

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG)

Plan

1. Objectifs
2. Généralités
3. Les tumeurs trophoblastiques avec villosités molaires
 - Môle partielle ou syndrome triploïde
 - Môle complète hydatiforme (MH)
4. Les tumeurs trophoblastiques : môle invasive et carcinome trophoblastique gestationnel (choriocarcinome)
5. Le carcinome trophoblastique du site placentaire
6. La tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)
7. Bibliographie

I. Objectifs

- Identifier les différentes lésions môlares et tumorales d'origine trophoblastique
- Préciser les différents éléments de diagnostic positif
- Faire savoir quel est l'intérêt du taux de bêta-HCG dans le diagnostic et le suivi des maladies trophoblastiques
- Harmoniser les modalités du traitement, tant pour les MH que pour les TTG
- Préciser les facteurs pronostiques des TTG afin d'adapter les traitements en conséquence (risque faible ou risque élevé).

II. Généralités

Les maladies trophoblastiques gestationnelles peuvent être subdivisées en deux grandes catégories ;

- Les lésions avec villosités placentaires (môles hydatiformes partielle, complète et invasive)
- Les lésions sans villosités placentaires qui regroupent plusieurs entités dérivant du trophoblaste intermédiaire ;
 - Les lésions pseudo-tumorales trophoblastiques (le nodule ou plaque du site d'implantation placentaire et la réaction exagérée du site d'implantation placentaire)
 - Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG)
 - Choriocarcinome,
 - Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT: placental site trophoblastic tumor),
 - Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE) ⁽¹⁾

Compte tenu de leur rareté, ces maladies peuvent poser des problèmes de diagnostic histopathologique et de prise en charge thérapeutique ⁽²⁾

Ces entités différentes par leurs origines, leurs caractères morphologiques et leurs traitements, ont un dénominateur commun l'hypersécrétion de l'HCG (hormone gonadotrophine chorionique) par un trophoblaste hyperplasique.

À partir du 14^{ème} jour postconceptionnel, de la coquille trophoblastique se différencient deux types de trophoblastes :

Le trophoblaste périvillositaire lui-même fait de cytotrophoblaste (sensible au méthotrexate et l'actinomycine D) et de syncytiotrophoblaste (qui secrète HCG et HPL: hormone lactogène placentaire).

Ce trophoblaste périvillositaire intervient dans la formation de la môle complète, partielle et du carcinome trophoblastique gestationnel.

Le trophoblaste du site placentaire, dont les cellules migrent isolément vers l'endomètre et le myomètre pour donner les villosités crampons immunomarquées par l'HPL, par les kératines rarement par l'HCG, il est à l'origine des tumeurs trophoblastiques du site placentaire.

III. Tumeurs trophoblastiques avec villosités môleaires

La présence de villosités exclue en général les carcinomes, elles peuvent migrer vers le myomètre le vagin ou le poumon.

Môle hydatiforme partielle (MHP) ou syndrome triploïde

10 à 20 % des avortements.

Le jeu supplémentaire de chromosomes est dans 85 % des cas d'origine paternelle : La fertilisation d'un ovule normal par soit un spermatozoïde diploïde ou deux spermatozoïdes et dans 15% d'origine maternelle soit un ovule diploïde fécondé par un spermatozoïde normal.

L'arrêt de la progression de la grossesse peut se faire aux premières semaines de la grossesse sous forme d'œuf clair ou tardivement vers 24 ou 26 semaines, il y'a alors un embryon (môle embryonnée) avec retard de croissance intra utérin et malformations multiples.

Le diagnostic est celui des avortements spontanés.

Le matériel de curetage peut être abondant et vésiculaire, ou le plus souvent d'aspect macroscopique normal.

