

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Quatre cas de dysgerminomes

G. DESIROTTE (1), A. PINTIAUX (2), J.M. FOIDART (3), M. NISOLLE (4)

RÉSUMÉ : Le dysgerminome est une tumeur germinale de l'ovaire survenant principalement chez les femmes jeunes. Le dysgerminome a la particularité d'être chimio-sensible et de bon pronostic. Chez la patiente jeune, il est indiqué de réaliser une annexectomie unilatérale de manière à préserver sa fertilité, suivie d'une chirurgie de stadification qui permettra, dans les stades précoces, d'éviter une chimiothérapie. Le suivi consiste en une consultation trimestrielle avec un scanner abdomino-pelvien tous les six mois. En cas de récurrence, et quel que soit le stade de départ, une chimiothérapie de rattrapage pourra être administrée.

MOTS-CLÉS : *Dysgerminome - Tumeurs ovariennes - Chirurgie conservatrice - Stadification chirurgicale*

INTRODUCTION

Le dysgerminome est une tumeur germinale de l'ovaire généralement décrite chez les femmes jeunes. Il s'agit d'une tumeur à croissance rapide, pouvant se manifester par des tableaux cliniques très variables. Le diagnostic pré-opératoire est en général difficile à poser par les examens radiologiques (échographie, CT-scan, RMN). La chirurgie et l'analyse anatomo-pathologique sont alors essentielles dans la pose du diagnostic et pour une prise en charge optimale. Nous décrivons 4 cas cliniques de dysgerminomes, rencontrés dans des contextes cliniques différents, ainsi que leur prise en charge.

OBSERVATIONS CLINIQUES

CAS CLINIQUE N°1

Il s'agit d'une patiente âgée de 25 ans, sous contraceptif oral depuis huit ans, et qui se présente à la consultation de gynécologie pour des douleurs en fosse iliaque droite depuis plusieurs mois. Une échographie gynécologique révèle un ovaire droit augmenté de volume, charnu, de 54 x 39 mm, présentant un signal Doppler dans sa portion centrale. Une résonance magnétique nucléaire confirme cette augmentation de volume ovarien, sans pouvoir en préciser la nature.

Une coelioscopie est réalisée au cours de laquelle l'analyse extemporanée d'une biopsie

FOUR CLINICAL CASES OF DYSGERMINOMA

SUMMARY : Dysgerminoma is an ovarian germ cell tumor occurring more frequently among young women.

The efficacy of chemotherapy allows conservative surgery sparing fertility. A stadification surgery will avoid chemotherapy for patients with stage Ia. The others stages will receive a cisplatin-based regime. A ct-scan is performed twice a year and, in case of recurrence, a first or a second chemotherapy should be prescribed.

KEYWORDS : *Dysgerminoma - Ovarian tumors - Conservative surgery - Surgical staging*

démontre une tumeur à cellules germinales pour laquelle une annexectomie unilatérale est réalisée. L'analyse histologique définitive conclut à une tumeur de type dysgerminome. Dans un second temps, une laparoscopie est réalisée afin d'effectuer une lymphadénectomie, une omentectomie, des biopsies péritonéales et une cytologie sur ascite spontanée et artificielle. L'ensemble des prélèvements étant négatifs, il s'agit d'un stade Ia selon la FIGO (Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens). Dans ces conditions, aucun traitement complémentaire n'a été proposé à la patiente et celle-ci a bénéficié d'une surveillance régulière.

Une grossesse spontanée a été obtenue quatre mois après l'arrêt de la contraception; cette grossesse n'a pas été évolutive et un curetage évacuateur a été réalisé. Une deuxième grossesse spontanée est survenue après trois mois et la patiente est actuellement enceinte de 32 semaines.

CAS CLINIQUE N°2

Il s'agit d'une patiente de 17 ans qui consulte en urgence pour un épisode de douleurs abdominales importantes. Lors du toucher vaginal, une masse pelvienne de plus de dix centimètres, de consistance dure et irrégulière, fixée dans le pelvis a été mise en évidence. L'échographie confirme une masse échogène et le scanner décrit une masse ovarienne droite de 13 cm de diamètre, charnue, ainsi que des adénopathies nécrotiques aortico-caves et une hydronéphrose bilatérale. Le taux de HCG est de 20 UI/ml.

