



MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE, MÔLE HYDATIFORME, CHORIOCARCINOME, TUMEURS PLACENTAIRES

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 4.1 – 24 février 2011

- Ce référentiel a été réalisé en 2008 sur la demande du conseil scientifique du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "ANCELOT".
- Il a été rédigé par l'Unité d'Oncologie Gynécologique du Centre François Baclesse.
- La Mise à jour 2011 a été corrigée et validée en réunion plénière du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie le 24 février 2011.

Rédacteurs (2008-2011)	Contributeurs (participants plénière) - suite
Dr Nejla ALLOUACHE, Radiothérapeute	Dr BRACHET Pierre-Emmanuel, Caen
Dr Cécile BLANC-FOURNIER, Pathologiste	Dr CONSTANT Jacques, Gynécologue, Caen
Dr Hubert CROUET, Gynécologue, coordonnateur	Dr CROUET Hubert, Gynécologue, Caen
Pr Jean-François HERON, Oncologue médical	Dr DEON Gregory, Gynécologue, Alençon
Pr Florence JOLY, Oncologue médical	Dr GUARNIERI Séverine, Radiothérapeute, Caen
Dr Joëlle LACROIX, Radiologue	Dr JEANNE-PASQUIER Corinne, Pathologiste, Caen
Dr Delphine LEROUGE, Radiothérapeute	Dr KALUZINSKI Laure, Oncologue, Cherbourg
Dr François LESAUNIER, Radiothérapeute	Dr LEBLANC François, Gynécologue, Bayeux
Dr Sandrine MARTIN-FRANCOISE, Gynécologue	Dr LESAUNIER François, Radiothérapeute, Caen
Dr Laura MOÏSE, Oncologue médicale	Dr LHEUREUX Stéphanie, Oncologue, Caen
Dr Emmanuel SEVIN, Oncologue médical	Dr LUCAS Vincent, Gynécologue, Lisieux
Dr Marlon SILVA, Radiothérapeute	Dr MARIE Gilles, Gynécologue, Cherbourg
Dr Henri SOUFARAPIS, Anesthésiste-Réanimateur	Dr MARON Dominique, Radiothérapeute, Avranches
Sociétés savantes relectrices (2008)	Dr MARTIN-FRANCOISE Sandrine, Gynécologue, Caen
Collège de gynécologie de Normandie	Dr MICHELS Jean-Jacques, Pathologiste, Caen
Collège de gynécologie-gbistétrique de Basse-Normandie	Dr MOISE Laure, Oncologue, Caen
Revue externe (2008)	Dr NGUYEN Nghia, Gynécologue, Caen
Docteur Catherine LHOMME, Villejuif	Dr PITON Serge, Gynécologue, Alençon
Contributeurs (participants à la plénière 2011)	Dr PURNICHESCU Vlad, Gynécologue, Cherbourg
Dr AIDE Nicolas, Med. Nucléaire, Caen	Dr SELLAM Raphaël, Gynécologue, Caen
Dr ALLOUACHE Nejla, Radiothérapeute, Caen	Dr SEVIN Emmanuel, Oncologue, Caen
Dr ANDRE Michel, Gynécologue, Flers	Dr SILVA Marlon, Radiothérapeute, Caen
Dr BARJOT Philippe, Gynécologue, Caen	Dr TURCK Mélusins, Gynécologue, Caen
Dr BAZILLE Céline, Pathologiste, Caen	Dr VERNET Dominique, Gynécologue, Caen
Dr BOURRET Antoine, Gynécologue, Caen	Pr JOLY Florence, Oncologue, CFB

<p>SOMMAIRE</p> <p>MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE,</p> <p>MOLE HYDATIFORME, CHORIOCARCINOME, TUMEURS PLACENTAIRES</p>
--

RÉSUMÉ –	2-3
- 1 – Domaine	4
- 2 – Définitions Anatomiques	5
- 2.1 – Môle hydatiforme	
- 2.2 – Môle invasive	
- 2.3 – Choriocarcinome gestationnel	
- 2.4 – Tumeur du site d'implantation	
- 3 – Classifications	6
- 3.1 - Classification en stades anatomiques (FIGO 2000)	6
- 3.2 – Classification pronostique (FIGO 2000)	6
- 3.3 – Description du stade	6
- 3.4 – Détermination des facteurs de risque	7
- 4 – Môle Hydatiforme	7
- 4.1 – Modalités du diagnostic	7
- 4.2 – Conduite à tenir devant une môle hydatiforme	7
- 4.3 – Problèmes particuliers rencontrés dans le cadre d'une môle hydatiforme	7
- 4.4 – Surveillance après évacuation d'une môle hydatiforme	8
- 5 – Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles (TTG)	8
- 5.1 – Critères diagnostiques des tumeurs trophoblastiques	8
- 5.2 – Bilan initial des tumeurs trophoblastiques	10
- 5.3 – Traitement des TTG à bas risque. Score FIGO ≤ 6	11
- 5.4 – Traitement des TTG à bas risque, résistantes au méthotrexate	12
- 5.5 – Traitement des TTG à haut risque. Score FIGO ≥ 7	12
- 5.5 – Traitement des TTG résistantes à une polychimiothérapie	13
- 5.6 – Traitement des TTG avec métastase cérébrale	14
- 5.7 – Tumeurs trophoblastiques du site d'implantation	14
- 6 - Surveillance – Evolution à distance	14
- 7 - Recherche	15
- 8 - Information des patientes	15
ANNEXE 1 : ARBRES DE DECISION	16-18
ANNEXE 2 : CLASSIFICATIONS	19
ANNEXE 3 : ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES	20-22
ANNEXE 4 : RECHERCHE, ESSAIS CLINIQUES	23
ANNEXE 5 : RÉFÉRENCES, BIBLIOGRAPHIE	24-27

MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE

Résumé, arbres de décision

Version 4.1 – 24 février 2011

Arbres de décision

Les arbres de décision sont empruntés aux Recommandations de bonne pratique professionnelle issues du protocole du Centre de Référence des MTG de Lyon et ayant reçu le label INCa-HAS en avril 2010. Ils sont regroupés en *Annexe 1*.

Standard : Enregistrement

Dans le cadre des réseaux nationaux des tumeurs rares, labellisés par l'INCa, tous les cas de maladie trophoblastique, y compris les môles hydatiformes, doivent être soumis au Réseau de Référence des Maladies Trophoblastiques Gestationnelles, par l'intermédiaire du centre expert régional (UCP Oncologie Gynécologique du CFB), sous couvert du respect de l'information et des droits des patients.

Standard : Concertation pluridisciplinaire

Compte tenu de la rareté de ces situations pathologiques et de l'importance pronostique d'une prise en charge rigoureuse du traitement et de la surveillance, tous les cas de maladie trophoblastique, y compris les môles hydatiformes, doivent être soumis à la RCP de recours du centre expert régional (UCP Oncologie Gynécologique du CFB) dans le cadre du Réseau de Référence des Maladies Trophoblastiques Gestationnelles, sous couvert du respect de l'information et des droits des patients.

Standard : Classifications

Les classifications anatomiques et pronostiques utilisées sont celles de la FIGO 2000.

Conduite à tenir devant une môle hydatiforme

- Évacuation par aspiration sous contrôle échographique.
- Contrôle échographique de la vacuité utérine 1 à 2 semaines après l'aspiration.
- Une 2^{ème} aspiration ne sera réalisée qu'en cas de rétention manifeste.
- Étude anatomopathologique systématique de tous les produits d'évacuation utérine.

Surveillance après évacuation d'une môle

- Contraception orale toute la durée de la surveillance
- Dosage des hCG ou β hCG plasmatiques une fois par semaine jusqu'à négativation.
- Après négativation, dosage des hCG plasmatiques tous les mois pendant un an.
- En cas de môle partielle, la surveillance peut être limitée à 6 mois.

Diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle (TTG)

- Choriocarcinome affirmé en histologie
- Réascension des hCG sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (J1-J7-J14).
- Stagnation des hCG sur 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (J1-J7-J14-J21).
- Persistance d'hCG positifs 16 semaines après évacuation de la môle.
- hCG positifs dans un contexte clinique évocateur, parfois en situation d'urgence.

Bilan initial d'une tumeur trophoblastique

- Dosage des hCG plasmatiques en début de traitement
- IRM pelvienne ou au minimum échographie endovaginale.
- IRM cérébrale.
- Radiographie pulmonaire.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- Bilan biologique.

Critères pronostiques des TTG

La classification pronostique de la FIGO 2000 est prépondérante sur le stade pour la définition du pronostic et les choix thérapeutiques.

- Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à bas risque : Score pronostique de la FIGO ≤ 6 avec présence ou non de métastases.
- Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque : Score pronostique de la FIGO ≥ 7 avec présence ou non de métastase.

Traitement des TTG à risque faible.

- Monochimiothérapie guidée par un dosage hebdomadaire des hCG ou β hCG plasmatiques.
- Cures répétées tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG.
- Après négativation des hCG, réalisation de 2 cures supplémentaires identiques, puis mise en route de la surveillance.

Traitement des TTG à risque faible résistantes au Méthotrexate

- Taux d'hCG totale sérique ≤ 500 UI/L au moment de la mise en route du traitement, Actinomycine D en monothérapie.
- Taux d'hCG totale > 500 UI/L au moment de la mise en route du traitement, polychimiothérapie EMACO.

Traitement des TTG à risque élevé.

