



PLACE DE L'HYSTERECTOMIE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES

GESTATIONNELLES

Mémoire présenté par

Docteur MOCHTARI HOUDA

Née le 25/11/1993

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Sous la direction du Professeur : MAMOUNI Nisrine

Co-auteur : Professeur BENDAHHOU IDRISSEI Majda

Session Juin 2024

Pr. BANANI
Chef de Service
Gynécologie et Obstétrique
HOPITAL MEDECINE ET PHARMACIE
FES

Pr. MAJDA BENDAHHOU IDRISSEI
Professeur Assistante
Service de Gynécologie et Obstétrique
CHU HASSAN II - FES

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| SOMMAIRE | 2 |
| INTRODUCTION | 7 |
| BUT DU TRAVAIL | 10 |
| MATERIELS ET METHODES | 12 |
| I. Type d'étude | 13 |
| II. Critères d'inclusion | 13 |
| III. Recueil des données | 13 |
| IV. Limites d'études..... | 14 |
| V. Analyse statistique | 14 |
| RESULTATS | 15 |
| I. Etude épidémiologique | 16 |
| 1. Fréquence | 16 |
| 2. Age maternel des patientes ayant subi une hystérectomie | 17 |
| 3. Age paternel | 17 |
| 4. Niveau socio-économique | 17 |
| 5. Région géographique | 18 |
| 6. Groupage sanguin | 18 |
| 7. Antécédents Gynéco-obstétricaux | 19 |
| a. Gestité-parité | 19 |
| b. Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale | 20 |
| c. La grossesse causale | 20 |
| d. Antécédent familial de tumeur trophoblastique gestationnelle | 20 |
| e. Contraception | 20 |
| II. Diagnostic positif | 21 |
| 1. Circonstances de diagnostic | 21 |
| 2. Survenue d'une hémorragie génitale | 22 |
| 3. Critères diagnostiques utilisés | 22 |

Place de L'hystérectomie dans le traitement des tumeurs trophoblastiques
gestationnelles

| | | |
|-------------------|---|-----------|
| 4. | Score TTG | 24 |
| a. | Délai entre la grossesse causale et la survenue de TTG | 24 |
| b. | Taux de BHCG avant le traitement | 25 |
| c. | Bilan d'extension loco-régional et à distance | 26 |
| d. | Cas métastatiques | 28 |
| e. | Score des patientes | 30 |
| III. | Prise en charge thérapeutique | 31 |
| 1. | Modalités | 31 |
| a. | Chimiothérapie | 31 |
| b. | Chirurgie | 31 |
| c. | L'embolisation | 37 |
| d. | La radiothérapie | 37 |
| 2. | La surveillance sous traitement | 37 |
| a. | Clinique | 37 |
| b. | Biologique | 37 |
| IV. | Évolution | 38 |
| DISCUSSION | | 39 |
| I. | Rappel et définitions | 40 |
| 1. | La môle invasive (MI) | 41 |
| 2. | Le choriocarcinome (CC) | 42 |
| 3. | La tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI) et la tumeur trophoblastique épithélioïde | 43 |
| II. | Epidémiologie | 45 |
| 1. | Fréquence..... | 45 |
| 2. | Facteurs de risques | 48 |
| a. | L'antécédent de môle hydatiforme | 48 |
| b. | L'âge maternel | 49 |
| c. | L'âge paternel | 50 |
| d. | Niveau socioéconomique | 50 |

Place de L'hystérectomie dans le traitement des tumeurs trophoblastiques
gestationnelles

| | |
|--|----|
| e. Groupage sanguin | 51 |
| 3. Les antécédents gynéco-obstétricaux | 52 |
| a. Gestité-parité | 52 |
| b. Les antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale | 53 |
| c. La grossesse causale. | 53 |
| d. Contraception | 54 |
| e. Antécédent familial de maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG): | 55 |
| III. Diagnostic positif | 55 |
| 1. Circonstances de diagnostic | 55 |
| 2. Délai entre la grossesse causale et la tumeur trophoblastique gestationnelle | 59 |
| 3. Examen clinique des patientes | 59 |
| 4. Le profil échographique des patientes à l'admission | 61 |
| 5. Le dosage de BHCG | 63 |
| 6. Bilan d'extension loco-régional et à distance | 64 |
| a. L'examen clinique..... | 64 |
| b. La radiographie du thorax | 65 |
| c. Le scanner | 65 |
| d. IRM | 67 |
| e. L'hystérographie | 71 |
| f. L'hystéroscopie | 71 |
| 7. Les cas métastatiques | 71 |
| 8. Le score des patientes | 73 |
| IV. Prise en charge thérapeutique..... | 76 |
| 1. Objectifs | 76 |
| 2. Bilan pré-thérapeutique | 76 |
| 3. Moyens thérapeutiques | 77 |
| a. Chimiothérapie | 77 |
| i. Mono chimiothérapie | 77 |

Place de L'hystérectomie dans le traitement des tumeurs trophoblastiques
gestationnelles

| | |
|---|------------|
| ii. Polychimiothérapie | 82 |
| iii. Chimiothérapie de rattrapage des rechutes | 83 |
| b. La chirurgie | 85 |
| c. Radiothérapie | 91 |
| d. L'embolisation artérielle sélective | 92 |
| 4. Etude Anatomopathologique | 93 |
| a. Môle invasive | 93 |
| b. Choriocarcinome | 95 |
| c. Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTSI) | 96 |
| d. Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE) | 98 |
| 5. Etude Immunohistochimique | 100 |
| V. Surveillance | 102 |
| 1. Surveillance clinique | 102 |
| 2. Surveillance biologique | 102 |
| VI. Evolution | 105 |
| 1. Mortalité | 105 |
| 2. Morbidité | 106 |
| CONCLUSION | 108 |
| REFERENCES..... | 111 |

Place de L'hystérectomie dans le traitement des tumeurs trophoblastiques
gestationnelles

INTRODUCTION

La maladie trophoblastique gestationnelle correspond à la dégénérescence kystique des villosités du trophoblaste avec sécrétion excessive d'hormone choriogonatotrophinique (hCG).

Elle regroupe plusieurs entités, de définitions et de pronostics différents. Les entités bénignes qui comprennent Les grossesses molaires partielles (MP) et complètes (MC) ; et Les entités malignes qui correspond aux môles invasives, les choriocarcinomes, les tumeurs du site placentaire et les tumeurs épithélioïdes.

Le diagnostic des tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) est fondé sur l'évolution des hCG, et dont les critères sont définis par la FIGO (réascension de 10 % ou plus des hCG sur trois dosages consécutifs à une semaine d'intervalle [jours 1, 7 et 14] ou stagnation des hCG sur au moins quatre dosages consécutifs à une semaine d'intervalle [jours 1, 7, 14 et 21] ou persistance d'hCG positives 24 semaines après l'évacuation de la môle) [3]. Les choriocarcinomes gestationnels font cependant également partie de cette dernière catégorie, indépendamment de l'évolution des hCG. La prise en charge de ces entités est différente.

Les MP et les MC sont considérées comme des pathologies à potentiel malin, et une évacuation utérine simple par aspiration est le traitement recommandé en première intention [4]. Le risque d'évolution vers une TTG est alors de 2,3 % après une MP et de 15,9 % après une MC [5]. A l'inverse, le traitement de référence des tumeurs du site placentaire et des tumeurs épithélioïdes nécessitera une hystérectomie même chez les patientes jeunes [6]. En cas de diagnostic de TTG, le traitement devient habituellement médical. Le type de traitement est fonction du score FIGO, calculé à l'issu d'un bilan

d'extension complet. En cas de score inférieur ou égal à 6, une TTG est considérée à bas risque et le traitement fera appel à une monochimiothérapie, le plus souvent du méthotrexate [7]. En cas de score supérieur ou égal à 7, le traitement est une polychimiothérapie, le protocole EMA-CO étant le plus décrit dans la littérature [8]. Chez les patientes n'ayant plus de projet de grossesse et un âge en rapport, une hystérectomie comme méthode d'évacuation d'une MC semble diminuer le risque d'évolution vers une TTG [9]. En cas de TTG résistante avec échec d'une ou plusieurs ligne(s) de chimiothérapie, et notamment dans les formes à haut risque ou les choriocarcinomes, ce geste est également une option thérapeutique [10]. La place de l'hystérectomie est moins évidente en cas de TTG à bas risque.

Au Maroc, l'étude de cette pathologie tumorale présente un intérêt particulier du fait de sa fréquence non négligeable, de l'existence d'un marqueur biologique spécifique permettant la surveillance de la maladie [16,17], et enfin des possibilités thérapeutiques efficaces et adaptées en fonction des éléments pronostiques.

L'hystérectomie était la pierre angulaire du traitement des TTG avant l'avenue de la chimiothérapie qui révolutionna la prise en charge et les taux de rémission.

Malgré l'efficacité incontestable de cette dernière, sa toxicité et la chimiorésistance des TTG sont des contraintes qui ont poussé à reconsidérer la place de la chirurgie dans des indications distinctes : elle constitue un traitement efficace afin de réduire ou de réséquer la masse tumorale [16,34,192].

BUT DU TRAVAIL

L'objectif de notre travail est d'évaluer les indications et les résultats de l'hystérectomie comme option thérapeutique dans le traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Ainsi que La confrontation entre la qualité de prise en charge dans notre structure hospitalière et la littérature.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et longitudinale étalée sur une période de 6 ans, allant de Janvier 2018 à décembre 2023 au Centre Universitaire Hospitalier Hassan II de FES au sein du service de gynécologie obstétrique I de l'hôpital Mère-Enfant.

II. Critères d'inclusion

Toutes les patientes ayant été diagnostiquées TTG sur suivi de môles hydatiformes, ainsi que celles ayant eu le diagnostic de choriocarcinome sur examen anatomopathologique ou référées d'autres structures hospitalières pour prise en charge spécialisée de TTG et qui ont bénéficié d'une hystérectomie ont été incluses dans notre étude. Les critères diagnostiques utilisés pour retenir le diagnostic de TTG sont ceux proposés en 2000 par le FIGO Oncology Committee et repris dans les recommandations du Collège National de Gynécologie Obstétrique Français (CNGOF).

III. Recueil des données :

Notre collecte de données a eu lieu à partir de dossiers d'hospitalisation dans l'archive du service de gynécologie-obstétrique ainsi que celui du service d'Oncologie médicale, et ce grâce à une fiche d'exploitation préétablie.

IV. Limites d'études

Notre étude a été fortement limitée à cause de son caractère rétrospectif par :

- Le manque de renseignements cliniques et paracliniques de certains dossiers n'ayant pas permis de recueillir des données parfois essentielles
- L'existence d'un nombre important de cas traités initialement en dehors du chu, d'où une prise en charge inhomogène.
- L'absence d'étude anatomopathologique de tous les produits d'aspirations.
- Néanmoins, les résultats obtenus nous ont permis d'ouvrir la discussion avec les données de la littérature.

V. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies et enregistrées sur le logiciel Excel 2013 et analysées avec le logiciel de statistiques SPSS version 13.0. L'étude a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences.

RESULTATS

I. Etude épidémiologique :

1. Fréquence :

Au cours de la période d'étude de 6 ans allant de Janvier 2018 à Décembre 2023, 63 cas de tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été traités dans notre centre dont 45 cas étaient bas risque (71%), et 18 étaient des cas à haut risque (29%). 6 patientes (9%) ont subi une hystérectomie dans le cadre de leur prise en charge de TTG.

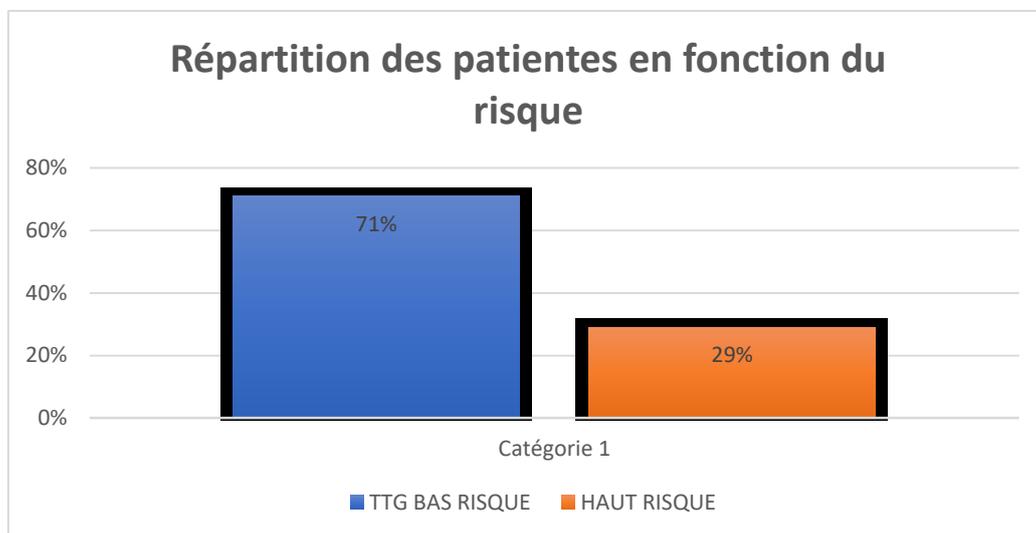


Figure 1 : répartition des patientes en fonction du risque

2. Age maternel des patientes ayant subi une hystérectomie :

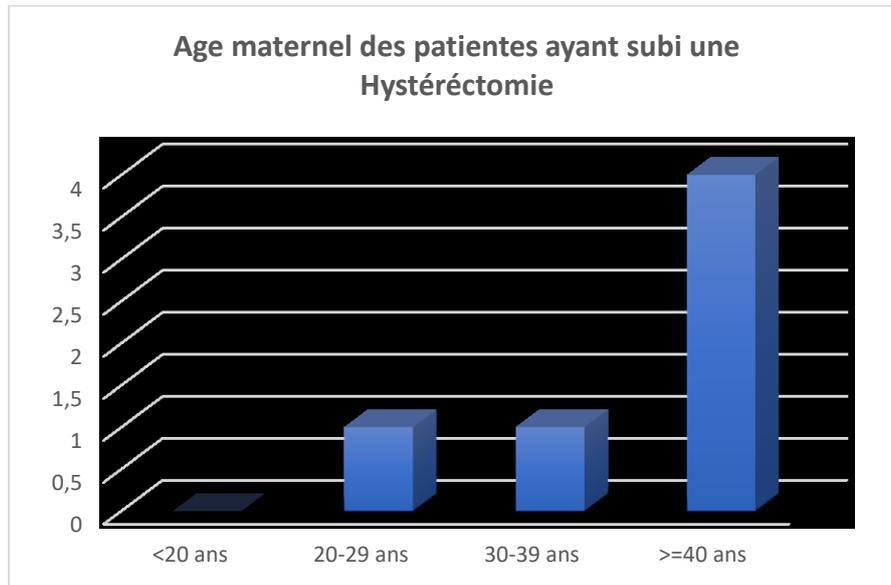


Figure 2 : répartition des patientes en fonction de l'âge

On note une prédominance de la tranche d'âge > 40 ans (4 cas) qui était la plus concernée.

3. Age paternel :

L'Age paternel n'était pas mentionné sur la plupart des dossiers.

4. Niveau socio-économique :

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

5. Région géographique :

La plupart de nos patientes provenaient la région urbaine (83%).

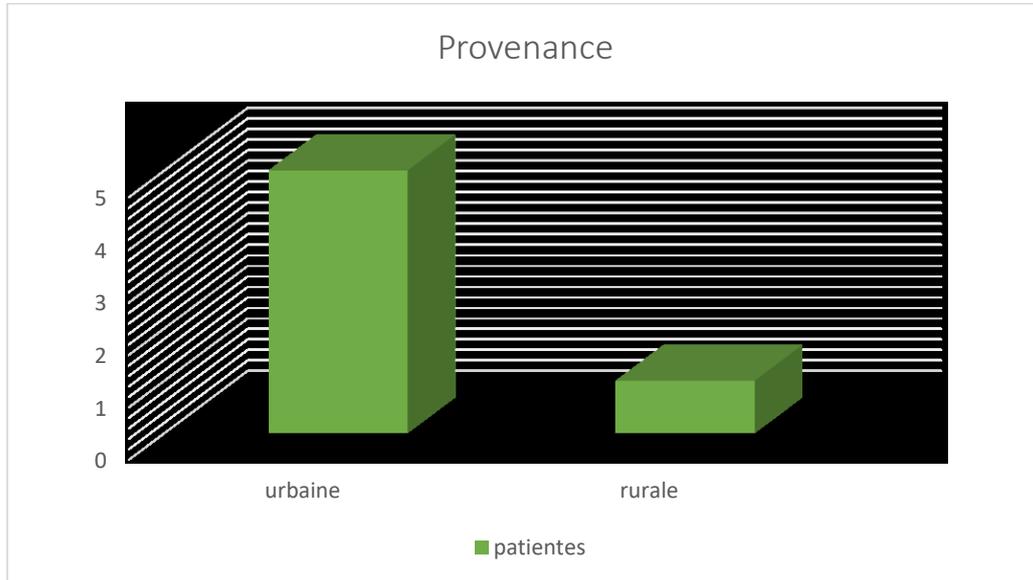


Figure 3 : répartition des patientes en fonction de la provenance

6. Groupage sanguin :

On note une prédominance du groupe sanguin A chez les patientes.

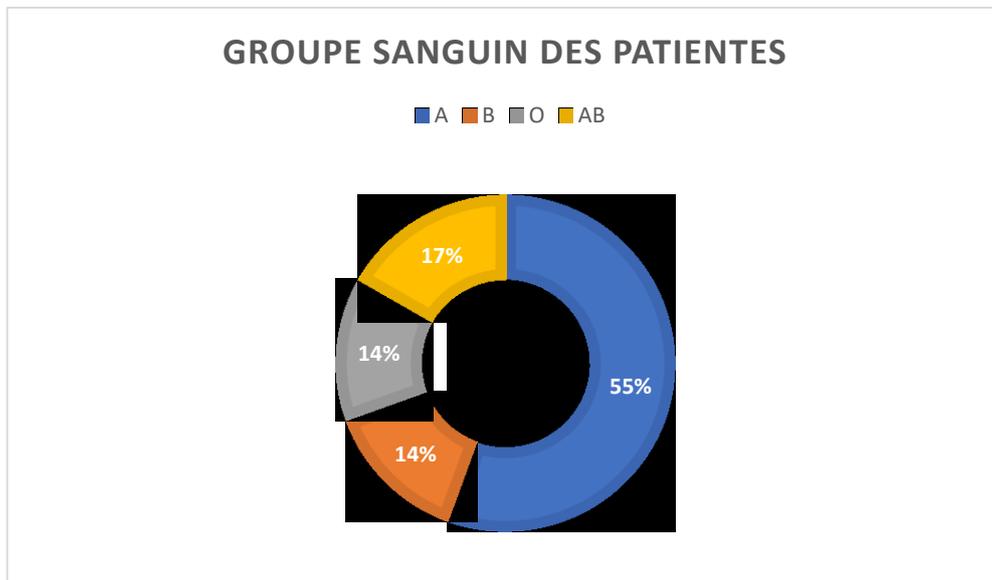


Figure 4 : répartition des patientes en fonction du groupe sanguin

7. Antécédents Gynéco-obstétricaux :

a. Gestité-parité :

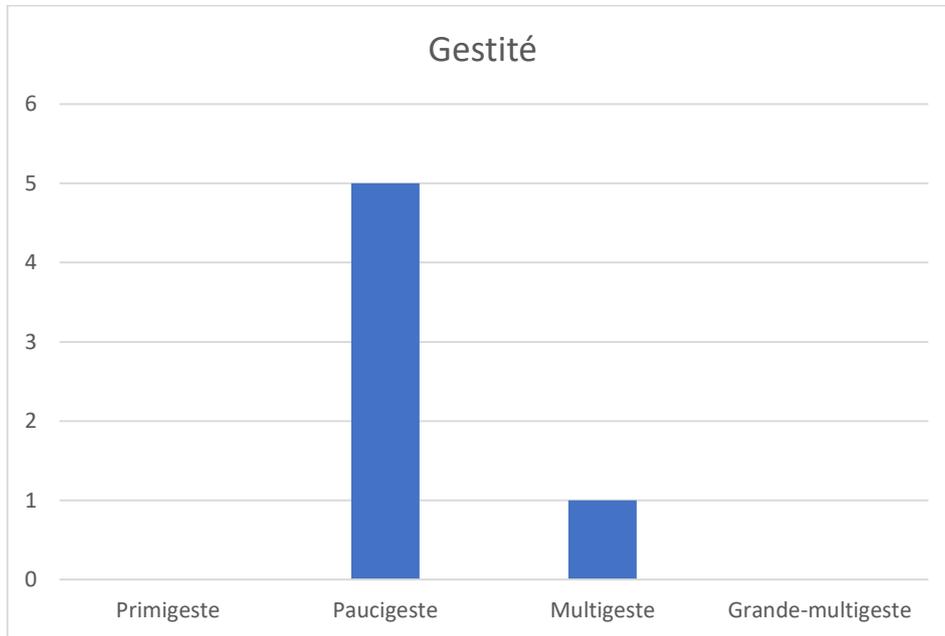


Figure 5 : Répartition des patientes en fonction de la gestité

On note une prédominance des patientes paucigeste (83%), avec un seul cas de patiente multigeste et aucune patiente primigeste.

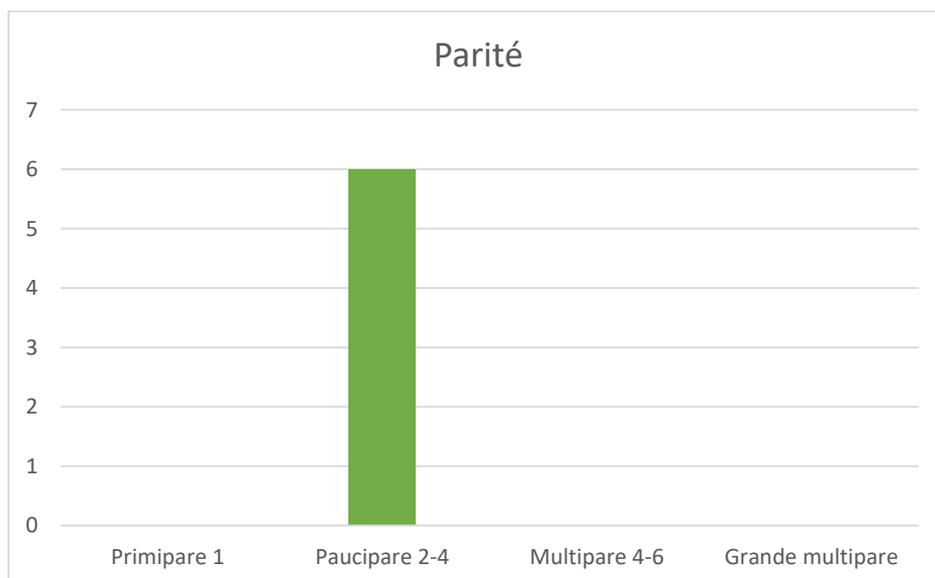


Figure 6 : Répartition des patientes en fonction de la parité

Toutes nos patientes ayant subi une hystérectomie sont des paucipares.

b. Antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :

Dans notre série :

- 2 patientes ont eu au moins un antécédent d'avortement (33%).
- Aucune patiente n'a eu un antécédent de môle hydatiforme.

c. La grossesse causale :

La majorité des TTG ont été diagnostiquées dans les suites d'une môle soit une fréquence de 83% avec une prédominance sur la mole hydatiforme complète.

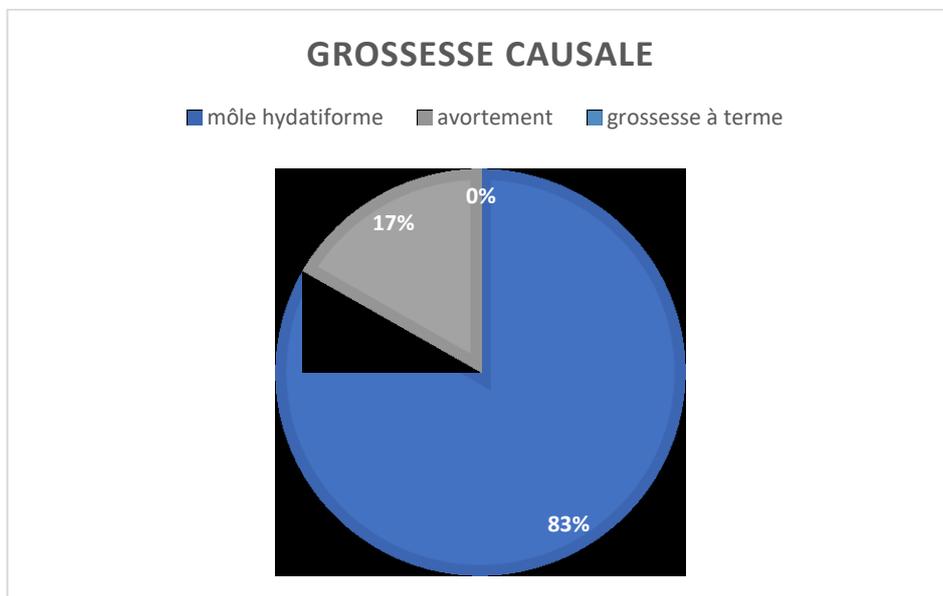


Figure 7 : Répartition des patientes en fonction de l'état gravidique causal.

d. Antécédent familial de tumeur trophoblastique gestationnelle :

Aucune de nos patientes n'a rapporté de cas familial ayant présenté auparavant une maladie trophoblastique gestationnelle (qu'elle soit bénigne ou maligne).

e. Contraception :

3 patientes (50%) rapportaient la notion d'utilisation d'une contraception oestro-progestative avec une moyenne d'utilisation de 1 an et demi.

II. Diagnostic positif :

1. Circonstances de diagnostic :

| Circonstances de diagnostic | Nombre | Fréquence |
|-----------------------------|--------|-----------|
| Clinique : métrorragies | 2 | 33% |
| Biologique | 2 | 33% |
| Histologique | 2 | 33% |
| Métastases | 0 | 0% |

Tableau 1 : répartition des patientes selon les circonstances de diagnostic de TTG

Dans deux cas le diagnostic était porté sur la survenue de métrorragies inexplicables pour lesquelles nos 2 patientes ont bénéficié d'un bilan radiologique objectivant la présence d'un processus utérin intra-cavitaire suspect.

