

# Maladies trophoblastiques gestationnelles : môles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles

F. GOLFIER \*, J. MASSARDIER, J. ATTIA, J. DUBUISSON, P.A. BOLZE,  
J.P. GUASTALLA, V. TRILLET-LENOIR, L. FRAPPART, B. MATHIAN,  
A.M. SCHOTT, T. HAJRI, D. RAUDRANT  
(Pierre-Bénite)

## Résumé

*Les môles hydatiformes complètes ou partielles sont des grossesses issues d'anomalies de la fécondation avec comme caractéristique principale un excès de matériel chromosomique paternel. Leur diagnostic histologique peut être difficile et nécessiter le recours à des experts pathologistes. Les môles hydatiformes sont prises en charge par évacuation utérine par aspiration suivie d'une surveillance indispensable des hCG pour dépister précocement les 14 % de tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) survenant après une môle complète et les 2 % de TTG survenant après une môle partielle. Les TTG sont des tumeurs malignes pouvant survenir après une môle hydatiforme complète ou partielle (60 % des TTG) comme après n'importe quel type de grossesse, dont les accouchements normaux. La FIGO a défini le diagnostic de TTG post-molaire par l'évolution anormale des hCG selon des critères minimaux précis qui permettent d'éviter des diagnostics en excès. Le diagnostic de TTG nécessite un bilan d'extension comportant une IRM*

CH Lyon Sud - Université Lyon 1 - Hospices civils de Lyon - Centre français de référence des maladies trophoblastiques - Service de chirurgie gynécologique et oncologique-obstétrique - Chemin du Grand Revoyet - 69495 Pierre-Bénite

\* Correspondance : francois.golfier@chu-lyon.fr

*pelvienne et cérébrale et un TDM thoraco-abdominal. À partir de ce bilan d'extension, le calcul du score FIGO classe les TTG en tumeurs à bas risque ou à haut risque. Les TTG à bas risque sont traitées par monochimiothérapie par méthotrexate généralement. Les TTG à haut risque sont traitées par polychimiothérapie. Le pronostic est excellent si le diagnostic est effectué précocement et la fertilité n'est généralement pas remise en cause par le traitement des TTG.*

*Mots clés : môle hydatiforme, tumeur trophoblastique gestationnelle, FIGO, méthotrexate*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, François Golfier, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) comprennent un large spectre de pathologies [1], allant des lésions bénignes appelées môles hydatiformes (partielles ou complètes) aux lésions malignes appelées tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) comportant les choriocarcinomes, les môles invasives, les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE). Les môles hydatiformes (MH) sont des grossesses anormales liées à un excès de matériel chromosomique paternel. Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont de véritables tumeurs malignes d'agressivité forte dans leur forme typique de choriocarcinome. La survenue habituelle des TTG après une môle hydatiforme est à l'origine d'une confusion fréquente entre ces deux pathologies. Cependant, ces TTG peuvent survenir après n'importe quel type de grossesse qu'il s'agisse d'une môle, d'une fausse couche spontanée, d'une grossesse extra-utérine ou d'un accouchement.

Quand les TTG surviennent après une MH, les critères nécessaires pour porter le diagnostic positif de TTG sont le plus souvent biologiques et correspondent à une évolution anormale des gonadotrophines chorioniques humaines (hCG). Cependant, toute évolution anormale des hCG dans les suites d'une MH n'est pas synonyme de diagnostic de TTG et, pour éviter l'écueil du diagnostic en excès de TTG, la FIGO a publié en 2002 des critères biologiques minimaux précis de diagnostic d'une TTG post-molaire [2]. Une fois le diagnostic de TTG posé, un bilan d'extension à la recherche de métastases est nécessaire. Il permettra entre autres de calculer le score FIGO, score qui classera les TTG en bas risque ou haut risque et permettra de choisir entre monochimiothérapie ou polychimiothérapie [2]. Cet article présentera les différentes formes anatomopathologiques de MTG et les modalités de prise en charge des MH et des TTG selon les recommandations de pratique clinique (RPC) publiées en 2010 sous l'égide de la HAS et de l'INCa et sous l'impulsion du Centre français de référence des maladies trophoblastiques [3].

## I. ÉPIDÉMIOLOGIE

Les MH surviennent environ 1 fois toutes les 1 000 à 1 500 grossesses dans les pays occidentaux. Cette fréquence semble bien plus élevée dans les pays du Moyen-Orient, d'Amérique latine et en Asie. Le facteur de risque le plus fort reste l'âge maternel avec une incidence plus forte chez les adolescentes et chez les femmes de plus de 45 ans [4]. Le risque augmente après une première MH à près de 1,5 % et à près de 23 % après une deuxième MH. En ce qui concerne les TTG et plus particulièrement les choriocarcinomes, l'Europe, l'Amérique du Nord, l'Australie, et certaines régions d'Amérique latine montrent des taux d'incidence relativement bas allant de 2 à 7 pour 100 000 grossesses [4].

**Les formes familiales et les formes récurrentes chez une même femme sont exceptionnelles. Plusieurs mutations d'un gène (NLRP7) situé sur le 19q13.4 ont été récemment identifiées à l'origine de mûles biparentales récurrentes [5]. Ce gène code pour une protéine NLRP7 qui fait partie de la famille des protéines Caterpillar impliquées dans l'inflammation et l'apoptose sans que son rôle exact soit connu.**

## II. ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

Les MTG correspondent à un ensemble de lésions placentaires caractérisées par une prolifération et une maturation anormale du trophoblaste et aux cancers dérivés du trophoblaste. La classification des MTG distingue les MH complètes (MHC) et partielles (MHP), les môles invasives (MI), le choriocarcinome (CC), les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation et des lésions trophoblastiques non tumorales diverses que sont les sites d'implantation hyperplasique et les nodules du site d'implantation [1]. Plus récemment ont été décrites des TTE, proches des TTSI dans leur comportement clinique [6]. 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 MHP. Le recours à un anatomopathologiste référent est utile notamment dans les MHP où les difficultés de diagnostic sont les plus fréquentes [7]. Le Centre français de référence des maladies trophoblastiques propose systématiquement, pour les patientes déclarées, une relecture des lames et des blocs par l'un des pathologistes référents du centre.

### II.1. Les môles hydatiformes

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

Dans la MHC, macroscopiquement, le matériel obtenu 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). En microscopie optique, il existe un hydrops de l'ensemble des villosités avec phénomène 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. Cependant, l'identification de globules rouges fœtaux ne permet pas d'éliminer le diagnostic de MHC en particulier dans sa forme précoce

au 1<sup>er</sup> trimestre comme c'est souvent le cas aujourd'hui [8]. Ces formes de diagnostic difficile justifient le recours à des pathologistes référents [7]. Le caryotype est diploïde presque toujours, même s'il peut occasionnellement être tétraploïde. Il est de type 46 XX dans 75 % à 85 %. Il s'agit de deux jeux de chromosomes d'origine paternelle [9-11]. En effet, habituellement un seul spermatozoïde féconde un ovocyte qui a perdu son jeu chromosomique et ce spermatozoïde duplique ce matériel chromosomique paternel. Dans 15 à 25 % des MHC cependant, deux spermatozoïdes peuvent fertiliser un ovocyte en donnant une formule 46 XX ou 46 XY d'origine paternelle exclusive aussi [12, 13]. Les MHC 46YY n'existent pas, probablement par impossibilité de tout développement en l'absence de chromosome X. Enfin, une MHC peut exceptionnellement découler de la fécondation d'un ovocyte qui a conservé son ADN maternel dans les môles biparentales[14].

Dans la MHP, macroscopiquement, le matériel est généralement moins abondant que dans la MHC avec un mélange de villosités môlaïres et non môlaïres. Fréquemment une cavité amniotique est visible avec parfois un fœtus généralement en voie de lyse, fœtus comportant des anomalies, en particulier un hygroma cervical. En microscopie optique, il existe un mélange de villosités môlaïres et non môlaïres avec parfois hyperplasie discrète du trophoblaste périvillositaire. Le revêtement villositaire forme des invaginations et kystes à double revêtement cytotrophoblastique et syncytiotrophoblastique. Les villosités sont vascularisées et les vaisseaux peuvent contenir des hématies nucléées. Une cavité amniotique associée à des débris fœtaux est fréquemment observée. Du cytotrophoblaste récurrent intravillositaire est présent dans l'axe villositaire. La MHP est triploïde avec un caryotype 69 XXX, 69 XXY ou 69 XYY [9, 15, 16]. L'équipement chromosomique des embryons triploïdes comprend deux lots de chromosomes d'origine paternelle et un lot d'origine maternelle ; il s'agit d'une triploïdie diandrique. On retrouve le rôle de l'excès de chromosomes paternels dans le développement hyperplasique du trophoblaste. Le fœtus comporte des anomalies (omphalocèle, syndactylies). À l'opposé des MHP, qui sont des triploïdies diandriques, les triploïdies digyniques (deux lots de chromosomes maternels) ne donnent jamais d'aspect môlaire à l'anatomopathologie. Il n'y a pas d'hyperplasie trophoblastique et au contraire le placenta est généralement hypoplasique. Le diagnostic de triploïdie n'est donc pas synonyme de MHP. On estime que de l'ordre de 8 % des fausses couches spontanées sont triploïdes et qu'un tiers d'entre elles sont digyniques (donc non môlaïres) et les deux tiers sont diandriques

correspondant aux MHP. Parmi les diagnostics différentiels, le placenta de décès *in utero* peut être à l'origine de confusion avec les MH. La rétention intra-utérine plus ou moins prolongée donne un aspect d'hydrops villositaire à distinguer de la kystisation des MHC. 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.

## II.2. La môle invasive

La MI est une TTG observée dans les suites d'une MHC ou MHP. Des villosités molaïres sont dans ce cas reconnues dans le myomètre ou le ligament large avec possibilité d'embolies métastatiques à distance [1]. Macroscopiquement, de volumineuses villosités molaïres sont visibles au sein du myomètre ou dans le ligament large. En microscopie optique, les villosités molaïres sont présentes au sein du myomètre le plus souvent dans la lumière de volumineux vaisseaux utérins, au contact direct de l'endothélium vasculaire. La MI doit être distinguée de la MHC et du placenta accreta ou percreta. La présence de villosités molaïres au sein du myomètre dans la lumière de vaisseaux permet d'éliminer la MHC. Le placenta accreta ou percreta est caractérisé par la présence de villosités normales ou involutives au sein du myomètre.

## II.3. Le choriocarcinome gestationnel

Il s'agit d'une TTG agressive, correspondant à une allogreffe tumorale chez la mère, cette tumeur étant dérivée de cellules fœtales. Macroscopiquement, le CC est constitué de lésions nodulaires hémorragiques, à développement intracavitaire et/ou intramural, le centre de ces lésions étant le plus souvent nécrotique. Les lésions sont mal limitées, aucune villosité n'est observée. En microscopie optique, aucune villosité placentaire n'est observée au sein des différentes lésions (excepté l'exceptionnelle observation de CC développé au sein d'un placenta normal). La lésion microscopique de base est constituée par des lacs sanguins bordés de syncytiotrophoblaste et plus en dehors de cytotrophoblaste associé à des cellules intermédiaires. La proportion de ces différents éléments : syncytiotrophoblaste, cytotrophoblaste et cellules intermédiaires est variable. Les anomalies cytonucléaires, les figures mitotiques typiques et atypiques sont fréquentes. Les caractères

morphologiques et immunohistochimiques permettent de caractériser les différentes cellules trophoblastiques. Un des éléments forts du diagnostic différentiel entre CC et autres pathologies du trophoblaste est la présence ou non de villosités placentaires. La présence de villosités permet d'éliminer un CC dans la grande majorité des cas [1]. Le CC se développe le plus souvent à la suite d'une grossesse ou d'une MH. Il dissémine par voie hémotogène avec métastases pulmonaires et cérébrales. Les CC sont le plus souvent diploïdes et ne sont pas nécessairement précédés par une gestation diploïde [17]. Un CC diploïde peut être précédé par une MHC tétraploïde comme par une MHP (triploïde). On a prouvé l'origine androgénique de plusieurs CC précédés par une MHC. Les CC peuvent être tétraploïdes ou aneuploïdes. Le CC et la TTSI étant dans la plupart des études diploïdes, l'analyse de ploïdie ne permet pas de distinguer les deux entités.

