



FOXL2 –
Inhibine +
Calrétinine +++
Mélan A +++
Réticuline : amas
RP+ / RO+/-

T à cellules stéroïdiennes

Tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique avec une morphologie ne rentrant pas dans le cadre d'une tumeur typique

FOXL2, Inhibine, Calrétinine, Réticuline, RO/RP

FOXL2 +
Inhibine + faible
Calrétinine – ou faible
Réticuline : monocellulaire
RP+ / RO+/-

FOXL2 +
Inhibine +
Calrétinine +
Réticuline : ambiguë ou amas
RP+ / RO+/-

T stroma gonadique

T cordons sexuels ou stroma gonadique

Mutation somatique FOXL2

T granulosa adulte

Mutation somatique DICER1

T Sertoli Leydig intermédiaire ou indifférenciée

OU

T Granulosa juvénile

Absence de mutation somatique FOXL2/DICER1

Revoir la réticuline :

- T stroma gonadique si plutôt monocellulaire et peu de mitose
- Si plutôt amas, T cordons à classer sur la morphologie sinon inclassable

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique. Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG.

es rares
net de

Histopathologie, Immunologie, Biologie moléculaire 1/2



Cellules rondes ou fusiformes

- Réticuline : amas
- IHC : kératine +/-, CK7-/EMA-/PAX8-/ inhibine et calrétinine fortement + / SF1+/ FOXL2 + (cellules de Sertoli rarement - et Leydig -)

- Granulosa adulte (TGA):

> 30 ans voire > 50 ans, noyaux incisurés, architecture solide, microfollicule, insulaire, rubanée, fond fibromateux,

IHC : FOXL 2+ /RP +++/RO +/-

Si doute faire mutation somatique FOXL2: muté = TGA

- Granulosa juvénile (TGJ) :

< 30 ans, Noyaux ronds vésiculeux, mitoses +++, architecture macrofolliculaire et fond oedémateux

IHC : FOXL2+ /RP+++ /RO +

Pas de mutation somatique de FOXL2, mutation DICER1 (<10%)

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*

Histopathologie, Immunologie, Biologie moléculaire 2/2



- **Tumeurs de Sertoli-Leydig :**

Deux contingents dont Leydig, tubes sertoliens +/- visibles en fonction de la différenciation

IHC : FOXL2- dans Leydig et Sertoli focalement + dans 50% cas, RO+++ / RP +/-

Mutation somatique DICER1 dans les formes peu ou moyennement différenciées

- **Tumeurs à cellules stéroïdiennes (et Leydig):**

Uniquement cellules de type Leydig

IHC : FOXL2- / calrétinine et inhibine ++++

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*



Suspicion de tumeur maligne des cordons sexuels de l'ovaire

Bilan

- Examens biologiques pré-op :
 - **CA125, Inhibine B, AMH** si signe hyper oestrogénie et/ou T de la granulosa
 - **Δ4 androstènedione, testostérone** si hirsutisme ou virilisme et/ou T Sertoli-Leydig
- Echographie +/- échographie endovaginale (endomètre) et IRM
- Scanner TAP

diagnostic

- Double lecture des lames histologiques
- Congélation tumorale
- **Recherche de la mutation de**
 - **FOXL2**, si T de la granulosa
 - **DICER1**, pour les T de la granulosa juvénile, ou T de Sertoli-Leydig
 - **FOXL2 et DICER1**, si T des cordons sexuels indifférenciée
- **Consultation oncogénétique** : si mutation somatique de DICER1 ou antécédents familiaux et Peutz-Jeghers (pour les formes à tubules annelés)

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org



Histologie (classification OMS 2014)

A. Tumeurs des cordons sexuels

1. Tumeur de la granulosa de type adulte
2. Tumeur de la granulosa de type juvénile
3. Tumeur de Sertoli (bénigne)
4. Tumeur à tubules annelés

B. Tumeurs mixtes stromales et des cordons sexuels

1. Tumeur de Sertoli-Leydig bien différencié (androgénique, sécrétoire dans 60% des cas)
2. Tumeur de Sertoli-Leydig moyennement différencié (+/- éléments hétérologues)
3. Tumeur de Sertoli-Leydig peu différencié (+/- éléments hétérologues)
4. Tumeur de Sertoli-Leydig rétifforme (+/- éléments hétérologues)
5. Tumeur des cordons sexuels NOS (sans différenciation)

