : GUERISON avec chimiothérapie**
- ↪ **Résultats semblent identiques avec  
T. testiculaires = unité lésionnelle?**
- ↪ **Anomalies du bras court du chromosome 12  
(isochromosome 12p )**
- ↪ **Chimiosensibilité+++ permet d'envisager une réelle  
chirurgie conservatrice**

## LES TUMEURS GERMINALES (2)

Institut de  
Cancérologie  
de l'Ouest

### Classification

- Les dysgerminomes (33%).
- Les tumeurs non dysgerminomateuses:
  - les tumeurs du sac endodermique (20%)
  - les tératomes immatures (25%)
  - les tumeurs composites (28%).
  - les carcinomes embryonnaires purs (5%)
  - les choriocarcinomes purs rares (<5%)

## LES TUMEURS GERMINALES (3)

Institut de  
Cancérologie  
de l'Ouest

### Les marqueurs tumoraux :

Type de tumeur	$\alpha$ FP	hCG	LDH
Dysgerminome	-	±	+
Tumeur sinus endodermique	+	-	±
Tératome immature	±	-	-
Carcinome embryonnaire	+	+	±
Choriocarcinome	-	+	±
Tumeur mixte	±	±	±

Bonne **spécificité** mais sensibilité médiocre

➔ Doivent toujours être dosés avant chirurgie d'une masse pelvienne chez une patiente jeune.

## LES TUMEURS GERMINALES (4) FACTEURS PRONOSTIQUES

### Les facteurs décrits...

- la taille tumorale > 10 cm ?
- le type histologique : sinus endodermique, choriocarcinome
- le grade histologique (tératomes immatures)
- l'âge ?
- Résidu tumoral
- Marqueurs tumoraux Préop? Postop?
- **Le stade élevé, et la rupture tumorale**

## MITO 9 retrospective study

- 123 MOGCTs
- 39,8% dysgerminomes /28,5% tératomes immatures/9,8% tumeurs germinales composites,21,1% tumeurs du sinus endodermiques/0,8% carcinomes embryonnaires
- Chirurgie conservatrice 91/radicale 31
- MITO center 81/ extra MITO center 42
- Chimiothérapie adjuvante = 65,8%
- OS 5 ans= 88,8% (95,6% stade I/73,2%>I) / MFU=61 mois
- **Facteurs pronostics en analyse multivariée**= âge> 45 ans / traitement hors MITO/tumeurs du sinus endodermiques/stade>I

## LES TUMEURS GERMINALES (5)

### Chirurgie

- **Conservatrice** +++ dans l'immense majorité des cas y compris dans stades avancés
- **3 objectifs :**
  - thérapeutique (ablation de la tumeur)
  - diagnostique (histologie)
  - détermination du stade d'extension
- Femme jeune + marqueurs non dosés (contexte d'urgence) + examen extemporané impossible: **annexectomie unilatérale** (ré intervention rapide si adénocarcinome)  
==> évite des chirurgies mutilantes inutiles si T germinale.

## LES TUMEURS GERMINALES (6)

### Chirurgie

- **Au minimum :**
  - annexectomie unilatérale
  - exploration complète (pelvis + toute la cavité abdominale)
  - lavage péritonéal et/ou prélèvement de toute ascite
  - biopsies péritonéales multiples systématiques (y compris au niveau de l'épiploon)
  - prélèvement de tout élément suspect
- **Pas de consensus sur 4 points :**  
**Ganglions**(pas de curage si pas d'anomalies ganglionnaires), **ovaire controlatéral** (inspection , pas de biopsies, kystectomie si anormal), **réduction tumorale** (pas de chirurgie extensive et mutilante+++), **restaging** ( sauf si tératome mature ou immature G1)?.