#### **II.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 trophoblaste intermédiaire. Ces éléments sont fréquemment hLP positifs, plus rarement hCG positifs. Cette tumeur est généralement bien limitée [18-20]. En 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 et peuvent infiltrer le corps et le col utérin. En microscopie optique, cette lésion est composée principalement de cellules de trophoblaste intermédiaire le plus souvent mononuclées, de forme polyédrique, isolées ou en groupes, au cytoplasme faiblement éosinophile, ces cellules infiltrant le myomètre et les vaisseaux utérins. Ces éléments possèdent les caractères immunohistochimiques des cellules intermédiaires. Des dépôts de substances fibrinoïdes et une invasion de la paroi vasculaire, de la lumière vers la périphérie des vaisseaux, sont observés. Les TTSI possèdent des critères cytologiques de malignité, associés à de la nécrose, et à une activité mitotique importante. La plupart des TTSI étudiées en analyse cytogénétique conventionnelle ou par cytométrie en flux sont diploïdes avec quelques cas triploïdes et tétraploïdes [10, 13, 17, 21, 22]. Le diagnostic différentiel se fait avec le CC. La TTSI est composée principalement de trophoblaste intermédiaire. Le syncytiotrophoblaste est présent dans le choriocarcinome et la TTSI, mais les cellules qui composent la TTSI sont principalement hLP positives et plus rarement

hCG positives, contrairement au CC dont les cellules sont surtout hCG positives. L'autre diagnostic différentiel est le site d'implantation exagéré qui ne correspond pas à une TTG. Ce diagnostic peut être difficile sur un produit de curetage. Enfin le dernier diagnostic différentiel est le nodule du site d'implantation qui n'est pas non plus une TTG. Il est observé sur des produits de curetage ou des pièces d'hystérectomie chez des patientes en période d'activité génitale. La plupart des patientes présentant des TTSI sont traitées par hystérectomie simple. Parmi les facteurs pronostiques étudiés, l'index mitotique est un important facteur prédictif de l'agressivité de la TTSI (risque de récurrence élevé). Toutes les TTSI qui développent une métastase ont un index mitotique supérieur à 5 mitoses/10 champs au fort grossissement [23].

## **II.5. La tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)**

Identifiée en 1998 comme entité différente de la TTSI, la TTE a un développement myométrial nodulaire par comparaison à la TTSI qui se développe par infiltration myométriale [6]. Elle correspond à une prolifération de trophoblaste intermédiaire avec des cellules plus petites et au polymorphisme nucléaire moindre [24]. Elle peut simuler un carcinome épidermoïde du col utérin. Elle a un comportement clinique superposable aux TTSI avec un développement le plus souvent limité au corps utérin et leur prise en charge n'est pas différente. Ces lésions sont peu chimiosensibles et leur traitement repose sur l'hystérectomie seule en l'absence de métastases à distance [25]. Parmi les facteurs pronostiques évoqués, la présence de métastases, l'atteinte plurifocale du myomètre et le degré d'invasion myométriale semblent corrélés à un pronostic péjoratif [26].

## **III. PRÉSENTATION CLINIQUE ET ÉCHOGRAPHIQUE D'UNE MÔLE HYDATIFORME AU 1<sup>ER</sup> TRIMESTRE DE LA GROSSESSE**

### **III.1. Présentation clinique des môles hydatiformes**

C'est à l'occasion d'une grossesse débutante que le diagnostic de MHC ou de MHP est habituellement suspecté. La présentation

clinique a évolué depuis vingt ans et, actuellement, le diagnostic de MH est généralement évoqué au premier trimestre de la grossesse, grâce à l'échographie et aux dosages d'hCG. Les formes asymptomatiques sont plus fréquentes [27]. Une revue de la littérature réalisée en 2008 par Magili *et al.* [28] permet d'observer une fréquence réduite des différents symptômes de la môle et une augmentation des présentations asymptomatiques sur les périodes les plus récentes. Dans la période 1992 à 2004, la présentation clinique comportait ainsi des métrorragies dans 51 % des cas, une augmentation de la taille de l'utérus dans 29 % des cas, des vomissements gravidiques chez 26 % des patientes et des kystes ovariens fonctionnels chez 13 % d'entre elles. Une prééclampsie était retrouvée dans seulement 1 % des cas. Dans une série de MHC avec un terme moyen de diagnostic de 12 SA, la MHC n'est symptomatique que dans 59 % des cas [29] avec souvent des saignements peu spécifiques ou des douleurs pelviennes qui font réaliser l'échographie. Dans le cas des MHP, la présentation est habituellement celle d'une menace de fausse couche ou d'une fausse couche spontanée du premier trimestre. Les signes cliniques (métrorragies, douleurs pelviennes) sont évalués à 62 % des MHP dans l'étude de Lindholm *et al.* sur 60 patientes [30]. Dans ce contexte, c'est l'échographie qui suspecte le diagnostic de MHP.

Les grossesses gémellaires associant une grossesse molaire à un fœtus de développement normal ont été essentiellement décrites avec une môle complète [31, 32]. Leur fréquence est estimée à une grossesse sur 22 000 à 100 000. L'association à une MHP est probablement responsable d'échecs d'implantation ou de fausses couches précoces. Dans 80 % des cas le diagnostic est fait au premier trimestre sur l'association échographique d'un trophoblaste normal et d'une masse molaire. L'embryon visible ne présente pas de malformations et le taux d'hCG est plus élevé que ne le laisserait supposer le terme. Un geste de diagnostic anténatal ne se justifie pas nécessairement, puisque le caryotype d'une MHC est diploïde. Il se discute pour éliminer une MHP en l'absence de malformations déjà visibles au niveau embryonnaire. Il n'existe pas de consensus quant à la surveillance de ces grossesses. Une échographie deux fois par mois et un dosage régulier des hCG sont utiles pour évaluer la croissance molaire. Ces grossesses sont à haut risque de complications (prééclampsie, métrorragies, hyperthyroïdie). Le risque d'évolution vers une TTG n'est pas différent significativement de celui d'une MHC seule dans la plus grande série publiée à ce jour avec un taux de TTG de 16 % [32]. Des séries plus petites ne vont pas dans le même sens [31]. L'arrêt de la grossesse ne semble pas diminuer ce risque de TTG. Le terme

moyen de naissance dans la littérature est de 33 semaines et demi d'aménorrhée. La probabilité d'obtenir un enfant vivant à l'issue de ce type de grossesse est estimée à 40 %. Une surveillance des hCG est nécessaire en post-partum comme pour toute MH.

### III.2. Présentation échographique des môles hydatiformes

L'aspect en chute de neige, qui évoque systématiquement le diagnostic de grossesse molaire, est typique de la MHC du second trimestre et tend donc à devenir rare. Cet aspect classique associe un regroupement de zones solides hyperéchogènes, de formes variées, parsemées de zones liquidiennes anéchogènes de tailles différentes (de quelques millimètres à plus d'un centimètre), parfois décrites en grappe de raisins (origine du mot hydatiforme). Ces images sont diffuses et occupent la totalité de l'endomètre, voire augmentent la taille de la cavité utérine sans association à une structure embryonnaire ou fœtale. Les môles à un terme précoce (vers 9-10 SA) se présentent sous des formes plus frustres (Figure 1) avec visualisation de quelques villosités dilatées sous la forme d'une ou deux images kystiques de petite taille [33]. La série de Lazarus *et al.* montre bien cette difficulté de diagnostic précoce puisque seules 50 % des môles découvertes avant 13 SA étaient

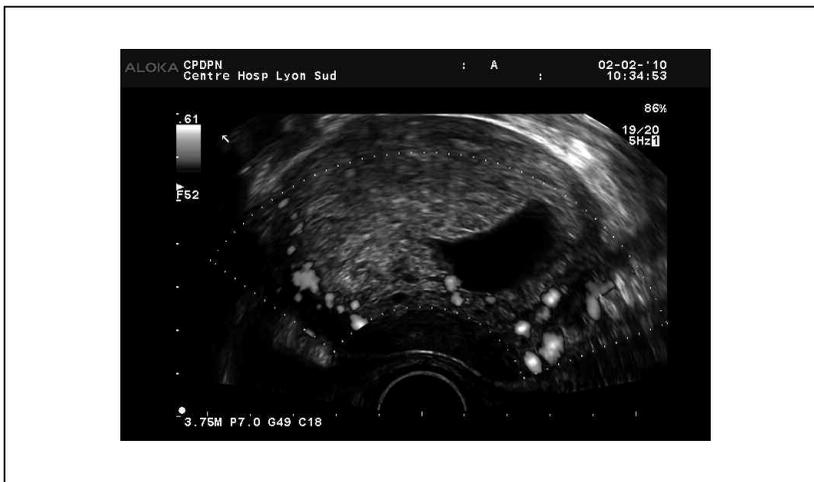
Figure 1 - Aspect échographique d'une môle hydatiforme complète



visibles à l'échographie [34]. Dans l'étude de Lindholm *et al.* [30], 75 % des môles sont découvertes par l'échographie avant l'aspiration, avec 9 % de plus pour l'examen macroscopique du produit d'aspiration, soit un total de 84 % de diagnostics suspectés avant l'examen histologique [30]. Benson constate un taux de MHC diagnostiquées avant l'histologie de 71 %, qui s'élève à 82 % si les images sont revues par un référent pour des échographies faites en moyenne à 9 SA [16]. Une série anglaise de 2005 retrouve 79 % de MHC diagnostiquées par l'échographie [35]. Un signe indirect est la présence de kystes fonctionnels ovariens bilatéraux en rapport avec l'importance de la sécrétion d'hCG. Il est donc inconstant et lui aussi de moins en moins souvent retrouvé avec la précocité actuelle du diagnostic de môle. Le Doppler n'est pas d'une grande aide dans le diagnostic de MHC (les images intracavitaires en chute de neige ou en grappe de raisins sont avasculaires). Il sera plus utile en cas de TTG et notamment de môles invasives [36].

Les signes échographiques de la MHP sont plus discrets, n'atteignant qu'une partie du trophoblaste avec atteinte focale sous formes de quelques vésicules (Figure 2). Il existe fréquemment des éléments résiduels du sac gestationnel ou de l'embryon sans augmentation de la taille de l'utérus. Fine *et al.* [37] ont décrit deux paramètres leur permettant de distinguer une MHP d'une simple grossesse interrompue, ce qui constitue la difficulté diagnostique pour ce type de

Figure 2 - Aspect en échographie/Doppler couleur d'une môle hydatiforme partielle



môle. Le premier facteur est le rapport mesure transverse sur mesure antéropostérieure du sac gestationnel. Ce rapport est supérieur à 1,5 dans les môles. Le second critère est morphologique et plus vague et donc opérateur-dépendant. Il s'agit de détecter des modifications, comme celles du sac gestationnel qui est plus irrégulier ou comme l'échogénicité de la réaction déciduale qui est plus importante au niveau de l'interface placenta/myomètre. Si les deux critères sont réunis, la probabilité de trouver une MHP est de 87 %. Si aucun des deux facteurs n'est présent, il s'agit d'une fausse couche simple dans 90 % des cas. La vésicule vitelline, de part sa taille disproportionnée, oriente vers une MHP. Gurel a observé une vésicule mesurée à 10 mm pour un terme théorique de 8 SA sans embryon [38]. Le sac est déformé et ne correspond pas à la taille attendue pour le terme. Le diagnostic échographique est donc rarement évoqué. Néanmoins des progrès ont été réalisés grâce à l'amélioration du matériel. Dans une première série du Charing Cross Hospital en 2001, seulement 18 % des MHP étaient diagnostiquées préalablement à l'aspiration [39]. Dans une série publiée en 2006, 29 % des MHP ont été détectées par l'échographie [35]. Le taux de détection par échographie des MHP s'est amélioré mais reste très inférieur au diagnostic des MHC.