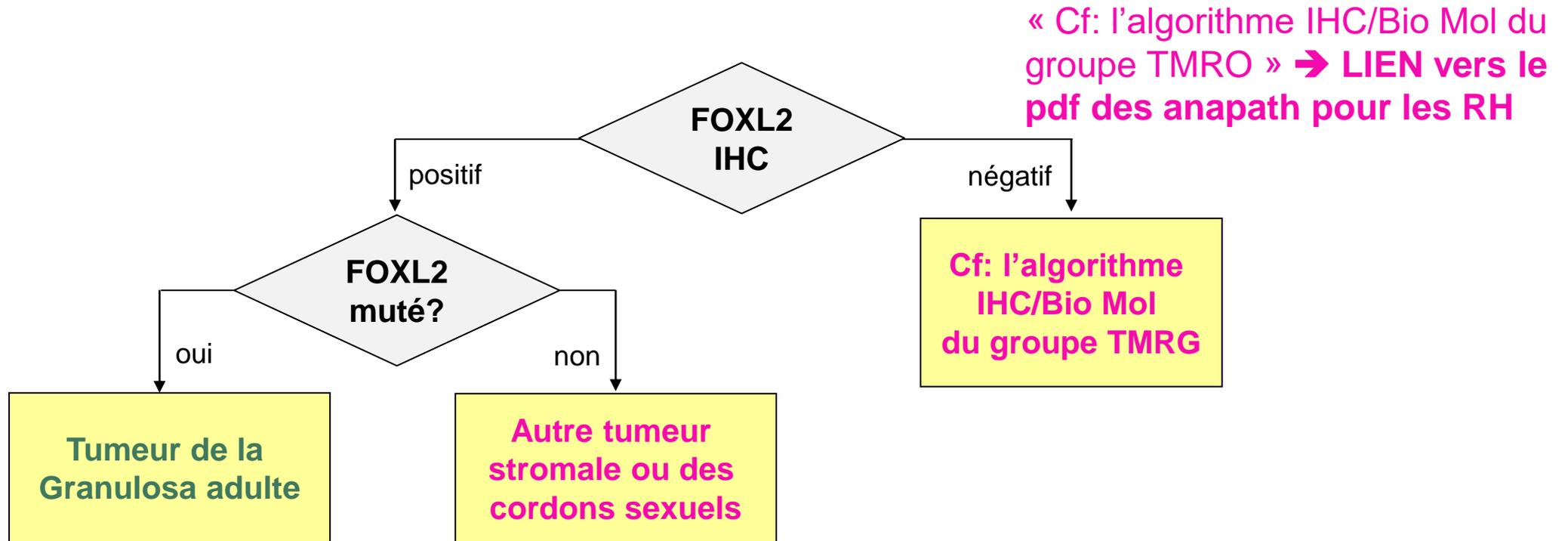
C. Tumeurs stromales

1. Fibrosarcome
2. Tumeur à cellules stéroïdiennes
3. Tumeur de Leydig du hile (bénigne)

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*



Diagnostic histologique différentiel des tumeurs de la Granulosa adulte



Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org



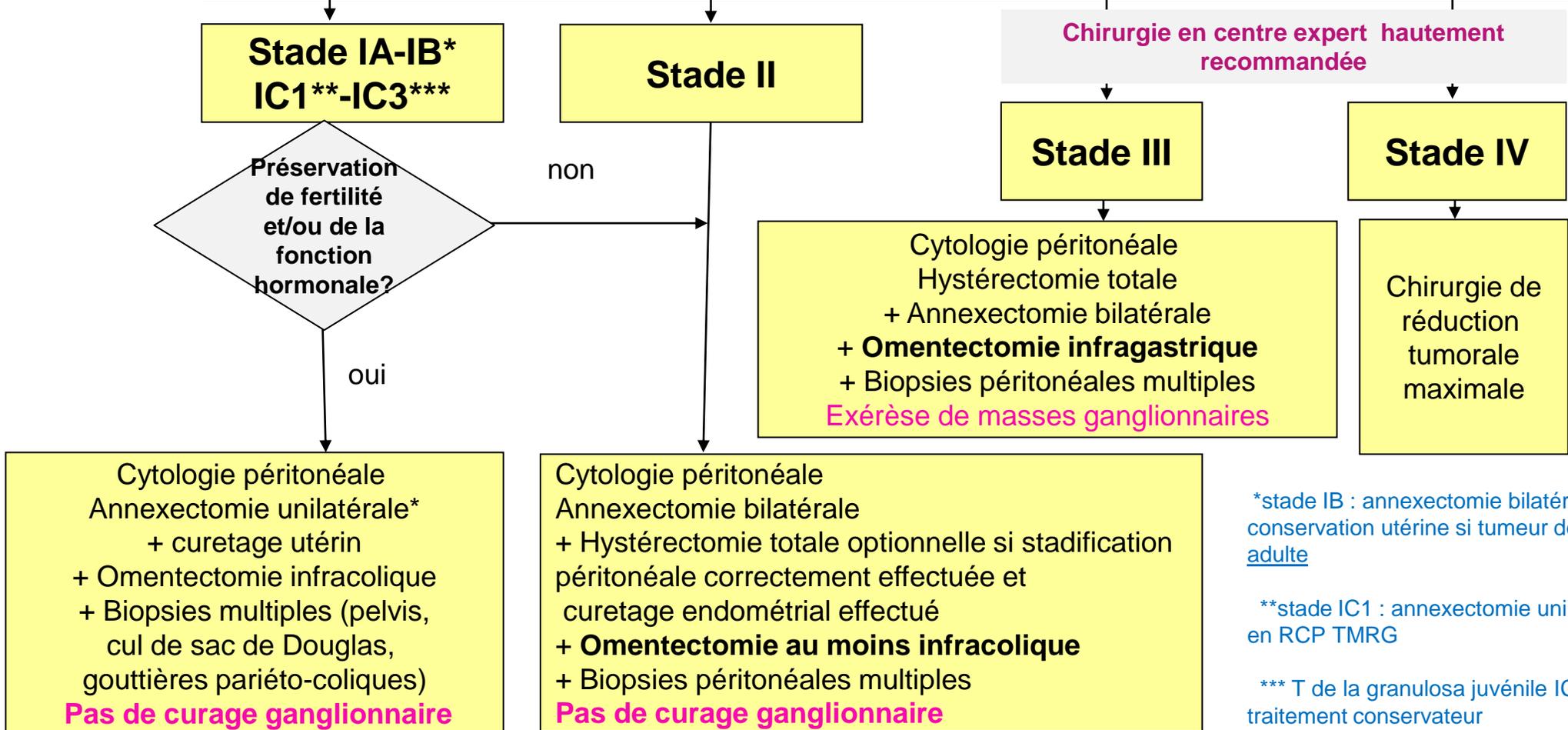
Stade FIGO

TNM staging	FIGO staging (2014)	Description
T1a-N0-M0	Stage IA	Tumour limited to one ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumour on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
T1b-N0-M0	Stage IB	Tumour limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumour on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings
T1c-N0-M0	Stage IC1	Tumour limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with surgical spill
T1c-N0-M0	Stage IC2	Tumour limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with capsule ruptured before surgery or tumour on ovarian or fallopian tube surface
T1c-N0-M0	Stage IC3	Tumour limited to one or both ovaries or fallopian tubes, with malignant cells in the ascites or peritoneal washings
