

**EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIC, PRONOSTIC DES MALADIES
TROPHOBLASTIQUES GESTATIONNELLES EN 2018**

**EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, PROGNOSIS OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC
DISEASES IN 2018**

RANDRIAMANOVONTSOA Niaina Ezra^{1}, RAFARAMINO Florine².*

¹ *Chef de clinique en Oncologie médicale, Service Oncologie Analakininina Toamasina, Faculté de Médecine d'Antananarivo. E-mail : docezraonco@yahoo.fr.*

² *Directeur Pédagogique en Oncologie-Radiothérapie, Faculté de Médecine d'Antananarivo. E-mail : f.rafaramino@gmail.com*

Nombre de tableaux : 02

Reçu le 10 Décembre 2018

Accepté le 25 Août 2019

RESUME

Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont constituées par les môles hydatiformes et les tumeurs trophoblastiques gestationnelles. La prise en charge de ces maladies rares mais de bon pronostic reste disparate à Madagascar. L'auteur rapporte les nouvelles connaissances d'après la revue de la littérature.

L'incidence des môles hydatiformes varie de 0,5 à 12/1000 grossesses selon la région géographique. La môle invasive et le choriocarcinome sont moins fréquents que les môles hydatiformes. La tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire, la tumeur trophoblastique épithélioïde constituent une nouvelle entité différente des tumeurs trophoblastiques gestationnelles dont leur incidence reste mal connue. Les maladies trophoblastiques gestationnelles ont un excellent pronostic. L'âge maternel, l'antécédent de grossesse molaire et le régime alimentaire pauvre en β -carotène et en graisse animale représentent les facteurs de risques actuellement confirmés. La clinique, le dosage de l'Human Chorionic Gonadotrophin sérique et l'échographie pelvienne suffisent pour poser le diagnostic. L'examen anatomopathologique des produits de curetage permet de déterminer le type histologique. Les autres imageries à part de la radiographie standard prennent place pour l'évaluation de l'extension et du pronostic tumoral. La stadification anatomique de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique couplée au score modifié de l'Organisation Mondiale de la Santé est utilisé pour établir le pronostic orientant l'indication de traitement.

Des auteurs critiquent la pertinence de ce score pronostique dans certaines situations. Des études proposent de considérer d'autres paramètres ou de revoir la catégorisation de ce score.

Mots clés: maladies trophoblastiques gestationnelles-tumeurs trophoblastiques gestationnelles-tumeurs du site d'implantation placentaire.

*Auteur correspondant : docezraonco@yahoo.fr

ABSTRACT

Gestational trophoblastic diseases include hydatiform moles and gestational trophoblastic tumors. The management of these rare diseases but good prognosis remains disparate in Madagascar. The author reports new knowledge from the literature review.

The incidence of hydatidiform moles ranges from 0.5 to 12/1000 pregnancies depending region in the world. Invasive mole and choriocarcinoma are less common than hydatiform moles. The trophoblastic tumor of the placenta implantation site, the trophoblastic epithelioid tumor form a new entity different from gestational trophoblastic tumors; whose incidence remains poorly known. Gestational trophoblastic diseases have an excellent prognosis. Maternal age, history of molar pregnancy, and diet low in β -carotene and animal fat represent currently confirmed risk factors. Clinical history, serum Human Chorionic Gonadotrophin and pelvic ultrasound are sufficient to make the diagnosis. The curettage products pathological examination help to find the histological type. Other imaging techniques apart from conventional x-ray are used for evaluation of tumor extension and its prognosis. The anatomical staging of International Federation of Genecology and obstetric with the modified world health organization score is used to establish the prognosis guiding the treatment indication.

Some authors criticize the relevance of this prognostic score in some situations. Lot of studies suggest to take into account other parameters or to review the classification of this score.