Dans deux autres cas le diagnostic était basé sur l'évolution perturbée de BHCG au cours de la surveillance d'une môle hydatiforme.

Dans deux cas le diagnostic de TTG n'était pas évident, donc nous avons eu recours à l'hystérectomie pour avoir un diagnostic de certitude. L'étude anatomopathologique a retrouvé une môle invasive.

2. Survenue d'une hémorragie génitale :

Le caractère minime, moyen et abondant des métrorragies a été évalué à l'admission des patientes aux urgences et retenu dans notre étude sur les données des dossiers de patientes.

3 de nos patientes présentaient des métrorragies avec une abondance minime, 2 avec une moyenne abondance et une seule patiente sans métrorragies.

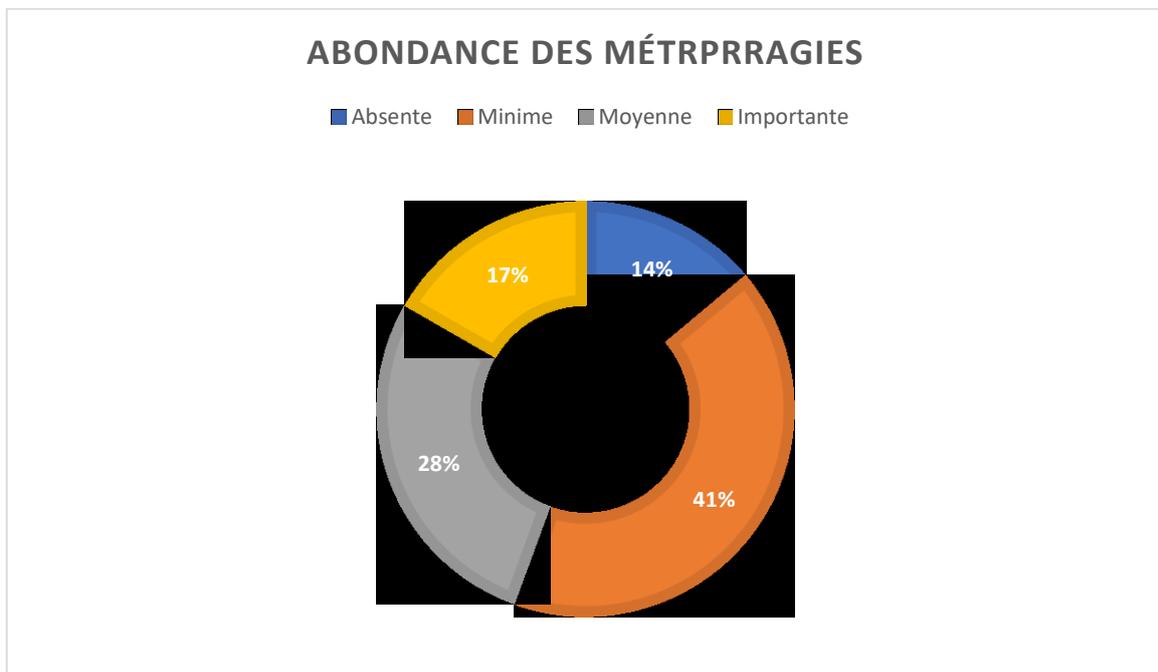


Figure 8 : répartition des patientes en fonction de l'abondance des métrorragies

3. Critères diagnostiques utilisés :

Les critères diagnostiques proposés en 2000 par le FIGO Oncology Committee (FIGO, 2002) reposent sur un consensus d'experts. Le diagnostic de TTG post-molaire 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)

- Existence d'une augmentation (accroissement d'au moins 10%) sur au moins 3 dosages successifs hebdomadaires sur une période de 2 semaines (jours 1, 7 et 14)
- Persistance d'HCG détectable plus de 6 mois après évacuation.
- Diagnostic histologique de choriocarcinome.

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile. Il doit être évoqué devant l'association (accord professionnel) :

- De métrorragies inexplicables 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).
- D'un diagnostic histologique de choriocarcinome.

4. Score TTG :

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

La majorité de nos patientes présente un intervalle < 4 mois entre la grossesse causale, tous types confondus, et le diagnostic de la tumeur trophoblastique gestationnelle a été posée avant 4 mois dans 50% des cas.

| Intervalle entre la grossesse causale et le diagnostic de TTG | Nombre de patientes | Pourcentage % |
|---|---------------------|---------------|
| < 4 mois | 3 | 50% |
| 4 - 6 mois | 1 | 16% |
| 7 - 12 mois | 2 | 33% |
| >= 13 mois | 0 | 0% |

Tableau 2 : Répartition des patientes selon l'intervalle entre la grossesse & le diagnostic de la TTG.

b. Taux de BHCG avant le traitement :

- Un seul cas dont le taux de BHCG était < 1000 UI
- Un seul cas avec un taux de BHCG entre 1000 et 10^4
- 2 cas avec un taux de BHCG entre 10^4 et 10^5
- Et 2 cas avec au taux de BHCG qui dépasse 10^5

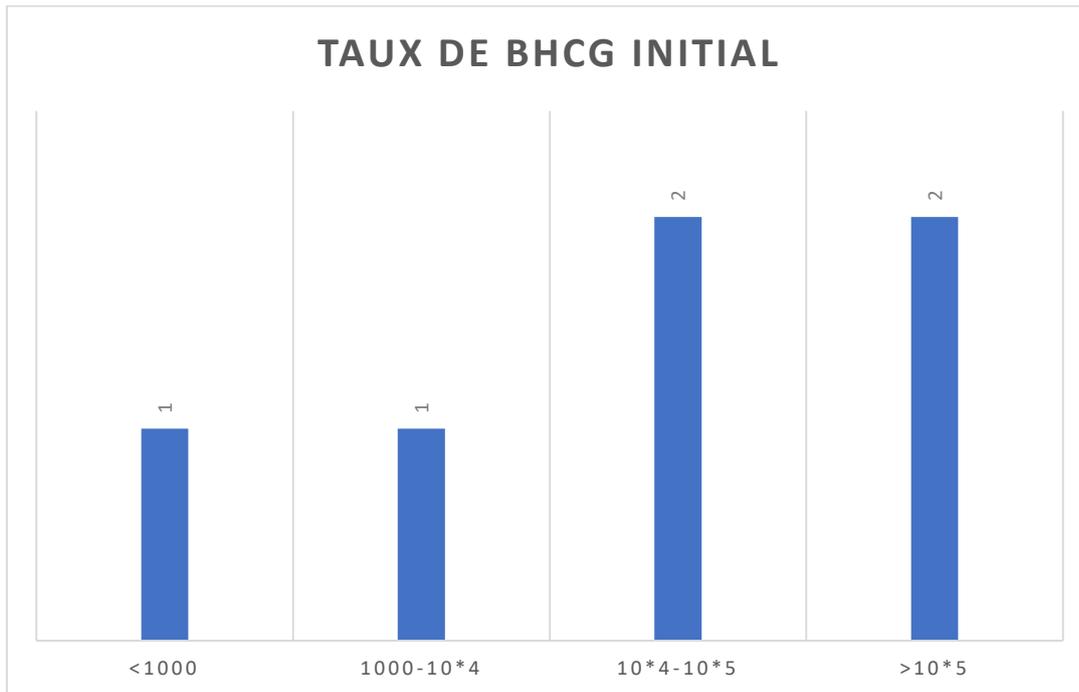


Figure 9 : Répartition des patientes en fonction du taux de β -HCG avant le traitement.

c. Bilan d'extension loco-régional et à distance :

Toutes nos patientes ont bénéficié systématiquement, dans le cadre de bilan d'extension, d'une échographie pelvienne + doppler, d'une TDM cérébro-cervico-thoraco-abdomino-pelvienne complétée par une radiographie du thorax si présence de métastases pulmonaires.

Une seule patiente a bénéficié d'une IRM pelvienne.

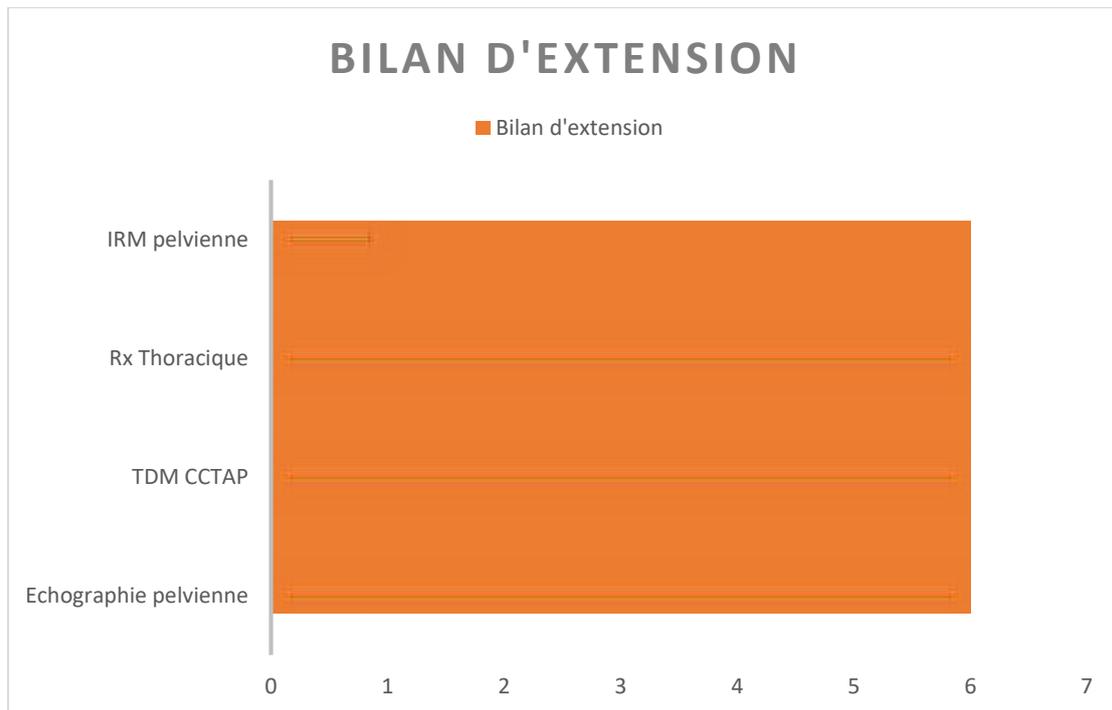


Figure 10 : répartition des patientes en fonction du bilan d'extension

L'échographie pelvienne réalisée par voie endovaginale a objectivé chez toutes nos patientes la présence d'une image intra-cavitaire vascularisée envahissant le myomètre.

Le doute sur une effraction de la séreuse a été constaté chez 2 patientes.

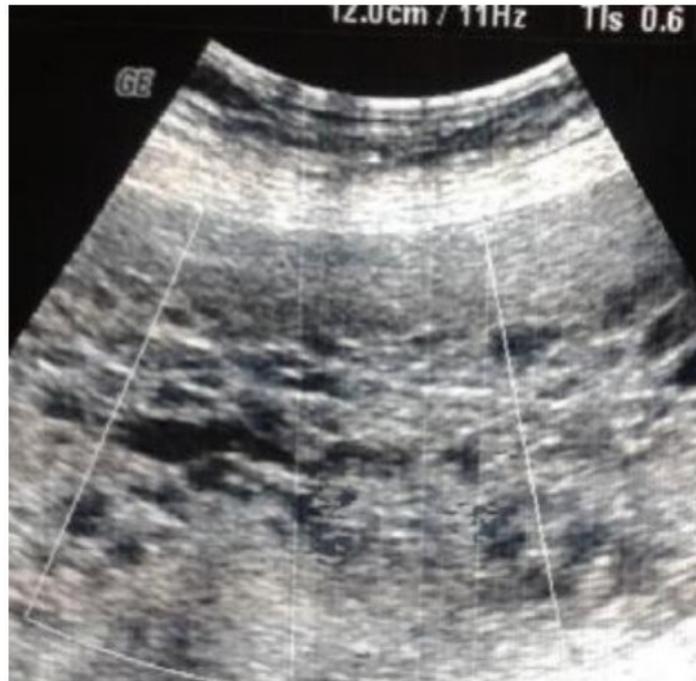


Image 1 : masse intra-utérine échogène hétérogène envahissant le myomètre



Image 2 et 3 : Échographie sus pubienne et endovaginale : utérus augmenté de taille siège d'un matériel échogène, ayant une limite floue en postérieur évoquant l'invasion de la paroi postérieure



Image 4 : Aspect de l'image précédente (12;13) en tomodensitométrie.

d. Cas métastatiques :

Chez les 6 patientes ayant subi l'hystérectomie, 4 patientes avaient des métastases pulmonaires

Les 2 autres patientes n'avaient aucune localisation secondaire.

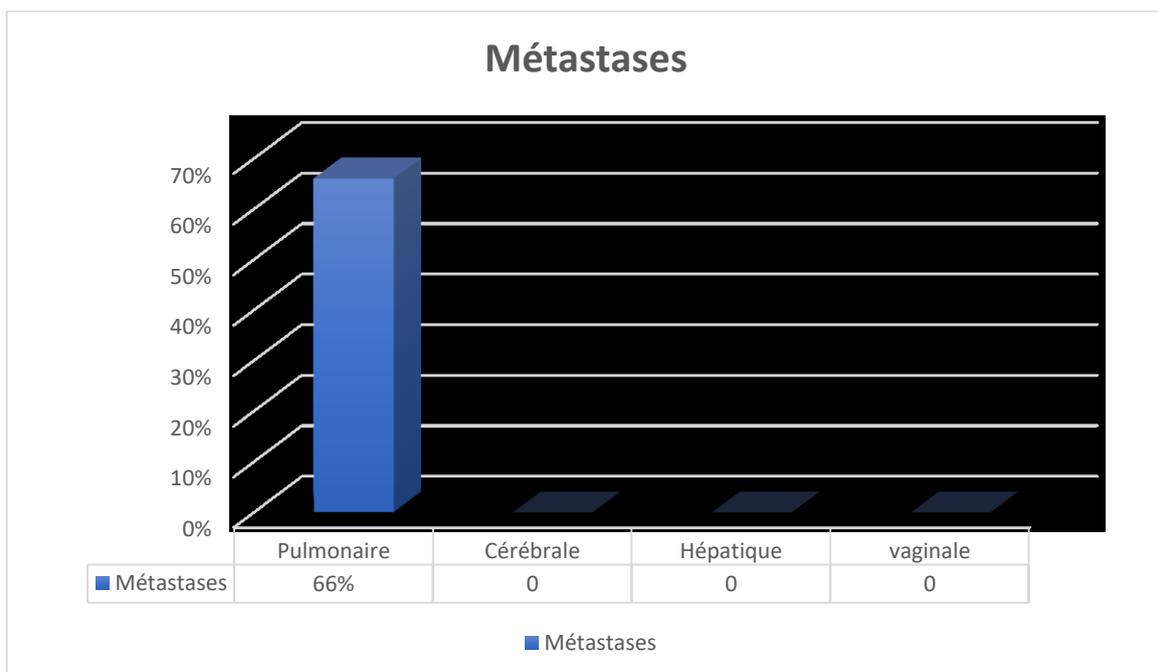


Figure 11 : Répartition des patientes en fonction du site métastatique.

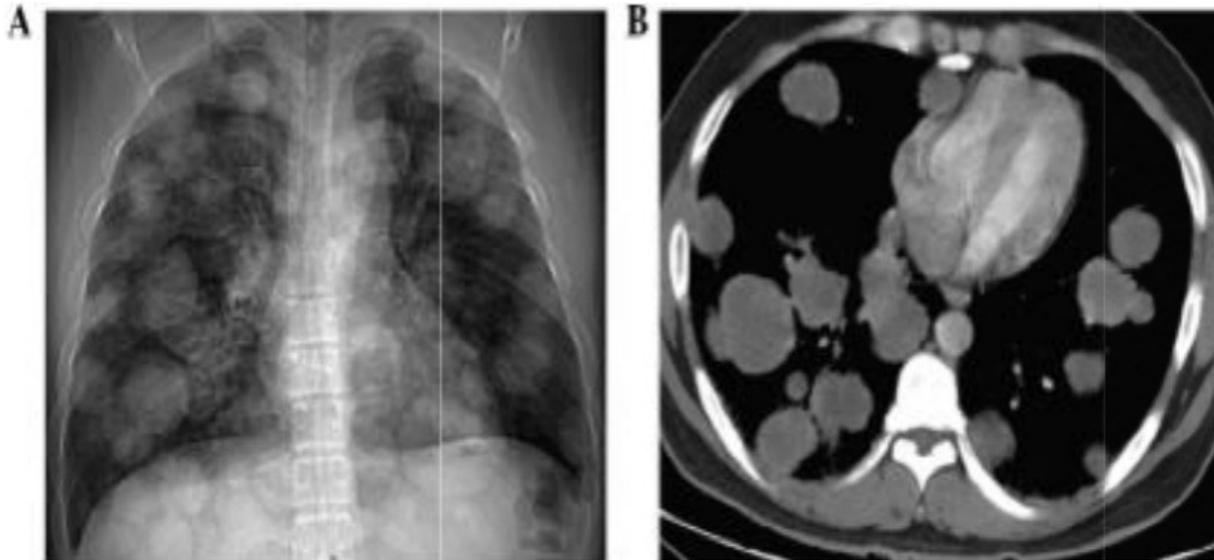


Image 4 : métastases pulmonaires

A : sur la radiographie pulmonaire : aspect en lâcher de ballon.

B : sur la TDM thoracique : plusieurs lésions parenchymateuses de taille variable, contours irréguliers.

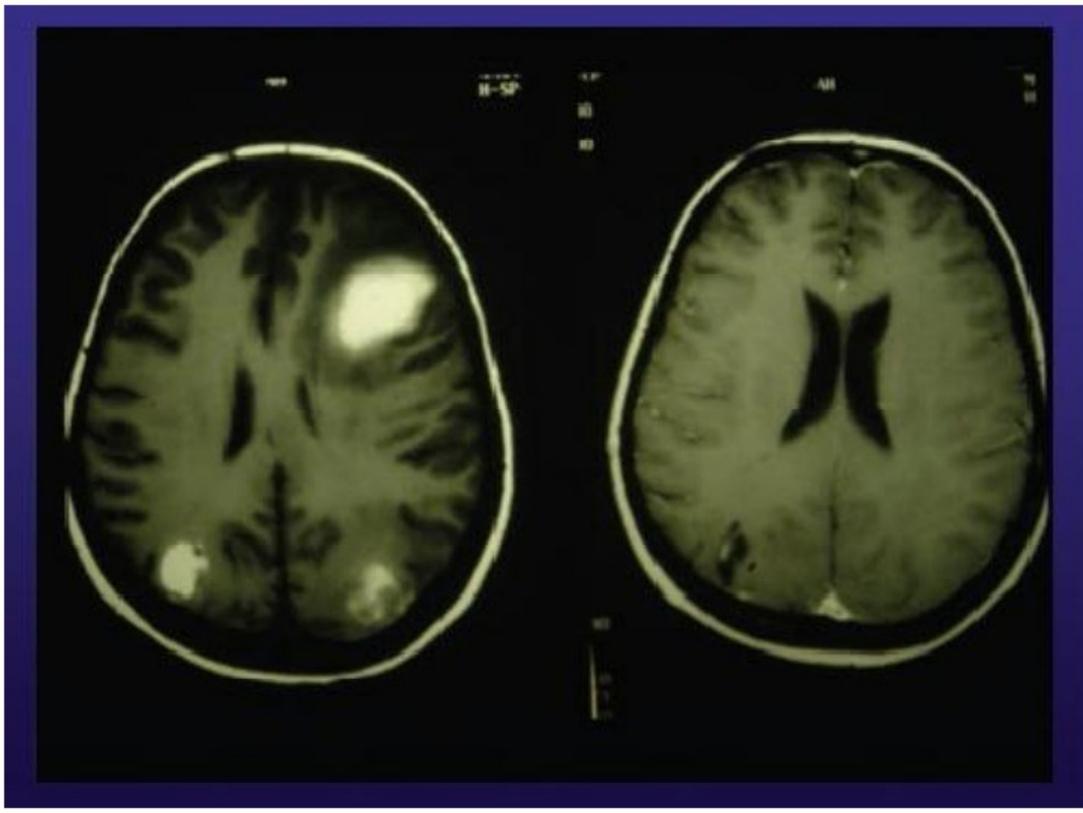


Image 5 : TDM cérébrale : masses irrégulières, pariétales et occipitales, correspondant à des métastases cérébrales.

e. Score des patientes :

Une seule patiente a été scoré Haut risque avec un score de FIGO à 9
Les autres patientes avaient un score bas risque.

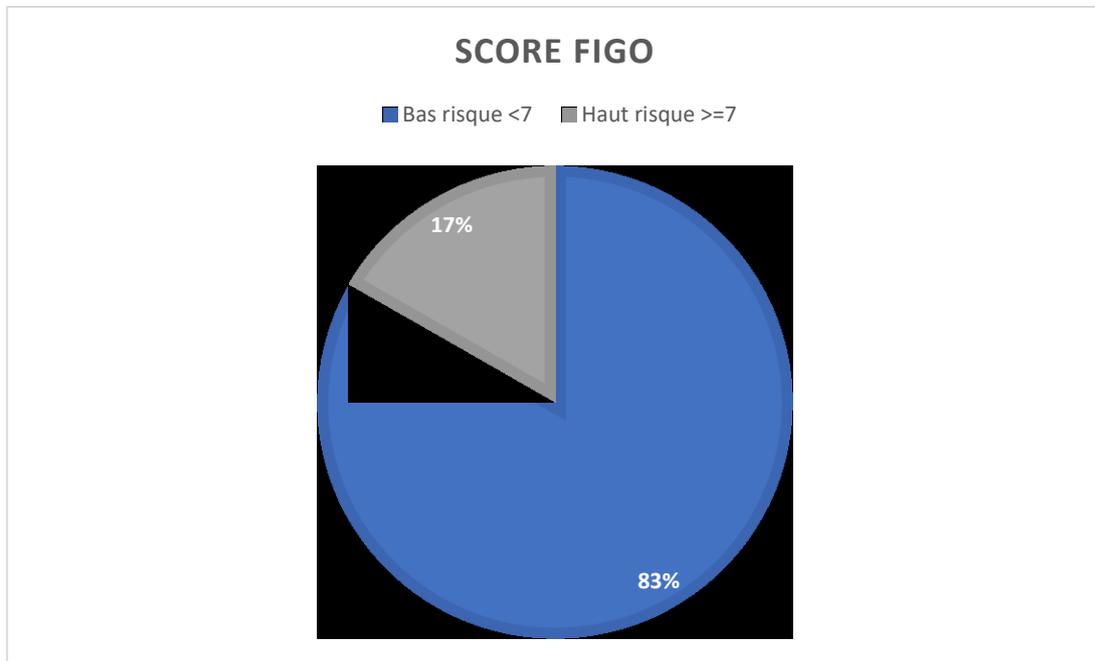


Figure 12 : répartition des patientes en fonction du score

III. Prise en charge thérapeutique :

1. Modalités :

a. Chimiothérapie :

Dans notre série, une seule patiente a été diagnostiquée d'une TTG par perturbation du taux de BHCG dans les suites d'une môle hydatiforme complète avec un score de FIGO <7.

Elle a bénéficié du 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. Après 2 cures de méthotrexate la patiente a installé une toxidermie type Stevens Johnson avec une neutropénie fébrile d'où la décision était de passer à l'actinomycine D. l'évolution a été marquée par la suite d'une réascension du taux de BHCG après 2 négativations, mise sous un nouveau protocole de chimiothérapie TP/TE (4 cycles).

Devant cette chimiorésistance la décision était de faire une hystérectomie inter-annexielle.

b. Chirurgie :

Les 6 patientes ont subi une hystérectomie avec des indications différentes :

- Deux cas dans un but diagnostique.
- Deux cas devant la suspicion d'une effraction de la séreuse par la tumeur avec atteinte péritonéale, les 2 patientes avaient un âge > 40 ans et multipares.

- Un seul cas devant la suspicion de môle invasive chez une multipare de 35 ans.
- Un seul cas devant la chimiorésistance.

➤ Type de chirurgie

La chirurgie était réalisée par voie Laparotomique chez toutes nos patientes avec une incision transverse type Pfannenstiel, le geste a consisté à une hystérectomie totale inter annexielle.

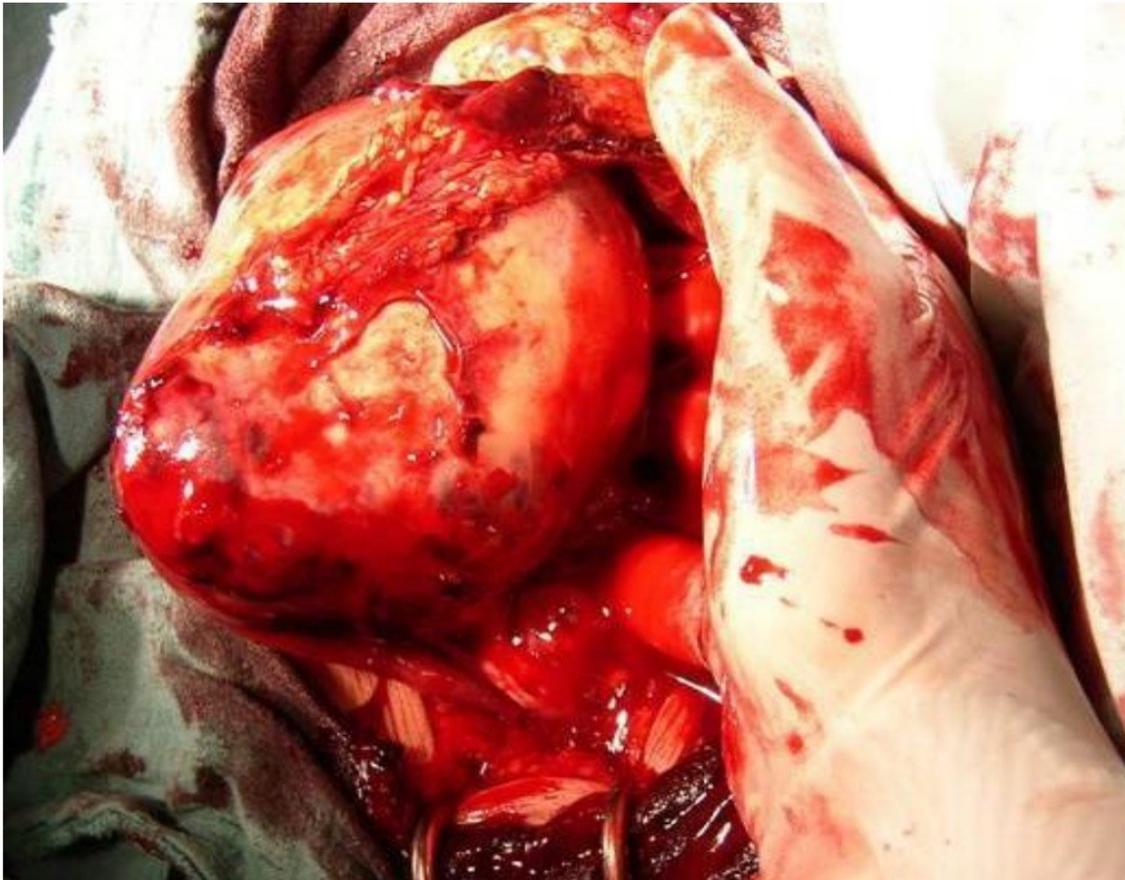


Image 6 : image per opératoire montrant un utérus augmenté de taille, bosselé, de surface irrégulière.