Les recommandations françaises de 2010 stipulent qu'au cours du premier trimestre de la grossesse, l'échographie pelvienne endovaginale est le seul examen d'imagerie recommandé pour établir le diagnostic de MH [3].

#### IV. TRAITEMENT DES MÔLES HYDATIFORMES

La prise en charge thérapeutique des MHC et des MHP fait appel, dans la très grande majorité des cas, à une évacuation utérine par aspiration et à la surveillance ultérieure du taux sérique d'hCG. Bien que la précocité du traitement d'une môle hydatiforme n'influe pas sur la fréquence des TTG secondaires, l'évacuation utérine doit être programmée aussi rapidement que possible compte tenu du fait que les complications augmentent avec l'âge gestationnel de la grossesse molaire [40, 41]. L'aspiration est une méthode sûre et efficace pour l'évacuation des MH chez presque toutes les patientes, avec un taux très faible de complications [40-42].

Pour Flam *et al.*, l'utilisation des prostaglandines avant aspiration n'augmente pas le risque de TTG secondaire [43] alors que pour Tidy

*et al.*, l'évacuation médicale de la MH est associée à un risque plus important (RR = 1,7) de TTG [42]. Les méthodes médicales seules sont associées à un taux élevé d'évacuations incomplètes et ne doivent pas être utilisées pour le traitement des MH. Le RCOG préconise cependant l'utilisation de la méthode médicamenteuse en première intention dans les MHP, lorsque la taille du fœtus rend impossible l'évacuation par aspiration. Le col est dilaté par des bougies jusqu'à pouvoir introduire facilement une canule d'aspiration en fonction de la taille de l'utérus. L'évacuation est sûre et sans difficulté pour une canule d'aspiration de 12 mm [42], voire de 9 à 10 mm pour les MHC [44]. La majorité du tissu trophoblastique est aspirée par simple rotation de la canule permettant l'involution concomitante de l'utérus. L'évacuation utérine par aspiration peut être contrôlée par une échographie peropératoire [45]. Les recommandations de la FIGO et de l'IGCS publiées en 2006 signalent la possibilité de réaliser en fin d'aspiration un curetage prudent avec une curette tranchante, afin de vérifier que l'utérus a été complètement évacué [44]. La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada recommande de réaliser une injection d'immunoglobulines anti-D (Ig anti-D) chez les patientes Rhésus négatif non immunisées après une grossesse molaire en raison de la possibilité de la présence d'une MHP [46]. En cas de diagnostic avéré de MHC, il est possible de s'abstenir d'administrer les Ig anti-D, en raison de l'absence de vascularisation et de l'absence probable d'antigène D sur le trophoblaste villositaire [47]. En France, la recommandation est d'injecter 200 microgrammes au premier trimestre de la grossesse [48]. Certains auteurs recommandent une seconde évacuation sept jours après l'aspiration initiale, afin de s'assurer de l'absence de tissu molaire résiduel [49]. Aucune étude prospective ou rétrospective ne valide la pertinence de cette recommandation systématique. Une seconde aspiration peut par contre s'avérer nécessaire en cas de métrorragies persistantes associées ou non au diagnostic échographique de rétention de tissu trophoblastique intra-utérin (image de diamètre *antéro-postérieur* supérieur à 17 mm). En l'absence de littérature spécifique aux mesures endométriales après une môle, la mesure endométriale définissant la rétention a été définie à partir de travaux réalisés après interruption volontaire médicamenteuse et après traitement médicamenteux d'une grossesse arrêtée du premier trimestre [50-53]. En revanche la multiplication des curetages augmente le risque de synéchies [54-56]. Le taux de complications de l'aspiration-curetage est très faible lorsque le terme est inférieur à 18 SA et lorsque l'utérus est de faible volume. Une étude ancienne sur 73 patientes montre qu'une taille utérine correspondant à un âge gestationnel supérieur à 22 SA est associée à

un nombre important de complications chez 66 % des patientes. Ces complications sont des hémorragies nécessitant une transfusion sanguine dans 57 % des cas (42/73), des infections pour 20 % des patientes (15/73), une prééclampsie pour 11 % (8/73) et une insuffisance respiratoire aiguë pour 15 % des femmes (11/73) [41, 57]. Les complications fréquentes et potentiellement sévères en cas de traitement tardif au cours du deuxième trimestre justifient des précautions d'ordre anesthésique et chirurgical, à savoir une voie d'abord veineuse de bon calibre, avec possibilité de mise en place d'une surveillance hémodynamique centrale et de transfusions sanguines massives et rapides ainsi que la possibilité éventuelle d'une embolisation artérielle ou d'une laparotomie/laparoscopie rapide [58]. En cas de volume utérin très augmenté, le risque hémorragique étant important, l'utilisation d'ocytocique une fois l'évacuation terminée est envisageable. La perforation utérine est actuellement rare au cours de l'aspiration, du fait de l'utilisation de canules d'aspiration plastiques peu traumatisantes [42, 59]. En cas de perforation, l'aspiration doit être immédiatement arrêtée. Une cœlioscopie de contrôle s'impose généralement afin de vérifier la qualité de l'hémostase au niveau de la brèche utérine et l'absence de lésions viscérales associées. S'il n'y a ni hémorragie ni plaie digestive, l'aspiration peut être reprise sous contrôle échographique et cœlioscopique. Dans le cas contraire, une réparation doit être faite en sachant que l'invasion trophoblastique dans le myomètre peut avoir favorisé la perforation [60]. La suture de la perforation est le plus souvent possible. La survenue de saignements importants malgré les mesures de réanimation classiques (remplissage vasculaire et perfusion de prostaglandines ou d'ocytocine) nécessite le recours à l'embolisation artérielle et/ou à l'hystérectomie d'hémostase [58, 61]. Dans une publication de 1979, Twiggs a observé 27 % de complications pulmonaires au cours ou au décours immédiat de l'aspiration-curetage chez des patientes qui étaient à un terme supérieur à 16 SA [62]. Cependant, les embolies pulmonaires trophoblastiques restent rares, n'ont pas d'impact clinique et ne sont pas la seule cause de complications pulmonaires [63-65]. L'insuffisance respiratoire peut en effet être favorisée par l'anémie, la prééclampsie, la surcharge hydrosodée, l'hyperthyroïdie. Elle survient dans 8 à 11 % des grossesses mûres [62, 66] et est associée à un âge gestationnel supérieur à 18 SA [57, 62]. Une défaillance ventriculaire gauche transitoire peut être observée pendant l'aspiration [66]. Cette défaillance peut expliquer l'œdème pulmonaire chez les patientes non surveillées recevant une grande quantité de soluté macromoléculaire. Ces troubles pulmonaires soulignent l'intérêt, en cas d'œdème pulmonaire, de la

mise en place d'un cathéter veineux central pour surveiller la pression veineuse centrale et pour adapter le débit de la perfusion [62, 66, 67].

En ce qui concerne les kystes ovariens fonctionnels associés aux MH, leur fréquence tend à diminuer grâce à la précocité du diagnostic de MH par l'échographie [27, 29, 68]. Ces kystes disparaissent spontanément avec la diminution de l'hCG, ils ne doivent pas être traités chirurgicalement, en dehors de complications comme la torsion annexielle ou l'hémorragie intrakystique [69].

Les recommandations françaises sont les suivantes [3] :

- le traitement des MHC ou MHP repose sur une évacuation utérine par aspiration faite sous contrôle échographique afin d'assurer une évacuation utérine la plus complète possible et de diminuer le risque de perforation. L'évacuation utérine par curette mousse n'est pas recommandée. Le faible niveau de preuve des études publiées ne permet pas de formuler de recommandations concernant la préparation cervicale par prostaglandines avant une aspiration ou l'utilisation systématique d'utérotoniques lors de l'évacuation. Dans l'éventualité d'un utérus volumineux (atteignant l'ombilic), il est recommandé de prévoir une voie d'abord veineuse de bon calibre, des concentrés érythrocytaires, une laparotomie ou une cœlioscopie. En l'absence de métrorragies ou de rétention échographique, une deuxième évacuation utérine n'est pas recommandée. En cas de rétention avérée à l'échographie (diamètre antéropostérieur supérieur à 17 mm), il est recommandé de réaliser une seconde évacuation. Il n'est pas recommandé de pratiquer une troisième aspiration en raison de l'augmentation du risque de synéchies. En l'absence de complications (rupture hémorragique, torsion), les kystes lutéiniques associés aux MH ne justifient aucune intervention et disparaissent spontanément après l'évacuation utérine. Une injection d'Ig anti-D doit être effectuée chez les femmes Rhésus négatif ;
- réalisée par voie cœlioscopique ou vaginale voire abdominale, l'hystérectomie totale conservatrice des ovaires peut être évoquée de principe et discutée chez les patientes ayant accompli leur projet parental. Dans ces circonstances l'hystérectomie pourrait diminuer, sans l'annuler, le risque de TTG [64, 70-73]. Dans une étude de 34 patientes âgées de plus de 35 ans présentant une MHC, le taux de TTG était de 10 % après hystérectomie contre 33 % après aspiration-curetage avec une différence non statistiquement significative, probablement en raison du faible effectif [70]. Le risque résiduel de TTG après hystérectomie, compris entre 3,5 et 10 %, justifie la surveillance post-chirurgicale de la

décroissance du taux d'hCG après hystérectomie [70, 71]. L'annexectomie de principe ne devrait pas être associée à l'hystérectomie compte tenu de la rareté des métastases annexielles. L'hystérectomie peut être nécessaire du fait de complications hémorragiques de la MH [73].

Les recommandations françaises sont les suivantes [3] :

- l'indication d'une hystérectomie est une option qui peut être évoquée et discutée avec les patientes présentant une môle avérée dès lors que la patiente considère comme accompli son projet parental. L'hystérectomie ne dispense pas de la surveillance ultérieure du taux d'hCG totale sérique. Il n'est pas justifié de réaliser une ovariectomie systématique en cas d'hystérectomie pour MH ;
- une contraception doit être conseillée dans les suites de l'aspiration. Elle peut faire appel aux estroprogestatifs ou éventuellement au stérilet. Elle évitera qu'une grossesse ne vienne interférer avec la surveillance des hCG et avec le diagnostic de TTG. Une étude anglaise avait suggéré que l'administration d'estroprogestatifs pendant la phase de décroissance des hCG, avant leur négativation, pouvait ralentir la décroissance et augmenter le risque d'évolution anormale. Plusieurs études randomisées [74, 75] n'ont jamais pu confirmer ce risque et il n'y a donc pas de contre-indications 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 [76]. Le risque de 2<sup>e</sup> grossesse molaire est de l'ordre de 1 %. Les chiffres rapportés varient entre un risque de 0,6 et 4,3 % [77]. Après 2 grossesses molaires, le risque de môle à la grossesse suivante a été retrouvé à 23 % [78].

## V. SURVEILLANCE APRÈS ÉVACUATION D'UNE MÔLE HYDATIFORME

En France, après une MHC, le risque de TTG est de 14 % [79]. Après une MHP, le risque oscille entre 0,5 et 5 % selon les séries, vraisemblablement plus proche de 2 à 3 % [79, 80]. La nécessité de la

surveillance après évacuation d'une MH tient à ce risque de transformation maligne dans les semaines ou mois suivant l'évacuation de la môle. Le diagnostic de TTG nécessitera une chimiothérapie le plus souvent. L'autre risque, évalué à 25 % des MH, est celui de rétention molaire, qui justifiera non pas une chimiothérapie mais une simple aspiration itérative. Ce risque justifie d'organiser une échographie dans les 2 semaines suivant l'évacuation de la môle [3]. Le diagnostic de rétention sera établi en cas d'image intracavitaire résiduelle supérieure à 17 mm (en antéropostérieur). Si la rétention a été éliminée précocement par cette échographie, toute évolution anormale ultérieure des hCG sera nécessairement due à une TTG. On évite ainsi de traiter abusivement par chimiothérapie une rétention molaire banale. La clinique est d'intérêt modeste dans la surveillance post-molaire et l'hCG est le seul marqueur qui doit être utilisé dans la surveillance post-molaire, à l'exclusion d'autres examens et en particulier de l'échographie. Tant que la décroissance de l'hCG totale se fait normalement dans les suites d'une môle, il n'y a pas lieu de prévoir d'autres examens. Le rythme de surveillance des hCG après évacuation d'une môle complète ou partielle est hebdomadaire jusqu'à normalisation complète. Toutes les équipes internationales insistent sur l'importance de la vérification de la normalisation des hCG qu'il s'agisse d'une MHC ou d'une MHP [80]. À partir de la normalisation, une surveillance mensuelle des hCG est préconisée par les recommandations de pratique clinique françaises pendant un an en cas de MHC, pendant 6 mois en cas de MHP. Lorsqu'une MHC se négative en moins de 56 jours (8 semaines) la surveillance peut être limitée à 6 mois. La durée de surveillance après normalisation est l'objet d'une évaluation en cours en France.

