

## ***Mémoire de fin d'études***

MS0172021

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*  
*Option « GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE »*

***Intitulé***

# ***PRISE EN CHARGE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES A PROPOS DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE***

***Présenté par :***

**Docteur Zineb ZGHARI**

***Sous la direction du :***

**Professeur Aicha KHARBACH**

**Année 2021**

# SOMMAIRE

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| INTRODUCTION GENERAL .....                                     | 1                                  |
| <b>CHAPITRE 1</b> .....  | <b>3</b>                           |
| I. RAPPEL SUE LA MORPHOLOGIE, LA BIOLOGIE DU TROPHOBLASTE .... | 4                                  |
| 1.Embryologie .....  | 4                                  |
| 2.Biologie.....  | 7                                  |
| II.CARACTERISTIQUES CYTOGENETIQUES .....                       | 8                                  |
| III.ANATOMOPATHOLOGIE .....                                    | 9                                  |
| □La môle invasive .....  | 9                                  |
| □Le choriocarcinome.....                                       | 9                                  |
| □Le carcinome du site placentaire.....                         | 10                                 |
| IV.PATHOGENIE.....   | 15                                 |
| 1Etiologie de la môle : phénomène d’empreinte parentale :..... | 15                                 |
| 2.Evolution vers les TTG: .....                                | 15                                 |
| a)Facteurs génétiques : .....                                  | 16                                 |
| b)Facteurs immunologiques : .....                              | 17                                 |
| <b>CHAPITRE 2</b> .....  | <b>18</b>                          |
| I.OBSERVATIONS .....   | 19                                 |
| II.DISCUSSION .....  | 24                                 |
| 1.Epidemiologie : .....  | 24                                 |
| 1.1.Fréquence et pronostic.....                                | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| 1.2.Facteurs de risques : .....                                | 25                                 |
| 1.3.Diagnostic positif : .....                                 | 27                                 |

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| 2. Bilan d'extension :.....   | 28                                 |
| 3. Classification et score pronostique.....                             | 29                                 |
| 4. Traitement .....   | 31                                 |
| 4.1. Môle hydatiforme.....  | 32                                 |
| 4.2. TTG de bon pronostic (< 7).....                                    | 32                                 |
| 4.3. TTG à haut risque.....   | 33                                 |
| 4.4. Cas particulier de la maladie du site d'insertion placentaire..... | 34                                 |
| 4.5. Place de la chirurgie et de la radiothérapie :.....                | 34                                 |
| 5.. Surveillance.....   | 35                                 |
| <b>CONCLUSION</b> .....   | 37                                 |
| <b>RESUME</b> .....   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| <b>BIOBLOGRAPHIE</b> .....  | 43                                 |



# ***Introduction général***

Les maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) regroupent plusieurs entités bénignes : môle hydatiformes et malignes : les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG), englobant la môle invasive, le choriocarcinome, la maladie du site d'insertion placentaire la Tumeur Trophoblastique Epithélioïde (TTE). Actuellement la morbidité et la mortalité nettement amélioré grâce au recours de la chimiothérapie ainsi (18,19).

Le risque majeur et surtout lié à l'évolution, vers les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) qui ont un fort potentiel métastatique Actuellement la chimiothérapie a permis d'éviter les complications lié à la chirurgie radicale : hystérectomie, tout en préservant la fertilité.

Le choix thérapeutique est en fonction des facteurs pronostiques.

Le but de ce travail est de constituer un outil pratique de diagnostic et de prise en charge permettant de mieux connaître la maladie.

Nous illustrerons notre propos par deux observations de notre établissement ouvrant la discussion quant aux options chirurgicales retenues.



# ***Chapitre 1***

# **I. RAPPEL SUR LA MORPHOLOGIE, LA BIOLOGIE DU TROPHOBLASTE**

## **1. Embryologie**

Le trophoblaste résulte de la couche externe de la masse ovulaire.

### **Le trophoblastique vilieux**

Les villosités et les bourgeons trophoblastiques de croissance sont tapissés par le trophoblaste vilieux qui contient une assise proliférative, le cytotrophoblaste reposant sur une membrane basale et une assise fonctionnelle, le syncytiotrophoblaste en contact avec le sang de la mère. Le syncytiotrophoblaste est un plasmode polynucléé dont le porteurs est tapissé de microvillosités (fig 1). Le cytotrophoblaste se raréfie à partir du cinquième mois d'une grossesse normale, à l'exception de quelques éléments persistent jusqu'au terme. En même temps la couche syncytiotrophoblastique s'amincit, pour devenir un liseré périvilleux. À partir du 8<sup>ème</sup> mois, la diminution du volume des villosités entraîne un raccourcissement de ce liseré, à l'origine des amas nucléaires cytotrophoblastiques.

### ❖ Le trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire

Les vestiges des villosités crampons donne naissance au trophoblaste extravilleux du site d'implantation placentaire. Il comporte un ou deux noyau vésiculeux (fig 2).

### ❖ Le trophoblaste extravilleux des membranes libres

Il recouvre le versant externe des membranes choriales au contact de la caduque et en dehors de la plaque basale. Il contient deux types de cellules mononucléées dont le cytoplasme est contient ou non de vacuoles (4).

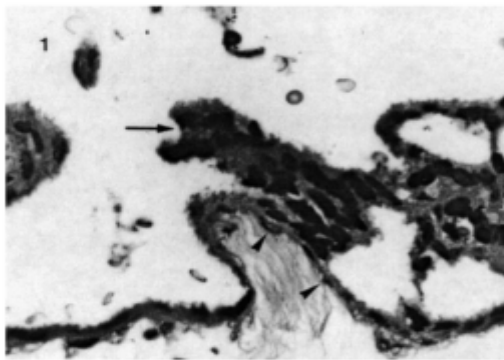


Figure 1. Cellule cytotrophoblastique, (têtes de flèche) et cellule syncytiotrophoblastique (flèche) du trophoblaste villositaire. HES  $\times 180$ .

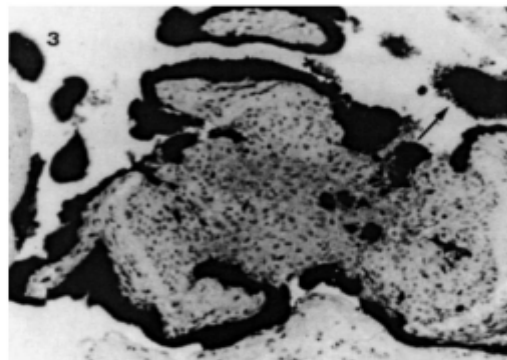
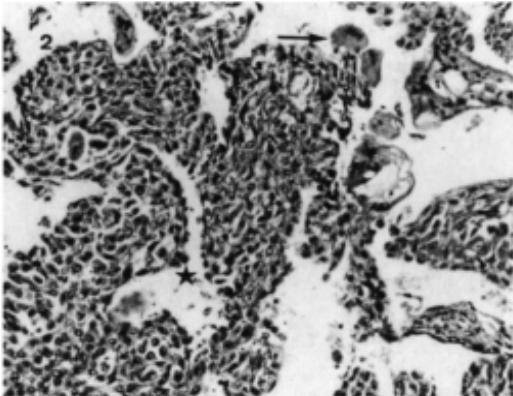
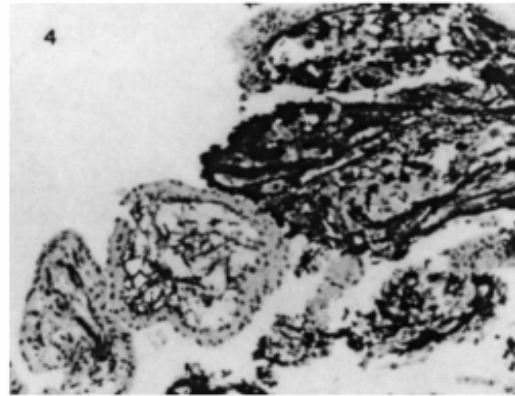