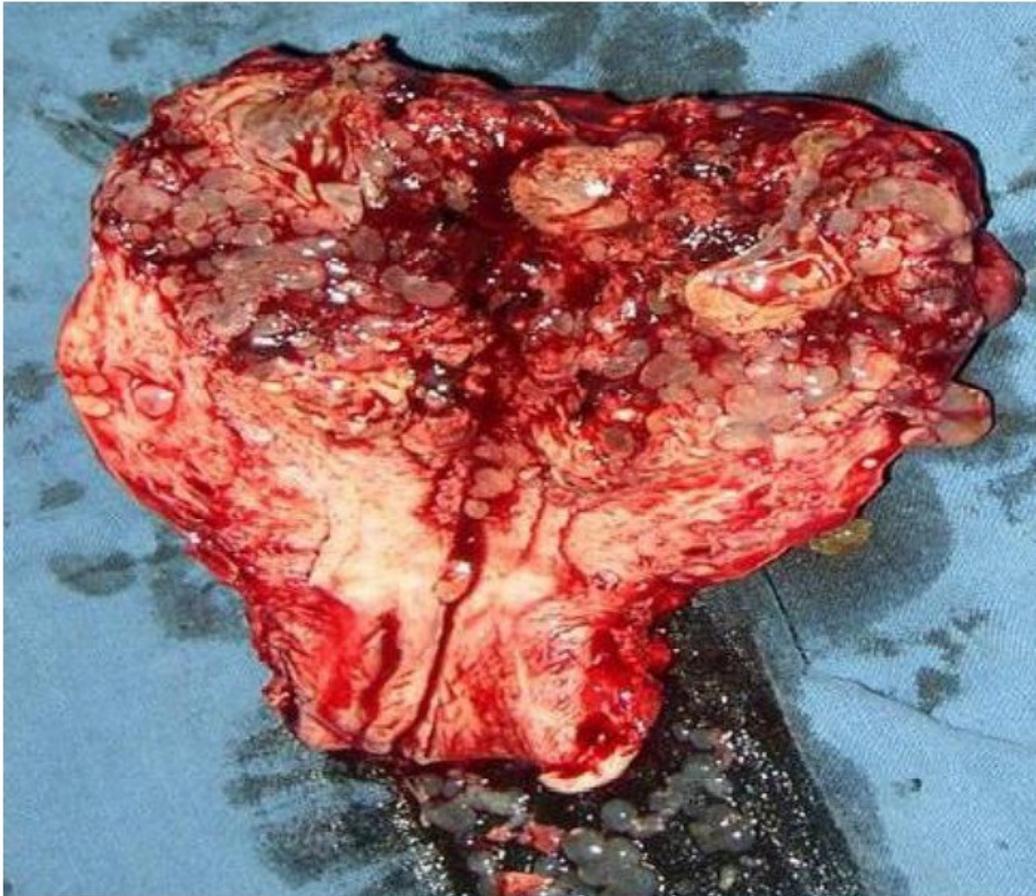


Image 7 : Aspect de l'utérus après ouverture de la pièce opératoire montrant une môle invasive avec magma de vésicules en intra utérin s'étalant jusqu'à la séreuse

➤ **Résultat Anatomopathologique :**

Le résultat Anatomopathologique était en faveur d'une môle invasive dans 5 cas et un seul cas de choriocarcinome.

– *Môle invasive :*

Sur le plan macroscopique il s'agit souvent de lésion bourgeonnante au niveau de la paroi utérine avec ou sans effraction de la séreuse.

L'invasion du myomètre a été objectivé chez toutes nos patientes : invasion du ½ du myomètre chez 2 patientes et plus de 2/3 de la paroi myométriale chez 4 patientes.

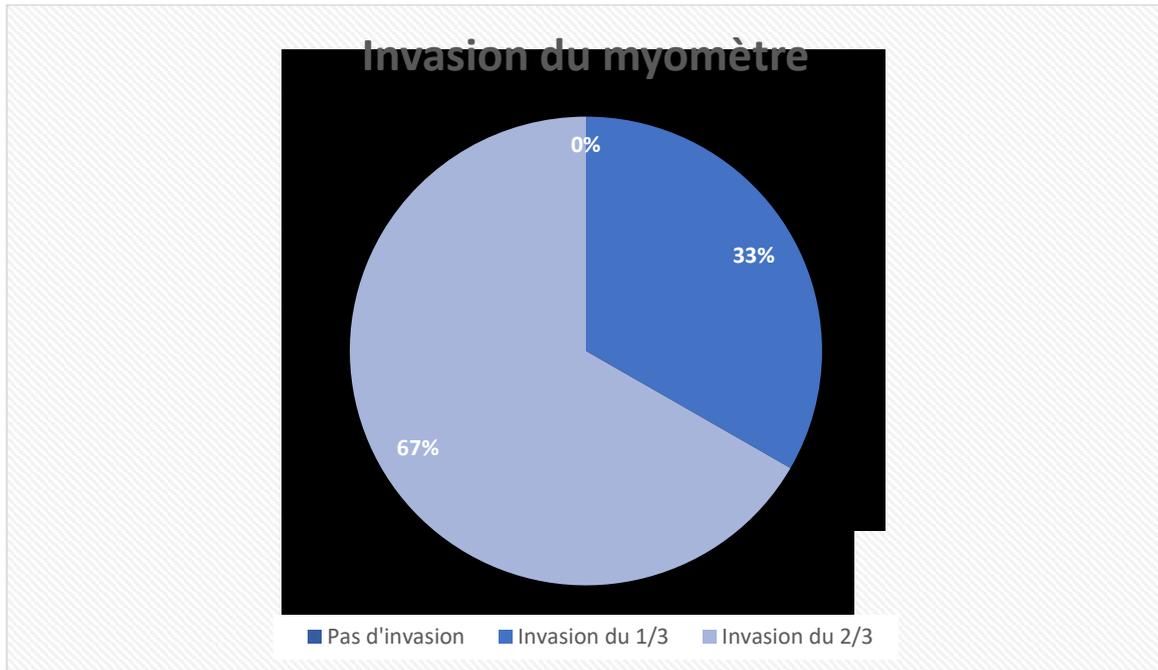


Figure 13 : répartition des patientes en fonction de l'invasion du myomètre

L'effraction de la séreuse n'a été objectivé chez aucune de nos patientes.

La taille tumorale varie entre 5,5 cm et 1,5 cm de grand axe avec une moyenne de 3cm

Sur le plan microscopique on trouve souvent une paroi utérine infiltrée par des villosités chorales de taille variable, à axe hydropique et bordées par des cellules trophoblastiques et syncytiotrophoblastiques proliférante. Les villosités chorales sont entourées par de larges foyers de nécrose et de suffisions hémorragique.

– *Choriocarcinome* :

On a trouvé un seul résultat de choriocarcinome chez la patiente avec une chimiorésistance.

Sur le plan macroscopique la cavité utérine était le siège d'une lésion polyploïde de 1,5 cm.

Sur le plan microscopique il s'agit d'une prolifération tumorale associant plusieurs contingents cellulaires rappelant des cellules trophoblastiques. On distingue des cellules de grande taille, au cytoplasme clair bien limité et d'un noyau hyperchromatique, et des cellules très pléomorphes multinucléées, munies d'un noyau vésiculeux, très anisocaryotique, avec un cytoplasme abondant éosinophile.

De larges foyers de nécrose tumorales sont notés, des remaniements hémorragiques sous forme de sidérophages sont également notés.

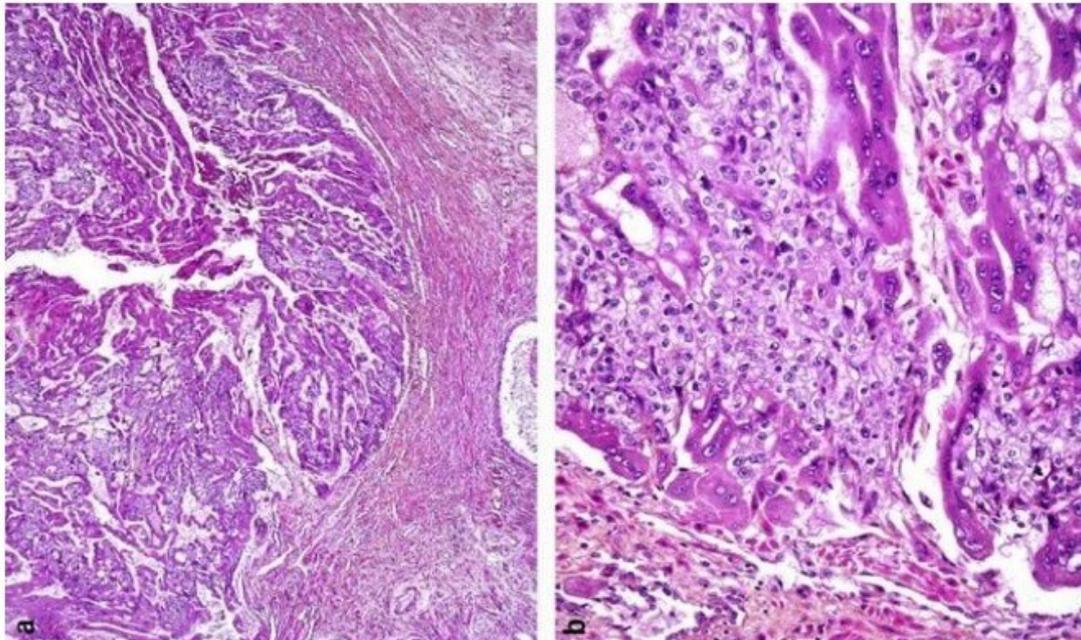


Image 8: Choriocarcinome. Prolifération biphasique sans villosité placentaire infiltrant le myomètre (a : HES \times 20), composée de cellules mononucléées entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (b : HES \times 200) (135)

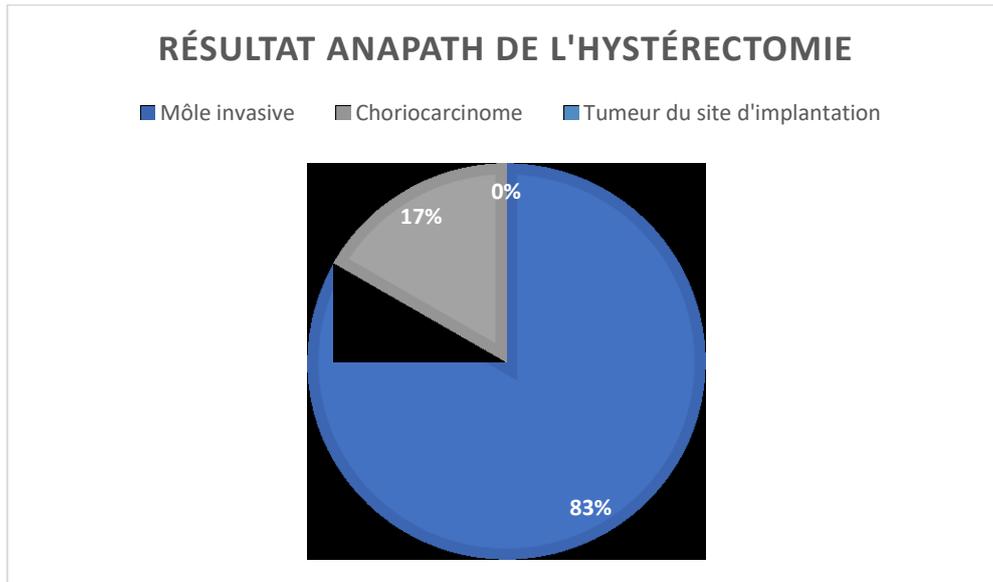


Figure 14 : résultat anatomopathologique des pièces d'hystérectomie interannexielle

➤ **Suites post-opératoires :**

Les suites post-opératoires étaient simples, avec une bonne cicatrisation, on n'a pas objectivé de cas d'infection ou de complications du décubitus, toutes les patientes ont reçu une antibioprophylaxie à base d'amoxicilline protégée durant 48h avec une anticoagulation préventive de 10 jours.

La durée d'hospitalisation était en moyenne de 3 jours

Les 6 dossiers ont été staffés en réunion de concertation multidisciplinaire après résultat Anatomopathologique dans une réunion de concertation pluridisciplinaire avec décision :

- Monochimiothérapie à base de méthotrexate pour les 5 patientes avec môle invasive.
- Surveillance clinico- biologique pour le choriocarcinome chez la patiente qui a présenté une chimio-résistance.

Deux patientes ont reçu 5 cures de MTX jusqu'à négativation de HCG.

Deux patientes ont reçu 4 cures de MTX jusqu'à négativation de HCG.

Une seule patiente a reçu 3 cures de MTX jusqu'à négativation de HCG.

c. L'embolisation :

L'embolisation artérielle sélective peut être indiquée en cas d'hémorragie se produisant dans une localisation tumorale, ou pour traiter une malformation artérioveineuse pouvant se développer au décours du traitement de la TTG.

Aucune patiente n'a bénéficié d'embolisation dans notre étude.

d. La radiothérapie :

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

2. La surveillance sous traitement :

Pour les 6 patientes traitées dans notre service, la surveillance était basée sur :

a. Clinique :

L'anamnèse et l'examen clinique complet sont systématiques à chaque consultation, notamment l'examen abdominal et gynécologique (spéculum +TV), puis l'examen des autres appareils.

b. Biologique :

La surveillance est basée sur les dosages répétés des BHCG sériques, au même laboratoire, au rythme suivant :

- Avant le début de chaque cure de chimiothérapie.
- Puis mensuelle après négativation confirmé sur 3 dosages, pendant 12mois après mono chimiothérapie, et jusqu'à 18mois après poly

chimiothérapie.

Pour la majorité de nos patientes ce rythme était respecté. On regroupe ces résultats sur une courbe daté. On surveille aussi pendant le traitement par:

- NFS pour détecter les neutropénies et les thrombopénies.
- Bilan hépatique à la recherche d'une hépato toxicité.
- Bilan Rénale.

IV. Évolution :

Pour toutes nos patientes, l'évolution était favorable.

4 patientes étaient déclarées guéries après la fin de la surveillance biologique et clinique

2 patientes en cours de surveillance avec une bonne évolution clinique et biologique.

On note aucune résistance à la monochimiothérapie ainsi qu'aucune récurrence après la guérison.

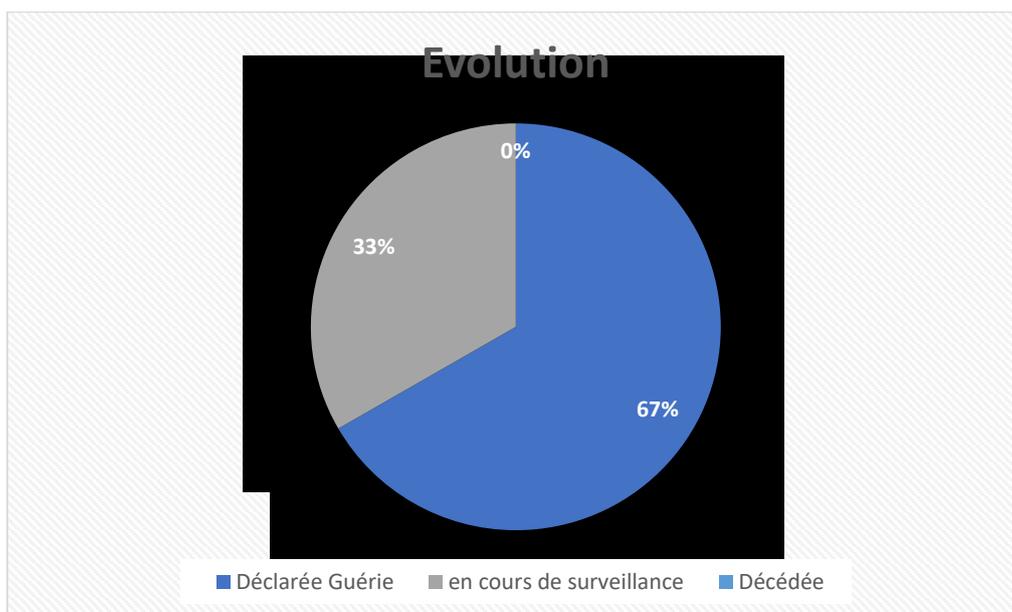


Figure 15 : Evolution des patientes après traitement

DISCUSSION

I. Rappel et définitions

En 1895, Marchand (18) fut le premier à identifier l'entité des TTG en décrivant une tumeur provenant du tissu placentaire trophoblastique ayant des caractéristiques d'invasion et d'envahissement agressifs de l'endomètre. Aussi retrouvait-il que les TTG développent une vascularisation utérine importante lui conférant un pouvoir de progression et de dissémination.

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), appelées aussi néoplasies trophoblastiques, représentent les formes malignes des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) (8) qui comportent un large spectre de proliférations dérivant du tissu placentaire trophoblastique après une fertilisation anormale (19).

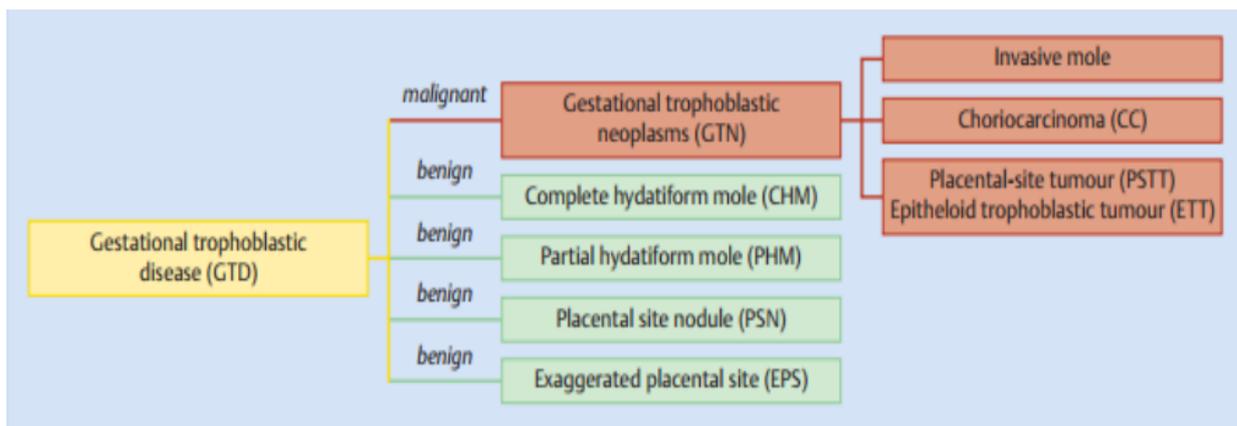
Elles constituent une complication rare de la grossesse causée par une différenciation défectueuse du trophoblaste qui ne répond plus aux mécanismes de régulation allant ainsi vers la croissance néoplasique (16). Le tissu trophoblastique sain envahit l'endomètre et développe une riche vascularisation utérine, générant une intime connexion entre le fœtus et la mère connue sous le nom de « placentation ».

Dans les grossesses normales, cette invasion est étroitement contrôlée par plusieurs mécanismes. Cependant, dans la maladie trophoblastique gestationnelle (MTG), les mécanismes de régulation échouent, entraînant des tumeurs très invasives, métastatiques et très vascularisées (16,20).

Les maladies trophoblastiques sont en général bénignes, puisque seul 10–20% des patientes se verront développer une néoplasie trophoblastique (21)

La classification retenue actuellement est celle proposée et modifiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 2003, différenciant toutes les entités de MTG. Elle repose sur un concept macroscopique mais prend en compte aussi les caractères anatomopathologiques et cytogénétiques.

Les TTG font allusion aux lésions malignes ayant un potentiel d'invasion et de dissémination métastatique (3). Chaque entité pathologique se caractérise par sa particularité clinique, sa morphologie, ainsi que son profil immunohistochimique et cytogénétique (23). Elles comprennent principalement 3 entités histologiques :



1. La môle invasive (MI) :

Elle se définit par la pénétration des vésicules molaire dans le myomètre et/ou les vaisseaux intra myométriaux. Sa fréquence est de 15 % des môles hydatiformes. Sa symptomatologie ne présente aucune spécificité par rapport à la môle complète.

La môle infiltrante peut rompre l'utérus, déborder sur le paramètre, et envahir le péritoine (24,25). Les métastases à distance sont rares avec des sites préférentiels qui sont les poumons et le vagin (26).

2. Le choriocarcinome (CC)

C'est une tumeur épithéliale maligne du trophoblaste villositaire dépourvue de villosités placentaires et de vésicules molaire. Le choriocarcinome est également une aberration chromosomique, Davis et al. (27) ont signalé la présence de chromatine Y dans les cellules néoplasiques. Elle peut survenir à tout stade de développement placentaire, généralement au début, parfois même avant l'implantation de l'œuf (28). Cette tumeur cancéreuse peut survenir dans les suites d'une grossesse molaire (50% des cas), mais aussi après n'importe quel type de grossesse : une fausse couche, une interruption volontaire de grossesse (IVG), une grossesse extra utérine (GEU) ou une grossesse normale (25% des cas) (29-31). Exceptionnellement, une grossesse normale coexistant permet aux cellules tumorales maternelles de passer dans la circulation fœtale à travers le placenta, essaimant ainsi des métastases chez le fœtus (32).

En ce qui concerne la pathologie, le choriocarcinome est une tumeur nécrotique et hémorragique tranchant nettement sur le myomètre. Sa taille varie de quelques millimètres à plus de 10 cm, pouvant combler entièrement la cavité utérine. Au microscope, il s'agit d'une tumeur souvent dissociée par des plages de nécrose et des raptus hémorragiques (23). Le diagnostic différentiel consiste à écarter des lésions non trophoblastiques telles que le polype décidual, le sarcome utérin ou le carcinome épidermoïde du col utérin, ceci dans le contexte de métrorragies. Parmi les TTG, le diagnostic différentiel majeur est la tumeur du site d'implantation placentaire. L'étude immunohistochimique permet de typer la tumeur à l'aide des anticorps

appropriés (33).

3. La tumeur trophoblastique du site d'implantation (TTSI) et la tumeur trophoblastique épithélioïde :

Les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (TTE) sont les plus rares des TTG. Elles représentent, en effet, moins de 0,25% des maladies trophoblastiques gestationnelles. Ce sont des proliférations de cellules trophoblastiques intermédiaires qui jouent normalement un rôle lors de l'implantation de la grossesse dans l'utérus maternel (34).

Les TTSI dérivent du trophoblaste intermédiaire de la zone de nidation tandis que les TTE dérivent du trophoblaste intermédiaire membranaire (34). Ces deux types de tumeurs rares bien distinctes présentent des similitudes cliniques, pronostiques et thérapeutiques. Elles surviennent le plus souvent après une grossesse normale menée à terme, même si comme pour les autres TTG leur survenue est possible après tout type de grossesse, aussi bien après une grossesse molaire qu'après une fausse couche, une GEU ou une IVG (35).

Les TTSI font préférentiellement suite à une grossesse de génotype féminin (36). 80 à 90% des TTSI présentent une évolution bénigne, 10 à 20 % des cas se comportent comme des tumeurs malignes avec extension abdominopelvienne, vaginale et métastases à distance. Les récurrences sont possibles après l'hystérectomie et l'évolution vers un choriocarcinome a été rapportée (37).

La mortalité globale est de 20 % (38). Les difficultés diagnostiques, l'absence de paramètres pronostiques tant sur le plan histologique que biologique, le taux plasmatique de la fraction β hCG étant très variable, ne permettent pas, dans les conditions, de codifier une stratégie thérapeutique. La résection de la tumeur avec reconstruction utérine chez la femme jeune, l'hystérectomie totale avec conservation ovarienne ou la polychimiothérapie postopératoire restent les options thérapeutiques (38-40).

Les métrorragies représentent le signe clinique révélateur dans la plupart des cas. Lors du diagnostic, les taux sériques anormaux de β hCG sont fréquents. Mais ils restent inférieurs à ceux associés aux choriocarcinomes (2500 IU/ml) (41,42). Les TTE peuvent être asymptomatiques ou se manifestent par une maladie extra- utérine. Le taux d'HCG est faiblement positif. Elles ont un mauvais pronostic, et une chimio résistance, même avec une polychimiothérapie (43).

II. Epidémiologie

Dans la littérature, les données retrouvées intéressent beaucoup plus les MTG de manière générale que les TTG. L'incidence des TTG est difficile à caractériser ; ceci est expliqué principalement par la rareté de cette pathologie induisant son sous diagnostic (1), par les biais de recrutement, et par l'inexistence de base de données centralisée (5,31,44).

1. Fréquence

On note une décroissance des taux de MTG partout dans le monde dans les 3 dernières décennies attribuée partiellement au développement socioéconomique et aux changements nutritionnels (16,31,45-47).

Selon les études, la fréquence est estimée en fonction du nombre d'accouchements, du nombre de grossesses, de naissances vivantes ou même d'avortements, menant à une grande disparité. En effet, au milieu rural de nombreux accouchements normaux se déroulent à domicile et seules les grossesses pathologiques sont hospitalisées. Inversement, il existe une sous-estimation dans les séries qui excluent les avortements spontanés. En l'absence d'examen systématique des produits d'avortement, la fréquence de la pathologie trophoblastique est diminuée (1).

Selon les données de la littérature, l'incidence des MTG est maximale en Asie du sud-est (Chine et Indonésie) à raison de 1 / 240 accouchements (48).