L'hCG est le marqueur spécifique des MH et des TTG [81]. On distingue plusieurs formes d'hCG dont deux sont prédominantes, l'hCG entière et la forme  $\beta$  libre. L'hCG entière (également dite dimérique car association des deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ ) est la forme classique dans le sérum. L'hCG sous forme  $\beta$  libre ou « chaîne  $\beta$  libre » circule librement dans le sérum non associée à la sous-unité  $\alpha$ . Les formes secondaires d'hCG présentes dans le sérum sont la chaîne  $\alpha$  libre, la forme hyperglycosylée de l'hCG, les formes clivées de l'hCG entière ou de la chaîne  $\beta$  libre, les formes tronquées ayant perdu la partie carboxy-terminale. L'expression « dosage de  $\beta$  hCG » ne devrait plus être employée et devrait être remplacée par celle de « dosage d'hCG » qui peut être soit un dosage de l'hCG entière (c'est-à-dire la forme dimérique  $\alpha$  et  $\beta$ ), soit un dosage de l'hCG totale (c'est-à-dire la

forme hCG entière et la forme  $\beta$  libre) selon les kits commerciaux disponibles [3]. D'autres kits dosent uniquement la forme  $\beta$  libre et sont appelés « dosages des chaînes  $\beta$  libres de l'hCG » ou parfois « dosages de  $\beta$  libre ». Les dosages d'hCG entière et d'hCG totale reconnaissent les formes secondaires d'hCG de façon variable selon les différentes trousse de dosage utilisées en routine dans les laboratoires, ce qui contribue à la variabilité des résultats obtenus d'une trousse à l'autre. Ces formes secondaires peuvent être en proportion importante dans les tumeurs trophoblastiques en particulier pour l'hCG hyperglycosylé. Le taux d'hCG totale est cependant bien corrélé à la masse trophoblastique résiduelle après une grossesse normale ou après une môle hydatiforme.

La courbe semi-logarithmique des hCG permet d'aider au diagnostic rapide d'évolution anormale des hCG et donc de TTG. 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 sachant que la rapidité d'instauration du traitement de ces TTG est déterminante pour le pronostic. Le risque d'échec du traitement est en effet proportionnel au délai entre l'évacuation de la môle et le début de la chimiothérapie [82].

Les recommandations françaises prévoient de réaliser une échographie pelvienne endovaginale 15 jours après l'évacuation initiale d'une MH pour éliminer le diagnostic d'une rétention [3]. Dans le suivi d'une MH, un dosage hebdomadaire d'hCG totale sérique est recommandé jusqu'à normalisation confirmée sur 3 dosages successifs. Après normalisation, un dosage mensuel d'hCG totale sérique peut être proposé selon le calendrier suivant : pendant 6 mois en cas de MHP, pendant 12 mois en cas de MHC, pendant 6 mois en cas de MHC au cours desquelles l'hCG totale sérique se normalise en moins de 8 semaines. Pour suivre la régression du taux d'hCG (sur une courbe semi-logarithmique), il est indispensable que les dosages soient réalisés par la même technique et si possible dans le même laboratoire. La décroissance de façon régulière du taux d'hCG totale sérique dispense de tout examen d'imagerie complémentaire [3].

## VI. CRITÈRES DE DÉFINITION D'UNE TTG (CRITÈRES DIAGNOSTIQUES FIGO 2000)

Les TTG peuvent survenir après n'importe quel type de grossesse qu'il s'agisse d'un accouchement normal ou d'une grossesse extra-utérine ( $\approx 10\%$  des TTG), d'une fausse couche ( $\approx 30\%$  des TTG) ou d'une môle ( $\approx 60\%$  des TTG) [83]. C'est bien après une MH que le risque de TTG est le plus important ( $15\%$  des MHC et  $0,5$  à  $3\%$  des MHP évoluent en TTG) alors que le risque de TTG après un accouchement normal est mineur ( $1/40\ 000$ ) [3]. Dans les suites d'une MH, c'est l'évolution anormale des hCG qui permet de poser le diagnostic positif de TTG, sans aucune preuve anatomopathologique dans l'immense majorité des cas [84]. De façon plus rare, c'est la découverte de métastases qui amènera au diagnostic de TTG, habituellement quand des patientes n'ont pas bénéficié de la surveillance post-molaire de la normalisation des hCG. Chez une patiente ayant présenté une MH, le délai moyen de survenue d'une TTG est de 2 à 4 mois. La plupart du temps (de l'ordre de  $98\%$  des cas), le diagnostic de TTG est fait alors que les hCG ne sont pas encore normalisées. Le diagnostic de TTG post-molaire repose alors sur l'anomalie de la décroissance des hCG selon des critères définis précisément par la FIGO [2]. Plus rarement (moins de  $5\%$  des cas), les TTG post-molaires peuvent se développer après que les hCG soient devenus négatifs. Le diagnostic de TTG est alors porté sur la ré-ascension des hCG. Il faut bien sûr dans ce cas avoir éliminé une nouvelle grossesse débutante. Le diagnostic de TTG va déclencher le bilan d'extension qui permettra de définir le type de chimiothérapie devant être proposée : il s'agit d'une situation unique en cancérologie où l'excellente spécificité du marqueur hCG permet d'initier une chimiothérapie sans preuve histologique.

Trois types d'évolution anormale des hCG ont été retenus par le comité de la FIGO en 2002 pour porter le diagnostic positif de TTG post-molaire [2] : une ascension des hCG sur au moins 3 dosages hebdomadaires consécutifs pendant au moins deux semaines (J0, J7, J14) (Figure 3), une stagnation des hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires consécutifs pendant au moins trois semaines (J0, J7, J14, J21) (Figure 4), une persistance d'un taux anormal des hCG plus de 6 mois après l'évacuation de la MH, ce dernier cas étant très rarement rencontré. Une stagnation des hCG est définie comme une variation inférieure à  $10\%$  du taux à une semaine d'intervalle. La justification d'attendre la confirmation de la ré-ascension ou de la

Figure 3 - Critère FIGO n° 1 de diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle post-molaire

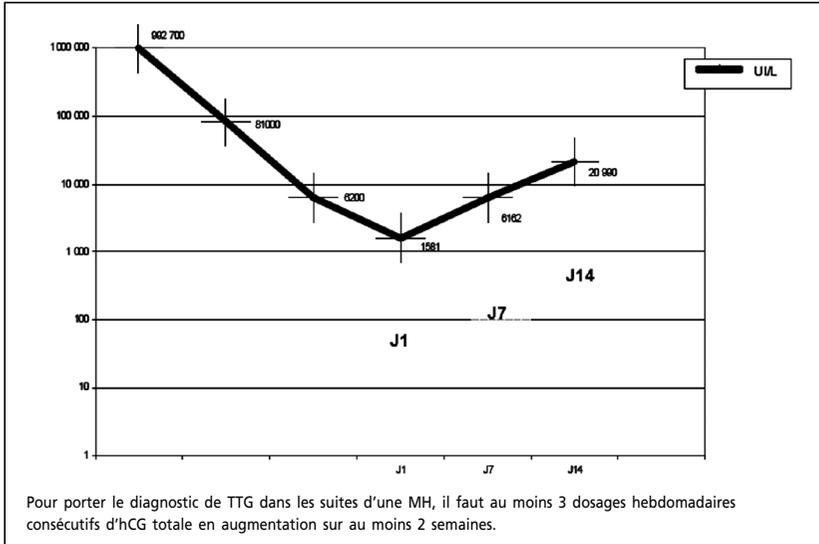
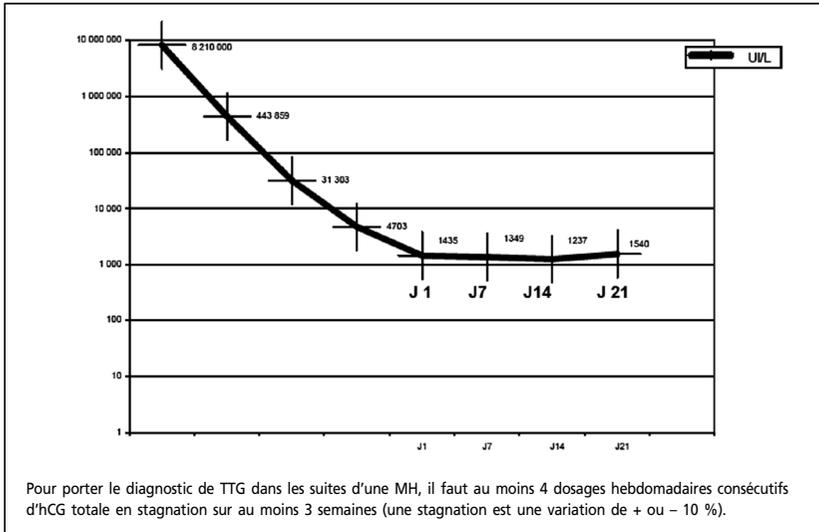


Figure 4 - Critère FIGO n° 2 de diagnostic de tumeur trophoblastique gestationnelle post-molaire



stagnation repose sur l'observation pratique que des stagnations ou des ré-ascensions transitoires des hCG sont fréquentes dans le suivi d'une MH sans que cela ne remette en cause leur normalisation spontanée. Le non-respect des critères diagnostiques minimaux (au moins 3 ou au moins 4 dosages) d'évolution anormale des hCG risque de faire porter en excès le diagnostic de TTG et donc de traiter inutilement par chimiothérapie nombre de patientes dont les hCG se seraient normalisées spontanément. L'attentisme est donc la règle quand, dans la surveillance hebdomadaire d'une MH, un seul dosage d'hCG augmente ou stagne. Cette attitude ne fait pas courir de risque à la patiente et peut lui éviter un diagnostic inapproprié de TTG.

Un quatrième mode rare de diagnostic positif de TTG post-molaire a été défini par la FIGO. Il s'agit de la situation d'une histologie avérée de choriocarcinome sur un prélèvement (utérin ou à distance) dans les suites d'une MH.

Le diagnostic positif de TTG du post-partum ou du post-abortum ne peut être porté sur les critères FIGO puisque la surveillance des hCG n'est pas faite dans ces situations. Il est donc évoqué en différentes circonstances peu spécifiques comme les métrorragies persistantes dans les suites d'une fausse couche ou d'une IVG ou en post-partum, la découverte de métastases (pulmonaires, vaginales, hépatiques, cérébrales ou autres) chez une femme en période d'activité génitale à plus ou moins de distance d'un accouchement ou d'un avortement, un tableau de détresse respiratoire sévère ou d'hyperthyroïdie ou encore une hémorragie d'un site métastatique. Ces situations doivent, après un accouchement récent et de façon générale chez toute femme jeune, faire évoquer le diagnostic de TTG. Il est indispensable de penser à faire doser les hCG qui lorsqu'elles sont très élevées, au-delà de 100 000 ou 1 000 000 UI/l, suffisent à porter le diagnostic positif de TTG. Les recommandations américaines [85] mentionnent que tous saignements anormaux persistants plus de 6 semaines après une grossesse quelle qu'en soit l'issue doivent faire prescrire un dosage d'hCG pour exclure une nouvelle grossesse ou une TTG.