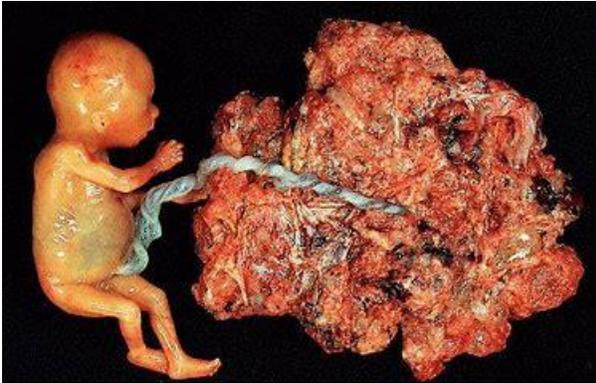
L'examen microscopique montre des villosités de grande taille, d'aspect festonné, avec des invaginations dites en« fjords norvégiens ».

L'échographie montre un œuf clair mais parfois des microvésicules disséminées dans le placenta avec augmentation du diamètre du sac (90 % môle partielle).

Le taux de β HCG est dans les limites de la normale.

Elle ne nécessite habituellement aucune surveillance après évacuation sauf dans 3 % des cas quand il existe une hyperplasie trophoblastique mise en évidence par l'anatomopathologie.

L'évolution est bénigne dans 97 % des cas et seules les formes avec hyperplasie trophoblastique nécessitent une surveillance identique à celle des môles complètes pouvant évoluer vers les maladies trophoblastiques.



Môle hydatiforme complète (MHC)

Elle est connue depuis longtemps par son aspect en grappe de raisin.

Elle a une origine chromosomique originale, la mère donne uniquement le cytoplasme de son ovule et l'ADN mitochondriale, tandis que le père donne la totalité de son noyau soit un spermatozoïde 23 X qui se duplique soit un diploïde 46 XX soit deux spermatozoïdes X et Y.

La fréquence est élevée dans les pays du sud-est asiatique et en Afrique centrale et en nette régression quelque soit le pays.

Deux pour 1000 au Japon et 0.6 à 1 pour 1000 en Europe.

Le risque augmente avec :

L'âge ; double après 35 ans aussi chez les moins de 20 ans,

Déficit en carotène, en graisses animales et en vitamine A,

Deux à 3 fois après une fausse couche et 32 fois après deux fausses couches consécutives.

Diagnostic clinique :

Le tableau est celui d'une grossesse avec ;

Des métrorragies.

Un utérus de taille plus grande que ne le voudrait l'âge gestationnel (4 semaines), et cette taille varie en fonction du volume de sang extériorisé, sa consistance est ramollie.

L'anémie d'intensité variable.

Vomissements 20 à 30%.

La prééclampsie 20 à 30%.

Elévation des HCG dans 60 % des cas.

La présence de kystes bilatéraux est inconstante 40 à 50%.

Le tableau peut être celui d'une fausse couche banale ou lors d'une interruption de grossesse par la présence de vésicules molaire ou carrément à l'anatomopathologie.

Examens complémentaires :

L'échographie endovaginale et pelvienne sont **l'examen clé** montrant :

- l'absence de cavité amniotique et d'embryon
- une cavité utérine dilatée par des images hyperéchogènes hétérogènes **en grappe de raisin, en nid d'abeilles ou en flocons de neige**
- les kystes sont visualisés une fois sur deux.

Le dosage de HCG est **capital** souvent très élevé > 100 000.

L'histologie retrouve **une hyperplasie cytotrophoblastique et syncytiotrophoblastique.**

La MHC comporte une seule population de villosités de grande taille, sans petite villosité fibreuse.

Ces villosités sont de forme irrégulière, mais sans l'aspect festonné avec profondes invaginations des MHP

Prise en charge des grossesses molaire sans complications :

Evacuation utérine par aspiration sous échographie, éviter les curetages.

Dans l'éventualité d'un utérus volumineux (atteignant l'ombilic), il est recommandé de prévoir :

- voie d'abord veineuse de bon calibre ;
- concentrés érythrocytaires ;
- laparotomie ou une cœlioscopie (3)

Ocytocine en fin d'intervention.