T2a-N0-M0	Stage IIA	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries
T2b-N0-M0	Stage IIB	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues
T1/T2-N1-M0	Stage IIIA1 Stage IIIA1(i) Stage IIIA1(ii)	Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven) Metastasis up to 10 mm Metastasis more than 10 mm
T2a2-N0/N1-M0	Stage IIIA2	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
T3b-N0/N1-M0	Stage IIIB	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
T3c-N0/N1-M0	Stage IIIC	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumour to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
Anyt T, any N, M1	Stage IVA	Pleural effusion with positive cytology
Any T, any N, M1	Stage IVB	Parenchymal metastasis and metastasis to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)



Chirurgie initiale
Favoriser chirurgie sans rupture

RESTAGING COMPLET pour toute patiente si stadification chirurgicale initiale incomplète



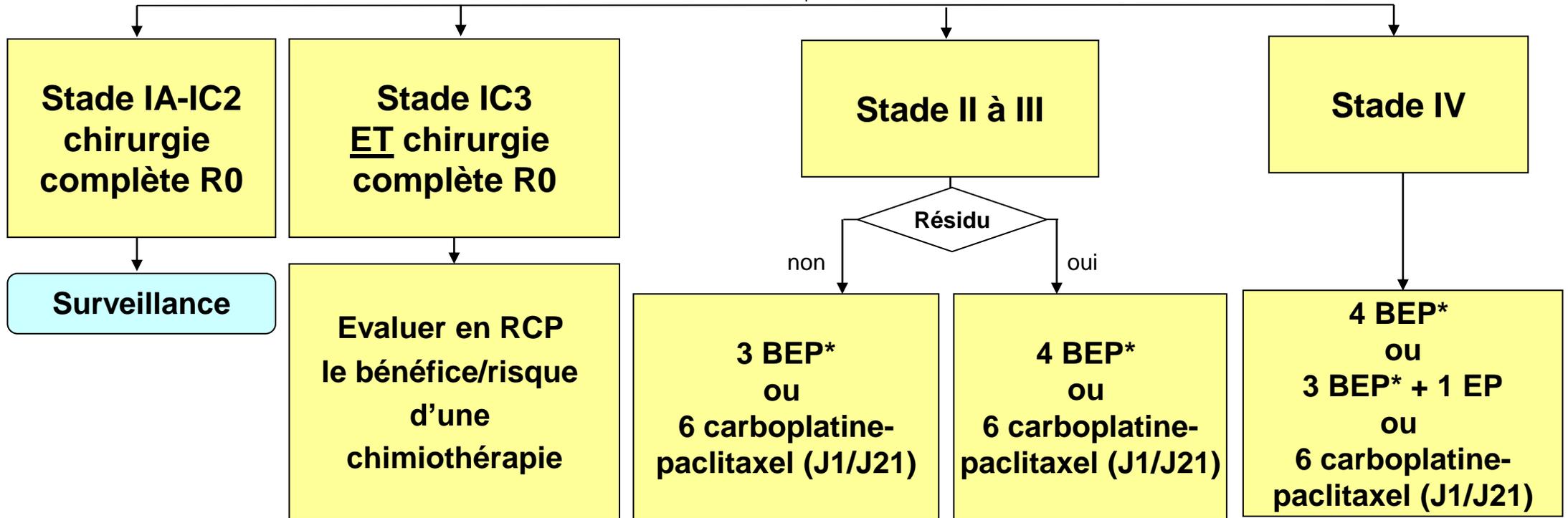
*stade IB : annexectomie bilatérale, discuter la conservation utérine si tumeur de la Granulosa adulte