## VII. BILAN D'EXTENSION INITIAL DES TTG

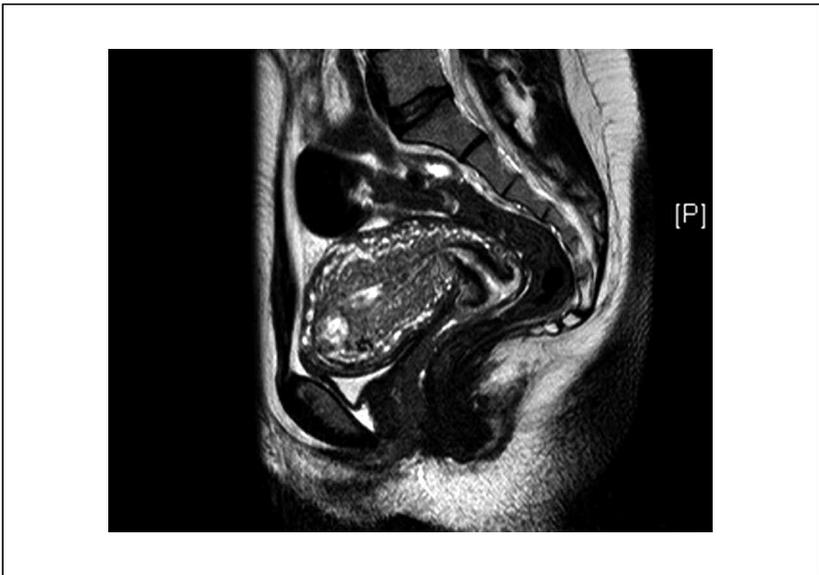
Une fois le diagnostic de TTG posé, le bilan d'extension est indispensable avant toute décision thérapeutique qui reposera sur le calcul du score FIGO. Ce score se calcule avec les éléments du bilan

d'extension. Il permet de séparer les TTG à bas risque des TTG à haut risque. L'instauration d'une chimiothérapie sans ce bilan expose la patiente au risque de sur-traitement ou de sous-traitement.

### VII.1. Le bilan d'extension locorégionale

L'examen clinique, l'échographie pelvienne avec Doppler couleur et l'IRM pelvienne (Figure 5) sont les éléments-clés du bilan d'extension locorégional [86].

Figure 5 - Localisation myométriale IRM de tumeur trophoblastique gestationnelle



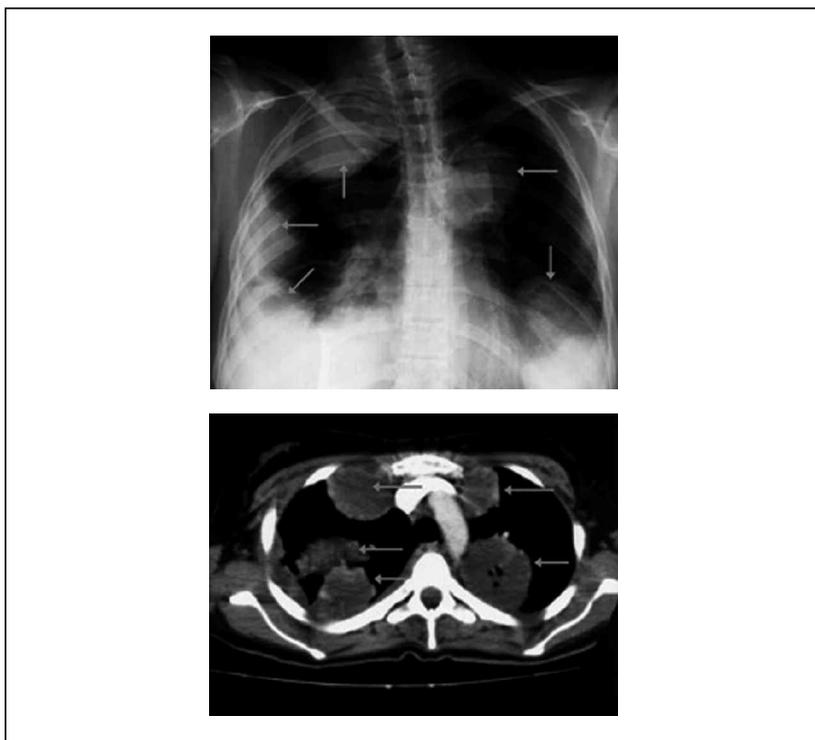
L'examen clinique recherche des métastases vaginales, seconde localisation métastatique après les métastases pulmonaires [36]. Le simple examen au spéculum permet ce diagnostic en présence ou pas de métrorragies. Il s'agit de lésions vaginales ou vulvaires en relief, d'aspect hypervasculaire, framboisé, de toutes tailles. Il est vivement déconseillé de pratiquer des biopsies de telles lésions en raison du risque hémorragique grave pouvant nécessiter une embolisation pour être jugulé [87, 88].

L'échographie endovaginale avec Doppler couleur [36] et l'IRM pelvienne [89] évaluent la localisation utérine éventuelle de la TTG, sa taille 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 en cas d'atteinte séreuse. L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer la pénétration du myomètre par assimilation au cancer de l'endomètre et malgré l'absence d'études spécifiques dans les TTG [3].

## VII.2. Le bilan d'extension métastatique

Le scanner thoracique, éventuellement associé à la radio pulmonaire (Figure 6).

Figure 6 - Métastases pulmonaires de tumeur trophoblastique gestationnelle



Sur le plan pulmonaire, la radiographie pulmonaire est avantageusement remplacée par le scanner thoracique pour détecter les métastases, définir leur nombre et mesurer leur taille, notamment celle de la plus grosse (Figure 6). On sait en effet que 40 % des métastases pulmonaires ne sont pas vues à la radio [90, 91]. Cependant, le score FIGO (qui classe les patientes en bas risque ou haut risque) prévoit délibérément le dénombrement des métastases pulmonaires sur la radio pulmonaire simple [83] [92] pour permettre un langage commun entre les différents pays du monde où l'accès au scanner n'est pas homogène [93]. Il est important de noter que la valeur pathologique des images pulmonaires TDM de moins de 50 mm<sup>3</sup> ( $\approx 3,7 \times 3,7 \times 3,7$  mm) n'est pas avérée [94] et qu'elles ne doivent pas être considérées comme métastatiques en l'absence de preuve. Elles ne sont d'ailleurs en règle pas visibles à la radiographie pulmonaire simple.

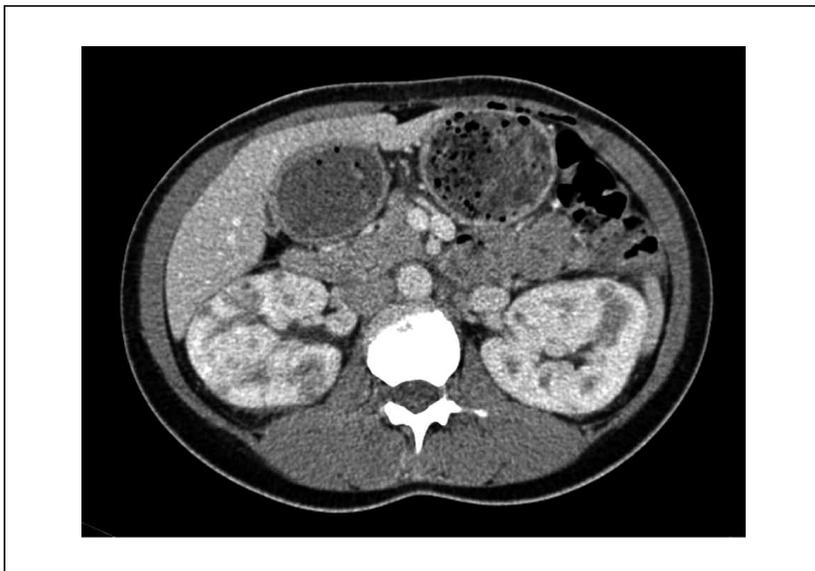
Le scanner abdominal est associé dans le bilan initial des TTG notamment pour la recherche des métastases hépatiques (Figure 7) et aussi spléniques, rénales (Figure 8) [95, 96]. Il est d'autant plus important qu'il existe des métastases pulmonaires, puisque 94 % des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires. La présence de métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif repris dans le score FIGO [92].

L'IRM cérébrale (ou à défaut le TDM) remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport hCG sérique sur hCG du liquide céphalo-rachidien qui n'a plus guère de justification [97]. Le

Figure 7 - Métastase hépatique IRM de tumeur trophoblastique gestationnelle



Figure 8 - Métastases rénales TDM de tumeur trophoblastique gestationnelle



guide de bon usage d'imagerie médicale de la HAS [98] mentionne que pour les tumeurs cérébrales, l'IRM est sensible pour la détection des tumeurs à un stade précoce, pour une localisation précise (en vue d'une intervention), et pour les lésions de la fosse postérieure (Figure 9). Cependant le guide ne mentionne pas le type d'imagerie à réaliser en fonction du type histologique de la tumeur initiale.

La place de la TEP n'est pas encore définie de façon certaine. En 2006, une revue des observations de 11 patientes qui ont rechuté après traitement d'une TTG montre que pour 7 d'entre elles l'examen TEP s'est avéré performant (4/7 : présence de métastases et 3/7 : absence de métastases). L'intérêt potentiel de la TEP serait d'identifier les sites métastatiques chez les patientes qui rechutent après traitement en combinaison avec les autres méthodes d'exploration afin de diminuer le risque de faux positifs ou faux négatifs [99].

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 1) qui doit être couplé au score FIGO (Tableau 2) qui, lui, permet la distinction entre tumeur à bas risque et tumeur à haut risque [2].

Figure 9 - Métastases cérébrales de tumeur trophoblastique gestationnelle

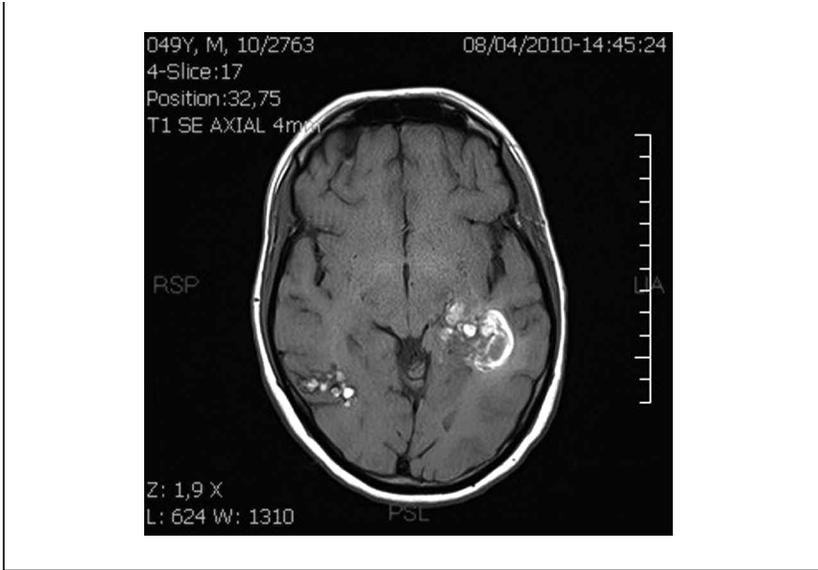


Tableau 1 - Score FIGO 2000 des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Score a, b	0	1	2	4
Âge (années)	≤ 39	> 39		
Grossesse précédente	Môle	Avortement	Accouchement	
Intervalle c : grossesse précédente - début de chimio (mois)	< 4	4-6	7-12	> 12
hCG plasmatiques (UI/l)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> à 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> à 10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>5</sup>
Nombre de métastases identifiées d	0	1-4	5-8	> 8
Sites métastatiques		Rate / Rein	Tube digestif	Cerveau / Foie
Taille tumorale maximale (dont utérine)		3 à < 5 cm	≥ 5 cm	
Échec d'une chimiothérapie préalable			Monochimiothérapie	Polychimiothérapie
	≤ 6 Faible risque		≥ 7 Haut risque	
a Les tumeurs du site d'implantation et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes sont exclues de ce score. b Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique. c L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie. d Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radio pulmonaire et non sur le TDM.				