Séro-prophylaxie anti D si Rhésus négatif.

Echographie pelvienne 1 à 2 semaines après.

2^{ème} évacuation si rétention de débris >17 mm.

Démarrer la surveillance par les β HCG par la même technique et si possible au même laboratoire :

HCG toutes les semaines jusqu'à négativation.

La rémission est définie par 3 dosages négatifs hebdomadaires consécutifs < 10

milli UI / ml

HCG mensuel pendant 6 mois pour les môles partielles.

6 mois pour les môles complètes qui se négativent en moins de 8 semaines.

12 mois pour les môles qui se négativent en plus de 8 semaines.

La décroissance de façon régulière du taux d'hCG totale sérique dispense de tout examen d'imagerie complémentaire

Contraception efficace.

L'hystérectomie peut être proposée pour les patientes de plus de 40 ans ne désirant pas d'enfants mais ne dispense pas de la surveillance post molaire.



IV. Môle invasive et carcinome trophoblastique gestationnel : choriocarcinome

Choriocarcinome : Tumeur maligne épithéliale d'origine biparentale diploïde faites de cyto et syncytiotrophoblaste **sans villosités placentaires**.

Sa fréquence 1 / 160 000 grossesses normales, 1 / 15 000 avortements, 1 / 5000 grossesses extra utérines, 1 / 40 grossesses molaire.

12,8 % des maladies trophoblastiques gestationnelles

Des cas survenus après la ménopause ont été rapportés.

Le choriocarcinome fait plus souvent suite à une grossesse molaire ou à une maladie trophoblastique gestationnelle persistante (50 % des cas), mais peut survenir après une fausse couche spontanée (25 % des cas) ou une grossesse normale menée à terme (22,5 % des cas).

De rares cas (2,5 %) ont été décrits sur grossesse ectopique notamment tubaire.

D'exceptionnels choriocarcinomes intraplacentaires ont été diagnostiqués de façon fortuite après analyse histopathologique de placentas matures ou immatures, parfois associés à une transfusion foetomaternelle ou à des métastases foetales (4).

La moyenne d'âge est 27 ans.

Circonstance de découverte

Les TTG peuvent être observées après n'importe quelle grossesse.

Les signes révélateurs sont principalement:

- Absence de normalisation ou réascension des taux d'HCG totale sérique après évacuation d'une MH partielle ou complète (plus de 60 % des cas) ;
- Métrorragies persistantes inexplicables à distance d'un avortement spontané (environ 30 % des cas) ; le diagnostic est fondé sur l'échographie pelvienne et un dosage d'HCG sérique ;
- Examen anatomopathologique d'un produit d'aspiration ou de curetage ;
- Métrorragies inexplicables dans les semaines ou dans les mois suivant un accouchement normal ou une grossesse ectopique (environ 10 % des cas) ;
- Exceptionnellement, manifestations thoraciques par la découverte de métastases

pulmonaires, chez une femme en période d'activité génitale ; faire un dosage d'HCG.

Cette évolution anormale est définie comme suit :

Réascension de plus de 10 % des HCG sur 3 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle.

Stagnation des HCG (<10 %) sur au moins 4 dosages consécutifs à une semaine d'intervalle.

Persistance des HCG positifs 6 mois après évacuation utérine.

L'hémorragie utérine est le signe clinique le plus fréquent. Survenant, quelques mois, voire plus de 10 ans après une grossesse

L'échographie montre une masse intra utérine avec hyper vascularisation focale au doppler sur un utérus vide.

La localisation est surtout le myomètre, le vagin, le péritoine ou à distance.

La notion d'évacuation utérine de môle complète, de vacuité utérine à l'échographie et d'un taux anormal d'HCG fait le diagnostic de môle invasive, des localisations métastatiques sont possibles.

Le bilan d'extension est demandé une fois le diagnostic de tumeurs trophoblastiques retenu :

Examen au spéculum pour les métastases vaginales.

