

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXVII
publié le 27.11.2003**



*VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2003*

Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique

F. GOLFIER¹, D. RAUDRANT¹, L. FRAPPART²,
J.-P. GUASTALLA³, V. TRILLET-LENOIR⁴, B. MATHIAN⁵,
M.J. SECKL⁶, T. HAJRI¹, A.M. SCHOTT⁷
(Lyon)

INTRODUCTION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MT) comprennent un large spectre de pathologies allant des lésions précancéreuses bénignes, môle hydatiforme partielle et complète (respectivement MP et MC), aux lésions malignes, môles invasives, choriocarcinomes et tumeurs du site d'implantation (1).

Les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles sont globalement dénommées tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TT). Pendant la grossesse, le trophoblaste normal envahit l'endomètre et les vaisseaux utérins pour former une zone d'échange

1. Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques – Hôtel-Dieu – 69002 LYON.
2. Service d'Anatomie Pathologique – Bât 10 – Hôpital Édouard Herriot – 69003 LYON.
3. Service d'Oncologie Médicale – Centre Léon Bérard – 28 rue Laënnec – 69008 LYON.
4. Service d'Oncologie Médicale – Centre Hospitalier Lyon Sud – 69495 PIERRE-BÉNITE.
5. Unité d'Hormonologie – Centre Hospitalier Lyon Sud – 69495 PIERRE-BÉNITE.
6. Gestational Trophoblastic Disease Unit – Charing Cross Hospital – Campus of Imperial College – Fulham Palace Rd – London W6 8RF, UK.
7. Département d'Information Médicale en Cancérologie – 162 avenue Lacassagne – 69003 LYON.

entre le sang maternel et le sang fœtal : c'est le placenta. Dans les TT, les mécanismes régulant cette prolifération et cette invasion du trophoblaste sont défectueux. Les tumeurs qui en résultent sont en général richement vascularisées et peuvent disséminer rapidement des métastases à l'ensemble de l'organisme. Ceci peut entraîner à court terme le décès par extension tumorale majeure ou par hémorragie massive. De ce fait, la reconnaissance rapide de la transformation maligne est fondamentale pour instaurer une chimiothérapie, efficace pour presque toutes les patientes. Heureusement, l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est produite par toutes les formes de MT et la surveillance régulière de cette hormone permet d'identifier rapidement une évolution anormale après môle partielle ou complète.

L'incidence de la MC est de une pour 1000 grossesses et de la MP de trois pour 1000 grossesses dans les pays occidentaux (2). Seules 16 % des MC et 0,5 % des MP présenteront une transformation maligne justifiant une chimiothérapie.

I. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

1. Introduction

Les MT correspondent à un ensemble de lésions placentaires caractérisées par une prolifération et une maturation anormale du trophoblaste et aux cancers dérivés du trophoblaste.

2. Classification des maladies trophoblastiques gestationnelles (OMS, 1983) (1)

La classification OMS des maladies trophoblastiques est en cours de révision et devrait être publiée prochainement. Jusque-là, c'est la classification de 1983 (1) qui fait référence :

- 2.1 La môle hydatiforme
 - complète
 - partielle
- 2.2 La môle invasive
- 2.3 Le choriocarcinome
- 2.4 La tumeur trophoblastique du site d'implantation
- 2.5 Tumeurs trophoblastiques diverses

- Site d'implantation hyperplasique
- Nodule du site d'implantation

2.1. La môle hydatiforme

La môle hydatiforme complète ou partielle est caractérisée par des villosités de très grande taille comportant un œdème central, une hyperplasie variable du trophoblaste périvillositaire.

Caractères anatomopathologiques

• Môle hydatiforme complète

Macroscopie

Le matériel obtenu dans le cadre d'une MC est abondant (au moins 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 (Fig. 1)

Figure 1

Môle hydatiforme complète : microscopie optique



Villosités volumineuses, hydropiques, avasculaires entourées d'îlots trophoblastiques matures hypertrophiques. Des vaisseaux sont parfois visibles dans les segments rétrécis de ces villosités mais ils ne contiennent pas d'hématies nucléées. Amas cellulaires faits de cytotrophoblaste, syncytiotrophoblaste et de cellules intermédiaires.

Il existe un hydrops de l'ensemble des villosités avec phénomènes de kystisation et hyperplasie du trophoblaste périvillositaire 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 nucléées sont parfois observés dans les segments villositaires non ou peu œdémateux.

Caryotype

Le caryotype est 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 (3-5).

• **Môle hydatiforme partielle**

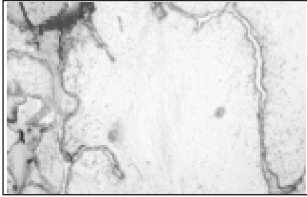
Macroscopie

Le matériel est généralement moins abondant que dans la MC avec un mélange de villosités molaires et non molaires. 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 (Fig. 2)

Figure 2

Môle hydatiforme partielle : microscopie optique



Villosités typiques d'une triploïdie : nombreuses invaginations trophoblastiques avec micro kystiques dans un chorion œdémateux.

Il existe un mélange de villosités molaires et non molaires 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 intra-villositaire est présent dans l'axe villositaire.

Caryotype

La MP est généralement triploïde avec un caryotype 69 XXX, 69 XXY ou 69 XYY (3-5).

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 : le 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 môle hydatiforme.

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

2.2 La môle invasive

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

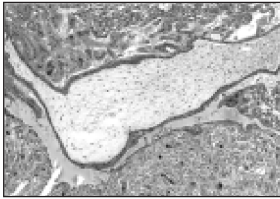
Macroscopie

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

Microscopie optique (Fig. 3)

Figure 3

Môle hydatiforme invasive : microscopie optique



Môle invasive avec, au sein du myomètre, des villosités molaires dans la lumière de vaisseaux utérins au contact direct de l'endothélium vasculaire.

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.

Corrélations anatomo-cliniques

Un taux élevé de β -hCG est en faveur d'une maladie trophoblastique persistante.

Diagnostic différentiel

La môle invasive doit être distinguée de la môle complète et du placenta accreta ou percreta. La présence de villosités molaires au sein du myomètre dans la lumière de vaisseaux permet d'éliminer la môle hydatiforme complète. Le placenta accreta ou percreta est caractérisé par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre.

2.3 Le choriocarcinome gestationnel

Il s'agit d'une tumeur agressive, correspondante à une allogreffe tumorale chez la mère, cette tumeur dérivée de cellules fœtales.

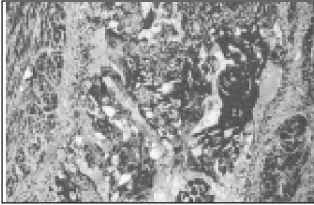
Macroscopie

Au point de vue macroscopique, cette tumeur est constituée de lésions nodulaires hémorragiques, à développement intracavitaire et/ou intramural ; le centre de ces lésions est le plus souvent nécrotique. Les lésions sont mal limitées, aucune villosité n'est observée.

Microscopie optique (Fig. 4)

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,

Figure 4 Choriocarcinome : microscopie optique



Présence au sein du myomètre d'espaces lacunaires bordés de syncytiotrophoblaste, plus en dehors de cytotrophoblaste et de cellules intermédiaires ; ces éléments comportant des anomalies cytonucléaires marquées.

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 immuno-histochimiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques.

Diagnostic différentiel

Tableau

Caractères immuno-histochimiques des constituants cellulaires du trophoblaste

	Syncytiotrophoblaste	Cytotrophoblaste	Cellule intermédiaire
β hCG	+++	-	+
hLP	+	-	+++
Kératine	+++	+++	+++

La présence de villosités placentaires permet dans la grande majorité des cas d'éliminer un choriocarcinome.

La présence de trophoblaste dans un produit de curetage dépourvu de villosités placentaires peut parfois poser problème, nécessitant un bilan et une surveillance clinico-biologique précise.

Évolution anatomopathologique

Le choriocarcinome se développe le plus souvent à la suite d'une grossesse ou d'une maladie gestationnelle. Il dissémine par voie hémotogène avec métastases pulmonaires et cérébrales. Actuellement, les traitements modernes, en particulier la chimiothérapie, ont permis d'améliorer de façon très nette la survie de ces patientes.

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 (6).

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.

2.4 La tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI)

Il s'agit d'une tumeur rare du placenta qui envahit le myomètre et les vaisseaux utérins, composée principalement de cellules intermédiaires ; ces éléments sont fréquemment HLP positifs plus rarement, β -hCG positifs. Cette tumeur est généralement bien limitée (7).

Macroscopie

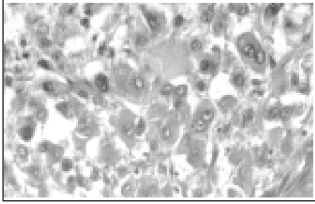
Cette tumeur peut correspondre à un volumineux polype endocavitaire ou à une volumineuse tumeur nodulaire intra-myométriale. Ces tumeurs ne comportent aucune fasciculation, elles sont de couleur blanchâtre ou jaunâtre. Ces tumeurs peuvent infiltrer le corps et le col utérin.

Microscopie optique (Fig. 5)

Cette lésion est composée principalement de cellules intermédiaires, le plus souvent mononucléées, de forme polyédrique, isolées ou en groupes, au cytoplasme faiblement éosinophile ; ces cellules infiltrent le myomètre et les vaisseaux utérins. Ces éléments possèdent les caractères immuno-histochimiques 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.

Figure 5 Tumeur trophoblastique de site d'implantation : microscopie optique



Le muscle utérin est infiltré principalement par des cellules trophoblastiques intermédiaires associées à quelques éléments syncytiotrophoblastiques.

Caryotype

De rares études concernent le caryotype de la TTSI. La plupart des TTSI étudiées en analyse cytogénétique conventionnelle ou par cytométrie en flux sont diploïdes avec quelques cas tétraploïdes (8). Dans l'étude de Wolf et coll. (6), 10 cas sont diploïdes, et un seul cas est tétraploïde.

Fisher et coll. (9), 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 môle hydatiforme complète a une origine androgénique et plus probablement dérive de la même grossesse que la môle.

Remadi en 1997 (10) 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. (11) 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 composée 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 ce cas nulle ou très réduite, ce qui permet de distinguer le site d'implantation hyperplasique de la tumeur du site d'implantation (12).

- Le nodule du site d'implantation

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 taille réduite, 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 HLP positives et kératine positives.

Évolution de la TTSI et facteurs pronostiques

La plupart des patientes présentant des TTSI sont traitées par hystérectomie simple. Le taux de récurrence varie entre 10-20 % dans l'étude de Mazur et coll. (13) et 45 % dans l'étude de Feltmate et coll. (14).

Plusieurs facteurs pronostiques ont été étudiés (15) :

- Dans l'étude de Feltmate et coll. (14), l'index mitotique est un important facteur prédictif en ce qui concerne l'agressivité de tumeur (risque de récurrence élevé). Toutes les tumeurs qui développent une métastase ont un index mitotique supérieur à 5 mitoses/10 champs au fort grossissement.

- Pour Newland et coll. (16), un facteur pronostique significatif en ce qui concerne l'agressivité tumorale est constitué par l'intervalle entre la grossesse précédente et le début du traitement. Dans cette étude, les 12 patientes avec un intervalle de plus de 2 ans survivent, par contre 4 des 5 patientes avec un intervalle de moins de 2 ans sont décédées de leur maladie.

- Les taux sériques de β -hCG chez une patiente porteuse de TTSI ne constituent pas un facteur prédictif, même s'ils sont utiles pour le suivi de cette affection.

