

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 1 / 21

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES

FONCTION	IDENTITE	DATE	SIGNATURE
<u>Rédacteur :</u>	Jean Pierre BASUYAU - Biologiste (CHB)	31/01/05	
	Paule CHINET - Oncologue (CHB)	16/12/04	
	Frédérique FORESTIER - Chirurgien (CHB)	16/12/04	
	Ebticem LEMERCIER - Radiologue libéral attaché au CHU	30/12/04	
	Sophie PATRIER - Pathologiste (CH d'Elbeuf)	13/01/05	
<u>Vérificateur :</u>	Joëlle d' ANJOU - Responsable du Comité Gynécologique (CHB)	16/12/04	
<u>Approbateur :</u>	Marc BARON - Chirurgien gynécologue (CHU)	03/02/05	
	Benoît RESCH - Chirurgien gynécologue (CHU)	16/12/04	
	Cécile GUILLEMET - Oncologue (CHB)	16/12/04	

DESTINATAIRES :

Médecins et pharmaciens du CHB
Collège de gynécologie de Normandie
Chirurgiens et oncologues de la région
Réseau Onco-Normand

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 2 / 21

SOMMAIRE

1- Objet	p. 3
2- Domaine d'application	p. 3
3- Documents de référence	p. 3
4- Définitions et abréviations	p. 3
5- Responsabilités	p. 3
6- Développement du document	
6.1- Généralités cliniques	p. 4
6.2- Moyens diagnostiques	p. 5
6.3- Moyens thérapeutiques	p. 13
6.4- Indications thérapeutiques	p. 14
6.5- Surveillance	p. 15

7-Annexes

BIBLIOGRAPHIE
CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE OMS
SYSTEME DE COTATION WHO
SYSTEME DE COTATION OMS
STADE ANATOMIQUE ET SCORE FIGO
ARBRE DECISIONNEL

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 3 / 21

1- OBJET

Prise en charge des tumeurs trophoblastiques

2- DOMAINE D'APPLICATION

Prise en charge des tumeurs trophoblastiques (d'origine placentaire exclusivement)
Sont exclues de ce document les composantes choriocarcinomeuses des tumeurs notamment germinales.

3- DOCUMENTS DE REFERENCE

Les références qui ont permis l'élaboration du présent document sont présentés en annexes (page 16 ; Bibliographie)

4- DEFINITIONS/ABREVIATIONS

Les maladies gestationnelles trophoblastiques incluent les grossesses molaire complètes et partielles et les tumeurs trophoblastiques dont font partie la môle invasive, le choriocarcinome et la tumeur du site d'implantation placentaire.

Les tumeurs trophoblastiques sont un groupe hétérogène de tumeurs développées à partir des différents types de trophoblaste.

Elles ont un potentiel métastatique et peuvent évoluer défavorablement en l'absence de traitement.

Synonymes anciens : môle embryonnée : môle partielle

Abréviations:

HPL : Human placental lactogen

IR : Index de résistance

MC : Môle complète

PSTT : Placental site trophoblastic tumor

TDM : Tomodensitométrie

PDC : Prise de contraste

MP : Môle partielle

5- RESPONSABILITES : Le Comité Gynécologique du Centre Henri Becquerel, associé au réseau Onco-Normand et aux partenaires médicaux compétents dans ce domaine

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 4 / 21

6- DEVELOPPEMENT DE LA PROCEDURE

6-1: GENERALITES CLINIQUES

- **Incidence :**

Importantes variations géographiques

En moyenne une grossesse molaire (complète) pour 1000 grossesses

Taux multiplié par trois en Asie

Il faut attendre en France 800 môles complètes par an et 100 à 140 tumeurs gestationnelles trophoblastiques.

Risque de dégénérescence :

- 15 à 20 % pour les môles complètes

- 1,5 % pour les môles partielles

- le plus souvent dans les 6 mois après l'évacuation de la grossesse molaire

- **Clinique :**

Les signes classiques de la môle complète sont :

métrorragies ; utérus plus gros que le terme théorique ; anémie ; HTA gravidique précoce; parfois expulsion de vésicules molaire.