# LES TUMEURS GERMINALES (7)

## Chimiothérapie adjuvante

- ↪ **Chimiothérapie à base de platine** (Williams 1987) plus particulièrement depuis 1987 3 ou 4 cycles **BEP** (Gershenson 1990)
- ↪ **Radiothérapie adjuvante**: a priori plus d'indication
- ↪ **Selon les stades tumoraux/résidus post op:**
  - stades IV: 4 cycles de BEP
  - stades II et III: 3 (R0) ou 4 cycles de BEP (résidu tumoral)

# LES TUMEURS GERMINALES (8)

## Chimiothérapie adjuvante

STADE I (70%) / Guérison >90%

- Pas de traitement complémentaire après chirurgie
- Dysgerminome pur Ia
- Tératomes immatures Ia de grade 1
- Surveillance rapprochée ou traitement complémentaire
- Dysgerminome pur Ib / (Ic)
- Tératome immature Ia G2-(3) / (Ib Ic)
- cf étude GOG, COG et children's Cancer and Leukemia Group
- Chimiothérapie complémentaire (3 BEP)
- Tératome immature Ib-Ic
- Tumeur du sinus endodermique

## Tumeurs germinales ovariennes

- Après BEP , risque d'aménorrhée chimioinduite faible = **1** à 20 % selon séries
- Taux de fertilité après chirurgie + chimiothérapie = 50 à 95% selon séries

 Intérêt +++ traitement conservateur + prise en charge équipe spécialisée

- Caryotype si suspicion de dysgénésie gonadique / risque de LA secondaire=0,37 à 0,9%

## LES TUMEURS DE CORDONS SEXUELS ET DU STROMA

- ↳ **7% de tumeurs ovariennes**
- ↳ **La plupart sont fonctionnelles : synthèse de progestérone, oestrogènes, androgènes, corticostéroïdes**
- ↳ **Problématique particulière**
  - diagnostic différentiel?
  - critères histologiques de malignité?
  - Chirurgie conservatrice ?
  - Pronostic? Indication de traitement adjuvant?

## LES TUMEURS DE CORDONS SEXUELS ET DU STROMA

### ↳ Tumeurs stromales ovariennes

#### – tumeurs de la granulosa (90%)

- forme adulte
- forme juvénile

#### – tumeurs du groupe fibro-thécome (1- 4 %)

### ↳ Les tumeurs stromales de Sertoli et Leydig (2%) (androblastomes)

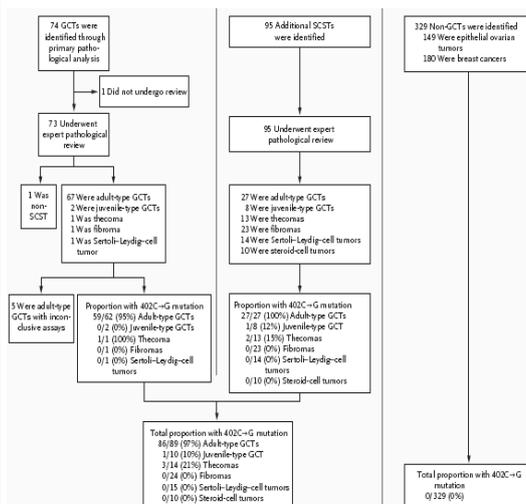
### ↳ Les tumeurs des cordons sexuels avec tubules annelés (<1%)

### ↳ Gynandroblastomes (<1%)

### ↳ Les tumeurs à cellules stéroïdiennes (<1%)

## Mutation of FOXL2 in Granulosa-Cell Tumors of the ovary.

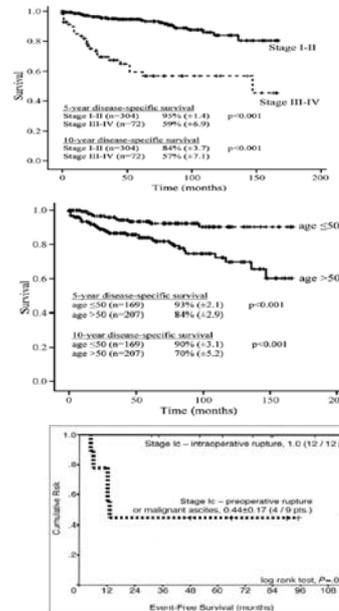
Shah et al NEJM 2009



- La mutation de FOXL2 (gène codant pour facteur de transcription / 402C>G) présente dans **97%** des tumeurs de la granulosa
- Intérêt diagnostique (IHC)+++ en plus de inhibine B et calretinin
- Intérêt pronostic?