Une étude anglaise a notamment rapporté une fréquence des MTG estimée à 1/387 dans la race asiatique immigrante en Angleterre versus 1/752 naissances vivantes pour les natifs (6) ; tandis que cette incidence est estimée être moyenne en Amérique du sud (Mexique et Brésil) à raison de 1 / 500 à

Place de L'hystérectomie dans le traitement des tumeurs trophoblastiques
gestationnelles

1000 accouchements, et minime aux Etats unis (49) et en Europe à raison de 1/ 2500 accouchements (1).

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 accouchements (50), à 1/660 accouchements au Sénégal (51) et variant entre 1/265 et 1/141 accouchements au Mali(52,53).

Au Maroc, l'étude a été réalisée dans les 4 CHU du royaume révélant à Rabat, par une étude récente en 2012, une fréquence à 1/300 accouchements (54), à Casablanca en 2015 une fréquence à 1/178 accouchements, à Fès en 2012 à 1/170 accouchements (55) et 1/1600 grossesses (56).

| Pays de l'étude | Incidence (/accouchements) | Années | Références |
|-----------------|----------------------------|--------|-----------------------|
| China | 1/240 | 2005 | Shi et al, (48) |
| Indonésie | 1/85 | 1997 | Zalel et Dgani., (57) |
| USA | 2.06/1000 | 2006 | Drake et al.,(49) |
| Japon | 2/1000 | 2007 | Matsui et al.,(58) |
| France | 1/1000 | 2007 | Golfier et al., (2) |
| Angleterre (UK) | 1/591 | 2010 | Savage et al., (59) |
| Iran | 7/1000 | 2014 | Almasi et al., (33) |
| Pakistan | 28/1000 | 2009 | Nizam et al., (34) |
| Suède | 1/1580 | 2011 | Salehi et al., (62) |
| Tunisie | 1/918 | 2008 | Mourali et al., (63) |
| Niger | 1/184 | 2009 | Audu et al., (64) |

Tableau 1 : incidence des MTG dans les différents pays

Selon les études, l'incidence de transformation maligne vers une TTG est estimée entre 10 à 20%. Le risque de survenue d'un choriocarcinome semble augmenter considérablement dans les populations asiatiques et Américaindiennes (44,45).

| Pays | Fréquences |
|---------------------|-------------------------------|
| Chine(65) | 10 à 20% |
| USA(66) | 20% |
| Angleterre (UK) (6) | 16% des MC et 0.5% des MP |
| France(2) | 16% des MC et 0.5% des MP |
| Canada(67) | 15% des MC et 1.5 à 6% des MP |
| Turquie(68) | 22% |
| Rabat(69) | 15% |
| Casablanca(14) | 15.7% |
| Fès (70) | 15% |

Tableau 2: pourcentage de la transformation maligne dans différents pays

Concernant l'hystérectomie, Les pourcentages rapportés par les différents centres de référence des MTG, varient entre 17% et 32% (197-201). Les indications sont multiples allant d'une excision de masses tumorales utérines, une chimiorésistance jusqu'au choc hémorragique compromettant la vie des patientes (91,196,198,199). Hammond et al. (202) rapportaient déjà en 1980 l'intérêt de l'hystérectomie pour les patientes à faible et à haut risque par la réduction des cycles de chimiothérapie et le raccourcissement de la durée du traitement et ainsi de rémission ; confirmé notamment par plusieurs études dont la plus récente a été menée par Fulop en 2016.

Quelques études rapportent l'inutilité d'une prise en charge adjuvante par chimiothérapie après hystérectomie mais ce concept reste très controversé (116,202,204,205).

Dans notre série l'hystérectomie a intéressé 9% de nos patientes et donc un pourcentage qui reste inférieur à celui observé dans la littérature.

2. Facteurs de risques :

Nombreux sont les facteurs de risque incriminés dans le développement des TTG, cependant un grand nombre d'entre eux reste de nature incertaine.

a. L'antécédent de môle hydatiforme :

Le principal facteur de risque, rapporté par de nombreuses études (12,77-79), reste l'antécédent de môle hydatiforme, plus fréquemment complète. Alors que le choriocarcinome puisse se développer après toute gestation, il semble que le risque soit 1000 à 2500 fois plus grand après une grossesse molaire. Après une grossesse molaire, le délai moyen de survenue d'une TTG est de six mois (16).

Aucune de nos 6 patientes n'avaient un antécédent de môle hydatiforme.

On retrouve aussi comme facteurs de risque : la notion de kystes lutéiniques bilatéraux, un taux initial de β HCG $>40,000$ mIU/mL lors de la forme bénigne des MTG si celle-ci a précédé, ainsi que l'ATCD de pré-éclampsie (80) ou d'une hyperthyroïdie. 5% des femmes atteintes de MTG développeront une hyperthyroïdie clinique, les portions biologiques étant plus larges. Cela nécessite des niveaux d' β hCG de plus de 200 000 mUI / ml sur plusieurs semaines (81).

La thyrotoxicose est une complication classique mais rare des MTG, notamment, les môles hydatiformes. Elle s'explique par une analogie structurale et fonctionnelle entre la thyroestimuline hormone (TSH) et le β hCG ce qui confère à cette dernière une activité thyroestimuline (82,83). Les signes thyrotoxicosiques sont généralement tolérables et ne nécessitent que rarement une thérapeutique.

Le risque de TTG pourrait aussi être lié à des facteurs hormonaux, puisque les femmes dont la ménarche fut après 12 ans et qui présentaient un écoulement menstruel léger semblent à risque accru (78,84).

Les données sont insuffisantes pour caractériser les facteurs de risque associés au TTSI et à l'TTE, qui sont des formes extrêmement rares de TTG. Approximativement 95% des TTSI et TTE se développent après une grossesse à terme ou un avortement non molaire, souvent plusieurs années plus tard (5,85).

b. L'âge maternel :

L'âge moyen de nos patientes confirme bien que l'hystérectomie n'a été proposée qu'à des patientes n'ayant plus de désir de grossesse et un âge en rapport. Il n'est pas envisageable de proposer cette option en première intention à des patientes jeunes ou n'ayant pas accompli leur désir de maternité compte tenu de la bonne efficacité du traitement médical.

L'âge maternel semble également jouer un rôle important dans l'incidence de survenue d'une TTG, notamment les âges extrêmes. Des études ont démontré que les femmes ayant un âge >40 ans ont 14 fois plus de risque de développer une TTG et notamment un choriocarcinome, alors que les femmes < 20 ans, en spécifiant les adolescentes <16 ans pour certaines

études (86) semblent elles également présenter un risque accru comparées aux mères de 20 à 39 ans, (46,77-79,87). Ceci peut être expliqué par des facteurs génétiques, notamment par vieillissement de l'ovocyte, par déficit en carotène et en vitamine A, qui favorisent les anomalies de fécondation et par une moindre réaction immunologique maternelle (79).

c. L'âge paternel :

Dans la littérature, l'incrimination de ce paramètre comme facteur de risque reste très controversée. L'âge paternel ne semble pas avoir d'influence sauf pour Parazzini et al. Qui trouvaient une incidence augmentée chez les pères de plus de 45 ans (88).

Ce facteur n'a pu être déterminé dans notre étude

d. Niveau socioéconomique :

Les conditions de vie sont souvent considérées comme facteur de risque dans la littérature bien qu'aucune relation de causalité réelle n'ait été démontrée (16) ; ce facteur pourrait expliquer néanmoins la différence d'incidence entre les pays développés et ceux en voie de développement, surtout quand on voit la diminution d'incidence avec le développement de certains pays (Jacob 1983(89) et Martin (90).

Les populations migrantes étudiées par Jacobs 1982 (89) et accédant à un niveau de vie plus élevé en arrivant en territoire américain en sont un bon exemple.

Dans notre série, la majorité de nos patientes sont de bas niveau socio-économique et d'origine urbaine dans 83% des cas.

Un faible niveau socioéconomique associé à une malnutrition, essentiellement carences en vitamines A et B9 ont été suspectés. Cependant il est évidemment

difficile de déterminer l'impact respectif de chacun de ces facteurs [31].

e. Groupage sanguin :

Selon Mohammad Jafari R et al (92), il existe une relation significative entre les groupes sanguins (O+ et A+) et la survenue d'une maladie trophoblastique gestationnelle notamment le cas pour la môle invasive et le choriocarcinome. Les couples dont la femme est du groupe A et le conjoint du groupe A également ou O ont un risque plus élevé comparativement aux autres combinaisons possibles (risque relatif= 1.1-2.8) (44,47,92). En outre, le choriocarcinome survient plus chez les patientes de Rhésus négatif que celles de Rhésus positif (92).

Dans notre série on note une prédominance du groupe A ce qui concorde avec les résultats des autres études.

| Pays | Fréquence des patientes de groupe A |
|---------------|-------------------------------------|
| Norvège [113] | 70% |
| Japon [114] | 55% |
| Tunisie [95] | 45% |
| Rabat [108] | 60% |
| Fès [89] | 57% |

Tableau 3 : Fréquence des patientes de groupe sanguin A dans différentes séries

3. Les antécédents gynéco-obstétricaux :

a. Gestité-parité :

L'augmentation du risque de TTG avec la parité est presque constamment rapportée. Cela s'explique par l'âge maternel et les antécédents des femmes multipares(1).

Andria Altieri et al. (79) rapportaient une notion d'augmentation significative de risque de choriocarcinome avec la parité et estimaient que le risque est multiplié par 5.2 après la quatrième parité.

On retrouve la même notion rapportée dans une étude au Sénégal (51) où les grandes multipares ayant eu un avortement molaire, avaient trois fois plus de risque de développer un choriocarcinome que celles dont la parité était inférieure ou égale à 4.

Cependant, des études plus récentes, notamment celle menée par TCHÉGNIKIN M en 2011, ont conclu au changement du profil de gestité/parité des patientes atteintes de TTG puisqu'il retrouvait des patientes plus jeunes et nullipares suivies des paucipares.

Dans notre série, aucune patiente n'était primigeste et primipare, il s'agissait presque exclusivement de patientes paucipares ayant au moins 2 enfants, car la décision de réaliser une hystérectomie comme on l'a déjà parlé ne doit pas être proposée à une patiente qui n'a jamais eu d'enfants ou qui présente toujours un désir de grossesse.

b. Les antécédents gravidiques en dehors de la grossesse causale :

Dans notre série, 2 patientes ont eu au moins un antécédent d'avortement.

Cependant, il n'y avait pas d'étude systématique de tous les produits d'expulsion antérieurs.

Actuellement il est communément admis que, l'existence d'une môle dans les antécédents multiplie par 10 le risque de récurrence de mole, et que deux antécédents de mole augmentent le risque de 15 à 28% [31]. Un antécédent d'avortement multiplie par trois le risque de mole hydatiforme mais ce facteur est discuté.

| Antécédents | Incidence | Pourcentage (%) |
|-------------------------|-----------|-----------------|
| Môle | 1/40 | 50 |
| Avortement | 1/15 000 | 25 |
| Grossesse normale | 1/160 000 | 22.5 |
| Grossesse extra-utérine | 1/5300 | 2.5 |

Tableau 4 : Risque de choriocarcinome par rapport aux ATCDs gestationnels

(94,95)

c. La grossesse causale.

Les TTG peuvent faire suite à n'importe quel état gravidique 50% après grossesse molaire (10 à 20% des môles hydatiformes complètes, et 0.5% des môles partielles [26 ; 95]), 25% après avortement et 25% après grossesse menée à terme [26,31]. Ce qui concorde bien avec notre étude où la principale cause était une grossesse molaire.

d. Contraception :

Stone et al. (96) retrouvaient en 1976 un risque relatif (RR) plus élevé pour le développement des TTG parmi les utilisatrices de contraception orale oestrogénique (OR : 1,19, IC à 95% : 1,12-3,22). Cependant, il ne semble pas y avoir de différence dans les taux de survenue de TTG par rapport à l'utilisation de contraception orale après l'évacuation d'une grossesse molaire (97).

Par la suite, de nombreuses études se sont intéressées à cette question (12,79,84), concluant pour la plupart d'entre elles que la contraception ne semble pas avoir de rôle dans l'incidence du choriocarcinome, sauf pour une étude Américaine (1), qui estime que le risque passe de 2.2 à 6.4 chez les patientes qui ont déjà pris une contraception par rapport à celles qui ne l'ont jamais prise.

Il serait plus raisonnable d'interroger un possible effet dose dépendante, étude entreprise par Yuen et Burch qui ont rapporté que les femmes utilisant une contraception oestrogénique à forte dose étaient plus susceptibles de développer une TTG post molaire par rapport aux femmes utilisant de faibles doses (98).

Dans notre étude, 50% de nos patientes ont déjà pris une contraception orale, ce qui nous permet d'incriminer ce facteur dans la survenue de TTG.

e. Antécédent familial de maladies trophoblastiques gestationnelles

(MTG):

Des études menées particulièrement par les équipes de Slim et Deveault (99,100) ont montré que les maladies trophoblastiques à caractère familial, bien souvent d'étiologie bi-parentale, résultaient d'une déficience maternelle du gène NLRP7 dans 70% des cas et à des mutations du gène KHDC3L dans 5% des cas, impliqués dans les processus inflammatoires (100,101). L'incidence de mutations ou de variantes de ces gènes n'a pour l'instant pas été documentée.

III. Diagnostic positif :

1. Circonstances de diagnostic :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) peuvent être observées après n'importe quelle grossesse. Habituellement, le diagnostic de tumeur trophoblastique est posé lors de la surveillance des hCG après évacuation d'une MH. En effet, dans 60% des cas, les tumeurs trophoblastiques gestationnelles surviennent après une môle qu'elle soit complète ou partielle.

Le diagnostic positif de TTG est retenu sur l'évolution anormale des hCG totales sériques. De façon plus rare, la tumeur trophoblastique gestationnelle est révélée à distance d'un avortement spontané ou après une IVG par des métrorragies persistantes et inexplicables. L'échographie pelvienne et un dosage d'hCG sérique permettent d'en établir le diagnostic (environ 30% selon FIGO 2006).

Très occasionnellement, le diagnostic est suspecté chez une patiente présentant des métrorragies inexplicables dans les semaines ou les mois suivant un accouchement normal ou une grossesse ectopique (environ 10% selon la FIGO 2006).

Le diagnostic peut également être suspecté lors d'une consultation en urgence pour détresse respiratoire. A cette occasion, des métastases pulmonaires peuvent être découvertes. La recherche étiologique de telles métastases chez une patiente saignant de façon anormale dans les suites d'un accouchement normal doit alors guider le praticien vers un dosage d'hCG, souvent retrouvé à plus d'un million d'UI/L.

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 [127].



Image 6 : (A) Une radiographie initiale et (B) TDM thoracique qui montrent un pneumothorax droit et deux lésions cavitaires sur la base du lobe inférieur droit [127].



Image 7 : Une petite lésion bulleuse a été identifiée lors de la thoracoscopie vidéo-assistée [127]

Enfin, dans une étude publiée en 1985, Xu évoque la possibilité de réaliser un dosage d'hCG à toute patiente en âge de procréer, présentant une tumeur d'apparence maligne pulmonaire, rénale, hépatique ou cérébrale afin d'éliminer une métastase de tumeur trophoblastique (Xu et al., 1985).

Dans notre étude, les circonstances de diagnostic les plus fréquentes des TTG étaient représentées par les perturbations du taux de β hCG sériques au cours du suivi post molaire dans 33%, par des métrorragies dans 33% et histologiquement dans 33% En aucun cas le diagnostic a été révélé par métastases. Ces circonstances se retrouvent aussi en Europe et en Amérique du nord.

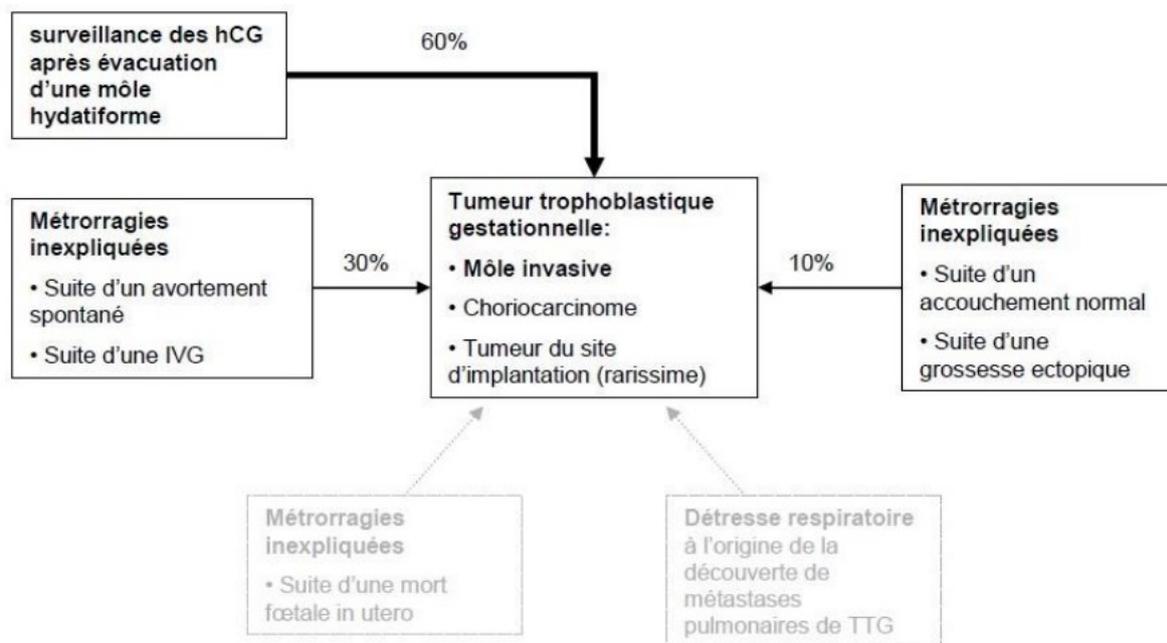


Figure : circonstances de diagnostic d'une TTG

2. Délai entre la grossesse causale et la tumeur trophoblastique gestationnelle :

La majorité de nos patientes (50%) présente un délai < 4mois entre la grossesse causale et le diagnostic de la TTG.

Dans la littérature, le délai moyen retrouvé est de six mois (2,51), nous positionnant ainsi en parallèle aux études menées dans le monde.

| Région | Délai |
|---------------|---------|
| Sénégal (51) | 7 mois |
| Mali (140) | 6 mois |
| Norvège (114) | 4 mois |
| Chine (21) | 6 mois |
| France (2) | 6 mois |
| Notre étude | < 4mois |

Tableau 5 : Délais entre la grossesse causale et le diagnostic de la TTG selon les pays

Cette convergence, justifie une surveillance intensive des patientes ayant eu un épisode molaire par les β HCG. Le risque de TTG étant beaucoup plus faible au-delà de 12 mois (2).

3. Examen clinique des patientes

Dès suspicion d'une TTG, l'examen clinique ainsi que les explorations nécessaires pour poser le diagnostic doivent être effectués dans les plus brefs délais, car le retard diagnostique peut augmenter le risque de la patiente et diminuer la réponse au traitement (121).

Une évaluation complète visant à identifier les sites métastatiques et d'autres facteurs pronostiques cliniquement importants doit être de rigueur avant d'entreprendre la prise en charge thérapeutique. Contrairement au cancer de l'endomètre, la TTG se propage généralement par diffusion hématogène. Les métastases peuvent se propager par le plexus veineux sous-vaginal, entraînant des métastases vaginales, ou dans le système veineux utérin principal avec métastases aux paramètres ou vers les poumons.

Bien qu'il puisse y avoir un passage direct dans la circulation systémique, la majorité des métastases disséminées ne se développent qu'après l'établissement des métastases pulmonaires. Le cerveau, le foie, le tractus gastro-intestinal et les reins sont les organes les plus souvent affectés, mais des métastases dans pratiquement tous les organes ont été rapportées. Bien que la propagation lymphatique puisse se produire, elle est relativement rare.

Le profil de diffusion hématogène de l'atteinte métastatique est d'une importance capitale en considérant l'évaluation clinique et radiographique initiales des patientes avec TTG (66,123).

Les métastases vaginales des TTG sont diagnostiquées par l'examen clinique (123). Les lésions impliquent généralement la muqueuse de la face antérieure du vagin et se présentent sous forme de nodules mous, souvent bleuâtres ou noirs, d'ulcération ou de saignement vaginal actif (105). En raison de la nature hautement vasculaire de ces lésions, la biopsie n'est pas recommandée. Si le vagin est le seul site de métastase, la majorité de ces lésions répondent à la chimiothérapie. Cependant, quelques patientes peuvent avoir besoin d'un packing vaginal ou d'une embolisation sélective par radiologie interventionnelle pour contrôler l'hémorragie active (123-125).

Dans notre étude, l'examen gynécologique était systématiquement réalisé à la suspicion diagnostique et après la confirmation lors de l'évaluation pré-thérapeutique. Aucun cas de métastases vaginales n'a été objectivé.



Image 6 : Métastase vaginale d'une TTG sur symptomatologie faite de saignement vaginal avec une masse sous-muqueuse sous-jacente à l'urètre (122).

4. Le profil échographique des patientes à l'admission :

L'échographie par voie endovaginale reste plus performante que l'échographie par voie abdominale pour détecter l'invasion myométriale (126) et renseigner sur la taille de la rétention utérine ainsi que la présence de kystes lutéiniques (7,127). Aussi, elle pourra exclure le diagnostic d'une nouvelle grossesse avant l'institution d'une éventuelle chimiothérapie.

En cas de choriocarcinome, l'échographie pelvienne montre souvent une

image irrégulière, hétérogène, avec des zones hyperdenses et une atteinte de plusieurs tuniques sans respect de leur architecture (79). Le choriocarcinome est une tumeur richement vascularisée ; élément mis en évidence par le doppler pulsé/ couleur (128). Les images de môle invasive sont en général diffuses, hétérogènes et contiennent souvent des images kystiques (129).

La distinction entre ces 2 affections est très difficile en imagerie. Les aspects ne sont pas spécifiques et font discuter plusieurs autres pathologies bénignes ou malignes. D'après la littérature, il n'existe pas d'aspect typique de tumeur trophoblastique. Cependant la présence quasi-constante de signes évocateurs d'agressivité fait évoquer cette entité.

L'indice de pulsatilité artérielle (IP) mesuré à l'échographie Doppler et la vascularisation utérine seraient des facteurs de prédiction d'une résistance à la chimiothérapie, fournis par l'échographie (130). Agarwal et al. (131), ont effectué une étude prospective chez 239 patientes traitées pour TTG par le Méthotrexate (MTX) pendant 36 ans et ont démontré que IP peut fonctionner comme une mesure de la tumeur vascularisée et peut donc servir de marqueur pour prédire la réponse tumorale à la chimiothérapie indépendamment du score FIGO. Par exemple pour un score 6 de la FIGO, le risque de résistance au méthotrexate était de 20% chez les patientes ayant un $IP > 1$ vs 100% chez les patientes ayant un $IP < 1$. Un IP bas reflète probablement une néo vascularisation tumorale plus intense, expliquant ainsi une réponse pauvre au méthotrexate (31).

La mesure précise de la taille utérine est également essentielle vu qu'elle constitue un facteur pronostique indépendant incorporé dans le système de stadification de la FIGO.

Dans notre étude, l'échographie pelvienne a été systématiquement effectuée chez toutes nos patientes. Elle retrouvait dans tous les cas une image de rétention avec un envahissement du myomètre, dans deux cas nous avons suspecter une effraction de la séreuse.

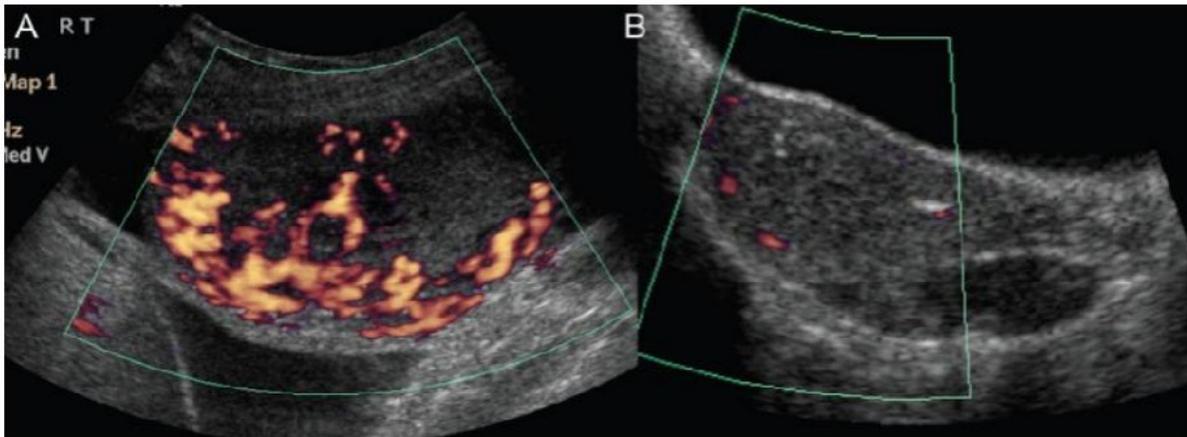


Image 7 : Écho doppler pelvien d'une image persistante après aspiration d'une môle hydatiforme. (A) pré chimiothérapie. (B) post chimiothérapie [137].

5. Le dosage de BHCG :

Le dosage de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) sérique, tout au long de la maladie, est considéré comme le marqueur essentiel pour le diagnostic, le pronostic, le choix thérapeutique et le suivi du traitement. Il permet de déceler de manière fiable toute activité trophoblastique persistante y compris la présence de kystes lutéiniques, la concentration d'hCG totale devant être inférieure à 4 mUI/L (133).

Cependant, une concentration élevée peut être rencontrée même en cas de grossesse normale notamment vers la fin du 1er trimestre et au 2e trimestre. Chez les femmes enceintes sans facteurs de risque particuliers, l'existence de ces concentrations ne constitue pas un facteur de risque avéré

[6]. Au contraire, cette concentration peut être normale devant d'authentiques cas de MTG. Ceci souligne la nécessité d'une collaboration étroite clinico-biologique concourant à l'établissement du diagnostic

6. Bilan d'extension loco-régional et à distance :

a. L'examen clinique

L'American College (ACOG, 2004), le Collège Canadien (SGOC et al., 2002), la Fédération Internationale des Gynéco-obstétriciens (Kohorn et al., 2000) (FIGO and IGCS, 2006) et le Royal College (RCOG, 2004 2006) recommandent l'examen clinique systématique et orienté.