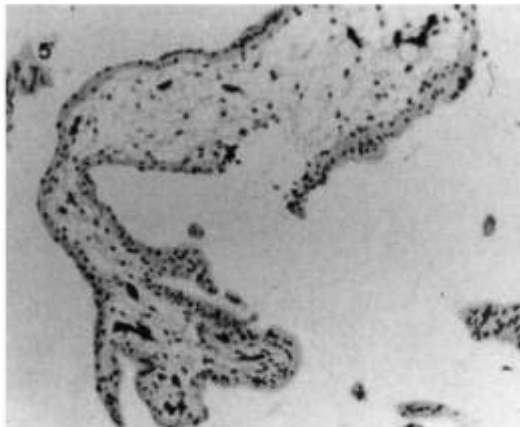
Figure 3. Immunohistochimie (PAP). Marquage des cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) par l'anticorps anti- $\beta$ -hCG (figure 3- $\times 180$ ), des cellules conjonctives par la vimentine (figure 4- $\times 120$ ), de l'endothélium vasculaire par l'anticorps anti-facteur VIII (figure 5- $\times 120$ ) et des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses l'anticorps anti-lactogène placentaire humaine (figure 6- $\times 180$ ).



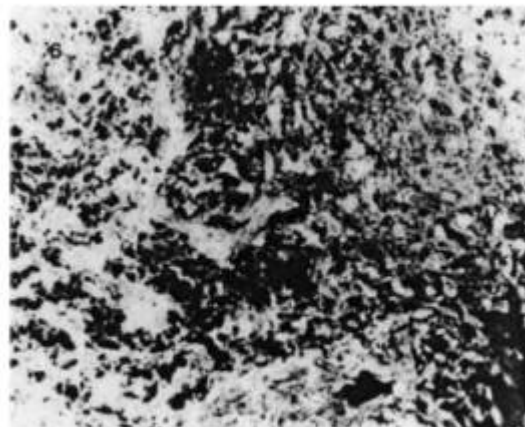
**Figure 2.** Cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses (étoile) ; (flèche) : cellule syncytiotrophoblastique du trophoblaste villositaire. HES  $\times 75$ .



**Figure 4.** Immunohistochimie (PAP). Marquage des cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) par l'anticorps anti- $\beta$ -hCG (figure 3- $\times 180$ ), des cellules conjonctives par la vimentine (figure 4- $\times 120$ ), de l'endothélium vasculaire par l'anticorps anti-facteur VIII (figure 5- $\times 120$ ) et des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses l'anticorps anti-lactogène placentaire humaine (figure 6- $\times 180$ ).



**Figure 5.** Immunohistochimie (PAP). Marquage des cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) par l'anticorps anti- $\beta$ -hCG (figure 3- $\times 180$ ), des cellules conjonctives par la vimentine (figure 4- $\times 120$ ), de l'endothélium vasculaire par l'anticorps anti-facteur VIII (figure 5- $\times 120$ ) et des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses l'anticorps anti-lactogène placentaire humaine (figure 6- $\times 180$ ).



**Figure 6.** Immunohistochimie (PAP). Marquage des cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) par l'anticorps anti- $\beta$ -hCG (figure 3- $\times 180$ ), des cellules conjonctives par la vimentine (figure 4- $\times 120$ ), de l'endothélium vasculaire par l'anticorps anti-facteur VIII (figure 5- $\times 120$ ) et des cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses l'anticorps anti-lactogène placentaire humaine (figure 6- $\times 180$ ).

## **2. Biologie**

Le trophoblaste sécrète la fraction libre de l'hormone gonadotrophine chorionique, l'hormone lactogène placentaire, des hormones stéroïdiennes des glycoprotéines spécifiques de la grossesse, divers facteurs de croissance, des substances oncogènes (5 ; 6). Les interactions du trophoblaste et de la paroi utérine sont assurés par l'intermédiaire de ces derniers.

Le syncytiotrophoblaste sécrète de nombreuses hormones polypeptidiques. Ce sont essentiellement l'hCG, l'hPL ou hCS et minime quantité de la GH placentaire.

L'hCG est une hormone formée de deux sous-unités et fortement glycosylées.

L'hCG intervient dans la différenciation du trophoblaste ainsi que dans la stéroïdogenèse.

La production d'hCG, plus intense au 1er trimestre ; sous contrôle de l'AMP cyclique et les ligands des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes ainsi que les PPARc. L'hCG agit aussi sur les gonades fœtales. (7)

Le placenta libère dans le compartiment maternel des quantités élevées d'hCS ou hPL et 100 fois moins élevé dans le compartiment fœtal. L'augmentation de la sécrétion d'hPL au cours de la grossesse suit l'évolution de la masse placentaire et plus particulièrement celle du syncytiotrophoblaste, lieu de sa synthèse .Cependant, son rôle physiologique est méconnu. Le maintien d'un apport glucosé fœtal lors d'un jeûne maternel prolongé est assuré par son rôle métabolique. (7)

## **II. CARACTERISTIQUES CYTOGENETIQUES**

Génétique polymorphe (8). sa filière paternelle est établie grâce au diploïde d'origine biparentale et l'hétéroplôidie aux carcinomes sans stigmates particuliers (9).

Le carcinome trophoblastique diploïde n'est pas systématiquement précédé d'une grossesse diploïde (9).

Choriocarcinomes comportent un taux d'ADN aneuploïde, et un taux polyploïde (10).

### **III. ANATOMOPATHOLOGIE**

#### **❖ La môle invasive**

Macroscopiquement la môle infiltrante se présente comme une masse hémorragique adhérente à la paroi utérine (figs 13 et 14). la masse tumorale renferme des vésicules môlaires infiltrant le myomètre microscopiquement, (fig 15). La règle est la prolifération des vésicules trophoblastique. Certaines peuvent pénétrer dans le plexus veineux utérin. La preuve histologique du môle invasive ne peut se faire que sur la pièce opératoire d'hystérectomie.

Grace aux anti- corps Ki67, des anticorps anti-fraction à bA et bB inhibine-activine des critères immunomorphologiques a été établi par quelques auteurs permettant de caractériser la môle invasive (11,12)

L'expression de l'hormone lactogène placentaire et de la glycoprotéine 1-spécifique de la grossesse est plus importante dans la môle invasive a la différence de  $\beta$ -hCG qui est moins importante (13).

#### **❖ Le choriocarcinome**

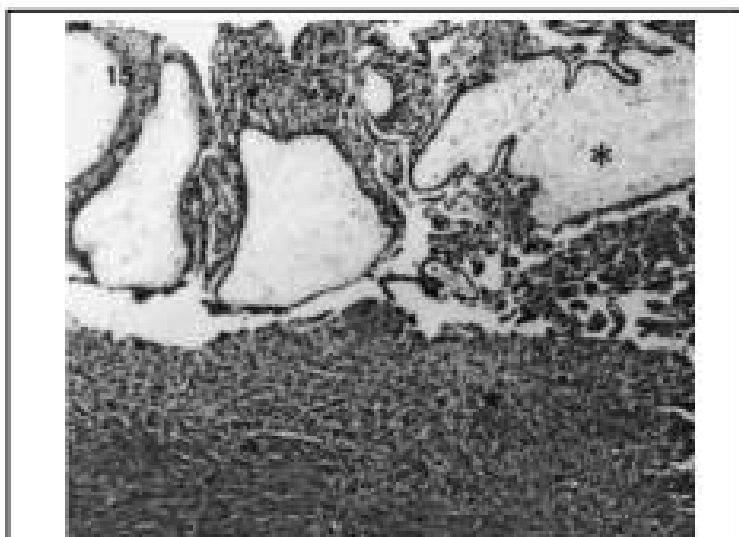
Macroscopiquement, le choriocarcinome englobe toute la cavité utérine et se présente comme une tumeur jaune hémorragique adhérente au myomètre. Sa taille est variable allant de quelques mm au-delà d'une dizaines de centimètres (fig 8).