- Polychimiothérapie guidée par un dosage hebdomadaire des hCG ou β hCG plasmatiques.
- Rythme des cures selon le protocole jusqu'à négativation des hCG.
- Après négativation des hCG, consolidation par 2 cures supplémentaires identiques, puis mise en route de la surveillance.

Surveillance après traitement d'une TTG

- Contraception orale toute la durée de la surveillance
- Dosage des hCG ou β hCG plasmatiques
 - une fois par semaine jusqu'à négativation.
 - une fois par semaine pendant toute la chimiothérapie (y compris la consolidation).
 - une fois par semaine pendant les 2 mois suivants la fin de la chimiothérapie.
 - une fois tous les 15 jours pendant les 2 mois suivants.
 - une fois par mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG à faible risque.
 - une fois par mois jusqu'à 18 mois en cas de TTG à risque élevé.



MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE, MÔLE HYDATIFORME, CHORIOCARCINOME, TUMEURS PLACENTAIRES PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 4.1 – 24 février 2011

La maladie trophoblastique gestationnelle (MTG) regroupe plusieurs situations pathologiques liées à la fécondation et à la grossesse. Ces tumeurs sont rares et présentent toutes un risque vital, mais sont hautement curables par une prise en charge adaptée.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles font partie des tumeurs rares retenues par l'INCa comme soumises à une prise en charge homogène dans le cadre d'un réseau national.

Standard : Enregistrement

Dans le cadre des réseaux nationaux des tumeurs rares, labellisés par l'INCa, tous les cas de maladie trophoblastique, y compris les môles hydatiformes, doivent être soumis au Réseau de Référence des Maladies Trophoblastiques Gestationnelles, par l'intermédiaire du centre expert régional (UCP Oncologie Gynécologique du CFB), sous couvert du respect de l'information et des droits des patients.

Le protocole de prise en charge des Maladies trophoblastiques du Réseau de Cancérologie de Basse-Normandie est conforme aux recommandations labellisées INCa-HAS issues du protocole du Centre de Référence des MTG de Lyon (avril 2010).

Il tient compte, également :

- des PDQ® "*Gestational Trophoblastic Tumors*" du NCI-US-NIH (MAJ mai 2007);
- du protocole de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOG 05/2002);
- du protocole du *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG-UK, 02/2010) ;
- des données de la littérature scientifique [*Annexe 5, Références et bibliographie*], en particulier le consensus du congrès de la FIGO consacré aux MTG (Washington, 09/2000) et les données de l'*International Society for the Study of Trophoblastic Disease* (ISSTD).

- 1 – DOMAINE -

Ce protocole concerne toutes les entités bénignes et malignes de la MTG:

- la môle hydatiforme, partielle ou totale,

- la môle invasive,
- le choriocarcinome,
- la tumeur du site d'implantation ou tumeur trophoblastique placentaire.

Ce protocole ne concerne pas :

- les choriocarcinomes primitifs en particulier testiculaires ou les exceptionnels choriocarcinomes primitifs ovariens.

L'incidence des MTG est estimée en Europe et Amérique du Nord à environ 1 cas pour 2500 grossesses. En Basse-Normandie, on peut estimer à environ 10 à 15, le nombre de nouveaux cas incidents par an, môles hydatiformes comprises.

Standard : Concertation pluridisciplinaire

Compte tenu de la rareté de ces situations pathologiques et de l'importance pronostique d'une prise en charge rigoureuse du traitement et de la surveillance, tous les cas de maladie trophoblastique, y compris les môles hydatiformes, doivent être soumis à la RCP de recours du centre expert régional (UCP Oncologie Gynécologique du CFB) dans le cadre du Réseau de Référence des Maladies Trophoblastiques Gestationnelles, sous couvert du respect de l'information et des droits des patients.

- 2 – DEFINITIONS ANATOMIQUES -

Une description anatomopathologique complète figure en *Annexe 3*.

- 2.1 – Môle hydatiforme

La Môle Hydatidiforme est un produit de conception sans fœtus (môle complète) ou avec un fœtus anormal et en voie de lyse (môle partielle) avec des villosités choriales œdémateuses, pseudo-kystiques où manquent les vaisseaux sanguins.

- 2.2 – Môle invasive

La Môle invasive est une lésion localement invasive et rarement métastasante. Elle est caractérisée par l'invasion du myomètre et/ou du ligament large par des structures villositaires avec hyperplasie des éléments cytotrophoblastiques et syncytiaux.

- 2.3 – Choriocarcinome gestationnel

Le choriocarcinome est une tumeur maligne de l'épithélium trophoblastique. Le muscle et les vaisseaux sanguins utérins sont envahis avec des zones d'hémorragie et de nécrose. Aucune villosité n'est observée. Le matériel trophoblastique, en colonnes ou en plaques, envahit les tissus normaux et peut donner des métastases à distance. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les poumons, le cerveau, le foie, le bassin, le vagin, la rate, les intestins et le rein.

- 2.4 – Tumeur du site d'implantation

La tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire est une tumeur rare, localisée au site placentaire et dont l'aspect est celui d'une forme exagérée d'endométrite syncytiale. Les cellules trophoblastiques infiltrant le myomètre et les vaisseaux. Le taux d'hCG sérique est relativement bas; en immunohistochimie, HPL est présent dans les cellules alors que HCG est positif seulement sur des cellules dispersées. Le risque est surtout celui d'une évolution ou d'une récurrence locale, mais des évolutions métastatiques ont été observées.

- 3 – CLASSIFICATIONS -

Les classifications retenues dans ce référentiel sont celles de la FIGO 2000 [*Annexe 2*]

- 3.1 - Classification en stades anatomiques (FIGO 2000)

- Stade I : Maladie limitée à l'utérus
- Stade II : Tumeur trophoblastique gestationnelle étendue en dehors de l'utérus, mais limitée à l'appareil génital (annexes, vagin, ligaments larges).
- Stade III : Tumeur trophoblastique gestationnelle étendue aux poumons, avec ou sans atteinte connue du tractus génital.
- Stade IV : Tout autre site métastatique.

- 3.2 – Classification pronostique (FIGO 2000)

Variables pronostiques/Score	0	1	2	4
Age	< 40 ans	≥ 40 ans		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Délai depuis la grossesse précédente* (mois)	< 4	≥ 4, < 7	≥ 7, < 13	≥ 13
hCG** plasmatique avant traitement (en UI/l)	< 10 ³	≥ 10 ³ , < 10 ⁴	≥ 10 ⁴ , < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Plus grande taille tumorale dont la tumeur utérine		3-5 cm	≥ 5 cm	
Site(s) métastatique(s)	Aucun, Poumons	Rate, Rein	Intestin, Péritoine	Cerveau, Foie
Nombre de métastases***	0	1-4	5-8	> 8
Echec d'une chimiothérapie antérieure			Mono chimiothérapie	Poly chimiothérapie
* Délai entre la grossesse et le début du traitement				
** hCG plasmatique total				
*** seules les métastases pulmonaires visibles sur la RP standard sont dénombrées				

- 3.3 – Description du stade

Selon le consensus de la FIGO, le stade devra être déterminé par la localisation anatomique en chiffres romains de I à IV, suivie du score pronostique en chiffres arabes de 1 à 26.

À titre d'exemples, une patiente peut être classée

- I : 6 = 28 ans (0), grossesse à terme (2) il y a 6 mois (1), hCG 95000 (2), tumeur utérine 4 cm (1)
- II : 12 = 41 ans (1), fausse-couche (1) datant de 13 mois (4), hCG > 150000 (4), tumeur de la trompe (II) 8 cm (2)
- III : 5 = 33 ans (0), fausse-couche (1) récente (0), hCG à 8500 (1), 3 métastases pulmonaires (III) (1) de 1,5 cm (0), échec du méthotrexate (2).
- IV : 8 = 25 ans (0), môle (0) de moins de 4 mois (0), hCG à 50 000 (2), 4 métastases (1) hépatiques (IV) (4) la plus grande de 4 cm (1).

- 3.4 – Détermination des facteurs de risque

C'est le score pronostique FIGO qui est prépondérant dans le choix du traitement.

- Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à bas risque : Score pronostique de la FIGO ≤ 6 inférieur ou égal à 6 avec présence ou non de métastases.
- Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque : Score pronostique de la FIGO ≥ 7 égal ou supérieur à 7 avec présence ou non de métastases.

- 4 – MÔLE HYDATIFORME

- 4.1 – Modalités du diagnostic

- Le plus souvent, aujourd'hui, suspectée lors de la première échographie de la grossesse vers 12 semaines d'aménorrhée.
- Plus rarement devant des complications : métrorragies, anémie, pré éclampsie, vomissements incoercibles de la grossesse.
- Aspect échographique : utérus anormalement gros pour l'âge de la grossesse et contenant des images floues, diffuses, floconneuses donnant l'aspect en tempête de neige, qui occupent l'ensemble de la cavité utérine. Absence de structures embryonnaires et fœtales (sauf dans la môle partielle). Kystes ovariens fonctionnels très fréquents.