Il semble judicieux de ne pas oublier de rechercher les métastases vaginales, seconde localisation métastatique en fréquence. Un examen au spéculum suffit dans la plupart des cas pour en faire le diagnostic même en l'absence de saignement. La biopsie d'une localisation vaginale doit dans toute la mesure du possible être évitée en raison d'un risque d'hémorragie grave (Hammond et al., 1980). Vadar a publié une étude rétrospective sur 12 patientes avec des métastases vaginales sur un total de 75 patientes présentant une TTG (Vardar et al., 2000). La présence de métastases vaginales à l'examen clinique, confirmées par la biopsie, serait un facteur de pronostic plus péjoratif justifiant la recherche d'autres sites métastatiques. Si une localisation vulvaire a été diagnostiquée mais sans primitif retrouvé, il s'agit probablement d'un choriocarcinome primitif. Des localisations cutanées ont également été retrouvées. Elles sont rarement isolées (Chama et al., 2002).

b. La radiographie du thorax

La radiographie pulmonaire est l'examen unanimement recommandé (ACOG, 2004 ; FIGO, 2002 ; FIGO and IGCS, 2006 ; RCOG, 2004 2006 ; SGOC et al., 2002). 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 patientes avec TTG publiée par une équipe saoudienne montre que 71 patientes 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 (Bakri et al., 1994b). L'atteinte pulmonaire pouvait être sévère, avec épanchement pleural et atteinte médiastinale. Dix pour cent des patientes ont présenté des signes d'insuffisance pulmonaire inaugurale. En 1984, Hendin montrait une corrélation entre le taux d'hCG et le nombre et le volume des nodules (Hendin, 1984). Néanmoins la radiographie simple ne détecte les nodules de moins de 6mm que dans 40% des cas. Les métastases pulmonaires sur la RP font partie du score de la FIGO 2000 et doivent être recherchées.

c. Le scanner

L'extension à distance est évaluée en recherchant les métastases pulmonaires par scanner thoracique selon le CNGOF (10). S'il en révèle, la radiographie pulmonaire est recommandée afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000.

La recherche des métastases hépatiques par scanner abdominal et des métastases cérébrales par IRM cérébrale ou à défaut par scanner, que des métastases pulmonaires aient été identifiées ou pas, est recommandée (10). Alors que le Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB) (150) reprend les mêmes recommandations françaises, la société d'obstétrique et de gynécologie du Canada (SOGC) (7) considère que seules l'échographie pelvienne et la radiographie pulmonaire sont à effectuer dans un premier temps pour déceler une maladie métastatique : si la radiographie pulmonaire est claire, on pose un diagnostic présomptif de tumeur non métastatique. En présence de métastases pulmonaires, des TDM du cerveau et de l'abdomen sont indiquées. Une échographie du foie peut déceler une maladie métastatique soupçonnée à la TDM. Des taux de LCR (liquide céphalorachidien) /HGC sérique supérieurs à 1 :60 peuvent être plus sensibles pour déceler les métastases cérébrales (151).

En présence de saignement gastro-intestinal, une endoscopie gastro-intestinale (oeso-gastrique et colposcopie) est indiquée.

En présence d'hématurie, une urographie intraveineuse (UIV) et une cystoscopie sont indiquées. Le PET- scann (positron emission tomography) est l'examen de référence pouvant identifier les sites où la pathologie tumorale est encore active et résiduelle pour la résection si une prise en charge chirurgicale est envisagée (19). Soper et al. Publiaient que la dissémination à distance n'avait lieu qu'après découverte de métastases pulmonaires (122). Malgré ce fait, ils affirment combiner, dans le Duke University Medical Center, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne ainsi qu'une IRM cérébrale dès l'évaluation primaire (3). Lurain et al. (8), rapportaient les mêmes

recommandations que Soper, Mangili et al. (102), avancent en 2014 que le bilan d'extension initial dépend de la présomption clinico-biologique du score et du risque de la patiente. Ainsi pour les patientes soupçonnées être à faible risque, une échographie endovaginale et une radiographie pulmonaire suffisent dans un premier temps. Ils reprennent la recommandation concernant la réalisation d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et d'une IRM cérébrale en cas de lésions à la radiographie pulmonaire. Par contre, les patientes avec un diagnostic anatomopathologique de choriocarcinome ou suspicion de TTG après une grossesse non molaire sont considérées à haut risque et devraient bénéficier d'explorations plus larges dès l'évaluation primaire.

Dans notre série, la radiographie pulmonaire venait compléter systématiquement la TDM thoracique si des métastases pulmonaires étaient détectées afin de déterminer le nombre de foyer.

Le scanner cérébro-cervico-abdomino-pelvien était systématique chez toutes nos patientes.

d. IRM :

Devant la suspicion de TTG, L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer l'extension locorégionale [128].

- A l'IRM l'invasion est suspectée si :
 - La zone jonctionnelle est interrompue.
 - Les limites masse-myomètre sont irrégulières, et il existe des anomalies de signal intra myométriales.
 - La masse présente des zones de nécrose et d'hémorragie rendant son signal variable en T2.

- L'hypervascularisation est visualisée dans la tumeur, mais également dans le myomètre et les paramètres.
- Lors de l'injection, les portions de la tumeur sont rehaussées.
- Les choriocarcinomes :
 - Présentent des zones de nécrose et d'hémorragie extensives, rendant leur signal très hétérogène et variable tant en T1 que T2.
 - Leurs contours sont souvent nodulaires et bien définis par rapport aux môles invasives.

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

L'IRM peut également être proposée dans la surveillance sous traitement, sans que l'on dispose de données réelles consensuelles dans la littérature puisqu' une seule étude (Green CL) fait état de l'intérêt de cet examen de contrôle réalisé à 1 mois et 2 mois [37].

Un article de 2006 résume la place de chaque type d'imagerie dans les maladies trophoblastiques [131]. Par « assimilation » au cancer de l'endomètre, l'IRM pelvienne est utile à l'évaluation de l'extension myométriale de la TTG. En 2005, le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale publié par la Haute autorité de santé a évalué l'IRM comme étant la technique d'imagerie optimale pour identifier la tumeur et évaluer son extension locorégionale [Bilan d'extension pré thérapeutique] [140].

L'IRM associée à l'injection de gadolinium permet d'apprécier la vascularisation des tumeurs et notamment l'aspect nécrotique avasculaire médian des choriocarcinomes [141]. La dilatation des artères utérines et des vaisseaux des paramètres semble être un signe constant [142].

L'IRM permet aussi la localisation précise de la tumeur, comme les rares cas de choriocarcinomes cervicaux [143].

Nous avons réalisé une seule IRM pelvienne dans le cadre du bilan d'extension locorégionale.

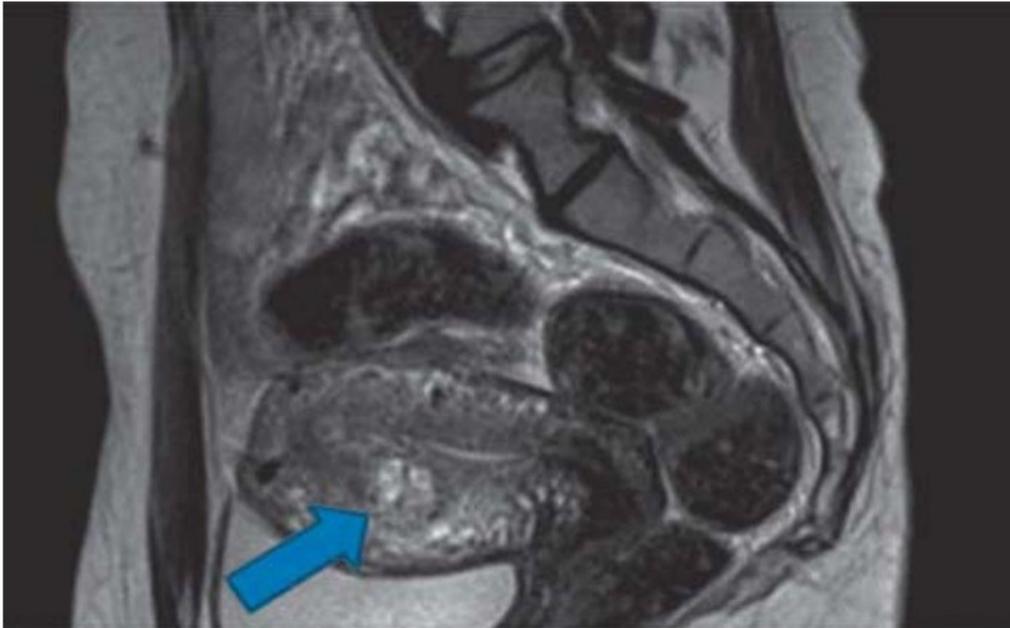


Image : IRM pelvienne mettant en évidence l'invasion intra-murale d'une TTG

(22).

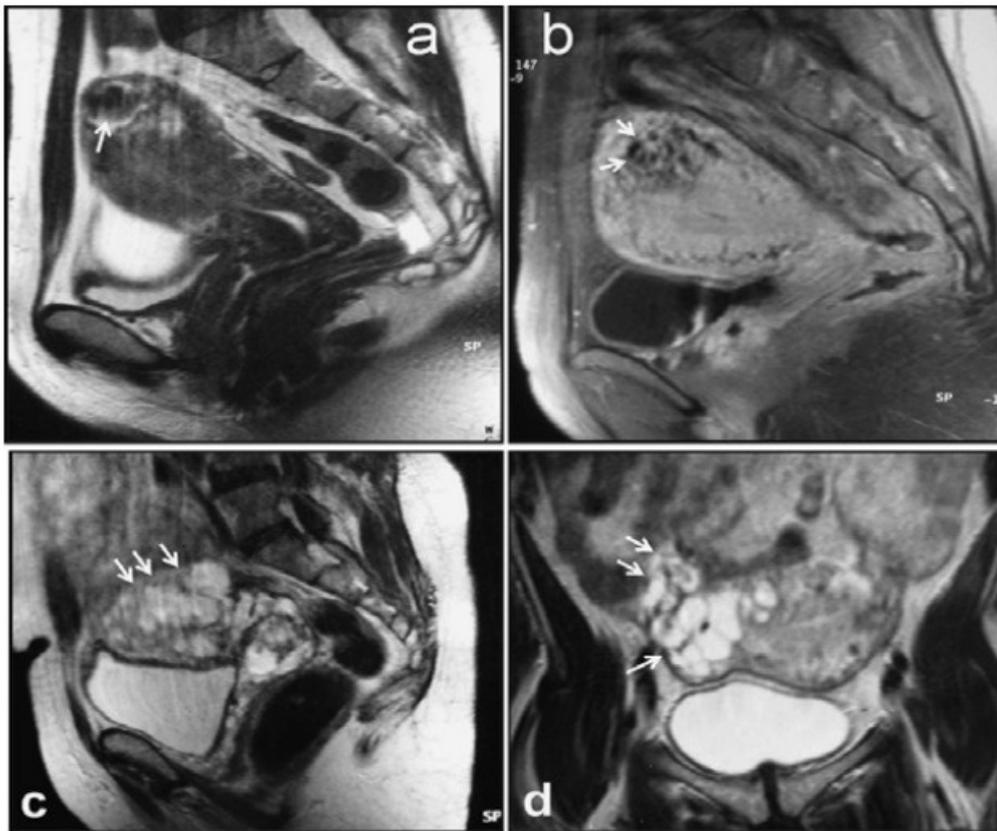


Image : a et b : Choriocarcinome. a : IRM en coupe sagittale pondérée T2 : masse fundique en hypersignal hétérogène. b : IRM en coupe sagittale pondérée T1 après saturation de la graisse et injection de gadolinium. La lésion se rehausse de façon hétérogène ménageant de multiples petites zones liquides. c et d : môle invasive. IRM en coupe sagittale paramédiane c et axiale d pondérée T2 : masse multivésiculaire en hypersignal hétérogène envahissant le myomètre et le paramètre droit et venant au contact du dôme vésical (73).

e. L'hystérographie :

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude chinoise qui publie une série de 194 hystérographies réalisées entre 1963 et 1988. Les signes retrouvés sont une image d'addition dans la cavité, une infiltration du produit de contraste dans le myomètre et une extravasation de celui-ci dans les veines utérines. Les auteurs concluent que l'hystérographie montre de meilleures images que l'artériographie [144].

Actuellement aucune équipe ne réalise l'hystérographie.

f. L'hystéroscopie :

Une seule publication [145] 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. Néanmoins, les auteurs n'ont pas utilisé de doppler énergie et leur performance échographique était faible. De plus, la biopsie même sous couvert d'un contrôle de la coagulation, risque de provoquer une hémorragie. Le diagnostic histologique n'a pas besoin d'être démontré pour établir le stade de la tumeur et démarrer la chimiothérapie.

7. Les cas métastatiques :

Nos résultats rejoignent la littérature dans le sens où la localisation métastatique élective est pulmonaire.

Les localisations cérébrales et hépatiques sont les plus graves [160]. L'importance de formes métastatiques est également notée dans d'autres séries africaines [85], contrairement aux pays développés où les formes non métastatiques sont les plus fréquentes [32].

Place de L'hystérectomie dans le traitement des tumeurs trophoblastiques
gestationnelles

| Pays | Pourcentage des femmes métastatiques |
|-------------------|--------------------------------------|
| Sénégal [85] | 38% |
| Norvège [113] | 31% |
| France [120; 129] | 8% |
| Rabat [87] | 14,5% |
| Notre étude | 66% |

Tableau 6 : pourcentage des femmes métastatiques

| Pays | Poumon | Foie | Vagin | Cerveau | Autres |
|---------------------|--------|------|-------|---------|--------|
| Norvège [113] | 77% | 6% | – | 12% | 3% |
| Sénégal [85] | 70% | 5% | 25% | 18% | 5% |
| France [102;120] | 80% | 10% | 30% | 20% | 20% |
| Rabat [87] | 65% | 12% | 35% | – | – |
| Notre série | 66% | – | – | – | – |

**Tableau 7 : pourcentage des différents sites métastatiques dans les
différentes séries.**

8. Le score des patientes :

- Ledhammond et COWERKERS en 1973 ont décrit une classification clinique pour les TTG.
- En 1976 Bagshawe a formulé un système de score pronostic basé sur l'accumulation d'expériences cliniques sur 1300 patientes traitées depuis 1953 jusqu'à 1973.
- En 1982 : la FIGO a adopté une classification anatomique, mais bien que commode pour une clinique uniforme, elle est incapable de prédire sensiblement le devenir de la maladie.
- En 1983 l'OMS a procédé à des modifications du système de Bagshawe et a établi un score où il y a corrélation entre le score et la réponse à la chimiothérapie.
- En 1992 : la FIGO a procédé à une révision et a inclu deux autres variables cliniques avec impact important sur le devenir de la maladie.
- En 2000, la Fédération internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO) reprend et modifie, en partenariat avec le Comité de la société internationale d'études des maladies trophoblastiques (ISSTD) et la société internationale des cancers gynécologiques (IGCS), le système de notation ou scoring établi par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (124,152). Ce score a pour but d'établir le niveau de risque des patientes atteintes de TTG et de permettre ainsi le traitement initial le plus optimal pour assurer les meilleurs résultats possibles avec le moins de morbidité.

Depuis 2002, tous les médecins traitant les TTG devraient utiliser ce score pour permettre l'uniformité et la comparaison des données. Le pronostic combiné au score prédit le potentiel de développement de la résistance à la monochimiothérapie avec le méthotrexate ou la Dactinomycine.

Un score de 0-6 suggère un faible risque de résistance alors qu'un score >7 représente un risque élevé n'ayant pratiquement pas de possibilité d'être guéri avec monochimiothérapie d'où le recours à une polychimiothérapie. La stadification anatomique n'aide pas aux choix thérapeutiques, mais plutôt à comparer les résultats entre les centres (65,102,124).

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

Le score adopté dans notre formation est celui de la FIGO. Une seule patiente avait un score à 9 haut risque, les autres patientes avaient un score à bas risque.

- 1-TTG non métastatique
- 2-TTG métastatique :
- Quelque soit la localisation
- A-TTG M de bon pronostic :
1. courte durée (<4 mois) depuis la dernière grossesse.
 2. B-hcg < 40000 mUI/ml.
 3. pas de localisation hépatique ou cérébrale.
 4. pas d'antécédent de grossesse menu a terme.
 5. pas de chimiothérapie préalable.
- B-TTG M de mauvais pronostic :
1. durée >4 mous depuis la dernière grossesse.
 2. B-hcg > 40000mui/ml.
 3. localisation hépatique ou cérébrale.
 4. antécédent de grossesse menée à terme.

Tableau 8 : classification de Led hammond et COWERKERS [159]

| score | 0 | 1 | 2 | 4 |
|---|---------|-------------|-------------------|--------------|
| Age | <40ans | ≥40ans | | |
| Grossesse précédente | Môle | avortement | Grossesse à terme | |
| Intervalle : grossesse 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 métastatique | Poumons | Rate, rein | Tube digestif | Cerveau-Foie |
| Nombre de métastases identifiées | 0 | 1-4 | 5-8 | >8 |
| Chimiothérapie antérieure | Non | | Echec de MCT | Echec de PCT |
| Score total : ≤6 : bas risque, ≥7 : haut risque | | | | |

Tableau 9 : score de la FIGO 2000

| | |
|-----------|--|
| Stade I | Maladie limitée à l'utérus |
| Stade II | Maladie étendue hors de l'utérus mais limitée aux structures génitales |
| Stade III | Maladie étendue aux poumons, avec ou sans atteinte connue du tractus génital |
| Stade IV | Tout autre site métastatique |

Tableau 10 : stadification anatomique FIGO 2000

IV. Prise en charge thérapeutique

1. Objectifs :

- Guérir la patiente.
- Réduire la morbi-mortalité de la pathologie.
- Eviter les complications locales et générales liées à ces tumeurs.

2. Bilan pré-thérapeutique :

Il est systématiquement réalisé :

- Examen gynécologique et clinique complet.
- Une numération formule sanguine (NFS).
- Un ionogramme plasmatique avec fonction rénale (urée sanguine et créatinémie).
- Un bilan hépatique (ASAT- ALAT).
- Un bilan Rénal.
- Un bilan d'hémostase : Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA).
- Un dosage de β HCG plasmatique.
- Un bilan d'extension.

3. Moyens thérapeutiques :

a. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est le pilier de la thérapie curative pour les patientes diagnostiquées TTG. Cette pathologie, extrêmement sensible à la chimiothérapie, représente l'un des seuls cancers pour lesquels le traitement en monothérapie est utilisé. Le choix de l'agent unique vs une combinaison de chimiothérapie dépend de la catégorie de risque de la patiente, fait pour lequel un score FIGO doit toujours être coté avant la décision thérapeutique (10,16,154).

i. Mono chimiothérapie :

➤ 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 [161].

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets hématopoïétiques : apparition de thrombopénie, leucopénie, anémie
- Aplasie médullaire.
- Troubles digestifs avec ulcérations réparties sur l'ensemble du tube digestif accompagnées de nausées, vomissements et de douleurs abdominales.
- Troubles hépatorénaux.

- Trouble infectieux secondaire à la leucopénie.

Le méthotrexate peut exceptionnellement provoquer des pneumopathies interstitielles ou une hépatite toxique.

- 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 [161]. Cet antimétabolite se lie spécifiquement au DNA, notamment la séquence DatgCAT, inhibant ainsi fortement la synthèse de l'ARN.

Les effets secondaires sont représentés par :

- Effets secondaires précoces à type de : nausées, vomissements....
- Toxicité hématologique fréquente et dose dépendante : thrombopénie, leucopénie, anémie. · Alopecie, éruptions allergiques ou par photosensibilisation.
- Risque extrêmement important de nécrose en cas d'extravasation.
- 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 [161]. C'est un dérivé d'hémisynthèse des podophyllines extraites de racines de plantes herbacées voisines de la mandragore. Il inhibe une enzyme indispensable à la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la topo-isomérase II et bloque ainsi les reproductions cellulaires. Les effets secondaires de l'étoposide sont essentiellement l'alopécie. Le VP16 est

actuellement peu utilisé en raison d'un risque accru de tumeurs secondaires [102].

○ 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 [161]. 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 [161] :

- Toxicité rénale : nécrose tubulaire aiguë évoluant généralement favorablement en 4 à 6 semaines, et aussi l'insuffisance rénale chronique dose dépendante.
- Des troubles hydro-électrolytiques, en particulier hypomagnésémie, hypokaliémie et hypocalcémie.
- Toxicité auditive : chez certains sujets traités par une seule dose de 50mg/m² de cisplatine, il a été observé une toxicité se traduisant par des bourdonnements d'oreille et une perte auditive au niveau des hautes fréquences (4000 à 8000 Hz).
- Toxicité hématologique : une myélodépression dose dépendante cumulative, a été observée chez quelques sujets traités par le cisplatine : elle se traduit par une leucopénie et/ou une thrombopénie, dont le maximum se situe généralement vers la 3ème semaine. La récupération s'effectue le plus souvent vers la 4ème ou la 6ème semaine. L'anémie chronique est plus fréquente, dose dépendante et cumulative : elle est notée dans 50% des cas après 300 mg/m² et semble liée à un déficit en érythropoïétine.

- Toxicité gastro-intestinale : des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements sont fréquents : ils sont dose-dépendants et surviennent une à quatre heures après l'administration du produit. Ils doivent être prévenus par un traitement antiémétique efficace mais peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement. – Particuliers sont les nausées et les vomissements retardés, de contrôle difficile et associés à des risques de néphrotoxicité retardée.
- Toxicité neurologique : des neuropathies périphériques (surtout sensitives) sont observées : cette toxicité est cumulative et dose dépendante. Elle débute vers 300mg/m² et est fréquente vers 600 mg/m², avec une intensité variable. Elle récupère lentement et incomplètement dans 30 à 50% des cas et peut conduire à l'arrêt du traitement.
- Il faut se méfier des associations du cisplatine avec d'autres produits neurotoxiques et des neuropathies préexistantes. De rares atteintes neurologiques centrales ont pu être observées avec le cisplatine, en particulier des crises convulsives et une cécité transitoire.
- Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir dans les minutes qui suivent l'injection du produit : œdème facial, dyspnée, tachycardie, hypotension.
- Plus rarement, ont été signalés une élévation des transaminases.
- 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,

entraînant ainsi la mort de la cellule [161]. Contrairement aux autres cytotoxiques, la bléomycine n'est pas toxique pour les cellules de la moelle osseuse et du sang. Son injection s'accompagne souvent d'une fièvre et de frissons violents qui doivent être évités par une préparation médicamenteuse. La prolongation du traitement se traduit par des troubles de la peau et des muqueuses ; épaissements et pigmentation aux coudes, aux genoux et sur les paumes des mains et les plantes des pieds, rougeurs diffuses, irritation de la bouche (stomatite) et des muqueuses digestives gênant l'alimentation [161].

➤ Les différents protocoles :

| Types de protocoles | Mode d'administration | Effets indésirables | Rémission % |
|---|--|---|---|
| Protocole 1 (Herts) | 0.4mg/kg/j (max 25mg) par voie IV ou IM 1 injection/j pendant 5 jours tous les 14 jrs jusqu'à 3 semaines après négativation β HCG | Mucite, alopecie Mauvaise tolérance hématologique : Pancytopenie (71% selon Hammond et al.) | 93 (159) 82 (161) |
| Protocole 2 (GOLDSTEIN) | 1 mg/Kg (voie IM) J1, J3, J5, J7 en association à l'acide folinique 0.1 mg /Kg à j2, J4, J6, J8 per os | Mucite, alopecie, rash cutané | 89 (162) 73 (161) |
| Protocole modifié de Bagshawe | 1 mg/kg à j1, j3, j5 et j7 répétés tous les 14 jours | | 74,2 (2) 77 (156) |
| Protocole 4 (GOG/ Homesley) | 30 à 50mg/m ² hebdomadaire avec dégression jusqu'à obtention de 3 dosages normaux de β HCG | Bonne tolérance | 78 (163) |
| Protocole 5 (New England Trophoblastic Disease Center group) | Bolus de 100mg/m ² puis perfusion de 200mg/m ² pendant 12h et acide folique 15mg/12h en IM ou per os | Bonne tolérance | 44.8 à 81.5 dès la première cure (164) |

Tableau 11: Les différents protocoles fréquemment utilisés de Méthotrexate (MTX).

Le protocole de perfusion de MTX semble être le plus efficace (164-166) en tenant compte du nombre réduit de cures nécessaires pour atteindre la rémission complète. Cependant, son utilisation est limitée par le besoin d'un traitement hospitalier, d'une bonne manipulation et d'un plateau technique.

Dans notre étude, une seule patiente avec un score de FIGO à 4 a bénéficié initialement d'une mono chimiothérapie à base de MTX, suite à laquelle elle a présenté une toxidermie et une neutropénie fébrile, la décision était de passer à l'actinomycine D puis à un autre protocole de chimiothérapie TP/TE ; après 4 cycles la patiente a été déclarée chimiorésistante avec réalisation d'une hystérectomie revenue en faveur de choriocarcinome.

ii. Polychimiothérapie :

Un score FIGO >7 signifie avant tout une résistance préalable à une chimiothérapie mono-agent. Par conséquent, un protocole à base d'une combinaison d'agents ou polychimiothérapie devrait être instauré (175).

Plusieurs protocoles ont été développés :

- MAC : méthotrexate, actinomycine D et cyclophosphamide.
- MAF : méthotrexate, acide folinique et actinomycine D.
- CHAMO-CA : méthotrexate, la dactinomycine, cyclophosphamide, doxorubicine, melphalan, hydro xycarbamide, et vincristine.
- EMA-CO : l'étoposide, le méthotrexate et l'actinomycine D, cyclophosphamide et vincristine.
- EMA-EP : l'étoposide, le méthotrexate et l'actinomycine, cisplatine.
- ACE : Actinomycine D, Cisplatine et Etoposide.