Une laparotomie est réalisée et une annexectomie droite est effectuée. L'examen extemporané décrit une tumeur germinale. Le recto-sigmoïde est réséqué dans le même temps opératoire étant donné une infiltration néoplasique importante.

(1) Docteur, DES en Gynécologie-Obstétrique, (2) Chef de clinique (3) Professeur, Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique, (4) Professeur, Chef de clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR de la Citadelle, Liège.

L'omentectomie est réalisée, et un volumineux ganglion aortico-cave de quatre centimètres est disséqué ainsi que quatorze ganglions recto-sigmoïdiens. L'histologie définitive conclut à un dysgerminome de 11 x 12 cm, infiltrant le ligament large droit et la paroi recto-sigmoïdienne. Le ganglion aortico-cave présente une infiltration massive ainsi que six des quatorze ganglions du recto-sigmoïde.

Il s'agit donc d'un stade IIIc selon la classification de la FIGO. La patiente a reçu trois cycles de chimiothérapie de type VBC (Vinblastine, Bléomycine, et Cisplatine) qui ont permis d'obtenir une rémission complète. Un an après, un contrôle échographique abdominal a montré une adénopathie aortique de cinq centimètres, très suspecte. Une biopsie et une exérèse ganglionnaire ont été réalisées confirmant le diagnostic de récurrence de la maladie. Le bilan d'extension était favorable avec un PET-scan négatif. Un cycle de six cures de chimiothérapie de type VIP (Vinblastine, Iphosphamide, carboplatine) a été indiqué. Actuellement, la patiente est en rémission complète depuis deux ans.

La patiente a présenté, après la première cure de chimiothérapie, des bouffées de chaleur évocatrices d'une ménopause précoce iatrogène. Celle-ci a été confirmée par des dosages hormonaux montrant une concentration de FSH augmentée et un taux d'œstradiol effondré. La patiente a été placée depuis lors sous une supplémentation oestro-progestative.

CAS CLINIQUE N°3

Il s'agit d'une patiente âgée de 25 ans, qui se présente aux urgences pour de violentes douleurs abdominales survenues brutalement. On note, dans ses antécédents, une aménorrhée primaire sans étiologie puisque jamais explorée, pour laquelle elle a été placée sous contraceptif oral. Elle a arrêté la pilule sept mois auparavant pour désir de grossesse; depuis lors, elle est de nouveau en aménorrhée. Le bilan hormonal est en faveur d'un hypogonadisme hypergonadotrope plaidant pour une insuffisance gonadique. Le caryotype est de type 46 XY contenant le gène SRY. Ceci réalise le syndrome de Swyer associant un phénotype féminin, un caryotype XY et des gonades en bandelettes. On sait l'importance du gène SRY porté par le bras court du chromosome Y pour la différenciation de la gonade en testicule. Ainsi, la translocation du seul gène SRY dans un caryotype XX est suffisante pour permettre le développement de la gonade indifférenciée en testicule et l'apparition d'un phénotype mâle. Le gène SRY agit via l'ac-

tion d'une série d'autres gènes, notamment le gène SOX 9, qui permettent le développement des cellules de Leydig et des tubes séminifères. La culture *in vitro* de cellules uro-génitales XY porteuses d'une délétion du gène SOX 9 aboutit à des gonades indifférenciées avec absence de tubes séminifères et de cellules de Sertoli (1). Dans notre cas clinique, la patiente étant porteuse du gène SRY, il est probable qu'elle soit porteuse d'une mutation portant sur un autre gène impliqué dans la différenciation gonadique masculine. La présence d'un utérus s'explique par l'absence de l'hormone antimüllérienne, celle-ci étant produite directement par les cellules de Sertoli.

