Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⴳⴻⵎⴰⵜ ⵏ ⵜⵓⵙⵏⵉⵏⵜ ⴷ ⵜⴰⵙⴰⵔⵜ

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES

(À propos de 62 cas)

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE PRESENTE PAR

Docteur ANDATIA MALIDE

Née le 12/06/1986

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Gynécologie-Obstétrique

Sous la direction : BOUCHIKHI CHAHRAZED

Session du Juillet 2018

PLAN

INTRODUCTION 3
ETUDE DE NOTRE SERIE 6
I. But du travail : 7
II. Materels et Méthodes : 7
1. Type d'étude : 7
III. Etudes des cas cliniques et resultats : 7
1. Caractéristiques des patientes : 7
2. diagnostic positif : 9
3. Score TTG : 9
4. Prise en charge thérapeutique : 12
5. L'évolution : 13
6. Pronostic maternel : 13
7. Fertilité post TTG : 14
8. Cas particuliers: grossesses gemullaire 14
DISCUSSION 15
I. Classifications : 16
1. Les differentes types des TTG : 16
2. Classifications TTG : 17
3. Les critères diagnostiques : 20
4. Bilan d'extension : 29
5. Classification et score pronostic : 30
6. Traitements : 33
7. Surveillance : 48
8. Pronostic : 50
9. Fertilité et devenir obstétrical : 51
10. Cas particuliers des grossesses gumulaires: 52
CONCLUSION 54
Résumé 56
BIBLIOGRAPHIE 59

ABREVIATIONS

AG : Age gestationnel.

CNGOF : Collège National de Gynécologie obstétrique de France.

CO : contraception orale.

DIU : dispositif intra-utérin.

EMA : antigène membranaire épithéliale ;

FIGO : fédération internationale des gynécologues et obstétriciens

HLP : l'hormone lactogène placentaire.

IRM : Imagerie par résonnance magnétique.

MHC : Mole hydatiforme complète.

MHP : Mole hydatiforme partielle.

MI : Mole invasive.

MTG : maladies trophoblastiques gestationnelles.

MTX : Methotrexate.

NFS : numération formule sanguine.

OMS : organisation mondiale de la Santé.

Plap : phosphatase alcaline placentaire

RP : Radiographie pulmonaire.

Sp1 : fraction 1 des glycoprotéines spécifiques de grossesse.

ß-HCG : fraction ß- de l'hormone chorionique gonadotrope.

TDM : Tomodensitométrie.

TSIP : tumeur du site d'implantation placentaire.

TTG : tumeurs trophoblastiques gestationnelles.

ECR : Essais contrôlés randomisés.

CTAP : cérébro-thoraco-abdomino-pelvienne.

INTRODUCTION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles comprennent un large spectre de pathologies du placenta, allant des lésions bénignes précancéreuses (les môles hydatiformes complètes ou partielles), aux néoplasies trophoblastiques gestationnelles ou TTG. L'existence d'un marqueur biologique spécifique permettant la surveillance de la maladie, des possibilités thérapeutiques efficaces et adaptées en fonction des éléments pronostiques [1]. Les gynécologues et les anatomopathologistes se sont longtemps méfiés de cette pathologie en raison du retard de diagnostic et des nombreux échecs d'appréciation de la gravité. Actuellement, le mythe des maladies trophoblastiques semble révolu. Les modalités diagnostiques et de prise en charge étaient initialement basées sur l'histoire clinique et les données biologiques. Actuellement, elles incluent en grande partie l'imagerie, notamment l'échographie et l'imagerieparrésonnancemagnétique(IRM)

Au cours de ces dernières décennies, la pathologie trophoblastique a fait l'objet de plusieurs études et controverses, essentiellement en matière Génétique : qui a permis de mieux comprendre la pathogénie. Biologie : dosage de la fraction B de l'hormone chorionique gonadotrope, moyen de surveillance des moles hydatiformes qui permet de détecter rapidement une évolution anormale après moles complète ou partielle. Thérapeutique : les progrès réalisés par la chimiothérapie ont amélioré de façon nette le pronostic en permettant le plus souvent d'obtenir la guérison sans entraver la fonction de reproduction de l'utérus. Nous rapportons une sérierétrospective de 62 cas de TTG colligés au service de gynécologie obstétrique I de CHU HASSAN II de Fès durant une période de 7 ans allant de janvier 2009 à décembre 2015. Rapporter et analyser les particularités des résultats de notre étude en ce qui concerne les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques.
Confronter nos résultats avec les données de la littérature.

ETUDE DE NOTRE SERIE

I. But du travail :

Le but de notre travail est d'analyser les différents types des maladies trophoblastiques gestationnelles, les particularités des résultats de notre étude en ce qui concerne les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques. Confronter nos résultats avec les données de la littérature.

II. Materels et Méthodes :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 7 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2015, portant sur 62 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles diagnostiquées, traitées et suivies au service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II, FES

III. Etudes des cas cliniques et resultat :

1. Caractéristiques des patientes :

1.1. Fréquence :

Durant une période de 7 ans nous avons admis 17053 femmes pour accouchement. Pendant la même période, nous avons recensé 228 cas de maladies trophoblastiques gestationnelles (soit une incidence de 1/75 accouchements). L'incidence des TTG est de 1/27 5 accouchements. Alors que la fréquence de la transformation maligne des môle s hydatiformes était de 10%.

On note des fréquences approximatives pour les tranches d'âge (entre 20 – 29ans et entre 30 – 39ans) qui étaient les plus concernées, soient respectivement 38,7% et 35,5%. La moyenne d'âge était de 34 ans et demi, avec des extrêmes de 17 ans et 52 ans.

1.2. Niveau socio-économique :

La plupart de nos patientes avaient un bas niveau socio-économique.

1.3. Origine géographique :

La plupart de nos patientes prévenaient la région de saiss (85%), la région de sud représente 8%, 4% pour la région du rif, et 3% pour la région d'ouest

1.4. Profil gyneco obstetrical :

Géstité-Parité

Nous notons un pic de fréq uence chez les paucigestes (2-4), qui représentent plus que la moitié de notre série (soit 53,2% des cas), les primigestes et les multigestes représentent des fréquences de 26% et 21% respectivement.

Plus de 50% sont soit des nullipares, soit les primipares. Cependant les paucipares et les multipares et ne sont pas à l'abri de cette patholoie avec des fréquences de 35,5% et 13% respe ctivement.

Grossesse causale

Dans notre série : 21,31% (soit 13cas) ont au moins un antécédent d'avortement. Deux ATCD personnel de mole hydatiforme l'une complète et l'autre partielle. Un antécédent de TTG

a. Grossesse causale :

La majorité des TTG ont été diagnostiquées dans les suites d'une môle complète, soit une fréquence de 55%. 11,3% après une môle partielle, et 25,8% après une môle de type indéterminé. A noter que, pour les 16 patientes chez qui nous n'avons pas de preuve histologique sur la grossesse causale, elles étaient toutes référées pour des évolutions perturbées de ßHCG a près une grossesse môlaire (aspiratio de produit de conception contenant plusieurs vésicules).

2. Diagnostic positif :

2.1. Les circonstances du diagnostic :

La majorité de nos patientes étaient asymptomatiques, et le diagnostique était porté sur l'évolution biologique perturbée seule. Pour 9,7%, elles avaient des métrorragies, soit persistantes, soit qui sont apparues après un délai d'aspiration. Le diagnostic était basé sur l'histologie dans trois cas : Pour deux cas le diagnostic de TTG n'était pas évident, dont nous avons recours à l'hystérectomie pour avoir un diagnostique de certitude. L'étude anatomopathologique a retrouvé une môle invasive pour un cas, un choriocarcinome pour un cas et pour un cas, nous avons réalisé

L'hysétérectomie en urgence pour pélvipéritonite sur rupture utérine, secondaire à une môle invasive chez une patiente non suivi en post MHC. Un autre cas particulier où le diagnostic était basé sur des critères clinico-biologiques et radiologiques.

2.2- critères diagnostic utilisés :

Critères diagnostic utilisés : CNGOF 2010 (page)

3. Score TTG :

1.1. L'état gravidique causal :

1.2. Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG :

Pour la majorité de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 1 et 2 mois, chez 7 patientes le diagnostic était posé entre 2 et 6 mois.

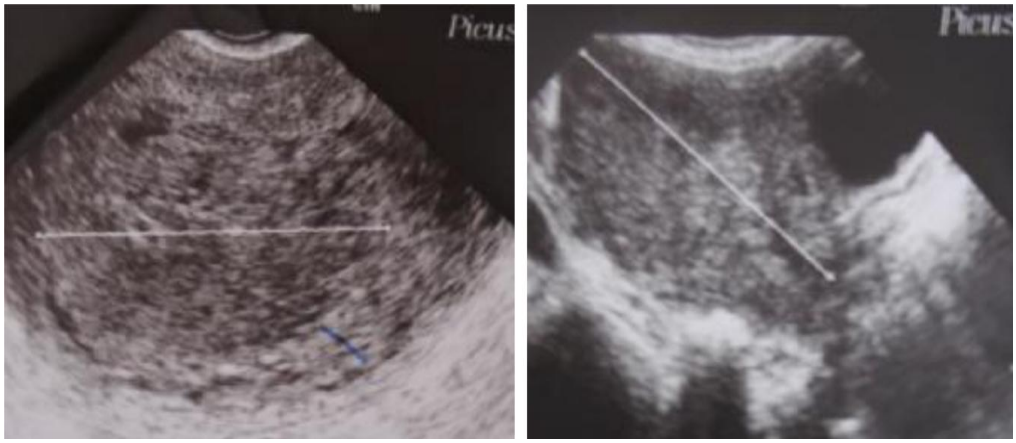
Pour un cas le diagnostic de TTG était retardé 8 mois après une mole complète, car la patiente était perdue de vue au cours de la surveillance post molaire.

On note un pic de fréquence pour les patientes qui avaient un taux de βHCG entre 10*4 - <10*5, ce qui représentent la moitié de notre série. 24% avaient un taux entre 10*3 - <10*4, 14,5% pour un taux ≥ 10*5, et 11,3% pour un taux <10*3.

Toutes nos patientes ont benéficié systématiquement, dans le cadre de bilan d'extension, d'une échographie pelvienne + doppler, radiographie de po umon, TDM abdominopelvienne et thoracique.

La TDM cérébrale a été demandé chez 35,5% descas. Une seule IRM pelvienne a été demandée chez une patiente qui a présenté sur la TDM, un envahissement des param ètres par la tumeur utérine.

Image 1 : masse intra-utérine échogène hétérogène envahissant le myomètre.



1.3. Cas métastatiques :

Dans notre série, 25 patientes avaient des métastases, dont le poumon Représente le site métastatique le plus marqué par une fréquence de 3 .7%, dont 4 patientes avaient des métastases communes. Une patiente a présenté une métastase Vaginale

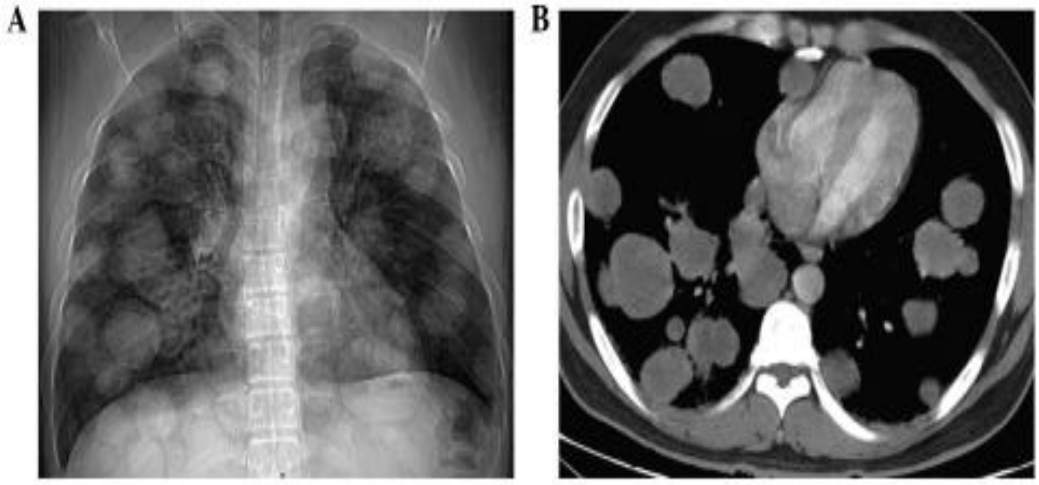


Image 2 : métastases pulmonaires

A : sur la radiographie pulmonaire : aspect en lâcher de ballon. B : sur la TDM thoracique : plusieurs lésions parenchymateuses de taill e variable, contours irréguliers.

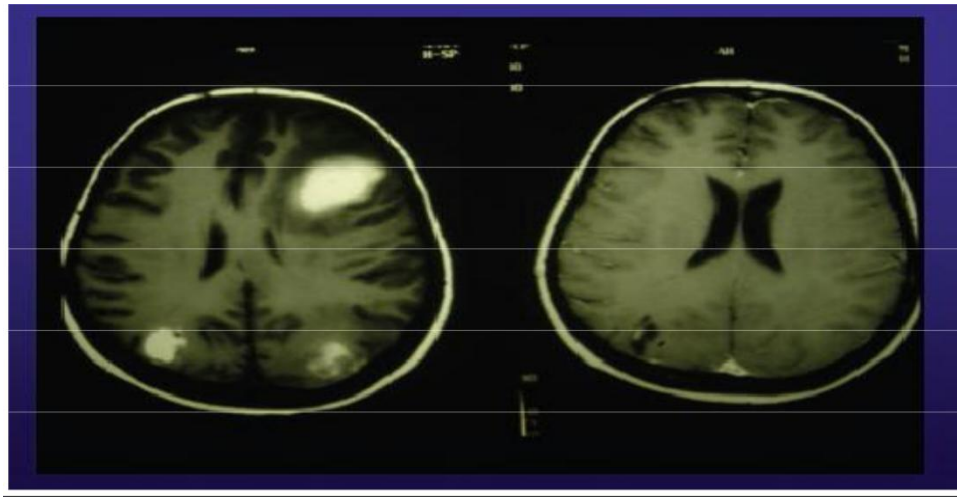


Image 3 : TDM cérébrale : masses irrégulières, pariétales et oocipitles, correspondant à des métastases cérébrales.