Dans les MC vues très tôt ou dans les MP, c'est souvent un tableau de fausse-couche précoce.

Le diagnostic de maladie gestationnelle trophoblastique doit être évoqué devant des métrorragies dans les 6 mois qui suivent une grossesse ou devant un tableau métastatique (signes neurologiques et pulmonaires) chez une femme en âge de procréer.

- **Les grossesses molaire, MC et MP :**

Mécanismes génétiques :

Les môles complètes sont diploïdes et d'origine androgénétique, sans tissus foetaux. Elles sont habituellement la conséquence de la duplication d'un spermatozoïde haploïde ayant fécondé un ovule « vide » (diandrie). Certaines môles complètes surviennent par dispermie : deux spermatozoïdes haploïdes fécondant un ovule vide.

Les môles partielles sont triploïdes et avec deux sets de gènes paternels haploïdes et un set de gènes maternels haploïdes. Elles proviennent le plus souvent de la fertilisation d'un ovule par deux spermatozoïdes, plus rarement par un spermatozoïde dupliqué. On observe des tissus foetaux et/ou des hématies nucléées.

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 5 / 21

6-2: MOYENS DIAGNOSTIQUES

Aspects anatomopathologiques, biologiques et d'imagerie : *la présentation sera anatomo-clinique et biologique, ces différents paramètres étant étroitement intriqués et nécessaires pour l'établissement des différentes catégories de processus lésionnels.*

A) ANATOMOPATHOLOGIE

I – Les môles

Tableau résumé des môles :

Caractéristiques	Môle partielle	Môle complète
Caryotype Fœtus Membranes, hématies nucléées	69,XXX ou 69, XXY souvent présent souvent présentes	46, XX ou 46, XY absent absentes
Œdème villositaire Prolifération trophoblastique	variable, focal focale, discrète à modérée	diffus diffuse, modérée à sévère
Cytométrie en flux	diploïde	triploïde
Immunohistochimie	Pas de marquage des cellules du stroma villositaire par kip2 p57	Marquage des cellules du stroma villositaire par kip2 p57

• **La môle complète** : Môle hydatiforme envahissant la plupart des villosités chorales, possédant un caryotype diploïde : villosités en général avasculaires, contenant des citernes caractérisées par un espace clair, volumineux, central, acellulaire, s'accompagnant d'un certain degré de prolifération trophoblastique sur la surface villositaire, de façon « hasardeuse » et circonférentielle.

La prolifération peut être minime ou focale (à cet effet, il est recommandé un bon échantillonnage de la pièce) ; il peut être retrouvé des atypies du trophoblaste avec hyperchromatisme, pléiomorphisme nucléaire mais il est inutile de recourir à un grade (ne changerait pas la prise en charge thérapeutique).

Occasionnellement, quelques villosités et quelques espaces vasculaires peuvent être retrouvés.

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 6 / 21

• **La môle partielle** : comporte deux sortes de villosités, certaines de taille normale, d'autres hydropiques avec prolifération focale trophoblastique : les citernes y sont moins prononcées ou plus focalisées typiquement. Les villosités choriales possèdent une allure plus festonnée qu'arrondie avec des pseudo-inclusions du trophoblaste ce qui est un bon signe de reconnaissance histologique de cette môle partielle.

• **La môle invasive** : tumeur trophoblastique la plus fréquente, 6 à 10 fois plus que le choriocarcinome.

C'est une môle hydatiforme, le plus souvent complète (plus rarement partielle) qui envahit le myomètre ou les vaisseaux, ou plus rarement des sites extra-utérins : poumons, vagin, vulve, ligament large, cerveau (par voie hématogène).

C'est une entité rarement diagnostiquée par l'anatomopathologiste.

Diagnostic :

L'examen anatomopathologique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic de môle invasive (ou pour traiter par chimiothérapie). Le diagnostic ne peut pas être fait sur le produit de curetage. L'évolution anormale des β hCG au cours de la surveillance après évacuation initiale de la môle est un élément suffisant pour le diagnostic (une rétention a été éliminée par une échographie).