## Facteurs pronostiques

- Stade+++
- Age > 50 ans
- Taille tumorale  $\geq 10$ cm
- Rupture capsulaire?
- Mutation FOXL2 ?



Zhang M et al. *Gynecol Oncol*, 2007

Schneider et al, *JCO* vol 22, n10, 2004

## PRINCIPE DE LA CHIRURGIE INITIALE

- **STANDARD** = Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale
  - + exploration complète de la cavité abdominale avec biopsies péritonéales, omentectomie et cytologie péritonéale
- Curages ganglionnaires ?
- Chirurgie conservatrice ?

## Chirurgie conservatrice ?

- SEER database of 326 pts (01/1992 to 12/2001)
- 134 young patients (<50 years) with stage I
- **97% and 94% survival at 5 and 10 years**
- 71 pts (54%) had conservative uterine-sparing surgery
- No outcome difference between women undergoing standard vs. conservative surgery (97% vs. 98%)

*Zhang et al. Gynecol Oncol, 2007*

➔ Chez la femme jeune , possibilité de traitement conservateur dans les stades I (NB: Hystérocopie-curetage utérin +++ cf Hyperplasie endométriale 25-50% AC utérin 5-10%)

## Place du curage ganglionnaire

Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted?<sup>☆</sup>

Jubilee Brown <sup>a,\*</sup>, Anil K. Sood <sup>a,b</sup>, Michael T. Deavers <sup>c</sup>, Ljiljana Milojevic <sup>a</sup>, David M. Gershenson <sup>a</sup>

### Recurrent disease by histology

Histology	No. of patients who recurred/total (%)	No. of patients with positive nodes at recurrence
Adult granulosa cell tumor	85/178 (48%)	5
Juvenile granulosa cell tumor	14/27 (52%)	0
Sertoli-Leydig cell tumor	9/31 (28%)	0
SCTAT	4/6 (67%)	0
Mixed SCST	4/13 (31%)	1
SCST not otherwise specified	1/2 (50%)	0

SCTAT = sex cord tumor with annular tubules; SCST = sex-cord stromal tumor.

➔ PAS de CURAGE SAUF si GANGLIONS manifestement pathologiques

## Chimiothérapie adjuvante

- Aucun data justifiant la chimiothérapie adjuvante pour les stades I de la granulosa ( 9% de rechute dans stade Ia)
- Discuter chimiothérapie adjuvante pour les Sertoli-Leydig peu différencié ou avec éléments hétérologues
- Stade I de grande taille ?, Ic ? I avec index mitotique élevé?
- **Chimiothérapie à discuter pour toute histo > stade I**

➔ **3 BEP si chirurgie R0 sinon 4 BEP**

### The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors<sup>☆</sup>

Jubilee Brown<sup>a,\*</sup>, Hyun S. Shvartsman<sup>a,1</sup>, Michael T. Deavers<sup>b</sup>, Lois M. Ramondetta<sup>a</sup>, Thomas W. Burke<sup>a</sup>, Mark F. Munsell<sup>c</sup>, David M. Gershenson<sup>a</sup>

*Brown et al, Gynecol Oncol 97, March 2005*

#### Newly Diagnosed

	<b>Taxane group</b> <b>n = 11</b>	<b>BEP group</b> <b>n = 11</b>	<b>p</b>
RR	82%	82%	NS
Median OS (months)	97.2	(52+)	.994
Median PFS (months)	(52+)	46.1	.213