**stade IC1 : annexectomie unilatérale à valider en RCP TMRG

*** T de la granulosa juvénile IC3 : pas de traitement conservateur



Traitement complémentaire
GRANULOSA ADULTE



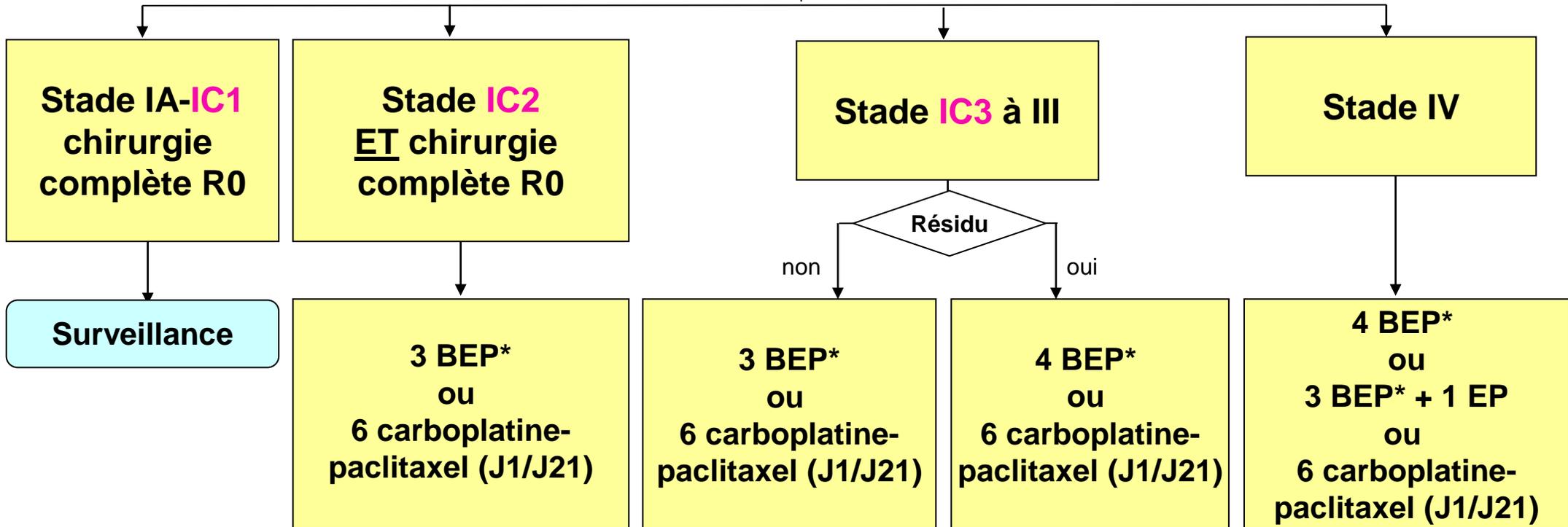
* **BEP** : cisPlatine 20 mg/m²/j J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30 mg J1, J8, J15 quelque soit la numération à J8 et J15
Surveillance de l'EFR pour les BEP seulement. Si altération de l'EFR, arrêt de la bléomycine
Pas de bléomycine pour femmes > 40 ans. Privilégier carboplatine-paclitaxel si > 60 ans

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
 Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*



Traitement complémentaire

GRANULOSA Juvénile



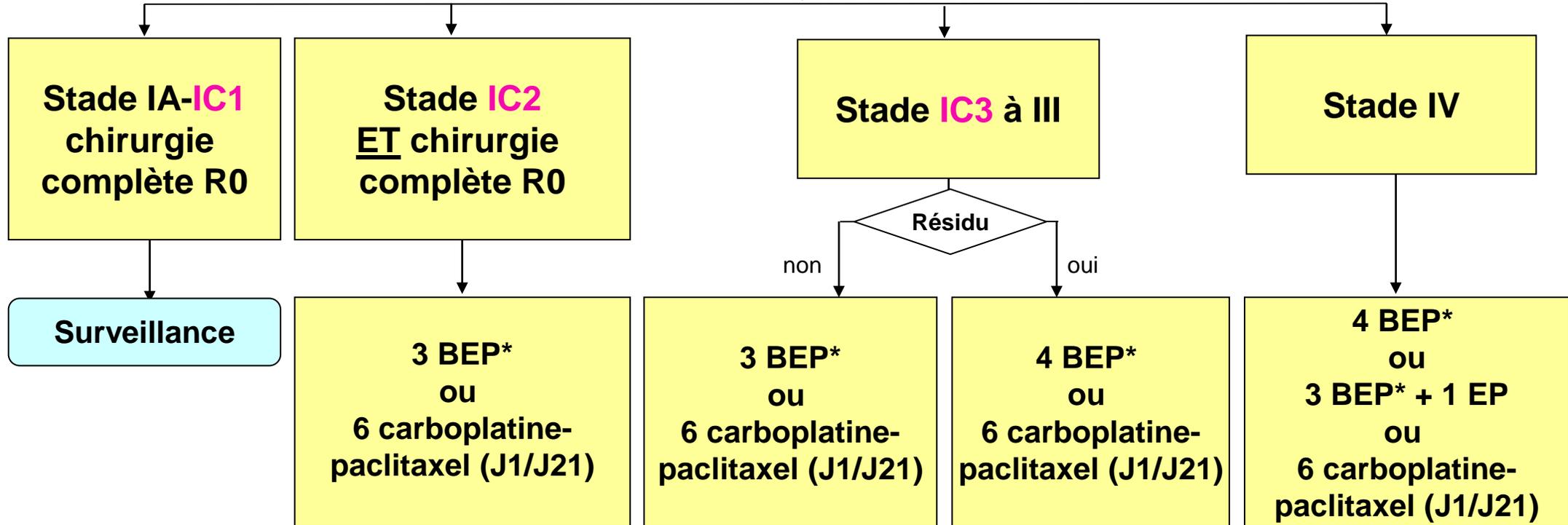
* **BEP** : cisPlatine 20 mg/m²/j J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30 mg J1, J8, J15 quelque soit la numération à J8 et J15
Surveillance de l'EFR pour les BEP seulement. Si altération de l'EFR, arrêt de la bléomycine
Pas de bléomycine pour femmes > 40 ans. Privilégier carboplatine-paclitaxel si > 60 ans

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
 Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*