1.4. Score des patientes :

Nos scores variaient entre 0 et 11, la majorité de nos patientes étaient de bas risque (score<6) : soit 90,32%, et cinq patientes étaient scorées de haut risque.

Une patiente non scorée parce qu'elle n'a pas bénéficié de chimiothérapie et elle a bénéficié d'une hystérectomie diagnostique.

4. Prise en charge thérapeutique :

4.1. Modalités :

a. Chimiothérapie :

Toutes nos patientes scorées à faible risque ont bénéficié du même protocole à base d'une mono chimiothérapie faite dans notre service : le méthotrexate (1mg /kg en IM à J1, J3, J5, J7) en alternance avec l'acide folique (à défaut de l'acide folinique) à la dose de 0.1mg/kg/j à j2, j4, J6, j8. Tous les 14 jours jusqu'à négativation des ßhCG suivi d'une consolidation par trois cures du même schéma thérapeutique.

Une patiente a bénéficié d'une chimiothérapie de seconde ligne à base d'actinomycine D (à la dose de 12ug/kg/j en intraveineuse pendant cinq jours) au service d'oncologie, après échec à la méthotrexate

, la patiente est perdue de vue. Et une autre, a refusé la polychimiothérapie.

b. Chirurgie :

L'hystérectomie était réalisée chez 6 patientes : a but hémostatique dans trois cas.

Pour résistance à la chimiothérapie pour un cas. Et dans deux cas, pour des patientes grandes multipares, et fortes Suspicions de TTG.

c. Embolisatisation :

Dans notre serie une seule patiente a bénéficié d'une embolisation

d. Radiothérapie :

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de radiothérapie.

4.2. La surveillance sous traitement :

Pour les 62 patientes traitées dans notre service, la surveillance est basée sur :

La Clinique, la Biologique et la radiologie

5. L'évolution :

❖ **Pour les patientes classées à bas risque, l'évolution était généralement favorable :**

- 34 patientes ont bénéficié d'une surveillance complète puis déclarées guéries, et 11 patientes sont en cours de surveillance. 9 étaient perdus de vue, dont deux étaient en rémission complète. Une patiente a présenté une résistance après 4 lignes de chimiothérapie (MTX puis EMA-CO puis BEP puis TP/TE) puis décédée. Une récidive de TTG, toujours de bas risque de bonne évolution.

❖ **Pour les patientes classées à haut risque :**

- Trois patientes étaient sous EMA-CO :
  - L'une a reçu 6 cures, s'est comliquée de métrorragies de grande abondance, bénéficiée d'une hystérectomie d'hémostase. Toujours sous surveillance.
  - L'une était adressée à El hoceima pour continuer sa poly chimiothérapie.
  - Et une autre, perdue de vue après une cure.
- Une patiente perdue de vue après avoir reçu 4 cures du protocole BEP.
- Une patiente a refusé la chimiothérapie.

❖ **Pour les patientes scorées à bas risque et devenues de haut risque :**

Elles étaient mises initialement sous méthotréxate avec mauvaise observance thérapeutique, par faute de moyens, puis revenues et rescorées de haut risque :

- L'une était sous protocole TP/TE avec mauvaise observance thérapeutique puis mis sous protocole Paclitaxel/Adrablastine puis déclarée guérie après 7 cures.
- L'autre, mise sous protocole TP/TE en cours de surveillance après avoir terminé ses cures.

6. Pronostic maternel :

Un cas de décès a été signalé ce qui donne une fréquence de 1.61% suite à une hémorragie due à une récidive pelvienne et métastase vaginale (résistance à la polychimiothérapie).

7. Fertilité post TTG :

La grossesse n'est autorisée dans notre formation qu'après la fin de la surveillance biologique. Toutes nos patientes ont été mises systématiquement sous contraception oestroprogestative, sauf celles ayant bénéficié d'une hystérectomie.

Parmi les 33 cas qui ont été déclarés guéries et qui ont arrêté leur contraception:

- Une patiente primipare est tombée enceinte, 2ans et 2mois après la survenue de TTG.

8. Cas particuliers : grossesse gémellaire :

Un seul cas de grossesse gemullaire âgée de 24 ans, suivie pour goitre en hyperthyroïdie sous traitement médicale qui présentait des metrorragies sur grossesse de 17 SA. L'échographie montre une grossesse gémellaire associant un fœtus de 17SA (activité cardiaque positive) + grossesse molaire. Elle a été aspirée. La patiente a été mise sous MTX, bénéficié de 4 cures avec des effets secondaires type : érythème noueux, traité en dermatologie, puis déclarée guérie après un an de surveillance.

DISCUSSION

I. Classifications :

1. Il existe principalement quatre types [1] :

1.1. La môle invasive :

Môle hydatiforme infiltrante se définit par la pénétration des vésicules môlaires dans le myomètre et/ou les vaisseaux intramyomètriaux [2]. Elle fait suite à une môle hydatiforme, le plus souvent complète [3].

La môle infiltrante peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine [4].

1.2. Le choriocarcinome :

C'est la tumeur trophoblastique la plus fréquente, représente 12,8 % des maladies trophoblastiques gestationnelles [1]. Il s'agit d'une tumeur épithéliale, de haute malignité, provenant du trophoblaste à tout stade de développement placentaire [5]. Elle peut se développer chez toutes les femmes en période d'activité génitale mais surtout au-delà de 40 ans. Elle peut compliquer tout état gravidique : grossesse normale [6], fausse couche, grossesse molaire et grossesse ectopique [7]. D'exceptionnels choriocarcinomes intraplacentaires ont été diagnostiqués de façon fortuite après analyse histopathologique de placentas matures ou immatures, parfois associés à une transfusion foetomaternelle ou à des métastases foetales [8].

1.3. La tumeur du site d'implantation placentaire :

Tumeur rare, résulte d'une prolifération des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses, réalisant une masse tumorale infiltrant le site d'implantation placentaire. La majorité des patientes sont jeunes, en âge d'activité génitale au moment de la découverte de la tumeur [9].

1.4. La tumeur trophoblastique épithéloide :

C'est une tumeur rare, composée de cellules intermédiaires trophoblastiques de type chorionique [10 ,11]. Historiquement dénommée « choriocarcinome atypique » [12].

Les TTE peuvent être asymptomatiques ou se manifestent par une maladie extra-utérine. Elles ont un mauvais pronostic, et une chimio résistance, même avec une polychimiothérapie [13].

2. Classifications des MTG :

Les MTG comprennent un large spectre de pathologies du placenta, allant des lésions bénignes précancéreuses aux néoplasies trophoblastiques gestationnelles.

L'OMS passe en revue en 2003 sa classification des MTG tout en tenant compte des caractères anatomopathologiques de toutes les entités (Tableau2).

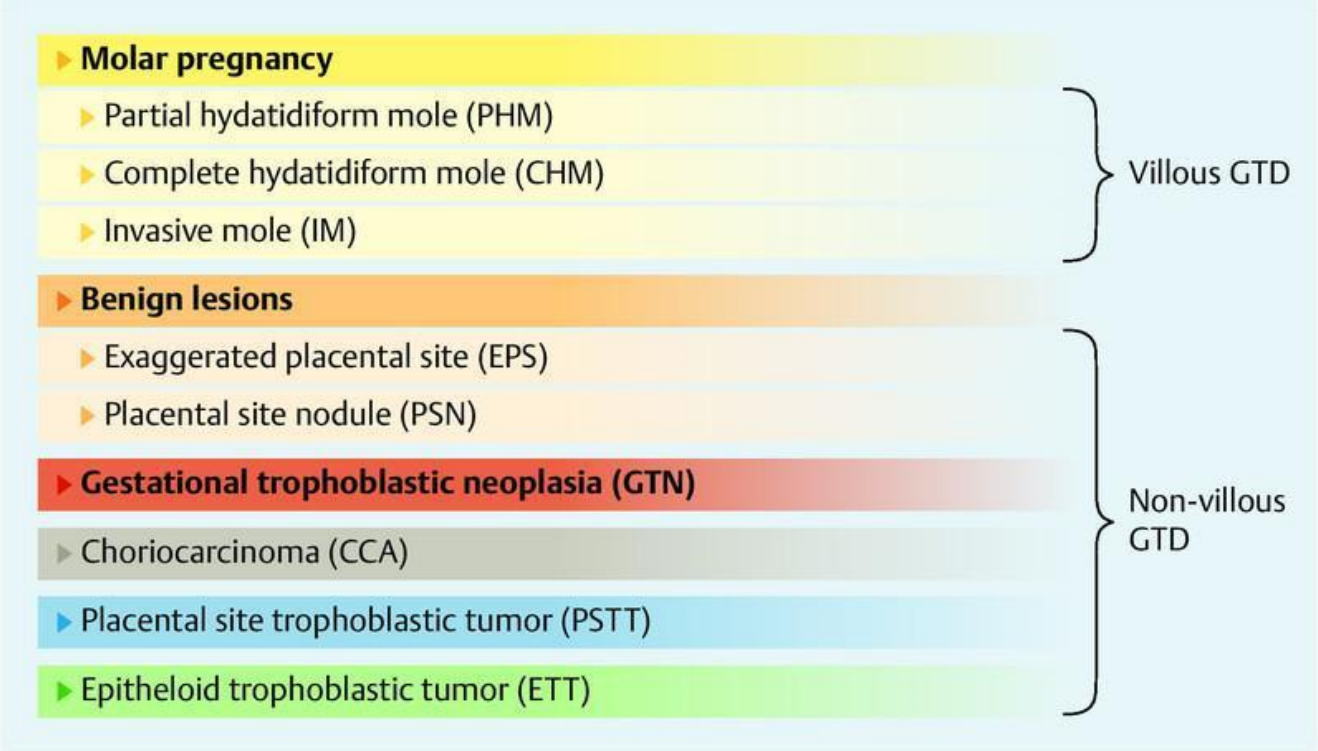
La classification morphologique suit la classification de l'OMS [14]

Les MTG sont différenciées en : MTG avec villosités et MTG sans villosités placentaires (Tableau3). Elles regroupent à la fois les maladies bénignes et malignes.

Tableau 1 : Classification des MTG selon l'OMS en 2003 [15].

Grossesses môlaires (lésions trophoblastiques intermédiaires de pronostic incertain)
• Môle hydatiforme complète • Môle hydatiforme invasive
• Môle hydatiforme partielle • Môle hydatiforme métastatique
Tumeurs trophoblastiques
• Choriocarcinome gestationnel
• Tumeur trophoblastique du site placentaire
• Tumeur trophoblastique épithélioïde
Lésions trophoblastiques non néoplasiques et non môlaires
• Nodule ou plaque du site placentaire
• Site d'implantation placentaire exagéré

Tableau 2 : Classification des MTG selon des critères cliniques et pathobiologiques, basée sur la classification de l'OMS [14].



2.1. Fréquence :

La fréquence des MTG est extrêmement variable car la définition des populations à risque est particulièrement hétérogène [16]. Le nombre de MTG peut être rapporté au nombre de grossesses, d'accouchements ou de naissances vivantes.

En effet, l'incidence des maladies trophoblastiques gestationnelles est au minime, aux Etats unis et en Europe, 1 cas pour 2500 accouchement [16]. En Afrique, l'incidence varie également de manière importante entre les pays, au CHU de Tunis, l'incidence a été évaluée récemment à 1/918 accouchement [18]. Au Sénégal, cette incidence a été estimée à 1/660 accouchement [17].

Au CHU de Rabat une étude récente en 2012 la fréquence a été évaluée à 1/300 accouchement [19].

Deux études ont été faite au CHU de Fès en 2012 et 2015, ont retrouvé une fréquence de 1/112 et 1/170 respectivement [20 ,21].

2.2. Facteurs de risque :

Les facteurs de risque identifiés des TTG sont l'âge maternel inferieur à 20 ans ou supérieur à 40 ans. Un antécédent de grossesse molaire représente un risque de récidive de 1%, et de 25% si plus d'un antécédent de grossesse molaire [22].

La MH augmente le risque de choriocarcinome avec un risque relatif De 2500 après MH par rapport à une grossesse normale. Il existe 10 à 20% de TTG après évacuation d'une MHC, contre seulement 0,5% après une MHP [23].

Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois. Le groupe sanguin de la patiente serait également un facteur de risque [24].

a. Age maternel :

Dans notre série, l'incidence des TTG est plus élevée dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans (74% des cas) ce qui correspond à l'âge de l'activité génitale.

Une mise au point épidémiologique [25] à partir d'une analyse de 18 études internationales incrimine l'âge maternel avancé comme facteur de risque majeur de TTG.

b. Niveau socioéconomique et origine géographique :

Un faible niveau socioéconomique associé a une malnutrition. Cependant il est évidemment difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs [16]. Dans notre série la majorité de nos patientes sont de bas niveau socio économique et originaires d'un milieu rural.

c. Groupe sanguin :

Le groupage sanguin n'a été mentionné que chez 33 patientes (53% des cas). Dont 29% avaient un groupage O. Nos résultats sont loin d'être utiles pour une comparaison avec les autres études réalisées.

d. Antécédents gynéco-obstétricaux :

❖ Gestité-Parité :

Notre série est prédominée par les paucigestes soit 53% de la population.

Sur les données de la littérature, ils rapportent presque constamment l'augmentation du risque de grossesse môlaire avec la parité.

Cependant, 20% de la population ont un nombre supérieur ou égal à 5 enfants. La littérature l'explique par leur âge maternel et leurs antécédents [26 ; 27].

