

# Le Registre Belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques: 10 ans déjà!

Sophie Schoenen<sup>1</sup>, Katty Delbecque<sup>2</sup>, Anne-Sophie Van Rompuy<sup>3</sup>, Etienne Marbaix<sup>4</sup>, Jean-Christophe Noel<sup>5</sup>, Philippe Delvenne<sup>2</sup>, Philippe Moerman<sup>3</sup>, Ignace Vergote<sup>6</sup>, Frédéric Kridelka<sup>1</sup>, Aleide Vandewal<sup>6</sup>, Sileny Han<sup>6</sup>, Frédéric Goffin<sup>1</sup>

1. Département de gynécologie-obstétrique, CHU de Liège, ULiège

2. Département d'anatomopathologie, CHU de Liège, ULiège

3. Département d'anatomopathologie, UZ Leuven, KU Leuven

4. Département d'anatomopathologie, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain

5. Département d'anatomopathologie, Hôpital Érasme, ULB

6. Département de gynécologie-obstétrique, oncologie gynécologique, Leuven Cancer Institute, UZ Leuven, KU Leuven

Il y a 10 ans, le Registre Belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques a été mis en place. Deux centres de référence ont été associés à ce registre dans le but d'optimiser le diagnostic, le traitement et la surveillance de ces pathologies placentaires rares et hétérogènes. Le fonctionnement de ces centres requiert une collaboration étroite entre les gynécologues, les anatomopathologistes, les gynéco-oncologues et les oncologues médicaux. L'objectif de cet article est de rappeler les principes de fonctionnement du Registre, ainsi que la participation des centres à divers projets scientifiques.

## LES MALADIES GESTATIONNELLES TROPHOBLASTIQUES

Les maladies gestationnelles trophoblastiques appartiennent à un spectre de pathologies placentaires rares et hétérogènes. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé actualisée en 2020 distingue les pathologies molaïres bénignes (môles complètes et partielles) et les néoplasies gestationnelles trophoblastiques, regroupant les môles invasives, les choriocarcinomes, les tumeurs du site placentaire et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (1, 2). Les troubles de la prolifération placentaire peuvent également mener à des lésions pseudotumorales incluant le site d'implantation placentaire exagéré et le nodule du site placentaire (Figure 1).

## RATIONNEL D'UNE CENTRALISATION DE CES PATHOLOGIES

Les maladies gestationnelles trophoblastiques sont des pathologies rares. L'incidence

des môles hydatiformes suit une répartition géographique, variant de 1/1.000 grossesses en Europe à 2/1.000 en Asie (3). Les choriocarcinomes représentent 1 à 9 cas pour 40.000 grossesses (4).

En Belgique, on estime donc qu'un anatomopathologiste et un gynécologue sont confrontés à une môle environ tous les 3 et 10 ans respectivement (5). Cette faible exposition rend inévitablement ces pathologies mal connues.

Les bénéfices d'une prise en charge centralisée des pathologies rares sont clairement reconnus en oncologie. En 1971, Brewer et al. ont démontré que la prise en charge des pathologies gestationnelles trophoblastiques par des équipes expérimentées permet de diminuer la morbidité et la mortalité qui leur sont liées (6). Depuis lors, l'European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Diseases (EOTTD) encourage la centralisation et l'établissement de prises en charge expertes et harmonisées. Des centres de référence ont progressivement vu le jour en Europe

(Royaume-Uni en 1972, Pays-Bas en 1977, France en 2000, Suisse en 2009, Belgique en 2012) et à travers le monde.