Keywords: Gestational trophoblastic diseases-gestational trophoblastic tumors-tumor of the placenta implantation site

INTRODUCTION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles englobent toute prolifération anormale des cellules trophoblastiques. La prolifération bénigne est connue sous l'appellation môles hydatiformes qui peuvent être complètes ou partielles. La prolifération maligne dénommée Tumeur Trophoblastique Gestationnelle (TTG) regroupe : la môle invasive, le choriocarcinome, la Tumeur Trophoblastique du Site d'implantation Placentaire (TTSP) et la Tumeur Trophoblastique Epithélioïde (TTE) (1,2). Ces pathologies furent découvertes pour la première fois par Hippocrate 400 ans avant Jésus Christ (1). Elles étaient pourvoyeur de morbi-mortalité élevée 50ans passés mais actuellement les TTG figurent parmi les tumeurs solides les plus curables avec une survie proche de 100% sous chimiothérapie (1,2). A Madagascar la prise en charge de ces tumeurs reste disparate. Les auteurs visent à rapporter les connaissances actuelles sur la prise en charge d'une femme atteinte de maladies trophoblastiques gestationnelles. Une recherche

bibliographique sur google scholar et PubMed a été effectuée en utilisant comme mots clés : « gestational trophoblastic disease » et « gestational trophoblastic neoplasia ». Le corps de ce travail comporte trois parties : l'épidémiologie, le diagnostic, la stadification et le pronostic,

1. Epidémiologie

Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont des pathologies rares. L'incidence et les facteurs de risque de ces tumeurs demeurent partiellement connus.

1.1. Fréquence et pronostic

L'incidence varie selon la région géographique et le type de la maladie. Ces pathologies sont plus fréquentes dans les pays en voies de développement par rapport aux pays développés.

L'incidence de môles hydatiformes peut aller de 2 à 12/1000 grossesses en Amérique Latine et au Sud-Est de l'Asie si elle se trouve entre 0,5 à 1/1000 grossesses en Amérique du Nord, Australie, Nouvelle-Zellande et

Europe (1-3). Cette différence pourrait être due aux conditions socio-économiques et le mode alimentaire de la population. Actuellement les études récentes au Sud-Est de l'Asie rapportent une incidence proche des occidents à cause du changement diététique (1,2,4). Néanmoins, des études montrent une incidence élevée de môles hydatiformes complètes chez les américains d'origine indienne et africaine, les esquimaux et les hispaniques, similaire à celle trouvée en Asie (3,4).

Le choriocarcinome est encore moins fréquent que les môles hydatiformes. Mangili et al rapportent une incidence de 2 à 7/100 000 grossesses (2). Goldstein et Berkowitz ont trouvé une incidence plus élevée au sud de l'Asie et au Japon respectivement 9.2 et 3,3/40 000 grossesses (3). La rareté de cette tumeur et la difficulté de distinguer une mole invasive métastatique du choriocarcinome, dont le diagnostic est souvent posé cliniquement, peuvent expliquer cette faible incidence (2,3).

La tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire et la tumeur trophoblastique épithélioïde sont des TTG très rares et récemment découvertes. Leur incidence reste inconnue. La littérature rapporte moins de 500 cas de TTSP et environ 110 cas de TTE dans le monde depuis la première description (5).

Au total, les môles hydatiformes, les môles invasives et le choriocarcinome représentent respectivement 80%, 15%, 5% des maladies trophoblastiques gestationnelles. La mortalité due à ces tumeurs est faible car la survie tourne autour de 100% (1,2). Le TTSP donne une mortalité la plus élevée (0,2-2%) de toutes les maladies trophoblastiques gestationnelles (4,6).

1.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque des môles hydatiformes dépendent essentiellement de l'âge, de l'antécédent de grossesse molaire et du régime alimentaire.

Les môles hydatiformes surviennent chez une femme moins de 20 ans et surtout plus de 40 ans au moment de la grossesse (2, 3, 7). La présence d'un antécédent de môle hydatiforme favorise la survenue d'une nouvelle grossesse molaire (1-3). Le risque d'avoir une deuxième grossesse molaire augmente de 1-2% après la première, de 15-20% après une deuxième. Ce risque ne diminue pas même si la femme change de partenaire (1). Le régime alimentaire modifie aussi le risque. L'alimentation riche en β -carotène et en graisse animale protège aux môles hydatiformes. L'occidentalisation diététique du Corée du Sud a diminué l'incidence de môles hydatiformes (3).

Les TTG apparaissent le plus souvent suite à une môle hydatiforme. Seulement 2 – 3% de môles hydatiformes se dégénèrent en choriocarcinome mais 50% de choriocarcinome ont un antécédent de grossesse molaire (1,2). Le risque relatif de choriocarcinome multiplie par 1000 à 2500 après une mole hydatiforme (3,7). Le TTG survient dans 10-20% après une môle hydatiforme complète et 0,5% après une môle hydatiforme partielle dans un délai moyen de six mois (7). D'autres facteurs de risques sont évoqués tels que le groupe sanguin A et AB, l'âge paternel supérieur à 45 ans, la prise de contraception orale, mais sans preuve scientifique confirmée (7).