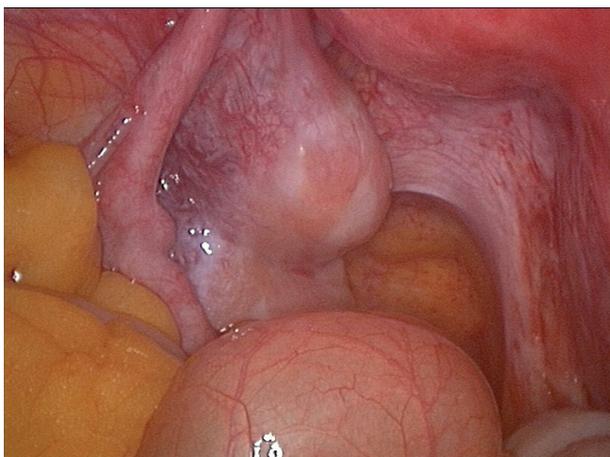
L'échographie gynécologique et le CT-scan pelvien réalisés chez notre patiente montrent bilatéralement une masse annexielle de 6 cm présentant des calcifications, et de structure hétérogène. La cœlioscopie, réalisée en urgence, montre un utérus de petite taille et bilatéralement une masse ovarienne de 6 cm de diamètre. L'analyse extemporanée de la biopsie évoque un dysgerminome bilatéral.

Devant le diagnostic d'un cancer ovarien bilatéral, une laparotomie est programmée, au cours de laquelle une annexectomie bilatérale est pratiquée ainsi qu'une stadification classique. L'analyse histologique définitive confirme le diagnostic de dysgerminome bilatéral avec infiltration des couches musculaires de la trompe gauche et du ligament large gauche. Les ganglions prélevés ainsi que l'épiploon sont indemnes d'infiltration. Il s'agit donc d'un stade IIb selon FIGO puisqu'il y a envahissement de tissu pelvien et quatre cycles de chimiothérapie de type BEC (Bléomycine, Etoposide et Cisplatine) sont prescrits à la patiente.

CAS CLINIQUE N°4

Il s'agit d'une jeune femme de 26 ans chez qui une masse ovarienne est découverte au cours d'un examen gynécologique de dépistage. La patiente présente une légère gêne chronique pelvienne. Dans les antécédents de la patiente, on note un panhypopituitarisme secondaire à la rupture de la tige pituitaire au cours d'un accouchement par le siège. La patiente est donc substituée, dès son plus jeune âge, par somatropine, hydrocortisone, hormones thyroïdiennes et desmopressine. A l'âge habituel de la puberté, la patiente est placée sous oestro-progestatifs.

Face à la légère gêne pelvienne présentée par la patiente, une échographie est réalisée; celle-ci montre une masse annexielle de 38 x 40 mm présentant l'échogénicité d'un fibrome. La



Figures 1 et 2 : Vue coelioscopique annexe gauche augmentée de volume d'aspect jaunâtre.

résonance magnétique nucléaire est également en faveur de cette hypothèse.

Une cœlioscopie est dès lors réalisée mettant en évidence une annexe gauche augmentée de volume (Fig. 1, 2). Une annexectomie est réalisée d'emblée. L'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire décrit l'existence d'un dysgerminome, sans effraction capsulaire. Après discussion multidisciplinaire, une laparotomie de stadification est décidée dans le but d'effectuer une lymphadénectomie para-aortique et pelvienne gauche, une omentectomie, des biopsies péritonéales et une cytologie sur ascite spontanée puis artificielle. Le but de cette stadification recommandée par la FIGO est d'éviter une chimiothérapie si la stadification chirurgicale confirme le stade Ia. Les différents prélèvements étant négatifs, le stade Ia est confirmé; la patiente n'a pas nécessité de traitement complémentaire et est suivie régulièrement tous les trois mois.

DISCUSSION

L'origine embryologique des tumeurs germinales de l'ovaire diffère de celle des tumeurs ovariennes de type épithélial. En effet, les tumeurs épithéliales de l'ovaire proviennent de la surface de l'ovaire, c'est-à-dire de l'épithélium d'origine cœlomique alors que les tumeurs à cellules germinales prennent leur origine dans les cellules germinales primordiales. Pour rappel, les cellules germinales sont identifiées dans la région de l'ébauche de l'allantoïde et la partie voisine de la vésicule vitelline de l'embryon âgé de trois semaines (cinq semaines d'aménorrhée). Les cellules germinales migrent ensuite dans l'aire embryonnaire, vers la région où se formera la

gonade, c'est-à-dire dans la région lombaire au voisinage du corps de Wolff. Le dysgerminome est une néoplasie de la cellule germinale primordiale n'ayant pas encore acquis son potentiel de différenciation. Par opposition, les néoplasies provenant de cellules germinales totipotentiels vont évoluer soit vers une direction somatique (embryonnaire) aboutissant au tératome avec différents degrés de différenciation, soit vers une direction extra-embryonnaire donnant lieu à une tumeur du sinus endodermique (tissu vitellin), ou à un choriocarcinome (tissu trophoblastique).