Traitement complémentaire
GRANULOSA NOS

Définition : FOXL2 & DICER1 négative



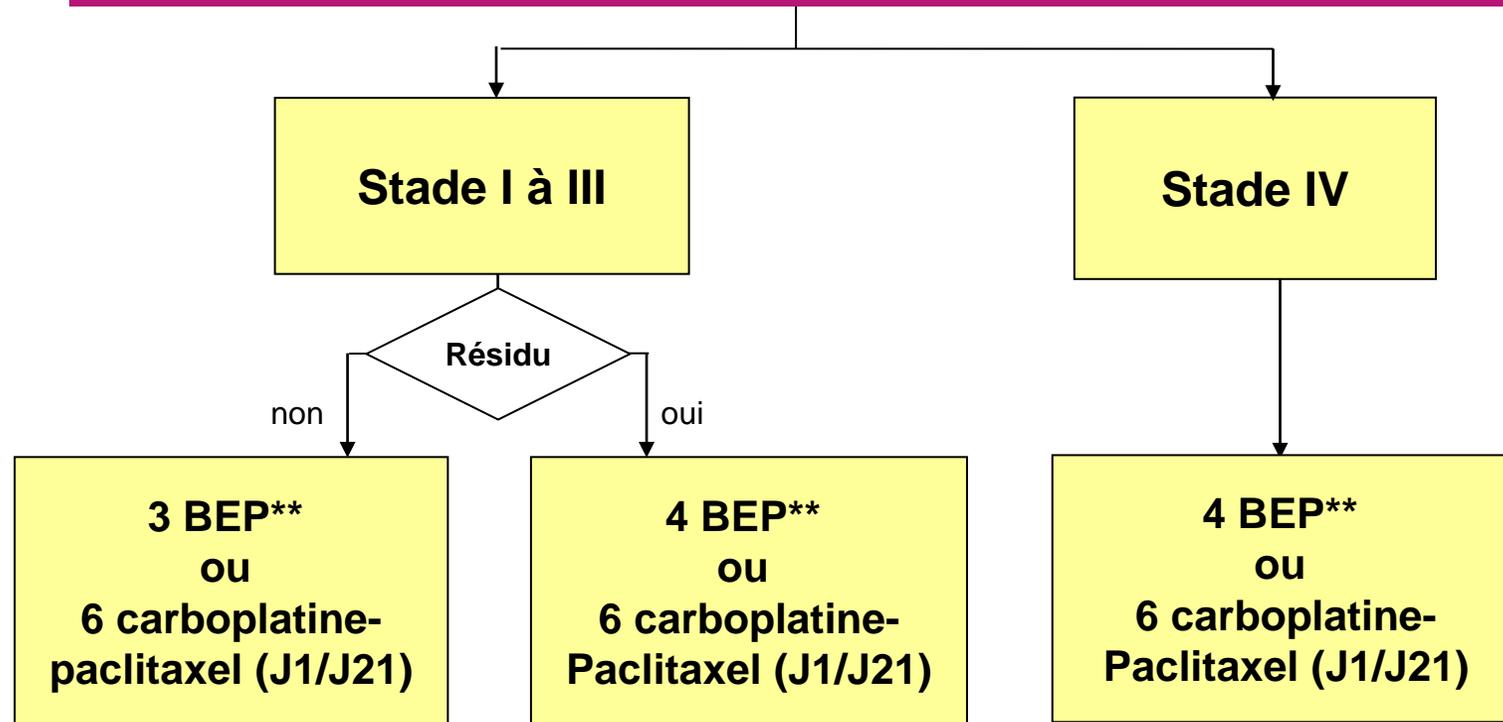
* **BEP** : cisPlatine 20 mg/m²/j J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30 mg J1, J8, J15 quelque soit la numération à J8 et J15
Surveillance de l'EFR pour les BEP seulement. Si altération de l'EFR, arrêt de la bléomycine
Pas de bléomycine pour femmes > 40 ans. Privilégier carboplatine-paclitaxel si > 60 ans

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org



Traitement complémentaire

T de Sertoli-Leydig peu différenciée (+/- éléments hétérologues)
ou T de Sertoli-Leydig rétiforme (+/- éléments hétérologues)