- La chimiothérapie préopératoire peut être considérée comme facteur prédictif de l'agressivité tumorale. Les patientes porteuses de TTSI qui ont reçu une chimiothérapie immédiatement après l'hystérectomie ont un moindre risque de récurrence. La chimiothérapie pré-

opératoire peut jouer un rôle dans la prévention de la récurrence et de métastases tardives.

II. GÉNÉTIQUE DES MP ET DES MC

Les MP sont génétiquement triploïdes avec deux jeux de chromosomes paternels et un seul jeu maternel (17). Il est à noter que 20 % des fausses couches spontanées ont des chromosomes triploïdes mais qu'une MP ne se développe qu'en cas de ratio chromosomique paternel sur maternel de 2:1. Ceci distingue les MP des avortements hydropiques non molaire où le ratio est généralement de 2 jeux maternels pour un jeu paternel (17-19). Les MC comprennent seulement des gènes paternels car un seul spermatozoïde, habituellement, féconde un ovocyte qui a perdu son jeu chromosomique 23X avec duplication de ce jeu paternel (20-22). Dans 25 % des MC cependant, deux spermatozoïdes peuvent fertiliser un ovocyte en donnant une formule 46XX ou 46XY d'origine paternelle exclusive aussi (9, 23). Rarement, une MC peut découler de la fécondation d'un ovocyte qui a conservé son ADN maternel (24).

III. SURVEILLANCE DES hCG DANS LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

Toutes les maladies trophoblastiques gestationnelles sécrètent de l'hCG, faisant de ce test un marqueur très sensible pour surveiller l'évolution de la maladie. Dans la majorité des cas, après évacuation d'une môle, l'hCG se négative. Mais, dans quelques cas, une maladie gestationnelle trophoblastique persistante, également appelée TT, peut se développer et nécessiter une chimiothérapie complémentaire. L'apparition d'une TT peut être détectée par une stagnation ou une ascension du taux sérique ou urinaire des hCG.

Au Royaume-Uni, les patientes atteintes de môles sont enregistrées dans le fichier central des maladies trophoblastiques et doivent régulièrement envoyer des échantillons de sang et d'urine pour dosage des hCG. Cette organisation est centralisée sur trois sites : à Londres au *Charing Cross Hospital*, à Sheffield au *Weston Park Hospital* et à Dundee.

Pour toutes les môles suivies au Charing Cross Hospital, on demande aux patientes d'envoyer un échantillon de sang et d'urine tous les 15 jours jusqu'à ce que les taux sériques soient normaux (< 5 UI/l), puis un échantillon d'urine tous les mois ensuite. Si le taux d'hCG se négative en moins de 56 jours, le suivi est limité à 6 mois depuis l'évacuation et elles peuvent ensuite tenter une nouvelle grossesse. Cependant, si les hCG mettent plus que 56 jours pour se normaliser, le suivi est prolongé pendant deux ans avec des échantillons d'urine demandés tous les trois mois pendant la deuxième année de suivi. On conseille à ce groupe de patientes d'attendre que les valeurs d'hCG soient normales pendant au moins six mois avant d'envisager une nouvelle grossesse.

Si on constate une stagnation ou une augmentation des hCG après évacuation, une deuxième aspiration peut être proposée pourvu qu'il existe une rétention manifeste au sein de la cavité utérine. Idéalement, l'évacuation devrait être effectuée sous contrôle échographique après discussion avec le centre des maladies trophoblastiques.

Par contre, si les hCG stagnent ou ré-ascensionnent après une deuxième aspiration, les patientes sont hospitalisées dans l'un des deux centres habilités pour les chimiothérapies au Royaume-Uni, soit au *Weston Park Hospital* à Sheffield, soit au *Charing Cross Hospital* à Londres. Le développement de protocoles de chimiothérapie efficaces pour les TT permet d'obtenir actuellement des taux de guérison extrêmement élevés. Ainsi, pratiquement toutes les patientes présentant une TT dans les suites d'une MC ou d'une MP peuvent s'attendre à être guéries. Ce résultat est largement dû au suivi centralisé et à la surveillance rapprochée des hCG des patientes présentant une MC ou une MP, qui permettent la détection précoce d'une évolution maligne, réduisant ainsi le risque d'extension métastatique majeure et d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital. Une fois traitées, on conseille à ces patientes d'attendre un an avant d'envisager une nouvelle grossesse.

Nécessité de surveiller les hCG après môle partielle : la nécessité d'une surveillance aussi rigoureuse des MP que des MC a longuement été débattue. Certains arguaient que seules les MC, et non les MP, pouvaient se transformer en choriocarcinome alors que Bagshawe et al., dans une série ancienne, retrouvaient que 15 % des MC et 0,5 % des MP pouvaient développer une lésion maligne nécessitant une chimiothérapie (25). En fait, c'est Bagshawe et al. qui ont suggéré que les MP pouvaient devenir des choriocarcinomes même si la preuve formelle manquait. En clair, si les MP peuvent se transfor-

mer en choriocarcinome, il est essentiel de les détecter précocement pour éviter des complications très graves mettant en jeu le pronostic vital chez des femmes en âge de procréer.

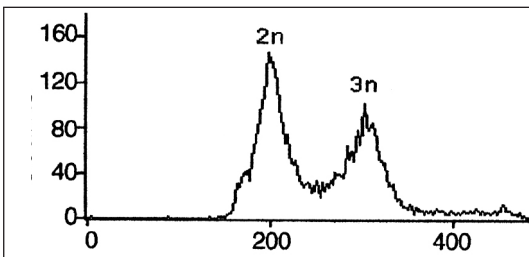
Les preuves de la transformation en choriocarcinome des môles partielles : trois mille patientes du *Charing Cross Hospital* ayant présenté une MP entre 1980 et 2000 ont été analysées. Quinze de ces patientes ont par la suite développé une TT nécessitant une chimiothérapie. Cinq de ces 15 patientes ont présenté un choriocarcinome histologiquement prouvé. Le diagnostic initial de MP a été vérifié dans notre centre à la fois en cytométrie de flux pour évaluer la ploïdie et en relecture anatomo-pathologique (26). Dans trois cas, la quantité de matériel était suffisante pour réaliser une analyse génétique et ce sont ces trois cas que nous discutons plus en détail.

Pour la première de ces trois patientes à développer un choriocarcinome dans les suites de sa MP, le diagnostic initial de MP n'a pas été enregistré dans la base de données des maladies trophoblastiques gestationnelles et le diagnostic de choriocarcinome secondaire a donc été retardé. Cette femme de 27 ans se présente chez son gynécologue habituel avec des saignements vaginaux à 7 SA. Son taux d'hCG est à 35 600 UI/l et l'échographie montre un sac sans fœtus vivant. Comme elle continue à saigner, elle est hospitalisée pour l'aspiration d'une rétention. L'anatomopathologiste local conclut soit à un avortement hydrique soit à une MP. De façon notable, l'histologie n'est pas envoyée pour relecture et la patiente n'est pas enregistrée pour son suivi des hCG. Après son départ de l'hôpital, la patiente débute sa contraception orale mais continue à présenter des saignements vaginaux irréguliers. Elle est ré-hospitalisée 7 mois plus tard pour de nouveaux saignements faisant suite à 45 jours d'aménorrhée. Son échographie montre une zone d'échogénicité mixte et une deuxième aspiration est réalisée, dont l'anatomopathologie est considérée comme non interprétable. Elle continue à saigner et une troisième puis une quatrième aspiration sont réalisées, les deux montrant une hyperplasie trophoblastique. Son taux d'hCG monte à 63 000 UI/l avant la quatrième aspiration et elle est enfin enregistrée au *Charing Cross*. Avant son transfert au *Charing Cross*, elle développe un ventre chirurgical avec hémopéritoine en rapport avec une perforation utérine. Une hystérectomie en urgence est nécessaire avec excision de tissus tumoraux sur la vessie et sur la paroi pelvienne. Elle est transférée au *Charing Cross* et son bilan d'extension montre des métastases pulmonaires sans atteinte cérébrale. Elle est traitée par EMA/CO et chimio-prophylaxie intrathécale par méthotrexate (27). L'anatomopathologie de l'aspiration initiale a été revue et le diagnostic de MP retenu, ce qui a été confirmé par la

triploïdie observée en cytométrie de flux (Figure 6). L'anatomo-pathologie des trois aspirations ultérieures a montré un choriocarcinome confirmé sur la pièce d'hystérectomie. Pour confirmer que le choriocarcinome provenait de la MP et non d'une grossesse intercurrente, de l'ADN a été extrait de la MP, du choriocarcinome et du sang de la patiente et de son partenaire. Une série de polymorphismes satellites ont été examinés. La MP et le choriocarcinome présentaient des empreintes identiques avec trois allèles (2 paternels et un maternel) pour chaque polymorphisme microsatellite examiné. Ce résultat apporte la preuve intangible qu'une MP peut se transformer en choriocarcinome.

Pour établir si la transformation d'une MP en choriocarcinome est un événement inhabituel, nous avons examiné deux autres patientes de la série du *Charing Cross* (26). Ces deux patientes s'étaient présentées au premier trimestre avec des saignements vaginaux et une échographie évocatrice d'une grossesse molaire. Après une aspiration, l'anatomo-pathologie identifie une MP vérifiée par cytométrie de flux et la patiente est enregistrée pour le suivi de ses hCG. Les deux patientes présentent dans les mois suivants des saignements vaginaux et toutes les deux ont une aspiration itérative. Leur anatomo-pathologie suite à cette deuxième aspiration montre un choriocarcinome et le bilan d'extension ne montre pas de métastases. Les patientes sont traitées au *Charing Cross Hospital* par chimiothérapie et sont toujours en rémission. L'analyse génétique a montré une triploïdie dans les deux cas (2 allèles paternels et un allèle maternel) à la fois dans la MP et

Figure 6
Analyse en cytométrie de flux (patiente 1)



Tissu maternel diploïde (2n) et tissu de la MP triploïde (3n). Une tranche de section de 30mm d'épaisseur du bloc de paraffine a été dissoute dans deux bains de xylène puis réhydratée par lavages séquentiels avec de l'éthanol à dilution

croissante. Les tissus étaient ensuite digérés dans une solution de pepsine (pepsine à 0,5 %, Sigma, 0,9 % NaCl, pH 1,5) and 10^6 cellules marquées avec de l'iodure de propidium (Sigma). L'analyse en cytométrie de flux a été faite en mode pulsé en collectant la fluorescence au-delà de 620 nm.

dans le choriocarcinome. De façon essentielle, les polymorphismes étaient identiques dans la MP et le choriocarcinome. Au total, les résultats trouvés chez la première patiente n'étaient pas isolés. Globalement, ces données prouvent qu'une MP peut se transformer en choriocarcinome.

Bien que les MP aient tendance à avoir un comportement plus bénin que les MC avec seulement 0,5 % de MP nécessitant une chimiothérapie, ces résultats montrent clairement que toutes les MP nécessitent un suivi des hCG pour éviter des complications inutiles voire des décès. En effet, chez la patiente qui n'a pas été enregistrée pour son suivi des hCG, une hystérectomie en urgence a été nécessaire du fait d'une rupture utérine. Par comparaison, chez les deux patientes dont les hCG étaient suivis, le diagnostic de choriocarcinome a été fait rapidement et le traitement adapté instauré avec résolution de leur maladie sans séquelle à long terme. De plus, parmi les MP qui donneront une TT, un tiers se transformeront en choriocarcinome plutôt qu'en môle invasive (il est également possible qu'une MP se transforme en tumeur du site d'implantation bien que ceci ne soit pas actuellement prouvé). Au total, il reste essentiel que les hCG de toutes les patientes présentant une MP soient surveillées et, s'il existe un doute diagnostique, que l'anatomopathologie soit relue par un référent. D'autres informations à propos des maladies trophoblastiques gestationnelles et de leur prise en charge peut être obtenue sur www.hmole-chorio.org.uk.