L'évolution anormale des β hCG induit le diagnostic de tumeur trophoblastique.

Les trois critères d'évolution anormale des β hCG publiés en 2002 par le Comité Oncologie de la FIGO sont :

- la ré-ascension de 10% ou plus sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7, 14).

- la stagnation des β hCG sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7, 14, 21). Une stagnation est définie comme une variation de moins de 10% du taux de β hCG.

- la persistance de β hCG positifs 24 semaines après l'évacuation de la môle.

La distinction entre môle invasive et choriocarcinome ne change pas la prise en charge thérapeutique initiale.

Aspects macroscopiques :

Le diagnostic se fait rarement sur pièce d'hystérectomie puisqu'il n'y a pas d'indication à opérer ces patientes.

Il s'agit alors d'une lésion hémorragique s'étendant de la cavité utérine au myomètre. L'infiltration est variable, de superficielle à pan pariétale, pouvant entraîner une perforation.

Histologie :

Villosités môlares avec prolifération trophoblastique et atypies envahissant le myomètre et les vaisseaux.

Ce diagnostic peut être fait sur une métastase (par exemple : nodule pulmonaire).

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 7 / 21

Diagnostic différentiel :

Môle persistante : absence d'invasion

Placenta accreta : absence d'atypies ; villosités matures

Choriocarcinome : absence de villosités placentaires

Evolution : *bonne réponse à la chimiothérapie.*

II - Le choriocarcinome

Incidence : 1/20 000 à 40 000 grossesses.

Survient dans 50 % des cas après une grossesse à terme, 25 % après une grossesse molaire et 25 % après un autre événement.

Son incidence après une môle partielle ou complète est respectivement 100 et 1000 fois plus importante qu'après une grossesse normale.

Définition :

Tumeur maligne composée de larges nappes de trophoblaste biphasique, avec atypies marquées, sans villosités placentaires.

Aspects macroscopiques :

Masse utérine hémorragique, rouge foncé, irrégulière, nécrosée de taille variable.

Métastases bien circonscrites et hémorragiques.

Histologie :

Nappes et travées de cellules trophoblastiques, prolifération biphasique de syncytiotrophoblastes et trophoblastes intermédiaires accompagnés d'atypies et de mitoses.

Parfois, nécrose centrale hémorragique avec bordure de cellules tumorales.

Envahissement des tissus de voisinage ; vaisseaux +++

Absence de villosités

Aide au diagnostic : *caractères immunohistochimiques des constituants cellulaires du trophoblaste.*

Diagnostic différentiel :

Dans les curetages utérins : trophoblastes des grossesses précoces, tissu molaire persistant après môle hydatiforme, tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire, tumeur trophoblastique épithélioïde et carcinome indifférencié.

III - La tumeur du site d'implantation placentaire

Rare ; 100 cas publiés.

Pathogénie et histoire naturelle mal connues.

Fait suite à une grossesse normale dans 60% des cas ; une fausse couche ; grossesse molaire 12 % des cas.

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 8 / 21

Clinique :
Métrorragies

Biologie :
Augmentation des β hCG mais à des taux bien moindres que le choriocarcinome

Aspects macroscopiques :
Taille variable, nodule ou infiltration diffuse de l'utérus. Plus ou moins circonscrit
Blanc jaunâtre avec des zones hémorragiques.

Histologie :
Prolifération de cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire : nappes et travées de cellules de grande taille, avec atypies cyto-nucléaires. Quelques cellules multinuclées (syncytiotrophoblaste).