2. Diagnostic

Le diagnostic des maladies trophoblastiques gestationnelles repose sur la clinique, la valeur de l'hcg sérique et l'échographie pelvienne. L'examen anatomopathologique du produit d'évacuation utérine ou de la pièce opératoire confirme le type histologique.

2.1. Moles hydatiformes

2.1.1. Présentations cliniques

Une aménorrhée suivie de métrorragie du premier trimestre ou parfois du début de deuxième trimestre fait suspecter une môle hydatiforme. Selon le rapport des recommandations de l'Institut National de Cancer en France, 84% des patientes se présentaient avec une métrorragie du premier trimestre (8). Massardier J et al ont rapporté que 90% des môles hydatiformes complètes avaient des métrorragies autour de 12^{ème} semaine d'aménorrhée (9). Des signes plus tardifs concernent les formes du deuxième trimestre tels que : la taille utérine très augmentée pour l'âge gestationnel, des signes sympathiques de la grossesse exagérés, une prééclampsie et des signes d'hyperthyroïdie. Ces signes sont devenus actuellement de moins en moins fréquents en Occident grâce à l'avènement de l'échographie et le dosage d'hcg des femmes enceintes (2, 9, 10). Une môle hydatiforme partielle peut se manifester par une fausse couche dans 90% (9).

2.1.2. Hcg plasmatique

Le dosage de l'hcg total sérique garde sa place très importante dans la démarche diagnostique d'une môle hydatiforme. Le plus souvent la concentration sanguine en hcg augmente plus de 100 000 mUI/ml (8, 9, 11). Il existe une sécrétion de plusieurs sous unités de l'hcg au

cours des maladies trophoblastiques gestationnelles. La société internationale pour l'étude des maladies trophoblastiques recommande d'utiliser un test capable de détecter les différentes sous unités (2).

2.1.3. Echographie pelvienne

L'échographie pelvienne demeure l'imagerie de première intention devant une suspicion de môle hydatiforme. Elle permet d'affirmer le diagnostic et de supposer le type de môle hydatiforme. Elle peut être réalisée par voie endovaginale ou en suspubienne. A cause de la haute résolution spatiale et la proximité anatomique, l'échographie transvaginale donne plus de détails concernant la lésion intra-utérine notamment la morphologie et l'invasion du myomètre (11,12). L'image classique montre une masse vésiculaire hétérogène intra-utérine en « tempête de neige » ou en « grappe de raisins » qui augmente le volume utérin. L'absence d'élément embryonnaire oriente vers une môle hydatiforme complète en contraste à une môle hydatiforme partielle contenant de sac embryonnaire, cordon ombilical ou d'un fœtus pourvu d'anomalie. On peut objectiver des kystes fonctionnelles des deux ovaires dans 40% liées à une hyperstimulation hormonale (2, 9, 12). La performance de l'échographie varie de 44 au 95% pour la môle hydatiforme complète contre 18 au 49% pour la môle hydatiforme partielle (9,11). Le doppler n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'une môle hydatiforme sauf dans une situation particulière où la môle hydatiforme complète co-existe avec un fœtus normal (9,13).

2.1.4. Anatomopathologie

L'examen anatomopathologie des produits de curetage d'une grossesse molaire permet de confirmer le diagnostic, de typer la grossesse molaire et de donner le pronostic. La MH correspond à une involution kystique du placenta qui envahit l'endomètre (7). Il existe deux types de grossesses molaires : la Môle Hydatiforme Complète (MHC) et la Môle Hydatiforme Partielle (MHP). La MCH est caractérisée par des villosités massivement hydropiques, bourgeonnante avec formation des citernes, une hyperplasie trophoblastique multifocale ou circonférentielle. Elle ne présente pas ni de villosité normale ni d'éléments embryonnaires direct ou indirects (tissus fœtaux, amnios, cordon, hématies fœtale nucléées). La réaction à l'anticorps anti-p57 dans les cellules du stroma villositaire et du cytotrophoblaste ne s'exprime pas à l'immunohistochimie (7,9).