Compte tenu des résultats, notre étude est supposée la 2eme après TCHÉGNIKIN [28] où les TTG s'attaquent de préférence d'une population au profil plus jeune du point de vue de la gestité et de la parité.

❖ Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :

Dans notre série, nous avons relevé comme antécédents 13 avortements soit 21.3% des cas, deux antécédent de mole hydatiforme, et un antécédent de TTG. Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récidive de mole, et que deux antécédents de mole augmentent le risque de 15 à 28% [16].

3. Les critères diagnostiques :

3.1. Clinique :

a. Circonstances de découverte :

Sur le plan clinique la symptomatologie est très polymorphe [16].

Le signe le plus fréquent est les métrorragies. La rétention molaire est facilement éliminée par l'échographie pelvienne de vacuité après 10 jours d'aspiration. Dans le cadre des symptômes paranéoplasiques, dans la littérature, une hyperthyroïdie est notée dans 3 à 5% des cas. Elle est sans doute en rapport avec l'effet thyréotrope du B-hCG [29].

Si l'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent dans le choriocarcinome, une aménorrhée sans signes de grossesse, pouvant aller jusqu'à 2 ans est signalée dans au

moins 50% des cas des TSIP [30].

[31]. Ces pathologies régressent après hystérectomie ou chimiothérapie.

Un cas de TTE était publiée récement dans un article turc, qui s'est manifestée par une distension et douleurs abdominales chez une femme (G5P5) ménopausée depuis 11 ans, et sans antécédent de maladie trophoblastique ou plainte gynécologique, avec un taux de ßHCG négatif, l'examen histologique révèle une extension endocervicale. La patiente a préféré un traitement chirurgical seul. Au cours du suivi, récidives et métastases ont eu lieu (4 ans et 5 ans plus tard, respectivement) [32].

Le choriocarcinome peut se manifester par des métastases pulmonaires sous forme d'un pneumothorax spontanée et récurrent, d'où l'intérêt d'évoquer les néoplasies trophoblastiques gestationnelles devant tout pneumothorax spontanés chez une femme en âge de procréer avec une grossesse antérieure et des taux élevés de BHCG [31].

Dans notre série, les circonstances de diagnostique les plus fréquentes des TTG étaient représentées par les perturbations du taux de βhCG sériques au cours du suivi post molaire chez la majorité de nos patientes (84% des cas) et/ou par l'apparition de métrorragies inexpliquées chez 9,7% des cas (ce sont des patientes qui ont été référées sans aucune preuve biologique, échographique ou histologique sur l'origine des métrorragies). Dans 8,06% des cas le diagnostic de môle invasive était fait sur la biopsie du col utérin pour un cas, et l'hystérectomie d'hémostase pour 4 cas, dont 1 cas en contexte de rupture utérine, provoquant une pelvipéritonite. Le diagnostic de choriocarcinome représente 1.6%, qui était de découverte fortuite sur une pièce d'hystérectomie pour des métrorragies post ménopausiques. En aucun cas le diagnostic a été révélé par métastases.

Ces circonstances se retrouvent aussi en Europe et en Amérique du nord, les formes

asymptomatiques prédominent car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée [33]. Par contre c'est l'apparition des métrorragies, qui prédomine dans les différentes séries africaines et asiatiques [18].

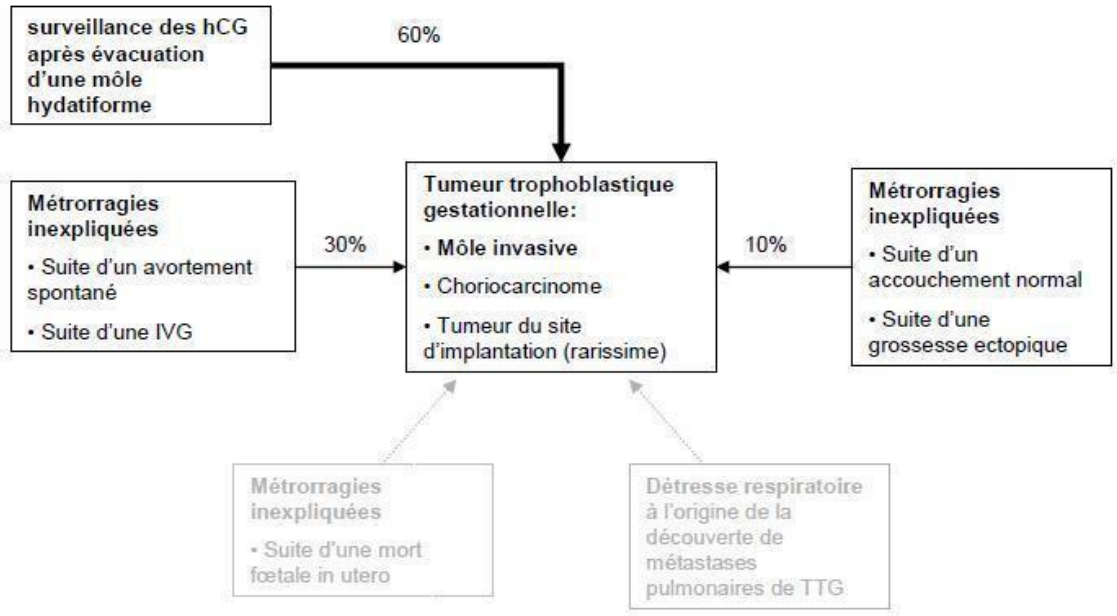


Figure 1 : circonstances de découverte d'une TTG [34].

a. Délai entre grossesse causale et diagnostic de TTG :

Dans la majorité des cas le délai, entre avortement molaire et diagnostic de TTG était entre 1 et 2 mois. Dans la littérature le délai moyen retrouvé est de six mois [18 ; 35]. Cette convergence, justifie une surveillance intensive des patientes par les BHCG et la recherche de métrorragies, suivant l'avortement molaire. Le risque de TTG étant beaucoup plus faible au delà de 12 mois [33 ;18].

3.2. Radiologie :

a. Echographie :

L'échographie endovaginale est plus performante que l'échographie abdominale pour détecter l'invasion myomètriale [36]. Mangili décrit avec l'échographie endovaginale des zones hypoéchogènes et nodules intramyométriaux [37].

Les images de môle invasive sont en général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques [38].

Les images de môle invasive sont en général diffuses et hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques [38].

La taille initiale de la tumeur utérine mesurée par échographie est un facteur pronostique, Nevin retrouve ce facteur comme prédictif de l'échec au MTX [39].

Ce paramètre est inclus dans le score FIGO sous la forme de « taille de la plus grosse localisation, utérus compris » [40].

b. Doppler :

Le doppler permet de visualiser l'hypervascularisation des tumeurs trophoblastiques et l'étude des spectres des artères utérines retrouve des pics systoliques élevés avec des index de résistance bas [37]. Cependant, les TTSIP peuvent être hypo- ou hypervascularisés41].

Une étude prospective a montré que les patientes qui ont un index de résistance diminué en rapport avec un shunt arterioveineux important, ont plus de chance de devenir résistant à la chimiothérapie. Si ce résultat est confirmé par d'autres études, il sera donc raisonnable d'inclure cet index dans les différents scores des TTG [37].

Toutes nos patientes avaient bénéficié d'une échographie pelvienne et d'un Doppler, ayant montré une hyper vascularisation de la tumeur sans étude de l'index.

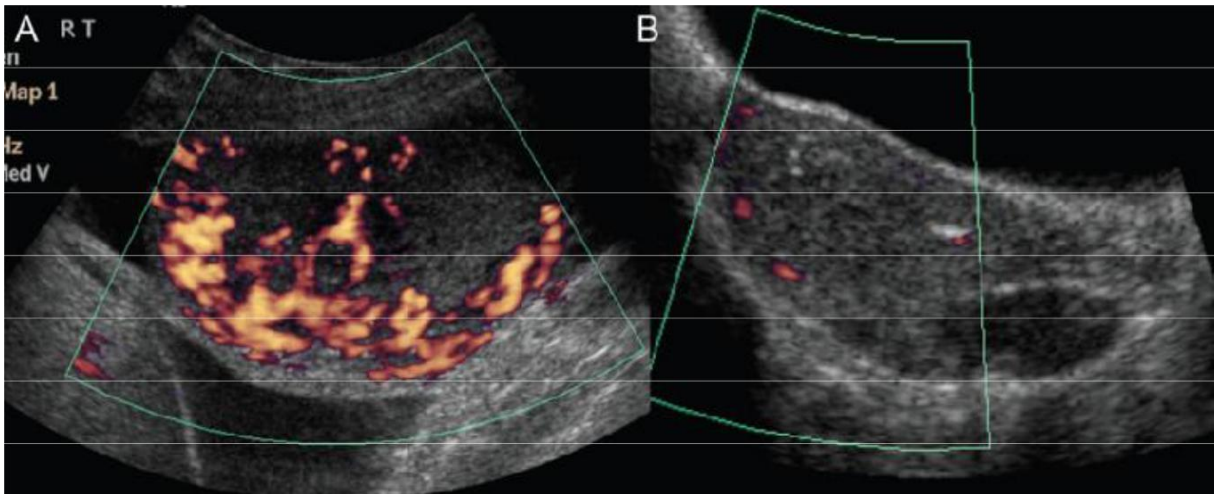


Image 4 : Écho doppler pelvien d'une image persistante après aspiration d'une môle hydatiforme. (A) pré chimiothérapie. (B) post chimiothérapie [42]

Une étude chinoise cas-témoin a démontré récemment l'utilisation de Doppler de puissance en trois dimensions comme méthode quantitative pour évaluer sa fiabilité dans la détection et l'évaluation de la maladie trophoblastique gestationnelle. [43].

c. Scanner :

Plusieurs publications ont étudié les performances du scanner et comme pour les autres affections pelviennes, l'IRM semble supérieure.

Les images de TDM décrites correspondent à une zone hypodense, ne prenant pas le contraste, entourées d'une zone prenant largement le contraste. Elles mettent aussi en évidence des nodules avec l'aspect de villosités intramyométriales.

Seule étude (Green CL) fait état de l'intérêt de cet examen de contrôle réalisé à 1 mois et 2 mois [16].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [44]. Nous avons réalisé qu'une seule IRM pelvienne dans le cadre du bilan d'extension, pour une TTG avec envahissement des paramètres.

d. L'hystéroscopie :

Une seule publication [46] montre l'intérêt de l'hystéroscopie lorsque l'échographie est négative et le taux d'hCG douteux. Elle permet alors d'effectuer une biopsie et trois fois sur quatre de faire le diagnostic de choriocarcinome.

Dans notre série, nous avons réalisé l'hystéroscopie chez deux patientes, revenues négatives.

e. L'artériographie :

Deux études asiatiques [47 ;48] ont comparé l'échographie doppler et l'artériographie. Les auteurs ont retrouvé des résultats similaires pour les deux techniques. Seule une localisation au niveau du paramètre avait pu être

suspectée par l'artériographie sans image échographique chez une patiente traitée par 2 à 5 cycles de chimiothérapie et avait obtenu une rémission complète.

3.3. Biologie :

Sur le plan biologique, la présence d'une TTG va se révéler par une évolution perturbée de la courbe de βhCG, après une grossesse molaire [49].

Le choriocarcinome est en effet l'un des rares cas de tumeur dans lequel l'histologie n'est pas nécessaire car l'association d'une pathologie métastatique pelvienne ou pulmonaire avec un taux élevé de βhCG et un antécédent obstétrical suffit à poser le diagnostic [50].

Pour la tumeur du site d'implantation, L'immunohistochimie permet un marquage des anticorps anti HpL, phosphatase alcaline placentaire et cytokératine.

Quelques tumeurs du site d'implantation sont marquées par l'anticorps anti CA 125. Le marquage de la fraction βHCG est souvent focal et limité [51].

Dans notre série, le diagnostic de TTG a été posé chez 83.9% de nos patientes (soit 52 cas) grâce aux perturbations biologiques de βhCG sérique mentionnées sur une courbe.

à Une étude brésilienne récente a rapporté des cas de TTG post molaire survenue après normalisation du ßhCG. Le risque était faible de 0,4% (10 cas/2284). Le délai médian de diagnostic de TTG était de 18 mois, et aucun cas n'a été observé avant six mois de surveillance post molaire [52].

3.4. Les critères diagnostiques FIGO 2000 :

Les critères diagnostiques retenus sont ceux proposés en 2000 par le FIGO (FIGO, 2000). Ils reposent sur un consensus d'experts [34].

Le diagnostic d'uneTTG post-môlaire est porté sur l'un des critères suivants :

- Existence d'un plateau (variation inférieure à 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs durant une période de 3 semaines (jours 1, 7, 14 et 21) (cf. figure 10).
- Existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10 %) des valeurs d'hCG sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14) (cf. figure 11).
- Persistance d'hCG détectable plus de 6 mois après évacuation ; diagnostic histologique de choriocarcinome

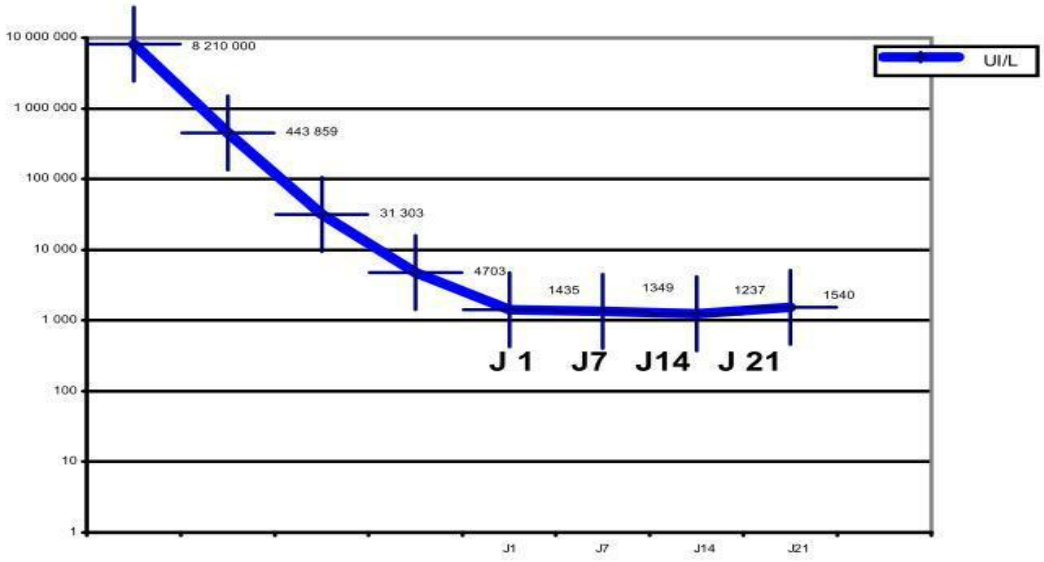


Figure 2. Critère minimal de stagnation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle [34].