Comme recommandé pour les TTG à faible risque, 3 cycles de consolidation (6 semaines) doivent toujours être appliqués après le seuil de négativation des β HCG pour assurer le succès thérapeutique persistant (102).

| Jours | Agents de chimiothérapie | Doses d'administration |
|-------|--|---|
| 1 | Etoposide Méthotrexate Actinomycine D | 100 mg/m ² IV 100 mg/m ² IV bolus 200 mg/m ² sur 12h 350 mcg/m ² IV |
| 2 | Etoposide Actinomycine D Acide folinique | 100 mg/m ² IV 350 mcg/m ² IV 15 mg PO, IM ou IV toutes les 12h \times 4 doses (24h après le bolus de MTX) |
| 8 | Cyclophosphamide Vincristine | 600 mg/m ² IV 1mg/m ² IV |
| 15 | Nouveau cycle | |

Tableau 12 : protocole EMA-CO

Dans notre série, aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une polychimiothérapie d'emblée.

iii. Chimiothérapie de rattrapage des rechutes :

Malgré les taux de rémission élevés grâce aux chimiothérapies de 1 ère ligne et éventuellement de 2ème ligne aussi, 20 à 25% des patientes présentant une TTG à haut risque et métastatique le plus souvent se verront nécessiter une chimiothérapie de rattrapage, appelé aussi « de sauvetage », après négativation initiale de leurs taux de β HCG due à des affections persistantes ou récurrentes.

La TTG est dite résistante à la chimiothérapie lorsqu'une stagnation ou réascension des taux de β hCG se produit, avec ou sans nouvelles métastases qui se développent, alors que la patiente est en cours de traitement. En revanche, un diagnostic de récurrence ou de récidive est posé lorsqu'il y a deux élévations des concentrations plasmatiques de β hCG en l'absence de grossesse après un résultat de β HCG normal dit négatif (180) . Les 2 circonstances sont délicates en matière de TTG et nécessitent ainsi un traitement de rattrapage. La résistance et la rechute ont lieu dans environ 3% des cas de TTG à faible risque et dans 7-10% voire 20% des cas de TTG à haut risque selon les séries (181).

Le pronostic des patientes présentant une chimiorésistance reste grave en comparaison avec celles qui présentent une rechute (182). Une prise en charge chirurgicale voire par radiothérapie peut être envisagée.

En matière de chimiothérapie, de nombreux schémas ont été élaborés pour le traitement de rattrapage (183) :

- EMA-EP (Etoposide, Méthotrexate, actinomycine D et Etoposide, Cisplatine)
- TE / TP (paclitaxel et étoposide en alternance hebdomadairement avec du paclitaxel et cisplatine); • ACE (dactinomycine, cisplatine et étoposide);
- VIP (étoposide, ifosfamide et cisplatine) ;
- BEP (bléomycine, l'étoposide et le cisplatine) ;
- le cisplatine, la vincristine et le méthotrexate ;
- PVB (cisplatine, vinblastine et bléomycine) ;
- PEBA (cisplatine, étoposide, bléomycine et doxorubicine) ;

- ICE (ifosfamide à haute dose, carboplatine, et étoposide) ;
- et des combinaisons avec la gemcitabine ou la capécitabine.

Les résultats varient et les taux de réponse vont de 20 à 75%. EMA-EP reste le plus couramment utilisé (116) et possède un taux de guérison supérieur à 75%, mais la toxicité rapportée reste significative. Certaines preuves suggèrent que TE / TP est tout aussi efficace et moins toxique (102).

Ainsi, il est essentiel d'identifier les protocoles actifs et ayant des taux de rémission élevés devant être appliqués sans multiplier les essais et augmenter la toxicité chez les patientes. Un bon scoring initial, l'application des recommandations en matière de traitement de TTG et le transfert des patientes ne répondant pas ou récidivantes vers des structures adaptées devraient être un GOLD standard pour tout praticien (102,116).

b. La chirurgie :

L'hystérectomie était la pierre angulaire du traitement des TTG avant l'avenue de la chimiothérapie qui révolutionna la prise en charge et les taux de rémission. En 1960, Lurain rapportait une survie à 5 ans de 41% des patientes ayant une TTG non métastatique et 19% pour les métastatiques (191). Malgré l'efficacité incontestable de la chimiothérapie, sa toxicité et la chimiorésistance des TTG sont des contraintes qui ont poussé à reconsidérer la place de la chirurgie dans des indications distinctes : elle constitue un traitement efficace afin de réduire ou de réséquer la masse tumorale (16,34,192). L'importance de la chirurgie dans la gestion de TTG ne doit pas être sous-estimée.

➤ **Tumeur trophoblastique gestationnelle à faible risque :**

Le curetage endométrial pour le contrôle de la maladie

Les patientes qui développent une TTG post molaire présentent souvent des métrorragies et un utérus augmenté de volume. Bien que l'efficacité d'une deuxième aspiration-curetage pour retirer le tissu trophoblastique résiduel et permettre une régression spontanée n'ait jamais été évaluée de façon prospective, de nombreuses études rétrospectives suggèrent que l'aspiration curetage répétée n'est probablement pas bénéfique pour la majorité des patientes présentant une TTG post molaire (Flam and Lundstrom, 1988) (Lao et al., 1987) (Schlaerth et al., 1990). Schlaerth constate dans sa série sur 37 patientes que pour la majorité des patientes qui présentent une suspicion de TTG post molaire, une deuxième aspiration-curetage n'apporte aucun effet ou un effet positif transitoire suivi par une ré-ascension du taux d'hCG : 20% avec une maladie gestationnelle non métastatique ayant eu une deuxième aspiration obtiennent une rémission spontanée (Schlaerth et al., 1990). Il montre un taux de perforation utérine de 8,1% (3 patientes) au cours de la deuxième aspiration-curetage, qui sera suivie dans deux-tiers des cas d'une hystérectomie d'hémostase (Schlaerth et al., 1990). Lao et Flam (Flam and Lundstrom, 1988 ; Lao et al., 1987) n'observent un bénéfice d'une deuxième aspiration (lié à une rémission spontanée, ou à la découverte d'un choriocarcinome qui pourra être traité de façon adaptée) que chez 10% de leurs patientes. Berkowitz a publié son expérience de l'aspiration-curetage pré thérapeutique chez 37 patientes ayant une TTG post molaire non métastatique (Berkowitz et al., 1980a). Chez vingt patientes (54%) aucun tissu trophoblastique n'est obtenu, et 19 d'entre elles n'auront besoin que d'un

cycle de chimiothérapie pour obtenir une rémission complète. Les 7 patientes dont le type histologique est plus mauvais à l'aspiration-curetage pré thérapeutique qu'à l'aspiration-curetage initiale, nécessitent un nombre de cycles plus élevé de chimiothérapie initiale. Le type histologique semble être un facteur pronostique de réponse à la chimiothérapie.

Le curetage endométrial pour le contrôle de l'hémostase

Le curetage peut être proposé à visée hémostatique dans certains cas pour des métrorragies persistantes et une anémie afin d'éviter l'hystérectomie d'hémostase (Schlaerth et al., 1990).

L'hystérectomie pour le contrôle de la maladie.

Il s'agit d'une hystérectomie totale inter annexielle. L'intérêt d'un curage pelvien n'est pas évalué. La voie d'abord est libre, mais doit bien sûr respecter les règles oncologiques : pas de morcellement de l'utérus, pas d'ouverture de la cavité. La voie vaginale seule ne permet pas l'exploration de la partie supérieure de l'abdomen à la recherche de métastases occultes (Soper, 2003). L'hystérectomie vaginale coelio-assistée a été décrite pour une patiente présentant une TTG (Lang et al., 1995). L'auteur conclut que l'hystérectomie vaginale pourrait être proposée aux femmes présentant une TTG non métastatique, un petit utérus, et un taux d'hCG faible. La majorité des patientes ayant eu une hystérectomie pour TTG a été traitée par une hystérectomie abdominale, avec ou sans conservation annexielles (Hammond et al., 1980). Les ovaires peuvent être conservés dans la mesure où les métastases ovariennes sont rares et la maladie non hormonodépendante (Berkowitz et al., 1990a ; Hammond et al., 1980) . L'hystérectomie peut être indiquée avant ou après chimiothérapie pour contrôler localement la maladie

et le traitement chirurgical peut être requis pour extirper des métastases chimiorésistantes (Soper, 1994).

L'hystérectomie en première intention associée à la chimiothérapie

Dans la série de Hammond sur 257 patientes présentant une TTG 92% ont été mises en rémission complète (Hammond et al., 1980) 100% de rémission en cas de TTG non métastatique (139 patientes) 100% de rémission en cas TTG métastatique de bon pronostic (55 patientes), 66% de rémission en cas de TTG métastatique de mauvais pronostic (42/63 patientes). Le taux de rémission obtenu est de 100% chez 194 patientes. Parmi elles, 162 (84%) voulaient conserver une capacité de procréation. Les 32 patientes ne désirant plus d'enfants ont eu une hystérectomie première suivie d'une mono-chimiothérapie associant soit le MTX soit l'actinomycine D et ont obtenu une rémission prolongée. Les patientes à faible risque métastatique traitées par hystérectomie puis chimiothérapie ont eu des durées de chimiothérapie plus courtes et des doses moindres que celles ayant été traitées par chimiothérapie seule. Hammond n'observe pas de sur morbidité au décours de cette technique combinée. En 2001, Suzuka a publié une série de 115 patientes présentant une TTG à bas risque dont 69 patientes sans métastases et 46 avec métastases (Suzuka et al., 2001) (niveau de preuve 4). Toutes les patientes ont toutes reçu une monochimiothérapie (étoposide pour 85 patientes, MTX pour 27 et actinomycine D pour 3) avec ou sans hystérectomie. La rémission complète a été obtenue pour 97 d'entre elles (84%). La dose cumulée d'étoposide est significativement diminuée chez les patientes avec TTG non métastatique ayant eu une hystérectomie par rapport à celles n'ayant pas eu de chirurgie ($2857 \pm 842\text{mg}$ versus $2815 \pm 815\text{mg}$; $p = 0,957$). Cette constatation n'est

pas vérifiée pour les patientes métastatiques ayant eu une hystérectomie. Les auteurs concluent que pour les femmes présentant une TTG non métastatique à faible risque et après accomplissement du projet parental, l'hystérectomie première doit leur être proposée afin de diminuer le nombre de cycles de chimiothérapie. Suzuka confirme les premières données publiées dans les séries de DuBeshter (DuBeshter et al., 1987) et Roberts (Roberts and Lurain, 1996).

Dans notre série, l'hystérectomie a été proposé en première intention chez des patientes dans la tranche d'âge dépasse la quarantaine avec un projet parental déjà accompli, cette décision nous a permis d'obtenir une diminution significative du nombre de cure de chimiothérapie avec l'obtention d'une rémission complète chez 4 patientes, et une bonne évolution clinico-biologique chez 2 patientes.

L'hystérectomie pour le traitement des complications locales

Dans la série publiée par Pisal sur 5976 patientes, une hystérectomie d'hémostase a été pratiquée pour 12 patientes qui présentaient des saignements abondants génitaux ou intra-abdominaux (Pisal et al., 2002). Cette situation serait plus fréquente en début de chimiothérapie. L'embolisation percutanée peut être préférée si elle est possible (Pisal et al., 2002 ;Soper, 2003). Pisal a publié un cas d'hystérectomie pour contrôle d'une évolution infectieuse de la masse tumorale utérine (Pisal et al., 2002).

L'hystérectomie différée

Dans la série publiée par Hammond en 1980, presque toutes les patientes ayant eu une hystérectomie différée pour inefficacité de la chimiothérapie initiale ont finalement obtenu une rémission sans recours à

une polychimiothérapie supplémentaire (Hammond et al., 1980). Une hystérectomie de sauvetage ou de seconde intention est le plus souvent efficace chez des patientes chimiorésistantes en cas de maladie non métastatique ou métastatique à faible risque (Roberts and Lurain, 1996 ; Pisal et al., 2002 ; Lehman et al., 1994 ; Ilancheran and Ratnam, 1980 ; Bolis et al., 1983).

Dans notre série une patiente a subi une HST après une chimiorésistance

➤ **Tumeurs trophoblastiques gestationnelles à haut risque :**

L'hystérectomie première

Dans la série de Hammond (Hammond et al., 1980), l'hystérectomie première ne modifie pas la dose totale de chimiothérapie et les taux de guérison des patientes métastatiques à haut risque. Chez 63 patientes, avec métastases disséminées et de mauvais pronostic, traitées par mono ou polychimiothérapie, l'hystérectomie, effectuée initialement en l'absence de désir de grossesse, n'augmentait pas le taux de rémission ni la durée ou les besoins en chimiothérapie. Le seul intérêt de l'hystérectomie dans ce cas réside en une diminution du volume tumoral. Suzuka confirme les données de Hammond. Aucune différence significative sur le pronostic n'est retrouvée chez les patientes métastatiques (Suzuka et al., 2001).

L'hystérectomie de sauvetage

L'hystérectomie de rattrapage en cas d'inefficacité de la chimiothérapie a été étudiée par Hammond (Hammond et al., 1980). Le traitement par hystérectomie a été réalisé chez des patientes ayant des « formes métastatiques (FIGO III et IV) ou à haut risque (score de 7 ou plus) » immédiatement suivie de la chimiothérapie avec réponse dans 66% des cas

(42/63) (Hammond et al., 1980). Dans la série de Mutch, sur 28 patientes traitées pour TTG ayant récidivé, 14 (50%) ont été sélectionnées pour être traitées par une hystérectomie de sauvetage (Mutch et al., 1990). La majorité de ces patientes n'avaient pas de localisation extra-utérine radiologique et 10 (83%) ont obtenu des rémissions prolongées. L'hystérectomie de sauvetage en cas de dissémination métastatique n'augmente pas significativement la durée de survie des patientes à haut risque ou ayant récidivé (Mutch et al., 1990). Dans une série américaine comportant 92 patientes avec métastases mais de bon pronostic, une seule hystérectomie de rattrapage a été effectuée (1%) (Roberts and Lurain, 1996). En 1999 Newlands a observé une résistance à la chimiothérapie apparue chez 17% des patientes, dont 70% ont été rattrapées par chimiothérapie ou chirurgie complémentaire (Newlands et al., 1999). La chirurgie comprenait l'ablation des sites de résistance médicamenteuse (utérus, poumons, cerveau) suivie d'une chimiothérapie (Newlands et al., 1999). Dans une étude de 2002 du centre de référence anglais, la place de l'hystérectomie de rattrapage est nettement diminuée, probablement en rapport avec l'amélioration des protocoles de chimiothérapie utilisés (Pisal et al., 2002). Douze cas d'hystérectomies de rattrapage pour inefficacité de la chimiothérapie sur 301 patientes traitées (4%) ont été observés (Pisal et al., 2002).

c. Radiothérapie :

Elle garde une place limitée dans la prise en charge des TTG surtout comme traitement palliatif en cas des cas métastatiques [114], aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une radiothérapie.

Elle trouve une place actuellement, en cas de [202]:

- 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.

d. L'embolisation artérielle sélective :

L'embolisation artérielle sélective peut être indiquée en cas d'hémorragie se produisant dans une localisation tumorale, ou pour traiter une malformation artérioveineuse pouvant se développer au décours du traitement de la TTG. Les métastases vaginales sont l'indication la plus fréquente d'embolisation artérielle sélective, lorsqu'un tamponnement ou une suture hémostatique ne sont pas suffisants pour traiter l'hémorragie. (Dehaeck, 1986 ; Goldberg et al., 1986 ; Pearl and Braga, 1992 ; Vardar et al., 2000 ; Yingna et al., 2002) (niveau de preuve 4). Les autres indications possibles sont le traitement hémostatique des localisations hépatiques, en mettant en place d'un ballonnet (Grumbine et al., 1980) ou par envoi d'embolies (Heaton et al., 1986), mais aussi par chimio-embolisation de localisations hépatique ou pelvienne (Lang, 1997). Des malformations artérioveineuses peuvent se manifester par des hémorragies des années après le traitement d'une TTG (Maroulis et al., 1975). L'embolisation artérielle sélective est le traitement le plus approprié dans ce cas (79% de succès sur 14 cas, deux hystérectomies) (Lim et al., 2002). Des grossesses ont été menées à terme après une

embolisation artérielle sélective réalisée dans le cas d'une maladie gestationnelle trophoblastique (Garner et al., 2003b) (Lim et al., 2002).

4. Etude Anatomopathologique :

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles peuvent être subdivisées en deux catégories du point de vue histologique : les lésions avec villosités placentaires (môle invasive) et les lésions sans villosité placentaire (choriocarcinome, tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTPI) et tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE).

a. Môle invasive :

Macroscopie : A l'œil nu, la môle infiltrante est une masse hémorragique enchâssée dans la paroi utérine (figure n°28)

Microscopie : En microscopie optique, la masse tumorale comporte des vésicules môlaires infiltrant le myomètre. La prolifération trophoblastique des vésicules est de règle. Quelques vésicules peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin (figure n°29).

Éléments d'orientation en matière d'étude anatomopathologique :

Le diagnostic est porté sur pièce d'hystérectomie, suite à des métrorragies persistantes au décours d'une môle. Les villosités môlaires envahissent le myomètre, sans susciter de stroma-réaction tumorale, mais avec d'abondantes plages de nécrose et d'hémorragie. Des emboles sont souvent observés. Une extension aux organes adjacents est possible, ainsi que des métastases à distance.

Diagnostic différentiel

Parfois, le trophoblaste est très largement majoritaire, sous forme d'amas infiltrants de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste atypique. Dans ces cas, la recherche de villosités sur des coupes sériées ou des prélèvements multiples est importante, afin de ne pas porter à tort le diagnostic de choriocarcinome.

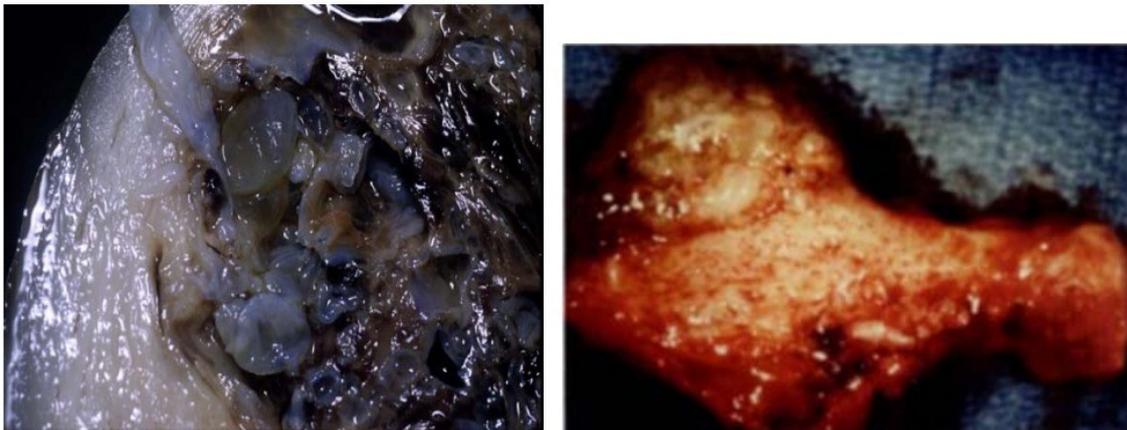


Image : Pièces chirurgicales de môles invasives mettant en évidence l'invasion myométriale (134).

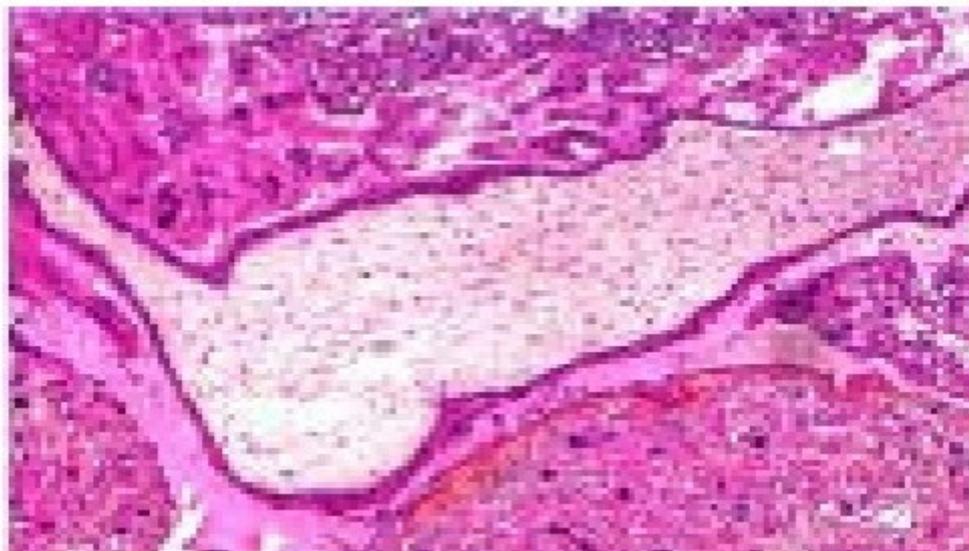


Image : Môle invasive avec infiltration du myomètre par des villosités môleaires, et dans la lumière des vaisseaux (135).

b. Choriocarcinome :

Macroscopie :

Il s'agit en général d'un nodule bien limité intra myométrial, massivement hémorragique et nécrotique en son centre, avec une fin liserée de tissu vivace situé en périphérie, à l'interface avec le myomètre et qu'il faut soigneusement échantillonner (figure n°30).

Microscopie :

Il s'agit d'une prolifération biphasique composée de cellules mononucléées (de type cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire) et de cellules multinucléées de type syncytiotrophoblaste. De larges foyers de nécrose et d'hémorragie dissocient l'ensemble des éléments cellulaires vivaces. Les cellules mononucléées sont de taille variable, arrondies ou polygonales, à cytoplasme éosinophile ou clarifié, à noyau atypique et souvent en mitose. Ces cellules forment de petits amas ou massifs entourés de cellules syncytiotrophoblastiques, comportant de multiples noyaux moins atypiques que dans le premier contingent cellulaire. Leur cytoplasme est abondant et beaucoup plus éosinophile que le contingent mononucléé, avec fréquemment un aspect lacunaire. Une invasion vasculaire et des embolies au sein du myomètre sont fréquemment observés. Il n'existe pas de villosité placentaire associée à cette prolifération (135) (figure n°31).

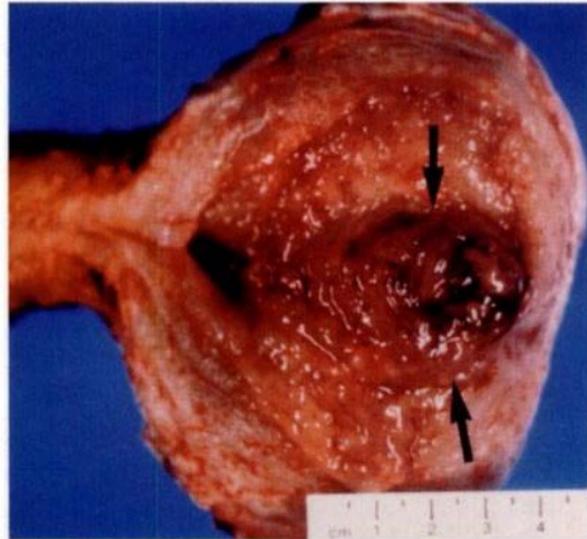


Image : Pièces d'hystérectomie mettant en évidence un aspect post-mortem et un 2ème aspect hémorragique du choriocarcinome (134).

c. Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTSI) :

Initialement individualisée en 1895 par Marchand sous le terme de « chorioépithéliome atypique », elle a été « redécouverte » par Kurman et al., sous le vocable de « pseudo-tumeur trophoblastique bénigne » (136). Cependant, dès 1981, Scully et Young ont démontré le potentiel malin et métastatique de cette tumeur qui a été renommée « tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (TTSI) » (137).

Macroscopie :

La tumeur a un développement exophytique bourgeonnant dans la cavité utérine et endophytique infiltrant l'épaisseur du myomètre. Elle peut s'étendre au col, ou envahir la séreuse, les annexes ou les ligaments ronds. Elle est plus ou moins bien limitée, de couleur beige, avec foyers d'hémorragie et de nécrose (9).

Microscopie :

Le diagnostic, aisé sur la pièce d'hystérectomie, peut être problématique sur un matériel de curetage. La tumeur est composée de cellules trophoblastiques intermédiaires, infiltrant en cordons, éléments isolés ou petits amas. Il s'agit de cellules polygonales à cytoplasme abondant, éosinophile ou clair, à noyau modérément atypique et fortement nucléolé. Quelques cellules bi- ou multinucléées peuvent être observées, ainsi que de très rares syncytiotrophoblastes. L'index mitotique est variable allant de moins de 1 mitose à 30 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Les cellules ont la capacité de disséquer les faisceaux musculaires lisses du myomètre, sans engendrer de stroma-réaction, ni de destruction tissulaire. De même, elles infiltrent la paroi des vaisseaux, qui est le siège de nécrose fibrinoïde avec des cellules trophoblastiques flottant dans la lumière vasculaire. Ce mode d'infiltration est la signature des TTSl et permet de porter le diagnostic (9) (Figure n°32).

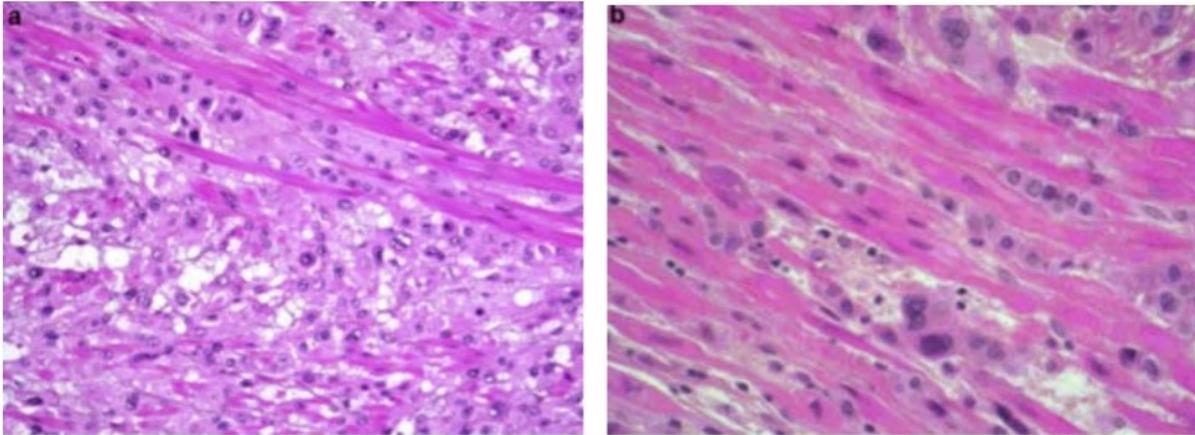


Figure : Lésions trophoblastiques de la zone de nidation. Tumeur trophoblastique du site d'implantation (a : HES × 200) composée de cellules polygonales à cytoplasme éosinophile ou clarifié dotées d'un noyau central et atypique, qui infiltrent le myomètre sous forme d'amas, dissociant les faisceaux musculaires lisses sans engendrer de stroma-réaction desmoplastique. Réaction exagérée du site d'implantation (b : HES × 400) avec des cellules trophoblastiques intermédiaires atypiques infiltrant le myomètre de façon individuelle sans formation d'amas (135).

d. Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE) :

La TTE représente la tumeur trophoblastique la plus rare. Elle a été initialement rapportée en 1989 par Mazur, qui décrivit des « choriocarcinomes atypiques » ayant subi des modifications morphologiques après chimiothérapie. Elle a été par la suite individualisée en 1998 par Shih et Kurman, qui l'ont nommée epithelioid trophoblastic tumor (ETT) et ont publié la plus grande série comportant 14 cas (138).