#### Recurrent Disease

	<b>n = 37</b>	<b>n = 10</b>	
RR	37%	71%	NS
Median PFS (months)	7.2	11.2	NS

Phase II randomisée GOG : BEP versus Taxol-paraplatine en rechute en cours

## Carcinomes mucineux de l'ovaire

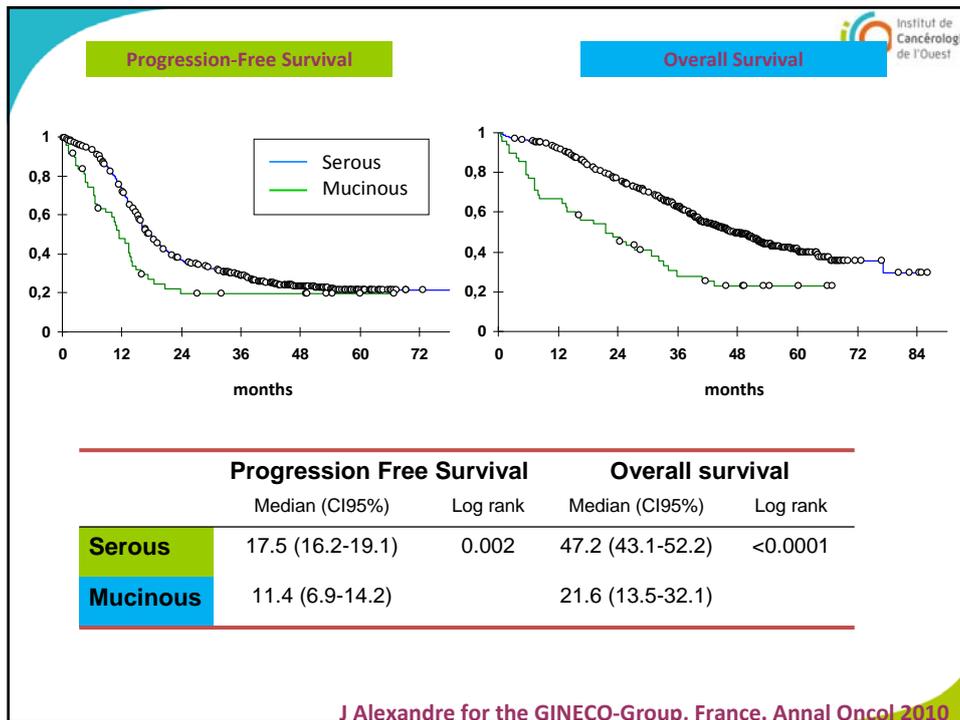
- **3%** des cancers ovariens
- Diagnostic différentiel avec **métastases d'origine digestive +++** : Taille  $\geq 13$ cm; unilatéral (bilatéral=bilan digestif); CK7+ ( $>80\%$ ); CK20+ (65%)
- Le plus souvent **localisé** à l'ovaire / appendicectomie+++
- Mutation **Kras (50%)**
- **2 types** : expansif (sans invasion stromale) / infiltratif (invasion stromale)
- **Si expansif Ia**, possibilité traitement conservateur avec curetage utérin / pas de curages
- **Chimiosensibilité aux platines** + faibles ; FOLFOX?
- Dans stades avancés, **pronostic** moins bon que les séreux

### CLINICAL PRESENTATION AND SENSITIVITY TO PLATIN-BASED CHEMOTHERAPY (CT) OF MUCINOUS ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA: THE GINECO-GROUP EXPERIENCE

**Response rate**  
(% of evaluable patients)

	<b>Serous</b> (N=342)	<b>Mucinous</b> (N=51)	<i>p</i>
<b>Response</b> (complete + partial)	<b>277 (81%)</b>	<b>20 (67%)</b>	<i>0.0001</i>
Stable disease	36 (10%)	1 (3%)	
Progression	<b>29 (9%)</b>	<b>9 (30%)</b>	

Progressive disease during chemotherapy was observed in 40% of pts with stage IV mucinous EOC.



## Carcinomes à cellules claires ovariens

- 10% des cancers ovariens
- Souvent unilatéral et de stade I ou II (47-81%)
- Association avec endométriose (50-90%) / thrombose (40% dans une série)
- Pronostic intermédiaire
- Mutation ARID1A (46-57%) /PIK3CA(33-37%)
- Sensibilité au Taxol/Carbo moindre
- Classiquement , chimiothérapie adjuvante dès le stade IA...