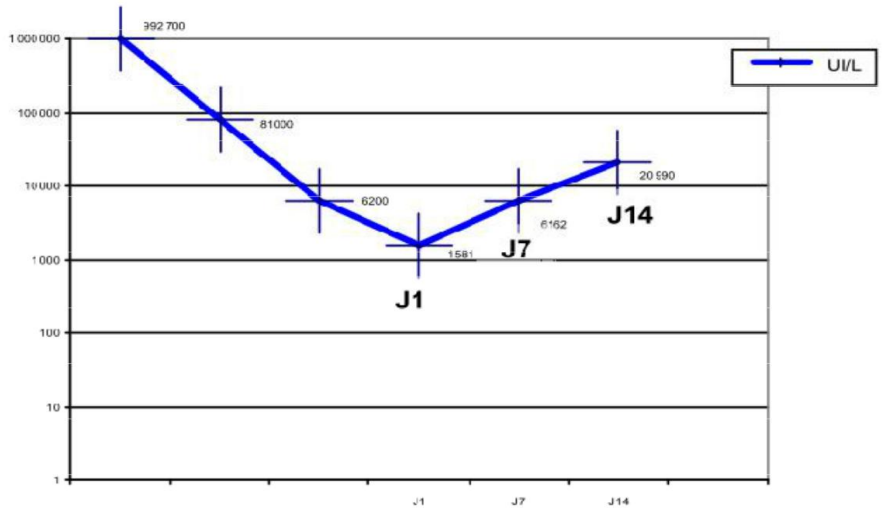


Figure 3 : Critère minimal d'augmentation des hCG totales sériques pour le diagnostic de TTG après évacuation d'une môle [34].

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non môlaire reste difficile et est évoqué devant l'association [34] :

- De métrorragies inexpliquées persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue ;
- De métastases sans cancer primitif connu ;
- D'un taux élevé d'hCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse et une tumeur ovarienne) ;

D'un diagnostic histologique de choriocarcinome. Pour les patientes de notre série, le diagnostic de TTG est posé sur, soit :

- Des perturbations biologiques du taux de ßHCG, dans les suites d'une môle.
- Un diagnostic histologique.

Suivant des critères clinico-biologiques et radiologiques dans un contexte évocateur.

Nous constatons que notre diagnostic a été justifié est conforme aux normes dans tous les cas, ce qui rejoint le chiffre d'une mise au point de la FIGO publié en

2007 sur le respect des critères diagnostiques [35].

Dans cette mise au point, les principaux justificatifs d'un traitement anticipé étaient surtout le diagnostic histologique de mole invasive et la présence de métastases pulmonaires ou hépatiques dans un contexte de mole [35].

Ils ont conclu dans leur analyse que le respect des critères diagnostiques de la FIGO et l'adaptation de la chimiothérapie au stade-score FIGO permettent d'éviter les sur- ou sous-traitements des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. [35].

f. Autres :

1. Pour la FIGO (FIGO and IGCS, 2006), le bilan recommandé est le suivant :

- Une radiographie du thorax.
- IRM cérébrale ou à défaut par scanner cérébral, en cas de métastases pulmonaires identifiées ou non.
- Un scanner abdominal devant toute suspicion de métastases hépatiques et un scanner corps entier en cas de métastases pulmonaires détectées lors de la radiographie pulmonaire.
- Une IRM si nécessaire en fonction de la clinique (si suspicion d'autres métastases).

2. Pour le CNGOF 2010 :

Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé d'en évaluer l'extension, qui conditionne le pronostic (score de la FIGO, 2000) :

- Extension locale : il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne endovaginale, si possible accompagnée d'un doppler couleur ;
- Extension locorégionale : l'IRM pelvienne est recommandée ;
- Extension à distance : TDM ; TDM cerebrale et IRM pelvienne,

Toutes nos patientes ont bénéficié systématiquement dans le cadre du bilan d'extension, d'une échographie pelvienne et endovaginale, une échodoppler qui peut orienter vers l'invasion du myomètre, d'une radiographie du poumon, un scanner

thoracique et abdominopelvien, la TDM cérébrale était demandée chez le un tiers des patientes, et l'IRM pelvienne chez une patiente. Ces deux derniers examens ne sont pas demandés systématiquement vu le coût.

g. Cas métastatiques :

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens où la localisation secondaire la plus fréquente est pulmonaire 38.7% des cas.

Les localisations cérébrales et hépatiques sont les plus graves [53].

4. Bilan d'extension :

Les centres de référence français préconisent une harmonisation du bilan d'extension [34] :

a. Echographie endovaginale avec doppler couleur :

Elle évalue la localisation utérine et l'extension locorégionale dans l'épaisseur du myomètre, une infiltration jusqu'à la séreuse peut être à l'origine d'un hémopéritoine cataclysmique, secondaire à la perforation, mettant en jeu le pronostic vital [38].

b. Radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé [54; 55; 56; 57; 58].

Les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes, 30 à 70% selon les séries. Les métastases pulmonaires des TTG sont réparties dans l'ensemble du champ pulmonaire, et souvent à l'apex du poumon, contrairement aux métastases pulmonaires des autres cancers. Il y a couramment de nombreux nodules.

Une série de 131 cas de TTG publiée par une équipe saoudienne montre que 71patientes présentaient une atteinte pulmonaire à la RP au moment du diagnostic, dont 32 (43%) avaient plus de 10 nodules et 45 (60%) des métastases mesurant plus de 5cm [59]. L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale. 10% des patientes ont présenté des signes d'insuffisance pulmonaire inaugurale.

c. Scanner thoracique :

Sur le plan pulmonaire, la tomodensitométrie examen complémentaire utile, permet de déceler les métastases pulmonaires occultes à la radiologie ; présentes dans 40% des cas [57]. Cependant le dénombrement se fait sur radiographie pulmonaire.

Dans notre série seulement 6 (25%) patientes parmi 24 qui ont présenté des métastases pulmonaires sur la RP.

d. Scanner abdominal :

94% des femmes présentant des métastases hépatiques ont également des métastases pulmonaires [57]. La présence des métastases hépatiques signe un pronostic péjoratif, même en l'absence de métastases pulmonaires.

Dans notre service, les deux patientes qui avaient des métastases hépatiques, avaient également des métastases pulmonaires.

e. IRM cérébral ou le scanner cérébral :

L'IRM cérébrale remplace avantageusement la ponction lombaire et le calcul du rapport HCG sérique sur HCG du liquide céphalo-rachidien, l'IRM serait supérieure au scanner [16]. L'IRM cérébrale a montré une grande sensibilité pour le diagnostic de métastases cérébrales, mais les différences avec le scanner sont faibles, les patientes sont peu nombreuses (3 patientes seulement) et présentent des types de cancers différents [34].

Les métastases de l'hypophyse secondaires au choriocarcinome sont extrêmement rares. Elles ont été rapportées dans la littérature à propos d'un cas.

5. Classification et score pronostic :

Plusieurs stigmates morphologiques et biologiques ont été recommandés dans l'évaluation du pronostic des TTG, ce qui explique la diversité des classifications qui ont connu une évolution au fil des années [60].

- En 2000 : La classification OMS a servi à la constitution de la classification FIGO adoptée en septembre 2000, suite au congrès de la FIGO de Washington [36]. Cette classification regroupe le stade anatomique et le score FIGO [61].

Tableau 3: stade anatomique de la FIGO 2000 [61].

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

Tableau 4 : score FIGO 2000 [61].

Score	0	1	2	4
Age	<40ans	≥ 40ans		
Grossesse précédente	Môle	Avortement	Grossesse à terme	
Intervalle : grossesse précédente Précédente – début de CHT (mois)	<4	4-7	7-13	≥ 13
HCG plasmatique avant Traitement en UI/l	<103	103 – < 104	104 – < 105	≥ 105
Plus grande taille de Tumeur		3- <5 cm	≥ 5 cm	
Site métastasique	Poumons	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau-Foie
Nombre de métastases identifiés	0	1-4	5-8	>8
Chimiothérapie Antérieure	Non		Echec de MCT	Echec de PCT
Score total : ≤ 6 : bas risque, ≥ 7 : haut risque				

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

Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique. L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (môlaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie. Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomodensitométrie.

A chaque patiente, on doit être établir un chiffre romain de I à IV correspondant au stade anatomique et un chiffre arabe de 1 à 25 correspondants au score FIGO.

Si un score est inférieur ou égal à 6, la patiente est à faible risque d'échec du traitement et une monochimiothérapie pourra généralement lui être proposée.

Si ce score est supérieur ou égal à 7 la patiente est à haut risque d'échec de traitement et une polychimiothérapie sera instaurée d'emblée.

Le score adopté dans notre formation est celui de la FIGO.

6. Traitements :

a. Objectifs :

- Guérir la patiente tout en conservant sa fertilité ultérieure.
- Réduire leur mortalité et leur morbidité.
- Eviter les complications locales et générales liées à ces tumeurs.

b- Moyens:

L'utilisation de la chimiothérapie a totalement transformé le pronostic des TTG 102, 67 Le taux de survie est passé de 18% lorsque le traitement n'était que chirurgical à plus de 90% depuis la chimiothérapie [61, 29].

Cependant les TTG représentent un groupe hétérogène de maladies aux pronostics différents les uns des autres, nécessitant une approche thérapeutique adaptée à chaque cas [61].

6.1. Chimiothérapie :

Les premières chimiothérapies reconnues comme efficaces dans les TTG furent le methotrexate et l'Actinomycine D [61 ,29], utilisée en monothérapie. Depuis, plusieurs polychimiothérapies se sont développées à base de methotrexate, d'Actinomycine D, d'Etoposide, de Cisplatine, de Cyclophosphamide, de Vincristine et de Bléomycine [67].

Un bilan est systématiquement demandé avant de commencer le traitement [33] après un examen clinique et gynécologique complet :

Une NFS, -Un ionogramme plasmatique avec créatinémie. Un bilan hépatique avec bilirubinémie. Un dosage d'hCG plasmatique et de sous unité B libre.

Un bilan d'extension. Examen nécessaire à la prescription de contraception

a-Descriptif des différentes molécules utilisées :

*Méthotrexate : C'est un antimétabolite, analogue de l'acide folique agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

La toxicité est très réduite [62].

Actinomycine-D : L'actinomycine D (ou Dactinomycine™) est constituée de deux chaînes identiques polypeptidiques rattachées par un noyau phénoxazone, dont la structure plane permet une intercalation au niveau de DNA [68].

Cet antimitotique se lie spécifiquement au DNA, notamment la séquence

DatgCAT, inhibant ainsi fortement la synthèse de l'ARN.

*L'étoposide : Aussi appelé VP16, ce médicament, isolé en 1965, a été longtemps négligé parce qu'il n'était pas administré de la meilleure manière : son usage s'est développé à partir du moment où on a commencé à le donner plusieurs jours de suite, ce qui améliore beaucoup les résultats par rapport à une injection unique [62]

*Cisplatine : Chef de file d'une des plus récentes familles de médicaments anticancéreux, la seule fondée sur un métal lourd, il a entraîné de nets progrès de la chimiothérapie [62]. C'est un médicament voisin des alkylants qui se lie à l'ADN et empêche sa transcription en ARN puis la synthèse de protéines. Les effets secondaires sont nombreux [62] :

* Bléomycine : La bléomycine est un agent anticancéreux. C'est un peptide non ribosomal produit par la bactérie Streptomyces verticillus. Elle agit comme antibiotique glycosylélinéaire, par induction de rupture du brin d'ADN, entrainant ainsi la mort de la cellule [68]. Contrairement aux autres cytotoxiques, la bléomycine n'est pas toxique pour les cellules de la moelle osseuse et du sang.

b. Les différents protocoles :

- En monochimiothérapie (TTG de bon pronostic (< 7)) : Le but de ce traitement est d'obtenir 100 % de rémission complète.

Plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité en monothérapie dans cette indication : le Methotrexate [63], l'actinomycine D et le VP16 [64].

Le méthotrexate : Plusieurs protocoles sont proposés :

Protocole d'Hertz : Une injection de MTX en IM de 0.4 mg/kg/j pendant cinq jours, en fonction de la tolérance. Le rythme est hebdomadaire ou bimensuel [65]. La tolérance est souvent médiocre surtout sur le plan hématologique.

Protocole de Holland : Une injection de MTX en IM de 0.5 à 0.7mg/kg au rythme de deux injections par semaine [164]. La toxicité serait moindre que pour le premier protocole.

Protocole de Goldstein : C'est le protocole de référence [66] ; Le MTX est administré à la dose de 1 à 1.5/kg/j à j1, j3, j5, j7 en alternance avec l'acide folinique à la dose de 0.1 a 0.15mg/kg/j à j2, j4, J6, j8. Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG suivi d'une consolidation par deux cures du même schéma thérapeutique.

Sekharan et al. retrouve un taux de réponse complète de 93 % sur une série de 321 patientes [66]. La toxicité est très réduite.

Une étude récente menée par Lybol et coll. [67] a trouvé un taux de récidive plus élevé chez les patients suivis pour TTG à faible risque traités par deux au lieu de trois cures de consolidation [73]. Cependant, leurs données sont rétrospectives, et d'autres études prospectives randomisées devraient être menées pour confirmer leurs conclusions.