En pratique : toutes les môles partielles nécessitent un suivi des hCG pour éviter des complications inutiles voire des décès.

IV. PRISE EN CHARGE PRATIQUE DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES

Les Centres de Référence des Maladies Trophoblastiques ont pour objectif d'aider les médecins en charge des patientes à optimiser le traitement et la surveillance en cas de maladie trophoblastique (28). La rareté de ces pathologies (1/1000 grossesses) fait que le traitement est souvent hors norme, soit insuffisant, soit au contraire inutilement agressif. La surveillance est fréquemment inadéquate voire absente, notamment dans les môles partielles. Le fonctionnement du centre français est directement adapté de celui du réputé centre londonien au

Charing Cross Hospital. Il propose une conduite à tenir spécifique à la patiente sans qu'il lui soit besoin de venir dans le centre. Ainsi, plus des 2/3 des évolutions anormales enregistrées par le centre français ont été prises en charge entièrement par leur médecin traitant dans leur ville d'origine. Le respect de la loi « informatique et libertés » passe par l'explication aux patientes du fonctionnement du centre et par la signature d'une lettre d'information. Un fascicule explicatif de sa maladie lui est envoyé, dans lequel elle trouve des renseignements pratiques à des questions fréquentes. Cet article se propose de présenter les recommandations actuelles de prise en charge et de surveillance des mûles et des tumeurs trophoblastiques et de situer l'apport du centre de référence des maladies trophoblastiques pour les patientes et leurs mûdecins.

I. Conduite à tenir devant une mûle hydatiforme

La précocité du diagnostic et du traitement d'une mûle hydatiforme n'influe pas sur la fréquence des évolutions anormales.

Elle influe par contre sur la présentation clinique. Ainsi, le diagnostic de mûle complète est souvent suspecté par l'échographie avant d'être confirmé par l'anatomopathologiste. Les mûles complètes sont diagnostiquées vers 12 SA actuellement, contre 16-17 SA il y a 20 ans. Dans le même intervalle, la fréquence de l'anémie au moment du diagnostic est passée de 54 % à 5 %, la pré-éclampsie de 27 % à 1 % et l'hyperémésis de 26 % à 8 % (29).

Une mûle complète ou partielle justifie une simple évacuation utérine par aspiration.

De préférence, cette aspiration sera effectuée sous contrôle échographique car le risque de rétention est élevé. Ce risque ne justifie pas un curetage agressif qui exposerait aux synéchies des patientes souvent jeunes qui désirent une grossesse. De plus, le curetage expose à un risque accru de perforation dans ces utérus fragiles. L'évacuation par prostaglandines semble augmenter le risque d'évolution secondaire anormale et doit donc être évitée (30). L'administration d'ocytocine en fin d'aspiration n'a jamais été rapportée comme étant délétère. À noter que, dans les mûles partielles diagnostiquées tardivement, la taille du fœtus exclut généralement l'aspiration et nécessite de recourir à l'interruption par moyens médicaux pouvant inclure la mifépristone et le misoprostol.

Le recours à un anatomopathologiste référent est utile.

L'envoi en anatomopathologie est indispensable dans les môles suspectées par l'échographie bien sûr, mais aussi dans toutes les fausses couches spontanées « banales » car il s'agit d'un mode fréquent de diagnostic des môles partielles. Le recours à un anatomopathologiste référent est utile notamment dans les môles partielles où les difficultés de diagnostic sont les plus fréquentes (31). Le centre français propose systématiquement, pour les patientes déclarées, une relecture des lames et des blocs par les pathologistes référents du centre.

Le taux de rétention après aspiration d'une môle est élevé entre toutes les mains.

Cela justifie d'informer la patiente de ce risque et de demander un contrôle de la vacuité utérine systématiquement à 1 ou 2 semaines de distance. La patiente sera informée qu'une rétention amènerait à la réalisation d'une deuxième aspiration. Cette attitude permet de s'affranchir du difficile problème secondaire de diagnostic différentiel entre rétention molaire et tumeur trophoblastique vraie lorsqu'une évolution anormale des hCG survient ultérieurement. Par ailleurs, elle évite les 3^e voire 4^e curetages parfois observés et qui n'ont pas lieu d'être.

Il persiste une petite place pour l'hystérectomie dans les môles hydatiformes.

C'est le cas lorsqu'elles surviennent chez des patientes de plus de 40 ans ne souhaitant plus d'enfant. Cette hystérectomie évite le risque de rétention mais ne supprime pas le risque de tumeur trophoblastique et ne dispense donc jamais de la surveillance des hCG.

Une contraception doit être conseillée dans les suites de l'aspiration.

Elle peut faire appel aux œstrogénostatifs ou éventuellement au stérilet. Elle évitera qu'une grossesse ne vienne interférer avec la surveillance des hCG et avec le diagnostic de tumeur trophoblastique. Une étude anglaise avait suggéré que l'administration d'œstrogénostatifs pendant la phase de décroissance des hCG, avant leur négativation, pouvait ralentir la décroissance et augmenter le risque d'évolution anormale. Plusieurs études randomisées (3, 4) n'ont jamais pu confirmer ce risque et il n'y a donc pas de contre-indication à débiter la pilule immédiatement. En cas de grossesse survenant pendant la période de surveillance, il faut être extrêmement rassurant, après avoir éliminé une récurrence de grossesse molaire ou une tumeur

trophoblastique par échographie. Le déroulement de ces grossesses est en effet généralement superposable à celui de toute grossesse (32, 33).

Le risque de 2^e grossesse molaire est de l'ordre de 1 %.

Les chiffres rapportés varient entre un risque de 0,6 et 4,3 % (34). Après 2 grossesses molaires, le risque de môle à la grossesse suivante a été retrouvé à 23 % (35).

L'attentisme vis-à-vis des kystes ovariens fonctionnels est presque toujours suffisant.

Très fréquents en cas de môle hydatiforme avec hCG très élevées, il n'y a pratiquement pas d'indication opératoire, sauf en cas de torsion d'annexe suspectée. Ces kystes se résorbent spontanément avec la décroissance de l'hCG.

En pratique : l'aspiration d'une môle se fait sous contrôle échographique. Le centre des môles propose un contrôle systématique de la vacuité utérine à 1 ou 2 semaines de distance. Les rétentions fréquentes justifient alors une 2^e aspiration. Une contraception doit être instaurée dès l'évacuation. Le centre propose et organise une relecture systématique des lames par l'anatomo-pathologiste référent.

2. Surveillance après évacuation d'une môle hydatiforme

Le risque de tumeur trophoblastique est de 10 à 20 % après une môle hydatiforme complète et de l'ordre de 0,5 % après une môle hydatiforme partielle.

La nécessité de la surveillance après évacuation d'une môle tient au risque d'évolution anormale secondaire. Deux types d'évolution anormale peuvent survenir : la banale rétention molaire qui justifie simplement une 2^e aspiration, et la véritable tumeur trophoblastique (môle invasive, choriocarcinome ou rarement tumeur du site d'implantation) qui justifie une chimiothérapie le plus souvent. La distinction certaine entre ces deux anomalies d'évolution est impossible par la seule échographie et justifie la recommandation de contrôle systématique de la vacuité 1 à 2 semaines après l'aspiration initiale de la môle. En effet, si la rétention a été éliminée précocement, toute évolution anormale sera nécessairement une tumeur trophoblastique. Ce risque de tumeur trophoblastique varie en fonction de la grossesse causale. Il est de 10 à 20

% après une môle hydatiforme complète. Il est de l'ordre de 0,5 % après une môle hydatiforme partielle. La transformation possible d'une môle partielle en choriocarcinome vient d'être démontrée récemment par M. Seckl (26). Ce risque existe également, mais à un degré moindre, après une fausse couche spontanée, une grossesse extra-utérine ou un accouchement normal. Dans ce dernier cas, le risque est extrêmement faible, de l'ordre de 1/40 000 (36). Cette rareté exclut de la surveillance biologique les grossesses normales.

La clinique est d'intérêt modeste dans la surveillance post-molaire sauf en cas d'hémorragies vaginales, parfois graves, qui réapparaissent à distance de l'évacuation utérine. L'inspection du vagin au spéculum permet d'éliminer une métastase vaginale fréquente et une môle invasive doit être éliminée.

L'hCG est le seul marqueur qui doit être utilisé dans la surveillance post-molaire, à l'exclusion d'autres examens.

L'hCG est le marqueur spécifique des môles et des tumeurs trophoblastiques (37). Il est parfaitement corrélé à la masse trophoblastique résiduelle. Tant que la décroissance de l'hCG se fait normalement, il n'y a pas lieu de prévoir d'autres examens. Le choix entre le dosage immuno-enzymologique très répandu et le dosage radio-immunologique plus confidentiel dépend des taux d'hCG et de l'offre du laboratoire. Tant que les dosages d'hCG plasmatique sont à des taux élevés, le dosage immuno-enzymologique est parfaitement adapté. En dessous de 500 UI/l, le dosage radio-immunologique plasmatique de la chaîne β libre permettrait de mieux détecter les fluctuations faibles de sécrétion de la molécule d'hCG et de ses différents catabolites.

Le rythme de surveillance des hCG après évacuation d'une môle complète ou partielle.

Il est hebdomadaire jusqu'à négativation complète. À partir de la négativation, une surveillance mensuelle est proposée par le centre, pendant un an en cas de môle complète, pendant 6 mois en cas de môle partielle. Lorsqu'une môle complète se négative en moins de 56 jours (8 semaines), la surveillance peut, comme dans les môles partielles, être limitée à 6 mois car dans ce cas le risque de tumeur trophoblastique au-delà de 6 mois est pratiquement nul.

Le centre des môles construit et envoie régulièrement au médecin une courbe semi-logarithmique actualisée des hCG de sa patiente.

La courbe semi-logarithmique des hCG permet d'aider au diagnostic rapide d'évolution anormale et donc de tumeur trophoblastique. Elle permet d'avoir sur une même figure à la fois les taux très élevés d'hCG, proches du million, et les taux très faibles, proches de l'unité. Toute évolution anormale sera ainsi rapidement visualisée (Figure 7). La rapidité d'instauration du traitement de ces tumeurs est en effet déterminante pour le pronostic. Plusieurs travaux ont montré que le risque de décès est proportionnel au délai entre l'évacuation de la môle et le début de la chimiothérapie (38). L'attachée scientifique du centre des môles se charge de collecter régulièrement les résultats d'hCG et de construire la courbe sur un logiciel spécifique. Le centre envoie au médecin une courbe semi-logarithmique actualisée des hCG de sa patiente au moment de la déclaration puis au moment de la négativation puis tous les trois mois, jusqu'à la fin prévue de la surveillance.