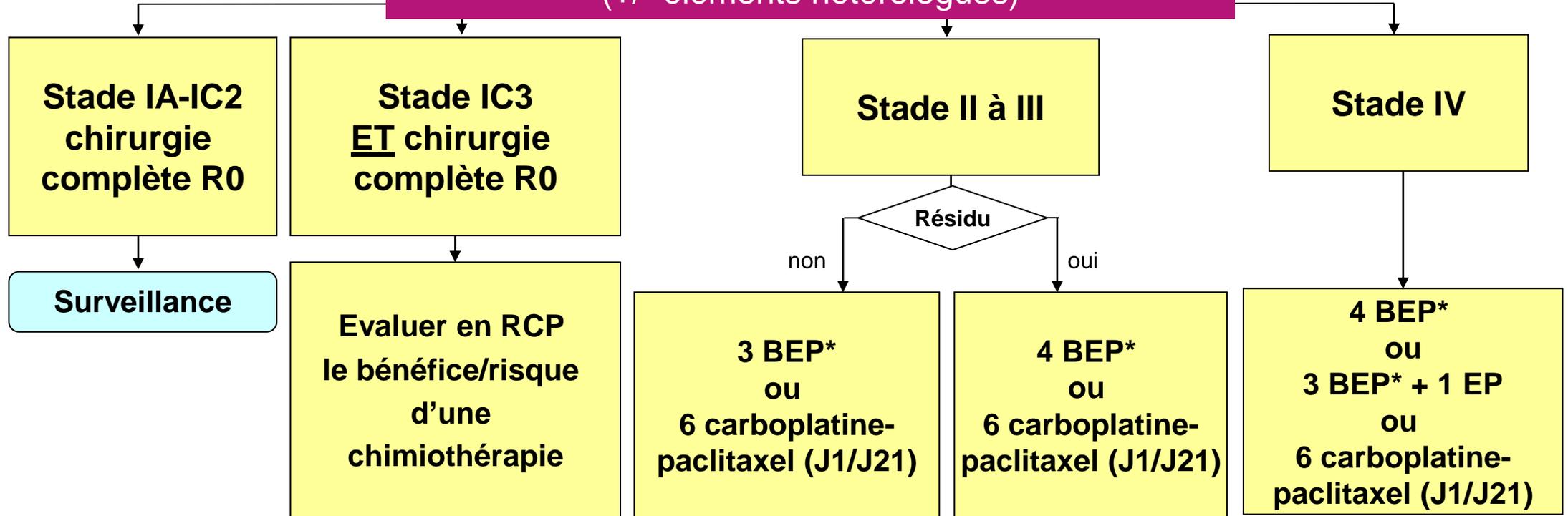
** BEP : cisPlatine 20 mg/m²/j J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30 mg J1, J8, J15 quelque soit la numération à J8 et J15
Surveillance de l'EFR pour les BEP seulement. Si altération de l'EFR, arrêt de la bléomycine
Pas de bléomycine pour femmes > 40 ans. Privilégier carboplatine-paclitaxel si > 60 ans

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*



Traitement complémentaire

T de Sertoli-Leydig bien ou moyennement différencié
(+/- éléments hétérologues)

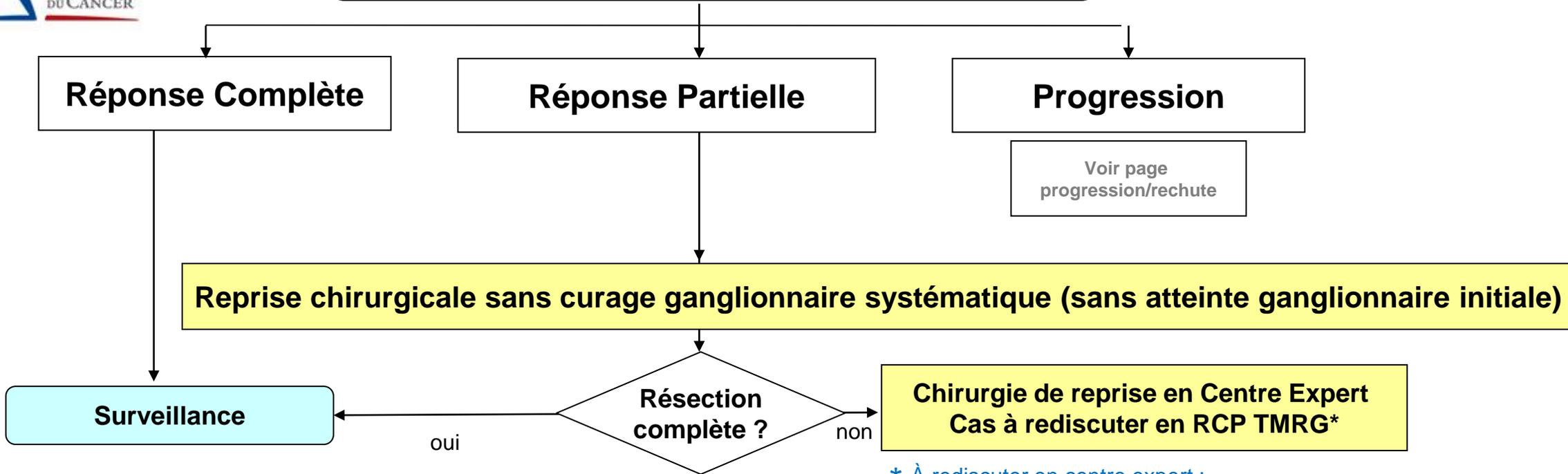


* **BEP** : cisPlatine 20 mg/m²/j J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30 mg J1, J8, J15 quelque soit la numération à J8 et J15
Surveillance de l'EFR pour les BEP seulement. Si altération de l'EFR, arrêt de la bléomycine
Pas de bléomycine pour femmes > 40 ans. Privilégier carboplatine-paclitaxel si > 60 ans

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
 Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*



Réponse après Chimiothérapie



* À rediscuter en centre expert :
2ème ligne de chimiothérapie ou hormonothérapie
si tumeur de la Granulosa adulte ou tumeur RH+

Voir page
progression/rechute
pour les lignes de traitements

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org



Surveillance fin de traitement

Surveillance **	Année 1	de 2 à 5 ans	> 5 ans
Examen clinique, Biologie (CA125, Inhibine B, AMH, progestérone, Δ4 androstènedione, testostérone selon sécrétion initiale)	/4- 6 mois	/ 6 mois	/an
EFR complète et Clairance créatinine si BEP	Fin de chimiothérapie et 12è mois		
<u>Scanner TAP (si stade > I) ou si augmentation des marqueurs</u>	/ 6 mois	/ an	/ an
Echographie pelvienne en cas de traitement conservateur ovarien +/- utérin	/ 6 mois	/ 6 mois	1 écho / an

** Consultation oncogénétique si DICER1 MUTEE
Surveillance mammaire (clinique et radiologique conventionnelle) pour les tumeurs de la Granulosa

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*



Progression / Rechute

Reprise chirurgicale À discuter systématiquement à chaque rechute

Chirurgie complète

Chirurgie incomplète ou impossible

Patiente antérieurement traitée par une CT à base de sel de platine ?