Tableau 2 - Stade anatomique FIGO 2000 des tumeurs trophoblastiques gestationnelles

Stade I	TTG* strictement limitée au corps utérin
Stade II	TTG étendue aux annexes et au vagin, mais limitée aux structures génitales
Stade III	TTG étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital
Stade IV	Tout autre site métastatique
* TTG = tumeur trophoblastique gestationnelle	

### VII.3. Le calcul du score FIGO

La classification OMS a servi à la constitution du score FIGO adoptée en 2000 suite au congrès de la FIGO de Washington [2]. Ce score attribue à chaque variable pronostique une valeur de 0, 1, 2 ou 4 (Tableau 1). Un des écueils fréquents du calcul du score est la détermination de la « grossesse précédente ». Lorsque la TTG survient après une MH, la grossesse précédente est bien la MH évacuée quelques semaines ou mois avant le diagnostic de TTG. L'intervalle de temps entre la grossesse précédente et le début du traitement est bien le délai en mois entre la fin de la grossesse causale (l'aspiration de la MH par exemple) et le début du traitement de la TTG (par chimiothérapie le plus souvent). De même, le taux d'hCG à prendre en considération est le taux au moment de l'instauration du traitement de la TTG et non pas le taux au moment de l'évacuation de la MH. Pour ce qui est de la taille tumorale maximale, on prend en compte la taille en centimètres de la plus grande lésion visible, qu'elle soit située dans le myomètre ou à distance sous forme de métastase. Il est donc essentiel d'obtenir une mesure de chaque localisation de la TTG en se rappelant que la mesure de la plus grande lésion métastatique pulmonaire se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur le TDM. Enfin, à l'existence d'une métastase vaginale est associé un score de 0 pour la cotation du site métastatique comme cela est le cas pour les localisations pulmonaires, quand bien même cela n'apparaît pas dans le tableau de la FIGO. Il est à noter que cette classification constitue un progrès pour l'harmonisation internationale des pratiques. Elle reste cependant perfectible car les variables servant au calcul du score n'ont pas toute une valeur pronostique indépendante certaine. Selon les études, les variables pronostiques indépendantes sont : la grossesse précédente à terme [41, 82, 100], l'intervalle entre la terminaison de la grossesse précédente et le début du traitement de la TTG [41, 82, 100], les métastases hépatiques [100], les métastases cérébrales [100], le

nombre de sites métastatiques [41, 82] et l'échec d'une chimiothérapie préalable [41, 82].

Si le score FIGO est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement et une monochimiothérapie, par méthotrexate généralement en première intention, pourra lui être proposée [3, 83]. 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 (Tableau 1) [3, 83].

Le stade FIGO de I à IV prend lui en compte le statut métastatique ou non de la TTG et la localisation des métastases si cela est justifié (Tableau 2).

La FIGO recommande le classement des TTG par l'association du stade FIGO puis du score FIGO de la façon suivante : stade/score I:3 ou III:4 ou I:9 par exemple. C'est le score plus que le stade que l'on prend en considération pour la décision du type de chimiothérapie. Le maintien du stade est lié au souci de rester en harmonie avec les principes généraux de classification des tumeurs malignes par la FIGO.

En pratique, le bilan initial d'une TTG comporte une échographie pelvienne avec Doppler couleur, une IRM pelvienne et cérébrale et un scanner thoraco-abdominal [3]. Les métastases pulmonaires doivent continuer à être dénombrées sur la radio pulmonaire. Ce bilan permet de calculer le stade/score FIGO et ainsi le classement en haut risque ou bas risque de la TTG [2, 83]. Le plus souvent, les patientes à bas risque (score  $\leq 6$ ) pourront être traitées par monochimiothérapie et les patientes à haut risque (score  $\geq 7$ ) par une polychimiothérapie.

## VIII. TRAITEMENT DES TTG

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles 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 TTG. Les taux de survie sont passés de 19 % lorsque le traitement n'était que

chirurgical à plus de 90 % depuis la chimiothérapie. Cependant, les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies différentes les unes des autres de par leurs pronostics, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas. Un bilan d'extension avant chimiothérapie est ainsi 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.

### VIII.1. TTG à bas risque (score FIGO $\leq$ 6)

Le traitement des TTG à bas risque est relativement consensuel sur le fait qu'il faille réaliser une monothérapie de première intention [3, 61, 83, 97, 101-103]. Le taux de réponse complète dans ce groupe est voisin de 100 % lorsqu'une monochimiothérapie de première intention est réalisée, au besoin complétée par une chimiothérapie de seconde intention. Cinq schémas différents ont été étudiés [104] : 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 primaire supérieure à 70 % [105-114]. 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 réponse primaire supérieurs à 90 %. Pour les patientes métastatiques de bon pronostic, ils varient entre 65 et 100 %. Pour les patientes classées selon le nouveau score FIGO 2000 et donc indépendamment du statut métastatique, le taux de réponse primaire rapporté avec le méthotrexate est de 78 % avec le protocole méthotrexate associé à l'acide folinique sur 8 jours et le taux de réponse complète de 99,9 % (141 sur 142) [111]. Une seule étude randomisée a comparé l'efficacité du méthotrexate IM à 30 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire à l'actinomycine D en IV à 1,25 mg/m<sup>2</sup>. Le taux de réponse complète est supérieur avec l'actinomycine D par rapport au méthotrexate (70 % *versus* 53 % ;  $p = 0,01$ ) [115]. Cependant cet essai a été critiqué en raison du protocole méthotrexate utilisé, considéré comme non optimal. Dans une autre étude, un taux de réponse complète de 88 % a été rapporté dès la première cure de méthotrexate à forte dose (4 mg/kg) et acide folinique [116]. L'augmentation des

doses de méthotrexate s'est révélée peu efficace et plus toxique. Les toxicités de ces traitements ont été bien étudiées [111]. Le risque à long terme de seconds cancers augmente avec l'étoposide, et non avec le méthotrexate ou l'actinomycine D utilisés seuls [117, 118]. 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 a comparé la toxicité à court terme du méthotrexate seul, du méthotrexate avec acide folinique et de l'actinomycine D chez 75 patientes non métastatiques [119]. 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.

Chez ces patientes à bas risque, 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 22 sur 27 patientes (81 %) après échec du méthotrexate sans recours à une polychimiothérapie [120] mais une autre étude a rapporté une efficacité moins nette : 6 réponses complètes sur 10 patientes (60 %) [121]. Un taux d'hCG faible de l'ordre de 500 UI/l au moment du passage du méthotrexate à l'actinomycine D semble être lié au taux de succès de cette monothérapie de 2<sup>e</sup> ligne [122].

Au total, selon les recommandations françaises, le méthotrexate en monochimiothérapie est le traitement de première ligne de référence des TTG à bas risque. Le protocole recommandé est : méthotrexate 1 mg/kg J1, J3, J5, J7 en intramusculaire et folinate de calcium (acide folinique) 0,1 mg/kg en IM ou 10 mg per os J2, J4, J6, J8 (Tableau 3). Dans ce schéma le J1 revient tous les 14 jours. En cas de contre-indications ou d'intolérance au méthotrexate, l'actinomycine D en monochimiothérapie est recommandée.

Tableau 3 - Protocole méthotrexate

Méthotrexate	J1, J3, J5, J7	1 mg/kg en IM
Acide folinique*	J2, J4, J6, J8	10 mg per os
Espacement des J1 = 14 jours Autant de cycles que nécessaire pour normaliser les hCG puis deux cures de consolidation supplémentaires * L'acide folinique (ou folinate de calcium) est à ne pas confondre avec l'acide folique		

## VIII.2. TTG à haut risque (score FIGO $\geq 7$ )

Pour les TTG à haut risque, la nécessité d'une polychimiothérapie est reconnue par tous les auteurs. Plusieurs protocoles ont été proposés. Les protocoles MAC (méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide) [123] et CHAMOCA (hydroxyurée, actinomycine D, vincristine, méthotrexate, cyclophosphamide, doxorubicine) [124] se sont révélés toxiques et moins efficaces que l'EMA-CO (étoposide, méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine), chimiothérapie la plus évaluée à ce jour (Tableau 4) [100, 125]. La plus grande série publiée évaluant l'EMA-CO est celle du Charing Cross Hospital qui a traité 151 patientes de pronostic intermédiaire (7 % des patientes) et mauvais (93 %). Le taux de réponses complètes a été de 78 % avec un taux de récurrence de 5 % dans un délai médian de 4 mois et un taux de survie globale à 5 ans de 85 % [100]. Les patientes résistantes à l'EMA-CO ont été traitées par chimiothérapie à base de cisplatine, généralement EP-EMA (étoposide, cisplatine, méthotrexate, actinomycine D) (Tableau 5), plus ou moins chirurgie des sites métastatiques avec un taux de réponses voisin de 70 %. La survie cumulée à

Tableau 4 - Protocole EMA-CO

EMA	J1	Actinomycine D Étoposide Méthotrexate	0,5 mg DT IV bolus 100 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes 100 mg/m <sup>2</sup> IV puis 200 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 12 heures
	J2	Actinomycine D Étoposide Acide folinique	0,5 mg DT IV bolus 100 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes 15 mg PO ou IM 2 fois/j pendant 2 jours débuté 24 heures après le début du méthotrexate
CO	J8	Vincristine Cyclophosphamide	1 mg/m <sup>2</sup> IV bolus (maximum 2 mg) 600 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes
Espacement des J1 = 14 jours			

Tableau 5 - Protocole EMA-EP

EMA	J1	Étoposide Méthotrexate Actinomycine D	100 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes 300 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 12 heures 0,5 mg DT IV bolus
	J2	Étoposide Actinomycine D Acide folinique	100 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes 0,5 mg DT IV bolus 15 mg PO ou IM 2 fois/jour pendant 2 jours, débuté 24 heures après le début du méthotrexate
EP	J8	Étoposide Cisplatine	150 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes 75 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 12 heures
Espacement des J1 = 14 jours			

5 ans a été de 86 %. La toxicité hématologique grade 3-4 du protocole a été importante avec 21 % d'anémie, 68 % de leucopénie, 40 % de thrombopénie [126]. L'attitude de ce centre est maintenant de n'utiliser l'EP-EMA en première intention que dans les TTSI.

D'autres protocoles à base de cisplatine ont été proposés : dans l'expérience de l'institut Gustave Roussy, 8 patientes à haut risque (score OMS > 8) ont reçu en première ligne de l'APE avec 8 réponses complètes suivies de 2 rechutes ayant conduit au décès [127]. Dans cette même équipe, 6 patientes ont reçu de l'EP en deuxième ligne (APE sans actinomycine D). Une réponse complète a été obtenue chez 5 patientes sur 6 avec un décès de la maladie. La toxicité hématologique des patientes prétraitées ou non a été la suivante : 61 % de neutropénie grades 3-4 dont 1 neutropénie fébrile sur 68 cycles, 20 % de thrombopénie grades 3-4 [127].

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 [128]. Le BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine), qui a prouvé son efficacité dans les tumeurs germinales, est probablement une meilleure association malgré une faible expérience rapportée pour les TTG. Une série de 15 patientes fait état de 13 réponses complètes avec un taux de survie de 80 % à 6 ans [3]. 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 [129-132]. 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 [131]. Lorsqu'une chirurgie de sauvetage est envisagée, il est nécessaire de faire un bilan complet avec scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM cérébrale et probablement TEP-TDM.

Selon les recommandations françaises, la prise en charge des TTG à haut risque repose sur un traitement par polychimiothérapie. Deux types de protocoles sont utilisables en première intention : les protocoles à base de MTX (EMA-CO : étoposide, MTX, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) qui ont été les plus publiés (Tableau 4) et les protocoles à base de cisplatine publiés dans la littérature avec des effectifs restreints mais qui peuvent être proposés, notamment en cas de contre-indications au MTX (Tableau 5) [3]. Grâce à ces polychimiothérapies, le taux de survie à 5 ans atteint des taux voisins de 85 à 90 %.