Selon les critères histologiques révisés en 2003 de l'OMS, l'étude anatomopathologique d'une MHP retrouve : des villosités hydropiques avec citernes associées à un contingent de petites villosités fibreuses normales, hyperplasie focale du trophoblaste, contours festonnés avec inclusions trophoblastiques ; des éléments embryonnaires directs ou indirects (9).

2.2. Tumeurs trophoblastiques gestationnelles

2.2.1. Présentations cliniques

La TTG survient le plus souvent chez une femme ayant eu un antécédent de grossesse molaire. Les manifestations cliniques varient en fonction du type histologique et l'extension tumorale. Une métrorragie persistante après évacuation utérine d'une grossesse

molaire ou en post-partum plus de 6 semaines quelques soit l'issue de la grossesse antérieure oriente au diagnostic de TTG (7, 8). Ce saignement génital peut associer à une augmentation du volume utérin (3, 14).

La TTG peut être découverte suite à des manifestations métastatiques et leurs complications. Les localisations secondaires pulmonaires peuvent donner des toux, dyspnée, hémoptysie. Les métastases cérébrales se manifestent par une hémiplégié et un syndrome d'hypertension intracrânienne. Un syndrome hémorragique aigu sur le site métastatique peut être révélateur du TTG notamment : hémopéritoine ou hématome rétropéritonéale, hémothorax, hémorragie intracérébrale (3, 7, 14).

En outre, on peut avoir des signes généraux comme anorexie et amaigrissement, ou des signes d'hyperthyroïdie (2, 7). Plus de 50% de TTG sont cliniquement asymptomatiques. Le diagnostic est porté devant la persistance ou l'élévation du hcg sérique chez une patiente suivie après évacuation d'une môle hydatiforme (2,14).

2.2.2. Hcg plasmatique

La valeur de l'hcg sérique constitue le pilier du diagnostic de TTG. L'examen anatomopathologique n'est pas toujours indispensable au diagnostic et ne devrait pas retarder la mise en œuvre du traitement (7). Selon le consensus d'experts, la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique (FIGO) a établi en 2000, les critères suivants pour porter le diagnostic d'une TTG suite à une évacuation de grossesse molaire (15).

- une stagnation : variation en plateau moins de 10% sur au moins 4 dosages hebdomadaires successifs de la valeur de l'hcg
- une réascension : augmentation plus de 10% sur au moins 3 dosages hebdomadaires successifs
- une persistance de l'hcg détectable six mois après l'évacuation

2.2.3. Imagerie médicale

L'imagerie médicale aide les praticiens au diagnostic et aussi leurs permet de faire le bilan d'extension tumorale.

L'échographie endovaginale reste le meilleur moyen pour visualiser l'invasion myométriale. La masse peut être échogène ou hypoéchogène, complexe, multikystique. Une partie anéchogène correspond à une hémorragie, une nécrose, un kyste ou un réseau vasculaire. Un utérus augmenté de volume, lobulé avec contours hétérogène ou une extension de la masse aux organes pelviens témoigne une tumeur avancée. Le volume utérin doit être mesuré pour étudier la chimiosensibilité tumorale (11,12).

A cause du changement de la vascularisation et la néovascularisation maligne myométriale, le doppler prend une place non négligeable pour la prise en charge des TTG. Une augmentation anormale de la vascularisation myométriale et un flux à faible impédance indiquent une tumeur invasive. Le doppler peut utiliser aussi pour évaluer la réponse à la chimiothérapie (11-13).

La radiographie du thorax figure parmi l'imagerie de première intention pour évaluer l'extension pulmonaire

d'une TTG. Malgré la sensibilité élevée du scanner thoracique, la FIGO recommande toujours de tenir compte les métastases uniquement visibles sur la radiographie du thorax pour établir le score pronostique (15). La société internationale pour l'étude des maladies trophoblastiques gestationnelles, l'organisation européenne pour le traitement des maladies trophoblastiques ont adopté cette attitude (2,16). Il existe trois formes basiques des manifestations radiologiques des métastases pulmonaires de TTG : typique, alvéolaire et embolique. L'image typique se présente sous forme de nodule dense à contours régulier, souvent multiple et bilatéral. Les métastases pulmonaires peuvent donner un aspect de processus inflammatoire avec multiples nodules associés à des opacités mal limitées. La radiographie du thorax peut montrer aussi des images d'hypertension artérielle pulmonaire ou un changement de vascularisation faisant suspecter une embolie pulmonaire (17). D'autres lésions sont possibles comme une pleurésie, une scissurite, une cavité et des bronchogrammes aériques (18).