Échographie vaginale avec doppler

IRM pelvienne.

Scanner thoraco-abdominal

Radiographie pulmonaire si métastases pulmonaires visibles au scanner.

IRM cérébrale.

Il s'ensuit une classification FIGO 2000 anatomique et un score FIGO 2000 qui à lui seul module le traitement

La classification anatomique FIGO 2000

Stade I limité à l'utérus.

Stade II en dehors de l'utérus mais limité au tractus génital.

Stade III atteinte pulmonaires avec ou sans atteinte génitale.

Stade IV tout autre site métastatique.

Score ou classification pronostique FIGO 2000

| score | 0 | 1 | 2 | 4 |
|---|-------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| âge | < 40 | ≥ 40 | | |
| Grossesse précédente | Mole hydatiforme | avortement | Grossesse a terme | |
| Nombre de mois depuis la grossesse précédente | < 4 | 4 à 6 | 7 à 12 | > 12 |
| HCG avant le traitement | < 10 ³ | 10 ³ à 10 000 | 10 000 à 100 000 | > 100 000 |
| Nombre de métastases | 0 | 1 à 4 | 5 à 8 | > 8 |
| Taille tumorale maximale | | 3 < 5 cm | ≥ 5 cm | |
| Site métastatique | poumons | Rate et rein | Gastro-intestinal | Cerveau foie |
| Echec à une chimiothérapie préalable | | | Mono chimiothérapie | poly chimiothérapie |

Score total : ≤ 6 = TTG à bas risque
 ≥ 7 = TTG à haut risque

- Les tumeurs du site d'implantation sont exclues de ce score
- Compter toutes les métastases et non les sites.
- Le dénombrement des métastases pulmonaires se fait sur la radiographie pulmonaire et non sur la tomodensitométrie

Pronostic

La chimiothérapie a considérablement amélioré le pronostic de ces tumeurs avec plus de 90 % de survie, surtout pour les tumeurs de stade I.

Cependant, les métastases sont fréquentes, au niveau pulmonaire, mais également cérébral et hépatique.

La survie globale est de 71 % en cas de maladie métastatique.

Le traitement

Toutes les maladies trophoblastiques **avec ou sans métastase démontrée** doivent être traitées.

Le traitement des MTG a pour double objectif de guérir les patientes et de conserver leur fertilité.

Devant un score ≤ 6 : monochimiothérapie

- Méthotrexate MTX 1mg/kg - IM aux jours : j1 - j3 - j5 - j7
Acide folinique : 0.1 mg/kg IM aux jours j2 j4 j6 j8
- Ou Actinomycine D 12 μ g /kg en IV pendant 5 jours avec une nouvelle cure à j 14.
- Avec deux cure de consolidation après négativation des HCG qui sont demandés chaque semaine.
- Après négativation des HCG, le contrôle est mensuel pendant un an.

- Contraception stricte pendant un an.
- Dans ce schéma le J1 revient tous les 14 jours

En cas d'échec du traitement par le MTX :

- Lorsque le taux d'HCG ≤ 500 UI/L au moment de la mise en route du traitement, l'utilisation de l'actinomycine D en monothérapie est recommandée
- Lorsque le taux d'HCG > 500 UI/L, le recours à une polychimiothérapie est recommandé ⁽³⁾

Devant un score ≥ 7 : poly chimiothérapie EMACO

| Jour | drogue | dose |
|------|--|--|
| 1 | Etoposide Actinomycine D méthotrexate | 100 mg/m ² IV en 30min 0.5mg IVD 100 mg/m ² IVD 200 mg/m ² IV perfusion de 12 heures (11 SG 5%) |
| 2 | Etoposide Actinomycine D Acide folinique | 100 mg/m ² IV en 30min 0.5mg IVD 15 mg IM ou per os toutes les 12 heures 4 doses à débiter 24h après le début du méthotrexate |
| 8 | Cyclophosphamide vincristine | 600mg/m ² IV 1mg/m ² IVD |

La chirurgie des métastases n'a que des indications exceptionnelles.