- Protocole utilisé dans notre service :

Le MTX est administré à la dose de 1mg /kg en IM à J1, J3, J5, J7, en alternance avec l'acide folique (à défaut de l'acide folinique) à la dose de 0.1mg/kg/j

à j2, j4, J6, j8. Protocole répété tous les 14 jours, jusqu'à négativation des ßhCG, suivi d'une consolidation par trois cures du même schéma thérapeutique.

L'Actinomycine D :

Si le méthotrexate est peu efficace ou la tumeur est résistante, une modification

thérapeutique s'impose par Actinomycine-D à la dose de 12ug/kg/j en intraveineuse pendant cinq jours.

L'actinomycine constitue le traitement primaire des patientes souffrant de maladie hépatique ou rénale ou dans les circonstances ou le méthotrexate est contre indiqué. Ces cures sont répétées tant que la toxicité le permet tous les deux semaines.

L'étoposide :

L'étoposide orale à raison de 200 mg/m2, tous les jours pendant cinq jours à l'intervalle de 12 à 14 jours, s'est révélé hautement efficace et moins toxique.

Toutefois les effets secondaires limitent son utilisation.

Tableau 5 : principaux protocoles utilisés en monochimiotherapie [68].

Méthotrexate	0.4mg/kg (max 25mg) par voie IV ou IM, chaque jour (pendant 5 jours) Les traitements sont répétés tous les 14 jours
Méthotrexate acide folinique	1mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 0.1mg /Kg de j2, J4, J6, J8 Les traitements sont répétés tous les 14jours
Méthotrexate	30 mg/m2, voie IM, en administration hebdomadaire
Actinomycine D	9-13µg/kg par voie IV pendant 5 jours aux deux semaines (maximum 500µg/j)
le méthotrexate et l'actinomycine D en traitement séquentiel	
L'étoposide	200 mg/m2, VO tous les jours pendant cinq jours, tous les 12 à 14 jours

Depuis le développement de la chimiothérapie dans la prise en charge des

TTG, le taux de guérison n'a pas cessé d'augmenter, pour concerner maintenant pratiquement toutes les patientes.

Le méthotrexate en monochimiotherapie constitue le traitement de première intention des formes à bas risque (score FIGO<6). [68, 18 ; 61].

D’autres schémas ont été étudiés : actinomycine D seule, methotrexate et actinomycine D en traitement séquentiel, l’étoposide orale ; la plupart de ces traitements montrent une èffacacité supérieure à 70%.

Le méthotrexate demeure le traitement de référence grâce à son taux d’activité, associé à sa faible toxicité. [18 ; 69 ; 70, 61].

Cependant l’adjonction de l’acide folinique au méthotrexate réduit le nombre nécessaire de cures pour induire une réponse complète par rapport au méthotrexate seul

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 après échec du méthotrexate sans recours à une polychimiothérapie, mais une autre étude a rapporté une efficacité moins nette [61].

Ces médicaments ont induit des taux de rémission de 50 à 90% [42].

Les trois régimes les plus courants sont les suivants : (1) MTX (IM) à faible dose hebdomadaire ; (2) ACT-D doses pulsées toutes les deux semaines ; et (3) d'autres régimes de dosage de MTX avec ou sans acide folinique (FA). Voie intraveineuse ; IVD : intraveineuse directe ; MTX: méthotrexate; PO: par voie orale; j: jour (s).

La classification FIGO 2000 définit le type de chimiothérapie à utiliser, plusieurs auteurs ont suggéré que quelques points doivent être clarifiés, tels que les chiffres attribués en fonction de la concentration en ßhCG avant le traitement [71].

Une étude récente a montré que la résistance à la première ligne de chimiothérapie peut se développer lorsque le score FIGO est de six ou lorsque ßhCG est supérieure à 100 000 UI / L. En fonction de ces résultats, les auteurs ont suggéré un changement dans le point de coupure pour les maladies à faible risque de six à cinq, ou l'attribution d'un score de six, et non de quatre, pour les patients avec ßhCG supérieur à 100 000 UI / L avant traitement [72].

Les preuves suggèrent que les patientes avec un taux de ßhCG> 400 000 UI / L devraient commencer une polychimiothérapie en raison d'une plus grande résistance à la monochimiothérapie de manière significative [71].

Quelque soit la monochimiothérapie utilisée, le protocole devrait se poursuivre jusqu'à négativation des ßhCG, et au moins trois cycles de consolidation doivent être administrés. La molécule en cours d'utilisation doit être remplacée par une autre lorsque ßhCG en plateau ou lorsque la toxicité empêche l'utilisation des doses appropriées ou la fréquence de traitement. La polychimiothérapie devrait être utilisée quand il y a une élévation significative des concentrations de ßhCG, l'apparition de métastases ou de la résistance séquentielle à la monochimiothérapie [73].

En Polychimiotherapie : Plusieurs protocoles dont les plus utilisés sont :

- MAC : méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide.
- MAC III : méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide.
- CHAMO-CA : détailler par la suite.
- EMA-CO : détailler par la suite.
- EP-EMA: détailler par la suite.
- BEP : détailler par la suite.

La polychimiothérapie doit être instaurée par un personnel expérimenté dans un centre spécialisé dans la maladie trophoblastique gravidique ou par un gynécologue oncologue qualifié.

Les effets secondaires de la polychimiothérapie ne sont pas négligeables. Ils doivent intégrer dans la discussion autour du choix thérapeutique retenu. Certains décès des patientes sont imputable non pas à l'évolution de la TTG elle-même mais à la toxicité directe de la chimiothérapie [61].

Dans notre formation, le protocole utilisé de 1ère intention pour les patientes à haut risque est celui de l'EMA-CO.

Dans la littérature, et depuis 1979, l'EMA-CO est le traitement de référence des

TTG à haut risque du Charing Cross Hospital. Lurain et al. Retrouvent un taux de guérison de 83% lorsque ce protocole est administré en première ligne, il a énuméré en 2002 les bénéfices de l'EMA-CO : meilleur taux de réponse, meilleure survie a long terme, minimum toxicité à court et à long terme [61].

Le taux de rémission est respectivement de 73% et 95% pour Escobar et Bolis et al. [61 ; 74].

Pour les patientes résistantes à une chimiothérapie à base de cisplatine, une chimiothérapie intensive avec greffe de moelle osseuse de type ICE (ifosfamide,

carboplatine, etoposide) a été étudiée. 5 patientes suivies pour maladies trophoblastiques métastatiques résistantes ont été traitées, il a été observé une réponse complète sur 5 [61 ; 74].

Pour les tumeurs de site d'implantation qui reste une entité rare, le traitement de référence reste l'hystérectomie. Cependant le caractère complet de la résection est incertain, les auteurs proposent une chimiothérapie adjuvante à base EP-EMA, car pour cette tumeur l'EMA-CO est inefficace [61]. L'équipe de Charing Cross Hospital réalise 4 à 6 cures d'EP-EMA en post opératoire débutant 2 à 3 semaines après la chirurgie [61]. Pour les formes locorégionales ou métastatiques toujours pour les TSIP, on réalise une chimiothérapie initiale de type EP-EMA puis une chirurgie en cas de réponse [61].

Le nombre de ces cures dépend de l'évolution de la courbe de βhCG, et l'ensemble des études conseillent de donner 2 à 3 cures après négativation. [61,75].

- **Maladie résistante ou récurrente :**

La TTG est résistante à la chimiothérapie lorsqu'on a une stagnation ou réascension des niveaux de ßhCG, indépendamment du fait que de nouvelles métastases se développent, alors que la patiente est en cours de traitement. En revanche, un diagnostic de récurrence est fait quand il y a deux élévations des concentrations de ßhCG en l'absence de grossesse après un résultat de ßhCG normal [76]. Les deux conditions sont difficiles dans le traitement de TTG.

Des données récentes indiquent que le nombre de cures de consolidation administré, le diagnostic clinique et histologique de choriocarcinome, la concentration élevée de ßhCG avant le traitement, la dissémination de la maladie (le cerveau, le foie et les métastases gastro-intestinales) et le score FIGO élevée, sont associés à une augmentation des taux de résistance de la maladie [86 ,78].

Une étude récente cas-témoins et rapports de cotes de 10 ans à Iran sur 168 patientes suivies de TTG faible risque à évaluer l'association entre la résistance à la

monochimiothérapie et les différentes variables personnelles et cliniques. La résistance était de 19%. L'étude n'a trouvé aucune priorité pour les différents protocoles de chimiothérapie [79]. Les essais cliniques et les études coût-efficacité sont nécessaires pour suggérer un meilleur programme de traitement pour le groupe à risque intermédiaire.

En analyse univariée des facteurs importants de l'échec au MTX, une étude rétrospective thaïlandaise sur douze ans d'expérience n'a pas retrouvé de résultats significatifs, en raison de nombre limité de patientes [80].

Environ 5% des patientes atteintes de TTG faible risque sans métastases et 10 à 15% de ceux qui ont des métastases développent une résistance à la chimiothérapie primaire [81]. Et particulièrement, la présence de métastases pulmonaires n'influcaient pas sur la résistance au méthotréxate dans une cohorte observationnelle Néerlandaise récente, par contre le taux de décès et de récidive de la maladie était significativement augmenté chez les patientes avec métastases pulmonaires par rapport à ceux qui n'ont pas [82].

Nos résultats rapportent un cas de récidive de TTG, après guérison et respect de la durée d'une deuxième conception, qui ne présentait pas de métastases pulmonaires dans la 1ère TTG.

Une autre monochimiothérapie (par exemple, ACTD après MTX) est généralement suffisante lorsque les ßhCG en plateau [83 ;84]. Quand il n'y a pas de réponse à la monothérapie séquentielle, la polychimiothérapie doit être initiée, et le protocole EMA-CO est le plus couramment utilisé [86].

La résistance ou la récurrence à la chimiothérapie sont plus fréquentes chez les patientes atteintes de TTG à haut risque [86]. Environ 20 à 30% des patientes à haut risque ont une réponse incomplète à la première ligne de chimiothérapie ou une récidive après la rémission et la nécessité d'une éventuelle chimiothérapie de

sauvetage. Le traitement avec d'autres molécules, en particulier ceux contenant du cisplatine, sont habituellement nécessaires après l'échec de la première polychimiothérapie [84].

6.2. Chirurgie :

En 1963, Brewer a montré que la survie des patientes ayant eu une hystérectomie pour choriocarcinome avant toute chimiothérapie était de 40% en cas de maladie non métastatique contre 19% en cas de métastases [87]. La plupart des patientes décèdent dans les deux ans après la chirurgie. Actuellement, l'émergence d'une chimiothérapie efficace a diminué l'intérêt de la chirurgie dans la prise en charge des patientes atteintes de TTG.

Cependant le traitement chirurgical conserve une place non négligeable dans le traitement de la maladie gestationnelle trophoblastique. Plus que par l'apport de nouvelles techniques, les progrès de ces dernières années résident dans la clarification des stratégies thérapeutiques utilisées.

Actuellement, l'excellence chimio sensibilité de ces tumeurs, réduit la place de chirurgie mutilante surtout chez les jeunes femmes. Cependant quelques indications chirurgicales persistent [88].

Dans notre série six patientes ont bénéficié d'une hystérectomie :

- Trois cas d'hémorragie foudroyante pour lesquels l'hystérectomie était à but hémostatique en post polychimiothérapie et dans le cadre de pelvipéritonite pour de 3ème cas.
- Un cas pour résistance à la chimiothérapie
- Deux cas pour obtenir un diagnostique, dont les résultats anatomopathologiques étaient en faveur d'une môle invasive et d'un choriocarcinome.

Cependant la radiologie interventionnelle en embolisant les artères à l'origine de l'hémorragie peut avantageusement remplacer la chirurgie d'hémostase généralement

difficile à réaliser, mais peu de centre disposent de cette possibilité et le transfert vers ces centres est parfois impossible vu l'importance de cette hémorragie [88, 89].

Notre série, rapporte un cas d'embolisation suite à un saignement de métastase vaginale chez une patiente nullipare hospitalisée pour prise en charge de TTG post arboretum scorée à 10. L'embolisation artérielle nécessite une équipe de radiologie entrainée, disponible et un état hémodynamique stable.

Dans les TTG, la chirurgie se justifie encore en cas de survenue d'une chimiorésistance, cette dernière est d'autant plus fréquente que le traitement aurait été institué avec retard ou qu'il s'agissait de TTG à haut risque métastatique [88].

L'objectif de la chirurgie est de pratiquer l'exérèse des lésions réfractaires à la chimiothérapie repérées par l'échographie, l'hystéroscopie, le scanner ou l'IRM. L'hystérectomie est moins active sur la maladie quand elle est pratiquée, non pas en première intention, mais secondairement après échec de la chimiothérapie [88].

Sur une série de 68 patientes avec une TTG ayant conduit à une hystérectomie, Xiang et al. relèvent un taux de rémission de 95% lorsque l'hystérectomie a été réalisée de principe. Ce taux n'est que de 71 % lorsque l'hystérectomie intervient après l'échec de la chimiothérapie [88].

Dans cette situation précise, en présence d'une tumeur isolée et localisée à l'utérus, l'hystérectomie offre une alternative à la chimiothérapie, avec une efficacité équivalente sans en comporter les risques. L'hystérectomie limite aussi les récidives en particulier pour les TTG à haut risque métastatique [88].

En cas de TSIP, seule l'hystérectomie parfois associée à une chimiothérapie permet d'obtenir une rémission [88].

La modalité du traitement chirurgical la plus commune est l'hystérectomie totale interannexielle.

Les TTG n'étant pas hormono-dépendante et les métastases ovariennes étant rares, les ovaires pourront être conservés selon l'âge des patientes [88].

Pour les patientes avec un petit utérus et une TTG réduite, certains n'excluent pas l'hystérectomie vaginale ou laparoscopie. La coelioscopie, contrairement à la voie vaginale, permet une exploration complète de la cavité abdominale à la recherche de métastases occultes [88].