Le scanner garde son importance pour la recherche des métastases pulmonaires et hépatiques. En effet, 40% des patientes ayant eu une radiographie du thorax normale présentent des métastases au scanner (19). En absence de métastase pulmonaire la recherche des localisations secondaires dans d'autres organes n'est pas nécessaire (3). La forme typique est caractérisée par une lésion arrondie et large (plus de 3cm), une ou plusieurs. D'autres aspects tels que un miliaire ; des lésions pleurale, endobronchique ou endovasculaire sont aussi rapportées (20,21). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne figure pas parmi les imageries de

routine. Les images retrouvées ne sont pas spécifiques posant des difficultés pour distinguer d'une rétention placentaire ou d'une grossesse extra-utérine (22, 23). Néanmoins elle est indiquée pour évaluer l'invasion endométriale, l'extension pelvienne extra-utérine et cérébrale. Elle est aussi réservée aux cas compliqués ou récidivants, ou suspecté de tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (24, 25).

Le TEPscan peut utiliser non seulement pour montrer la cartographie de la tumeur et ses métastases mais aussi pour évaluer la réponse thérapeutique. Cette imagerie peut aider pour rechercher les lésions occultes non objectivées à l'échographie, au scanner ou à l'IRM (11,21).

2.2.4. Anatomopathologie

Des critères cliniques et biologiques sont suffisants pour assoir le diagnostic d'une TTG. La confirmation anatomopathologique ne devrait pas retarder la prise en charge thérapeutique (7,15). Néanmoins, l'examen anatomopathologique permet de confirmer la nature maligne et de typer la tumeur.

La mole invasive a la même caractéristique qu'une mole hydatiforme. Pourtant, elle présente des villosités infiltrant les vaisseaux du myomètre (7).

Le choriocarcinome est caractérisé par une hyperplasie et une anaplasie trophoblastique sans villosité placentaire. Les lésions sont constituées par des zones de nécrose et d'hémorragie limitées par des syncytiotrophoblastes, de cytotrophoblastes et des cellules intermédiaires. Ces cellules réagissent à l'immunohistochimie témoignant la sécrétion de l'hcg. Il

existe un envahissement du myomètre et des vaisseaux sanguins (1-3).

Contrairement au choriocarcinome les TTSP et TTE dérivent du trophoblaste extra vilieux. Elles sont constituées principalement par des cellules intermédiaires (26). La TTSP est composée par des cellules tumorales mononucléaires présentant des atypies. Leur cytoplasme peut être amorphe, éosinophile ou claire. Cette tumeur possède de matériels fibrinoïdes et d'invasion vasculaire importants mais d'inflammation et de nécrose minime. A l'immunohistochimie le Mel-CAM (CD 146) et l'hormone lactogène du placenta (hPL) sont fortement positifs tandis que la phosphatase alcaline du placenta (PLaP), de hcg et de p63 restent localisée (27-29). La TTE se diffère de la TTSP par ses cellules de petite taille, monomorphe, étroitement liées et circonscrites. Des zones de nécrose peuvent entourer les îlots de cellules réalisant une carte géographique. Cette tumeur exprime fortement le PLaP et le p63 mais une réaction localisée au Mel-CAM et hPL (30-32).

3. La stadification et les facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique

La stadification et l'élaboration des facteurs pronostiques consistent à stratifier les patients pour les indications thérapeutiques. Elles dépendent de la clinique, du taux de l'hcg sérique, du bilan d'extension et l'éventuelle chimiothérapie antérieure. Il existe deux systèmes pour stadifier la tumeur et évaluer les facteurs de risque de TTG. La FIGO a établi en 2000 une stadification anatomique basée sur l'extension tumorale (Tableau I). Cette stadification ne permet pas de prédire la réponse thérapeutique (1, 4, 24).