Après négativation du taux d'HCG, la persistance à l'imagerie de nodules pulmonaires n'est pas une indication à opérer ces lésions.

En péri ménopause l'hystérectomie est proposée.

Surveillance des HCG

Hebdomadaire avec deux cures de consolidation après rémission

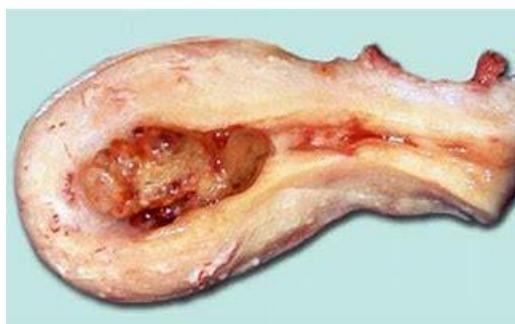
Puis tout les mois pendant un an depuis la négativation des HCG

Puis tout les trois mois la 2eme année sous couvert d'une contraception efficace.

Dans le suivi d'une TTG après chimiothérapie, il est recommandé de réaliser:

- un dosage hebdomadaire d'hCG totale sérique 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 :
 - 12 mois pour les TTG à bas risque,
 - 18 mois pour les TTG à haut risque.

La grossesse est possible après guérison avec risque de placenta accréta et de récurrence d'où l'étude anatomopathologique du placenta et dosage des HCG 3 mois après chaque accouchement.



V. Le carcinome trophoblastique du site placentaire

L'origine n'est pas le trophoblaste périvillositaire mais le trophoblaste du site d'implantation.

La tumeur correspond à la transformation maligne des cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation car elle présente le même immunoprofil que ces cellules (5)

Elle représente environ 1 % des maladies trophoblastiques gestationnelles.
Elle survient chez des patientes d'âge moyen de 30 ans

La tumeur fait suite à une grossesse normale ou à un avortement spontané ou plus rarement à une môle hydatiforme complète.
Cependant, l'intervalle entre la grossesse et le diagnostic peut être très long jusqu'à 18 ans.

Clinique : métrorragie ou aménorrhée dans 50%.

La sécrétion d' HCG n'est pas constante et est toujours faible 10 à 5000 UI/L.

La tumeur se présente comme un polype intra cavitaire.

L'échographie doppler confirme l'hypervascularisation anarchique.

L'anatomopathologie fait le diagnostic bien souvent.

Le bilan d'extension :

Examen clinique minutieux.

Scanner thoracique abdominal, et pelvien et scanner et ou IRM cérébrale.

Le traitement est l'hystérectomie permettant la guérison dans 80 % des cas si l'exérèse a été complète.

Les stades I-II de FIGO ont un excellent pronostic après hystérectomie, alors que les stades III-IV ont une survie globale de 30 % environ.

La chimiothérapie en cas de métastases ou de tumeurs à forte cellularité.elle est est peu efficace

Surveillance par les HCG tout les mois pendant un an puis tous les 3 à 4 mois pendant 5 ans

VI. Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)

La TTE représente la tumeur trophoblastique la plus rare.

Elle a été initialement rapportée en 1989 par Mazur

Il s'agit de patientes en âge de reproduction de 15 à 48 ans (moyenne 36 ans).

La tumeur survient de 1 à 18 ans après une grossesse (moyenne 6 ans). Il s'agit souvent d'une grossesse menée à terme, parfois d'un avortement spontané et très rarement d'une môle complète.

Les métrorragies sont le signe clinique révélateur dans la plupart des cas.

Le taux des HCG est toujours augmenté mais à un taux faible (10 à 170 mUI/mL).

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

L'absence d'extension vasculaire permet d'écarter une PSTT.

L'absence de contingent syncytiotrophoblastique écarte un choriocarcinome.