Invasion du myomètre : dissociation des faisceaux musculaires lisses. Dépôts de fibrine.
Invasion des vaisseaux

Immunohistochimie :
HPL +++
Cytokératine
 β hCG : faible marquage, focal
Mel-CAM à l'étude
Ki 67 (14 % ; permet le diagnostic différentiel avec le site placentaire exagéré)
Cytométrie en flux : diploïde le plus souvent

Diagnostic différentiel :
Site placentaire exagéré : souvent présence de villosités placentaires. Négativité du Ki 67
Nodule du site placentaire
Léiomyosarcome épithélioïde
Carcinome peu différencié

Evolution :
Le plus souvent, lésion limitée à l'utérus.
Bénigne malgré l'infiltration du myomètre mais possibilité de métastases 15 à 20 % (poumons, foie, vagin, tractus gastro-intestinal, pelvis, vessie cerveau et autres) et de récurrence locale.

Facteurs pronostiques : très discutés, seraient de mauvais pronostic,
le jeune âge, un intervalle de moins de deux ans entre la précédente grossesse et le début du traitement, un taux sérique élevé de β hCG
les critères anatomopathologiques suivants : index mitotique $>$ ou $=$ 5 mitoses HPF, cellules claires, nécrose

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 9 / 21

B) BIOLOGIE

I - L'hormone chorionique gonadotrope (hCG)

Nature

Cette glycoprotéine sécrétée par les cellules trophoblastiques dès la première semaine suivant la fécondation est un dimère très proche de LH, FSH et TSH ; elle est composée de deux sous-unités liées de façon non-covalente :

- Une chaîne α comprenant :
 - 92 acides aminés identiques à ceux des chaînes α de LH, FSH et TSH
 - deux chaînes glucidiques de nature assez proche,
- Une chaîne β présentant des différences au niveau des acides aminés.

Codage

Chaînes α et β sont codées par des gènes différents : un gène unique pour la chaîne α , 6 pour la chaîne β .

Les formes circulantes

L'expression de ces gènes conduit à la présence dans le sang de β -hCG complète et de chaînes libres α et β .

De plus, l'hCG dimérique peut présenter des formes moléculaires variables.

La demi-vie

Il existe une décroissance tri-exponentielle pour l'hCG dimérique pour une demi-vie apparente de 24 à 36 h.

Les techniques de dosage

Les techniques couramment utilisées dosent la molécule dimérique et l'hCG β -libre et fournissent ce que nous appellerons l'hCG.

Des techniques spécifiques, utilisant d'autres Ac monoclonaux, permettent le dosage de l'hCG α et de l'hCG β libres.

Le dosage de l'hCG α -libre est de peu d'intérêt, puisqu'elle est retrouvée chez de nombreux sujets sains (origine probablement hypophysaire).

Les valeurs usuelles

	HCG	hCG β-libre
Chez la femme non gravide	$< 5 \text{ UI.l}^{-1}$ $5 - 20 \text{ UI.l}^{-1}$: douteux	$< 0,1 \mu\text{g.l}^{-1}$
Pendant la grossesse	augmentation progressive avec un pic entre la 7 ^{ème} et la 11 ^{ème} semaine (95 ^{ème} perc. $< 175000 \text{ UI.l}^{-1}$)	augmentation progressive avec un pic vers la 9 ^{ème} semaine (95 ^{ème} percentile $< 70 \mu\text{g.l}^{-1}$)

hCG totale : des valeurs sériques faibles mais non nulles ($< 10 \text{ UI.l}^{-1}$) sont rencontrées chez 60% de sujets sains, surtout des femmes de plus de 45 ans.

hCG β libre : 70% des sujets normaux présentent des concentrations détectables, mais toujours très faibles ($< 0,1 \mu\text{g.l}^{-1}$), d'hCG β libre.

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 10 / 21

II – Apport de l’hCG dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques

Au moment du diagnostic

Le problème est d’aider au diagnostic différentiel entre môle, môle invasive et choriocarcinome. Le dosage d’hCG et de β -hCG libre apportent des informations capitales résumées dans le tableau I.

Suivi de la courbe

	hCG	β-hCG libre	Rapport β-libre / hCG
Sujets sains	$< 10 \text{ UI.l}^{-1}$	$< 0,1 \mu\text{g.l}^{-1}$	$< 0,5 \%$
Grossesse	95 ^{ème} perc : 175000	$< 70 \mu\text{g.l}^{-1}$	$< 1\%$ (0,5 % après S5)
Môle		100 – 1 000	1 – 5 %
Choriocarcinome		> 1000	$> 5 \%$

Tableau I – Apport des différentes formes d’ hCG au diagnostic.