Chirurgie en centre expert hautement recommandée

Patiente antérieurement traitée par une CT à base de sel de platine ?

non
**3 BEP*
ou
6 carboplatine
-paclitaxel**

oui
Plusieurs options :
- Surveillance
- 2^{ème} ligne CT : *combinaison de platine avec paclitaxel ou paclitaxel hebdomadaire*
- Pour la granulosa adulte : *anti-aromatase*

non
**3 ou 4 BEP*
ou
6 carboplatine
-paclitaxel**

oui
Plusieurs options :
- 2^{ème} ligne CT : *combinaison de platine avec paclitaxel ou paclitaxel hebdomadaire*
- Pour la granulosa adulte : *anti-aromatase*

Réponse de fin CT?

Voir la page Réponse après chimiothérapie

Progression ?

Plusieurs options :
- 3^{ème} ligne CT (VAC : Vincristine, Actinomycine, Cyclophosphamide), monochimiothérapie (caelyx, topotecan)
- Pour granulosa adulte : 2^{ème} ligne HT (agoniste de GnRH, progestatifs, tamoxifène)
- Essai clinique

Réponse de fin CT?

Voir la page Réponse après chimiothérapie

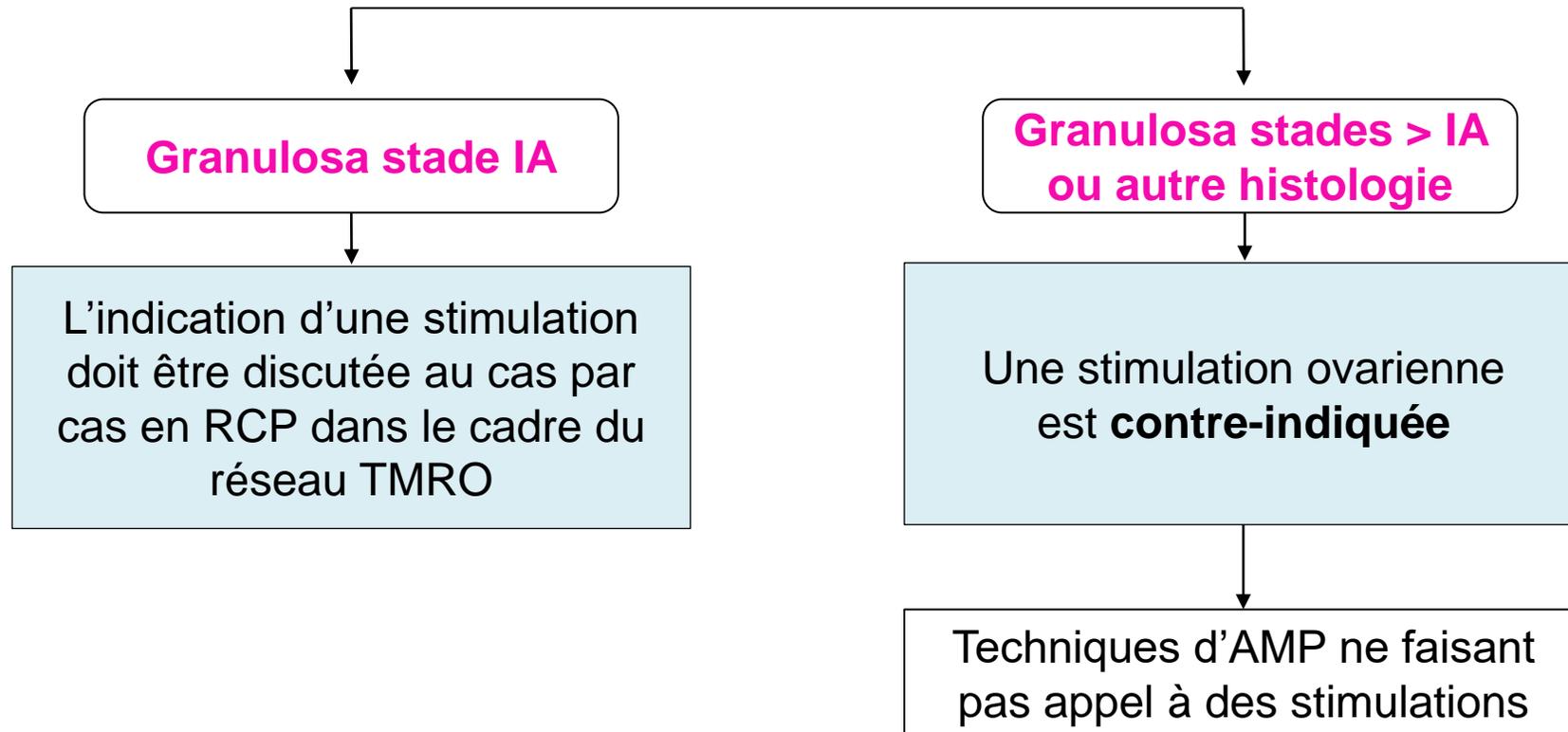
Progression ?