Institut de Cancérologie de l'Ouest

Contents lists available at ScienceDirect

**Gynecologic Oncology**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)

Review

**Clear cell carcinoma of the ovary: A review of the literature**

Marcela G. del Carmen <sup>a,\*</sup>, Michael Birrer <sup>b</sup>, John O. Schorge <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Division of Gynecologic Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>b</sup> Division of Medical Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

## Carcinosarcomes ovariens

- 1-3% des cancers ovariens / patientes âgées
- 2 composants malins= carcinome et sarcome
- Carcinomes **métaplasiques**
- Hautement **agressifs**; 90% > stade I; Médiane de survie=7-27 mois ; majorité des rechutes dans l'année.
- **Traitement**= chirurgie « type ovaire » + chimiothérapie à base de platine ( ifosfamide-platine ou paraplatine-taxol)

## RÉSUMÉ

### ☞ Ce que nous savons:

- Tumeurs **curables** même à la rechute pour certaines
- Sujets **jeunes**, fonction ovarienne à respecter
- **Efficacité** de la chimiothérapie en fonction histo+ + + +
- Prise en charge initiale svt inadéquat (trop/pas assez)

### ☞ Ce que nous ne savons pas:

- Facteurs **pronostiques & biologie moléculaire**
- **Diagnostic** différentiel
- Geste chirurgical agressif pour qui?
- Chimiothérapie adjuvante pour qui?
- Alternatives thérapeutiques ?




## Observatoire des Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques LE SITE DES CENTRES DE RÉFÉRENCE

Tumeurs des cordons sexuels - Tumeur de la Granulosa - Tumeur à cellules de Sertoli-Leydig - Tumeurs germinales - Dysgerminome - Tumeur urétrales - Carcinome embryonnaire - Tétrastème - Adénocarcinome à cellules claires - Adénocarcinome mucineux invasif - Tumeur bordeline ou à malignité atténuée - Carcinome à petites cellules rondes - Sarcome - Autres tumeurs rares

**espace public**

- En savoir plus sur les pathologies
- Le centre de référence multi-site

**espace médecin**

**accès membres**

Login

Mot de passe

**ENTRER**

- Mot de passe oublié
- Créer un compte

espace public

Les tumeurs malignes rares gynécologiques (TMRO) sont un ensemble de tumeurs qui surviennent en majorité chez des jeunes femmes. Leur prise en charge très différente de celles des tumeurs gynécologiques habituelles. Une problématique importante dans ces tumeurs est souvent la conservation de la fertilité. → Pour en savoir +

La prise en charge thérapeutique est aujourd'hui facilitée en France par l'existence d'un Centre de Référence labellisé par l'Institut National du Cancer (INCA) → Pour en savoir +