La positivité de inhibine, HLA-G et de la cytokératine 18, la positivité faible et focale de la CK5/6 et la négativité nucléaire de la P16, permettent d'éliminer le cancer du col.

L'évolution des TTE est comparable à celle des PSTT.

Le meilleur traitement est chirurgical, suivi d'une surveillance stricte dans tous les cas.

En effet, aucun signe prédictif du comportement malin des TTE n'est décrit. Le stade FIGO est le meilleur facteur pronostique [6].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Genest DR, Berkowitz RS, Fisher RA, Newlands ES, Fehr M. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. Gestational trophoblastic disease. Tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours. Lyon: IARC press; 2003.
- (2) POINT Les maladies trophoblastiques gestationnelles Gestational trophoblastic disease Fabienne Alliasa,*,b, Pierre-Adrien Bolzeb,1, Lucie Gaillot-Duranda, Mojgan Devouassoux-Shisheborana, b, le réseau des maladies trophoblastiques gestationnelles ba Service de pathologie Nord, hôpital de la Croix Rousse, hospices civils de Lyon, 103, Grande-Rue-de-la-Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France b Centre des maladies trophoblastiques gestationnelles, centre hospitalier Lyon Sud, bâtiment 3B, 2e étage, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69495 Pierre-Bénite, France Accepté pour publication le 24 septembre 2014
- (3) RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE MALADIES TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES (Môles hydatiformes et tumeurs trophoblastiques gestationnelles) DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE TEXTE DES RECOMMANDATIONS Avril 2010
- Pr Daniel Raudrant, Gynécologie-Obstétrique, CH Lyon Sud, CHU Lyon 1 (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) Pr François Golfier, Gynécologie-Obstétrique, CH Lyon Sud, CHU Lyon 1 Dr Jean Paul Guastalla, Oncologie Médicale, Centre Léon Bérard, Lyon Pr Anne Marie Schott, Epidémiologie, Pôle IMER, CHU Lyon Pr Véronique Trillet Lenoir, Oncologie Médicale, CH Lyon Sud, CHU Lyon 1 (Institut National du Cancer) Chargée de projet Dr Jocelyne Attia, Gynécologie médicale, Gynécologie-Obstétrique, CH Lyon Sud, CHU Lyon 1
- (4) Liu J, GUO L. Intraplental choriocarcinoma in term placenta with both maternal and infantile metastases: a case report and review of the literature. Gynecol Oncol 2006;103:1147–51.
- (5) Shih IM, 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;28:1177–83.
- (6) [43] Zhang X, Lü W, Lü B. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1334–8.

Maladies trophoblastiques gestationnelles - 01/01/98 Émile Philippe : Professeur, faculté de médecine de Strasbourg Institut de pathologie, 1, place de l'Hôpital, 67064 Strasbourg cedex France Michel Dreyfus : Praticien hospitalier

Service de gynécologie obstétrique I, hôpital de Haute-pierre, 67098 Strasbourg cedex France

a môle hydatiforme complète Jean-Jacques Candelier*1 Inserm, unité 1197, Interactions cellules souches-niches - physiologie, tumeurs et réparation tissulaire, hôpital Paul Brousse, bâtiment Lavoisier, 14, avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, France ; et Université Paris-Saclay Jean-jacques.candelier@u-psud.fr J. Lansac J. Lansac CHU TOURS La maladie trophoblastique La maladie trophoblastique MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE, MÔLE HYDATIFORME, CHORIOCARCINOME, TUMEURS PLACENTAIRES PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE Version 4.1 – 24 février 2011 *Ce référentiel a été réalisé en 2008 sur la demande du conseil scientifique du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "ANCELOT". - Il a été rédigé par l'Unité d'Oncologie Gynécologique du Centre François Baclesse. - La Mise à jour 2011 a été corrigée et validée en réunion plénière du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie le 24 février 2011

Palikao - Es sénia, 2021.