Microscopie

Il s'agit d'une tumeur de localisation utérine souvent basse, isthmique ou cervicale. La taille varie de 0,5 à 8 cm. La lésion forme un nodule infiltrant

profondément le myomètre et le col, à la fois kystique et solide, brun-beige avec foyers d'hémorragie et de nécrose.

Macroscopie

Il s'agit d'une prolifération de cellules régulières et monomorphes, petites à moyennes, à cytoplasme éosinophile ou parfois clarifié, à limite cytoplasmique nette et à noyau arrondi, dépourvu de nucléole et peu atypique. Les cellules sont plus petites que celles d'une PSTT. L'index mitotique varie de 0 à 9 mitoses par 10 champs au fort grossissement. Les cellules forment des travées et cordons entourés d'un stroma fibro-hyalin. Des amas de taille variable centrés par un matériel nécrotique éosinophile sont également observés. La nécrose est souvent extensive, séparant les cellules vivaces en îlots centrés par un vaisseau, donnant à l'ensemble une architecture en « carte géographique ». Les cellules entourent les vaisseaux sans envahir leur paroi et leur lumière (Fig. 5). Les cellules tumorales infiltrant l'épithélium cervical de surface, sous la forme de deux à trois couches de cellules stratifiées, remplaçant les cellules cervicales normales. Dans certains cas, une tumeur de type TTSI ou choriocarcinome est associée à une TTE (figure n°33).

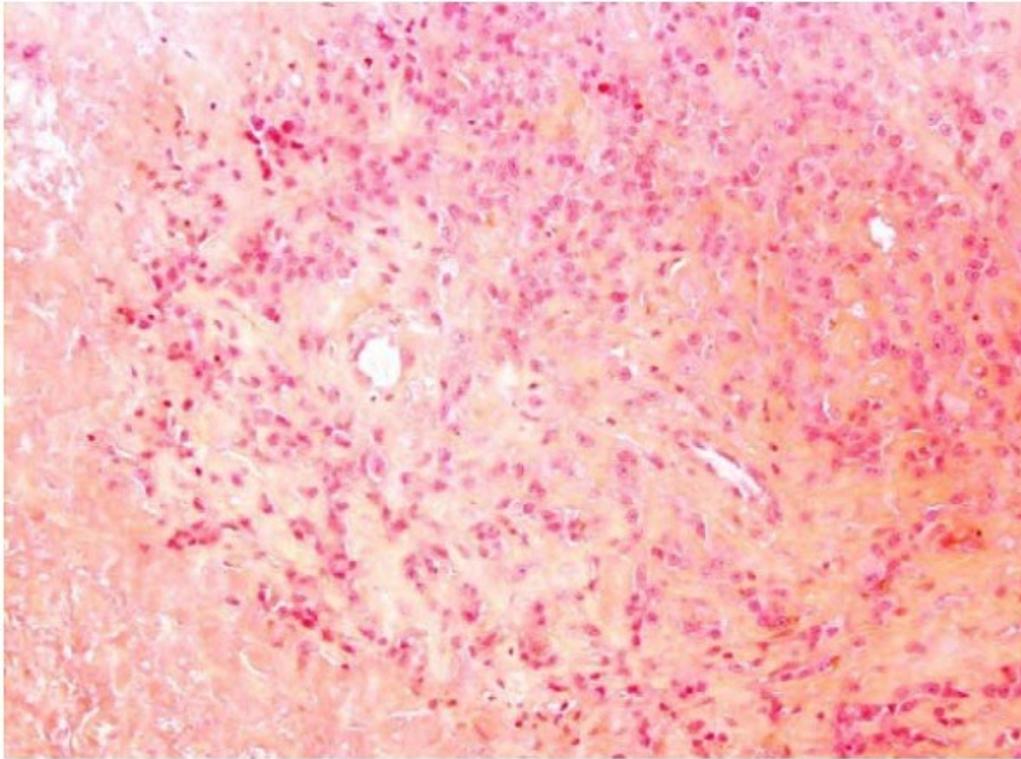


Figure 33 : Tumeur trophoblastique épithélioïde (HES × 200). Prolifération de cellules trophoblastiques intermédiaires monomorphes de plus petite taille que celles de la tumeur trophoblastique du site d'implantation disposées de façon concentrique autour d'un vaisseau, associée à une nécrose importante (135).

5. Etude Immunohistochimique :

L'étude comparative de l'immunophénotype dans les trois sous-populations du trophoblaste intermédiaire (villositaire, de la zone de nidation, membranaire) et dans ces différents types lésionnels a permis de rattacher chaque lésion à une sous-population de trophoblaste intermédiaire (Tableau n°XVIII). Ainsi, la réaction exagérée de la PSTT dériverait des cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation ; et la TTE des cellules du trophoblaste intermédiaire membranaire (41,139-141). De même, une

étude immunohistochimique (142) a montré que les choriocarcinomes sont essentiellement composés de syncytiotrophoblastes et de trophoblaste intermédiaire avec de rares cytotrophoblastes. Malgré les différences immunophénotypiques entre les différents types de trophoblastes et les lésions qui leur sont rattachées, les cellules trophoblastiques partagent un profil immunohistochimique qui permet de les distinguer des cellules non trophoblastiques. Elles expriment la pancytokératine, la CK18, l'inhibine, leCD10, le glypican 3, l'EMA, et l'HSD3B1 (hydroxyl-delta-5-steroid dehydrogenase), une nouvelle protéine décrite comme étant un marqueur de la cellule trophoblastique et des lésions trophoblastiques. Cette protéine est absente (< 1 % des cas avec expression +) dans les tumeurs non trophoblastiques (143). La CK5/6 est focalement positive dans 13 % des cas et l'ACE est exprimé focalement dans 33 % des tumeurs trophoblastiques (144). La p16 peut être focalement positive avec un marquage cytoplasmique (145).

| | Chorio carcinome | Lésions du TI de la zone de nidation | | Lésions du TI membranaire | |
|-----------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------|
| | | Réaction exagérée site d'implantation | PSTT | Nodule du site d'implantation | TTE |
| p63 | + dans CT | – | – | +++ | +++ |
| HLA-G | + dans TI | +++ | +++ | +++ | +++ |
| CK18 | + | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Cycline E | | | | – ou + focal | +++ diffus |
| hCG | + ST | – ou + TI multinucléés | – ou + TI multinucléés | – ou + | – ou + |
| hPL | + TI et ST | +++ | +++ | – ou + | – ou + |
| Mel-CAM | + TI | +++ | +++ | + ou – | + ou – |
| Ki-67 | > 50% cellules mononucléées | 0% | > 10% | 3–10% | > 10% |

TI : trophoblaste intermédiaire ; CT : cytotrophoblaste ; ST : syncytiotrophoblaste ; PSTT : tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire ; TTE : tumeur trophoblastique épithélioïde.

Tableau 13 : Maladies trophoblastiques sans villosités placentaires (135).

V. Surveillance :

La surveillance post-thérapeutique des patientes repose sur la clinique ainsi que sur des examens paracliniques dont la biologie représente l'élément fondamental, sans oublier le soutien psychologique des patientes confrontées à une mortalité et une morbidité liée à la pathologie cancéreuse ainsi qu'au traitement entrepris.

1. Surveillance clinique :

Elle consiste en une recherche de métrorragies, de métastases vaginales et de signes de métastases secondaires à type d'hémoptysie, signes d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'œdème aigu du poumon, trouble neurologique, hémorragie péritonéale d'origine hépatique (229).

2. Surveillance biologique :

Après négativation des β HCG et déclaration d'une rémission complète, des dosages plasmatiques réguliers de β HCG doivent être effectués (8).

Pour le CNGOF (10), il est recommandé dans le suivi d'une TTG après chimiothérapie de réaliser (selon un accord professionnel) :

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

Quant à l'équipe de Seckl (116) au Charing Cross Hospital, elle propose un suivi basé à long terme sur la surveillance exclusive du taux de β hCG urinaire.

Toutefois, la patiente est revue la 6ème semaine après la dernière cure de chimiothérapie et bénéficie d'un examen clinique complet pour reconstrôler les sites métastatiques retrouvés avant traitement ainsi que 2 examens radiologiques systématiquement prescrits : Echographie pelvienne+ doppler et une radiographie pulmonaire.

Aussi la patiente est-elle mise systématiquement sous contraception orale pendant au moins 12 mois, et une éducation sur la possibilité de récurrence est donnée à la patiente (estimée à 5% après MTX et à 3% après EMA-CO).

Le réseau des maladies trophoblastiques du Québec (RMTQ) (230) opte pour un examen clinique tous les 3 mois pendant 1 année si la TTG était de bas risque, et pendant 2 ans si elle était à haut risque. Il insiste aussi sur la contraception orale de préférence pendant toute la durée du suivi. Le dosage de β HCG est effectué hebdomadairement jusqu'à négativation des β HCG (<5UI/L, puis au rythme suivant) :

- Dosage de β HCG plasmatiques mensuel pendant 12 mois si la TTG était à bas risque <6
- Dosage de β HCG plasmatiques mensuel pendant 18mois si la TTG était à haut risque >7.

Selon les différents centres, la contraception devrait être maintenue pendant toute la période du traitement et pendant 1 an après l'achèvement de chimiothérapie (97), de préférence en utilisant des contraceptifs oraux. En

raison du risque estimé à 1-2% d'une seconde maladie trophoblastique gestationnelle (MTG) dans les grossesses ultérieures (222), l'échographie pelvienne est recommandée dans le premier trimestre d'une grossesse ultérieure pour confirmer une gestation normale, et un dosage plasmatique quantitatif à 6 semaines devra être effectué (231). Le placenta de la grossesse ultérieure devra aussi être envoyé à l'anatomopathologie pour étude histopathologique (203).

VI. Evolution :

1. Mortalité :

Le pronostic des TTG a été révolutionné par l'instauration de la chimiothérapie dans la prise en charge des TTG, faisant de cette entité tumorale le cancer gynécologique le plus curable (153,229).

La survie globale des patientes arrivait à un seuil de 90% selon une étude menée par Hextan (21) si la prise en charge et la mise en route d'un traitement EMA-CO étaient précoces. Cependant, il insiste sur la dichotomie entre les TTG à haut risque et celles à très haut risque (ancienne classification OMS pour un score >12). Les localisations hépatiques et cérébrales sont les facteurs faisant passer une TTG de haut risque vers un très haut risque, changeant le pronostic et compromettant la survie qui chute à 40-80% selon les études (21).

Toutefois, une étude récente datant de 2016 propose de considérer un score FIGO >13 comme critère de mauvais pronostic en raison de la mortalité élevée chez ces patientes arrivant dans leur étude à 38.4% à 5 ans versus 4.9% chez les patientes à score <13 (232).

Dans la littérature, le pronostic du choriocarcinome a été le plus rapporté, en raison de sa fréquence et de la rareté des TTSI et TTE ; celui des môles invasives n'ayant pas été étudié à part.

Concernant le choriocarcinome, le taux de survie rapporté est de 90% pour les tumeurs stade I de la FIGO contre 71% pour les TTG métastatiques. Néanmoins, des pourcentages plus élevés sont rapportés dans les pays sous-développés notamment en Afrique (51), en comparaison avec les pays européens et les Etats Unis où la survie est estimée à 97.2% à 5 ans, tous stades

confondus. Kohorn et al. Affirment que l'existence de centres trophoblastiques de référence est la cause principale aboutissant à la diminution des taux (233).

Toutefois, la décision d'instauration d'une polychimiothérapie ne doit pas faire négliger la prévention des effets indésirables multiples de ces protocoles ; plusieurs cas de décès sont imputables non à l'évolution ou l'agressivité de la TTG mais à la toxicité directe de la chimiothérapie (229).

Quant aux TTSI, le stade de diagnostic constitue le meilleur facteur pronostique (9,113), sans qu'aucun élément parmi ceux rapportés dans la littérature ne permette de prévoir son évolution.

Dans notre série nous n'avons pas eu de cas de Décès.

2. Morbidité :

Dans notre série, une seule patiente a présenté une réaction au MTX faite d'une toxidermie type Stevens Johnson avec une neutropénie fébrile.

A court terme ; Les drogues cytotoxiques peuvent avoir des effets indésirables variés allant de la simple inflammation des muqueuses, stomatite, troubles gastro- intestinaux [20], 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 [20]. 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 [182], similaires dans les deux schémas ACT-D pulsée et MTX à faible dose. Cependant, Lertkhachonsuk et coll. [174] ont trouvé des effets secondaires plus graves, telles que l'alopécie et la mucite, dans le groupe traité avec ACTD.

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 [102]. L'Étoposide essentiellement augmente le risque de cancer secondaire [5 ; 102], cependant ces données n'ont pas encore été confirmées. L'équipe de Gadducci en Italie (2015), rapporte un risque accru de leucémie myéloïde chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie, lié essentiellement à l'accumulation de l'étoposide [217].

Dans notre série, aucun cas de tumeur secondaire n'a été trouvé. Une grande cohorte récente du charing cross hospital à Londres a retrouvé que les risques de cancer secondaire pour les patientes guéries de TTG après chimiothérapie semblent similaires à celui de la population normale, le risque global de malignité était faible après MTX-FA ou EMA-CO. Cependant, les risques de cancer buccal, de mélanome, de méningiome, et de leucémie ont augmenté de manière significative. Le risque de ménopause précoce était faible après MTX-FA, mais était importante après EMA-CO, 13% à l'âge de 40 ans et 36% à 45 ans [218].

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 fertilité.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 6 cas de TTG ayant subi une hystérectomie colligée dans notre service sur une période d'étude de 6 ans allant de Janvier 2018 à Décembre 2023, 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.
- Chez les femmes jeunes ou désireuses de conserver leur fertilité, la chimiothérapie est sans aucun conteste le traitement de référence des TTG à adopter en première intention. Chez les femmes plus âgées, le calcul du rapport risques/bénéfices de la chimiothérapie doit être considéré et exposé aux patientes.

La chirurgie est l'hystérectomie, en évitant les complications parfois gravissimes de la chimiothérapie, apparaissent alors comme une option intéressante.

En cas de chimiorésistance ou de tumeur du site d'implantation placentaire, la chirurgie demeure le plus souvent nécessaire.

Néanmoins, il ne semble pas déraisonnable de proposer chez les femmes jeunes avec un volume tumoral résiduel faible une résection utérine partielle respectueuse de leur fertilité.

Optimiser la prise en charge de la pathologie molaire et des TTG est une condition indispensable pour ne pas exposer les patientes aux conséquences d'une chimiorésistance, diminuer plus encore la mortalité et la morbidité de cette pathologie tumorale de la fécondation.

REFERENCES

- [1]. Massardier J, Schott AM, Hajri T, et al. (2011) Les grossesses molaires. *Rev Med Perinat* 3: 163–71
- [2]. Golfier F, Clerc J, Hajri T, et al. (2011) Contribution of referent pathologists to the quality of trophoblastic diseases diagnosis. *Hum Reprod* 26: 2651–7
- [3]. Kohorn EI (2001) The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment. *Int J Gynecol Cancer* 11: 73–7
- [4]. Golfier F, Massardier J, Guastalla JP, et al. (2010) Prise en charge des maladies trophoblastiques gestationnelles. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 39: F25–F32
- [5]. Schmitt C, Doret M, Massardier J, et al. (2013) Risk of gestational trophoblastic neoplasia after hCG normalisation according to hydatidiform mole type. *Gynecol Oncol* 130: 86–9
- [6]. Moutte A, Doret M, Hajri T, et al. (2013) Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol* 128: 568–72
- [7]. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, et al. (2012) First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD007102
- [8]. Deng L, Zhang J, Wu T, et al. (2013) Combination chemotherapy for primary treatment of high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD005196
- [9]. Alazzam M, Hancock BW, Tidy J (2008) Role of hysterectomy in managing persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 53: 519–24
- [10]. Doll KM, Soper JT (2013) The role of surgery in the management of

- gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv* 68: 533–42
- [11] Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 2006;108(1):176–187.
- [12] Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia.
- [13] Ghnam A. Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas. Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat; 2006.
- [14] Boufettal H, Coullin P, Mahdaoui S, Noun M, Hermas S, Samouh N. Les môles hydatiformes complètes au Maroc: étude épidémiologique et clinique. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2011;40(5):419–429.
- [15] Dantas PR, Maestá I, Cortés–Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, et al. Influence of hydatidiform mole follow–up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med.* 2012;57(7–8):305–309.
- [16] Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease *The Lancet.* 2010;376(9742):717–729.
- [17] Seckl MJ, Dhillon T, Dancy G, Foskett M, Paradinas FJ, Rees HC, et al. Increased gestational age at evacuation of a complete hydatidiform mole: does it correlate with increased risk of requiring chemotherapy? *J Reprod Med.* 2004;49(7):527–530.
- [18] Marchand F. Über die sogenannten ‘decidualen Geschwülste’Im Anschluss an normale Geburten, Abort, Blasemol, und Extrauterin–Schwangerschaft. *Monatschrts Geburtshilfe Gynaekol.* 1985;1:417–418.
- [19] Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in

- gestational trophoblastic disease: scoring, standardization, and salvage
Gynecol Oncol. 2017;144(1):200–207.
- [20] Mueller UW, Hawes CS, Wright AE, DeBoni E, Jones WR, Firgaira FA, et al.
Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant
women The Lancet. 1990;336(8709):197–200.
- [21] Hextan Y, Ngan S. Gestational trophoblastic diseases Current Obstetrics &
Gynaecology (2003) 13,95–101. 2003.
- [22] Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, Bizjak GI, Fleisch MC, et al.
Gestational trophoblastic disorders: an update in 2015. Geburtshilfe
Frauenheilkd. 2015;75(10):1043–1050.
- [23] Vuong PN, Guillet JL, Houissa-Vuong S, Lhomme C, Proust A, Cristalli B.
Pathologie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Gynécologie
Obstétrique Fertil. 2000;28(12):913–926.
- [24] Atala C, Riedemann R, Biotti M, Ramírez F, Paublo M. Invasive mole with
uterine rupture Rev Chil Obstet Ginecol. 1992;57(5):356–358.
- [25] Makangee A, Nadvi SS, Van Dellen JR. Invasive mole presenting as a spinal
extradural tumor: Case report. Neurosurgery. 1996;38(1):191–193.
- [26] Berkowitz RS, Goldstein DP. Molar pregnancy N Engl J Med.
2009;360(16):1639–1645.
- [27] Davis JR, Surwit EA, Garay JP, Fortier KJ. Sex assignment in gestational
trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 1984;148(6):722–725.
- [28] Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of
inhibin-activin subunits in hydatidiform mole and invasive mole Obstet
Gynecol. 1993;82(3):414–418.
- [29] ISSTD | GTD Book [Internet]. Available from: <http://isstd.org/gtd-book/>

- [30] Hoa PT, Phuong NTN, Quyen P. A clinical trial on diagnostic scoring system of choriocarcinoma and invasive mole in Vietnam. *J Obstet Gynaecol Res.* 1995;21(3):257-262.
- [31] Shanbhogue AK, Lalwani N, Menias CO. Gestational trophoblastic disease. *Radiol Clin.* 2013;51(6):1023-1034.
- [32] Kishkurno S, Ishida A, Takahashi Y, Arai H, Nakajima W, Abe T, et al. A case of neonatal choriocarcinoma. *Am J Perinatol.* 1997;14(02):79-82.
- [33] La Tumeur Trophoblastique Epithélioïde TTE. I. 1. Terminologie. Available from: <https://www.psychanalyse.com/pdf/ANATOMOPATHOLOGIE.pdf>
- [34] Papadopoulos AJ, Foskett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47(6):460-464.
- [35] Chang Y-L, Chang T-C, Hsueh S, Huang K-G, Wang P-N, Liu H-P, et al. Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor—report of 3 cases and analysis of 88 cases *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):216-222.
- [36] Pei H, Riba A, Pejovic T, Johnson T, Baergen RN, Ward D. Comparative genomic hybridization study of placental site trophoblastic tumour: a report of four cases *Mod Pathol.* 2004;17(2):248.
- [37] Hopkins MP, Drescher CW, McQuillan A, Keyser J, Schmidt R. Malignant placental site trophoblastic tumor associated with placental abruption, fetal distress, and elevated CA-125 *Gynecol Oncol.* 1992;47(2):267-271.
- [38] Fukunaga M, Ushigome S. Malignant trophoblastic tumors: immunohistochemical and flow cytometric comparison of choriocarcinoma

- and placental site trophoblastic tumors Hum Pathol. 1993;24(10):1098-1106.
- [39] Dessau R, Rustin GJS, Dent J, Paradinas FJ, Bagshawe KD. Surgery and chemotherapy in the management of placental site tumor. Gynecol Oncol. 1990;39(1):56-59.
- [40] Motoyama T, Ohta T, Ajioka Y, Watanabe Neoplastic and non-neoplastic intermediate trophoblasts: An immunohistochemical and structural study. Pathol Int. 1994;44(1):57-65.
- [41] Shih I, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. Hum Pathol. 1999;30(6):687-694.
- [42] Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities Gynecol Oncol. 2017;144(1):208-214.
- [43] Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, Crum CP, Horowitz NS, Goldstein DP, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center Gynecol Oncol. 2015;137(3):456-461.
- [44] BRACKEN MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 1987;94(12):1123-1135.
- [45] Smith HO, Qualls CR, Prairie BA, Padilla LA, Rayburn WF, Key CR. Trends in gestational choriocarcinoma: a 27-year perspective. Obstet Gynecol. 2003;102(5):978-987.
- [46] Atrash HK, Hogue CJ, Grimes DA. Epidemiology of hydatidiform mole

- during early gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(4):906–909.
- [47] Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales 1973–83. *The Lancet.* 1986;328(8508):673–677.
- [48] Shi YF, Li JQ, Zheng W, Chen XJ, Qiao YH, Hao M, et al. Survey of gestational trophoblastic disease incidence among 3.6 million pregnancies in China. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2005;40(2):76–78.
- [49] Drake RD, Rao GG, McIntire DD, Miller DS, Schorge JO Gestational trophoblastic disease among Hispanic women: a 21–year hospital–based study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):81–86.
- [50] Ben Zineb N, Mourali M, Boussen H. Rapport national présenté au 5ème congrès Magrebin de Gynécologie obstétrique. Casablanca; 2003.
- [51] Cisse CT, Lo N, Moreau JC, Fall–Gaye C, Mendez V, Diadhiou F. Chorioncarcinome au Sénégal: épidémiologie, pronostic et prévention. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2002;30(11):862–869.
- [52] KEITA MMB. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE MOLAIRE AU SERVICE DE GYNECO–OBSTETRIQUE DU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE LA COMMUNE V DU DISTRICT DE BAMAKO. 2003;
- [53] DE GT. Par Mlle SACKO Kadidia Par Mlle SACKO Kadidia. 2007;
- [54] BEN HAZIM O. Les Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles a propos de 118 cas [Internet]. 2012. Available from:
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/681>
- [55] Idir F. Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Thèse Doctorat Médecine, Fès 2012 , N132.

- [56] Assale Haïtam. LES MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES : ÉPIDÉMIOLOGIE, EVOLUTION ET PRISE EN CHARGE. Thèse Doctorat Médecine, Fès ; 2017 , n° 157. 2017.
- [57] Zalel Y, Dgani R. Gestational trophoblastic disease following the evacuation of partial hydatidiform mole: a review of 66 cases Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997;71(1):67–71.
- [58] Matsui H, Kihara M, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Seki K, Sekiya S. Recent changes of the incidence of complete and partial mole in Chiba prefecture. Gynecol Obstet Invest. 2007;63(1):7–10.
- [59] Savage P, Williams J, Wong S–L, Short D, Casalboni S, Catalano K, et al. The demographics of molar pregnancies in England and Wales from 2000–2009. J Reprod Med. 2010;55(7–8):341–5.
- [60] Almasi A, Almassinokiani F, Akbari P. Frequency of molar pregnancies in health care centers of Tehran, Iran. J Reprod Infertil. 2014;15(3):157.
- [61] Nizam K, Haider G, Memon N, Haider A. Gestational trophoblastic disease: experience at Nawabshah Hospital. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2009;21(1):94–7. [62] Salehi S, Eloranta S, Johansson AL, Bergström M, Lambe M. Reporting and incidence trends of hydatidiform mole in Sweden 1973–2004. Acta Oncol. 2011;50(3):367–372.
- [63] 63. Mourali M, Fkih C, Essoussi–Chikhaoui J, Ben HHA, Binous N, Ben ZN, et al. Gestational trophoblastic disease in Tunisia. Tunis Med. 2008;86(7):665– 669.
- [64] Audu BM, Takai IU, Chama CM, Bukar M, Kyari O. Hydatidiform mole as seen in a university teaching hospital: a 10–year review. J Obstet Gynaecol. 2009;29(4):322–325.