Microscopiquement, la tumeur généralement séparée par des îlots de nécrose et des raptus hémorragiques (figure 9). Les cellules cytotrophoblastiques et les cellules syncytiotrophoblastiques atypiques 19 composent le choriocarcinome biphasique (fig10). L'invagination de la membrane cellulaire dans le cytoplasme

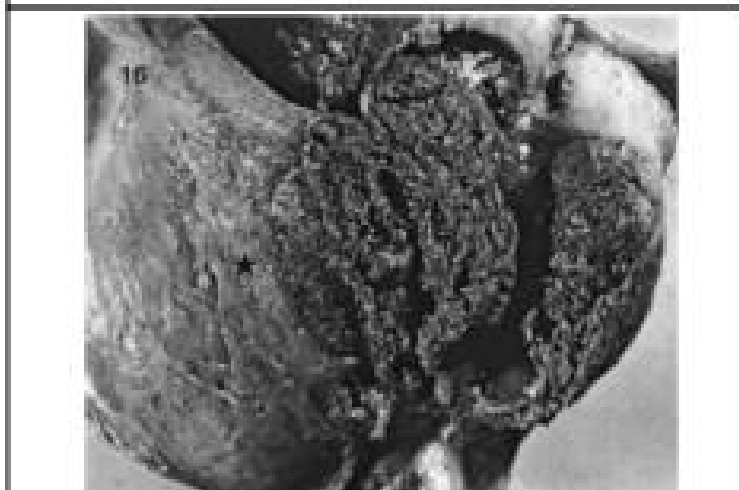
caractérise les cellules syncytiotrophoblastiques, formant des cavités renfermant des hématies, par ailleurs les cellules cytotrophoblastiques ont un cytoplasme pâle et granuleux. On note également une variabilité des atypies nucléaires (fig 7 et 8). La composition de la tumeur est représentée par des structures mononucléés à cytoplasme amphophile, à limite flou prenant l'aspect des trophoblastes intermédiaires. Cette dernière retrouvée souvent chez les malades sous chimiothérapie et représente un diagnostic différentiel avec la tumeur du site d'implantation placentaire. La classification de la tumeur par l'intermédiaire des anti- corps particuliers se fait grâce l'immunohistochimique. (14)

### ❖ **Le carcinome du site placentaire**

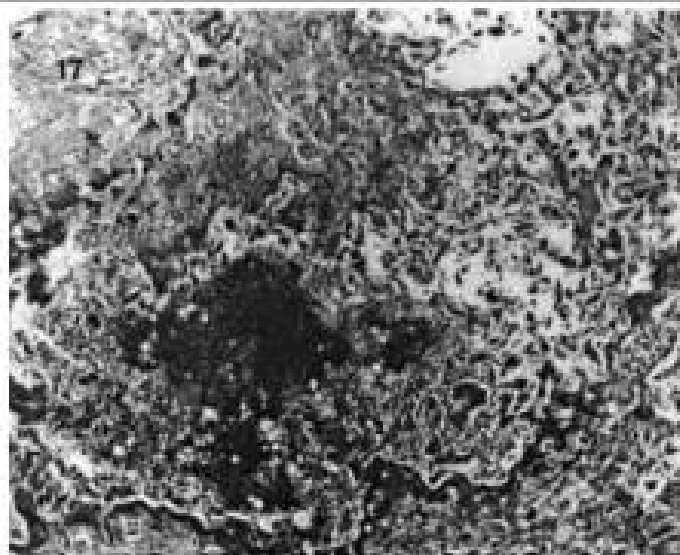
Macroscopiquement, la tumeur est de grande taille plus d'une dizaine de centimètres réalise une tuméfaction a contour net de couleur jaune, adhérente à la paroi utérine, Au microscope l'aspect est identique aux cellules trophoblastiques intermédiaires extravilleuses (figs 11, 12 et 13).L'hormone lactogène placentaire est sécrété e quantité modérée par les tumeurs néoplasiques, tandis que la fraction  $\beta$ -hCG est libérée en quantité plus importante (56). Les anti-corps anti-hormone lactogène placentaire, phosphatase alcaline placentaire et cytokératine apportent la preuve histologique grâce à l'étude immunohistologique (fig14). L'anticorps anti-CA125 marque certaine tumeurs trophoblastiques du site placentaire. Le marquage par la fraction de l'HCG est limité dans cette indication. (15)



**Figure 7.** Vésicules molaïres (astérisque) dissociant le myomètre (étoile). HES x50.



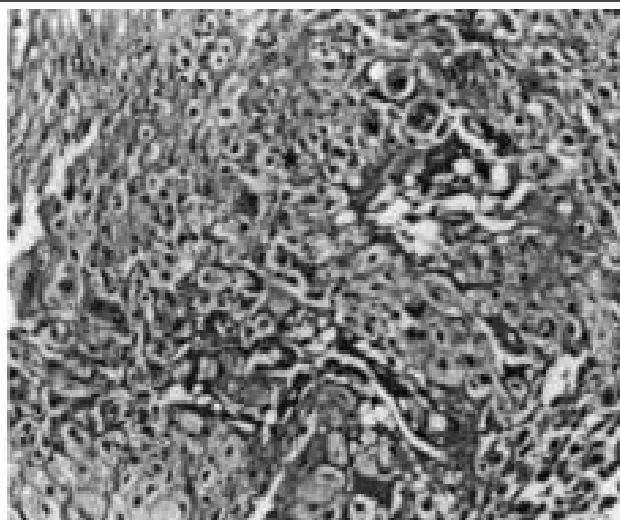
**Figure 8.** Choriocarcinome comblant la cavité utérine et infiltrant le myomètre (étoile).



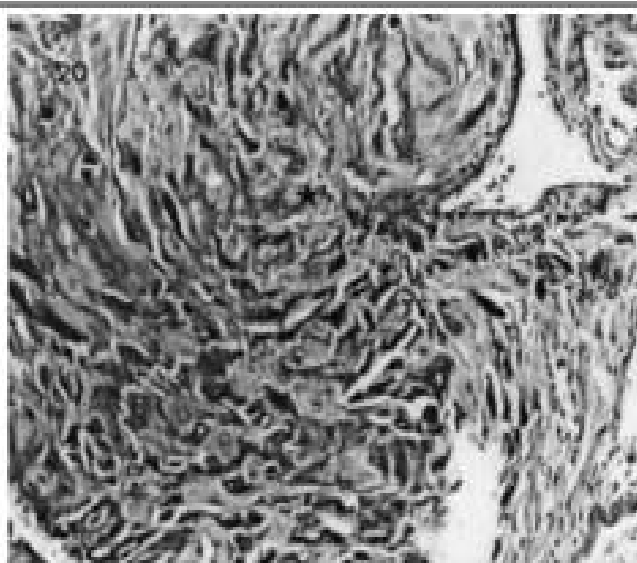
**Figure 9.** Choriocarcinome remanié par la nécrose et l'hémorragie. HES x 30.