- 4.2 – Conduite à tenir devant une môle hydatiforme

- Devant une suspicion échographique de môle hydatiforme, bilan comprenant
 - NF sanguine
 - Dosage des hCG ou β hCG
 - Radiographie pulmonaire
- Évacuation utérine par aspiration sous contrôle échographique.
 - Sont contre-indiqués :
 - le curetage à la curette en raison du risque de perforation et de synéchie
 - l'injection de prostaglandines qui augmenterait le risque d'évolution secondaire.
 - Ne sont pas contre-indiqués
 - l'utilisation d'ocytocine en fin d'aspiration pour obtenir une rétraction utérine
 - l'utilisation de mifépristone dans les môles embryonnées tardives avec fœtus volumineux ne permettant pas l'aspiration.
- L'envoi du produit d'aspiration en anatomopathologie est indispensable
 - dans les môles suspectées par l'échographie
 - dans toutes les fausses couches spontanées « banales » afin de ne pas ignorer une môle partielle.
- Une seconde évacuation utérine systématique n'est pas justifiée. Toutefois, en raison du taux élevé de rétention après aspiration d'une môle, un contrôle de la vacuité utérine par échographie endovaginale doit être réalisé à 1 ou 2 semaines. Ceci permet d'éviter le diagnostic différentiel difficile entre rétention molaire simple et tumeur trophoblastique vraie lorsqu'une évolution anormale des hCG survient ultérieurement. La patiente sera informée de la possibilité de rétention qui conduirait à réaliser une deuxième aspiration. Il n'y a, par contre, jamais de justification à réaliser une 3^{ème} aspiration ou un curetage ultérieur.

Standard : Conduite à tenir devant une môle

- Évacuation par aspiration sous contrôle échographique.
- Contrôle échographique de la vacuité utérine 1 à 2 semaines après l'aspiration.
- Une 2^{ème} aspiration ne sera réalisée qu'en cas de rétention manifeste.
- Étude anatomopathologique systématique de tous les produits d'évacuation utérine.

- 4.3 – Problèmes particuliers rencontrés dans le cadre d'une môle hydatiforme

- Les kystes ovariens fonctionnels parfois de fort volume (≥ 10 cm) sont très fréquents lorsque le taux d'hCG est élevé. L'expectative est presque toujours suffisante, ces kystes se résorbent spontanément avec la décroissance des hCG. Les seules indications opératoires sont les suspicions de complications aiguës (torsion d'annexe).

- Dans les cas exceptionnels de grossesses gémellaires où il y a un fœtus viable et une grossesse molaire, on peut laisser se poursuivre la grossesse.

- Dans quelques cas particuliers, chez des patientes ne souhaitant plus de grossesse, une hystérectomie par voie abdominale pourra être discutée. Elle permettra, parfois, le diagnostic histologique de môle invasive. Elle ne dispense en rien de la surveillance ultérieure de la décroissance du taux des hCG.

- 4.4 – Surveillance après évacuation d'une môle hydatiforme

- Une contraception doit être conseillée dans les suites de l'aspiration. L'utilisation d'oestroprogestatifs dosés à 50 γ permet de s'affranchir de toute interférence de dosage entre β hCG et LH.

- Le risque de tumeur trophoblastique est de 8 à 15 % après une môle hydatiforme complète et de l'ordre de 1 à 6 % après une môle hydatiforme partielle. Ce risque existe également, mais à un degré moindre, après fausse-couche spontanée, grossesse extra-utérine ou accouchement normal. Dans ce dernier cas, le risque est extrêmement faible de l'ordre de 1/50 000. Cette rareté ne justifie aucune surveillance particulière après une grossesse normale.

- Le dosage d'hCG est le seul élément utile dans la surveillance post-molaire, à l'exclusion de tout autre examen. Le dosage peut porter sur les hCG totaux ou sur la fraction β hCG qui serait plus sensible pour les variations des taux faibles. Pour les mêmes raisons, il est préférable que le dosage soit toujours réalisé dans le même laboratoire avec le même kit. L'étude semi-logarithmique des courbes d'hCG permet une visualisation rapide des anomalies dans la décroissance.

- dosage des hCG hebdomadaire jusqu'à négativation complète.
- dosage mensuel à partir de la négativation,
- surveillance mensuelle pendant un an en cas de môle complète,
- surveillance mensuelle pendant 6 mois en cas de môle partielle.

Standard : Surveillance après évacuation d'une môle

- Contraception orale pour la durée de la surveillance
- Dosage des hCG ou β hCG plasmatiques une fois par semaine jusqu'à négativation.
- Après négativation, dosage des hCG plasmatiques tous les mois pendant un an.
- En cas de môle partielle, la surveillance peut être limitée à 6 mois.

- 5 – TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (TTG)

- 5.1 – Critères diagnostiques des tumeurs trophoblastiques

- 5.1.1 – Critère histologique

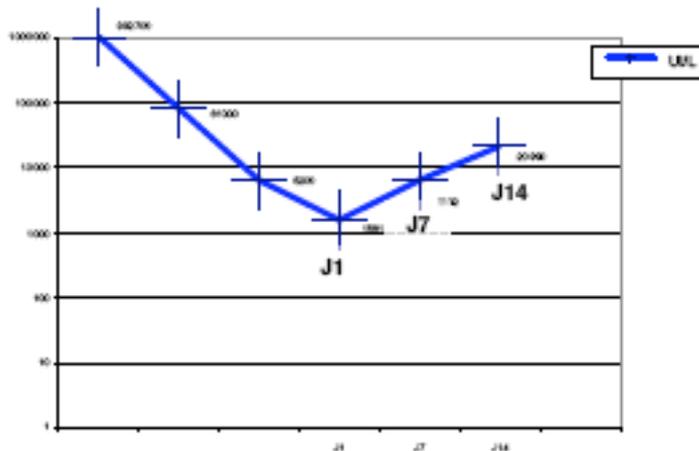
Examen anatomopathologique du produit d'aspiration ou de fausse-couche affirmant un choriocarcinome.

La biopsie des sites métastatiques ne doit pas être systématique en raison du risque hémorragique important sur ces tumeurs hypervascularisées.

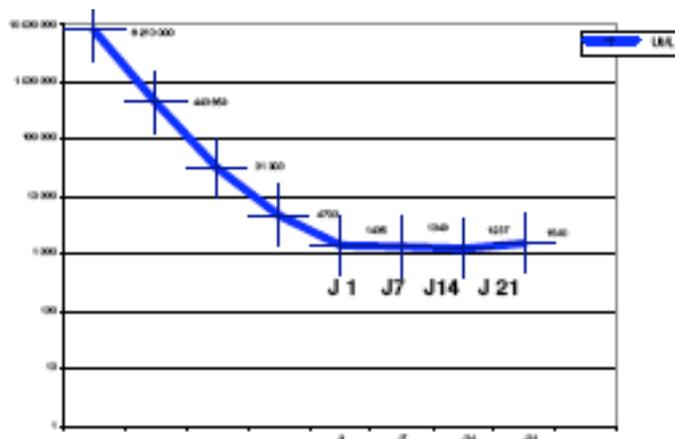
- 5.1.2 – Critères biologiques

Evolution anormale des hCG après évacuation d'une grossesse molaire ou fausse-couche.

- Ré ascension des hCG de 10 % ou plus, sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (de J1, J7, J14).



- Stagnation (variation $\leq 10\%$) du taux des hCG sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (de J1, J7, J14, J21).



- Persistance d'hCG positifs, quel qu'en soit le niveau, 24 semaines (6 mois) après l'évacuation de la môle ou la fausse-couche.

- 5.1.3 – Critères cliniques

- Métrorragies persistantes dans le post-partum ou le post-abortum, ou redevenant abondantes après une diminution normale.

- Apparition de signes d'hyperthyroïdie sans cause apparente chez une femme jeune.

- Troubles respiratoires en rapport avec des métastases pulmonaires sans primitif connu chez la femme.

- Troubles neurologiques en rapport avec des métastases cérébrales sans primitif connu chez la femme.

- Syndrome hémorragique aigu sur un site métastatique : hémopéritoine, hémothorax, hématome rétro péritonéal.

Toutes ces situations doivent faire évoquer une tumeur trophoblastique, en particulier et même longtemps après une grossesse normale et un accouchement ou après une fausse-couche apparemment banale et n'ayant pas justifié de surveillance. Un dosage d'hCG plasmatique doit être réalisé dans toutes ces circonstances.

Standard : Diagnostic de TTG

- Choriocarcinome affirmé en histologie
- Réascension des hCG sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (J1-J7-J14).
- Stagnation des hCG sur 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (J1-J7-J14-J21).
- Persistance d'hCG positifs 24 semaines après évacuation d'une môle ou fausse-couche.
- hCG positifs dans un contexte clinique évocateur, parfois en situation d'urgence.

- 5.2 – Bilan initial des tumeurs trophoblastiques.

Le bilan d'extension permet le calcul du score pronostique FIGO 2000 et la détermination du niveau de risque de la tumeur sur lequel va être basé le choix thérapeutique.

- 5.2.1 – IRM pelvienne ou/et échographie endovaginale.

Elle évalue la localisation utérine et l'extension dans l'épaisseur du myomètre avec en particulier le risque de rupture de la séreuse et d'hémopéritoine. Si une IRM n'est pas possible dans des délais rapides, une échographie endovaginale avec doppler couleur doit être réalisée.

- 5.2.2 – Radiographie pulmonaire et scanner thoracique.

En cas de métastases pulmonaires, le score FIGO est calculé sur le nombre de métastases visibles sur la radiographie. Le scanner est toutefois plus performant pour détecter des localisations inapparentes sur la RP standard.

- 5.2.3 - Scanner abdominal.

La présence de métastases hépatiques, spléniques, rénales ou péritonéales signe un pronostic péjoratif. 94 % des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires.

- 5.2.4 – Ponction lombaire, TDM ou IRM cérébrale.

- La ponction lombaire avec le calcul du rapport hCG du liquide céphalorachidien sur hCG sérique (normalement $< 1/60$) serait plus sensible que le scanner dans la détection précoce des métastases cérébrales.