Valeur pronostique de la concentration initiale

Smith DB a proposé un index pronostique intégrant 5 paramètres, dont la valeur initiale de l’hCG. Un chiffre $> 40\,000 \text{ UI.l}^{-1}$ est considéré comme de mauvais pronostic.

Pendant le traitement, point essentiel du diagnostic : le profil de la courbe semi-logarithmique :

L’évacuation d’une môle doit être surveillée biologiquement de la manière suivante :

- dosage toutes les semaines jusqu’à normalisation,
- puis tous les mois pendant un an.

La normalisation est obtenue en :

- 8 semaines chez 40% des patientes,
- 9 – 22 semaines chez 55% des patientes,
- plus de 22 semaines chez seulement 5% des patientes.

Toute rupture de pente doit faire soupçonner l’existence de tissu tumoral résiduel (rétention molaire, môle invasive ou choriocarcinome). L’analyse des courbes de décroissance permet le diagnostic de 90% des maladies persistantes.

Il faut signaler que, comme dans d’autres localisations (ovaire en particulier), la mise en place d’une chimiothérapie peut entraîner une augmentation (fugace) du marqueur par lyse tumorale massive.

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 11 / 21

C) IMAGERIE

L'imagerie, avec avant tout l'échographie, permet d'évoquer le diagnostic de maladies gestationnelles trophoblastiques. La TDM permet de réaliser le bilan d'extension des formes malignes. La place de l'IRM reste à définir.

I - Echographie pelvienne - Doppler

- par voie sus-pubienne et endovaginale
- réalisée en 1^{ère} intention
- permet d'évoquer le diagnostic de môle, le plus souvent au 1^{er} trimestre
- En cas de môle complète, elle visualise de multiples vésicules intra-cavitaires dont la taille augmente avec l'âge de la grossesse ; les vésicules mesurent de 1 à 30 mm ; si les vésicules sont de très petite taille, la môle peut apparaître sous la forme d'une masse hyperéchogène. La grossesse est non embryonnée.
- En cas de môle partielle, le fœtus est le plus souvent non viable. Le placenta est augmenté de taille, siège de lésions anéchogènes.
- L'invasion peut être suspectée en cas d'importante pénétration myométriale ou paramétriale. En cas de choriocarcinome, l'aspect est semblable à celui des môles invasives.

Le Doppler permet de visualiser l'hyper-vascularisation des tumeurs trophoblastiques et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des IR bas.

La surveillance sous traitement du Doppler révélerait une corrélation entre la normalisation des IR et pics systoliques et la normalisation des marqueurs biologiques (intérêt ?)

II - Thorax - radiographie standard - 2 incidences

- associé à l'échographie en première intention
- la radiographie standard est peu sensible et peu spécifique, et méconnaîtrait jusqu'à 40 % des lésions secondaires pulmonaires des tumeurs trophoblastiques, par rapport à la TDM.

III - IRM pelvienne

Même s'il existe un accord sur ses performances, elle n'est encore que *recommandée*.

Elle permet grâce à sa résolution en contraste d'affirmer le diagnostic d'invasion, et d'évaluer l'extension tumorale locale : paramètres, vagin, péritoine.

- La môle apparaît sous la forme d'une masse hétérogène en hyper-signal T2, intra-cavitaire, respectant la zone jonctionnelle.

