

# Gestational Trophoblastic Neoplasia: A Study of 44 cases

K.Bouras, J.Abbou, M. K. Saoud, N. Mamouni, S.Errarhay, C. Bouchikhi, A. Banani

Service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES.

Faculté de médecine et de pharmacie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, FES, Maroc

**Abstract:** *Gestational trophoblastic tumors (GTT) are the malignant forms of gestational trophoblastic diseases. We report a retrospective series of 44 cases of GTT collected in the department of obstetrics gynecology I of CHU Hassan II Fez, during a period of 4 years from January 2018 to December 2021. Results: The average age was 31.5 years. The causal pregnancy was in 73% of cases a molar pregnancy. The extension work-up carried out in our patients revealed pulmonary metastases in 19 cases and vaginal metastases in 1 case. Six of our patients underwent hysterectomy. 70% of our patients were treated with methotrexate-based monotherapy. Multidrug therapy was initiated in 10 patients. All our patients had clinical and biological monitoring, before each chemotherapy session; then monthly after negativation every month, up to 12 months in case of good prognosis GTT, and up to 18 months in case of poor prognosis GTT. One case of death was reported due to a complication to the multidrug therapy such as severe toxidermia. This study allowed us to analyse the good follow-up of the patients, the early diagnosis of GTT especially in case of mole follow-up and especially the prognosis of the patients after the treatment and the end of the surveillance.*

**Keywords:** GTT - diagnosis - treatment - prognosis.

## Les Tumeurs Trophoblastiques gestationnelles :une étude de 44 cas

K.Bouras, J.Abbou, M. K. Saoud, N. Mamouni, S.Errarhay, C. Bouchikhi, A. Banani

Service de gynécologie obstétrique I du CHU HASSAN II de FES.

Faculté de médecine et de pharmacie de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, FES, Maroc

### INTRODUCTION

Les tumeurs trophoblastiques gestationnelles (TTG) sont une entité de proliférations malignes dont l'origine est le tissu trophoblastique issu d'une grossesse débutante s'accompagnant d'une sécrétion excessive et anormalement prolongée plus de 6 semaines après l'arrêt de la grossesse(1) de l'hormone choriogonadotrophique (BHCG)(2-6).

Elles constituent la forme maligne des maladies trophoblastiques gestationnelles (MTG) qui englobent un spectre de lésions ayant un vaste éventail de comportements biologiques et un risque de métastases(7); allant des lésions bénignes môle hydatiforme avec ses 2 variantes (complète et partielle) aux lésions malignes qui constituent les tumeurs trophoblastiques gestationnelles incluant :

- Les môles invasives (MI),
- Les choriocarcinomes (CC),
- Les tumeurs trophoblastiques du site d'implantation (TTSI) incluant les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes

Les TTG ont un fort potentiel métastatique et sont mortelles en l'absence de traitement.(6,10) (TTE) (8,9).

Ces tumeurs peuvent se rencontrer chez des femmes de tous les groupes ethniques en âge de procréer, et leur potentiel invasif et métastatique nécessite parfois d'avoir recours à la chimiothérapie et/ou à la chirurgie(5).

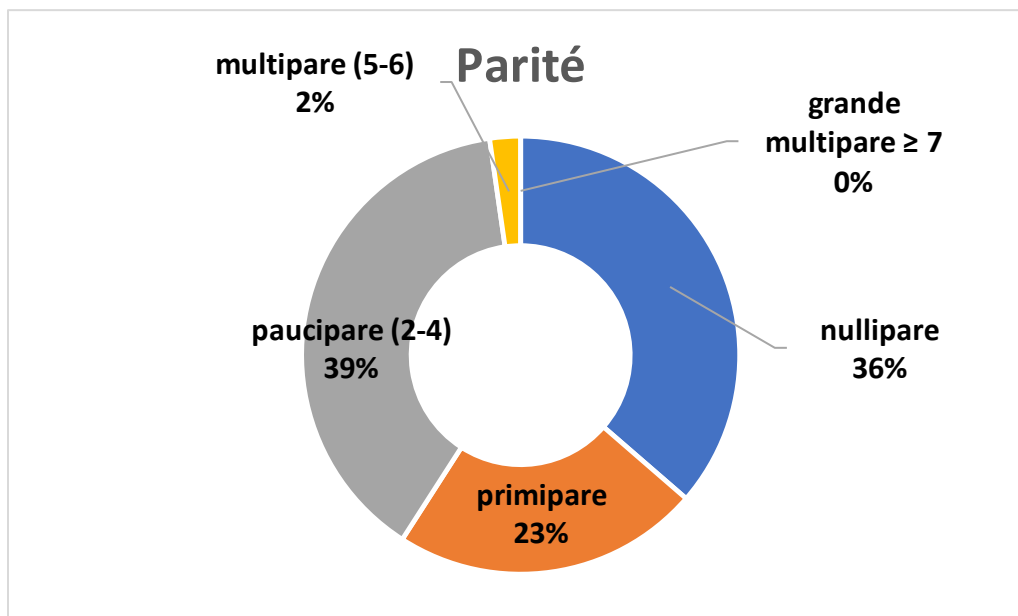
La survenue d'une maladie trophoblastique gestationnelle (qu'elle soit bénigne ou maligne) est un événement de fréquence variable dans le monde ; avec une incidence qui avoisine 1/714 naissances en Angleterre, en notant une hausse pour la race asiatique.