- L'IRM serait plus sensible que la ponction lombaire.

- 5.2.5 – Bilan biologique de faisabilité de la chimiothérapie.

- Numération formule sanguine, bilan d'hémostase
- Ionogramme plasmatique avec créatininémie
- Bilan biologique hépatique avec bilirubinémie

Standard : Bilan initial d'une tumeur trophoblastique

- Dosage des hCG plasmatiques en début de traitement
- IRM pelvienne ou au minimum échographie endovaginale.
- IRM cérébrale.
- Radiographie pulmonaire.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien.
- Bilan biologique.

- 5.3 – Traitement des TTG à risque faible ou moyen. Score FIGO ≤ 6 .

Standard : Traitement des TTG à risque faible ou moyen.

- Traitement guidé par un dosage hebdomadaire des hCG ou β hCG plasmatiques.
- Monochimiothérapie.
- Cures répétées tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG.
- Après négativation des hCG, réalisation de 2 cures supplémentaires identiques,
- puis mise en route de la surveillance.

- **Standard** : Monochimiothérapie par Méthotrexate + Acide Folinique, une cure IM tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG. L'Acide Folinique peut être administré IM ou sous forme de Folate de calcium per os.

Protocole MTG-Méthotrexate/A. Folinique

Méthotrexate + Acide Folinique :

- méthotrexate, 1 mg/kg par voie IM; J1, J3, J5, J7
- leucovorine, 0,1 mg/kg par voie IM; J2, J4, J6, J8
- ou Folate de Calcium per os, 10 mg; J2, J4, J6, J8
- cure suivante identique à J14

- Options :

- le méthotrexate peut être utilisé en injection intramusculaire hebdomadaire une ou deux fois par semaine, en particulier chez les patientes traitées loin de leur domicile.

Protocole MTG-Méthotrexate hebdo.

Méthotrexate seul hebdomadaire :

- méthotrexate par voie IM; 15 mg/m² J1, J4 - ou 30 mg/m² J1
- cure suivante identique à J7

- en cas d'intolérance au méthotrexate (pneumopathie immuno-allergique, hépatite toxique, insuffisance rénale), monochimiothérapie par Actinomycine D

Protocole MTG-Actinomycine D

Actinomycine D seule :

- dactinomycine 12 μ g/kg (maximum 500 μ g/kg) par voie IV, J1-J5
- cure suivante identique à J14

- une monochimiothérapie par étoposide (alopécie et augmentation du risque de tumeurs secondaires) ne sera discutée qu'en cas d'intolérance au Méthotrexate et à l'Actinomycine D.

Protocole MTG-Etoposide

Etoposide seul :

- étoposide 200 mg/m², par voie orale, J1-J5
- cure suivante identique à J14

- 5.4 – Traitement des TTG à risque faible, mais résistantes au méthotrexate

La résistance à une monochimiothérapie est définie par :

- Toute réascension du taux des hCG en cours de traitement sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (de J1, J7, J14). Lors des premières cures, des phénomènes de largage par lyse tumorale, peuvent parfois entraîner une hausse transitoire des hCG.
- Toute stagnation (variation $\leq 10\%$) du taux des hCG en cours de traitement contrôlée sur 2 cures ou plus (J1-J7-J14-J21).

L'apparition de cette résistance doit faire recalculer le score pronostique de la FIGO (+ 2 points) et modifier la chimiothérapie en conséquence (polychimiothérapie si passage en haut risque).

- Lorsque le taux d'hCG totale sérique est inférieur ou égal à 500 UI/L au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est recommandée (grade C)

Protocole MTG-Actinomycine D

Actinomycine D seule :

- dactinomycine 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (maximum 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$) par voie IV, J1-J5
- cure suivante identique à J14

- Lorsque le taux d'hCG totale sérique est supérieur à 500 UI/L, le recours à une polychimiothérapie est recommandé (grade C).

- **Standard** : Polychimiothérapie selon le protocole EMA-CO

Protocole MTG-EMA/CO

étoposide + actinomycine D + méthotrexate alternés avec vincristine + cyclophosphamide :

- J1 - étoposide 100 mg/m^2 , par voie IV, sur 30 mn
- dactinomycine 0,5 mg par voie IV bolus
- méthotrexate 100 mg/m^2 en IV bolus
- méthotrexate 200 mg/m^2 par voie IV dans 1 L de G5%, en 12 heures
- J2 - étoposide 100 mg/m^2 , par voie IV, sur 30 mn
- dactinomycine 0,5 mg par voie IV bolus
- acide folinique 15 mg IM ou per os toutes les 12 heures, 4 doses
- J8 - vincristine 1,0 mg/m^2 par voie IV bolus
- cyclophosphamide 600 mg/m^2 par voie IV
- cure suivante identique à J14

- **Options** : Protocole Actinomycine/VP16

Protocole MTG-Actinomycine/VP16

- étoposide associé à l'actinomycine D :

- dactinomycine 0,75 mg/m^2 (dans 250 cc G5%) par voie IV, en 1 heure, J1
- étoposide 150 mg/m^2 (dans 500 cc G5%) par voie IV, en 1 heure, J1
- cure suivante identique à J8

- La chirurgie n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TTG à bas risque (grade C). L'hystérectomie peut néanmoins se discuter avant une éventuelle chimiothérapie en cas de TTG non métastatique chez une patiente n'ayant plus de projet parental (accord professionnel).

- Les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier (accord professionnel) :
 - une embolisation si elle est techniquement possible ;
 - une hystérectomie d'hémostase.

- 5.5 – Traitement des TTG à risque élevé. Score FIGO ≥ 7 .

Standard : Traitement des TTG à risque élevé.

- Traitement guidé par un dosage hebdomadaire des hCG ou β hCG plasmatiques.
- Polychimiothérapie.
- Rythme des cures selon le protocole jusqu'à négativation des hCG.
- Après négativation des hCG, consolidation par 2 cures supplémentaires identiques, puis mise en route de la surveillance.

- **Standard** : Polychimiothérapie selon le protocole EMA-CO

Protocole MTG-EMA/CO

étoposide + actinomycine D + méthotrexate alternés avec vincristine + cyclophosphamide :

- J1 - étoposide 100 mg/m², par voie IV, sur 30 mn
 - dactinomycine 0,5 mg par voie IV bolus
 - méthotrexate 100 mg/m² en IV bolus
 - méthotrexate 200 mg/m² par voie IV dans 1 L de G5%, en 12 heures
- J2 - étoposide 100 mg/m², par voie IV, sur 30 mn
 - dactinomycine 0,5 mg par voie IV bolus
 - acide folinique 15 mg IM ou per os toutes les 12 heures, 4 doses
- J8 - vincristine 1,0 mg/m² par voie IV bolus
 - cyclophosphamide 600 mg/m² par voie IV
- cure suivante identique à J14

- **Options** : Polychimiothérapie selon le protocole Actinomycine + VP16 + CDDP.

Protocole MTG-Actinomycine/VP16/CDDP

étoposide + actinomycine D + cisplatine :

- dactinomycine 0,3 mg/m² (dans 250 cc G5%) par voie IV, en 30 mn, J1-J3 et J14-J15
- étoposide 150 mg/m² (dans 500 cc G5%) par voie IV, en 1 heure, J1-J3 et J14-J15
- cisplatine 100 mg/m² (dans 250 cc NaCl 9%) par voie IV, en 1 heure, J1
- cure suivante identique à J28

- 5.6 – Traitement des TTG résistantes à une polychimiothérapie.

Quel que soit le niveau de risque initial, la résistance à une polychimiothérapie est définie par

- Toute réascension du taux des hCG en cours de traitement sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (de J1, J7, J14). Lors des premières cures, des phénomènes de largage par lyse tumorale, peuvent parfois entraîner une hausse transitoire des hCG.
- Toute stagnation (variation ≤ 10 %) du taux hebdomadaire des hCG en cours de traitement, contrôlée sur 2 cures ou plus (J1-J7-J14-J21 et J28-J35-J42).

L'apparition de cette résistance modifie le score pronostique de la FIGO (+ 4 points) et doit faire modifier la chimiothérapie.

- **Standard** : Polychimiothérapie à base de sel de platine.

- **Options** : Polychimiothérapie selon le protocole EP-EMA, si le protocole EMA-CO a été utilisé en première intention.

- 5.7 – Traitement des TTG avec métastases cérébrales.

- **Standard** : Polychimiothérapie selon le protocole EMA-CO à fortes doses de méthotrexate (1g/m²) associé à du méthotrexate intrathécal (12,5 mg/m² avec acide folinique 15 mg à H24 et H36)

- **Option** : radiothérapie encéphalique totale à la dose de 30 Gy, 10 fractions, débutée en même temps que la polychimiothérapie

- 5.8 – Tumeurs trophoblastiques du site d'implantation.

Les tumeurs trophoblastiques du site placentaire (TTP) sont rares et habituellement diagnostiquées après une dilatation et curetage secondaires à une rétention foetale, mais elles ont été aussi décrites à la suite de grossesses à terme et d'une môle hydatiforme. Les TTP ont un large spectre de comportements cliniques, allant d'un état spontanément résolutif à la persistance d'un néoplasme métastatique très agressif. La plupart des cas se résolvent spontanément. Des métastases au poumon, au foie, à la cavité péritonéale et au cerveau ont été décrites. L'origine des TTP est la cellule trophoblastique intermédiaire, qui affiche une forme histologique caractéristique.