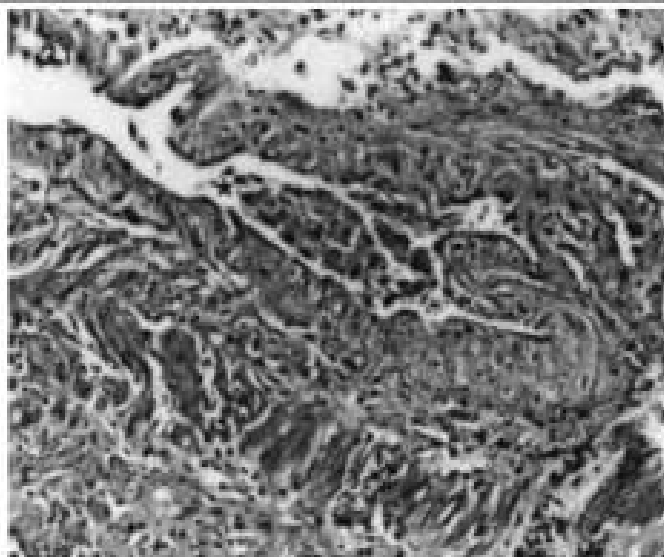
**Figure 10.** Choriocarcinome. Cellules cytotrophoblastiques (tête de flèche) et cellules syncytiotrophoblastiques (flèche) atypiques. HES x400.



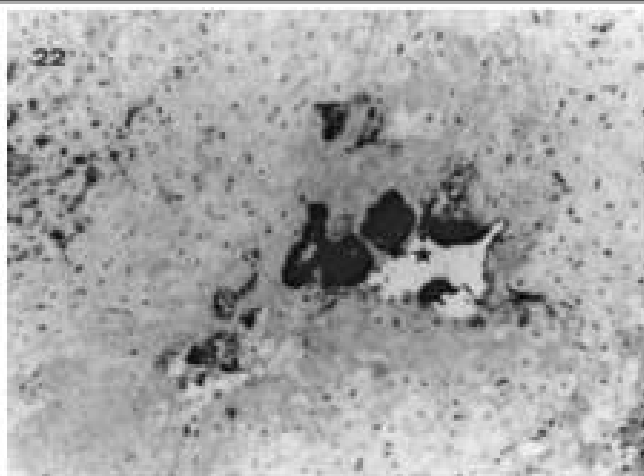
**Figure 11.** Tumeur du site d'implantation placentaire (étoile). HES x 150.



**Figure 12.** Tumeur du site d'implantation placentaire (étoile). HES x150.



**Figure 13.** Cellules trophoblastiques intermédiaires tumorales (étoile) colonisant une veine myométriale. HES x150.



**Figure 14.** . Marquage immunohistochimique des éléments néoplasiques extra- et intravasculaires (étoile)

## **IV. PATHOGENIE**

### **1. Etiologie de la môle : phénomène d’empreinte parentale :**

Le génome du paternel et maternel intervient dans les différents stades du processus du développement par des chromosomes qui proviennent que d’un seul de leurs parents. Des môles complètes suggèrent assez clairement que le premier est destiné au développement des annexes et le deuxième à celui de l’embryon dans la comparaison de l’évolution (9).

L’expression des gènes liés à l’empreinte parentale est perturbée par le déséquilibre dans la contribution chromosomique de chacun des parents des môles partielles.

Une grande majorité des gènes intervient dans le développement placentaire et du fœtus principalement H19 et IGF2. Aujourd’hui soumis à cette empreinte. En principe, le développement annexiel anarchique est impliqué dans le dérèglement génomique est lié au génome paternel .typiquement représenté par un aspect de la môle (16).

### **2. Evolution vers les TTG:**

Les môles hydatiformes, peuvent virer vers des môles invasives ou des choriocarcinomes.

**a) Facteurs génétiques :**

Le déséquilibre entre les phénomènes de prolifération, différenciation, apoptose et infiltration a l'origine de la dégénérescence maligne.

L'évolution tumorale est le résultat de l'expression anarchique de nombreux gènes et la perte secondaire anti-oncogène et l'oncogène lui-même.

P53, p21, Rb, GTPase-activatingproteins, et le DOC-2 sont gènes suppresseurs essentiels des TTG ; dans le choriocarcinome on note une altération de l'expression.

Identification des gènes oncogènes c-myc ; c-erb-b-2 ; bcl-2 ; et le mdm-2 est limité en nombre. D'après une étude faite en Amérique en 2007 l'intérêt du nm23-H1 comme préducteur d'invasion, a été remis en question (16).

## **b) Facteurs immunologiques :**

Ils ont également leur importance dans la pathogénie.

- Un effet immunosuppresseur : Les travaux de Markert et al ont suggéré une activité immunosuppressive des choriocarcinomes car les surnagants de leur culture in vitro, inhibent l'expression des motifs antigéniques CD25, 69, 71, 134, Cd/HLA-Dr sur des lymphocytes stimulés à la PHA (9).

- La place d'HLA-G : son rôle dans l'invasion se fait par l'échappement des cellules qui les portent aux NK et aux lymphocytes T CD8. Les cytotrophoblastes expriment la molécule HLA de classe 1 HLA G, sur l'interface maternofoetale. Principales marqueurs des moles (9).

- La place d'HLA A-B : La double fécondation de l'ovocyte et le développement du choriocarcinome et de la mole et du choriocarcinome garce a une compatibilité immunologique HLA du père et la mère en diminuant le rejet de l'unité immunologique. La place des antigènes HLA, principalement A et B, est encore mal connu dans notre jour. (16)

- La place de l'immunodépression : certaines auteurs ont montré l'absence d'impact des virus endémique notamment le VIH dans la survenue du choricarcinome, par ailleurs son effet se réside essentiellement sur la répercussion thérapeutique et pronostic (17)



## ***Chapitre 2***

## **I. OBSERVATIONS**

### **✚ Première observations :**

Mme H âgée de 25 ans, nullipare, a été référée à notre établissement pour suspicion de mole invasive, après une grossesse arrêtée curetée sur 10 semaines d'aménorrhée.

L'examen initial retrouve une patiente apyrétique, normotendue, normocarde. L'examen gynécologique trouve : un utérus de taille normal, au toucher vaginal la présence d'une masse latéro utérine, au speculum confirme l'origine endo-utérine d'un saignement noirâtre de faible abondance sans autre signe accompagnateur.

La môle hydatiforme a été confirmée par l'examen anatomopathologiques du produit de curetage, l'évolution a été marquée par la persistance de saignements minimes noirâtre

Les résultats biologiques ont montrés : un taux d'hémoglobine a 10 g / dl ; plaquettes 170000 / mm<sup>3</sup> ; leucocytes a 8800/mm<sup>3</sup>, l'ionogramme, le bilan rénal ainsi le bilan hépatique étaient sans particularités, le taux de BHCG a été a 18000 mUI / ml, groupage ABO Rhesus A+.

L'échographie pelvienne endovaginal a été réalisée qui a objectivée la présence d'une image au niveau du fond utérin mesurant 2.81x2.46 cm intracavitaire hétérogène, vascularisée au Doppler couleur, sans individualisation d'un épanchement intrapéritonéal ni de masse latéro-utérine, d'où le diagnostic de mole invasive a été évoqué (Figure15-16).

Le bilan d'extension, clinique et radiologique (TDM thoracique, abdominal, IRM cérébrale) s'est révélé normal

La patiente a été classée stade I en FIGO avec un score pronostique de 6 selon la classification FIGO 2000.

La tumeur trophoblastique gestationnel a été classée bas risque selon FIGO 2000 et le traitement de choix de premier intention était une monochimiothérapie : à base de methotrexate

Le protocole administré : MTX 1 mg/kg J1, J3, J5, J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) 0,1 mg/kg en IM J2, J4, J6, J8

Un dosage hebdomadaire d'hCG totale sérique a été effectué pendant 8 semaines, puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ; puis tous les mois au-delà de la 16e semaine après traitement, pendant une durée de 12 mois

La négativation du bhcg était obtenu à 6 mois après la monochimiothérapie

Sur le plan clinique, la patiente n'a présenté aucun signe clinique, aucun effet secondaire de la chimiothérapie n'a été observé au cours du suivi.