### RÉSULTATS

On note une prédominance dans la tranche d'âge entre 20 et 29 ans avec une fréquence de 39%. La moyenne d'âge était de 32 ans et demi.

Nous notons un pic de fréquence chez les paucigestes (2-4), qui représentent 61%.

Les primigestes et les multigestes représentent des fréquences de 23% et 14% respectivement.



La majorité des TTG ont été diagnostiquées dans les suites d'une môle soit une fréquence de 73% avec une prédominance sur la mole hydatiforme complète.

La majorité (77% des cas) de nos patientes étaient asymptomatiques, et le diagnostic était porté sur l'évolution biologique perturbée seule.

Pour 18 %, elles avaient des métrorragies, soit persistantes, soit qui sont apparues après un délai d'aspiration

### Répartition des patientes selon les circonstances de découverte(CDD) de la TTG

CDD	Nombre	Fréquence
Clinique : Métrorragies	8	18%
Biologiques	34	77%
Histologique	2	5%
Métastases	0	0%

Le diagnostic était basé sur l'histologie dans deux cas : Pour les deux cas, le diagnostic de TTG n'était pas évident, dont nous avons recours à l'hystérectomie pour avoir un diagnostic de certitude. L'étude anatomopathologique a retrouvé une môle invasive. Pour la majorité de nos patientes le délai de survenu de TTG était compris entre 1 et 2 mois, chez 12 patientes le diagnostic était posé entre 2 et 6 mois.

Pour deux cas le diagnostic de TTG était retardé plus de 6 mois : chez un cas parce que la patiente était perdue de vue au cours de la surveillance post molaire du taux de béta HCG et la deuxième patiente avait des saignements persistantes inexplicables pendant plus de 8 mois après un accouchement.

Toutes nos patientes ont bénéficié systématiquement, dans le cadre de bilan d'extension, d'une échographie pelvienne + doppler, radiographie de poumon, TDM cérébro-thoraco-abdomino-pelvienne, 27% des patientes ont bénéficié d'une IRM pelvienne.

Dans notre série, 19 patientes avaient des métastases, dont le poumon représente le site métastatique le plus marqué par une fréquence de 43%. Une patiente a présenté une métastase vaginale.

la majorité de nos patientes étaient de bas risque (score < 6) soit 70%, et dix patientes étaient scorées de haut risque, toutes nos patientes scorées à faible risque ont bénéficié du même protocole à base d'une mono chimiothérapie faite dans notre service: le méthotrexate (1mg/kg en IM à J1, J3, J5, J7) en alternance avec l'acide folique (à défaut de l'acide folinique) à la dose de 0.1mg/kg/j à j2, j4, J6, j8. Tous les 14 jours jusqu'à négativation des βhCG suivi d'une consolidation par trois cures du même schéma thérapeutique.

Pour les dix patientes scorées à haut risque, elles ont bénéficié d'une polychimiothérapie faite au service d'oncologie à bas EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycineD, cyclophosphamide, vincristine), une patiente a présenté une résistance à la polychimiothérapie d ou la réalisation d'une hystérectomie, puis la surveillance clinico-biologique était bonne.

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

patientes ont bénéficié d'une surveillance complète puis déclarées guéries, sept étaient perdus de vue dont deux étaient en rémission complète.