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 12 / 21

- L'invasion est suspectée si :
 - o la zone jonctionnelle est interrompue.
 - o les limites masse-myomètre sont irrégulières, et il existe des anomalies de signal intra-myométriales.
 - o la masse présente des zones de nécrose et d'hémorragie rendant son signal variable en T2.
 - o l'hypervascularisation est visualisée dans la tumeur mais également dans le myomètre et les paramètres.
 - o lors de l'injection, les portions viables de la tumeur sont rehaussées. Il existe également des PDC anormales dans le myomètre
- Les PSTT apparaissent sous la forme d'une masse polypoïde intra-cavitaire ou intra-myométriale bien limitée, en iso-signal T1, en iso ou discret hyper-signal T2 par rapport au myomètre. Elle est en continuité avec la zone jonctionnelle qu'elle interrompt. La PDC est importante, plus marquée que dans le myomètre adjacent.
- Les choriocarcinomes :
 - o présentent des zones de nécrose et d'hémorragie extensives, rendant leur signal très hétérogène et variable tant en T1 que T2.
 - o leurs contours sont souvent nodulaires et bien définis par rapport aux môles invasives.
 - o leur réhaussement est beaucoup moins important que dans les môles invasives.

Le protocole d'examen est le même que dans l'évaluation des autres tumeurs malignes gynécologiques.

L'IRM peut également être proposée dans la surveillance sous traitement, sans que l'on dispose de données réelles consensuelles dans la littérature puisqu'une seule étude (Green CL) fait état de l'intérêt de ces examens de contrôle réalisés à 1 mois et 2 mois.

IV - TDM

Le bilan d'extension à la recherche de localisations secondaires est réalisé au mieux par un TDM thoraco-abdomino-pelvien et crânien.

En effet, quelque soit le statut pulmonaire, il peut exister des localisations secondaires hépatiques. A l'inverse, l'exploration encéphalique ne serait à réaliser qu'en cas de localisations secondaires pulmonaires (les localisations encéphaliques seraient toujours associées à des atteintes pulmonaires).

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 13 / 21

6-3: MOYENS THERAPEUTIQUES

A) CHIRURGIE

- Le curetage initial doit se faire sous contrôle échographique car le risque de rétention est élevé, justifiant un contrôle échographique systématique de la vacuité utérine 1 à 2 semaine(s) après le curetage.
- Evacuation médicamenteuse par mifépristone déconseillée.
- Chirurgie : hystérectomie totale ou chirurgie limitée. Elle peut être proposée chez la patiente de plus de 40 ans ne désirant plus d'enfant. Cette hystérectomie élimine le risque de rétention mais n'élimine pas le risque de tumeur trophoblastique. **Elle ne dispense donc pas de la surveillance hebdomadaire des β -hCG.**

B) CHIMIOTHERAPIE

- Chimiothérapie essentielle dans certaines indications
Principal traitement après le curetage évacuateur

1) Methotrexate

25mg/m² en IM deux fois par semaine jusqu'à 6 semaines après normalisation du taux de β -hCG

+/- Ac Folinique

ou (option) 50mg J1-J3-J5-J7 +/- Ac Folinique tous les 15 jours

2) Actinomycine D

1,25mg/m² IV tous les 15 jours (moins utilisé)

3) EMA/CO

Protocole composé de 2 cycles

Cycle 1 J1 **EMA** Actinomycine 0,5 mg IV

J1 VP 16 100mg/m² IV

J1 Méthotrexate 100mg/m² suivi de 200 mg/m² en IV sur 12 heures

J2 Actinomycine D 0,5 mg IV

J2 VP 16 100mg/m²

J2 Acide Folinique 15 mg IM 2 fois par jour 12 heures après la perfusion de Méthotrexate jusqu'à J5

Cycle 2 J8 **CO** Vincristine 1mg/m² (max 2 mg) IV

J8 Cyclophosphamide 600 mg/m² IV

Intervalle de 8 jours entre 2 cycles

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 14 / 21

4) EMA/PE

EMA J1 et J2

PE J8 VP 16 150 mg/m² IV

J8 CDDP 75 mg/m² IV

Remarques d'ordre "pratique" :

- Les kystes fonctionnels associés à la môle hydatiforme ne relèvent pas d'un traitement chirurgical sauf compliqués d'hémorragie ou de torsion car ils régressent spontanément avec la décroissance des β -hCG.
- Contraception orale : pour certains, à introduire d'emblée et maintenir pendant tout le suivi ; pour d'autres à débiter dès la négativation des β -hCG.