La chirurgie ne dispense en aucun cas de la surveillance des hCG chez les femmes jeunes même lorsque l'exérèse de la tumeur est devenue licite, l'option chirurgicale radicale demeure difficilement acceptable. Quelques équipes ont donc proposé des résections myomètriales limitées à la lésion avec des résultats satisfaisants vis-à-vis du contrôle de la maladie et de la fertilité des patientes [59 90]. Un repérage précis de la tumeur en per opératoire avec notamment une sonde d'échographie stérile est nécessaire.

6.3. Radiothérapie :

Elle trouve une place actuellement, en cas de [89] :

- Métastases cérébrales : 25-30 Gy est délivré en 10 fractions avec du dexametasone pour réduire l'œdème cérébrale.
- Métastases hépatiques : pour réduire le risque hémorragique, également 20 Gy en association avec la chimiothérapie.
- Métastases vaginales : surtout en cas de résistance à la chimiothérapie et inaccessibilité à la chirurgie, la radiothérapie peut être proposée comme traitement palliatif.

6.4. Figure 4 : Arbres décisionnels (CNGOF) :

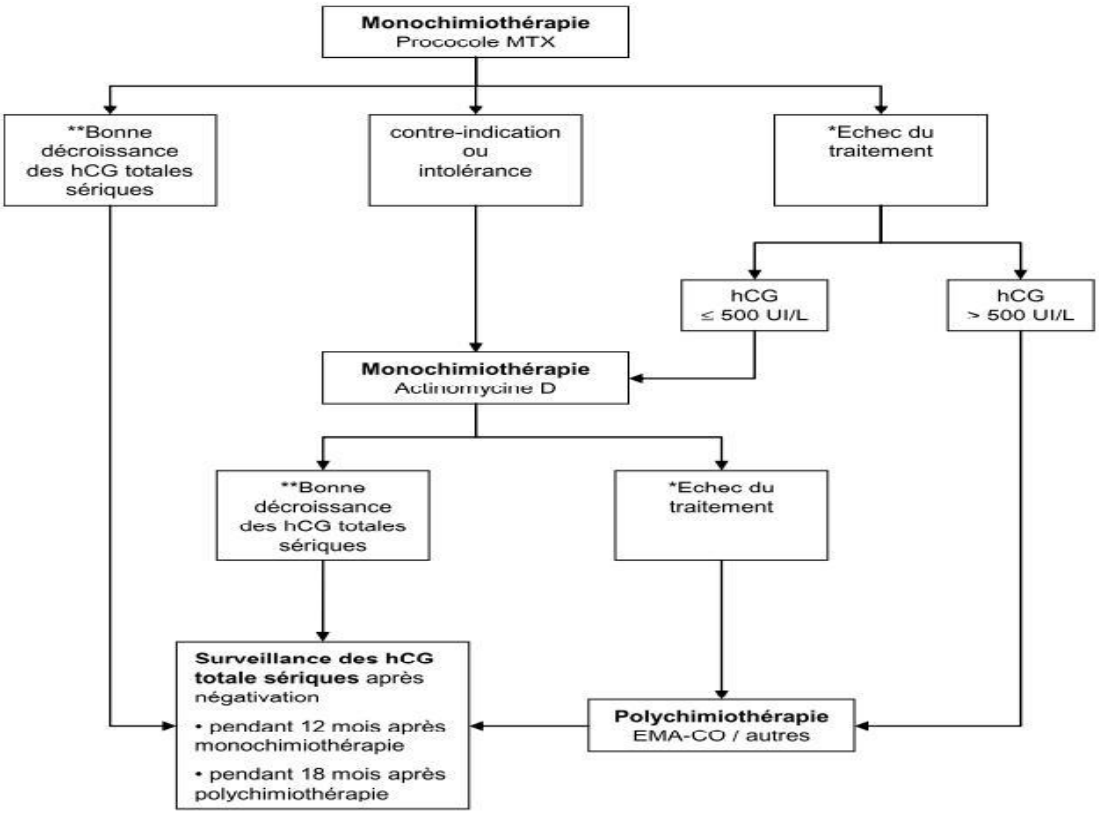
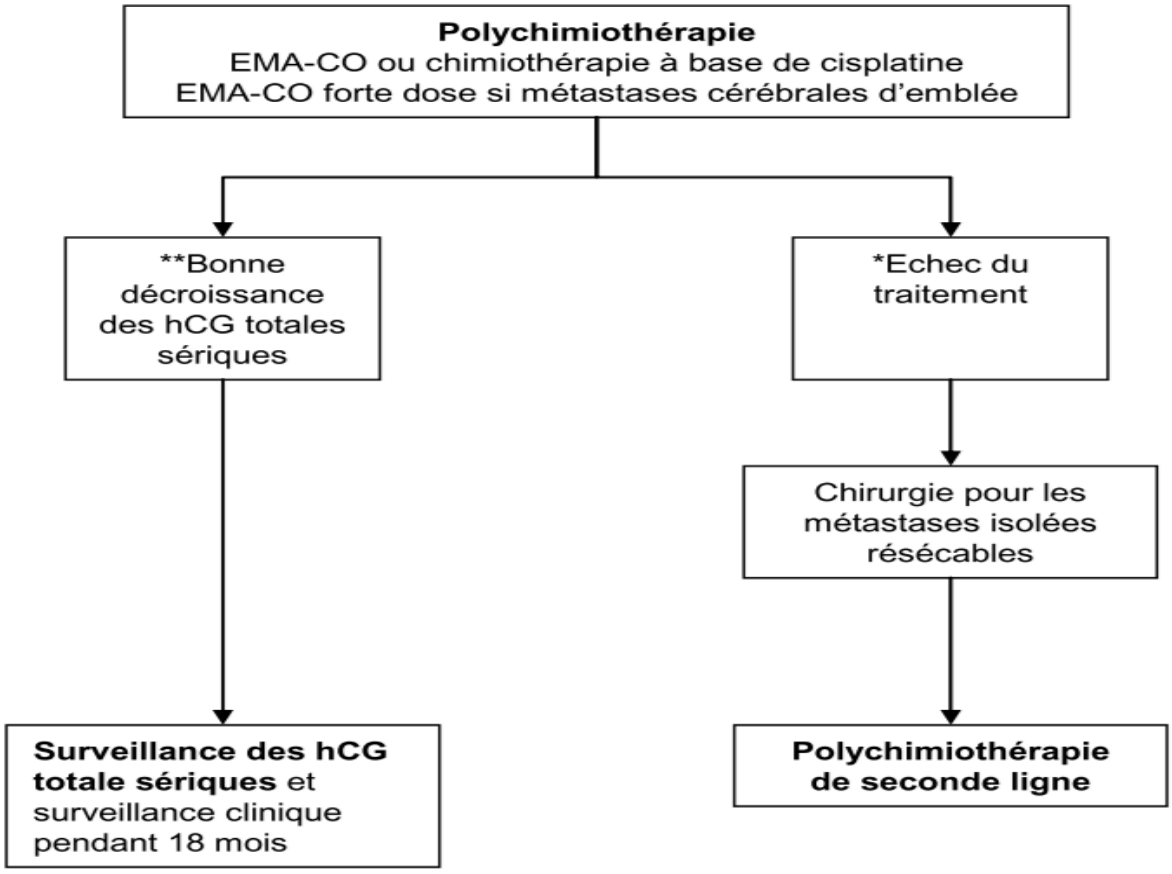


Figure 5 : Traitement par chimiothérapie des TTG à bas risque [34].



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

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

6.5. Traitement préventif :

a. Chimioprophylaxie :

L'utilisation de la chimiothérapie prophylactique au moment de l'évacuation môlaire reste controversée. Cependant, deux essais randomisés ont été identifiés dans la littérature et montrent que la chimioprophylaxie réduit l'incidence des tumeurs post môlaires.

L'équipe de Kim en 1986 [91] a conduit une étude prospective randomisée sur 71 patientes présentant une môle complète et traitées soit par aspiration puis méthotrexate avec acide folinique (39 patientes) soit par aspiration seule (32 patientes). L'auteur a classé ces patientes en groupes à faible ou haut risque de tumeurs post môlaires. Parmi les patientes à haut risque, la chimiothérapie prophylactique a réduit l'incidence des tumeurs post môlaires de 47% à 14%. Parmi les patientes à faible risque, la chimiothérapie prophylactique n'a pas eu d'influence sur l'incidence des maladies persistantes (7,7% versus 5,6%). Cependant, les patientes qui ont développé une tumeur persistante après chimioprophylaxie par méthotrexate ont nécessité par la suite de plus de cures de méthotrexate pour atteindre la rémission.

La chimioprophylaxie est préconisée, soit systématiquement après tout avortement molaire, soit de manière sélective après évaluation des facteurs de risque, et analyse de la courbe d'évolution des taux de β-HCG. Les protocoles de chimioprophylaxie utilisés sont nombreux, Essentiellement à base de methotrexate et d'Actinomycine D. Nous rapportant celui le plus proposé actuellement : [92 ; 68]

Tableau 6 : chimioprophylaxie dans la littérature [92 ; 68].

Patiente à bas risque	Patiente à haut risque
-Méthotrexate 50 mg in 200 ml 5% dextrose I.V a J1, J3, J5, J7, J9 -Acide follinique12 mg oral 24 a 30h après chaque cure de Méthotrexate -Cure répétée après 7 a 10 jours	-Méthotrexate 50 mg in 200 ml 5% dextrose I.V a J1, J3, J5, J7, J9 -Acide follinique12 mg oral 24 a 30h après chaque cure de Méthotrexate -Actinomycine D 0.5 mg I.V a J2, J4, J6, J8, J10 -Cure répétée après 7 a 10 jours

b. Hystérectomie préventive :

Réalisée par voie abdominale ou vaginale coelio-assistée, l'hystérectomie totale interannexielle de principe peut être évoquée et discutée avec certaines patientes après accomplissement du projet parental. Dans ces circonstances l'hystérectomie diminue, mais n'annule pas le risque de TTG [93]. Son intérêt est d'autant plus marqué chez la femme plus âgée que le risque de TTG est augmenté.

L'hystérectomie après aspiration est préconisée chez les patientes dépassant quarante ans et présentant plusieurs facteurs de risque d'évolution vers les TTG.

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 môle hydatiforme [93]. Dans la plupart des études, la pratique de cette hystérectomie préventive est encore peu courante, mais l'analyse a montré que toutes les patientes ayant bénéficié de cette méthode ont actuellement des suites favorables après un recul de 1 à 5 ans [18 ; 62].

7. Surveillance :

Sur le plan clinique : L'anamnèse et l'examen clinique complet est systématique à chaque consultation, notamment l'examen gynécologique qui permet d'évaluer dans certains cas : la régression du volume utérin et/ou l'apparition de métastases locorégionales.

Une analyse canadienne récente visait à effectuer une revue systématique approfondie sur 50 patientes mettant en évidence les symptômes cliniques, l'imagerie, la gestion et le pronostic de cette complication rare de TTG. Elle a retrouvé que l'âge médian était de 29 ans (extrêmes 15-49). La géstité médiane était de 2 (gamme 1-8) et 50% des femmes étaient nullipare. La grossesse causale était une MHC (48%). Dans l'ensemble, 44 patientes (88%) étaient symptomatiques et présentent des saignements vaginaux anormaux chronique ou aiguë. Seulement 3 patientes avaient un niveau de ßHCG indétectable au moment de diagnostic. [94].

Sur le plan biologique :

Après l'obtention de la rémission complète, le taux de βhCG totale sérique des patientes doit être surveillé : C'est l'examen clé du suivi.

Pour le CNGOF, la surveillance d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après traitement par chimiothérapie repose sur des dosages répétés de βhCG totale sérique, au rythme suivant [34]:

- Une fois par semaine pendant la durée de la chimiothérapie et les 8 semaines suivantes.
- Tous les 15 jours les 8 semaines suivantes.
- Puis tous les mois jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bas risque et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de haut risque.

L'équipe du Charing Cross Hospital propose un suivi basé sur la surveillance exclusive du taux de BhCG urinaire au-delà du 6ème mois de suivi [94].

+ la première année : suivi hebdomadaire des taux de BhCG totales sériques et urinaire durant 6 semaines, puis tous les 15 jours jusqu'à 6 mois après le traitement, puis suivi uniquement urinaire tous les 15 jours jusqu'à 1an après le traitement.

+ Suivi du taux de βhCG urinaires tous les mois pendant la deuxième année.

+ Suivi du taux de βhCG urinaires tous les 2 mois pendant la troisième année.

+ Suivi du taux de βhCG urinaires tous les 3 mois pendant la quatrième année.

+ Suivi du taux de βhCG urinaires tous les 4 mois pendant la cinquième année.

Et enfin, suivi du taux de βhCG urinaires tous les 6 mois à vie au delà de la cinquième année.

Dans notre service, pour des raisons socio-économiques des patientes la surveillance par βhCG totale sérique se fait au rythme suivant :

- Un dosage avant chaque cure de chimiothérapie jusqu'à fin de traitement. - Puis tous les mois pendants : 12 mois pour les TTG à bas risque. 18 mois pour les TTG à haut risque.

Lors des grossesses ultérieures, aucune surveillance particulière n'est recommandée, hormis un dosage d'hCG trois mois après chaque accouchement [96].

Dans les cas où une grossesse survient après négativation des hCG mais avant la fin de la surveillance, la grossesse peut être poursuivie, mais une surveillance attentive doit être mise en œuvre afin de ne pas méconnaitre une récidive [95].

<u>Sur le plan radiologique</u> :

Une échographie pelvienne et endovaginale est réalisée après négativation des βhCG puis trois, six et 12 mois plus tard. Un bilan d'imagerie portant sur tous les sites pathologiques du bilan initial est réalisé deux semaines après la normalisation des βhCG. Ce bilan peut mettre en évidence la persistance de masses résiduelles. Ces masses peuvent régresser spontanément et ne doivent pas faire l'objet d'une chirurgie car la négativation des βhCG signe la guérison [96].