Le nombre de cure était varié entre 4 et 12 avec une moyenne de 7.5 cures, et le délai entre le début de traitement et la négativation de béta HCG était aussi varié entre 3 semaines et 7 mois. On note aucune résistance à la monochimiothérapie ainsi qu'aucune récurrence après la guérison.

Pour les patientes classées à haut risque : Les dix patientes étaient sous EMA-CO, une a reçu 5 cures, a présenté une résistance à la polychimiothérapie, bénéficiée d'une hystérectomie, déclarée guérie en fin de surveillance.

Et une est décédée après une complication à la chimiothérapie type toxidermie grave et neutropénie.

## DISCUSSION

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

Région	ATCD de môle hydatiforme	ATCD d'avortement	ATCD d'accouchement à terme	ATCD de GEU	Grossesse causale inconnue
France (2)	79%	11%	8.5%	1%	0.5%
Norvège (114)	75%	14%	17%	-	-
Notre série	73%	23%	5%	0%	0%

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

positif de TTG est retenu sur l'évolution anormale des hCG totales sériques. De façon plus rare, la tumeur trophoblastique gestationnelle est révélée à distance d'un avortement spontané ou après une IVG par des métrorragies persistantes et inexpliquées. L'échographie pelvienne et un dosage d'hCG sérique permettent d'en établir le diagnostic (environ 30% selon FIGO 2006). Très occasionnellement, le diagnostic est suspecté chez une patiente présentant des métrorragies inexpliquées dans les semaines ou les mois suivant un accouchement normal ou une grossesse ectopique (environ 10% selon la FIGO 2006). Le diagnostic peut également être suspecté lors d'une consultation en urgence pour détresse respiratoire.

A cette occasion, des métastases pulmonaires peuvent être découvertes. La recherche étiologique de telles métastases chez une patiente saignant de façon anormale dans les suites d'un accouchement normal doit alors guider le praticien vers un dosage d'hCG, souvent retrouvé à plus d'un million d'UI/L. Enfin, dans une étude publiée en 1985, Xu évoque la possibilité de réaliser un dosage d'hCG à toute patiente en âge de procréer, présentant une tumeur d'apparence maligne pulmonaire, rénale, hépatique ou cérébrale afin d'éliminer une métastase de tumeur trophoblastique (Xu et al., 1985).

Dans notre série, les circonstances de diagnostic les plus fréquentes des TTG étaient représentées par les perturbations du taux de  $\beta$ hCG sériques au cours du suivi post molaire chez la majorité de nos patientes (77% des cas) et/ou par l'apparition de métrorragies inexpliquées chez 18% des cas.

En aucun cas le diagnostic a été révélé par métastases.

Ces circonstances se retrouvent aussi en Europe et en Amérique du nord, les formes asymptomatiques prédominant car le diagnostic est posé précocement sur l'évolution biologique perturbée [32]

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

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

Le diagnostic d'une TTG dans les suites d'une grossesse non molaire reste difficile et est évoqué devant l'association (accord professionnel) :

- ❖ De métrorragies inexpliquées persistantes au-delà de 6 semaines dans les suites d'une grossesse, connue ou fortement suspectée, quelle que soit son issue
- ❖ De métastases sans cancer primitif connu
- ❖ D'un taux élevé de béta HCG totale sérique (en ayant exclu une nouvelle grossesse)
- ❖ D'un diagnostic histologique de choriocarcinome.
  
- ❖ Une fois le diagnostic de TTG posé, il est recommandé que le bilan d'extension soit réalisé en accord avec les critères définis dans la classification pronostique de la FIGO publiée en 2000 (grade C).
- ❖ Le calcul du score pronostique impose la recherche du statut métastatique.

La réalisation des examens complémentaires suivants est recommandée :

1) recherche de métastases pulmonaires : scanner thoracique (grade C). S'il révèle des métastases, la radiographie pulmonaire s'impose afin de les dénombrer et les mesurer pour établir le score FIGO 2000 (grade C).

2) recherche de métastases hépatiques : scanner abdominal (grade B).

3) recherche de métastases cérébrales : IRM cérébrale ou à défaut scanner (grade C).

En cas de métastases pulmonaires avérées, la recherche de métastases abdominales par échographie ou scanner et celle de métastases cérébrales par IRM sont recommandées (accord professionnel).

Le méthotrexate (MTX) en monochimiothérapie est le traitement de première ligne référence des TTG à bas risque (grade B).