6-4: INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Môles complète et partielle : aspiration curetage ; puis surveillance de la courbe des β -hCG
 - évolution satisfaisante de la courbe : surveillance, fréquence des dosages (page 10)
 - évolution non satisfaisante de la courbe (page 6) :
augmentation des β -hCG sur trois dosages consécutifs à une semaine d'intervalle
ou stagnation des β -hCG sur quatre dosages consécutifs à une semaine d'intervalle
ou les β -hCG restent positifs 24 semaines après l'évacuation initiale
⇒ Indication d'une chimiothérapie par Méthotrexate

Dans les cas où le diagnostic de môle invasive est fait sur une pièce d'hystérectomie ou sur une résection de métastase, absence d'indication d'une chimiothérapie.

- Choriocarcinome ou môle invasive :
En fonction du score FIGO (page 20)
 - Score FIGO < ou = à 6 : Méthotrexate
 - Score FIGO > 6 : EMA-CO
Ou si résistance au traitement par Méthotrexate.

La chirurgie (hystérectomie) peut être proposée chez les femmes qui n'ont plus de désir de grossesse.

- Tumeur du site d'implantation placentaire :
Hystérectomie
Résection des métastases
Chimiothérapie discutée

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 15 / 21

Indications de la chimiothérapie

Après évacuation d'une môle :

- si stabilisation ou augmentation du taux de β -hCG
- si choriocarcinome
- si métastase(s)
- si taux supérieur à 20 000 UI/L plus de 4 semaines après l'évacuation initiale
- si persistance de β -hCG positifs 6 mois après l'évacuation initiale

Monochimiothérapie (MTX)

- si môle invasive
- si choriocarcinome de bon pronostic

Polychimiothérapie (EMA/CO)

- si choriocarcinome de mauvais pronostic (β -hCG supérieur à 100 000 UI/L, délai supérieur à 6 mois depuis la dernière grossesse, présence de métastases cérébrales, nombre de sites métastatiques supérieur à 8 et antécédent de chimiothérapie)
- si échappement au méthotrexate

Radiothérapie tout à fait exceptionnelle (association à chimiothérapie en cas de métastases cérébrales réagissant mal à la chimiothérapie seule)

6-5: SURVEILLANCE

CLINIQUE

BIOLOGIE Il semble raisonnable de coupler la surveillance biologique au suivi clinique.

IMAGERIE

Remarque : en cas de grossesse ultérieure

Le risque d'avoir une récurrence de grossesse molaire lors d'une grossesse suivante est multiplié par 10 (incidence de 1 à 2 %), justifiant une surveillance échographique précoce afin de diagnostiquer une grossesse normale.

Une nouvelle grossesse est possible 6 mois après la négativation des β -hCG et un an après l'arrêt de la chimiothérapie.

Trois mois après chaque nouvelle grossesse, toute femme ayant présenté une grossesse molaire doit avoir un dosage d' β -hCG.

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 16 / 21

7-ANNEXES

Bibliographie

- 1) Royal College of Obstetricians and gynaecologists
Gestational Trophoblastic Disease
Guideline No. 38 February 2004

- 2) Moore-Maxwell CA, Robboy SJ.
Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy.
Gynecol Oncol 2004;92:708-12

- 3) Azab MB, Pejovic MH, Theodore C, George M, Droz JP, Bellet D, Michel G, Amiel JL
Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors. A multivariate analysis.
Cancer 1988;62:585-92

- 4) Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Mathian B, Seckl AJ, Seckl MJ, Hajri T, Schott AM.
Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique
Mises à jour en gynécologie et obstétrique. 2003 Paris, Ed. VIGOT

- 5) Smith DB, Holden L, Newlands ES, Bagshawe KD.
Correlation between clinical staging (FIGO) and prognostic groups with gestational trophoblastic disease.
Br J Obstet Gynaecol 1993;100:157-60

- 6) FIGO Oncology Committee.
FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000.
Int J Gynecol Obstet 2002;77:285-7

- 7) Green CL, Angtuaco TL, Shah HR, Parmley TH.
Gestational trophoblastic disease: a spectrum of radiologic diagnosis
Radiographics 1996 Nov;16(6):1371-84.