De par leur origine embryologique différente, les tumeurs germinales de l'ovaire ont une épidémiologie, un pronostic et une thérapeutique totalement différents de la tumeur épithéliale de l'ovaire.

Bien que ces tumeurs représentent moins de 5 % de tous les cancers ovariens, elles ont une importance considérable puisque la majorité des cas (75%) surviennent chez des enfants et des femmes jeunes en âge de procréer. Ces tumeurs comptent pour un tiers des cancers ovariens survenant dans la jeunesse (2). Il est aussi l'un des cancers ovariens les plus communément détectés durant la grossesse. Dans 10 à 15 % des cas, le dysgerminome est bilatéral (3).

La croissance du dysgerminome est le plus souvent rapide. Les patientes vont donc se présenter avec des symptômes secondaires à un phénomène de masse abdominale ou des douleurs sur torsion ovarienne ou sur rupture avec hémopéritoine. Par ailleurs, cette masse peut être peu symptomatique et découverte lors d'une consultation de routine. Comme dans notre troisième cas clinique, les dysgerminomes peuvent se développer chez des patientes au phénotype féminin porteuses d'un chromosome Y. Leurs

gonades se présentent sous forme de bandelettes. La résection de ce type de gonades représente l'attitude préventive de choix dès que le diagnostic est posé (4).

Comme les dysgerminomes sont décrits chez des femmes très jeunes, il est actuellement recommandé de réaliser, si possible, une chirurgie conservatrice, de type annexectomie unilatérale. Les dysgerminomes étant des tumeurs chimio-sensibles, cette attitude conservatrice est généralement admise.

Les tumeurs à cellules germinales sont stadifiées selon la FIGO. En résumé, le stade I est confiné aux ovaires; le stade II inclut une extension aux autres tissus pelviens; le stade III représente une dissémination en dehors du pelvis; et le stade IV est le stade métastatique. Dans 75% des cas, la tumeur est au stade I lors du diagnostic (3).

On réalise ainsi une annexectomie unilatérale, voire bilatérale si les deux annexes sont entreprises. On se doit de réaliser d'office une chirurgie de stadification comprenant omentectomie, biopsies péritonéales, cytologie sur ascites spontanée et artificielle, lymphadénectomie pelvienne ipsi-latérale. Si cette chirurgie de stadification confirme le stade Ia, aucune chimiothérapie adjuvante n'est proposée.

Dans tous les autres stades, une chimiothérapie sera administrée. Depuis les années 80, plusieurs études ont documenté l'efficacité des chimiothérapies à base de cisplatine dans les tumeurs à cellules germinales. Il est aussi prouvé que la chimiothérapie est curative chez la plupart des femmes présentant une récurrence de cancers ovariens à cellules germinales, contrairement à ce qui est observé en cas de cancer ovarien épithélial. Avec un taux de survie de 93% à 5 et 10 ans, il est confirmé que les traitements adjuvants permettent actuellement à toute femme porteuse d'un cancer à cellules germinales de bénéficier d'une chirurgie conservatrice sans compromettre la survie (5). Les schémas de chimiothérapie à base de vinblastine, bléomycine et cisplatine sont responsables d'une myélosuppression et de neuropathies périphériques. Des schémas plus adaptés de type BEC (Bléomycine, Etoposide, et Cisplatine) permettent actuellement de diminuer la dose cumulative et donc la toxicité de chacun des trois produits.

La stratégie de suivi sera à la fois clinique et radiographique : une consultation est programmée tous les trois mois pendant deux ans et un scanner abdomino-pelvien sera réalisé 6 mois, 12 mois et 24 mois après la chirurgie. La patiente sera suivie ensuite biannuellement

durant les trois années suivantes, puis une fois par an. Le suivi pour un dysgerminome doit au moins durer dix ans.