L'échographie durant le suivi était sans anomalies. La patiente a été mise sous contraception oestro-progestive pendant un an pour prévenir la survenue d'une grossesse

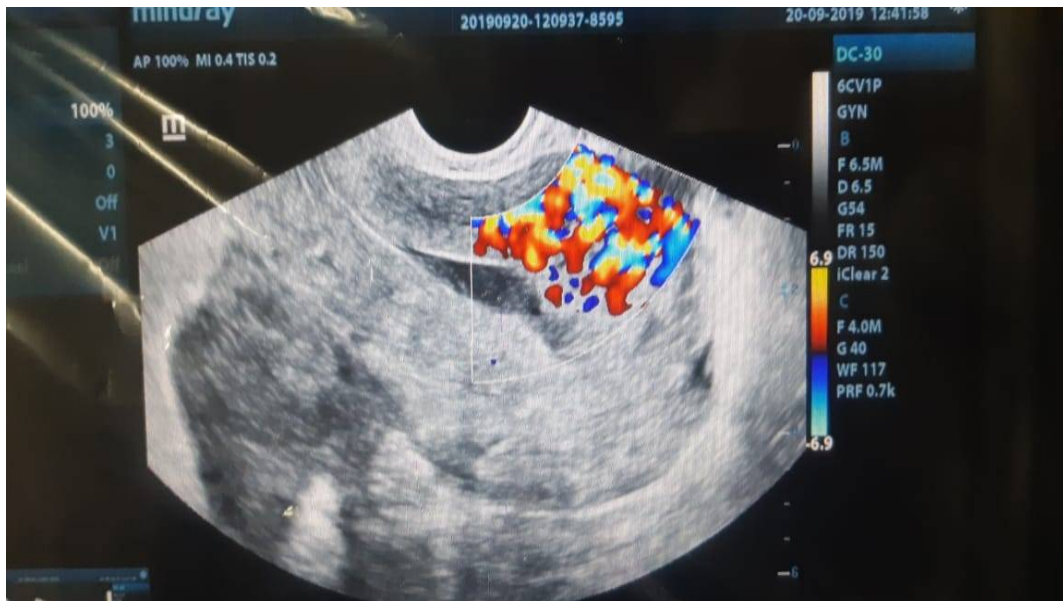
Une évolution favorable sans récurrence après 2 ans post chimiothérapie.

Classification en stades anatomiques (FIGO 2000)

- Stade I : Maladie limitée à l'utérus
- Stade II : Tumeur trophoblastique gestationnelle étendue en dehors de l'utérus, mais limitée à l'appareil génital (annexes, vagin, ligaments larges).
- Stade III : Tumeur trophoblastique gestationnelle étendue aux poumons, avec ou sans atteinte connue du tractus génital.
- Stade IV : Tout autre site métastatique.



**Figure 15** : échographie endovaginale montrant une masse intracavitaire fundique hétérogène



**Figure16** : Image échographique hypervascularisée au doppler en faveur d'une môle invasive.

#### **✚ Deuxième observations :**

Mme L âgée de 39 ans ,5ème geste 4ème pare (4 enfants vivants) avec antécédent de mole hydatiforme curetée, admise en urgence pour des métrorragies de grande abondance avec des algies pelviennes importantes.

L'examen initial avait objectivé une patiente instable asthénique tachycarde a 138 battement par minute, hypotendue 08/05mmHg, l'examen gynécologique a montré une hauteur utérine correspond à 18 SA avec issu du sang rouge actif d'origine intravaginal, un taux d'hémoglobine à 5.5 g/dl et un taux de BHCG à 28955 UI/L

La patiente a été mise en condition rapidement avec des mesures de réanimation qui ont été instaurés et une décision de laparotomie en urgence a été

posé et réalisé qui a montré la présence d'hémopéritoine de grande abondance d'environ 700 cc, avec un utérus de taille augmenté, siège d'une perforation de 4 cm et issu de vésicules trophoblastiques

Une hystérectomie avec conservation des annexes a été faite, les résultats anatomopathologiques ont confirmés le diagnostic de môle invasive.

Le bilan d'extension clinicoradiologique a été sans anomalies.

L'évolution était favorable.

Les  $\beta$ HCG plasmatiques étaient à 555 UI/L au dixième jour post-intervention, une surveillance hebdomadaire a été continuée jusqu'à négativation totale du taux Bhcg sérique. Par la suite la patiente n'a pas nécessité un complément de chimiothérapie.

## **II. DISCUSSION**

### **1. Epidémiologie :**

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles sont des maladies rares.

La physiopathologie de ces tumeurs reste méconnue.

#### **1.1.Incidence :**

L'origine géographique et le type de la maladie influence l'incidence de la maladie. La fréquence des tumeurs trophoblastiques gestationnelles est plus élevée dans les pays en cours de développement en comparaison par rapport pays développés.

En Amérique Latine et au Sud-Est de l'Asie l'incidence de la maladie allant de 2 à 12/1000 grossesses, cependant entre 0,5 à 1/1000 grossesses en Amérique du Nord, Australie, Nouvelle-Zélande et Europe (18-20). Cette variation d'incidence est liée au niveau social et économique ainsi des facteurs alimentaires.

Récemment les études faites au SudEst de l'Asie montrent une incidence proche des occidents du fait des variations alimentaires (18,19,). Cependant chez les américains dont l'origine indienne et africaine, les hispaniques et les esquimaux et en Asie également l'incidence de môle hydatiformes complètes est plus élevée selon des études (20). L'incidence les môle hydatiformes est plus élevée que le choriocarcinome. Mangili et al rapportent une incidence de 2 à 7/100 000 grossesses (19). Goldstein et Berkowitz ont objectivé une incidence plus augmentée au sud de l'Asie 9,2/40 000 par rapport au Japon 3,3/40 000 grossesses (20).

## **1.2.Facteurs de risques :**

Les facteurs de risque des tumeurs trophoblastiques gestationnels sont liés principalement à l'âge de la patiente, l'antécédent de môle hydatiforme et le type d'alimentation.

La survenue des môles hydatiformes est surtout avant l'âge de 20 ans et après l'âge de 40 ans au moment de la grossesse (19, 20, 21). Le risque de récurrence d'une grossesse molaire est plus élevé en cas d'antécédent de môle hydatiforme (18-20). Le risque d'une 2ème grossesse molaire augmente respectivement après la première, après une deuxième de 1-2% et de 15-20%. Le changement de partenaire pas une diminution pas même de ce dernier (18).

Le risque de récurrence est influencé également par le type d'alimentation. Un régime riche en  $\beta$ -carotène et en graisse animale constitue un facteur protecteur d'une grossesse molaire. L'incidence de la grossesse molaire est devenue plus faible en Corée du Sud du fait que le régime diététique est devenue plus occidentale (20).

Dans la majorité des cas les tumeurs trophoblastiques gestationnels survient après une grossesse molaire complète ou partielle. Une minorité de 2 à 3% de MH évoluent en choriocarcinome cependant un antécédent de mole hydatiforme à l'origine de 50% du choriocarcinome (18,19). Le risque relatif de choriocarcinome multiplie par 1000 à 2500 après une grossesse molaire (20,21). Les tumeurs trophoblastiques gestationnels apparaissent après une môle hydatiforme complète et une môle hydatiforme partielle respectivement dans 10 à 20% et 0,5% et ceci dans un délai de 6 mois dans la moyenne (21).