### VIII.3. Traitement des TTG avec métastases cérébrales

Environ 10 % des patientes traitées pour TTG développent des métastases cérébrales. La moitié de ces métastases apparaissent d'emblée, l'autre moitié apparaît en cours de chimiothérapie ou après réponse initiale [133]. 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 [133]. 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 ( $1 \text{ g/m}^2$ ) associé à du méthotrexate intrathécal [3, 117]. 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.* [133]. 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.* [133] 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 cas de TTG avec métastases cérébrales d'emblée, il est difficile d'établir des recommandations même si les recommandations françaises recommandent d'utiliser un protocole à base de MTX, de préférence avec augmentation de la dose de MTX délivrée (EMA-CO fortes doses) en l'associant à du MTX intrathécal. Il n'est pas recommandé d'y associer une irradiation cérébrale.

#### **VIII.4. Traitement des tumeurs trophoblastiques 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 chimiosensible et de pouvoir survenir très longtemps après la grossesse causale. Elle est très rare et a représenté 17 patientes sur 1 351 patientes traitées pour TTG au Charing Cross Hospital de 1975 à 1995 [20]. Quinze à 25 % des TTSI ont un comportement agressif et se présentent avec une invasion locale et des métastases à distance [134]. Sur 17 patientes, 8 tumeurs étaient localisées à l'utérus, 3 au pelvis, et 6 présentaient des métastases pulmonaires [20]. 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) [20, 135]. 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 [135]. Pour les formes locorégionales et/ou métastatiques résécables, on réalise une chimiothérapie initiale de type EP-EMA puis une chirurgie en cas de réponses. Pour les formes métastatiques, le schéma de référence est actuellement l'EP-EMA. Le facteur pronostique principal de ces tumeurs semble être le délai diagnostique depuis la grossesse causale avec un seuil à 4 ans au-delà duquel le taux de survie est effondré [136].

#### **VIII.5. Traitement des tumeurs trophoblastiques épithélioïdes**

Du fait de l'identification relativement récente de cette histologie spécifique en 1998, les données disponibles sur le traitement des TTE sont peu abondantes. Du fait d'un comportement clinique similaire à celui des TTSI, le traitement des TTE est généralement calqué sur celui des TTSI [26].

## IX. ÉTAT DE SANTÉ ET FERTILITÉ POST-THÉRAPEUTIQUE DANS LES TTG

### IX.1. Le risque majoré de seconds cancers après chimiothérapie des TTG

Sur 1 377 patientes traitées au Charing Cross Hospital par chimiothérapie de 1958 à 1990, la durée moyenne de suivi a été de 11 ans. L'apparition de tumeurs secondaires a été observée chez 39 patientes (RR = 1,51 ;  $p < 0,01$ ). 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 [118]. La conclusion est que l'étoposide augmente de façon significative le risque de cancers secondaires.

### IX.2. Fertilité et grossesse après chimiothérapie des TTG

Les patientes traitées pour TTG 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 [137, 138]. En effet, une grossesse débutée avant ce délai empêcherait une surveillance correcte par les hCG. De plus, les femmes présentant des grossesses compliquées d'avortement après une TTG ont un délai de survenue de la grossesse de 6 mois, significativement différent (10 mois) des femmes menant une grossesse à terme après une TTG [138]. 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 d'un an avant la fin du traitement, l'interruption de grossesse ne doit pas être proposée mais cette grossesse doit être étroitement surveillée [139]. L'avenir obstétrical des patientes traitées par chimiothérapie pour TTG a été bien étudié par une revue de littérature collectant 1 291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie.

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 important de réaliser rapidement dès l'aménorrhée un dosage des hCG sériques et une échographie afin d'écartier une récurrence de MH.

## CONCLUSION

Les pathologies trophoblastiques gestationnelles sont des maladies peu fréquentes dont la prise en charge commence à être bien codifiée. La reconnaissance clinique précoce des grossesses molaire, même si elle peut poser des difficultés de diagnostic histologique, permet une prise en charge adaptée. Le respect des critères diagnostiques des TTG est capital afin de ne pas sous-traiter ou sur-traiter des patientes jeunes, compte tenu de la lourdeur des traitements parfois proposés. Après dix ans d'existence, le Centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon a enregistré près de 2 500 patientes (Figure 10) déclarées par les médecins de toutes les régions françaises (Figure 11). Sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) et de la Haute Autorité de santé (HAS), le centre a publié en 2010 des recommandations pour la pratique clinique dont étaient promoteurs le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), l'Académie nationale de médecine et la Société française de médecine périnatale (SFMP). Ces recommandations fournissent aux cliniciens des propositions claires de prise en charge. Elles sont disponibles sur le site internet de l'INCa ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)) ou par l'intermédiaire du site du Centre de référence de Lyon ([www.mole-chorio.com](http://www.mole-chorio.com)) ou du site du CNGOF. La mise en place progressive de centres de compétence dans chaque région de façon effective permet d'offrir une couverture nationale d'expertise pour les patientes, tant du point de vue clinique qu'anatomopathologique. Un des objectifs du Centre des maladies trophoblastiques français est maintenant de développer à l'échelle des nations européennes un réseau de centres de maladies trophoblastiques en collaboration avec les centres de référence anglais, hollandais et hongrois. La réunion fondatrice de ce projet d'European Organisation

Figure 10 - Nombre annuel de patientes enregistrées au Centre de référence des maladies trophoblastiques de 1999 à 2010 (n = 2 390)

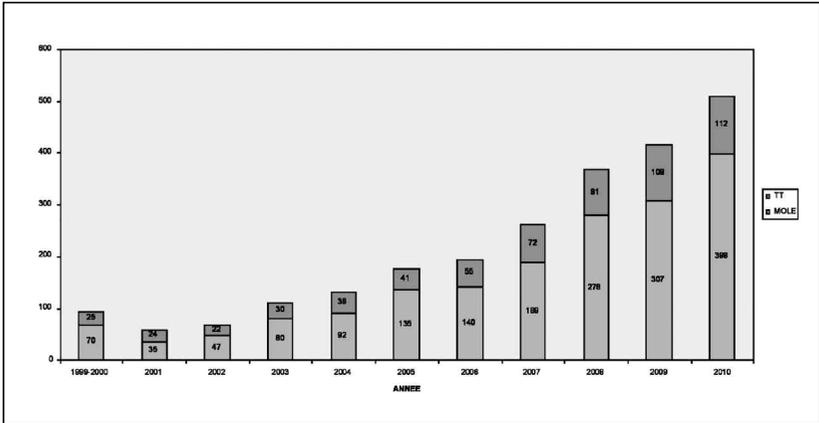
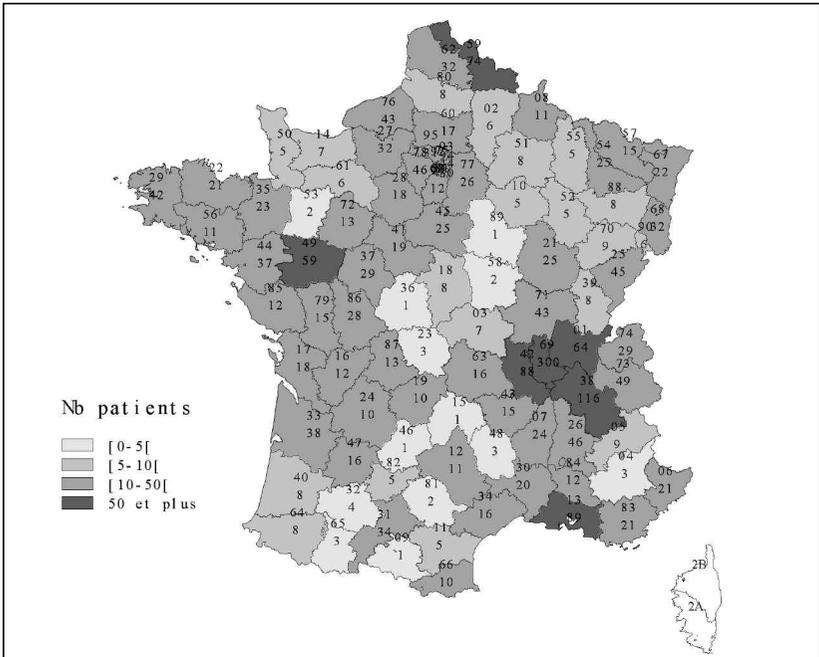


Figure 11 - Lieu de domicile des patientes françaises enregistrées au Centre de référence des maladies trophoblastiques au 1<sup>er</sup> mars 2011



for the Treatment of Trophoblastic Disease (EOTTD) a réuni en 2010 à Lyon quinze nations européennes et se poursuivra par une nouvelle rencontre à Budapest en 2011.

Nos remerciements vont aux patientes qui ont toutes donné leur consentement écrit pour leur enregistrement dans la base de données du centre des maladies trophoblastiques, aux responsables des centres d'expertise régionale qui participent activement à l'enregistrement des patientes et aux membres du réseau des pathologistes référents dont l'expertise participe à la qualité des données épidémiologiques du centre de référence des maladies trophoblastiques.

## Bibliographie

- [1] Genest D, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M. Gestational trophoblastic disease. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs, ed. Fattaneh A, Tavassoli A, Devilee P. 2003, Lyon: IARC press. 5.
- [2] FIGO. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(3):285-7.
- [3] CNGOF. Maladies trophoblastiques gestationnelles : diagnostic et prise en charge. 2010.
- [4] Altieri A *et al.* Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003;4(11):670-8.
- [5] Murdoch, S *et al.* Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet* 2006;38(3):300-2.
- [6] Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22(11):1393-403.
- [7] Golfier F *et al.* Contribution of referent pathologists to the quality of trophoblastic diseases diagnosis. *Hum Reprod* 2011.
- [8] Sebire NJ *et al.* Updated diagnostic criteria for partial and complete hydatidiform moles in early pregnancy. *Anticancer Res* 2003;23(2C):1723-8.
- [9] Lawler SD, Fisher RA, Dent J. A prospective genetic study of complete and partial hydatidiform moles. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(5 Pt 1):1270-7.
- [10] 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(2-3):109-15.
- [11] Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335(23):1740-8.
- [12] Ohama K *et al.* Dispermic origin of XY hydatidiform moles. *Nature* 1981;292(5823):551-2.
- [13] Fisher RA *et al.* Frequency of heterozygous complete hydatidiform moles, estimated by locus-specific minisatellite and Y chromosome-specific probes. *Hum Genet* 1989;82(3):259-63.
- [14] Vejerslev LO *et al.* Hydatidiform mole: cytogenetically unusual cases and their implications for the present classification. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(1):180-4.
- [15] Berkowitz RS *et al.* Case-control study of risk factors for partial molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(3 Pt 1):788-94.
- [16] Benson CB *et al.* Sonographic appearance of first-trimester complete hydatidiform moles. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(2):188-91.
- [17] Wolf NG, Lage JM. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review. *Semin Oncol* 1995;22(2):113-20.
- [18] Kurman RJ. The morphology, biology, and pathology of intermediate trophoblast: a look back to the present. *Hum Pathol* 1991;22(9):847-55.
- [19] Kurman RJ *et al.* Immunocytochemical localization of placental lactogen and chorionic gonadotropin in the normal placenta and trophoblastic tumors, with emphasis on intermediate trophoblast and the placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3(1):101-21.
- [20] Colleen M *et al.* Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecologic Oncology* 2001;82:415-419.
- [21] Remadi S *et al.* Metastasizing placental site trophoblastic tumor: immunohistochemical and DNA analysis. 2 case reports and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 1997;259(2):97-103.
- [22] Xue WC *et al.* Malignant placental site trophoblastic tumor: a cytogenetic study using comparative genomic hybridization and chromosome *in situ* hybridization. *Cancer* 2002;94(8):2288-94.
- [23] Feltmate CM *et al.* Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):415-9.
- [24] Kamoi S *et al.* Epithelioid trophoblastic tumor of the uterus: cytological and immunohistochemical observation of a case. *Pathol Int* 2002;52(1):75-81.