Tableau I : Classification anatomique des maladies trophoblastiques gestationnelles selon la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO)

Stade	Description
I	Maladie confinée à l'utérus
II	Maladie étendue au-delà l'utérus mais limitée aux structures génitales (annexe, vagin, ligament large)
III	Maladie étendue aux poumons avec ou sans atteinte du tractus génital
IV	Tous les autres sites métastatiques

Source : FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2002;77 :285-7.

Pour avoir un langage universel sur l'indication thérapeutique, la FIGO a publié en 2002 une combinaison de la stadification anatomique avec le système de score modifié de l'OMS (Tableau II). Selon le score, les tumeurs peuvent classifier en bas (score ≤ 6) ou haut risque (score ≥ 7) de développer une résistance à la monochimiothérapie (33). La notation comporte un chiffre romain suivi d'un chiffre arabe qui correspond respectivement la stadification de FIGO et le score modifié de l'OMS. C'est la classification la plus utilisée actuellement (34 - 35).

Néanmoins cette classification n'est pas parfaite. La résistance à la monothérapie augmente si le score atteint 5 ou 6, surtout quand le taux d'hcg dépasse 100 000 UI/l (36 - 39). En outre cette classification ne peut pas être applicable aux TTSP et TTE (20). Des auteurs suggèrent de considérer d'autres paramètres tels que la

vascularisation utérine à l'écho doppler et la cinétique de l'hcg sous monothérapie (40 - 41). D'autres proposent d'abaisser la limite supérieure de bas risque à 5 ou augmenter la notation du marqueur sérique à 6 s'il dépasse 100 000 UI/l (36).

CONCLUSION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles sont rares. L'âge et l'antécédent de grossesse molaire constituent les principaux facteurs de risque connu de ces maladies. Les résultats d'études sur l'âge paternel, le groupe sanguin et la prise de contraception demeurent controversés. La clinique et la biologie sont suffisantes pour assoir le diagnostic. Beaucoup d'auteurs critiquent le score amélioré de l'OMS et la stadification anatomique de FIGO comme impuissant pour trancher la décision thérapeutique dans certaines situations. Des études proposent de tenir compte de l'echodoppler utérin et de la cinétique de hcg pour améliorer le score pronostic. La mise en place des recommandations nationales et la création d'un centre de référence des maladies trophoblastiques gestationnelles à Madagascar permettraient d'uniformiser la prise en charge de ces maladies de bon pronostic.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

RNE et RF ont participé à la contribution substantielle à la conception, aux méthodes de la recherche ET à la rédaction préliminaire de l'article ou sa révision critique ET à l'approbation finale de la version à publier ET s'engagent à assumer l'imputabilité

pour tous les aspects de la recherche en veillant à ce que les questions liées à l'exactitude ou l'intégrité de toute partie de l'œuvre soient examinées de manière appropriée et résolues.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs déclarent l'absence de conflits d'intérêts

REMERCIEMENTS

A Dieu Tout Puissant.

Tableau II : Score pronostique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) adapté par la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO)

Score	0	1	2	4
Age (ans)	<40	≥ 40		
Grossesse précédente	Mole hydatiforme	avortement	Grossesse à terme	
Intervalle : Grossesse précédente - Début de chimio (mois)	< 4	4 – 6	7 – 12	≥ 13
Hcg totale sérique (UI/L)	10 ³	10 ³ - <10 ⁴	10 ⁴ - <10 ⁵	≥ 10 ⁵
Taille tumorale la plus grande incluant l'utérus (cm)		3-5	> 5	
Sites des métastases	Poumon	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau, foie
Nombre de métastases identifiées (n)	0	1-4	5-8	> 8

Source : FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2002;77 :285-7.

REFERENCES

1. Seckl JM, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet 2010; 376: 717-29.

2. 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.

3. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Hematol Oncol Clin N Am 2012; 26:111-31.