Le groupage sanguin A /AB, l'âge paternel plus de 45 ans, la contraception orale, représentent aussi des facteurs de risques pour les tumeurs trophoblastiques gestationnels, mais n'ont confirmés scientifiquement (21).

### **1.3.Diagnostic positif :**

La présence d'un taux inhabituel très élevé de Bhcg en comparaison au terme théorique de la grossesse fait évoquer le diagnostic de tumeurs trophoblastiques gestationnels.

Le diagnostic échographique de la mole hydatiforme est évoqué devant un utérus augmenté de taille par rapport au terme de la grossesse représenté par un aspect en flacon de neige pathognomonique de la maladie, caractérisé par des images floues, généralisées, floconneuses.

Le résultat histologique de l'examen Anatomopathologique du produit d'aspiration confirme le diagnostic. Exceptionnellement, le diagnostic de mole hydatiforme est évoqué à la suite des vomissements incoercibles, des métrorragies compliquées d'une anémie, de pré-éclampsie.

Une tumeur trophoblastique gestationnel peut être diagnostiquée par l'examen anatomopathologique d'un produit de curetage ou d'aspiration, également évoquer devant un taux sérique de Bhcg qui a évolué anormalement après une aspiration d'une mole hydatiforme (22)

A sept jours d'intervalle une augmentation sur trois dosages consécutifs plus ou égale à 10 % évoque le diagnostic du TTG.

A sept jours d'intervalle une stagnation avec une variation moins 10 % sur 4 dosages Consécutifs évoque le diagnostic du TTG.

La persistance du taux de Bhcg total sérique positif vingt-quatre semaines après l'aspiration d'une mole hydatiforme évoque le diagnostic du TTG.

La preuve histologique n'est pas nécessaire au diagnostic et pour démarrer un traitement par chimiothérapie.

Des signes cliniques font également suspecter le diagnostic tel que :

La persistance des saignements dans le postpartum ou une réapparition après une évolution favorable ;

La présence des symptômes d'hyperthyroïdie sans aucune étiologie retrouvée chez une patiente en âge de procréer ;

Tout gêne respiratoire, ou signes neurologiques sans cancer primitif connu chez toute patiente en âge de procréer ;

Un hématome intrapéritonéal, un épanchement hématique intrathoracique, doivent évoquer le diagnostic du TTG.

Il faut réaliser un dosage sérique du Bhcg devant la persistance d'un saignement après une grossesse normale, un accouchement, un avortement

## **2. Bilan d'extension :**

L'échographie endovaginale ou par défaut une imagerie par résonance magnétique pelvienne permet de déceler des métastases utérines, également le degré d'infiltration du muscle utérin dans le cadre d'une évaluation de l'extension locale et régionale de la maladie, l'extension à distance est appréciée par un scanner thoracique pour identifier des métastases pulmonaires, son dénombrement se fait grâce à une radiographie pulmonaire standard (1), une échographie abdominale ou mieux une TDM abdominal est demandé à la recherche des localisations hépatiques ainsi qu'un IRM cérébrale pour identifier des métastases cérébrales de la maladie (23).

Une numération formule sanguine, un bilan rénal et un bilan hépatique ainsi qu'un ionogramme sanguin est obligatoire avant le début du traitement par la chimiothérapie.

### 3. Classification et score pronostique

Toute tumeur trophoblastique gestationnel présente un stade anatomique (Tableau 1) et un score pronostique (Tableau 2).

**Tableau 1**  
Stade anatomique FIGO 2000.

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

#### Classification pronostique FIGO 2000

- tumeur trophoblastique gestationnel bas risque : score  $\leq 6$
- tumeur trophoblastique gestationnel haut risque : score  $\geq 7$

**Tableau 2.** Classification pronostique FIGO

| Score <sup>a</sup>   | 0                 | 1                                   | 2                                   | 4                           |
|--|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Âge (ans)  | < 40              | ≥ 40                                |                                     |                             |
| Grossesse précédente   | Môle hydatiforme  | Avortement                          | Grossesse à terme                   |                             |
| Intervalle <sup>c</sup> : Grossesse précédente - Début de chimiothérapie (mois)    | < 4               | 4 - 6                               | 7 - 12                              | ≥ 13                        |
| hCG totale sérique (UI/L)  | < 10 <sup>3</sup> | 10 <sup>3</sup> - < 10 <sup>4</sup> | 10 <sup>4</sup> - < 10 <sup>5</sup> | ≥ 10 <sup>5</sup>           |
| Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus                                   |                   | 3 - < 5 cm                          | ≥ 5 cm                              |                             |
| Site des métastases  | poumon            | rate, rein                          | tube digestif                       | cerveau, foie               |
| Nombre de métastases identifiées <sup>d</sup>                                      | 0                 | 1 - 4                               | 5 - 8                               | > 8                         |
| chimiothérapie antérieure  | Non               |                                     | Echec de monochimiothérapie         | Echec de polychimiothérapie |
| <b>Score total <sup>b</sup> : ≤ 6 = TTG à bas risque ; ≥ 7 = TTG à haut risque</b> |                   |                                     |                                     |                             |

<sup>a</sup> Les tumeurs du site d'implantation sont exclues de ce score.

<sup>b</sup> Le score total est obtenu en additionnant les scores individuels de chaque variable pronostique.

<sup>c</sup> L'intervalle est le temps (en mois) séparant la date de l'avortement (molaire ou non) ou de l'accouchement (normal ou non) précédent et la date de début de la chimiothérapie.

<sup>d</sup> Compter toutes les métastases et non les sites. Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomographie.

Activ  
Accéd

## 4. Traitement

Le but du traitement des tumeurs trophoblastiques gestationnelles est de guérir les malades et de préserver la fertilité ; les études ont montrés qu'il n'y avait pas de différence significative d'incidence de grossesses ultérieures chez les patientes qui ont présentés des maladies trophoblastiques gestationnelles et les femmes sans antécédent des MTG (25).

**Tableau 3**  
Principaux protocoles de chimiothérapie et leurs indications.

| Protocole - indication  | Modalités  |
|---|--|
| Méthotrexate <sup>®</sup> monothérapie<br>TTG bon pronostic en 1 <sup>er</sup> ligne  | Méthotrexate <sup>®</sup> 1 mg/m <sup>2</sup> IM ou p.o. j1, j3, j5, j7<br>Acide folinique 0,1 mg/kg IM ou p.o. j2, j4, j6, j8<br>Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures  |
| Actinomycine D monothérapie<br>TTG bon pronostic en 1 <sup>er</sup> ligne<br>Si contre-indication ou intolérance au Méthotrexate <sup>®</sup>                               | Actinomycine D 10 µg/kg i.v. j1, j5<br>Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures   |
| Étoposide <sup>®</sup> monothérapie<br>TTG bon pronostic en 1 <sup>er</sup> ligne<br>Si contre-indication ou intolérance au Méthotrexate <sup>®</sup> et à l'actinomycine D | Étoposide <sup>®</sup> 200 mg/m <sup>2</sup> p.o. j1, j5<br>Tous les 14 jours jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures  |
| Actinomycine D Étoposide <sup>®</sup><br>TTG bon pronostic en 2 <sup>ème</sup> ligne  | Actinomycine D 0,75 mg/m <sup>2</sup><br>Étoposide <sup>®</sup> 150 mg/m <sup>2</sup><br>Hebdomadaire jusqu'à négativation des hCG puis consolidation : 2 cures  |
| EMA/CO<br>TTG mauvais pronostic en 1 <sup>er</sup> ligne<br>TTG bon pronostic en 2 <sup>ème</sup> ligne   | j1, j2 : actinomycine D 0,5 mg i.v. j1, j2<br>Étoposide <sup>®</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> j1, j2<br>Méthotrexate <sup>®</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. puis 200 mg/m <sup>2</sup> sur 12 heures<br>Acide folinique 15 mg IM × 2/j 12 heures après MTX 5 jours<br>j8 : Vincristine <sup>®</sup> 1 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>Hebdomadaire jusqu'à normalisation des hCG puis consolidation 2 cures |
| EP-EMA<br>TTG mauvais pronostic en 2 <sup>ème</sup> ligne   | j1 : Étoposide <sup>®</sup> 200 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>Cisplatine <sup>®</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>j8, j9 : Étoposide <sup>®</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> j8, j9<br>Actinomycine D 0,5 mg i.v. j8, j9<br>Méthotrexate <sup>®</sup> 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. puis 200 mg/m <sup>2</sup> sur 12 h<br>Acide folinique 15 mg IM × 2/j 12 heures après Méthotrexate <sup>®</sup> , 4 doses<br>Hebdomadaire                                |