8. Pronostic :

8.1. Mortalité :

Le pronostic des TTG s'est nettement amélioré après l'instauration de la chimiothérapie [61].

Une patiente est décédée par hémorragie suite à une récidive et résistance à la chimiothérapie ; soit un taux de mortalité de 1.61 %. Ce pourcentage est peut être sous-estimé vue que 12 patientes ont été perdues de vue, dont deux après avoir terminé leurs cures, et une avant de compléter sa chimiothérapie.

Dans la littérature les taux rapportés ne concernent que le choriocarcinome seul, dans les pays sous développés, le taux de létalité apparente reste très élevé, largement supérieur au taux rapporte en Europe et en Amérique du nord [37]. Au Sénégal, le taux de mortalité apparente reste très élevé, même s'il a fortement baissé par rapport à la période 1960-1974 où il a été chiffré à 85% [37].

Iloki rapporte que le choriocarcinome traité exclusivement par radiothérapie et chirurgie était fatale dans 80% des cas, actuellement l'espérance de vie à 5 ans est de 72% et atteint 92% dans les formes localisées [96].

8.2. Morbidité :

Dans notre série, la plupart de nos patientes ont présenté des effets secondaires à la chimiothérapie, type de vomissements, pancytopénie et thrombopénie.

* A cours terme ; Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro-intestinaux [98], à la mortalité.

Pour Lurain, 11% des décès de TTG seraient dus à la toxicité des drogues responsables, entre autres, d'accidents septiques et hémorragiques [97].

La comparaison des effets secondaires entre les études est difficile en raison des différences entre les patientes. Les effets secondaires les plus communs pour les deux molécules (MTX et ACT-D) sont : les nausées, l'anémie et la fatigue [98], A long

terme ; L'apparition de tumeurs secondaires est augmentée surtout en ce qui concerne les leucémies myéloïdes, les cancers coliques les mélanomes et les tumeurs du sein avec un délai moyens variant entre 5 et 25ans [61].

Dans notre série, aucun cas de tumeur secondaire n'a été trouvé.

9. Fertilité et devenir obstétrical :

Les patientes traitées pour TTG sont généralement jeunes d'où l'importance de préserver au maximum les possibilités de grossesse. Une grossesse est autorisée un an après la fin du traitement pour permettre une surveillance correcte des β-HCG et éviter un effet tératogène, éventuel effet secondaire de la chimiothérapie [61].

Cependant au cas où une grossesse survient en moins de ce délai, l'interruption ne doit pas être proposée mais la grossesse est étroitement surveillée [61].

D'après les recommandations de l'INCa-HAS 2010 : Après une TTG, une grossesse est habituellement envisageable :

- Après 12 mois de dosages négatifs d'βhCG totale sérique, en cas de TTG à bas risque,
- Après 18 mois de dosages négatifs d'βhCG totale sérique, en cas de TTG à haut risque (accord professionnel).

Si une grossesse survient avant cette période, le diagnostic de récidive de la

TTG peut être gêné par la survenue de cette grossesse. Il est recommandé d'explorer tout saignement anormal ou signe systémique lors de cette grossesse pour éliminer une récidive de la TTG (accord professionnel).

L'avenir obstétrical après TTG était bien étudié, le New England Tophoblaste disease center (NETDC) [99] a édité une revue de littérature, collectant ainsi 1291 patientes suivies pour grossesse après chimiothérapie, plus de 77% des grossesses ont aboutit à la naissance d'un enfant normal, des avortements spontanés ont eu lieu dans 13% des cas, une malformation congénitale dans 2 à 3 % des cas.

Les issues des grossesses obtenues après une TTG traitée par chimiothérapie

sont comparables à celles de la population générale exceptée pour les taux de mortinatalité qui sont supérieurs [100 ;101].

Une étude brésilienne au sujet de la première grossesse après une monochimiothérapie a trouvé que 68,2% des naissances étaient des nouveau-nés à terme normaux et sains. Les avortements et les effets indésirables maternels étaient significativement plus élevés lorsque la conception est survenue six mois après la fin de chimiothérapie [102].

Après une TTG, si une grossesse survient avant fin de la surveillance de βhCG totale sérique, la patiente doit être informée du risque faible mais potentiellement grave de retard au diagnostic de la récidive tumorale.

La grossesse n'est autorisée dans notre formation qu'un an après la fin de la surveillance biologique. On rapporte 2 cas grossesse après TTG :

-L'une a présenté une grossesse normale confirmé par échographie endovaginale à l'âge de 7SA+6j puis perdue de vue.

-l'autre a présenté une grossesse molaire (MHC), dont l'évolution était une récidive de TTG, ce qui représente une fréquence de 1.61%.

10. Cas particulier : Les grossesses multiples :

Le risque de TTG secondaire peut atteindre jusqu'à 50% après avortement ou après une grossesse menée à terme. Il semble que cette évolution en TTG soit plus fréquente après une grossesse multiple (associant un embryon et une môle) qu'après une grossesse môlaire unique, sans que l'on sache si cela est dû à une agressivité plus importante de la tumeur ou à un retard du diagnostic [103].

En 2000, Matsui observait un risque global de survenue d'une TTG de 30,6% sur une série de 72 patientes [103]. Ce risque était de 50% chez les 18 patientes qui avaient une confirmation du diagnostic de môle par la cytogénétique. L'incidence des complications maternelles est beaucoup plus élevée chez ces dernières par rapport à

une môle complète unique (50% versus 12,5%). Le risque de développer une TTG secondaire ne semble pas être lié à l'âge de l'interruption de la grossesse qu'elle soit demandée par la patiente ou imposée par les circonstances [104].

Toujours dans ce sous-groupe de 18 patientes (môle confirmée par la cytogénétique), le taux de complications maternelles sévères (pré éclampsie, mort fœtale in utero, hémorragies sévères) est plus élevé chez les patientes qui ont une TTG par rapport à celles qui n'ont pas [103].

CONCLUSION

Les TTG sont des tumeurs rares d'excellent pronostic qui nécessitent une prise en charge dans un service compétent et expérimenté, ce afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patientes et de préserver la fértilité.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 62 cas de TTG colligées dans notre service sur une période de 7 ans, et nous a permis de ressortir essentiellement : La fréquence très élevée des MTG dans notre région.

Les facteurs de risque de la majorité de nos patientes étaient : l'âge, et le bas niveau socio-économique.

- L'échographie à une grande place dans le diagnostic.
- la biologie est d'un intérêt indiscutable pour poser le diagnostic.
- le bilan d'extension est primordial même en l'absence de signes d'appels cliniques.
- Le retard de diagnostic impliquant un pourcentage non négligeable des formes métastatiques.
- La difficulté de surveillance dans certains cas à cause des contraintes matérielles, nous pousse parfois à un traitement chirurgical.

Néanmoins, l'évolution était favorable chez la majorité des patientes avec guérison complète sans séquelles grâce à l'intégration des nouvelles modalités thérapeutiques.

En effet, la création de centre de référence des maladies trophoblastiques dans notre pays, comme en France et au royaume uni, destine à conseiller les équipes médicales confrontées à cette pathologie, ne constitue pas un simple atout supplémentaire mais une condition indispensable pour une meilleure prise en charge. Aussi la discussion d'une stratégie de prophylaxie semblable aux autres pays de haute prévalence semble être très raisonnable.

RESUME

Résumé :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles.

Nous rapportons une série rétrospective de 62 cas de TTG colligées au service de gynécologie obstétrique I de CHU Hassan II Fès, durant une période de 7ans s'étalant de janvier 2009 à décembre 2015.

L'analyse de notre a permis de conclure que : Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles présentent 10% des MTG avec une incidence de 1/75 accouchements. L'âge moyen de survenue est de 34 ans et demi. La grossesse causale était dans 95% des cas une grossesse môlaire. Le bilan d'extension réalisé chez nos patientes a révélé des métastases pulmonaires dans 24 cas, cérébrales, hépatiques et vaginales dans 2 cas. 9,7% de nos patientes ont bénéficié d'une hystérectomie. 87% de nos patientes ont été traitées par monochimiothérapie à base de méthotrexate. La polychimiothérapie a été instaurée chez 8 patientes. Toutes nos patientes ont bénéficié d'une surveillance clinique et biologique, avant chaque séance de chimiothérapie ; puis mensuelle après négativation tous les mois, jusqu'à 12 mois en cas de TTG de bon pronostic, et jusqu'à 18 mois en cas de TTG de mauvais pronostic. On a signalé un cas de résistance après 4 lignes de chimiothérapie puis décédé suite à une hémorragie due à une récidive pelvienne et métastase vaginale. On a rapporté aussi un cas de récidive de TTG.

Cette étude nous a permis d'analyser le bon suivi des patientes, Le diagnostic précoce des TTG surtout en cas de suivi des môles et de bon pronostic de la quasi-totalité des cas.

ABSTRACT

Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) are malignant forms of gestational trophoblastic disease.

They are always a result of pregnancy, usually molar.

We report a retrospective series of 62 cases of GTN collected at the obstetrics service I of University hospital of Fes, during a period of 7 years from January 2009 to December 2015.

The analysis of our serie was concluded that: Gestational trophoblastic tumors are 10% of GTD with an incidence of 1/75 births. The average age of onset is 34years and half. Pregnancy was causal in 95% of cases a molar pregnancy. Staging performed in our patients revealed lung metastases in 24 cases, brain, liver and vagina in 2 cases. 9,7% of our patients underwent a hysterectomy. 87% of our patients were treated with single-agent chemotherapy (methotrexate). 8 patients were treated with multi-agent Chemotherapy. All our patients have had a clinical and laboratory monitoring, before every course of chemotherapy, then monthly, before normalisation of B-HCG, until 12 months when GTN good prognosis, and until to 18 months in case of GTN with poor prognosis. We reported a case of resistance after 4 lines of chemotherapy and died following a haemorrhage due to pelvic recurrence and vaginal metastasis. It also reported a case of recurrence of GTN. This study allowed us to analyze the proper monitoring of patients, early diagnosis of TTG especially when monitoring moles and prognosis of quasitotalité.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Allias F, Bolze PA, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M; réseau des maladies trophoblastiques gestationnelles. Gestational trophoblastic disease. Annales de pathologie. Pages : 47-434. Nov 2014.

[2] Vuong P N, Guillet J L, Houissa-VuongS,Lhomme C :Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles.Gynécologie Obstétriques &fértilité 2000; 28 :913-926.

[3] E. RAUDRANT, C.BESNARD, CHARVET : Les maladies gestationnelles trophoblastiques résistantes : môle et choriocarcinome Chapitre 7, 283-295

[4] Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramirez F, Paublo M. Invasive mole with uterine rupture. Rev Chil Obstet Ginecol 1992; 57: 356-8.

[5] Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localiza- tion of inhibin-activin subunits in hydatidiform mole and invasive mole. Obstet Gynecol 1993; 82 : 414-8.

[6] ELVIRA BRĂTILĂ1,2), CRÎNGU ANTONIU IONESCU1,2), CAMELIA TEODORA VLĂDESCU3),MONICA MIHAELA CÎRSTOIU1,4), COSTIN BERCEANU5,6). Gestational choriocarcinoma after term pregnancy: a case report. Rom J Morphol Embryol 2015, 56(1):267-271.

[7] Semer DA, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: epidemiology. Semin Oncol 1995; 22:109-12.

[8] Liu J, GUO L. Intraplacental choriocarcinoma in term placentawith both maternal and infantile metastases: a case report andreview of the literature. Gynecol Oncol 2006;103:1147—51.

[9] Vardar MA, Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor. Princi- ples of diagnosis, clinical behaviour and treatment. Eur J Gynaecol Oncol 1995 ; 16 : 290-5..Vuong PN, Proust A, Cristalli B, Guillet JL. Tumeur du site d'implantation placentaire (un cas). Reprod Hum Horm 1998 ; 11 : 447-52.

Morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. Hum. Pathol.,

1999, 30: 1321- 1327.

[10] Hamazaki S, NakamotoS, Okino T, et al. Epithelioïd trophoblastic tumor:

[11] Shih I-M, Kurman RJ. Ki-67 labelling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: A double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. Hum. Pathol. 1998 a: 29: 27-33.

[12] Mazur MT, Metastatic gestational choriocarcinoma: Unusual pathologic variant following therapy. Cancer, 1989, 63: 1370-1377.

[13] Davis MR[1], Howitt BE[2], Quade BJ[2], Crum CP[2], Horowitz NS[3], Goldstein DP[3], Berkowitz RS[3]. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. Gynecol Oncol. 2015 Jun;137(3):456-61.

[14] El-Helw L M, Coleman R E, Everard J E. et al. Impact of the revised FIGO/WHO system on the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol. 2009;113:306-311.

[15] WHO. Scientific Groupe on Gestationnal Trphoblastic Diseases: Gestationnal Trophoblastic Diseases. Geneva, WHO, 1983 et 2003.

[16] Drefus M, Tissier I, Philippe E : Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J.Gyneco.Obstet Biol.Reprod 2000; 29 :125-130.

[17] Ben Zineb N, Mourali M, Boussen H: Rapport national présenté au 5eme congrès Magrebin de Gynécologie obstétrique. Casablanca ,4 octobre 2003.

[18] Cisse C T, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F: Choriocarcinome au Sénégal : épidémiologie, pronostic et prévention. Gynécologie Obstétrique & fertilité (2002) 826-869.

[19] Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles thèse N150 publié par Mr. Benhazim Omar en 2012 à Rabat.

[20] Les maladies trophoblastiques gestationnelles thèse N132 publié par Mr. Idir Fahd en 2012 à Fès

[21] Thèse Tumeurs Trophoblastiques Gestationnelles à propos de 20 cas publiée en 2015 à Fès CHU HASSAN II service de gynécologie obstétrique II par Mme Ben massaoud zineb

[22] Andrea Altieri, Silvia Franceschi, Jacques Ferlay, Jennifer Smith, and Carlo La Vecchia Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases 2003.