- [25] Palmer JE *et al.* Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature. *J Reprod Med* 2008;53(7):465-75.
- [26] Shen X *et al.* Analysis of clinicopathologic prognostic factors in 9 patients with epithelioid trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Cancer* 21(6):1124-30.
- [27] Soto-Wright V *et al.* The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86(5):775-9.
- [28] Mangili G *et al.* Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):302.e1-4.
- [29] Gemer O *et al.* The current clinical presentation of complete molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264(1):33-4.
- [30] Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(1):6-9.
- [31] Massardier J *et al.* Twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexistent fetus: obstetrical and oncological outcomes in a series of 14 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143(2):84-7.
- [32] Sebire NJ *et al.* Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002;359(9324):2165-6.
- [33] Jauniaux E, Nicolaides KH. Early ultrasound diagnosis and follow-up of molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(1):17-21.
- [34] Lazarus E *et al.* Sonographic appearance of early complete molar pregnancies. *J Ultrasound Med* 1999;18(9):589-94; quiz 595-6.
- [35] Fowler DJ *et al.* Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):56-60.
- [36] Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11(5):367-77.
- [37] Fine C *et al.* Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1989;73(3 Pt 1):414-8.
- [38] Gurel SA, Gurel H. A large yolk sac may be important in the early diagnosis of gestational trophoblastic disease: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91(1):91-3.
- [39] Sebire NJ *et al.* The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):662-5.
- [40] Schlaerth JB *et al.* Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58(4):478-82.
- [41] Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994;39(3):168-74.
- [42] Tidy JA *et al.* Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78(3 Pt 1):309-12.
- [43] Flam F *et al.* Color Doppler studies in trophoblastic tumors: a preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1(5):349-52.
- [44] FIGO and IGCS. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecologic cancers. 2006.
- [45] Debby A *et al.* Transvaginal ultrasound after first-trimester uterine evacuation reduces the incidence of retained products of conception. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):61-4.
- [46] Gerulath AH *et al.* Gestational trophoblastic disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(5):434-46.
- [47] Fung Kee Fung K *et al.* Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(9):765-73.
- [48] Cortey A, Brossard Y. Prevention of fetomaternal rhesus-D allo-immunization. Practical aspects. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35(S1):1S123-1S130.
- [49] Sasaki S. Management of gestational trophoblastic diseases in Japan - A review. *Placenta* 2003;24(Suppl A):S28-32.
- [50] Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet* 1995;345(8942):84-6.
- [51] Blohm F *et al.* Fertility after a randomised trial of spontaneous abortion managed by surgical evacuation or expectant treatment. *Lancet* 1997;349(9057):995.
- [52] Harwood B *et al.* Serum beta-human chorionic gonadotropin levels and endometrial thickness after medical abortion. *Contraception* 2001;63(5):255-6.
- [53] Creinin MD *et al.* Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;86(1):22-6.

- [54] Garner EI *et al.* The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):3-5.
- [55] Van Trommel NE *et al.* The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):6-13.
- [56] Van Trommel NE *et al.* Second curettage in persistent trophoblastic disease (PTD): the need for univocal definition of PTD. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):250-1; author reply 251.
- [57] Schlaerth JB *et al.* Initial management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(6 Pt 1):1299-306.
- [58] Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Reprod Med* 1994;39(3):139-46.
- [59] Soulat C, Gelly M. Immediate complications of surgical abortion. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35(2):157-62.
- [60] Levin I *et al.* Trophoblastic tissue spread to the sigmoid colon after uterine perforation. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 2):1172-4.
- [61] RCOG. The management of gestational trophoblastic neoplasia. 2006;38.
- [62] Twiggs LB, Morrow CP, Schlaerth JB. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135(2):189-94.
- [63] Cohle SD, Petty CS. Sudden death caused by embolization of trophoblast from hydatidiform mole. *J Forensic Sci* 1985;30(4):1279-83.
- [64] Garner EI *et al.* Trophoblastic pulmonary embolization after hysterectomy for invasive complete mole. A case report. *J Reprod Med* 1999;44(10):908-12.
- [65] Kohorn EI. Clinical management and the neoplastic sequelae of trophoblastic embolization associated with hydatidiform mole. *Obstet Gynecol Surv* 1987;42(8):484-8.
- [66] Rosen T *et al.* Central hemodynamic monitoring in a woman with acute respiratory insufficiency after evacuation of a complete molar pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2001;46(10):916-22.
- [67] Cotton DB *et al.* Hemodynamic observations in evacuation of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(1):6-10.
- [68] Coukos G *et al.* Complete hydatidiform mole. A disease with a changing profile. *J Reprod Med* 1999;44(8):698-704.
- [69] Montz FJ, Schlaerth JB, Morrow CP. The natural history of theca lutein cysts. *Obstet Gynecol* 1988;72(2):247-51.
- [70] Bahar AM, El-Ashnehi MS, Senthilselvan A. Hydatidiform mole in the elderly: hysterectomy or evacuation? *Int J Gynaecol Obstet* 1989;29(3):233-8.
- [71] Curry SL *et al.* Hydatidiform mole: diagnosis, management, and long-term followup of 347 patients. *Obstet Gynecol* 1975;45(1):1-8.
- [72] El-Lamie IK *et al.* Experience of the Gynecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(6):488-496.
- [73] Pisal N *et al.* Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2002;87(2):190-2.
- [74] Berkowitz RS *et al.* Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1981;58(4):474-7.
- [75] Curry SL *et al.* Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(4):805-9; discussion 809-11.
- [76] Tuncer ZS *et al.* Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1999;73(3):345-7.
- [77] Berkowitz RS, Goldstein DP. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10(1):61-4.
- [78] Schorge JO *et al.* Gestational trophoblastic disease. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1(2):169-75.
- [79] Golfier F *et al.* First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease Reference Center. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):172 e1-5.
- [80] Seckl MJ *et al.* Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *Lancet* 2000;356(9223):36-9.
- [81] Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998;43(1):3-10.
- [82] Kim JH *et al.* Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998;71(1):108-12.
- [83] FIGO. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and

- gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(1):3-4.
- [84] Ngan HY *et al.* Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(1):175-7.
- [85] ACOG. ACOG Practice Bulletin #53. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1365-77.
- [86] Allen SD *et al.* Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clin Radiol* 2006; 61(4):301-13.
- [87] Vardar MA, Altintas A, Demir SC. Gestational trophoblastic disease: the significance of vaginal metastases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(2):184-6.
- [88] Yingna S *et al.* Clinical characteristics and treatment of gestational trophoblastic tumor with vaginal metastasis. *Gynecol Oncol* 2002;84(3): 416-9.
- [89] Kohorn EI, McCarthy SM, Taylor KJ. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. Role of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Reprod Med* 1998;43(1):14-20.
- [90] Mutch DG *et al.* Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):348-52.
- [91] Ngan HY *et al.* Clinical outcome of micrometastasis in the lung in stage IA persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998;70(2):192-4.
- [92] Ngan HY. The FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000, FIGO Committee Report. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77:285-287.
- [93] Abrao RA *et al.* Treatment for low-risk gestational trophoblastic disease: comparison of single-agent methotrexate, dactinomycin and combination regimens. *Gynecol Oncol* 2008; 108(1):149-53.
- [94] Van Klaveren RJ *et al.* Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361(23):2221-9.
- [95] Smith EB *et al.* Renal metastases of malignant gestational trophoblastic disease: the use of intravenous urography in staging. *Gynecol Oncol* 1985;20(3):317-24.
- [96] Tai KS, Chan FL, Ngan HY. Renal metastasis from choriocarcinoma: MRI appearance. *Abdom Imaging* 1998;23(5):536-8.
- [97] SGOC *et al.* Gestational trophoblastic disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(5): 434-46.
- [98] HAS. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. 2005.
- [99] Dhillon T *et al.* Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51(11):879-87.
- [100] Bower M *et al.* EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15(7):2636-43.
- [101] Cadwell C, Zambetti GP. The effects of wild-type p53 tumor suppressor activity and mutant p53 gain-of-function on cell growth. *Gene* 2001;277(1-2):15-30.
- [102] Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):574-9.
- [103] McNeish IA *et al.* Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1838-44.
- [104] Foulmann K *et al.* What is the best protocol of single-agent methotrexate chemotherapy in nonmetastatic or low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors? A review of the evidence. *Gynecol Oncol* 2006;102(1):103-10.
- [105] Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Methotrexate infusion and folinic acid in the primary therapy of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 1990; 36(1):56-9.
- [106] Goldstein, D.P *et al.* Methotrexate with citrovorum factor rescue for gestational trophoblastic neoplasms. *Obstet Gynecol* 1978; 51(1):93-6.
- [107] Goldstein DP, Winig P, Shirley RL. Actinomycin D as initial therapy of gestational trophoblastic disease. A reevaluation. *Obstet Gynecol* 1972;39(3):341-5.
- [108] Hammond CB *et al.* Primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98(1):71-8.
- [109] Hammond CB, Parker RT. Diagnosis and treatment of trophoblastic disease. A report from the Southeastern Regional Center. *Obstet Gynecol* 1970;35(1):132-43.
- [110] Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. *Cancer* 1986;58(1):14-7.

- [111] Chalouhi GE *et al.* Methotrexate for 2000 FIGO low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients: efficacy and toxicity. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(6):643.e1-643.e6.
- [112] Osathanondh R, Goldstein DP, Pastorfide GB. Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1975; 36(3):863-6.
- [113] Roberts JP, Lurain JR. Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(6):1917-23; discussion 1923-4.
- [114] Alazzam M *et al.* First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD007102.
- [115] Osborne RJ *et al.* Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2011; 29(7):825-31.
- [116] Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66(5):677-81.
- [117] Rustin GJ *et al.* Weekly alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(7):900-3.
- [118] Rustin GJ *et al.* Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14(10):2769-73.
- [119] Bakri Y *et al.* Brain metastases of gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 1994;39(3):179-84.
- [120] Lurain JR. Treatment of gestational trophoblastic tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3(2):113-24.
- [121] Chen LM, Lengyel ER, Bethan Powell C. Single-agent pulse dactinomycin has only modest activity for methotrexate-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004; 94(1):204-7.
- [122] Growdon WB *et al.* Low-risk gestational trophoblastic neoplasia and methotrexate resistance: predictors of response to treatment with actinomycin D and need for combination chemotherapy. *J Reprod Med* 2010;55(7-8):279-84.
- [123] Lurain JR, Brewer JI. Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with methotrexate, actinomycin D, and cyclophosphamide chemotherapy. *Obstet Gynecol* 1985;65(6):830-6.
- [124] Curry SL *et al.* A prospective randomized comparison of methotrexate, dactinomycin, and chlorambucil *versus* methotrexate, dactinomycin, cyclophosphamide, doxorubicin, melphalan, hydroxyurea, and vincristine in "poor prognosis" metastatic gestational trophoblastic disease: a gynecologic oncology group study. *Obstet Gynecol* 1989;73(3 Pt 1):357-62.
- [125] Newlands ES *et al.* Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high risk gestational trophoblastic tumours, 1979 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(6):550-7.
- [126] Newlands ES *et al.* Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000;18(4):854-9.
- [127] Theodore C *et al.* Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with chemotherapy combinations containing cisplatin and etoposide. *Cancer* 1989;64(9):1824-8.
- [128] Azab M *et al.* Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination in the treatment of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors. *Cancer* 1989;64(9):1829-32.
- [129] El-Helw LM *et al.* High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support in refractory gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer* 2005;93(6):620-1.
- [130] Giacalone PL *et al.* High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for refractory metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1995; 58(3):383-5.
- [131] Lotz JP *et al.* High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor-prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. *Cancer* 1995;75(3):874-85.
- [132] Van Besien K *et al.* Complete remission of refractory gestational trophoblastic disease with brain metastases treated with multicycle ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) and stem cell rescue. *Gynecol Oncol* 1997;65(2):366-9.

[133] Athanassiou A *et al.* Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charing Cross Hospital. *Cancer* 1983;52(9):1728-35.

[134] Shih Ie M. Gestational trophoblastic neoplasia-pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8(7):642-50.

[135] Bower M *et al.* Placental site trophoblastic tumor: molecular analysis and clinical experience. *Clin Cancer Res* 1996;2(5):897-902.

[136] Schmid P *et al.* Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *The Lancet* 2009;374(9683):48-55.

[137] Berkowitz RS *et al.* Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease. New England Trophoblastic Disease Center, 1965-1992. *J Reprod Med* 1994;39(3):228-32.

[138] Lan Z *et al.* 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(1):146-8.

[139] Bates M *et al.* Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? *Hum Reprod* 2004; 19(2):365-7.