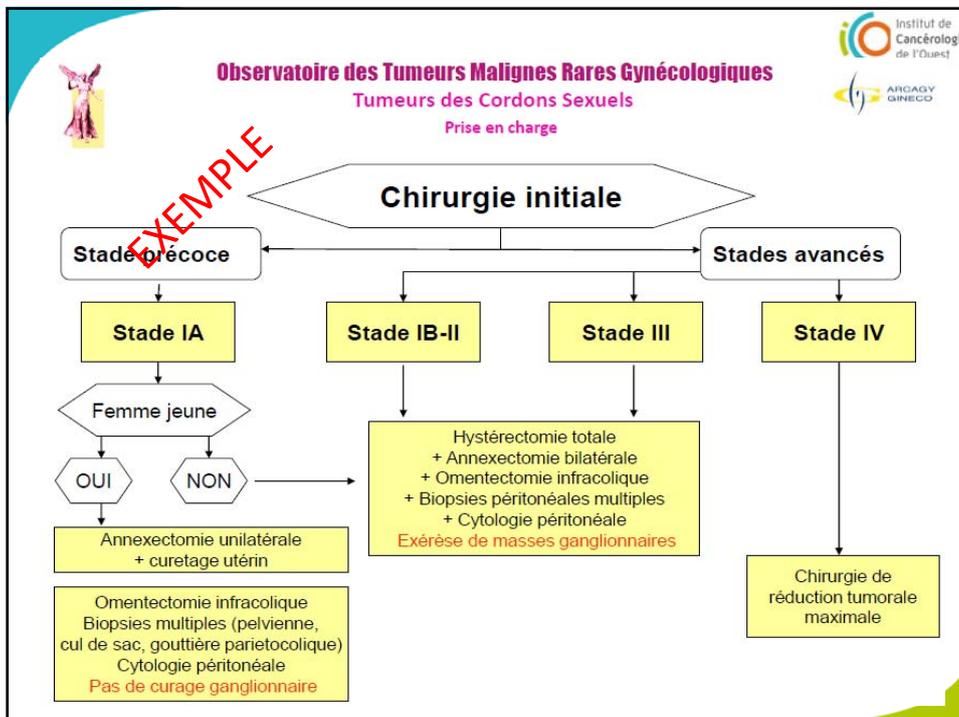
espace médecin

**Informations réservées aux membres** 🔒

- Bénéficier rapidement de l'Avis d'un Centre de Référence : relecture histologique diagnostique et/ou proposition de prise en charge par une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée.
- Etudes cliniques en cours sur les tumeurs malignes rares gynécologiques (TMRO)
- Actualités sur les TMRO

Contact | Qui sommes nous | Mentions légales | Liens







Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)



igie

Management of rare ovarian cancers: The experience of the French website «Observatory for rare malignant tumours of the ovaries» by the GINECO group: Interim analysis of the first 100 patients<sup>☆</sup>

Isabelle Ray-Coquard <sup>a,\*</sup>, Béatrice Weber <sup>b</sup>, Jean Pierre Lotz <sup>c</sup>, Christophe Tournigand <sup>d</sup>, Jocelyne Provencal <sup>e</sup>, Didier Mayeur <sup>f</sup>, Isabelle Treilleux <sup>a</sup>, Désiré Paraiso <sup>g</sup>, Pierre Duvillard <sup>h</sup>, Éric Pujade-Lauraine <sup>i</sup> and for the GINECO group

**Second opinion diagnosis (n=31)**

- **Total concordance** 16 (52%)
- **Partial concordance** 8 (26%)  
Difference for
  - Histologic grade
  - Mitotic activity
  - Prognosis
- **Total discordance** 7 (23%)
  - Granulosa cell tumor ⇒ Sertoli Leydig (3)
  - Sertoli Leydig ⇒ fibrotecoma
  - Juvenil granulosa ⇒ dysgerminoma
  - Unclassified sex cord ⇒ synovialosarcoma

• **Constat mitigé:**

- Concordance complète 52%
- Chirurgie initiale « très variée »... voire exotique
- Inclusion des cas non exhaustifs



Ministère de la Santé  
et des sports



**APPEL A PROJETS 2010**  
**INCa – DHOS**  
**Labellisation de Centres experts**  
**nationaux**  
**pour cancers rares de l'adulte**  
Dossier de candidature

Mesure 23 plan cancer:

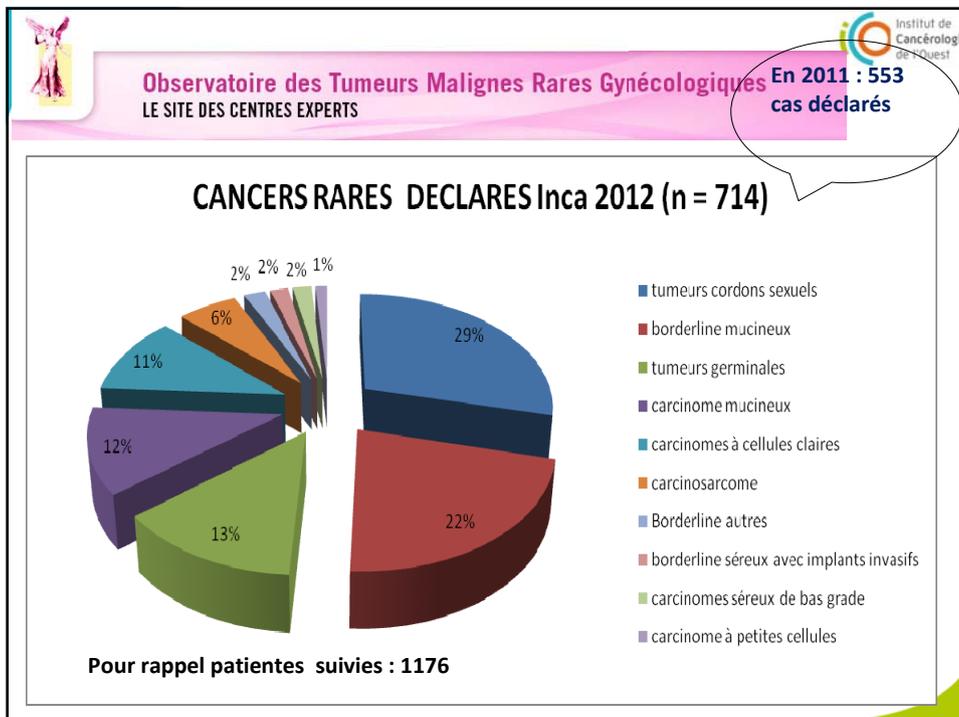
- Labéliser centres de référence pour cancer rare (vocation nationale + équipe de recherche reconnue)
- réseau régional et filière de soins
- Soutenir démarche qualité de la prof anatomo pathologique