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 17 / 21

Classification histologique des maladies gestationnelles trophoblastiques. OMS, 1983

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES

1 Hydatidiform Mole	9100/0
1.1 Complete	9100/0
1.2 Partial	9103/0
2 Invasive Hydatidiform Mole (chorioadenoma destruens)	9100/1
3 Choriocarcinoma	9100/3
4 Placental Site Trophoblastic Tumour	9100/3
5 Miscellaneous Trophoblastic Lesions	
5.1 Exaggerated placental site	79420
5.2 Placental site nodule and plaque	
6 Unclassified Trophoblastic Lesions	

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 18 / 21

Système de cotation WHO

FACTEURS PRONOSTIQUES	SCORE
AGE	
< 39 ans	0
> 39 ans	1
ATCD GROSSESSE	
MOLE HYDATIFORME	0
AVORTEMENT	1
A TERME	2
INTERVALLE ENTRE FIN DE GROSSESSE ET DEBUT DE CHIMIOTHERAPIE	
< 4 mois	0
4 à 6 mois	1
7 à 12 mois	2
> 12 mois	4
HCG	
< 1000	0
1 000 à 10 000	1
10 000 à 100 000	2
> 100 000	4
GROUPE ABO (F X H)	
O X A OU A X O	1
B OU AB	2
TUMEUR LA PLUS GRANDE Y COMPRIS UTERUS	
3 A 5 CM	1
> 5 CM	2
SIEGE DES METASTASES	
RATE, REIN	1
FOIE OU TUBE DIGESTIF	2
CERVEAU	4
NOMBRE DE METASTASES	
1 à 4	1
4 à 8	2
> 8	4
CHIMIOTHERAPIE ANTERIEURE	
MONOTHERAPIE	2
POLYCHIMIOTHERAPIE	4

	PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
	Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
	Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 19 / 21

Système de cotation OMS

	0	1	2	4
Age	≤ 39	> 39		
Grossesse précédente	Môle hydatiforme	Avortement	Grossesse à terme	
Mois d'intervalle depuis la grossesse de référence	4	4-6	7-12	>12
Prétraitement par hCG (UI/mL)	< 10 ³	10 ³ - 10 ⁴	10 ⁴ -10 ⁵	10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus		3-4 cm	5 cm	
Site des métastases		rate, rein	tube digestif	cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées		1-4	4-8	8
Chimiothérapie antérieure			médicament unique	deux médicaments ou plus

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES		
Comité Gynécologique Réseau Onco-Normand		
Date : 03/02/2005	Annexes : 5	Page : 20 / 21

Stade anatomique FIGO 2000

Stade I	Maladie limitée à l'utérus
Stade II	MTG* étendue en dehors de l'utérus, mais limitée aux structures génitales (annexes, vagin, ligament large)
Stade III	MTG étendue aux poumons avec ou sans atteinte connue du tractus génital
Stade IV	Tout autre site métastatique
* MTG = Maladie Trophoblatique Gestationnelle	

Score FIGO 2000

Variables pronostiques	0	1	2	4
Âge	< 40 ans	> ou = 40ans		
Grossesse précédente	Môle	Avortement	Grossesse à terme	
Nombre de mois depuis la grossesse précédente	< 4	4 - < 7	7 - < 13	>ou = 13
hCG plasmatiques avant traitement (en UI/ml)	< 10 ³	10 ³ - < 10 ⁴	10 ⁴ - < 10 ⁵	>ou = 10 ⁵
Plus grande taille tumorale (dont utérus)		3 - < 5 cm	>ou = 5 cm	
Site(s) métastatique(s)	Poumon	Rate Rein	Gastro-intestinal	Cerveau Foie
Nombre de métastases	0	1 - 4	5 - 8	>8
Echec d'une chimiothérapie préalable			Monochimio	Polychimio

PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES

Comité Gynécologique
Réseau Onco-Normand

Date : 03/02/2005

Annexes : 5

Page : 21 / 21