[23] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. Lancet 2000;356:36–9.

[24] Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. Lancet Oncol 2003;4:670–8.

[25] Andrea A,Franceschi S,Ferlay J,Smith J and La Vecchia C : Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. The Lancet Oncology Volume 4 November 2003

[26] MELLIER G, DARGENT D.

Maladies trophoblastiques gestationnelles. Cancers gynécologiques 1994; 226-49.

[27] ZALEL Y, DGANI R.

Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatiform mole

[28] Thèse de pharmacie INTERET DU DOSAGE DE L'HORMONE CHORIONIQUE GONADOTROPE DANS LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES à propos de 35 cas.Présentée en 2011 à rabat par MR. TCHÉGNIKIN MESSEDÉ KARL MURIEL CHRISTEL HOUNMENOU.

[29] Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M C ,BlehautT,Leblanc E ; Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel ; Gynécologie Obstétrique & fértilitè ; 2006 ;v :34 ; pages :716-719.

[30] BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Pathology of the human placenta. New York: Springer; 2000.

[31] Bullae-Forming Pulmonary Metastasis from Choriocarcinoma Presenting as Pneumothorax. Hyun K1, Jeon HW2, Kim KS1, Choi KB1, Park JK1, Park HJ1, Wang YP1 (december 2015).

[32] Sevinc Hallac Keser a, *, Sermin Coban Kokten a, Caglar Cakir b, Sibel Sensu a, Esra Esim Buyukbayrak c, Nimet Karadayi a. Epithelioid trophoblastic tumor. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 54 (2015) 621- 624.

[33] Golfier F,Raudrant D ,Frappart L et al : Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique.Mises à jour en gynécologie et obstétrique 2003,53-99

[34] CNGOF ; RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE Avril 2010

[35] Golfier F, Labrousse C,Frappart L et al : Evaluation de la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles enregistrées au centre de référence des maladies trophoblastiques de Lyon de 1999 à 2005. Gynécologie Obstétrique & fertilité 2007.

[36] Denny L.A., Dehaeck k., Nevin J., Bloch B.; Placental site trophoblastic Tumor : three case reports and literature review ; Gynecol. Oncol.; 1995 ; v:59;pages:300-303.

[37] Allen S.D., Lin A.K, Seckel M.J., Mitchell A.W.; Rdiology of gestational trophoblasticneoplasia ; ClinicalRadiology ; 2006 ; v:61 ; pages:301 313.

[38] Jauniause, E., ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease, 1998, Ultasound Obstet. Gynecol. V. 11, pages 367-377.

[39] Nevin J., P.Silcocks, B.Hancock, R.Colemane, R.Nakielny, and P.Lorigan; Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low risk: gestationa trophoblastic tumor ; 2000 ; Gynecol. Oncol.; v:78; pages:92-96.

[40] FIGO; FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000 ;FIGO oncology committee; 2002 ; Int. J. Gynaecol. Obstet.; v:77 ; pages:285- 287.

[41] Kani KK, Lee JH, Dighe M, Moshiri M, Kolokythas O, Dubinsky T. Gestational trophoblastic disease: multimodality imaging assessment with special emphasis on spectrum of abnormalities and value of imaging in staging and management of disease. Curr Probl Diagn Radiol. 2012;41(1):1-10.

[42] M. J. Seckl1, N. J. Sebire2, R. A. Fisher1, F. Golfier3, L. Massuger4 & C. Sessa5, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* : Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up septembre 2013.

[43] WeiWang, Xueye Tian, Ting Zhang, Yanyan Wang, Zhen Han, and Ruifang An. Characteristics of Three-Dimensional Power Doppler in Gestational Trophoblastic Disease. July 2015.

[44] Ha, H.K., J.K. Jung, M.K. Jee, H.H. Kim, J.M. Lee, S.E. Nam-koong and S.J. Kim ; Gestational trophoblastic tumors of the uterus; MR imaging—Pathologic correlation ; Gynecol. Oncol. ; 1995 ; Volume 57 ; Pages : 340-350.

[45] Yang X.Y., H.Z.Song, Y.E.Wang, S.Y.Dong, and X.P.Wang ; Clinical significance of hysterography in the diagnosis of choriocarcinome and invasive mole: Chin. Med. J.(Engl) ; 1990 ; v:103 ; pages:274-277.

[46] Lindholm H., A. Radestad, and F.Flam; hysteroscopy provides proof of trophoblastic tumors in three cases with negative color Doppler images: Ultrasound Obstet. Gynecol 1997.; v:9 ; pages:59-61.

[47] Chan F.Y., M.T. Chan, T.C.Pun, C.Lam, H.Y.Ngan, and R.L.Wong; A comparaison of colour Doppler Sonography and the pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational traphoblastic disease: Obstet.
Gynaecol.; 1995 ; v:102 ; pages:702-705.

[48] Xiang Y., S.Yang, N.Yang, and H.Song ; A comparative study of trans vaginal ultrasonography and pelvic arteriogram in assessment of patients with gestational trophoblastic tumor: Chin. Med. Sci. J.; 1998 ; v:13 ; pages:45-48.

[49] Dilbert N et al : Prise en charge des tumeurs trophoblastiques. J.Gyneco.Obstet .Reprod 2006 ; 14 :140-163.

[50] Denis V, centre de référence des maladies trophoblastiques de lyon. www.mole-chorio.com

[51] Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, et al.

First epidemiological data from the French Trophoblastic Disease reference center. Am J ObstetGynecol. Feb 2007;196(2). 172:e1-5.

[52] Antonio Braga, Izildinha Maestá, Michelle Matos, Kevin M. Elias, Julianna Rizzo, Maurício Guilherme Campos Viggiano. Gestational trophoblastic neoplasia after spontaneous human chorionic gonadotropin normalization following molar pregnancy evacuation. Nov 2015.

[53] Hübener C1, Bidlingmaier M2, Wu Z3, Diebold J4, Delius M5, Friese K5, Strasburger CJ3, Hasbargen U5. Human placental growth hormone: a potential new biomarker in gestational trophoblastic disease. Feb 2015

[54] Ding H, Tao GS, Fan H, Zhang TT, Liu J. Gestational Trophoblastic Neoplasia Metastasis to the Pituitary: A Case Report. November 2015.

[55] Lui Z., J.L.Mira, and J.C.Cruz-Caudillo ; primary gastric choriocarcinoma : a case report and review of the literature : Arch. Pathol. Lab. Med.; 2001 ; v:125; pages:1601:1604.

[56] Fournier L S, Brissa M, Lefort C ; Tumeurs trophoblastiques gestationnelles : cas cliniques et revue de la littérature ; Société française de radiologie 2006.

[57] Gerulat A H, : Maladie trophoblastique gravidique. Directives cliniques de la société des obstétriciens st gynécologues du Canada 2002.

[58] Behtash N et al. Term delivery following successful treatment of choriocarcinoma with brain metastases, a case report and review of literature. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, 279:579-581.

[59] FIGO and IGCS ; 2006 ;Staging classifications and Clinical practice Guidelines for gynaecology cancers ; pages:23.

[60] SCOG, A.H Gerulath, T.G.Ehlen, P.Bessette, L.Jolicoeur, and R. Savoie ; Gestational trophoblastic disease ; 2002 ; J.Obstet. Gynaecol. Can. ; v :24 ; pages :434-446.

[61] RCOG ; 2004 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline, v:38.

[62] RCOG ; 2006 ; the management of gestational trophoblastic neoplasia : RCOG Clinical Guideline ; v:38.

[63] Gemer, O., S.Segal, A. Kopmar and E. Sassoon; The current clinical presentation of complete molar pergnancy, Arch. Gynecol. Obstet; 2000; v: 264; pages 33-34.

[64] Bakri Y.N., R.S. Berkowitz, J.Khan, D.P. Goldstein, W. Von Sinner and F.A. Jabbar ; Pulmonary metastases of gestational tumor ; Risk factors for early respiratory failure ; J. Reprod. Med.; 1994b ; Volume 39 ; Pages : 175-178.

[65] Hendin, A.S.; Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung ; Radiologic—clinicalcorrelations : Cancer.; 1984 ; volume 53 ; Pages 58-61.

[66] Laurence A, Cole, Stephen A, Sahar A, Khanlian G; Gestational Trophoblastic disease : 2.Hyperglycosylated h CG as a reliable marker or active neoplasiaGynaecologic Oncology 102 ; 2006; pages:151-159.

[67] F. GOLFIER1, D. RAUDRANT1, L. FRAPPART2, J.-P. GUASTALLA3, V. TRILLET-LENOIR4, B. MATHIAN5, M.J. SECKL6, T. HAJRI1, A.M. SCHOTT7, Paris, 2003 COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques : conduite à tenir pratique.

[68] Gilbert D ; GTD in developing countrie; International journal of gynecology &obstetrics ; 1994 ; v:53 ; pages:63-64.

[69] Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. GynecolOncol 1986;23:111-8.

[70] Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. An update. Cancer 1986;58:14-7.

[71] Barter J.F., Soony S., Match D. ; Treatement of a metastatic gestational trophoblastic disease with sequentieintramusculoral methotrexate;Gynecol. Oncol.; 1989 ; v:33 ; pages:82-84.

[72] Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of postmolar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid: 15 years of experience. J Reprod Med 2006; 51:835-40.

[73] Lybol C, Westerdijk K, Sweep FC, Ottevanger PB, Massuger LF, Thomas CM. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. Ann Oncol. 2012;23(11):2903-6.

[74] Hextan Y S,Ngan ,Karen K L,Chan. Gestational trophoblastic disease. Current Obstetrics & Gynecology (2006) 16,93-99.

[75] John T, Soper, David G, Mutch,and Julian C. Diagnosis and treatement of gestational trophoblastic disease : ACOG Practice Bulletin No .53.

[76] Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(1):11-8.

[77] Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26(1):111-31.

[78] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, et al. Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. Lancet 2000 ;356:36-9.

[79] Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, 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.

[80] Gilani MM, Yarandi F, Eftekhar Z, Hanjani P. Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005;45(2):161-4.

[81] Yarandi F, Eftekhar Z, Shojaei H, Kanani S, Sharifi A, Hanjani P. Pulse methotrexate versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynaecol Obstet. 2008;103(1):33-7.

[82] Mousavi A, Cheraghi F, Yarandi F, Gilani MM, Shojaei H. Comparison of pulsed actinomycin D versus 5-day methotrexate for the treatment of low-risk gestational trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet. 2012;116(1):39-42.

[83] Lertkhachonsuk AA, Israngura N, Wilailak S, Tangtrakul S. Actinomycin d versus methotrexate-folinic acid as the treatment of stage I, low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized controlled trial. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(5):985-8.

[84] Goldstein DP[1,2], Berkowitz RS[1,2], Horowitz NS[1,2]. Optimal management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Oct 2015.

[85] Taylor F[1], Short D[2], Winter MC[3], Tidy J[3], Savage PM[2], Sarwar N[2], Hancock BW[3], Seckl MJ[2], Coleman RE[3]. A retrospective study to evaluate single agent methotrexate treatment in low risk gestational choriocarcinoma in the United Kingdom. Feb 2015.

[86] McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100.000IU/L(-1). Br J Cancer. 2010;102(5):810-4.

[87] Taylor F, Grew T, Everard J, Ellis L, Winter MC, Tidy J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. Eur J Cancer. 2013;49(15):3184-90.

[88] Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, Sebire NJ, Adjogatse D, Seckl MJ, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. Br J Cancer. 2012;107(11):1810-4.

[89] Chelli M., bouaziz N., Ladeb H. ; Apport de l'IRM dans la pathologie placentaire; société francaise de radiologie ; 2006.

[90] Song SQ, Wang C, Zhang GN, Shi Y, Zhu Y, Hu T, Xu SQ, Yang ZR. BEP for high-risk gestational trophoblastic tumor: results from a cohort of 45 patients 2015.

[91] Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. J Clin Oncol. 2013;31(2):280-6.

[92] Bjorje T, Abeler M, Tropé G: Gestational trophoblastic Tumors in Norway, 1968-1997:Patient characteristics, treatment ,and prognosis.Gynecologie oncology 87,71-76 (2002).

[93] Peng M, Ding Y, Yu L, Deng Y, Lai W, Hu Y, Zhang H, Wu X, Fan H, Ding H, Wu Y, Tao G. tegafur sutututution for 5-Fu in combination with Actinomycin D to treat GTN. Nov 2015.

[94] Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 2013 ;128(1):3-5.

[95] Lybol C, Sweep FC, Harvey R, Mitchell H, Short D, Thomas CM, et al. Relapse rates alter two versus three consolidation courses of methotrexate in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol. 2012;125(3):576-9.

[96] Alazzam M1, Tidy J, Osborne R, Coleman R, Hancock BW, Lawrie TA. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. Jan 2016.

[97] Mousavi AS1, Zamani A, Khorasanizadeh F, Gilani MM, Zendehdel K. Resistance to single-agent chemotherapy and its risk factors in low-risk gestational trophoblastic neoplasms. May 2015.

[98] Prapaporn Suprasert*, Manatsawee Manopunya. Outcomes of Non-Metastatic Gestational Trophoblastic Neoplasia: Twelve Year Experience from a Northern Thailand Tertiary Care Center. Asian Pac J Cancer Prev, 2015 16 (14), 5913-5916.

[99] Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. Gynecol Oncol. 2005 ;97(2) :618-23.

[100] Vree M1, van Trommel N2, Kenter G2, Sweep F3, Ten Kate-Booij M4, Massuger L5, Lok C2. The influence of lung metastases on the clinical course of gestational trophoblastic neoplasia: a historical cohort study. October 2015.

[101] El-Helw LM, Hancock BW. Treatment of metastatic gestational trophoblastic neoplasia. Lancet Oncol. 2007 ;8(8) :715-24.

[103] Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. Gynecol Oncol. 2013 ;128(1) :3-5.

[104] Deng L, Zhang J, Wu T, Lawrie TA. Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD005196.