



SEPTEMBRE 2010

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Maladies trophoblastiques gestationnelles

COLLECTION

Recommandations & référentiels

CANCERS RARES

MÔLES HYDATIFORMES

TUMEURS

TROPHOBLASTIQUES

GESTATIONNELLES

DIAGNOSTIC ET PRISE EN
CHARGE THÉRAPEUTIQUE

DESTINÉ À L'USAGE DES
PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Les maladies trophoblastiques gestationnelles regroupent :

- des entités bénignes appelées mûles hydatiformes, qui peuvent être des mûles complètes ou partielles ;
- des entités malignes appelées tumeurs trophoblastiques gestationnelles, qui incluent :
 - certaines mûles invasives ;
 - les choriocarcinomes ;
 - les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles sont des cancers rares. Leur incidence en France est estimée à 180 cas par an. Elles ont un fort potentiel métastatique et nécessitent un traitement précoce et adapté.

Ainsi la prise en charge de ces patientes doit se faire en lien avec un centre expert national ou régional labellisé. La liste de ces centres experts et de nombreuses informations sur la prise en charge des patients atteints de cancers rares sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer¹.

1. <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares>

L'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Le rapport intégral de ces recommandations est téléchargeable gratuitement sur le site de l'INCa (www.e-cancer.fr).

Ces recommandations professionnelles ont reçu le label conjoint HAS-INCa. Ce label signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par l'INCa et la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès des sociétés promotrices

Ce document doit être cité comme suit : © *Maladies trophoblastiques gestationnelles*, collection Recommandations et référentiels, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet www.e-cancer.fr ou auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : diffusion@institutcancer.fr.

Prise en charge de la môle hydatiforme

>>> DIAGNOSTIC D'UNE MÔLE HYDATIFORME

Le diagnostic est habituellement fait au premier trimestre de la grossesse. Des métrorragies inexplicables lors du premier trimestre de la grossesse doivent faire évoquer le diagnostic de môle hydatiforme.

Diagnostic radiologique et biologique

- Échographie pelvienne endovaginale au cours du premier trimestre de la grossesse.
- Dosage d'hCG totale sérique² devant toute suspicion échographique de môle hydatiforme.
- Dosage d'hCG non recommandé après un accouchement normal ou une interruption volontaire de grossesse.
- Doppler des artères utérines ou doppler couleur non recommandés.

Diagnostic histopathologique

Le diagnostic de môle hydatiforme est difficile dans sa présentation paucisymptomatique.

- Examen histologique de tous les produits de conception obtenus après évacuation (médicale ou chirurgicale) d'une grossesse arrêtée ou d'une fausse-couche spontanée quand il est possible.
- Relecture systématique des lames par un anatomopathologiste référent et utilisation de fiches standardisées.
- Si produit d'aspiration non disponible, dosage de l'hCG totale sérique à distance de la fin de la grossesse pour vérifier sa normalisation.

Bilan d'extension

Aucun bilan d'extension lors du diagnostic de môle hydatiforme.

2. Le dosage de l'hCG totale comprend le dosage de l'hCG dimérique et des chaînes β libres. Le dosage des chaînes β libres doit être réalisé par une technique référencée par l'AFSSAPS pour le suivi des maladies trophoblastiques.

>>> TRAITEMENT D'UNE MÔLE HYDATIFORME

Le traitement de référence des môles hydatiformes est l'évacuation utérine.

- Évacuation utérine par aspiration faite sous contrôle échographique pour assurer une évacuation utérine la plus complète possible et diminuer le risque de perforation.
- Évacuation utérine par curette mousse non recommandée.
- Prévoir une voie d'abord veineuse de bon calibre, des concentrés érythrocytaires, une laparotomie ou une cœlioscopie si utérus volumineux (atteignant l'ombilic).
- Pas d'intervention sur les kystes lutéiniques en l'absence de complication (rupture hémorragique, torsion).
- Injection d'immunoglobulines anti-D chez les femmes Rhésus négatif.

L'hystérectomie est évoquée et discutée en cas de môle avérée et si le projet parental est accompli, mais la réalisation d'une hystérectomie ne dispense pas de la surveillance ultérieure de l'hCG totale sérique. L'ovariectomie complémentaire n'est pas justifiée.