En ce qui concerne les marqueurs tumoraux, l'alpha-foetoprotéine, l'HCG et le LDH (lactate déshydrogénase) sont d'une utilité indéniable dans le suivi des cellules germinales non dysgerminomateuses. Mais pour les dysgerminomes, il n'existe pas réellement de marqueur pouvant servir d'indicateur dans le suivi de cette tumeur. En effet, les dysgerminomes ne produisent pas de marqueurs tumoraux, et il n'existe aucun consensus en la matière. Des cas de dysgerminomes associés à une production d'hormone chorionogonadotrophique (HCG) ont cependant été décrits, et nous l'observons avec notre cas clinique n°2. La possibilité d'une tumeur mixte ayant une composante choriocarcinomateuse pourrait expliquer cette production d'HCG. En effet, la présence d'un choriocarcinome en association avec un dysgerminome est rare, mais a déjà été rapporté dans plusieurs séries (6). Il est donc recommandé de doser l'alpha-foetoprotéine, l'HCG et le LDH dans les dysgerminomes, de manière à ne pas omettre une tumeur à composante mixte, surtout si la tumeur n'a pas été réséquée dans sa totalité (7).

Le traitement des récurrences de dysgerminomes repose sur une chimiothérapie de seconde ligne, constituée de hautes doses de carboplatine, iphosphamide et vinblastine. La probabilité de rémission complète avec un tel traitement est de plus de 50% (8).

En ce qui concerne l'impact de la chimiothérapie sur la fertilité, on sait que celle-ci n'est pas affectée par la chimiothérapie de type BEP (9). Le taux de fausses couches est comparable à celui observé dans une population générale, et le taux de malformations ne présente pas de différence statistiquement significative chez les patientes ayant bénéficié de ce traitement par rapport aux femmes témoins (10).

CONCLUSION

Toute détection d'une masse échogène ovarienne chez une femme jeune, même non symptomatique, nécessite un bilan par RMN et, en cas de doute quant au diagnostic, une cœlioscopie doit être réalisée. Si le diagnostic de dysgerminome est posé, on réalisera une annexectomie simple pour préserver la fertilité de la patiente et une stadification chirurgicale complète devra être effectuée dans le même temps opératoire ou dans un second temps. En cas de stade Ia confirmé, aucun autre traitement ne sera proposé à la patiente et un suivi régulier sera instauré.

Dans tous les autres stades, une chimiothérapie à base de cisplatine sera administrée. Dans tous les cas de figure, la conservation de la fertilité d'une patiente en âge de procréer doit rester un objectif prioritaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kobayashi A, Chang H, Chaboissier MC, et al.— SOX 9 in testis determination. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, **1061**, 9-17.
2. La Vecchia C, Morris HB, Draper GJ.— Malignant ovarian tumours in childhood in Britain. *BR J Cancer*, 1983, **48**, 363.
3. Gordon A, Lipton D, Woodruff JD.— Dysgerminoma: A review of 158 cases from the Emil Novak ovarian tumor registry. *Obstet Gynecol*, 1981, **58**, 497.
4. Nisolle M, Kridelka F, Fridman V, et al.— Un dysgerminome bilatéral : une présentation rare du syndrome de Swyer. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 703-706.
5. Tewari K, Capûccini F, Disaia PJ, et al.— Malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol*, 2000, **95**, 128-133.
6. Talerman A.— Germ cell tumors of the ovary. In Kurman RJ, Ed. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. Springer-Verlag, New-York, 2002, 968-971.
7. Einohrm LH.— Treatment of testicular cancer : a new and improved model. *J Clin Oncol*, 1990, **8**, 1777.
8. Hoskins W, Young R, Markman M, et al.— Ovarian germ-cell tumors. In Hoskins W, Young R, Markman M, et al, Eds. *Principles and practice of gynaecologic oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 1995-2001.
9. Boran N, Tulunay G, Caliskan E, et al.— Pregnancy outcomes and menstrual function after fertility sparing surgery for pure ovarian dysgerminoma. *Arch Gynecol Obstet*, 2005, **271**, 104-108.
10. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al.— Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 1015-1020.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Nisolle, Chef de Clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR de la Citadelle, Bvd. du 12ème de Ligne, 4000 Liège, Belgique.