Il faut savoir l'évoquer devant :

- des saignements irréguliers survenant après une période plus ou moins longue d'aménorrhée,
- une tumeur utérine ou pelvienne d'évolution progressive
- des signes indirects : galactorrhée, virilisation, syndrome néphrotique, polycythémie,
- une évolution métastatique, en particulier des métastases cutanées ont été décrites.
- la persistance de taux d'hCG faibles mais positifs.

Les formes récidivantes ou métastatiques sont considérées comme très souvent chimiorésistantes y compris au protocole EMA/CO.

- **Standard** :

- Le traitement optimal des TTP non métastatiques est l'hystérectomie par voie abdominale.
- Lorsque la résection chirurgicale ne peut être complète, en présence d'une récurrence loco-régionale ou devant une forme métastatique, la chimiothérapie de référence est le protocole EP/EMA débuté tôt par rapport à la chirurgie (15-21 jours).

- 6 - SURVEILLANCE – EVOLUTION à DISTANCE

Le dosage peut porter sur les hCG totaux ou sur la fraction β hCG qui serait plus sensible pour les variations des taux faibles. Pour les mêmes raisons, il est préférable que le dosage soit toujours réalisé dans le même laboratoire avec le même kit.

Standard : Surveillance après évacuation d'une môle

- Contraception orale toute la durée de la surveillance
- Dosage des hCG ou β hCG plasmatiques une fois par semaine jusqu'à négativation.
- Après négativation, dosage des hCG plasmatiques tous les mois pendant un an.
- En cas de môle partielle, la surveillance peut être limitée à 6 mois.

Standard : Surveillance après traitement d'une TTG

- Contraception orale toute la durée de la surveillance
- Dosage des hCG ou β hCG plasmatiques
 - une fois par semaine jusqu'à négativation.
 - une fois par semaine pendant toute la chimiothérapie (y compris la consolidation).
 - une fois par semaine pendant les 2 mois suivants la fin de la chimiothérapie.
 - une fois tous les 15 jours pendant les 2 mois suivants.
 - une fois par mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG à faible risque.
 - une fois par mois jusqu'à 18 mois en cas de TTG à risque élevé.

- Contraception orale par oestro-progestatifs normodosés

- Surveillance des sites tumoraux :

- Examen gynécologique clinique après la négativation des hCG et à 3-6 et 12 mois pour évaluer la régression du volume utérin et suivre l'évolution des localisations vaginales.

- Échographie pelvienne et endovaginale en cours de chimiothérapie, après la négativation des hCG et à 3-6 et 12 mois qui permet de suivre au mieux l'évolution au niveau utérin.

- Bilan radiologique 2 semaines après la normalisation des hCG. Ce bilan ne concerne que les sites pathologiques mis en évidence sur le bilan d'extension initial, avant le début de la chimiothérapie

- En cas de grossesse survenant accidentellement pendant la période de surveillance d'une môle, on peut être rassurant, après avoir éliminé une récurrence de grossesse molaire ou une tumeur trophoblastique par échographie. Le déroulement de ces grossesses est en effet généralement simple.

- Après une môle hydatiforme, le risque de 2^{ème} grossesse molaire est de l'ordre de 0,6 et 4,3 %. Après 2 grossesses molaire, le risque de nouvelle récurrence lors de la grossesse suivante a été estimé à 23 %.

- Chez une patiente ayant présenté une môle hydatiforme, le délai moyen de survenue d'une tumeur trophoblastique est de 6 mois. Certaines tumeurs post-molaires peuvent se développer tardivement, même dans les suites d'une nouvelle grossesse normale. Ce risque justifie de conseiller, à toutes les patientes ayant présenté une môle, de faire un dosage d'hCG 3 mois après leur accouchement et de façon plus générale après l'issue de toute nouvelle grossesse.

- 7 - RECHERCHE

Compte tenu de la rareté de ces situations pathologiques les protocoles de recherche clinique sont conduits par de grands groupes internationaux. Les essais internationaux actuellement actifs sont répertoriés en *Annexe 4*.

- 8 - INFORMATION DES PATIENTES

Le réseau de cancérologie de Basse-Normandie recommande le site <http://www.mole-chorio.com> qui comporte un forum de patientes, régulièrement mis à jour, et une rubrique "FAQ" qui permet de répondre aux questions les plus fréquemment posées.

ANNEXE 1 : ARBRES DE DÉCISION du Centre de référence des maladies trophoblastiques (Recommandations de bonne pratique INCa-HAS avril 2010)