>>> SUIVI D'UNE MÔLE HYDATIFORME APRÈS ÉVACUATION

Surveillance échographique

- Échographie pelvienne endovaginale 15 jours après l'évacuation initiale (pour éliminer une rétention).
- Seconde évacuation si rétention avérée à l'échographie (diamètre antéropostérieur supérieur à 17 mm).
- Troisième aspiration non recommandée (risque augmenté de synéchies).
- Échographies pelviennes endovaginales supplémentaires si reprise des saignements et/ou évolution anormale de l'hCG.

Surveillance biologique

- Dosage hebdomadaire de l'hCG totale sérique jusqu'à négativation confirmée sur 3 dosages successifs³.
- Après négativation, dosage mensuel de l'hCG :
 - pendant 6 mois pour les môles hydatiformes complètes qui se négativent en moins de 8 semaines et pour les môles hydatiformes partielles ;
 - pendant 12 mois pour les môles hydatiformes complètes.
- Pas d'examen d'imagerie complémentaire si décroissance de l'hCG.

3. Dosages toujours réalisés par la même technique et si possible dans le même laboratoire et suivi de la régression du taux d'hCG sur une courbe semi-logarithmique.

Prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) peuvent être observées après n'importe quelle grossesse.

Le dosage de l'hCG totale sérique est recommandé pour rechercher une TTG :

- dans les suites d'une môle hydatiforme connue ;
- au décours d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- devant toute métrorragie persistant plus de 6 semaines ;
- devant toute patiente en âge de procréer présentant des métastases (pulmonaires, hépatiques, cérébrales, rénales ou vaginales) sans cancer primitif connu.

>>> DIAGNOSTIC D'UNE TUMEUR TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE

Le diagnostic de TTG repose sur le dosage de l'hCG totale sérique. Le diagnostic de TTG post-molaire est porté sur l'un des critères suivants⁴ :

- existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21) ;
- existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14) ;
- persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation ;
- diagnostic histologique de choriocarcinome.

4. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee: Int J Gynaecol Obstet. 2002. 77:285-7.

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile. Il est évoqué devant l'association :

- de métrorragies inexpliquées persistant au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- de métastases sans cancer primitif connu ;
- d'un taux élevé d'hCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse) ;
- d'un diagnostic histologique de choriocarcinome.

>>> BILAN D'EXTENSION

L'extension de la tumeur conditionne le pronostic.

- Bilan d'extension locorégionale
 - échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur ;
 - IRM pelvienne.
- Bilan d'extension à distance
 - scanner thoracique ;
 - radiographie pulmonaire complémentaire si le scanner thoracique révèle des métastases (pour établir le score FIGO 2000) ;
 - scanner abdominal ;
 - IRM cérébrale.

Classification pronostique FIGO 2000

Les indications thérapeutiques sont définies en fonction du score pronostique (niveau de risque) et sans tenir compte du stade anatomique.

- Tumeur à bas risque : score inférieur ou égal à 6 avec présence ou non de métastases.
 - Tumeur à haut risque : score supérieur ou égal à 7 avec présence ou non de métastases.
-

Tableau 1. Classification pronostique FIGO 2000

| Score ^{a, b} | 0 | 1 | 2 | 4 |
|---|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Âge (ans) | < 40 | ≥ 40 | | |
| Grossesse précédente | MH | avortement | grossesse à terme | |
| Intervalle ^c : grossesse précédente - début de CT (mois) | < 4 | 4 – 6 | 7 – 12 | ≥ 13 |
| hCG sérique (UI/L) | < 10 ³ | 10 ³ – < 10 ⁴ | 10 ⁴ – < 10 ⁵ | ≥ 10 ⁵ |
| Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus | | 3 – < 5 cm | ≥ 5 cm | |
| Site des métastases | poumon | rate, rein | tube digestif | cerveau foie |
| Nombre de métastases identifiées ^d | 0 | 1 – 4 | 5 – 8 | > 8 |
| Chimiothérapie antérieure | non | | Échec de MCT | Échec de PCT |
| Score total^b : ≤ 6 : Bas risque ; ≥ 7 : Haut risque | | | | |

MH : môle hydatiforme ; MCT : monochimiothérapie ;
PCT : polychimiothérapie.

a Les tumeurs du site d'implantation sont exclues de ce score.

b Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.

c L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.

d Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la TDM.