En pratique : la surveillance après évacuation d'une môle complète ou partielle se fait par dosage plasmatique des hCG une fois par semaine jusqu'à négativation complète. Ensuite, un dosage est proposé une fois par mois, pendant 12 mois habituellement dans les môles complètes, pendant 6 mois dans les môles partielles. Le centre des môles envoie régulièrement au médecin une courbe semi-logarithmique actualisée des hCG de sa patiente

3. Critères diagnostiques de tumeur trophoblastique

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

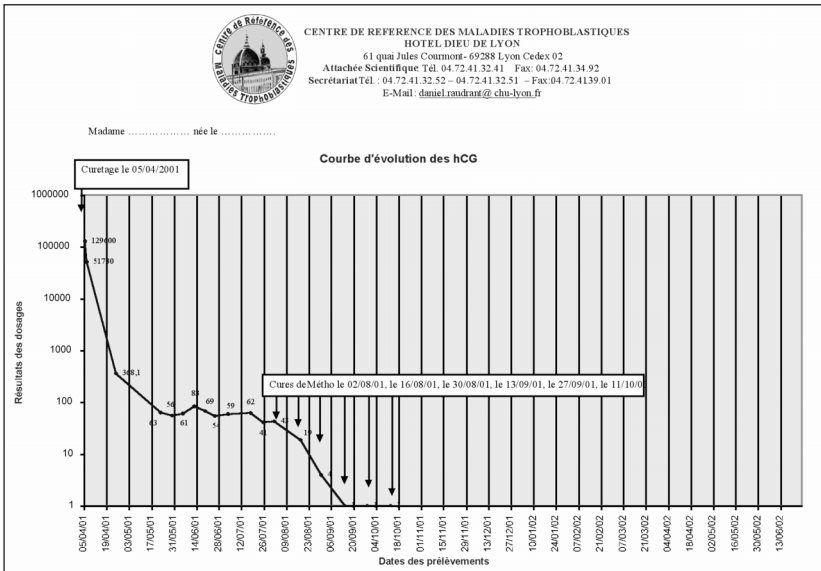
Ceci est vrai dans la mesure où une rétention a déjà été éliminée par l'échographie faite après l'évacuation initiale de la môle. Ce diagnostic de tumeur trophoblastique va déclencher le bilan d'extension qui permettra de définir le type de chimiothérapie à proposer habituellement. Chez une patiente 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.

Les critères d'évolution anormale des hCG.

L'unanimité sur la définition d'une évolution anormale s'est faite depuis le congrès de la FIGO, à Washington en septembre 2000 (39), sur la base des critères suivants, publiés officiellement par le Comité Oncologie de la FIGO en 2002 (40) :

- Le premier critère d'évolution anormale est la ré-ascension de 10 % ou plus des hCG sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7 et 14) ;
- Le deuxième critère d'évolution anormale est la stagnation des hCG sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle (jours 1, 7, 14 et 21) (Figure 7). Une stagnation est définie comme une variation de moins de 10 % du taux d'hCG. La pratique montre que des accidents de décroissance des hCG sont fréquents. L'attentisme

Figure 7
Tumeur trophoblastique diagnostiquée sur stagnation des hCG



pendant au moins trois semaines ne fait pas courir de risque à la patiente et évite des chimiothérapies inutiles chez nombre de patientes qui se négativent spontanément ensuite (41) ;

- Un troisième critère d'évolution anormale est la persistance d'hCG positifs 24 semaines après l'évacuation de la môle ;

– Il faut rajouter à ces critères biologiques un critère histologique. Le diagnostic de tumeur trophoblastique est retenu lorsque l’histologie affirme le choriocarcinome.

Les cas particuliers des tumeurs trophoblastiques survenant après un accouchement.

Dans ces cas, la surveillance des hCG n’est d’aucun recours, car non envisageable après tout accouchement. Il faut savoir évoquer ce diagnostic en post-partum en cas de métrorragies persistantes parfois très abondantes et, de façon plus générale, chez une femme jeune présentant des signes d’hyperthyroïdie ou une détresse respiratoire avec métastases pulmonaires inexplicables, ou une hémorragie d’un site métastatique (Figure 8). Un dosage d’hCG permet alors de faire le diagnostic de tumeur trophoblastique.

Les sites métastatiques.

Ce sont, par ordre décroissant, les poumons (Figure 8) (80 % des patientes métastatiques), le vagin (30 %), le pelvis (20 %), le cerveau (20 %) et le foie (10 %) (5).

- En pratique, une tumeur trophoblastique est affirmée (40) :**
- lorsque les hCG ré-ascensionnent sur 3 dosages consécutifs à une semaine d’intervalle (jours 1, 7 et 14) à condition que le diagnostic de rétention molaire ait été éliminé ;
 - lorsque les hCG stagnent sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d’intervalle (jours 1, 7, 14 et 21) ;
 - lorsque les hCG restent positifs 24 semaines après l’évacuation de la môle ;
 - lorsqu’un choriocarcinome est affirmé par l’histologie.

4. Bilan initial des tumeurs trophoblastiques

Le Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques propose une harmonisation du bilan d’extension :

L’échographie endovaginale avec doppler couleur.

Elle évalue la localisation utérine et l’extension dans l’épaisseur du myomètre. Une infiltration jusqu’à la séreuse peut être à l’origine d’un hémopéritoine cataclysmique mettant en jeu le pronostic vital.

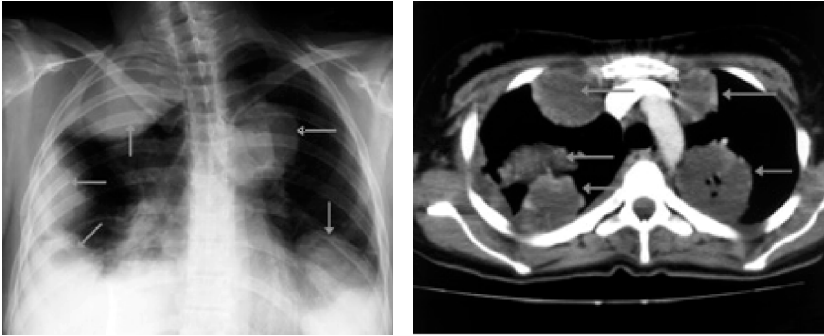
L'hospitalisation de la patiente est alors préférable. L'IRM pelvienne est facultative mais donne également une information sur la pénétration du myomètre.

Le scanner thoracique.

Sur le plan pulmonaire, la radio est avantageusement remplacée par le scanner thoracique pour détecter les métastases (Figure 8). On

Figure 8

Métastases pulmonaires de tumeur trophoblastique



sait en effet que 40 % des métastases pulmonaires ne sont pas vues à la radio. Cependant, en cas de métastases, le dénombrement doit continuer à être effectué sur la radio pulmonaire simple pour le calcul du score FIGO (40).

Le scanner abdomino-pelvien.

Il est associé dans le bilan initial. 94 % des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires. La présence de métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, si bien que, même s'il n'y a pas de métastases pulmonaires, l'exploration abdominale est nécessaire pour ne pas sous-traiter de patientes.

Le scanner cérébral.

La TDM ou l'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport hCG sérique sur hCG du liquide céphalo-rachidien. L'IRM serait supérieure au scanner (39).

Le bilan d'extension permet d'établir la classification FIGO 2000 de chaque patiente.

Cette classification comporte deux éléments : le stade anatomique FIGO de I à IV (Tableau I) qui doit être couplé au score FIGO (Tableau II) qui, lui, permet la distinction entre tumeur à bas risque et tumeur à haut risque (40).

La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en 2000 suite au congrès de la FIGO de Washington (40). Il est à noter que cette classification constitue un progrès pour l'harmonisation des pratiques. Elle reste cependant perfectible car les variables servant au calcul du score n'ont pas toutes une valeur pronostique indépendante certaine. Selon les études, les variables pronostiques indépendantes sont : la grossesse précédente à terme (27, 38, 42), l'intervalle entre la terminaison de la grossesse précédente et le début du traitement de la TT (27, 38, 42), les métastases hépatiques (27), les métastases cérébrales (27), le nombre de sites métastatiques (38, 42) et l'échec d'une chimiothérapie préalable (38, 42).

Si le score FIGO (Tableau II) est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement et une monochimiothérapie, par méthotrexate généralement, pourra lui être proposée. Si ce score est supérieur ou égal à 7, la patiente est à haut risque d'échec du traitement et une polychimiothérapie sera instaurée d'emblée. Le protocole EMA-CO reste le traitement de choix, à l'origine d'une réponse complète dans 78 % des cas (43). Il associe l'étoposide, le méthotrexate et l'actinomycine D au cyclophosphamide et à la vincristine. En cas de résistance à ce traitement, le protocole EP-EMA guérit encore 75 % des patientes (43). Il associe l'étoposide et le cisplatine, au méthotrexate et à l'actinomycine D. La chirurgie peut garder une place dans le traitement des tumeurs trophoblastiques. Les môles invasives localisées à l'utérus chez des femmes de plus de 40 ans peuvent justifier une hystérectomie. Cette intervention ne dispense pas de la chimiothérapie ; elle diminue par contre le nombre de cures nécessaires pour négativer complètement les hCG. Dans certains cas résistants à la polychimiothérapie, même chez des femmes jeunes, des hystérectomies peuvent être décidées après avis pluridisciplinaire. Enfin, les tumeurs du site d'implantation (pour qui le score FIGO n'est pas utilisable) sont très peu chimiosensibles et relèvent habituellement d'une hystérectomie, complétée d'une chimiothérapie dans les rares formes métastatiques (44).

En pratique : le bilan initial d'une tumeur trophoblastique comporte une échographie pelvienne avec Doppler couleur et un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral. Les métastases pulmonaires doivent continuer à être dénombrées sur la radio pulmonaire. Ce bilan permet de définir le stade anatomique FIGO 2000 et de calculer le score FIGO 2000 et ainsi le classement en haut risque ou bas risque (Tableaux I et II). Le

Tableau I

Stade anatomique FIGO 2000

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

Tableau II

Score FIGO 2000

Variables pronostiques	0	1	2	4
Âge	< 40 ans	40 ans		
Grossesse précédente	Môle	Avortement	Grossesse à terme	
Nombre de mois depuis la grossesse précédente ¹	< 4	4 - < 7	7 - < 13	13
hCG ² plasmatiques avant traitement (en UI/ml)	< 10 ³	10 ³ - < 10 ⁴	10 ⁴ - < 10 ⁵	10 ⁵
Plus grande taille tumorale (dont utérus)		3 - < 5 cm	5 cm	
Site(s) métastatique(s)	Poumon	Rate Rein	Gastro-intestinal	Cerveau Foie > 8
Nombre de métastases ³	0	1 - 4	5 - 8	
Échec d'une chimiothérapie préalable			Monochimio	Polychimio
1. Intervalle entre la date de terminaison de la précédente grossesse et la date de début de traitement de la TT. 2. hCG totale. 3. Pour les métastases pulmonaires, seules celles visibles à la radio pulmonaire sont dénombrées.				

plus souvent, les patientes à bas risque (score ≤ 6) pourront être traitées par monochimiothérapie de type méthotrexate et les patientes à haut risque (score ≥ 7) par une polychimiothérapie de type EMA-CO.

5. Procédure lors d'un appel au centre de référence des maladies trophoblastiques

Lors d'un appel pour avis ou pour déclaration d'un cas de môle ou de tumeur trophoblastique, un des membres du centre rappelle sans délai le médecin. Il lui donne les informations souhaitées, lui précise la fréquence des dosages d'hCG et rassemble les renseignements sur la patiente, sur les laboratoires d'anatomopathologie et de biologie. Il faxe le jour même le formulaire de consentement, à faire signer par la patiente, et le formulaire d'enregistrement à compléter. Il demande au médecin de retourner par fax ces formulaires, aucune démarche ultérieure ne pouvant être effectuée sans au moins le formulaire de consentement signé par la patiente. Un courrier récapitulatif des informations données est rédigé le même jour et adressé au médecin.