4. Brown J Naumann RW, Seckl M, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. Gynecol. Oncol. 2017; 144:200-7.

5. Horowitz NS, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors: Biology, natural history, and treatment modalities. *Gynecol. Oncol.* 2017; 144:208-14.
6. A. Braga, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun S, Grillo BM et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus, *J. Reprod. Med.* 2014; 59: 241-47.
7. Noal S, Joly F, Leblanc E. Prise en charge d'une tumeur trophoblastique gestationnelle. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38:193-8.
8. Institut national du Cancer. Maladies trophoblastiques gestationnelles : diagnostic et prise en charge. Collection Recommandations et référentiels. Boulogne-Billancourt: InCa;2010.
9. Massardier J, Schott-Pethelaz AM, Hajri T, Allias F, Devouassoux-Shisheboran M, Sanlaville, Det al. Les grossesses molaire. *Rev. Méd. Périnat.* 2011; 3:163-171.
10. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology* 2013; 128:3-5.
11. Lima LLA, Parente RCM, Maestá I, Amim Junior J, Rezende Filho JF, Montenegro CAB et al. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiol Bras.* 2016; 49:241-50.
12. Dhanda S, Ramani S, Thakur M. Gestational Trophoblastic Disease: A Multimodality Imaging Approach with Impact on Diagnosis and Management. *Radiology Research and Practice.* 2014. DOI:<http://dx.doi.org/10.1155/2014/84275>.
13. Lin LH, Bernardes LS, Hase EA, Fushida K, Francisco RP. Is Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease? *Clinics.* 2015; 70:810-15.
14. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015; 37:42-51.
15. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 77:285-7.
16. Bolze PA, Attia J, Massardier J, Seckl MJ, Massuger L, Tromme NV. Formalised consensus of the European Organisation for Treatment of Trophoblastic Diseases on management of gestational trophoblastic diseases. *European Journal of Cancer.* 2015; 51:1725-31.
17. Olezac AS, Papanikolaou I, Bengrine-Lefevre L, Chouaid C. Choriocarcinoma with pulmonary metastasis: diagnosis and treatment. *Rev Mal Respir.* 2009; 26:769-72.
18. Wagner BJ, Woodward PJ, Dickey GE. Gestational trophoblastic disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1996; 16:131-48.
19. Gamer EI, Garrett A, Goldstein DP, Berkowitz RS. Significance of chest computed tomography findings in the evaluation and treatment of persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2004; 49:411-4.
20. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012; 26:111-31.

21. Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep.* 2008; 10:497–504.
22. Dekan S, Linduska N, Kasprian G, Prayer D. MRI of the placenta -a short review. *Wien Med Wochenschr.* 2012; 162:225-8.
23. Kohorn EI, McCarthy SM, Barton JW. Is magnetic resonance imaging a useful aid in confirming the diagnosis of non metastatic gestational trophoblastic neoplasia?. *Int J Gynecol Can,* 1996; 6:128-34.
24. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24:39-50.
25. Allen, Lim AK, Seckl MJ, Blunt DM, Mitchell AW. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clinical Radiology.* 2006; 61:301-13.
26. Kurman RJ, Shih IM, Discovery of a cell: reflections on the checkered history of intermediate trophoblast and update on its nature and pathologic manifestations, *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2014; 33:339-47.
27. Shih IM, Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 200;20:31-47.
28. Vardar MA, Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behavior and treatment, *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1995; 16:290-95.
29. Kashimura M, Kashimura Y, Oikawa K, Sakamoto C, Matsuura Y, Nakamura S, Placental site trophoblastic tumor: immunohistochemical and nuclear DNA study, *Gynecol. Oncol.* 1990; 38:262-67.
30. Allison K, Love J, Garcia R, Epithelioid trophoblastic tumor: a review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130:1875-77.
31. Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ, Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast, *Hum. Pathol.* 1999; 30:687-94.
32. Shih IM, Kurman RJ, Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma, *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22:1393-1403.
33. Soper JT, Mutch DG, Schink JC; American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol.* 2004; 93:575-85.
34. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 83:175-77.
35. 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; 11:73-77.
36. Taylor F, Grew T, Everard J, Ellis L, Winter MC, Tidy J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic neoplasia treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. *Eur J Cancer.* 2013; 49:3184-90.
37. McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ. The management and outcome of women with posthydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in

excess of 100.000IU/L(-1). Br J Cancer. 2010; 102:810-4.

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

39. Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. Expert Opin Pharmacother 2003;4:1-13.

40. Van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP, ten Kate-Booij MJ, Sweep FC, Thomas CM. Early identification of resistance to first-line single-agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. J Clin Oncol. 2006; 24:52-58.

41. You B, Harvey R, Henin E, Mitchell H, Golfier F, Savage PM, et al. Early prediction of treatment resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia using population kinetic modelling of hCG measurements. Br J Cancer. 2013; 108:1810-16.