#### **4.1. Môle hydatiforme**

L'évacuation utérine représente le traitement de choix repose sur une aspiration échoguidée sous couverture antibiotique tout en évitant le curetage qui représente une cause principale des synéchies utérines.

L'étude histologique du produit d'aspiration par un examen anatomopathologique est indispensable. La surveillance du taux totale sérique des Bhcg hebdomadaire jusqu'à négatation puis chaque mois sur une durée de 12 mois pour la mole hydatiforme complète, et sur une période de 6 mois pour la mole hydatiforme partielle ou pour la mole hydatiforme complète avec un taux sérique de Bhcg négatif dans les premiers huit semaines.

Elle est recommandée de réaliser un contrôle échographique le septième et quatorzième jour après l'aspiration.

#### **4.2. TTG de bon pronostic (< 7)**

Le Méthotrexate<sup>1</sup> (26), l'actinomycine D et le VP16 ont montré leur efficacité en monothérapie dans les TTG bas risque (8) (Tableau 3). Le VP16 représente un risque réel des localisations secondaires, ce dernier est du moins au moins utiliser dernièrement (27).

Le protocole standard est basé sur la monochimiothérapie a base du Méthotrexate 1 mg/kg J1, J3, J5, J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) 0,1 mg/kg en IM J2, J4, J6, J8

Le J1 revient tous les 14 jours jusqu'à avoir un taux total des Bhcg sérique négatif, le traitement est consolidé par deux cycles du même protocole.

Le taux de réussite est de 93 % selon une étude de Sekharan et al faite sur une série de 321 malades (28).

L'échec à la monochimiothérapie est défini par (29) :

- Un taux hCG total sérique réascensionné en cours de traitement vérifié au huitième jour du traitement.
- Ou un taux hCG total sérique stagnant avec variation moins de dix pour cent en cours de traitement sur au moins deux cycles.

Une étude faite au Charing Cross Hospital, aux Etats-Unis, et le Sheffield Trophoblastic disease, au Royaume-Uni, recommandent de traiter en deuxième intention par actinomycine D dans les cas où les hCG sont moins de 300 UI/L et de traiter par polychimiothérapie EMA/CO dans les cas où les hCG sont supérieures à 300 UI/L.

#### **4.3. TTG à haut risque**

EMA/CO est le protocole le traitement du choix en polychimiothérapie , dont le taux de réussite était en environ de 80 % sur plusieurs études rétrospectives (30.31) (Tableau 3).

La chimiothérapie est gardé jusqu'à avoir un taux total hCG serique negatif, le traitement est consolidé par deux cycles du même protocole. Pareil à la tumeur trophoblastique gestationnel basse risque, L'échec à la polychimiothérapie est défini par (30) :

- Un taux hCG total sérique réascensionné en cours de traitement vérifié au huitième jour du traitement.

- Ou un taux hCG total sérique stagnant avec variation moins de dix pour cent en cours de traitement sur au moins deux cycles

Il est conseillé de prendre en considération l'augmentation du taux sérique d'Hcg lié à la lyse tumorale.

La tumeur est considérée comme mauvais pronostic lors de la résistance au traitement on note plus de 4 points sur le score pronostique de la classification FIGO 2000.

#### **4.4. Cas particulier de la maladie du site d'insertion placentaire**

Les tumeurs du site d'insertion placentaires ne rentre pas dans la classification FIGO 2000 ont un degré de sévérité variable.

L'hystérectomie par laparotomie est le traitement référence.

En cas de résection incomplète, de récurrence ou de métastase, le traitement de choix est une polychimiothérapie par le schéma EMA/EP, commencé dans les 15 à 21 jours et toujours après la chirurgie en raison de la chimiorésistance de ce type anatomique (32).

#### **4.5. Place de la chirurgie et de la radiothérapie :**

La place de la chirurgie est très limitée dans la prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. Elle concerne les patientes âgée plus de 40 ans sans désir de grossesse mais il n'autorise en aucun cas le relâchement de la surveillance du taux de hCG.

La chirurgie n'a pas de place pour les tumeurs résiduelles après négativation du taux sérique des hCG.

Cependant la chirurgie garde sa place en ca cas de chimiorésistance avec des métastases limitées (33.34).

## **5. . Surveillance**

La surveillance est réalisée par un dosage du taux total sérique d'hCG de manière hebdomadaire durant la chimiothérapie et les 8 semaines qui suit, puis toutes les deux semaines sur une durée 8 semaines puis mensuellement jusqu'à 12 mois pour les tumeurs bas risque, et 18 mois pour les tumeurs haut risque (35).

Une surveillance clinique par un examen gynécologique et une surveillance radiologique par une échographie endovaginale sont indiqués après avoir un taux total sérique d'Hcg négatif puis a 3, 6 et 12 mois plus tard.

Deux semaines après avoir un taux d'hCG normal, elle est recommandée de réaliser un contrôle d'imagerie portant sur tous les sites initialement pathologiques à la recherche de masses résiduelles. Ces dernières peuvent disparaître d'une manière spontanée et ne présente en aucun cas une indication d'intervention chirurgicale vue qu'un taux des hCG négatif est un marquer de guérison.

Une contraception efficace est indispensable pendant un an après un avoir un taux hCG négatif pour toutes les malades, afin de ne pas méconnaître une récurrence de la maladie.

La contraception estroprogestatifs à forte dose en estrogènes est la plus recommandée vue son efficacité (36),

Après chaque nouvelle grossesse, elle est recommandée de réaliser un dosage de Bhcg 3 mois après l'accouchement.

Si une nouvelle grossesse survient au cours de la surveillance mais avec un taux des hCG négatif, la poursuite de la grossesse peut être autorisée, mais avec une surveillance armée afin de ne pas passer à côté d'une récurrence (37.38) (Tableau 3).



## ***Conclusion***

La chimiothérapie représente actuellement le traitement de choix de la première ligne pour les femmes désireuses d'avoir un enfant, cependant elle est recommandée de prendre en considération la balance bénéfices /risques pour les patientes plus âgées avant d'instaurer la chimiothérapie.

L'intervention chirurgicale et l'hystérectomie, restent dans certain cas une alternative raisonnable permettant d'éviter les effets secondaires parfois grave de la chimiothérapie.

En raison de la chimiorésistance de tumeur du site d'implantation placentaire, la chirurgie garde une place thérapeutique importante.

Cependant, La chirurgie n'a pas de place pour les tumeurs résiduelles après négativation du taux sérique des hCG afin de préserver la fertilité.

Actuellement la chimiothérapie a permis d'éviter les complications lié à la chirurgie radicale : hystérectomie, tout en préservant la fertilité.

Le choix thérapeutique est en fonction des facteurs pronostiques.