À réception du formulaire de consentement, l'attachée scientifique téléphone au laboratoire d'anatomopathologie pour qu'il envoie les lames au pathologiste référent du centre. Le résultat de la relecture sera systématiquement envoyé au médecin de la patiente.

L'attachée scientifique envoie à la patiente un fascicule d'information simplifié et au médecin une courbe semi-logarithmique dès que quelques dosages consécutifs sont disponibles.

Au moment de la négativation des hCG puis tous les trois mois, le gynécologue du centre envoie au médecin un courrier type et la courbe d'évolution des hCG. Aux mêmes moments, la patiente reçoit un courrier type l'informant de la bonne évolution de ses dosages.

En cas d'évolution anormale des hCG, le médecin de la patiente est immédiatement contacté.

C'est lui qui contacte sa patiente et gère la réalisation du bilan d'extension après s'être assuré qu'il ne s'agit pas d'une grossesse normale survenant avant la fin prévue de la surveillance des hCG.

Lorsque le bilan d'extension est terminé, le médecin en charge de la patiente rappelle le gynécologue du centre pour établir la classification FIGO 2000 et décider des modalités de traitement.

En cas d'évolution anormale d'une patiente en cours de chimiothérapie, le gynécologue du centre contacte le médecin et le met en relation avec un des oncologues du centre ou avec l'oncologue local de la patiente.

6. Conclusion

Le Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques propose une conduite à tenir pratique au médecin d'une patiente atteinte de maladie trophoblastique. Cette aide sert à optimiser la prise en charge des patientes atteintes de ces pathologies rares, tant sur le plan individuel (confirmation anatomo-pathologique du diagnostic, courbe semi-logarithmique des hCG, évaluation du score, choix du type de chimiothérapie...) qu'économique. Cette optimisation passe par une harmonisation de nos pratiques sans souci de standardisation inadaptée à nos pratiques françaises (28).

L'enregistrement des cas par le centre permet de réunir des informations épidémiologiques non disponibles à ce jour en France. Le soutien financier du centre est assuré par la Ligue contre le Cancer, par la Fédération Hospitalière de France et par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique. Un site Internet est en cours d'élaboration. Un premier bilan d'activité va pouvoir être présenté avec les 292 premières patientes enregistrées du 1^{er} janvier 2000 au 25 août 2003. D'autres informations peuvent être obtenues directement par téléphone ou par mail auprès du centre

daniel.raudrant@chu-lyon.fr

ou

francois.golfier@chu-lyon.fr

V. CHIMIOTHÉRAPIE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TT) sont des maladies rares, remarquables par leur grande chimiosensibilité. La rémission passe parfois par des protocoles lourds qui ne sont pas tous consensuels. Le but actuel est de guérir toutes les patientes tout en conservant intactes leurs possibilités ultérieures de maternité. Plusieurs études ont mis en évidence des facteurs pronostiques permettant ainsi d'adapter le traitement à la gravité de chaque cas.

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformé le pronostic des TT. Les taux de survie sont passés de 19 % lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90 % depuis la chimiothérapie. Cependant, les TT représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les uns des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas.

I. Traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles (Tableau III)

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les tumeurs trophoblastiques furent le méthotrexate (45) et l'actinomycine D (46), utilisées en monothérapie. Depuis, plusieurs polychimiothérapies se sont développées, à base de méthotrexate, d'actinomycine D, d'étoposide, de cisplatine, de cyclophosphamide, de vincristine, et de bléomycine.

Un bilan d'extension avant chimiothérapie est systématiquement réalisé comme précisé ci-dessus en y ajoutant un examen gynécologique et clinique complet, un ionogramme plasmatique avec créatininémie, un bilan biologique hépatique avec bilirubinémie et un dosage d'hCG plasmatique et de sa sous-unité β libre.

1.1. TT de faible risque (score FIGO ≤ 6)

Le traitement des TT de risque faible est relativement consensuel sur le fait qu'il faut réaliser une monothérapie de première intention. Le taux de réponses complètes dans ce groupe est voisin de 100 % lorsqu'une monochimiothérapie de première intention est réalisée, au besoin complétée par une polychimiothérapie de seconde intention. Cinq schémas différents ont été étudiés : le méthotrexate seul (0,4 mg/kg IV/j pendant 5 jours tous les 14 jours), le méthotrexate (1 mg/kg IM à J1, J3, J5, J7 tous les 14 jours) associé à l'acide folinique, l'actinomycine D seule, le méthotrexate et l'actinomycine en traitement séquentiel, l'étoposide oral. La plupart de ces traitements montrent une efficacité supérieure à 70 % (Tableau IV). Les chiffres varient beaucoup d'une étude à l'autre. Ces variations sont en partie dues à des classifications différentes (score OMS/FIGO, métastatique/non-métastatique, avant/après l'utilisation du scanner thoracique). Pour les patientes non métastatiques, l'ensemble de ces chimiothérapies montre des taux de

réponses supérieures à 90 %. Pour les patientes métastatiques de bon pronostic, ils varient entre 65 et 100 %. Aucune étude randomisée n'a comparé l'efficacité de ces différentes chimiothérapies. Cependant, l'adjonction de l'acide folinique au méthotrexate réduit le nombre de cures nécessaires pour induire une réponse complète par rapport au méthotrexate seul ou à l'actinomycine D (47, 48). Un taux de réponses complètes de 88 % a été rapporté dès la première cure de méthotrexate à forte dose (4 mg/kg) et acide folinique (49). L'augmentation des doses de méthotrexate dans cette même étude s'est révélée peu efficace et plus toxique.

Les toxicités de ces traitements ont été bien étudiées. Le risque à long terme de seconds cancers augmente avec l'étoposide, et non avec le méthotrexate ou l'actinomycine D utilisés seuls (50). C'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser l'étoposide en première intention dans ce groupe de patientes qui peuvent être en majorité guéries par le méthotrexate ou l'actinomycine D. Une étude randomisée a été réalisée pour comparer la toxicité à court terme du méthotrexate seul, du méthotrexate avec acide folinique et de l'actinomycine D chez 75 patientes non métastatiques (51). Le schéma méthotrexate avec acide folinique s'est montré le mieux toléré, avec le moins de toxicité hématologique, moins de rash et de stomatite, et aucune alopecie par rapport à l'actinomycine D. Pour toutes ces raisons, le schéma méthotrexate avec acide folinique est le plus utilisé. Cependant le méthotrexate peut exceptionnellement provoquer des pneumopathies interstitielles ou une hépatite toxique, et l'actinomycine D reste une alternative en cas d'intolérance au méthotrexate ou s'il existe une insuffisance rénale.

Tous les protocoles utilisés en rattrapage ont abouti à une réponse complète. Dans la plupart des études il s'agissait de polychimiothérapie. L'actinomycine D seule a permis d'obtenir une réponse complète chez 15/15 patientes après échec du méthotrexate sans recours à une polychimiothérapie (52), mais une autre étude a rapporté une efficacité moins nette : 6 réponses complètes sur 13 patientes (46).

En pratique, le traitement des TT de faible risque vise 100 % de rémissions complètes. Une monochimiothérapie est réalisée par l'association de méthotrexate et d'acide folinique. Une alternative est représentée par l'actinomycine D mais ce traitement comporte plus d'effets secondaires. En cas de non réponse au traitement initial, une polychimiothérapie en remplacement du méthotrexate ou de l'actinomycine D permet presque toujours d'obtenir une réponse complète.

MÔLES HYDATIFORMES ET TUMEURS TROPHOBLASTIQUES

Tableau III

Descriptif des différentes chimiothérapies

1. Méthotrexate			
Méthotrexate	1 mg/kg IM	J1	J3 J5 J7
Acide folinique	10 mg per os	J2	J4 J6 J8
Espacement des cures : 14 jours			
2. Actinomycine D			
Actinomycine D	0,5 mg DT IV bolus	J1 à J5	
Espacement des cures : 14 jours			
3. EMA-CO			
EMA	J1	Actinomycine D	0,5 mg DT IV bolus
		Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
		Méthotrexate	100 mg/m ² IV puis 200 mg/m ² en perfusion de 12 heures
	J2	Actinomycine D	0,5 mg DT IV bolus
		Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
		Acide folinique	15 mg PO ou IM 2 fois/j pendant 2 jours débuté 24 heures après le début du méthotrexate
CO	J1	Vincristine	1 mg/m ² IV bolus (maximum 2 mg)
		Cyclophosphamide	600 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
Cycles alternés toutes les semaines			
4. EP-EMA			
EP	J1	Etoposide	150 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
		Cisplatine	75 mg/m ² en perfusion de 12 heures
EMA	J1	Etoposide	100 mg/m ² en perfusion de 30 minutes
		Méthotrexate	300 mg/m ² en perfusion de 12 heures
		Actinomycine D	0,5 mg DT IV bolus
	J2	Acide folinique	15 mg PO ou IM 2 fois/jour pendant 2 jours, débuté 24 heures après le début du méthotrexate
Cycles alternés toutes les semaines			
5. BEP			
Bléomycine	30 mg intraveineuse directe	J1	J8 J15
Etoposide	100 mg/m ² perfusion de 2h	J1 J2 J3 J4 J5	
Cisplatine	20 mg/m ² perfusion de 1 h	J1 J2 J3 J4 J5	
Espacement des cures : 21 jours			

1.2. TT de risque élevé (score FIGO ≥ 7)

Pour les TT de risque élevé, la nécessité d'une polychimiothérapie est reconnue par tous les auteurs. Plusieurs protocoles ont été proposés. Les protocoles MAC (méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide) et CHAMOCA (hydroxyurée, actinomycine D, vincristine, méthotrexate, cyclophosphamide, doxorubicine) se sont révélés toxiques et moins efficaces que l'EMA-CO (étoposide, méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) (38). La plus grande série publiée évaluant l'EMA-CO est celle du *Charing Cross Hospital*, de 1979 à 1995, qui a traité 272 patientes de pronostic intermédiaire et

Tableau IV

Résultats des chimiothérapies des TTG de risque faible

Stade	Chimiothérapie	Taux RC	Nbre patientes	Auteurs
Non métastatiques	MTX	93 %	38	Hammond, 1967
	MTX / Act.D	90 %	29	Hammond, 1970
	Act.D	94 %	31	NETDC, 1975
	MTX-AF	98 %	51	Goldstein, 1978
	MTX-AF	98 %	41	Berkowitz, 1979
	MTX (6mg/kg)-AF	100 %	10	
	MTX / Act.D	97 %	174	Goldstein, 1982
Métastatiques + Non métastatiques	Etoposide oral	93 %	60	Wong, 1986
Métastatiques	MTX / Act.D	74 %	50	Ross, 1965
	MTX / Act.D	72 %	29	Hammond, 1970
	Act.D	67 %	39	Osathanondh, 1975
	MTX-AF	100 %	9	Goldstein, 1978
	MTX	66 %	61	Roberts, 1996
	Act.D	100 %	4	
	MTX / Act.D	100 %	5	
MTX : méthotrexate ; Act.D : actinomycine D ; AF : acide folinique ; RC : réponse complète				

mauvais (43). Le taux de réponses complètes a été de 78 %. Parmi les 225 patientes mises en rémission complète, 20 (9 %) ont rechuté dans un délai médian de 4 mois. Les patientes résistantes à l'EMA-CO ont été traitées par chimiothérapie à base de cisplatine, généralement EP-EMA (étoposide, cisplatine, méthotrexate, actinomycine D), plus ou moins chirurgie des sites métastatiques avec un taux de réponses voisin de 70 %. La survie cumulée à 5 ans a été de 86 %. La toxicité hémato-logique grade 3-4 du protocole a été importante avec 21 % d'anémies, 68 % de leucopénies, 40 % de thrombopénies (53). L'attitude de ce

centre est maintenant de n'utiliser l'EP-EMA en première intention que dans les tumeurs du site d'implantation.