Plusieurs options :
- 3^{ème} ligne CT (VAC : Vincristine, Actinomycine, Cyclophosphamide), monochimiothérapie (caelyx, topotecan)
- Pour granulosa adulte : 2^{ème} ligne HT (agoniste de GnRH, progestatifs, tamoxifène)
- Essai clinique

• **BEP** : cisPlatine 20 mg/m²/j J1 à J5 + Etoposide 100 mg/m²/j J1 à J5 + Bléomycine 30 mg J1, J8, J15 quelque soit la numération à J8 et J15
Surveillance de l'EFR pour les BEP seulement. Si altération de l'EFR, arrêt de la bléomycine. Pas de bléomycine pour femmes > 40 ans. Privilégier carboplatine-paclitaxel 3W si > 60 ans



Prise en charge d'une infertilité après tumeur des cordons sexuels



AMP : préservation de la fertilité

Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa. Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org



Contraception après tumeur de la granulosa adulte

Contre-indication aux contraceptions hormonales contenant des
estrogènes

Pas de contre-indication aux autres contraceptions hormonales

Ménopause après tumeur des cordons sexuels

Granulosa stade IA/IB

L'indication de mise en place d'un
THS ou d'un THM doit être discutée
au cas par cas en RCP dans le cadre
du réseau TMRO

**Granulosa stades > IB ou
autre histologie**

THM /THS contre-
indiqués

THM : traitement hormonal à la ménopause
THS : traitement hormonal substitutif

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*



Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, Provencher DM, Fong PC, Maenpaa J et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. Int J Gynecol Cancer 2014 November;24(9 Suppl 3):S42-S47.

Prat J. Ovarian sex cord-stromal and steroid cell tumors. (Chapter 28). In: Mutter GL, Prat J. eds. Pathology of the Female Reproductive Tract, 3rd ed. Churchill Livingstone (Elsevier), Edinburgh 2014.

Shan SP, Kobel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. N Engl J Med 2009 June 25;360(26):2719-29.

Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018 April 25.

Fernández-Martínez L1, Villegas JA2, Santamaría Í1, Pitiot AS1, Alvarado MG1, Fernández S3, Torres H3, Paredes Á4, Blay P4, Balbín M5. . Identification of somatic and germ-line DICER1 mutations in pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma and rhabdomyosarcoma tumors within a DICER1 syndrome pedigree. BMC Cancer. 2017 Feb 21;17(1):146

Van Meurs HS, Schuit E, Horlings HM, van der Velden J, van Driel WJ, Mol BW, Kenter GG, Buist MR. Development and internal validation of a prognostic model to predict recurrence free survival in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol. 2014 Sep;134(3):498-504

Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, Soslow R, Sabbatini P, Sonoda Y et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2006 October;103(1):31-4.

Chiannikulchai N, Pautier P, Genestie C, Bats AS, Vacher-Lavenu MC, Vouassoux-Shisheboran M et al. Networking for ovarian rare tumors: a significant breakthrough improving disease management. Ann Oncol 2017 June 1;28(6):1274-9.

Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? Gynecol Oncol 2009 April;113(1):86-90.

Wilson MK, Fong P, Mesnage S, Chrystal K, Shelling A, Payne K et al. Stage I granulosa cell tumors: A management conundrum? Results of long-term follow up. Gynecol Oncol 2015 August;138(2):285-91.

Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Burke TW, Munsell MF, Gershenson DM. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. J Clin Oncol 2004 September 1;22(17):3517-23.

van Meurs HS, van Lonkhuijzen LR, Limpens J, van d, V, Buist MR. Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: a systematic review. Gynecol Oncol 2014 July;134(1):196-205.

Schneider DT, Calaminus G, Wessalowski R, Pathmanathan R, Selle B, Sternschulte W et al. Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. J Clin Oncol 2003 June 15;21(12):2357-63.

Zaloudek C, Norris HJ. Sertoli-Leydig tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 64 intermediate and poorly differentiated neoplasms. Am J Surg Pathol 1984 June;8(6):405-18.

Burger HG, Fuller PJ, Chu S, Mamers P, Drummond A, Susil B et al. The inhibins and ovarian cancer. Mol Cell Endocrinol 2001 June 30;180(1-2):145-8.

Barnajee Suzana, monica tang friedlander M, andrew clamp, rosemary lord, vinod mullassery, marcia hall et al. PARAGON trial Anastrozol for metastatic aGCT . J.Clin.Oncol. asco Meeting 2018. 2018.

Ray-Coquard I, philipp harter, domenica lorusso, ignace vergote, cecile dalban, keiichi fujiwara et al. Alienor/ENGOT-ov7 randomized trial exploring weekly Paclitaxel (wP) + bevacizumab (bev) vs wP alone for patients with ovarianSex Cord tumors (SCT) in relapseo. Jama Oncol 2020.

de La Motte Rouge T, P Pautier, P Duvillard, et al. Survival and reproductive function of 52 women treated with surgery and bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy for ovarian yolk sac tumor. [Ann Oncol](#). 2008 Aug;19(8):1435-41.

Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, et al. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. Eur J Cancer. 2019 Jul;116:35-44.

*Toute tumeur maligne rare de l'ovaire fait l'objet d'une déclaration systématique dans le Réseau national des tumeurs malignes rares de l'ovaire de l'INCa.
Il est recommandé que la prise en charge soit discutée dans le cadre d'une RCP TMRG dont la liste est accessible sur le site internet dédié www.ovaire-rare.org*