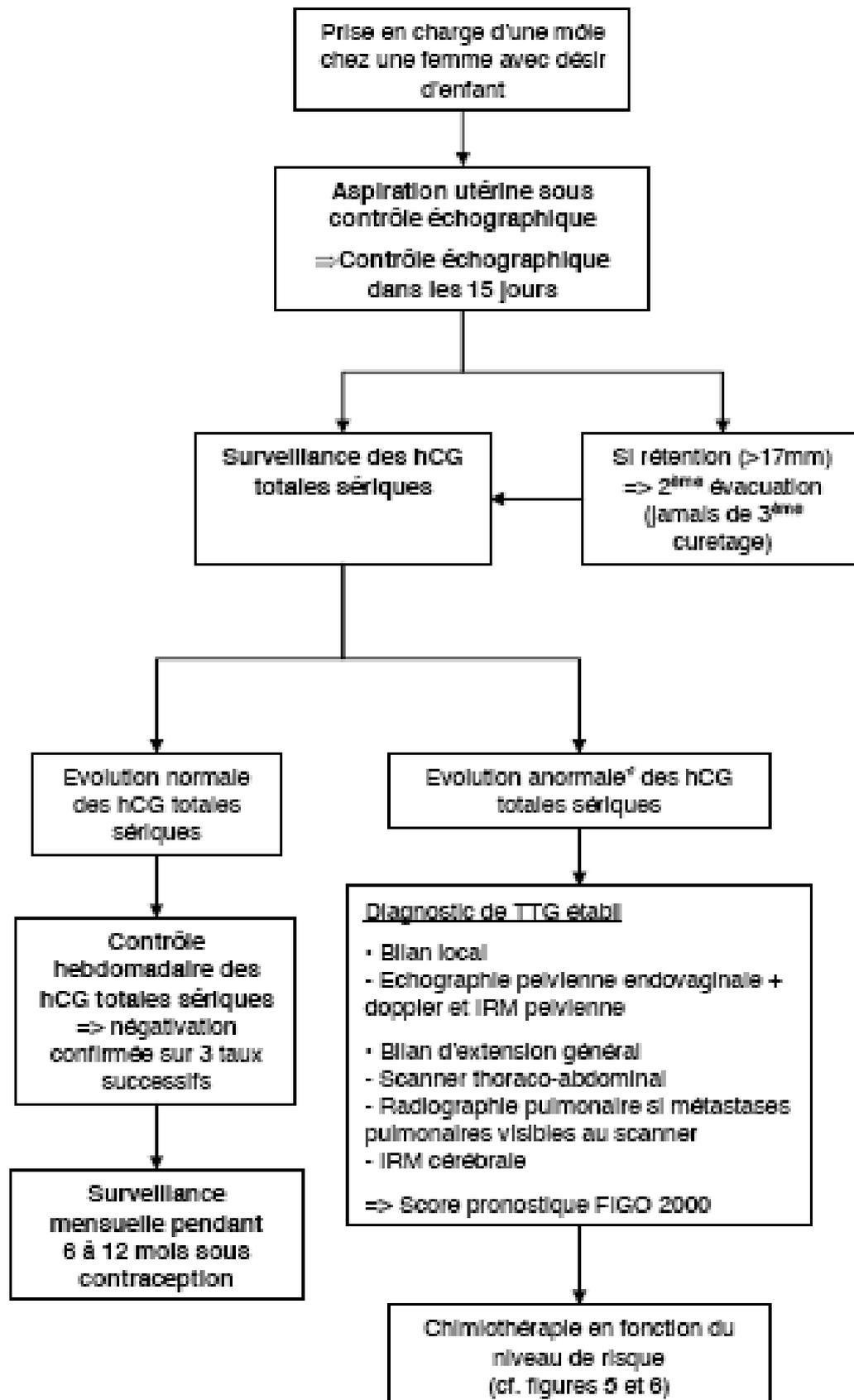
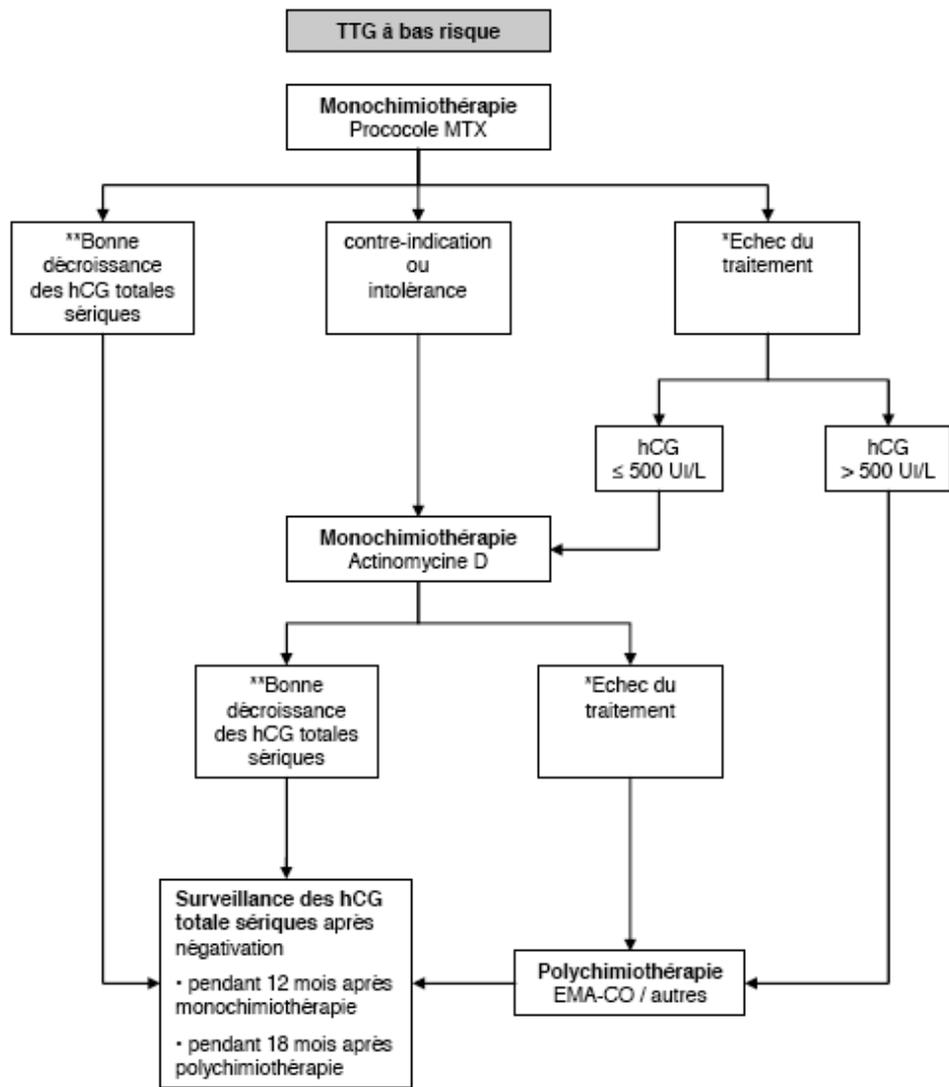
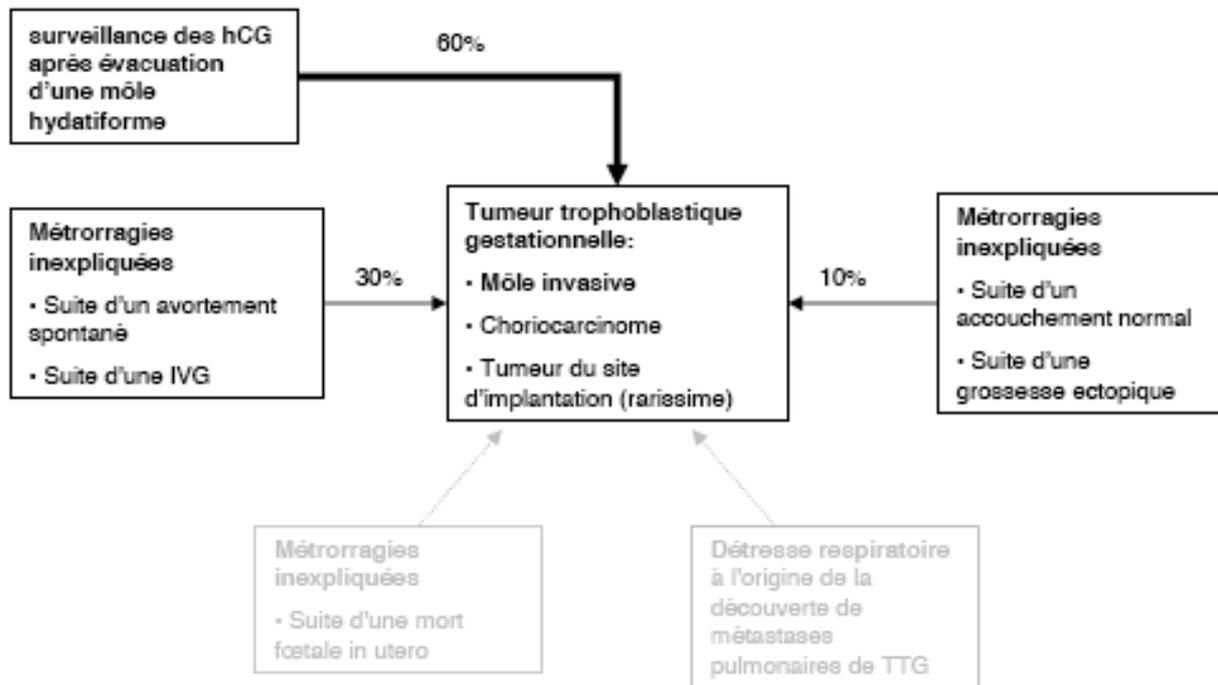
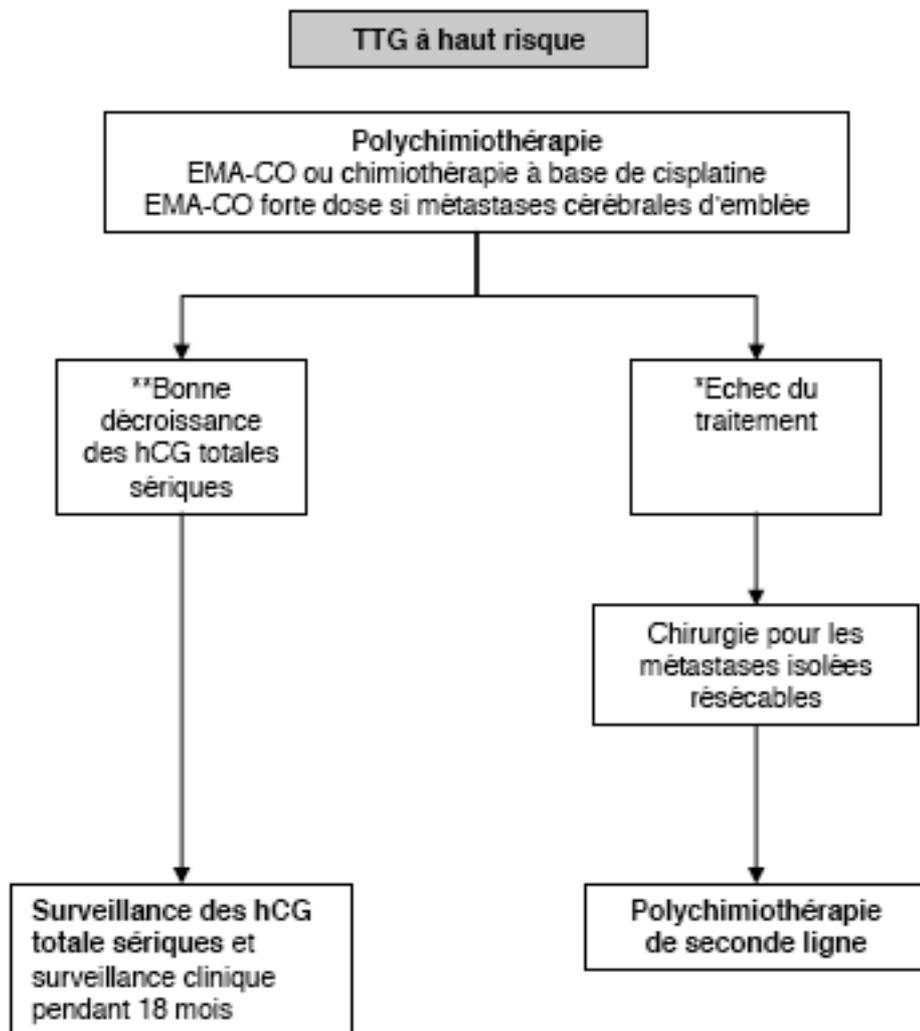


Figure 2. Circonstance de découverte d'une TTG





*Stagnation ou augmentation du taux d'hCG sériques après au moins deux cycles consécutifs de chimiothérapie, soit après 4 à 6 semaines en fonction du protocole utilisé.

**La diminution des hCG d'au moins 10% à chaque dosage hebdomadaire définit leur « bonne » décroissance.

ANNEXE 2 : CLASSIFICATIONS

- CLASSIFICATION EN STADES ANATOMIQUES (FIGO 2000) –

Stade I	Maladie limitée à l'utérus
Stade II	TTG * étendue en dehors de l'utérus, mais limitée à l'appareil génital (annexes, vagin, ligaments larges).
Stade III	TTG* étendue aux poumons, avec ou sans atteinte connue du tractus génital.
Stade IV	Tout autre site métastatique

*TTG : tumeur trophoblastique gestationnelle

- CLASSIFICATION PRONOSTIQUE FIGO 2000 –

Variables pronostiques	0	1	2	4
Age	< 40 ans		≥ 40 ans	
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Délai depuis la grossesse précédente* (mois)	< 4	≥ 4, < 7	≥ 7, < 13	≥ 13
hCG** plasmatique avant traitement (en UI/l)	< 10 ³	≥ 10 ³ , < 10 ⁴	≥ 10 ⁴ , < 10 ⁵	≥ 10 ⁵
Plus grande taille tumorale dont la tumeur utérine		3-5 cm	≥ 5 cm	
Site(s) métastatique(s)	Aucun, Poumons	Rate, Rein	Intestin, péritoine	Cerveau, Foie
Nombre de métastases***	0	1-4	5-8	> 8
Echec d'une chimiothérapie antérieure			Mono chimiothérapie	Poly chimiothérapie

*Délai entre la grossesse et le début du traitement
 ** hCG plasmatique total
 *** seules les métastases pulmonaires visibles sur la RP standard sont dénombrées

- HISTORIQUE :

- Classification pronostique OMS1983
- Classification pronostique du Charing Cross Hospital 1976

ANNEXE 3 : ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Cette description anatomo-pathologique a été empruntée à l'article de Lina Ghabreau et Lucien Frappart sur le site : <http://www.mole-chorio.com>

Département de Pathologie, Bat 10, Hôpital Edouard Herriot, 69437 Lyon Cedex 03, France

1. Mole Hydatiforme Complète :

- Macroscopie : Le matériel d'aspiration d'une môle hydatiforme complète est abondant (\geq 500 ml), hémorragique composé de vésicules de 10 à 15 mm de diamètre environ, avec un aspect en grains de cassis, en grappe. Aucun fœtus n'est observé (sauf en cas de grossesse gémellaire).