>>> TRAITEMENT DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES À BAS RISQUE

Le traitement repose sur une monochimiothérapie⁵, avec un taux de guérison proche de 100 %.

- Méthotrexate (MTX) : traitement de première ligne de référence.
- Actinomycine D en cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX.

En deuxième ligne, après échec du traitement avec le MTX :

- actinomycine D en monothérapie si le taux d'hCG totale sérique est inférieur ou égal à 500 UI/L au moment de la mise en route du traitement ;
- polychimiothérapie si le taux d'hCG totale sérique est supérieur à 500 UI/L.

Chirurgie non recommandée en première intention.

- Hystérectomie envisageable avant une éventuelle chimiothérapie en cas de TTG non métastatique après accomplissement du projet parental.
- Embolisation (si techniquement possible) ou hystérectomie d'hémostase en cas de complications hémorragiques graves.

5. Le nombre minimum de cycles est de trois. Si le taux d'hCG totale sérique se normalise en 1 cycle, la patiente aura 2 cycles de consolidation. Il n'y a pas de nombre maximal de cycles.

>>> TRAITEMENT DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES À HAUT RISQUE

Le traitement repose sur une polychimiothérapie⁶, avec un taux de guérison d'environ 80 %.

Deux types de protocoles sont utilisables en première intention :

- protocole à base de MTX (EMA-CO : étoposide, MTX, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) ;
- protocole à base de cisplatine (en cas de contre-indication au MTX).

Si métastases cérébrales d'emblée :

- protocole à base de MTX avec augmentation de la dose de MTX délivrée (EMA-CO fortes doses) associé à du MTX intrathécal ;
- pas d'irradiation cérébrale.

Après échec d'un protocole initial à base de cisplatine sans MTX :

- protocole à base de MTX à fortes doses (type EMA-CO).

Chirurgie non recommandée :

- chirurgie des métastases non indiquée, sauf cas exceptionnels ;
- chirurgie des nodules pulmonaires persistants non indiquée après négatification de l'hCG totale sérique.

>>> SUIVI DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES APRÈS TRAITEMENT

- Un dosage hebdomadaire de l'hCG totale sérique pendant 8 semaines ;
- puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
- puis tous les mois au-delà de la 16^{ème} semaine après traitement :
 - pendant 12 mois pour les TTG à bas risque ;
 - pendant 18 mois pour les TTG à haut risque.

6. La patiente devra recevoir 2 à 3 cycles supplémentaires (consolidation) après normalisation de l'hCG totale sérique. Le nombre maximal de cycles devra être modulé au cas par cas, en fonction du profil de toxicité.

>>> CONTRACEPTION ET MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE

Une contraception après évacuation d'une grossesse molaire est recommandée.

Après évacuation d'une môle, il n'y a pas de contre-indication avérée à la pose d'un dispositif intra-utérin, après s'être assuré de l'absence de rétention, de la bonne involution utérine et de l'absence des contre-indications habituelles.

>>> FERTILITÉ ET GROSSESSE APRÈS UNE MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE

Après une môle hydatiforme, une nouvelle grossesse est habituellement envisageable :

- après 6 mois de dosages négatifs de l'hCG totale sérique, en cas de môle hydatiforme partielle ou en cas de môle hydatiforme complète si négativation en 8 semaines ou moins ;
- après 12 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique pour les autres môles hydatiformes complètes.

Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable :

- après 12 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de TTG à bas risque ;
- après 18 mois de dosages négatifs d'hCG totale sérique, en cas de TTG à haut risque.

>>> TUMEURS TROPHOBLASTIQUES DU SITE D'IMPLANTATION PLACENTAIRE

Elles sont très rares, 5 à 10 cas par an en France.

L'hystérectomie totale est le traitement de référence des ces tumeurs.

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr

Réf. : PLACMTG10