D'autres protocoles à base de cisplatine ont été proposés : dans l'expérience de l'Institut Gustave-Roussy (54), 22 patientes à haut risque ont reçu des chimiothérapies à base de cisplatine et d'étoposide : 16 patientes de l'APE (actinomycine D, cisplatine, étoposide) et 6 patientes de l'EP (APE sans actinomycine D). Quatorze patientes étaient pré-traitées. Une réponse complète a été obtenue chez 19 patientes (86 %). Toutes les patientes non pré-traitées ont été guéries et 11 des 14 patientes pré-traitées ont été guéries (78 %). La toxicité hématologique a été la suivante : 61 % de neutropénies grade 3-4 dont 1 neutropénie fébrile sur 68 cycles, 20 % de thrombopénies grade 3-4 (55).

Des protocoles à base de bléomycine ont été proposés comme le POMB. Le PVB (cisplatine, vinblastine, bléomycine) a donné des résultats mais a été controversé (56). Le BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine), qui a prouvé son efficacité dans les tumeurs germinales, est probablement une meilleure association. Une équipe brésilienne (57) a testé cette chimiothérapie chez 15 patientes ayant un score > 9 de première intention. Six patientes avaient des métastases cérébrales et ont reçu une irradiation et 4 avaient des métastases hépatiques. Une réponse complète a été obtenue chez 86,6 % des patientes, et une réponse partielle chez 13,4 % des patientes, avec une tolérance acceptable. Trois patientes sont décédées de leur maladie dans les 7 à 12 mois. La survie à 6 ans est de 80 %.

Pour les patientes résistantes à une chimiothérapie à base de cisplatine, une chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse de type ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) a été étudiée (58). Cinq patientes suivies pour maladie trophoblastique métastatique résistantes au cisplatine ont été traitées. Il a été observé 2 réponses complètes sur cinq.

Le paclitaxel s'est montré efficace chez deux patientes résistantes, dont une est restée en vie et en rémission (59).

Lorsqu'une chirurgie de sauvetage est envisagée, il est nécessaire de faire un bilan complet avec scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM cérébrale et ponction lombaire.

En pratique, le traitement de première intention des TT à risque élevé est une polychimiothérapie de type EMA-CO dont la toxicité est acceptable. Les polychimiothérapies à base de cisplatine sont réservées aux rechutes. Grâce à ces polychimiothérapies, le taux de survie à 5 ans atteint 86 %.

1.3. *Métastases cérébrales : traitement et prophylaxie*

Environ 10 % des patientes traitées pour TT développent des métastases cérébrales. La moitié de ces métastases apparaissent d'emblée, l'autre moitié apparaît en cours de chimiothérapie ou après réponse initiale (60). La survie des patientes avec métastases d'emblée a été améliorée à partir de 1974, date à partir de laquelle une chimiothérapie intrathécale a été réalisée systématiquement pour les patientes au *Charing Cross Hospital* (60). La survie à 5 ans a pu ainsi passer de 40 % à 80 %. La majorité des décès survenait dans les 15 premiers jours (hémorragie). Sur une série de 18 patientes porteuses d'un choriocarcinome avec métastases cérébrales, une réponse complète durable a pu être obtenue chez 72 % des patientes avec un protocole EMA-CO à fortes doses de méthotrexate (1g/m²) associé à du méthotrexate intrathécal (61). La radiothérapie associée à la chimiothérapie IV sans chimiothérapie intrathécale a montré une efficacité de 75 % chez 16 patientes (62).

Les patientes chez qui apparaissent des métastases cérébrales en cours ou après chimiothérapie ont un pronostic beaucoup plus réservé. La survie à 5 ans est passée de 0 % avant 1974 à 25 % à 5 ans dans l'étude d'Athanassiou et al. (60). Le délai d'apparition des métastases cérébrales après diagnostic était de 14 mois en moyenne (1 à 49 mois). Treize des 36 patientes avaient reçu du méthotrexate intrathécal prophylactique, dont 8 s'étaient montrées résistantes à la chimiothérapie systémique. Ces 13 patientes ont développé aussi des métastases pulmonaires. Sur les 23 autres patientes, 12 avaient été initialement sensibles au traitement. Sur les résultats de cette étude, au *Charing Cross Hospital*, une chimiothérapie intrathécale prophylactique est réalisée chez toutes les patientes avec métastases pulmonaires ou appartenant au groupe de haut risque : méthotrexate 12,5 mg à chaque cycle des risques faibles et à chaque « CO » des EMA-CO. Cependant l'étude d'Athanassiou et al. (60) a été réalisée de 1957 à 1981 ; or, jusqu'en 1974, la chimiothérapie systémique de référence était le méthotrexate, et la polychimiothérapie n'est devenue systématique dans les hauts risques que depuis 1979. On ne sait pas si la survenue de métastases cérébrales a été réduite par la chimiothérapie intrathécale, ou plutôt par l'utilisation de la polychimiothérapie.

En pratique, le taux de survie à 5 ans des patientes porteuses de métastases cérébrales est différent selon que celles-ci existent d'emblée (moitié des cas, taux de survie = 80 %) ou apparaissent secondairement (taux de survie = 25 %). Lorsque les métastases sont présentes d'emblée, c'est l'association d'une

polychimiothérapie par EMA-CO à fortes doses et de méthotrexate administré en intrathécal qui permet ces bons résultats.

1.4. Tumeur du site d'implantation

Il s'agit d'une tumeur du trophoblaste invasive lymphophile, ayant pour particularités d'être peu sécrétante en hCG et peu chimio-sensible. Elle est très rare : elle a représenté 17 patientes sur 1 351 patientes traitées pour TT au *Charing Cross Hospital* de 1975 à 1995 (16). Sur 17 patientes, 8 tumeurs étaient localisées à l'utérus, 3 au pelvis, et 6 présentaient des métastases pulmonaires. La survie à 5 ans a été de 80 %, et à 10 ans de 69 %. Pour les formes localisées, le traitement de référence est la chirurgie (hystérectomie) (13, 14). Lorsque le caractère complet de la résection est incertain, les auteurs proposent une chimiothérapie adjuvante de type EP-EMA, car cette tumeur est résistante à l'EMA-CO. L'équipe du *Charing Cross Hospital* réalise 4 à 6 cures d'EP-EMA en postopératoire, en débutant 2 à 3 semaines après la chirurgie (16).

Pour les formes locorégionales et/ou métastatiques résécables, on réalise une chimiothérapie initiale de type EP-EMA puis une chirurgie en cas de réponse. Pour les formes métastatiques, le schéma de référence est actuellement l'EP-EMA.

En pratique, une polychimiothérapie de type EP-EMA est justifiée dans le traitement des tumeurs du site d'implantation, dès lors que la résection chirurgicale n'est pas complète et/ou que la maladie présente une diffusion loco-régionale ou métastatique.

2. Surveillance

La surveillance est basée sur des dosages répétés d'hCG et des β -hCG sériques, par méthode immuno-radiométrique spécifique, au rythme suivant :

- Une fois par semaine pendant la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes ;
- Tous les 15 jours les 8 semaines suivantes ;
- Puis tous les mois, jusqu'à 12 mois en cas de TT de bon pronostic, et jusqu'à 18 mois en cas de TT de mauvais pronostic.

L'examen gynécologique permet de suivre l'évolution des localisations vaginales et d'évaluer dans certains cas la régression du volume utérin. Effets secondaires à long terme des traitements :

2.1. Apparition de seconds cancers

Sur 1 377 patientes traitées au *Charing Cross Hospital* par chimiothérapie de 1958 à 1990 (50), la durée moyenne de suivi a été de 11 ans. L'apparition de tumeurs secondaires a été observée chez 39 patientes (RR = 1,51). Le risque relatif de seconds cancers est augmenté pour les leucémies myéloïdes entre 1 et 4 ans après traitement (RR = 64,81; $p < 0,0001$), pour les cancers coliques entre 5 et 9 ans (RR = 9,5 ; $p = 0,019$), pour les mélanomes entre 10 et 14 ans (RR = 11,24 ; $p = 0,003$), et pour les cancers du sein après 25 ans (RR = 5,79 ; $p = 0,016$). Aucun second cancer n'est apparu après monochimiothérapie par méthotrexate ou actinomycine D dans le groupe à risque faible. Toutes les patientes ayant développé un second cancer avaient reçu de l'étoposide, du méthotrexate et de l'actinomycine D. La conclusion est que l'étoposide augmente de façon significative le risque de cancers secondaires.

En pratique, les patientes traitées par chimiothérapie à base d'étoposide ont un risque significativement augmenté de développer un second cancer (50).

2.2. Fertilité et grossesse

Les patientes traitées pour TT sont généralement jeunes, d'où l'importance de préserver au maximum les possibilités de grossesse et de limiter les hystérectomies aux tumeurs du site d'implantation et aux tumeurs résistantes à la chimiothérapie. Généralement la grossesse est autorisée un an après la fin du traitement. En effet, une grossesse débutée avant ce délai empêcherait une surveillance correcte par les hCG. Il faut aussi éviter une tératogénicité éventuelle, en particulier si une chimiothérapie doit être reprise pour récurrence. Cependant, au cas où une grossesse survient moins de un an avant la fin du traitement, l'interruption de grossesse ne doit pas être proposée mais cette grossesse doit être étroitement surveillée (63). L'avenir obstétrical des patientes traitées par chimiothérapie pour TT a été bien étudié. Le *New England Trophoblastic Disease Center* (NETDC) a fait une revue de littérature, collectant ainsi 1 291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie (64). Plus de 77 % des grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant normal, dont 74,5 % à terme et 4,2 % prématurés. Des avortements spontanés ont eu lieu dans 13 % des cas, et une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas, ce qui ne diffère pas de la population générale. Il est à noter que, pour une patiente aux antécédents de grossesse molaire, le risque de récurrence de môle lors d'une grossesse ultérieure est augmenté, à 1 %. C'est pourquoi il est impor-

tant de réaliser rapidement dès l'aménorrhée un dosage des hCG sériques et une échographie afin de diagnostiquer une grossesse normale.

VI. JUSTIFICATION ET PREMIER BILAN D'ACTIVITÉ DU CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES

Le Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques a été créé avec le soutien du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (28). Il fonctionne grâce à divers financements incluant la Ligue Nationale Contre le Cancer, la Fédération Hospitalière de France et un Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2002.

Parmi les principaux objectifs du centre, le premier est d'optimiser la prise en charge des patientes atteintes de tumeurs trophoblastiques. En effet, le traitement est souvent hors norme du fait de la rareté de cette affection, et du fait de la nécessité d'une intervention concertée de praticiens de diverses disciplines : gynécologues-obstétriciens, oncologues, anatomo-pathologistes et biologistes.

I. Recrutement et justification du centre de référence

Le recrutement du centre

Le centre recrute actuellement des patientes provenant majoritairement de la région Rhône-Alpes élargie à certains départements limitrophes. De plus en plus de cas nous sont également déclarés par d'autres régions de France (Figure 9). Ces cas spontanément déclarés illustrent le besoin ressenti d'information sur la prise en charge de ces maladies par le corps médical. Le fonctionnement satisfaisant du centre permet d'envisager la création d'autres centres afin de couvrir le territoire national. La structure a également pour objectif la création d'une banque de données bibliographiques avec synthèse et hiérarchisation des données actuelles de la science, en vue de la création d'un centre d'information destiné à guider la prise en charge diagnostique et thérapeutique par les gynécologues en charge des patientes.