- Microscopie optique : Aspect oedémateux de l'ensemble des villosités avec phénomène de kystisation et hyperplasie du trophoblaste péri-villositaire composé de syncytiotrophoblaste, de cytotrophoblaste et de cellules intermédiaires comportant des atypies cytonucléaires. Ces villosités sont très rarement vascularisées, quelques rares vaisseaux ne contenant pas d'hématies nucléés sont parfois observés dans les segments villositaires non ou peu oedémateux.

- Caryotype : Diploïde, dans 75% à 85% de type 46 XX, dans les autres cas 46 XY. Il s'agit de deux jeux de chromosomes d'origine paternelle (Lawler et coll, 1991-Lage et coll, 1995-Berkowitz et coll, 1996).

2. Mole Hydatiforme Partielle ou môle embryonnée :

- Macroscopie : Le matériel est généralement moins abondant que dans la mole hydatiforme complète avec un mélange de villosités molaïres et non molaïres. Fréquemment une cavité amniotique est visible avec parfois un fœtus généralement en voie de lyse, fœtus comportant des anomalies, en particulier un hygroma cervical.

- Microscopie optique : Mélange de villosités molaïres et non molaïres avec parfois hyperplasie discrète du trophoblaste périvillositaire. Le revêtement villositaire forme des invaginations et kystes à double revêtement cytotrophoblastique et syncytiotrophoblastique. Les villosités sont vascularisées et les vaisseaux peuvent contenir des hématies nucléées. Une cavité amniotique associée à des débris fœtaux est fréquemment observée. Du cytotrophoblaste récurrent intravillositaire est présent dans l'axe villositaire.

- Caryotype : généralement triploïde avec un caryotype 69 XXX, 69 XXY ou 69 XYY (Lawler et coll, 1991-Lage et coll, 1995-Berkowitz et coll, 1996). L'équipement chromosomique des embryons triploïdes comprend généralement deux lots de chromosomes d'origine paternelle et un lot d'origine maternelle (triploïdie diandrique); on retrouve le rôle des chromosomes paternels dans le développement hyperplasique du placenta (môle embryonnée); le fœtus comporte des anomalies (omphalocèle, syndactylies). Plus rarement on observe deux lots de chromosomes maternels (triploïdie digynique) avec arrêt précoce de l'embryogenèse en rapport avec un arrêt de développement précoce du placenta.

- Diagnostic différentiel : placenta de décès in utero :

- Soit celui de grossesse très précoce qui comporte une prolifération trophoblastique à distinguer de l'hyperplasie du trophoblaste de la mole hydatiforme.

- Soit celui de rétention intra-utérine plus ou moins prolongée avec hydrops villositaire à distinguer de la kystisation des moles complètes.

- L'étude immunohistochimique à l'aide d'anticorps anti-Phosphatase Alcaline placentaire permet d'objectiver de petits foyers marqués dans le placenta de décès in utero alors que ce marquage est plus diffus dans la mole partielle.

3. Mole invasive :

La mole invasive est observée dans les suites d'une mole hydatiforme complète ou partielle. Des villosités molaires sont dans ce cas observées dans le myomètre ou le ligament large.

- Macroscopie : De volumineuses villosités molaires sont visibles au sein du myomètre ou dans le ligament large.

- Microscopie optique : Les villosités molaires sont présentes au sein du myomètre le plus souvent dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins, au contact direct de l'endothélium vasculaire.

- Diagnostic différentiel : La présence de villosités molaires au sein du myomètre dans la lumière de vaisseaux permet d'éliminer la mole hydatiforme complète. Le placenta accreta ou percreta est caractérisé par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre.

4. Le Choriocarcinome gestationnel :

- Macroscopie : Tumeur est constituée de lésions nodulaires hémorragiques, à développement intra cavitaire et/ou intra mural, le centre de ces lésions est le plus souvent nécrotique. Les lésions sont mal limitées, aucune villosité n'est observée.

- Microscopie optique : Aucune villosité placentaire n'est observée au sein des différentes lésions (excepté l'exceptionnelle observation de choriocarcinome développé à partir d'un placenta normal). La lésion microscopique de base est constituée par des lacs sanguins bordés de syncytiotrophoblaste et plus en dehors de cytotrophoblaste associé à des cellules intermédiaires. La proportion de ces différents éléments: syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste et cellules intermédiaires est variable. Les anomalies cytonucléaires, les figures mitotiques typiques et atypiques sont fréquentes. Les caractères morphologiques et immunohistochimiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques.

- Caryotype : Parmi les caryotypes de choriocarcinomes étudiés en cytométrie en flux, 15 sont d'une façon prédominante diploïdes et ne sont pas nécessairement précédés par une gestation diploïde, un est tétraploïde, un est d'interprétation difficile (Wolf et coll, 1995). Dans une étude récente, un choriocarcinome diploïde a été précédé par une môle complète tétraploïde, tandis que trois autres cas ont été précédés par une môle partielle triploïde. On a prouvé l'origine androgénique de plusieurs choriocarcinomes précédés par une môle hydatiforme complète. Le choriocarcinome et la TTSI étant dans la plupart des études diploïde, l'analyse de ploïdie ne permet pas de distinguer les deux entités.

5. La tumeur trophoblastique du site d'implantation :

Il s'agit d'une tumeur rare du placenta qui envahi le myomètre et les vaisseaux utérins, composée principalement de cellules intermédiaires, ces éléments sont fréquemment HPLP positifs plus rarement, β HCG positifs. Cette tumeur est généralement bien limitée (Kurman, 1991).

- Macroscopie: Cette tumeur peut correspondre à un volumineux polype endocavitaire ou à une volumineuse tumeur nodulaire intra myométriale. Ces tumeurs ne comportent aucune fasciculation, elles sont de couleur blanchâtre ou jaunâtre. Ces tumeurs peuvent infiltrer le corps et le col utérin.

- Microscopie optique: Cette lésion est composée principalement de cellules intermédiaires le plus souvent mononuclées, de forme polyédriques, isolées ou en groupes au cytoplasme faiblement éosinophile, ces cellules infiltrer le myomètre et les vaisseaux utérins. Ces éléments possèdent les caractères immunohistochimiques des cellules intermédiaires. Des dépôts de substances fibrinoïde et une invasion de la paroi vasculaire, de la lumière vers la

périphérie des vaisseaux, sont observés. Les formes malignes de TTSI possèdent des critères cytologiques de malignité, associés à de la nécrose, et à une activité mitotique importante.

- Caryotype : De rares études concernent le caryotype de la TTSI. La plus part des TTSI étudiées en analyse cytogénétique conventionnelle ou par cytométrie en flux, sont diploïdes avec quelque cas tétraploïdes (Lage et coll, 1997). Dans l'étude de Wolf et coll, 1995: 10 cas sont diploïdes, et un seul cas est tétraploïde. Fisher et coll, 1989 en utilisant l'analyse RFLP (fragment length polymorphisms), montre que les TTSI apparues dans les suites d'une grossesse normale ont deux contributions, une maternelle et une paternelle, alors que le seul cas précédé par une mole hydatiforme complète a une origine androgénique et plus probablement dérive de la même grossesse que la môle. Ramadi en 1997, a cité 2 cas de TTSI: 1 cas avec une composition génomique diploïde et un autre tétraploïde. Par ailleurs, l'analyse d'ADN a été réalisée dans huit TTSI; dans sept cas l'histogramme de l'ADN montre une diploïdie. Récemment, Xue et coll, 2002 ont analysé la composition génétique de 2 cas de TTSI malignes avec métastases pulmonaires et ovariennes par la technique CGH (comparative genomic hybridization), les 2 cas sont diploïdes et ne montrent aucune modification du nombre de copies d'ADN

- Diagnostic différentiel :

- *Le choriocarcinome* : La TTSI est composé principalement de cellules intermédiaires. Le syncytiotrophoblaste est présent dans le choriocarcinome et la TTSI, mais les cellules qui composent la TTSI sont principalement HPL positives et plus rarement β HCG positives, contrairement au choriocarcinome dont les cellules sont surtout β HCG positives.

- *Site d'implantation exagéré* : Ce diagnostic peut être difficile sur un produit de curetage, et une surveillance clinique et biologique (β HCG) est nécessaire. Durant l'implantation, les cellules intermédiaires infiltrent le myomètre mais elles ne prolifèrent pas, l'activité mitotique appréciée à l'aide de l'anticorps Ki-67 est dans cas nulle ou très réduite ce qui permet de distinguer le site d'implantation hyperplasique de la tumeur du site d'implantation (Shih et Kurman, 1998).