**Le protocole recommandé est :**

MTX 1 mg/kg J1 J3 J5 J7 en intramusculaire (IM) et folinate de calcium (acide folinique) 0,1 mg/kg en IM ou 10 mg per os J2 J4 J6 J8 Dans ce schéma le J1 revient tous les 14 jours

En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, l'actinomycine D en monochimiothérapie est recommandée (grade C).

La prise en charge des TTG à haut risque repose sur un traitement par polychimiothérapie (grade C).

Deux types de protocoles sont utilisables en première intention (grade C) :

les protocoles à base de MTX (EMA-CO : étoposide, MTX, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) qui ont été les plus publiés les protocoles à base de cisplatine publiés dans la littérature avec des effectifs restreints mais qui peuvent être proposés, notamment en cas de contre-indication au MTX. En cas de TTG avec métastases cérébrales d'emblée :

il est recommandé d'utiliser un protocole à base de MTX (grade C), de préférence avec augmentation de la dose de MTX délivrée (EMA-CO fortes doses) en l'associant à du MTX intrathécal (grade C) il n'est pas recommandé d'y associer une irradiation cérébrale (grade C).

La chirurgie n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des TTG à bas risque (grade C).

L'hystérectomie peut néanmoins s'envisager avant une éventuelle chimiothérapie en cas de TTG non métastatique chez une patiente après accomplissement de son projet parental (accord professionnel).

Les complications hémorragiques graves des TTG peuvent justifier (accord professionnel) :

- Une embolisation si elle est techniquement possible,
- Une hystérectomie d'hémostase.

Dans le suivi d'une tumeur trophoblastique gestationnelle après chimiothérapie, il est recommandé de réaliser (accord professionnel) :

- Un dosage hebdomadaire de bêta HCG totale sérique est recommandé pendant 8 semaines ;
- Puis tous les 15 jours pendant les 8 semaines suivantes ;
- Puis tous les mois au-delà de la 16ème semaine après traitement pendant - 12 mois pour les TTG à bas risque - 18 mois pour les TTG à haut risque

Lors d'une grossesse ultérieure après môle ou tumeur, il est recommandé d'effectuer (accord professionnel) :

- Une échographie endovaginale vers 8 semaines d'aménorrhée,
- Un examen histologique du placenta après l'accouchement,
- Un dosage de bêta HCG totale sérique 3 mois après la fin de la grossesse quelle qu'en soit l'issue il est recommandé d'informer la patiente et son médecin traitant de cette surveillance à effectuer (accord professionnel).

Si une grossesse survient avant le délai recommandé, il n'y a pas de justification à une interruption médicale de grossesse (accord professionnel).

**CONCLUSION**

Pendant longtemps, les tumeurs trophoblastiques gestationnelles ont été une hantise pour les professionnels de santé intervenant dans leur prise en charge, qu'ils soient gynécologues, oncologues ou anatomopathologistes. Actuellement, grâce au développement de la recherche dans ce sens, plusieurs mystères ont été élucidés quant au mécanisme de survenue de cette tumeur, son diagnostic et sa prise en charge. La codification du plan de prise en charge constitue une pierre angulaire de ce progrès.

**REFERENCES**

- [1] Drefus M, Tissier I, Philippe E. Les maladies trophoblastiques gestationnelles. Classifications, épidémiologie et bases génétiques. J Gyneco Obstet Biol Reprod. 2000;29:125–130.
- [2] Golfier F, Raudrant D, Frappart L, Mathian B, Guastalla J-P, Trillet-Lenoir V, et al. First epidemiological data from the French trophoblastic disease reference center. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(2):172–e1.
- [3] Soper JT. Gestational trophoblastic disease. Obstet Gynecol. 2006;108(1):176–187.
- [4] Horn L-C, Kowalzik J, Bilek K, Richter CE, Einkenkel J. Clinicopathologic characteristics and subsequent pregnancy outcome in 139 complete hydatidiform moles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128(1):10–14.

- [5] Lurain JR Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531–539.
- [6] RGCO. *The Management of Gestational Trophoblastic Disease.* 2010;
- [7] Jolicoeur L. MALADIE TROPHOBLASTIQUE GRAVIDIQUE. *JOGC.* 2002;1.
- [8] Lurain JR. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):11–18. Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2006;100(3):511–520.
- [10] GESTATIONNELLES MT, CHARGE DEPE. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. 2010;