- [65] Ngan HY, Chan KK, Tam K-F. Gestational trophoblastic disease Curr Obstet Gynaecol. 2006;16(2):93-99.
- [66] Soper JT, Mutch DG, Schink JC, Obstetricians AC of, Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53 Gynecol Oncol. 2004;93(3):575-585.
- [67] Gerulat AH Maladie trophoblastique gravidique. Dir Clin Société Obstétriciens St Gynécologues Can. 2002;24.
- [68] Ozalp SS, Telli E, Oge T, Tulunay G, Boran N, Turan T, et al Multicenter analysis of gestational trophoblastic neoplasia in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2014;15(8):3625-3628.
- [69] Gham A. Les maladies trophoblastiques gestationnelles à propos de 140 cas Thèse de Médecine de la faculté de médecine de Rabat; 2006.
- [70] Bennani B LES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (à propos de 62 cas). Thèse Doctorat Médecine, Fès ; n° 217 , 2016. 2016.
- [71] Cheung AN, Zhang HJ, Xue WC, Siu MK. Pathogenesis of choriocarcinoma: clinical, genetic and stem cell perspectives. 2009;
- [72] Jain P, Cietak KA. Post-term choriocarcinoma with unusually low β -hCG. J Obstet Gynaecol. 2008;28(6):661-662.
- [73] Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, Ghaffari C, Zouaoui B, Sfar E, et al. Imagerie des maladies trophoblastiques gestationnelles. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2008;37(6):559-567.
- [74] Korbel' M, Šufliarsky J, Danihel L, Vojtaššák J, Nižňanská Z. Results of gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the years from 1993 to 2012 Ceska Gynekol. 2016;81(1):6-13.
- [75] Boutayeb Y, Ederdoui M, Setouani A ; Influence sur la maladie

- trophoblastique, *J Gynecol. Obstet. Biol. Reprot*, 1982 ; 11, pages 78–80.
- [76] Dawalibi J, Dufour P, Gaubert P, Occeli B, Block S, Lesoin A, et al. Choriocarcinome métastatique du post-partum. A propos d'un cas: Revue de littérature. *Rev Fr Gynécologie Obstétrique*. 1997;92(3):191–198.
- [77] Baltazar JC. Epidemiological features of choriocarcinoma. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):523.
- [78] Buckley JD, Henderson BE, Morrow CP, Hammond CB, Kohorn EI, Austin DF. Case-control study of gestational choriocarcinoma. *Cancer Res*. 1988;48(4):1004–1010.
- [79] Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol*. 2003;4(11):670–678.
- [80] Gormley M, Ona K, Kapidzic M, Garrido-Gomez T, Zdravkovic T, Fisher SJ. Preeclampsia: novel insights from global RNA profiling of trophoblast subpopulations. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;
- [81] Guijarro de AM, Torán RC, Navea AC, Merino VM. Hyperthyroidism due to invasive gestational trophoblastic disease. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(8):382–383.
- [82] Yoshimura M, Nishikawa M, Yoshikawa N, Horimoto M, Toyoda N, Sawaragi I, et al. Mechanism of thyroid stimulation by human chorionic gonadotropin in sera of normal pregnant women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;124(2):173–178.
- [83] Kokuho T, Kuji T, Yasuda G, Umemura S. Thyroid Storm-induced Multiple Organ Failure Relieved Quickly by Plasma Exchange Therapy *Ther Apher*

- Dial. 2004;8(4):347-349.
- [84] Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J, et al. Oral contraceptive use and risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7):635-640.
- [85] Strohl AE, Lurain JR Clinical Epidemiology of Gestational Trophoblastic Disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2014;3(1):40-43.
- [86] Sebire NJ, Foskett M, Fisher RA, Rees H, Seckl M, Newlands E. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2002;109(1):99-102.
- [87] Coullin P. Des andro-et parthénogénotes humains (môles hydatiformes et tératomes ovariens) au cancer Gynécologie Obstétrique Fertil. 2005;33(7):469-482.
- [88] Parazzini F, Vecchia C, Pampallona S. Parental age and risk of complete and partial hydatidiform mole. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1986;93(4):582-585.
- [89] Jacobs PA, Hunt PA, Matsuura JS, Wilson CC, Szulman AE Complete and Partial Hydatidiform Mole in Hawaii: Cytogenetics, Morphology and Epidemiology. *Obstet Gynecol Surv.* 1983;38(2):106-107.
- [90] Martin BH, Kim JH. Changes in gestational trophoblastic tumors over four decades. A Korean experience. *J Reprod Med.* 1998;43(1):60-68.
- [91] Clark LH, Staley SA, Barber EL, Wysham WZ, Kim KH, Soper JT. The effect of distance traveled on disease outcomes in gestational trophoblastic neoplasia *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):217-e1.
- [92] Mohammadjafari R, Abedi P, Najafabady MT. The Gestational

- Trophoblastic Diseases: A Ten Year Retrospective Study. *Int J Fertil Steril.* 2010;4(1).
- [93] The VIII th world Congress on gestational trophoblastic diseases. Nov 3–6 1996,Seoul,Korea *International journal of gynecology & obstetrics* 60 suppl.no.1(1998)S129– S136.
- [94] Hertig AT Tumors of the female sex organs. Part 1. Hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Atla Tumor Pathol.* 1956;Section-IX.
- [95] Lurain JR, Brewer JI, Torok EE, Halpern B Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(5):591–595.
- [96] Stone M, Dent J, Kardana A, Bagshawe KD Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatidiform mole *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1976;83(12):913–916.
- [97] Costa HL, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia—a systematic review *Gynecol Oncol.* 2006;100(3):579–585.
- [98] Yuen BH, Burch P Relationship of oral contraceptives and the intrauterine contraceptive devices to the regression of concentrations of the beta subunit of human chorionic gonadotropin and invasive complications after molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(2):214–217.
- [99] Slim R, Fallahian M, Rivière J–B, Zali MR Evidence of a genetic heterogeneity of familial hydatidiform moles. *Placenta.* 2005;26(1):5–9.
- [100] Deveault C, Qian JH, Chebaro W, Ao A, Gilbert L, Mehio A, et al. NLRP7 mutations in women with diploid androgenetic and triploid moles: a proposed mechanism for mole formation *Hum Mol Genet.* 2008;18(5):888–

897.

- [101] Fisher RA, Lavery SA, Carby A, Abu-Hayyeh S, Swingler R, Sebire NJ, et al. What a difference an egg makes. *The Lancet*. 2011;378(9807):1974.
- [102] Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M, et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):S109–S116.
- [103] Ober WB, Edgcomb JH, Price EB. The Pathology of Choriocarcinoma. *Ann N Y Acad Sci*. 1971 Jan 1;172(10):299–426.
- [104] B. W. HANCOCK, M. J. SECKL, and, R. S. BERKOWITZ *GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE 4th EDITION* (2015). 2015.
- [105] Parker VL, Tidy JA Current management of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2017;
- [106] Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(6):837–847.
- [107] DISORDERS OF PREGNANCY: a student exhibition.
http://www.digitalpathology.uct.ac.za/topics/pregnancy_disorders/gestational_a.htm
- [108] Taboo ZAA prospective study of gestational trophoblastic disease in Al-Mosul City. *Iraqi Postgrad Med J*. 2013;12:268–276.
- [109] Rafanan LF, Greenberg H, Rondeau NU, Mulla ZD, Boman DA. Primary choriocarcinoma in postmenopausal women: Two case reports and review of th Texas Cancer Registry. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;22:69.

- [110] Bracken MB, Brinton LA, Hayashi K. Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Epidemiol Rev.* 1984;6:52.
- [111] Oranratanaphan S, Wongwathanavikrom R, Lertkhachonsuk R. Correlation levels of serum placental growth factor and human chorionic gonadotropin in gestational trophoblastic disease patients. *J Reprod Med.* 2011;56(7-8):333-338.
- [112] Cohn DE, Herzog TJ. Gestational trophoblastic diseases: new standards for therapy. *Curr Opin Oncol.* 2000;12(5):492-496.
- [113] Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, Carr C, Grisham RN, Makker V, et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):58-62.
- [114] Bjørge T, Abeler VM, Sundfør K, Tropé CG, Kaern J. Gestational Trophoblastic Tumors in Norway, 1968-1997: Patient Characteristics, Treatment, and Prognosis *Gynecol Oncol.* 2002;87(1):71-76.
- [115] Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med.* 1998;43(1):81-86.
- [116] Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C, et al. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol.* 2013;24(suppl_6):vi39-vi50.
- [117] Hyun K, Jeon HW, Kim KS, Choi KB, Park JK, Park HJ, et al Bullae-forming pulmonary metastasis from choriocarcinoma presenting as pneumothorax. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;48(6):435.
- [118] Keser SH, Kokten SC, Cakir C, Senu S, Buyukbayrak EE, Karadayi N

- Epithelioid trophoblastic tumor. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54(5):621–624.
- [119] CNGOF. MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (Môles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles) DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE [Internet]. Pr Daniel Raudrant; 2010. Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/100611_maladies_trophoblastiques.pdf
- [120] Assitan COULIBALY. PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES AU MALI :: EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE-- ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU DU POINT G. Thèse Doctorat Médecine, MALI. 2013. 2013.
- [121] Ben-Arie A, Deutsch H, Volach V, Peer G, Husar M, Lavie O, et al. Reduction of postmolar gestational trophoblastic neoplasia by early diagnosis and treatment J Reprod Med. 2009;54(3):151–154.
- [122] Soper JT, Clarke-pearson D, Hammond CB. Metastatic gestational trophoblastic disease: prognostic factors in previously untreated patients Obstet Gynecol. 1988;71(3):338–343.
- [123] Soper JT. Staging and evaluation of gestational trophoblastic disease. Clin Obstet Gynecol. 2003;46(3):570–578.
- [124] Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment Int J Gynecol Cancer. 2001;11(1):73–77.
- [125] Diver E, May T, Vargas R, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R Changes in clinical presentation of postterm choriocarcinoma at the New England Trophoblastic Disease Center in recent year Gynecol Oncol.

- 2013;130(3):483–486.
- [126] Denny LA, Dehaeck K, Nevin J, Soeters R, VAN AL W, Megevand E, et al. Placental site trophoblastic tumor: three case reports and literature review. *Gynecol Oncol.* 1995;59(2):300–303.
- [127] Newlands E. Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumors in the UK *Gestation Trophobl Dis.* 1997
- [128] Chelli D, Dimassi K, Bouaziz M, Ghaffari C, Zouaoui B, Sfar E, et al. Imaging of gestational trophoblastic disease. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2008;37(6):559–567.
- [129] Jauniaux E. Ultrasound diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(5):367–377.
- [130] Semer DA1, Macfee MS. Gestational trophoblastic disease: epidemiology. *Semin Oncol.* 1995 Apr;22(2):109–12.
- [131] Agarwal R, Strickland S, McNeish IA, Patel DC, Foskett M, Boulton JE, et al. Doppler ultrasonography of the uterine artery and the response to chemotherapy in patients with gestational trophoblastic tumors *Clin Cancer Res.* 2002;8(5):1142–1147.
- [132] Nair K, Al-Khawari H. Invasive mole of the uterus—a rare case diagnosed by ultrasound: a case report. *Med Ultrason.* 2014;16(2):175.
- [133] Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations *The Lancet.* 2000;355(9205):712–715.
- [134] Wagner BJ, Woodward PJ, Dickey GE. From the archives of the AFIP. Gestational trophoblastic disease: radiologic–pathologic correlation

- Radiographics. 1996;16(1):131-148.
- [135] Allias F, Bolze P-A, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M. Les maladies trophoblastiques gestationnelles. In: Annales de Pathologie. Elsevier; 2014. p. 434-447.
- [136] Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus. An exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor Cancer. 1976;38(3):1214-1226.
- [137] Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. LWW; 1981.
- [138] Shih I-M, Kurman RJ Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma Am J Surg Pathol. 1998;22(11):1393-1403.
- [139] Shih I-M, Kurman RJ. P63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations Am J Surg Pathol. 2004;28(9):1177-1183.
- [140] Shih I-M, Nesbit M, Herlyn M, Kurman RJ. A new Mel-CAM (CD146)-specific monoclonal antibody, MN-4, on paraffin-embedded tissue. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 1998;11(11):1098-1106.
- [141] Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih I-M. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. Am J Surg Pathol. 2002;26(7):914-920
- [142] Mao T-L, Kurman RJ, Huang C-C, Lin M-C, Shih I-M.

- Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1726–1732.
- [143] Mao T–L, Kurman RJ, Jeng Y–M, Huang W, Shih I–M. HSD3B1 as a novel trophoblast–associated marker that assists in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):236–242.
- [144] Kalhor N, Ramirez PT, Deavers MT, Malpica A, Silva EG. Immunohistochemical studies of trophoblastic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(4):633–638.
- [145] Chew I, Post MD, Carinelli SG, Campbell S, Di Y, Soslow RA, et al. P16 expression in squamous and trophoblastic lesions of the upper female genital tract. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(6):513–522.
- [146] Nevin J, Silcocks P, Hancock B, Coleman R, Nakielny R, Lorigan P. Guidelines for the stratification of patients recruited to trials of therapy for low–risk gestational trophoblastic tumor *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):92–96.
- [147] FIGO and IGCS ; 2006 ; Staging classifications and Clinical practice guidelinesfor gynaecology cancers ; pages:23.
- [148] Hendin AS. Gestational trophoblastic tumors metastatic to the lung. Radiologic— clinical correlations. *Cancer.* 1984;53(1):58–61.
- [149] Mutch DG, Soper JT, Baker ME, Bandy LC, Cox EB, Clarke–pearson DL, et al. Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 1986;68(3):348–352.

- [150] DELCOMINETTE S, TIMMERMANS M, DELBECQUE K, DELVENNE P, MARBAIX E, NOEL J-C, et al. Registre belge et centres de référence pour les maladies trophoblastiques gestationnelles. *Rev Médicale Liège*. 2015;70(11):550-556.
- [151] Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med*. 1996;335(23):1740-1748.
- [152] Kohorn EI, Goldstein DP, Hancock BW, Kim SJ, Lurain JR, Newlands E, et al. Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organization for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and the International Gynecologic Cancer Society. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10(1):84-88.
- [153] Regis C, Taieb S, Lesoin A, Baranzelli M-C, Blehaut T, Leblanc E. Présentation inhabituelle d'un choriocarcinome gestationnel. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2006;34(9):716-719.
- [154] Lurain JR, Casanova LA, Miller DS, Rademaker AW. Prognostic factors in gestational trophoblastic tumors: a proposed new scoring system based on multivariate analysis *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):611-616.
- [155] Ross GT, Goldstein DP, Hertz R, Lipsett MB, Odell WD. SEQUENTIAL USE OF METHOTREXATE AND ACTINOMYCIN D IN THE TREATMENT OF METASTATIC CHORIOCARCINOMA AND RELATED TROPHOBLASTIC DISEASES IN WOMEN. *Obstet Gynecol Surv*. 1966;21(2):187-190.
- [156] Osborne R, Gerulath A. What is the best regimen for low-risk gestational

- trophoblastic neoplasia? A review. *J Reprod Med.* 2004;49(8):602–616.
- [157] Matsui H, Iitsuka Y, Seki K, Sekiya S Comparison of chemotherapies with methotrexate, VP-16 and actinomycin-D in low-risk gestational trophoblastic disease *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46(1):5–8.
- [158] Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease: an update. *Cancer.* 1986;58(1):14–17.
- [159] Hammond CB, Hertz R, Ross GT, Lipsett MB, Odell WD. Primary chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;98(1):71–78.
- [160] Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, Holden L, Bagshawe KD, Hiscox JG, et al. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2769–2773.
- [161] Smith EB, Weed JC, Tyrey L, Hammond CB Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: results of methotrexate alone versus methotrexate–folinic acid *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(1):88–92.
- [162] Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten years' experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease *Gynecol Oncol.* 1986;23(1):111–118.
- [163] Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twigg LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 1988;72(3):413–418.
- [164] Schorge JO, Lea JS, Farrar DF, King MR, Coleman RL, Miller DS. Management of low-risk gestational trophoblastic neoplasia in indigent

- women. *J Reprod Med.* 2003;48(10):780–784.
- [165] Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS. Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience *J Reprod Med.* 2002;47(5):355–362.
- [166] Chan KK, Huang Y, Tam KF, Tse KY, Ngan HY. Single-dose methotrexate regimen in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1282–1286.
- [167] McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, Foskett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1838–1844.
- [168] Maestá I, Nitecki R, Horowitz NS, Goldstein DP, Moreira M de FS, Elias KM, et al Effectiveness and toxicity of first-line methotrexate chemotherapy in low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia: The New England Trophoblastic Disease Center experience. *Gynecol Oncol.* 2017;
- [169] Eichholtz H, Trott KR. Effect of methotrexate concentration and exposure time on mammalian cell survival in vitro *Br J Cancer.* 1980;41(2):277–284.
- [170] Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report *J Reprod Med.* 2002;47(6):445–450.
- [171] Seckl MJ, Fisher RA, Salerno G, Rees H, Paradinas FJ, Foskett M, et al Choriocarcinoma and partial hydatidiform moles. *The Lancet.* 2000;356(9223):36–39.

- [172] Chapman–Davis E, Hoekstra AV, Rademaker AW, Schink JC, Lurain JR. Treatment of nonmetastatic and metastatic low–risk gestational trophoblastic neoplasia: factors associated with resistance to single–agent methotrexate chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):572–575.
- [173] Petrilli ES, Twiggs LB, Curry SL, Sikic B, Hatch K, Schlaerth JB, et al. Single–dose actinomycin–D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 1986;23(2):244.
- [174] Twiggs LB Pulse actinomycin D scheduling in nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: cost–effective chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 1983;16(2):190–195.
- [175] Lurain JR. Advances in management of high–risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47(6):451–459.
- [176] Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CT, Han KT, Lee JM, et al. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high–risk GTT—25 years experiences of KRI–TRD. *Int J Gynecol Obstet.* 1998;60(S1).
- [177] GOG. GOG242: phase II study for low risk nonmetastatic GTN with upfront repeat D&C. showed decrease in need for chemotherapy by about 36%. 2010.
- [178] Even C, Pautier P, Duvillard P, Floquet A, Kerbrat P, Troalen F, et al. Actinomycin D, cisplatin, and etoposide regimen is associated with almost universal cure in patients with high–risk gestational trophoblastic neoplasia *Eur J Cancer.* 2014;50(12):2082–2089.
- [179] 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.* 2012;31(2):280-286.
- [180] Ngu S-F, Chan KK Management of chemoresistant and quiescent gestational trophoblastic disease. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2014;3(1):84-90.
- [181] Newlands ES The management of recurrent and drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia (GTN) *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(6):905-923.
- [182] Powles T, Savage PM, Stebbing J, Short D, Young A, Bower M, et al. A comparison of patients with relapsed and chemo-refractory gestational trophoblastic neoplasia *Br J Cancer.* 2007;96(5):732-737.
- [183] Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, Seckl MJ, Rustin GJS. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors *J Clin Oncol.* 2000;18(4):854-854.
- [184] Essel KG, Bruegl A, Gershenson DM, Ramondetta LM, Naumann RW, Brown J Salvage chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: Utility or futility? *Gynecol Oncol.* 2017;
- [185] Wang J, Short D, Sebire NJ, Lindsay I, Newlands ES, Schmid P, et al Salvage chemotherapy of relapsed or high-risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) with paclitaxel/cisplatin alternating with paclitaxel/etoposide (TP/TE). *Ann Oncol.* 2008;19(9):1578-1583.
- [186] Lurain JR, Schink JC. Importance of salvage therapy in the management

- of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):219-24.
- [187] Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. Recurrent gestational trophoblastic tumor: management and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):587-590.
- [188] Lurain JR, Nejad B. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):618-623.
- [189] Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):423-429.
- [190] Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol.* 2005;99(1):3-5.
- [191] Brewer JI, Smith RT, Pratt GB. Choriocarcinoma: absolute 5 year survival rates of 122 patients treated by hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;85(7):841-843.
- [192] Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *The Lancet.* 2009;374(9683):48-55.
- [193] Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Wells M, Coleman R, Hancock B. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):603-607.
- [194] Doll KM, Soper JT. The role of surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(7):533-542.

- [195] Newlands ES, Holden L, Seckl MJ, McNeish I, Strickland S, Rustin GJ. Management of brain metastases in patients with high-risk gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med.* 2002;47(6):465-471.
- [196] Doumplis D, Al-Khatib K, Sieunarine K, Lindsay I, Seckl M, Bridges J, et al. A review of the management by hysterectomy of 25 cases of gestational trophoblastic tumours from March 1993 to January 2006. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114(9):1168-1171.
- [197] Clark RM, Nevadunsky NS, Ghosh S, Goldstein DP, Berkowitz RS. The evolving role of hysterectomy in gestational trophoblastic neoplasia at the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med.* 2010;55(5-6):194-198.
- [198] Cagayan MS, Magallanes MS. The role of adjuvant surgery in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2008;53(7):513-518.
- [199] Ghaemmaghami F, Ashrafgangoeei T, Gillani MM, Mosavi A, Behtash N. Major surgeries performed for gestational trophoblastic neoplasms in a teaching hospital in Tehran, Iran. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(2):97-102.
- [200] El-Lamie IK, Shehata NA, Abou-Loz SK, Ei-Lamie KI. Experience of the Gynecologic Oncology Unit at Ain Shams University in the treatment of gestational trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10(6):488-496.
- [201] Fueleop V, Szigetvari I, Szepesi J, Vegh G, Zsirai L, Berkowitz RS. The Role of Surgery in the Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia The Hungarian Experience *J Reprod Med.* 2016;61(5-6):197-204
- [202] Hammond CB, Weed JC, Currie JL. The role of operation in the current

- therapy of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136(7):844–856.
- [203] Barber EL, Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Clin Gynecol Oncol E-Book.* 2017;163.
- [204] Suzuka K, Matsui H, Iitsuka Y, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Adjuvant Hysterectomy in Low-Risk Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol.* 2001;97(3):431–434.
- [205] Pisal N, North C, Tidy J, Hancock B. Role of hysterectomy in management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2002;87(2):190–192.
- [206] Soper JT. Surgical therapy for gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1994;39(3):168–174.
- [207] Lurain JR, Singh DK, Schink JC. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med-Chic-.* 2006;51(10):773.
- [208] Eysbouts YK, Massuger L, IntHout J, Lok CAR, Sweep F, Ottevanger PB. The added value of hysterectomy in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2017;145(3):536–542.
- [209] Tomoda Y, Arii Y, Kaseki S, Asai Y, Gotoh S, Suzuki T, et al. Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. *Cancer.* 1980;46(12):2723–2730.
- [210] Savage P, Kelpandides I, Tuthill M, Short D, Seckl MJ. Brain metastases in gestational trophoblast neoplasia: an update on incidence, management and outcome. *Gynecol Oncol.* 2015;137(1):73–76.
- [211] Rustin GJ, Newlands ES, Begent RH, Dent J, Bagshawe KD. Weekly

- alternating etoposide, methotrexate, and actinomycin/vincristine and cyclophosphamide chemotherapy for the treatment of CNS metastases of choriocarcinoma. *J Clin Oncol.* 1989;7(7):900–903.
- [212] Ishizuka T, Tomoda Y, Kaseki S, Goto S, Hara T, Kobayashi T. Intracranial metastasis of choriocarcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1983;52(10):1896–1903.
- [213] Method MW, Hirschfield M, Averette HE. Angiographic-guided embolization of metastatic invasive mole. *Gynecol Oncol.* 1996;61(3):442–445.
- [214] Chattopadhyay SK, Roy BD, Edrees YB Surgical control of obstetric hemorrhage: hypogastric artery ligation or hysterectomy? *Int J Gynecol Obstet.* 1990;32(4):345–351.
- [215] Paraskevaides E, Noelke L, Afrasiabi M. Internal iliac artery ligation (IIAL) in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;52(1):73–75.
- [216] Hongsakul K, Songjamrat A, Rookkapan S. Transarterial embolization for the treatment of massive bleeding in gynecologic and obstetric emergencies: a single center experience. *Emerg Radiol.* 2014;21(4):333–339.
- [217] Salazar GM, Petrozza JC, Walker TG. Transcatheter endovascular techniques for management of obstetrical and gynecologic emergencies. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2009;12(2):139–147.
- [218] Inoue S, Masuyama H, Hiramatsu Y. Efficacy of transarterial embolisation in the management of post-partum haemorrhage and its impact on subsequent pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(6):541–545.

- [219] Maleux G, Timmerman D, Heye S, Wilms G. Acquired uterine vascular malformations: radiological and clinical outcome after transcatheter embolotherapy. *Eur Radiol.* 2006;16(2):299–306.
- [220] Wang Z, Li X, Pan J, Chen J, Shi H, Zhang X, et al. Bleeding from gestational trophoblastic neoplasia: embolotherapy efficacy and tumour response to chemotherapy. *Clin Radiol.* 2017;72(11):992–e7.
- [221] Carlini L, Villa A, Busci L, Trezzi G, Agazzi R, Frigerio L. Selective uterine artery embolization: a new therapeutic approach in a patient with low-risk gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):314–315.
- [222] Sebire NJ, Seckl MJ. Gestational trophoblastic disease: current management of hydatidiform mole. *Bmj.* 2008;337:a1193.
- [223] Cole LA. hCG, its free subunits and its metabolites. Roles in pregnancy and trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998;43(1):3–10.
- [224] Hertz R. Spontaneous regression in choriocarcinoma and related gestational trophoblastic neoplasms *Natl Cancer Inst Monogr.* 1976;44:59–60.
- [225] Basso Ricci S, CERCHIARI UGO. Spontaneous regression of malignant tumors: Importance of the immune system and other factors. *Oncol Lett.* 2010;1(6):941–946.
- [226] Sala FG, Del Moral P-M, Pizzato N, Legrand-Abravanel F, Le Bouteiller P, Lenfant F. The HLA-G* 0105N null allele induces cell surface expression of HLA-E molecule and promotes CD94/NKG2A-mediated recognition in JAR choriocarcinoma cell line. *Immunogenetics.* 2004;56(9):617–624.

- [227] Niimi K, Yamamoto E, Nishino K, Fujiwara S, Ino K, Kikkawa F. Spontaneous regression of gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;21:98.
- [228] 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 100 000 IU l⁻¹. *Br J Cancer.* 2010;102(5):810-814.
- [229] Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Guastalla JP, Trillet-Lenoir V, Mathian B. Les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques: conduite à tenir pratique. *Mises À Jour En Gynécologie Obstétrique.* 2003;53-99.
- [230] RMTQ Disponible: <http://www.rmtq.ca/rmtq/>
- [231] Ngan HYS, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucoli GC, Pecorelli S, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;83:175-177.
- [232] Bolze P-A, Riedl C, Massardier J, Lotz J-P, You B, Schott A-M, et al. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of \geq 13. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):390-e1.
- [233] Kohorn EI. Worldwide survey of the results of treating gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2014;59(3-4):145-153.
- [234] Rustin GJ, Rustin F, Dent J, Booth M, Salt S, Bagshawe KD. No increase in second tumors after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumors. *N Engl J Med.* 1983;308(9):473-476.
- [235] Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following

complete or partial hydatidiform molar pregnancy. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2003;110(1):22-26.

[237] Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. In: Seminars in oncology. 2000. p. 678-685