## ***Résumés***

## **RESUME FRANÇAIS**

**Titre:** prise en charge des tumeurs trophoblastiques gestationnelle à propos de deux cas et revue de la littérature

**Auteur :** Zghari zineb

**Mots clés :** Maladies trophoblastiques gestationnel, mole hydatiforme, tumeurs trophoblastiques gestationnelles, môle invasive, choriocarcinome.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles regroupent plusieurs entités bénignes : môles hydatiformes et malignes : les tumeurs trophoblastiques gestationnelles, englobant la môle invasive, le choriocarcinome, la maladie du site d'insertion placentaire la Tumeur Trophoblastique Epithélioïde .

Le risque majeur et surtout lié à l'évolution, vers les tumeurs trophoblastiques gestationnelles qui ont un fort potentiel métastatique

La chimiothérapie représente actuellement le traitement de choix de la première ligne pour les femmes jeunes et désireuses de grossesse

Cependant l'intervention chirurgicale et l'hystérectomie, restent dans certain cas une alternative raisonnable permettant d'éviter les effets secondaires parfois grave de la chimiothérapie.

## **ENGLISH SUMMARY**

Title: management of gestational trophoblastic tumors in two cases and review of the literature.

Author: Zghari zineb

Keywords Gestational trophoblastic diseases, hydatidiform mole, gestational trophoblastic tumors, invasive mole, choriocarcinoma.

Gestational trophoblastic diseases include several benign entities: hydatidiform and malignant moles: gestational trophoblastic tumors, including invasive mole, choriocarcinoma, placental insertion site disease, Trophoblastic Epithelioid Tumor

The major risk and especially linked to the evolution, towards gestational trophoblastic tumors which have a high metastatic potential

Chemotherapy is currently the first-line treatment of choice for young women who want to become pregnant.

However, surgery and hysterectomy remain in some cases a reasonable alternative to avoid the sometimes serious side effects of chemotherapy.

## ملخص باللغة العربية

العنوان: علاج أورام ورم الأرومة الغازية الحملي في حالتين ومراجعة الأدبيات

المؤلف: الزغاري زينب

الكلمات المفتاحية: مرض ورم الأرومة الغازية الحملي ، الخلد المائي ، أورام ورم الأرومة الغازية الحملي ، الشامة الغازية ، سرطان المشيمة.

تشمل أمراض ورم الأرومة الغازية الحملي العديد من الكيانات الحميدة: الشامات المائية والخبثية:

أورام ورم الأرومة الغازية الحملي ، بما في ذلك الشامة الغازية ، وسرطان المشيمة ، ومرض موضع

إدخال المشيمة ، ورم الأرومة الغازية الظهارية .

الخطر الرئيسي والمرتبط بشكل خاص بالتطور ، نحو أورام ورم الأرومة الغازية الحملي التي لها

إمكانات نقيلية عالية

يُعد العلاج الكيميائي حالياً خط العلاج الأول المفضل للشابات اللاتي يرغبن في الحمل.

ومع ذلك ، تظل الجراحة واستئصال الرحم في بعض الحالات بديلاً معقولاً لتجنب الآثار الجانبية

الخطيرة أحياناً للعلاج الكيميائي.



***Biibliographie***

1. Mutch DG, Soper JT, Baker ME, et al. Role of computed axial tomography of the chest in staging patients with nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1986;68
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet*. 2010;376(9742):717–729.
3. Seckl MJ, Dhillon T, Dancey 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.
4. Shih IM, Kurman RJ. New concepts in trophoblastic growth and differentiation with practical application for the diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997 ; 81 : 266- 72.
5. Allias F, Bolze PA, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M; réseau des maladies trophoblastiques gestationnelles. Gestational trophoblastic disease. *Annales de pathologie*. Pages : 47–434. Nov 2014
6. Benedet JL, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO committee on gynecologic oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70(2):209–62.
7. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):837–47.

- 8.** Jacques SM, Qureshi F, Doss BJ.  
Intraplacentalchoriocarcinomaassociatedwith viable pregnancy :  
pathologicfeatures and implications for the mother and infant.  
PediatricDevelopPathol 1998; 1: 380-7
- 9.** Coullin P ; Des andor-et parthénogénètes humains (môles hydatiformes et  
tératomes ovariens) au cancer ; Gynécologie Obstétrique & Fertilité ;  
Volume 33 ; 2005 ; pages 469-482
- 10.** WAKEN, TANAKA K, CAPMAN V, MATSUI S, SANDBERG AA.  
Chromosomes and cellular origin of choriocarcinoma. Cancer Res 1981 :  
413137-43.
- 11.** Minami S, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localiza-  
tion of inhibin-activin subunits in hydatidiform mole and invasive mole. Obstet  
Gynecol 1993 ; 82 : 414-8.
- 12.** Jeffers MD, Richmond JA, Smith R. Trophoblast proliferation rate does not  
predict progression to persistent gestational trophoblastic disease in  
complete hydatidiform mole. Int J Gynecol Pathol 1996 ; 15 : 34-8.
- 13.** Xiong YY, Zeng J, Tang ZJ. Expression of human chorionic gona-  
dotropin, human placental lactogen and pregnancy-specific 1-glycoprotein  
in malignant trophoblastic neoplasms. Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih  
1994 ; 29 : 610-3.
- 14.** WAKE N , TANAKA K, CAPMAN V, MATSUI S, SANDBERG AA.  
Chromosomes and cellular origin of choriocarcinoma. Cancer Res 1981 :  
41 3137-43.

15. Vuong PN, Proust A, Cristalli B, Guillet JL. Tumeur du site d'implantation placentaire (un cas). *Reprod Hum Horm* 1998 ; 11 : 447-52.
16. Li H.W., Tsao S.W. and Cheung ANY ; current understandings of molecular genetics of gestational trophoblastic diseases ; *Placenta* ; volume 32; 2002 ; pages 20-31.
17. Cisse CT, Lo N, Morceau J C, Diadhiou F, Choriocarcinome au Sénégal ; épidémiologie, pronostic et prévention, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* ; 2002 ; pages 826-869.
18. Seckl JM, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376: 717-29
19. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M et al. Trophoblastic Disease Review for Diagnosis and Management. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:109-16.
20. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2012; 26:111-31
21. Noal S, Joly F, Leblanc E. Prise en charge d'une tumeur trophoblastique gestationnelle. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38:193-8.
22. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:548-52

23. Crawford RA, Newlands E, Rustin GJ, et al. Gestational trophoblastic disease with liver metastases: the Charing Cross experience. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:105–9.
24. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Engl J Med* 1996;335:1740–8.
25. Berkowitz RS, Im SS, Bernstein MR, et al. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43:81–6.
26. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986;23:111–8.
27. Rustin GJ, Newlands ES, Lutz JM, et al. Combination but not single-agent methotrexate chemotherapy for gestational trophoblastic tumors increases the incidence of second tumors. *J Clin Oncol* 1996;14:2769–73.
28. Sekharan PK, Sreedevi NS, Radhadevi VP, et al. Management of postmolar gestational trophoblastic disease with methotrexate and folinic acid: 15 years of experience. *J Reprod Med* 2006;51:835–40.
29. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:285–7.
30. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2636–43.

31. Newlands ES, Bower M, Holden L, et al. The management of high-risk gestational trophoblastic tumours (GTT). *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60(Suppl. 1): S65–70.
32. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycinD (EMA) chemotherapy for patients with highrisk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:854–9.
33. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 943–57.
34. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:805–9.
35. Pavic M, Ligneau B, Guastalla JP. Chimiothérapie des tumeurs trophoblastiques gestationnelles. <http://www.mole-chorio.com/>, 2008.
36. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:805–9.
37. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring within 1 year of hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1999;94:588–90.
38. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, et al. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1999;73:345–