Dans cette optique, le centre est à l'origine d'un groupe de travail chargé, sous l'égide du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, d'élaborer des recommandations pour la pratique clinique.

Les arguments pour la création du centre

De nombreux arguments justifiaient la création d'un centre en France, à l'instar des centres existants déjà dans de nombreux pays (Grande-Bretagne, États-Unis, Japon, Chine...).

- Tout d'abord, les maladies trophoblastiques constituent une pathologie rare de la grossesse, potentiellement mortelle. 90 % de ces maladies guérissent définitivement par un traitement simple et peu coûteux. 10 % des cas évoluent secondairement vers des tumeurs trophoblastiques dont la prise en charge est peu connue.

- La pratique raisonnée d'une ou deux aspirations sous contrôle échographique permet de minimiser le traumatisme utérin et le risque de synéchie chez ces patientes souvent jeunes, désireuses de maternité.

- Le diagnostic histopathologique des môles est difficile et les erreurs fréquentes nécessitent le recours à un pathologiste référent. Des môles étiquetées partielles peuvent correspondre à des fausses couches banales ne justifiant aucune surveillance tandis que d'autres peuvent correspondre à d'authentiques môles complètes nécessitant une surveillance plus longue avec un risque important de tumeur trophoblastique. Une étude en particulier a montré, en relisant les préparations histologiques de 436 môles partielles, que dans 23,2 % des cas, les lames ne correspondaient pas à une pathologie molaire et ne nécessitaient donc ni traitement, ni suivi ultérieur (31).

- Le risque d'évolution anormale justifie une surveillance systématique de tous les cas de môles. Nombre de môles partielles qui n'étaient pas surveillées jusque-là doivent l'être maintenant que le risque de tumeur trophoblastique est prouvé (26).

- Cette surveillance est basée sur un test unique hautement spécifique, le dosage d'hCG (37), qui doit être répété tous les mois pendant 6 à 12 mois selon le type initial de la maladie. La construction d'une courbe semi-logarithmique des hCG par l'attachée scientifique du centre à l'aide d'un logiciel spécifique permet de décharger le clinicien en charge de la patiente.

- Une évolution secondaire impose la réalisation d'un bilan d'extension qui doit être harmonisé pour diminuer la quantité d'exams d'imagerie pratiqués (39).

- En fonction du résultat de ce bilan, l'équipe pluridisciplinaire doit habituellement opter soit pour une monochimiothérapie simple,

soit pour une polychimiothérapie lourde. Le choix de la thérapeutique, médicalement et économiquement essentiel, nécessite un avis concerté et expert entre gynécologues, oncologues médicaux, anatomopathologistes et biologistes, et parfois radiothérapeutes, chirurgiens viscéraux et neurochirurgiens.

- Enfin, les données épidémiologiques françaises sont parcelaires, en termes d'incidence et de répartition de fréquence des différents types de maladies gestationnelles notamment.

2. Le fonctionnement du centre

Le centre est opérationnel depuis novembre 1999 (28) ; son fonctionnement est le suivant (Tableau V) :

- Un médecin découvre une grossesse molaire, le plus souvent sur un produit de curetage. Il téléphone au centre, avec l'accord de la patiente, pour un avis, un conseil immédiat, ou tout simplement pour nous signaler le cas.

- Un membre du centre lui indique la conduite à tenir selon le stade de la maladie (surveillance de l'évolution des hCG, bilan d'extension à réaliser en cas d'évolution anormale, classification OMS et protocole de chimiothérapie éventuel pour les tumeurs trophoblastiques...).

- Le centre faxe au médecin un formulaire d'enregistrement, une lettre d'information pour la patiente, ainsi qu'un consentement de participation à faire signer par la patiente.

- Dès réception du consentement de la patiente, le centre lui envoie un livret d'information sur sa maladie et une lettre d'explications destinée à son laboratoire d'analyses médicales. Un courrier est également adressé au laboratoire d'anatomopathologie qui a initialement porté le diagnostic de grossesse molaire.

- Les lames histologiques sont, à la demande du centre, transmises à l'anatomopathologiste référent du centre qui pratiquera une relecture afin de confirmer ou d'infirmier le diagnostic.

- Dès l'obtention de quelques dosages consécutifs, l'attachée de recherche dresse la courbe d'évolution des hCG et la transmet au médecin du centre qui l'analyse, et informe le médecin qui a contacté le centre (Figure 9).

- Après le traitement initial, la surveillance post-molaire est centrée sur le dosage des hCG. Elle se traduit par des contrôles réguliers du taux des hCG plasmatiques qui serviront à établir la courbe semi-logarithmique d'évolution des hCG des patientes. Ces dosages font

appel à des méthodes immuno-enzymologiques effectuées dans le laboratoire de la patiente puis, pour les taux bas (< 500 UI/l), en radio-immunologie dans le laboratoire de référence au Centre Hospitalier Lyon Sud, tout en continuant à faire faire les prélèvements sanguins par le laboratoire habituel de la patiente.

– Dès réception du compte rendu de la relecture anatomopathologique, un courrier est envoyé au médecin de la patiente afin de lui préciser la durée de surveillance et la date du dernier dosage des hCG. Cette surveillance dure 6 à 12 mois après négativation suivant le type de môle.

Le souci d'information du médecin et de sa patiente se traduit par des échanges d'informations réguliers. Le médecin de la patiente reçoit un courrier d'abord lors de la réception du résultat de l'anatomopathologie puis lors de la négativation des hCG, enfin tous les 3 mois jusqu'à la fin de la surveillance. La courbe semi-logarithmique actualisée des hCG est jointe à ces courriers. En cas d'évolution anormale, le médecin est contacté immédiatement par téléphone de façon à ce qu'une attitude concertée soit décidée. Le médecin contacte alors lui-même sa patiente pour l'informer.

La patiente, elle, reçoit un courrier lors de son enregistrement dans le centre puis au moment de la négativation de ses hCG et tous les 3 mois jusqu'à la fin de sa surveillance. Le livret d'information lui donne les coordonnées téléphoniques du centre qu'elle peut appeler quand elle le souhaite pour obtenir un résultat d'hCG ou toute autre information.

3. Bilan d'activité du centre français

L'effectif

Depuis le 1^{er} janvier 2000 et jusqu'au 30 septembre 2002, 292 femmes ont été enregistrées au centre. Dix patientes enregistrées n'étaient pas des môles à la relecture anatomopathologique. Parmi les 282 môles et tumeurs trophoblastiques, 187 déclarations (66 %) émanaient de la région Rhône-Alpes et 95 (34 %) d'autres départements français (Figure 10). On comptabilise ainsi 193 môles, 89 tumeurs trophoblastiques et 10 grossesses non molaires.

Les relectures anatomo-pathologiques

Les lames ont été relues par l'anatomopathologiste référent dans 80 % des cas. Le diagnostic initialement porté par l'anatomopathologiste local a été confirmé par l'anatomopathologiste référent du centre dans

MÔLES HYDATIFORMES ET TUMEURS TROPHOBLASTIQUES

80 % des cas seulement. Dans 20 % des cas, le diagnostic initial était donc erroné. La plupart de ces diagnostics erronés concernent des supposées môles partielles qui soit sont des avortements banals, soit sont d'authentiques môles complètes.

Les môles hydatiformes simples

113 môles complètes et 75 môles partielles à évolution simple ont été enregistrées. Dans 3 cas la distinction n'a pu être faite entre môle complète et partielle. Le risque de rétention après une première évacuation est illustré par la fréquence des deuxièmes aspirations qui s'élève à 49 cas, soit 25 % des patientes. Une troisième aspiration est réalisée dans seulement 0,8 % des cas. Le délai de négativation des hCG est de 10 semaines dans les môles complètes. Il est de 8,5 semaines dans les môles partielles. 29 % des môles complètes se négativent en moins de 8 semaines.

La prise en charge des évolutions anormales

89 patientes ont présenté une tumeur trophoblastique. Dans 67 % des cas, c'est l'évolution anormale de la courbe semi-logarithmique des hCG qui a permis de faire le diagnostic de tumeur. La survenue d'un hémopéritoine brutal a été le mode de révélation de la tumeur

Tableau V

Procédure lors d'un appel au Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques

Lors du contact avec le centre :

- Rappel sans délai du médecin
- Informations pratiques sur le cas de la patiente
- Envoi immédiat du formulaire de consentement
- Envoi immédiat du formulaire d'enregistrement
- Courrier récapitulatif des informations données

Dès réception du consentement de la patiente :

- Demande des lames pour relecture histologique
- Envoi d'un fascicule d'information à la patiente
- Construction de la courbe semi-logarithmique des hCG

En cas d'évolution anormale :

- Appel sans délai du médecin
- Décision éventuelle de bilan d'extension
- Calcul du stade / score FIGO 2000
- Décision des modalités de traitement et de surveillance de la tumeur trophoblastique

pour 1 patiente qui a dû avoir une hystérectomie en urgence. Chez une autre patiente, c'est la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë du post-partum qui a permis de faire le diagnostic. Les médecins du centre ont conseillé les médecins des patientes dans le bilan d'extension à réaliser. Le résultat de ce bilan a permis au centre d'établir le score FIGO et de guider ainsi le choix de la chimiothérapie.

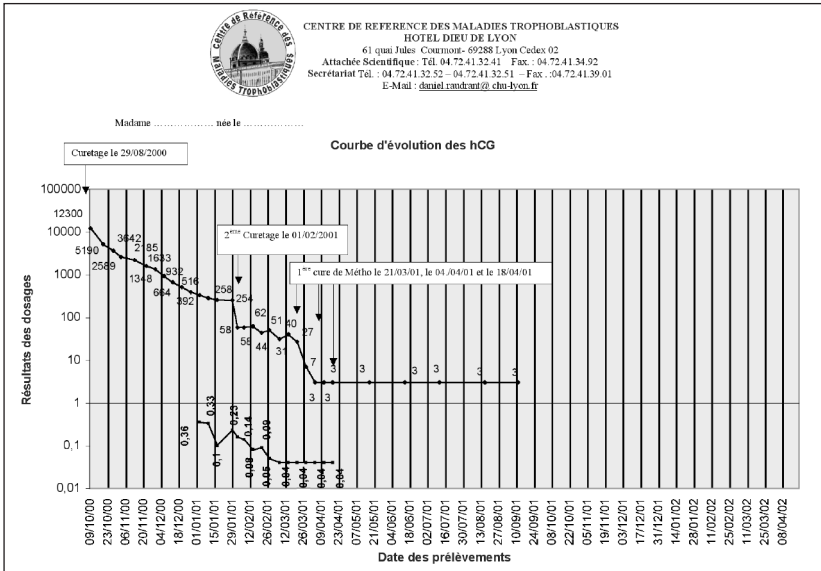
Lorsqu'une môle était à l'origine de la TT (n = 79), la mise en route du traitement a lieu en moyenne 2,4 mois après l'aspiration initiale (médiane = 2 mois). Ce délai est inférieur à 4 mois dans 89 % des cas (n = 70).