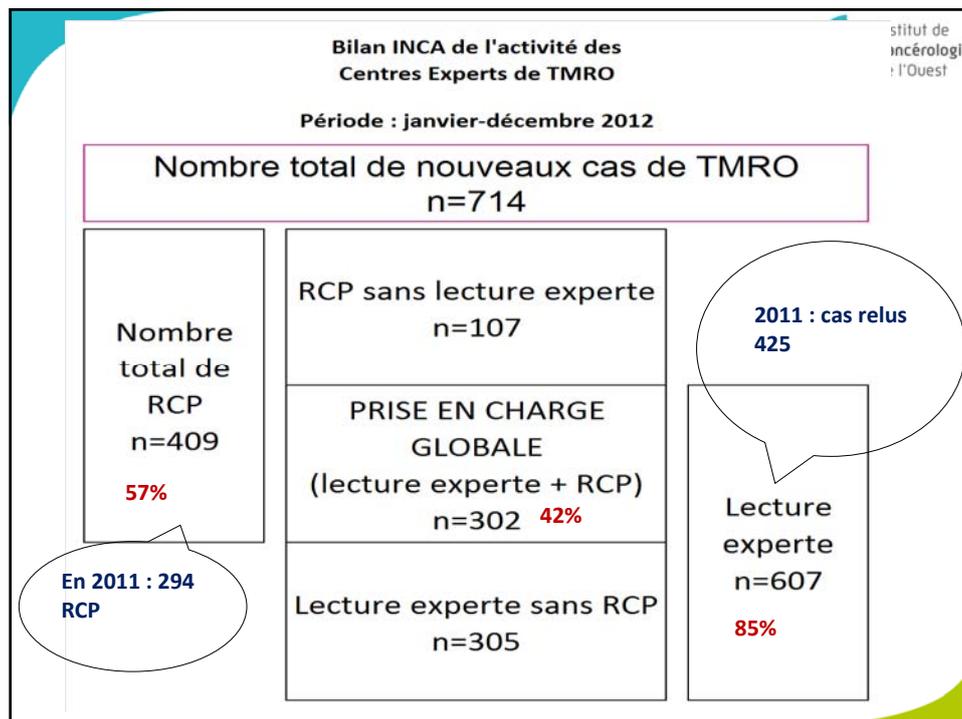
## Objectifs – Soins

- Augmentation du nombre de patientes dont la prise en charge s'effectue via les **RCP de recours** dédiées lors de la prise en charge initiale, post opératoire ou lors de la prise en charge secondaire
- Augmentation du nombre de patientes bénéficiant d'une **double lecture**
- Mise à disposition du **diagnostic moléculaire** dans les centres experts nationaux.
- Utilisation des items minimaux dans les **comptes rendus d'anatomopathologie**
- Mise en place d'une **RCP nationale de recours** regroupant les 3 centres de référence nationaux via le site internet.
- Organisation de la **formation des soignants** pour la prise en charge des tumeurs rares de l'ovaire.
- Organisation de **l'information des patients** et leur famille, via le site Internet dédié et la création du comité de patientes mise en place 2011
- Mise à jour et suivi des **référentiels** de bonne pratiques médicales

## Objectifs - Recherche

- Augmentation du nombre de patients inclus dans les **études de recherche clinique** par an,
- Développement de chimiothérapies et thérapies ciblées guidées par la **pharmaco génomique et les altérations génétiques de la tumeur.**
- **Suivi** de la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs rares de l'ovaire et suivi des pratiques médicales en conformité avec les recommandations de pratiques cliniques et les avis proposés par les RCP de recours regionales ou nationale.
- **Surveillance épidémiologique** (dans le cadre du site internet dédié) et **suivi** de ces cancers rares.





**28 discordances majeures (28/607 = 4.6%)**

adenocarcinome	==>	carcinoïde mucineux (1 cas)
adenocarcinome mucineux	==>	borderline mucineux (3 cas)
borderline mucineux	==>	adenocarcinome mucineux (6 cas)
borderline mucineux	==>	T endométrioïde de bas grade
borderline séreux	==>	T séreuse de bas grade
borderline séreux bilatéral	==>	carcinome à cellules claires sur un ovaire
borderline séreux et carcinome séreux de bas grade	==>	carcinome à cellules claires
borderline séreux & mucineux	==>	T séreuse de bas grade
borderline séro-muqueux	==>	borderline à cellules claires
carcinome	==>	dysgerminome
carcinome à petites cellules	==>	carcinome indifférencié
carcinome folliculaire	==>	carcinome à cellules claires
léiomyome	==>	T de la granulosa type adulte
mélanome métastatique	==>	T de la granulosa type adulte
T de la granulosa type adulte	==>	tumeur à cellules stéroïdes de type à cellules de Leydig du hile
T des cordons sexuels	==>	carcinome neuro-endocrine de bas grade développé sur teratome mature
T des cordons sexuels	==>	T bénigne
T sarcomatoïde	==>	T de la granulosa type adulte
Teratome immature grade 1	==>	kyste dermoïde bénin

## Essais thérapeutiques tumeurs rares de l'ovaire / France

- Essai COCCINELLE : Essai randomisé de phase III:  
Carboplatine – taxol versus CPT11-CCDP dans carcinomes à  
cellules claires : fin des inclusion en février 2011 = 12  
inclusions en France en 1 an ( Sur 662 patientes)
- Essai ALIENOR : Cordons sexuels en rechute = Taxol hebdo  
+/- Avastin ; Ouverture en France en février 2013 = 5  
inclusions
- Essai TAXIF : tumeurs germinales de mauvais pronostic  
(rechute ou résistante) : Phase II avec bevacizumab et  
intensification thérapeutique ; F Selle
- Projets = cellules claires (BIBF) / Cordons sexuels et séreux de  
bas grade ( HDAC inh) / Carcinosarcomes (biol)

## CONCLUSIONS

- Tumeurs gynécologiques rares = même problématique que  
tous les autres cancers rares:
  - Rares, diagnostic parfois difficile ,souvent curables, peu alternatives  
thérapeutiques ...
  - Travail multidisciplinaire indispensable...
    - Organisation du diagnostic
    - Organisation des soins
    - Organisation des connaissances & de l'information
    - Organisation de la recherche clinique et fondamentale
  - Niveau international indispensable : GCIG?, world gyneco network?