- *Le nodule du site d'implantation* : (fig: 11, 12)

Il est observé sur des produits de curetage ou des pièces d'hystérectomie chez des patientes en période d'activité génitale. Cette découverte microscopique est le plus souvent fortuite chez des patientes sans antécédents particuliers ou ayant présenté une grossesse. Du point de vue microscopique, les nodules du site d'implantation sont de tailles réduites, éosinophiles, avec présence de cellules de type intermédiaire au sein d'un tissu conjonctif hyalinisé, les noyaux des cellules sont augmentés de volume, hyperchromatiques, les mitoses rares. Les cellules sont HPL positives et kératine positives.

ANNEXE 4 : RECHERCHE : essais cliniques actuellement ouverts sur la MTG

Essais cliniques actuellement répertoriés sur le site du NCI-NIH (29/01/2011)

1. Phase II Study of Second Curettage in Patients With Persistent, Low-Risk, Non-Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia. Phase: Phase II. Sponsor: NCI. Protocol IDs: GOG-0242, GOG-0242, NCT00521118
2. Cancer: Thriving and Surviving Online Workshop and Study for Cancer Survivors. Phase: Phase II. Type: Educational/Counseling/Training. Protocol IDs: SU-07292009-3460, VAR0044, NCT00962494
3. Research Study of Collection of Gynecological Tumor Specimens. Type: Tissue collection. Sponsor: NCI. Protocol IDs: GOG-0136, NCT00897442
4. Detection of Human Chorionic Gonadotropin by Interferometry in Gestational Trophoblastic Disease. Protocol IDs: 9461700666, NSC 94-2314-B-002-221, NCT00166790
5. Female Sexual Dysfunction Intervention. Type: Educational/Counseling/Training, Supportive care. Sponsor: NCI, Other. Protocol IDs: 2006-0340, NCT00614276
6. A Global Assessment of Medical, Emotional and Reproductive Concerns in Gestational Trophoblastic Disease Survivors. Type: Supportive care. Protocol IDs: 08-040, NCT00706875
7. Study of the Genetic and Epigenetic Causes of Recurrent Hydatidiform Moles. Protocol IDs: BCM Hydatidiform Mole H7345, NCT01008501
8. Female Cancer Patients' Preference For Sexual Health Interventions. Type: Natural history/Epidemiology. Protocol IDs: 10-034, NCT01084642
9. Clinical Database and Biobank of Patients With Gynecologic Neoplasms. Type: Natural history/Epidemiology, Tissue collection/Repository. Protocol IDs: GM2010-06-02, NCT01267851

ANNEXE 5 : RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE

- RÉFÉRENCES -

- Maladies trophoblastiques gestationnelles (môles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles) Diagnostic et prise en charge. Recommandations de bonne pratique Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français et la Société de Chirurgie Gynécologique et Pelvienne; label INCa-HAS avril 2010.
<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-rares>
- FIGO Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. Int J Gynecol Obstet 2002;77:285-287
- Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques Gestationnelles. Lyon
<http://www.mole-chorio.com>
- NCI-NIH PDQ® "Gestational Trophoblastic Tumors"
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gestationaltrophoblastic/healthprofessional>
- Protocole de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)
<http://sogc.org/guidelines/public/114F-CPG-Mai2002.pdf>
- Protocole du Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG-UK), Guideline N° 38, 02/2010 <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GT38ManagementGestational0210.pdf>
- International society for the study of trophoblastic disease (ISSTD) <http://www.isstd.org/>

- BIBLIOGRAPHIE -

- 1 - Arima T, Imamura T, Amada S, Tsuneyoshi M, Wake N. Genetic origin of malignant trophoblastic neoplasms. Cancer Genet Cytogenet. 1994;73:95-102.
- 2 - Azab M, Droz JP, Theodore C, et al.: Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination in the treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors. Cancer 64 (9): 1829-32, 1989.
- 3 - Bagshawe KD: High-risk metastatic trophoblastic disease. Obstet Gynecol Clin North Am 15 (3): 531-43, 1988.
- 4 - Bagshawe KD: Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. Cancer 38 (3): 1373-85, 1976.
- 5 - Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR: Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol 23 (1): 111-8, 1986.
- 6 - Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. New Engl J Med. 1996;335:1740-1747.

- 7 - Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR and Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43:81-6
- 8 - Bower M, Newlands ES, Holden L, et al.: EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 15 (7): 2636-43, 1997.
- 9 - Chen LP, Cai SM, Fan JX, et al.: PEBA regimen (cisplatin, etoposide, bleomycin, and adriamycin) in the treatment of drug-resistant choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 56 (2): 231-4, 1995.
- 10 - Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998;43:3-10
- 11 - Crawford RA, Newlands E, Rustin GJ, et al.: Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. *Br J Obstet Gynaecol* 104 (1): 105-9, 1997.
- 12 - Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:805-9; discussion 809-11
- 13 - Dubuc-Lissoir J, Sweizig S, Schlaerth JB, et al.: Metastatic gestational trophoblastic disease: a comparison of prognostic classification systems. *Gynecol Oncol* 45 (1): 40-5, 1992.
- 14 - Feilmate CM, Genest DR, Wise, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor : A 17-year Experience at the New England trophoblastic disease center. *Gynecol Oncol* 2001;82:415-419.
- 15 - Fisher RA, Newlands ES. Rapid diagnosis and classification of hydatiform moles with polymerase chains reaction. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:563-569.
- 16 - Gestational trophoblastic tumors. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 211-214.
- 17 - Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, et al.: Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 72 (3 Pt 1): 413-8, 1988.
- 18 - Homesley HD, Blessing JA, Schlaerth J, et al.: Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 39 (3): 305-8, 1990.
- 19 - Kim SJ, Bae SN, Kim JH, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high-risk GTT--25 years experiences of KRI-TRD. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60 Suppl 1:S85-96
- 20 - Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 1993;48:139-47

- 21 - Kurman JR, The morphology, biology, and pathology of intermediate trophoblast: a look back to the present. *Hum Pathol* 1991;22:847-855.
- 22 - Lage JM, Sheikh SS. Genetic aspects of gestational trophoblastic diseases: a general overview with emphasis on new approaches in determining genetic composition. *Gen Diagn Pathol* 143; 109-115, 1997.
- 23 - Lawler DL, Fisher RA, Dent J. A prospective study of complete and partial hydatiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 164 (5):1270-1277,1991.
- 24 - Lehman E, Gershenson DM, Burke TW, et al.: Salvage surgery for chemorefractory gestational trophoblastic disease. *J Clin Oncol* 12 (12): 2737-42, 1994.
- 25 - Lotz JP, André T, Donsimoni R, et al.: High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor-prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. *Cancer* 75 (3): 874-85, 1995.
- 26 - Lurain JR: Gestational trophoblastic tumors. *Semin Surg Oncol* 6 (6): 347-53, 1990.
- 27 - Mazur MT, Kurman RJ Gestational trophoblastic disease. In Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. New York Springer Verlag: 1049 –1093, 1994.
- 28 - Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, et al.: Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. *Cancer* 66 (5): 978-82, 1990.
- 29 - Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RH, et al.: Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol* 98 (6): 550-7, 1991.
- 30 - Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 43: 53-53, 1988.
- 31 - Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:460-4
- 32 - Piamsomboon S, Kudelka AP, Termrungruanglert W, et al.: Remission of refractory gestational trophoblastic disease in the brain with ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE): first report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 18 (6): 453-6, 1997.
- 33 - Remadi S , Lifschitz-Mercer B, Ben-Hur H, Dgani R, Czernobilsky B. Metastasizing placental site trophoblastic tumor: immunohistochemical and DNA analysis. 2 cas reports and a review of literature. *Arch Gynecol Obstet* (259): 97-103; 1997.
- 34 - Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR and Berkowitz RS. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000;45:692-700

- 35 - Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356:36-9
- 36 - Shih IeM, Kurman R. Placental site trophoblastic tumor- past as prologue. *Gynecol Oncol* 82, 413-414, 2001.
- 37 - Shih IeM, Kurman RJ. Ki-67 labelling index in differential diagnosis of exaggerated placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-cam antibodies. *Hum Pathol* 29: 27-33. 1998.
- 38 - Small W Jr, Lurain JR, Shetty RM, et al.: Gestational trophoblastic disease metastatic to the brain. *Radiology* 200 (1): 277-80, 1996.
- 39 - Soper JT, Evans AC, Clarke-Pearson DL, et al.: Alternating weekly chemotherapy with etoposide-methotrexate-dactinomycin/cyclophosphamide-vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 83 (1): 113-7, 1994.
- 40 - Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP and Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775-9
- 41 - Surwit EA, Childers JM: High-risk metastatic gestational trophoblastic disease. A new dose-intensive, multiagent chemotherapeutic regimen. *J Reprod Med* 36 (1): 45-8, 1991.
- 42 - Surwit EA: Management of high-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 32 (9): 657-62, 1987.
- 43 - Theodore C, Azab M, Droz JP, et al.: Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with chemotherapy combinations containing cisplatin and etoposide. *Cancer* 64 (9): 1824-8, 1989.
- 44 - Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE and Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:309-12
- 45 - Tumors of the placental trophoblast. In: Morrow CP, Curtin JP: *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998, pp 315-353.
- 46 - Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP and Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1999;73:345-7
- 47 - Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: A Review *Semin Oncol* (22) 2: 113-112; 1995.
- 48 - Wong LC, Choo YC, Ma HK: Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. *Cancer* 58 (1): 14-7, 1986.
- 49 - Xue WC, Guan XY, Shen DH, Khoo US, Cheung, AN. Malignant placental site trophoblastic tumor. A cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. *Cancer* (94) 8: 2289-2294, 2002.