La répartition des traitements des 89 patientes est la suivante:

- Soixante-dix-neuf patientes (89 %) ont été traitées par chimiothérapie, dont 65 par monochimiothérapie de première intention (82 %), toujours à base de méthotrexate et 14 par polychimiothérapie de première intention (18 %), à base d'EMA-CO dans 11 cas ou d'une

Figure 9

Courbe semi-logarithmique de tumeur trophoblastique de faible risque



autre combinaison dans 3 cas. Douze de ces 79 patientes (15 %) ont eu une hystérectomie associée à la chimiothérapie.

- Sept hystérectomies isolées (8 %) ont été effectuées dont 4 pour des tumeurs du site d'implantation.
- Trois patientes (3 %) ont vu leurs hCG se négativer spontanément.

Parmi les 89 patientes ainsi traitées, les 2/3 ont été prises en charge directement par leur médecin correspondant. Les autres ont été prises en charge par les oncologues du centre à Lyon, à la demande des médecins correspondants, soit à l'Hôtel-Dieu, soit au Centre Léon Bérard, soit au Centre Hospitalier Lyon Sud.

4. Conclusion

Depuis janvier 2000, le nombre de cas de maladies trophoblastiques déclarés au centre ne cesse d'augmenter. Face à une demande croissante de la part des gynécologues-obstétriciens, en vue d'un conseil pour la conduite à tenir (65), le centre ne peut que se développer dans l'intérêt des patientes. L'harmonisation de la prise en charge devrait permettre d'éviter les retards au traitement des tumeurs trophoblastiques et de minimiser ainsi le risque de décès. Les sur-traitements inutiles, coûteux et potentiellement dangereux pourront également être réduits par cette activité de conseil. Une évaluation de la prise en charge proposée par le centre, du point de vue des patientes, permettra d'améliorer la qualité du service apporté. L'élaboration de Recommandations pour la Pratique Clinique est en cours sous l'égide du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et de l'ANAES.

Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques – 61 quai
Jules Courmont – 69002 LYON

E-mail : daniel.raudrant@chu-lyon.fr

francois.golfier@chu-lyon.fr

Tél. secrétariat : 04.72.41.32.52 (ou 51)

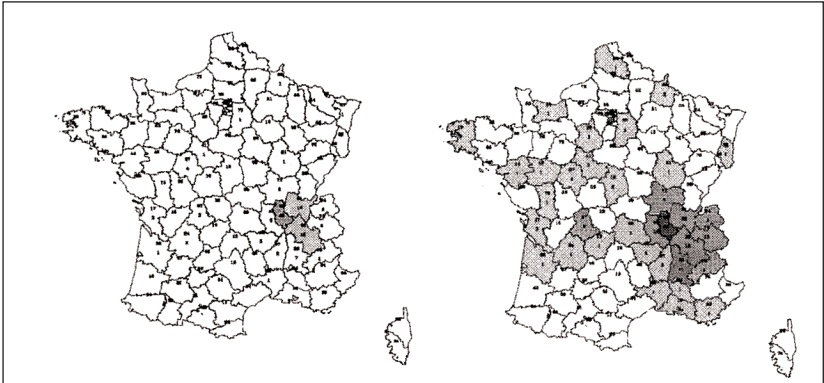
Fax secrétariat : 04.72.41.39.01

Tél. attachée scientifique : 04.72.41.32.41

Fax attachée scientifique: 04.72.41.34.92

Figure 10

Évolution entre 2001 et 2002 du recrutement du centre de référence des maladies trophoblastiques



Bibliographie

1. Gestational trophoblastic diseases. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1983; 692: 7-81.
2. Jacobs PA, Hunt PA, Matsuura JS, Wilson CC, Szulman AE. Complete and partial hydatidiform mole in Hawaii: cytogenetics, morphology and epidemiology. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 258-66.
3. Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1270-7.
4. Lage JM, Wolf NG. Gestational trophoblastic disease. New approaches to diagnosis. *Clin Lab Med* 1995; 15: 631-64.
5. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996; 335: 1740-8.
6. Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review. *Semin Oncol* 1995; 22: 113-20.
7. Kurman RJ. The morphology, biology, and pathology of intermediate trophoblast: a look back to the present. *Hum Pathol* 1991; 22: 847-55.
8. 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* 1997; 143: 109-15.
9. Fisher RA, Povey S, Jeffreys AJ, Martin CA, Patel I, Lawler SD. Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles, estimated by locus-specific minisatellite and Y chromosome-specific probes. *Hum Genet* 1989; 82: 259-63.
10. Remadi S, Lifschitz-Mercer B, Ben-Hur H, Dgani R, Czernobilsky B. Metastasizing placental site trophoblastic tumor: immunohistochemical and DNA analysis. 2 case reports and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259: 97-103.
11. Xue WC, Guan XY, Ngan HY, Shen DH, Khoo US, Cheung AN. Malignant placental site trophoblastic tumor: a cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome in situ hybridization. *Cancer* 2002; 94: 2288-94.
12. Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998; 29: 27-33.
13. Mazur M, Kurman R. Gestational trophoblastic disease. In: RJ. K, ed. *Blaustein's Pathology of the female genital tract*. New York, Springer Verlag, 1994: 1049 -1093.
14. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 415-9.
15. Shih IM, Kurman RJ. Placental site trophoblastic tumor—past as prologue. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 413-4.
16. Newlands ES, Bower M, Fisher RA, Paradinas FJ. Management of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1998; 43: 53-9.
17. Genest DR, Ruiz RE, Weremowicz S, Berkowitz RS, Goldstein DP, Dorfman DM. Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? A histologic and flow cytometric reevaluation of nontriploid specimens. *J Reprod Med* 2002; 47: 363-8.
18. Jacobs PA, Szulman AE, Funkhouser J, Matsuura JS, Wilson CC. Human triploidy: relationship between parental origin of the additional haploid complement and development of partial hydatidiform mole. *Ann Hum Genet* 1982; 46: 223-31.
19. Lawler SD, Fisher RA, Pickthall VJ, Povey S, Evans MW. Genetic studies on hydatidiform moles. I. The origin of partial moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 5: 309-20.
20. Kajji T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977; 268: 633-4.
21. Vassilakos P, Rionton G, Kajji T. Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 167-70.
22. Lawler SD, Pickthall VJ, Fisher RA, Povey S, Evans MW, Szulman AE. Genetic studies of complete and partial hydatidiform moles. *Lancet* 1979; 2: 580.
23. Ohama K, Kajji T, Okamoto E, Fukuda Y, Imaizumi K, Tsukahara M, Kobayashi K, Hagiwara K. Dispermic origin of XY hydatidi-

form mles. *Nature* 1981; 292: 551-2.

24. Fisher RA, Newlands ES. Gestational trophoblastic disease. molecular and genetic studies. *J Reprod Med* 1998; 43: 87-97.

25. Bagshawe KD, Lawler SD, Paradinas FJ, Dent J, Brown P, Boxer GM. Gestational trophoblastic tumours following initial diagnosis of partial hydatidiform mle. *Lancet* 1990; 335: 1074-6.

26. Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, Newlands ES. Choriocarcinoma and partial hydatidiform mles. *Lancet* 2000; 356: 36-9.

27. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, Begent RH, Bagshawe KD. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2636-43.

28. Golfier F, Frappart L, Schott AM, Raudrant D. [A plea for the creation of trophoblastic disease reference centers in France]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000; 29: 538-47.

29. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 775-9.

30. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 309-12.

31. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Bagshawe KD, Newlands E. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete mles, 146 partial mles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology* 1996; 28: 101-10.

32. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, 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.

33. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Lu KH, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mle. *Obstet Gynecol* 1999;94:588-90.

34. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998; 43: 81-6.

35. Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000; 45: 692-700.

36. Society of Gynecologic Oncologists Clinical Practice Guidelines. Practice guidelines: gestational trophoblastic disease. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12: 455-8, 461.

37. Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998; 43: 3-10.

38. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, Jung JK. 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.

39. Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 73-7.

40. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 285-287.

41. Kohorn EI. Evaluation of the criteria used to make the diagnosis of nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 139-47.

42. Soper JT, Evans AC, Conaway MR, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Hammond CB. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 969-73.

43. Newlands ES, Bower M, Holden L, Short D, Seckl MJ, Rustin GJ, Begent RH, Bagshawe KD. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1998; 43: 111-8.

44. Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, Newlands ES. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460-4.

45. Li M, Hertz R, Spencer D. Effects of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 93: 361-6.

46. Ross G, Stolbach L, Hertz R. Actinomycin D in the treatment of methotrexate resistant trophoblastic disease in women. *Cancer Res* 1962; 22: 1015-7.

MÔLES HYDATIFORMES ET TUMEURS TROPHOBLASTIQUES

47. Hammond C, Hertz R, Ross G, al. e. Primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 71-8.
48. Osathanondh R, Godstein D, Pastorfide G. Actinomycine D as the primary agent for gestational trophoblastic disease : a reevaluation. *Obstet gynecol* 1972; 39: 341-5.
49. Berkowitz RS, Goldstein DP. Methotrexate with citrovorum factor rescue for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 725-8.
50. Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, Foskett M, Fuller S, Short D. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2769-73.
51. Berkowitz RS, Goldstein DP, Jones MA, Marean AR, Bernstein MR. Methotrexate with citrovorum factor rescue: reduced chemotherapy toxicity in the management of gestational trophoblastic neoplasms. *Cancer* 1980; 45: 423-6.
52. Roberts JP, Lurain JR. Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1917-23; discussion 1923-4.
53. Newlands E, Seckl M, Holden L, Rustin G. Results and toxicity using the EP-EMA schedule in patients with gestational trophoblastic tumours. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 365A: A1412.
54. Theodore C, Azab M, Droz JP, Assouline A, George M, Piot G, Bellet D, Michel G, Amiel JL. Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with chemotherapy combinations containing cisplatin and etoposide. *Cancer* 1989; 64: 1824-8.
55. Lhomme C, Droz J, Azab M, Théodore C, Duvillard P, Chazard M, Leclere J, Bellet D, Michel G. Phase II trial of combination of actinomycin, cisplatin and etoposide in poor risk trophoblastic disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: A608.
56. Azab M, Droz JP, Theodore C, Wolff JP, Amiel JL. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination in the treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors. *Cancer* 1989; 64: 1829-32.
57. Guimares R, Murad A, Aragao B, Scalabrini-Neto A. Phase II trial of the use of modified BEP as a first line treatment of untrahigh-risk gestational trophoblastic tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: A1363.
58. Lotz JP, Andre T, Donsimoni R, Firmin C, Bouleuc C, Bonnack H, Merad Z, Estes A, Gerota J, Izrael V. 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 [see comments]. *Cancer* 1995; 75: 874-85.
59. Jones WB, Schneider J, Shapiro F, Lewis JL, Jr. Treatment of resistant gestational choriocarcinoma with taxol: a report of two cases. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 126-30.
60. Athanassiou A, Begent RH, Newlands ES, Parker D, Rustin GJ, Bagshawe KD. Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charing Cross Hospital. *Cancer* 1983; 52: 1728-35.
61. Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, Dent J, Bagshawe KD. Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 900-3.
62. Evans AC, Jr. Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez GC, Hammond CB. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 226-30.
63. Lan Z, Hongzhao S, Xiuyu Y, Yang X. Pregnancy outcomes of patients who conceived within 1 year after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor: a clinical report of 22 patients. *Gynecol Oncol* 2001; 83 :146-8.
64. Berkowitz RS, Bernstein MR, Laborde O, Goldstein DP. Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. New England Trophoblastic Disease Center, 1965-1992. *J Reprod Med* 1994; 39: 228-32.
65. Berkowitz RS, Goldstein DP. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 61-4.