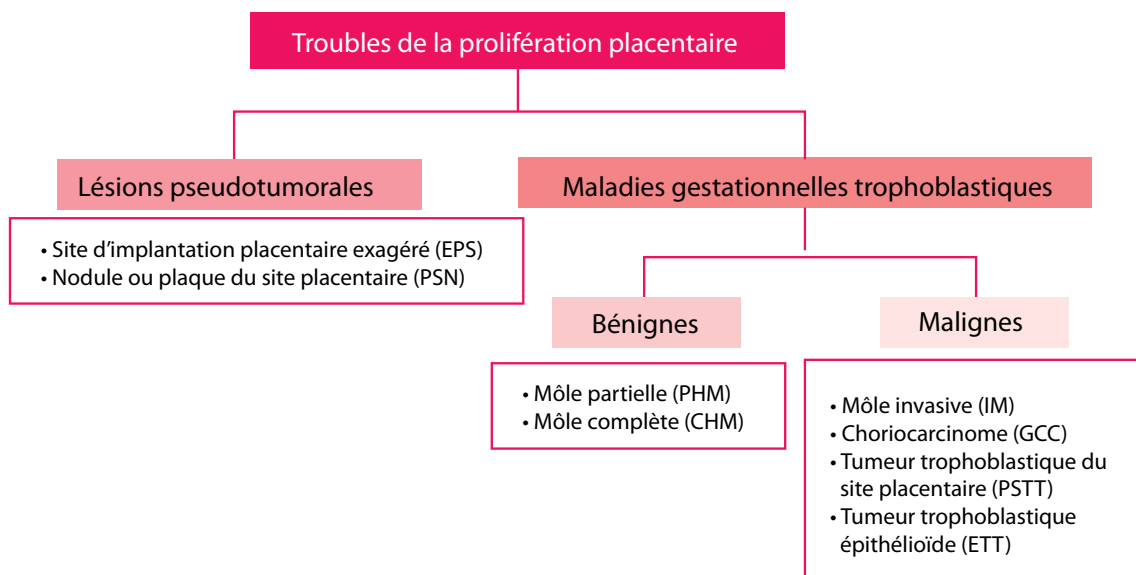
## LE REGISTRE BELGE DES MALADIES GESTATIONNELLES TROPHOBLASTIQUES

### > CRÉATION DU REGISTRE ET DE SES DEUX CENTRES

En 2012, le Registre Belge des Maladies Trophoblastiques ainsi que ses deux centres de référence francophone et néerlandophone ont vu le jour, sous l'égide du *Belgium and Luxembourg Gynaecological Oncology Group* (BGOG). Le projet a été d'emblée soutenu par le Collège Royal des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (CRGOLFB) et la *Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie* (VVOG), et parrainé par l'EOTTD (7). Ce système centralisé a pour but d'harmoniser la prise en charge des maladies trophoblastiques en proposant un référencement centralisé, une relecture

Figure 1:

Les maladies gestationnelles trophoblastiques sont un spectre de pathologies placentaires hétérogènes regroupant des pathologies bénignes (les môles hydatiformes) et des pathologies malignes (les néoplasies trophoblastiques gestationnelles).



anatomopathologique systématique, un suivi des taux sériques d'hCG, des recommandations thérapeutiques et la création d'une base de données belge (Figure 2). De plus, une équipe multidisciplinaire de référence propose une aide aux médecins dans la prise en charge de ces pathologies rares.

### > MODE DE FONCTIONNEMENT DES CENTRES

En Belgique, l'enregistrement des patientes au sein du Registre se réalise sur base volontaire. Les centres de référence sont contactés soit par le gynécologue traitant, soit par le pathologiste initial ou par la patiente elle-même. L'activité des centres n'a cessé de croître depuis leur création. En 2013, les centres ont été sollicités pour donner un avis sur 81 dossiers; ce chiffre a plus que doublé en 2020 (5) (Figure 3).

Les formulaires d'enregistrement et de consentement éclairé sont téléchargeables à partir du site internet [www.mole-chorio-bgog.eu](http://www.mole-chorio-bgog.eu). Il est essentiel de rappeler que, conformément au règlement général sur la protection des données personnelles (règle-

ment UE 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016), un consentement signé par la patiente est nécessaire pour l'enregistrement dans la base de données.

Le gynécologue traitant reste la pierre angulaire de la prise en charge et l'interlocuteur principal de la patiente. Les suivis biologiques sont réalisés dans le laboratoire initial.

Figure 2:

Fonctionnement du Registre belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques et de ses deux centres.

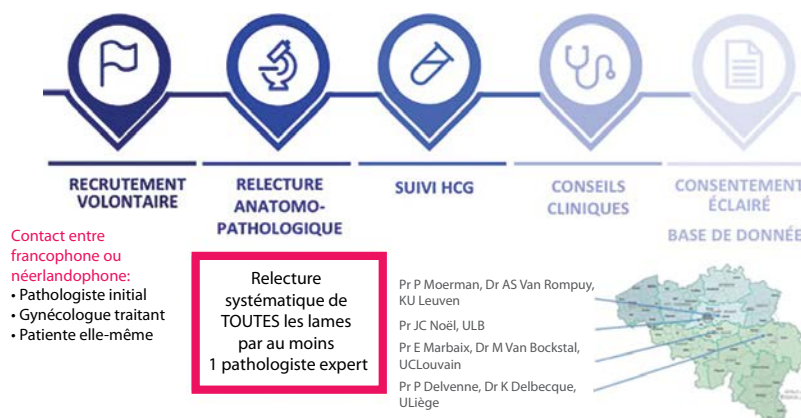
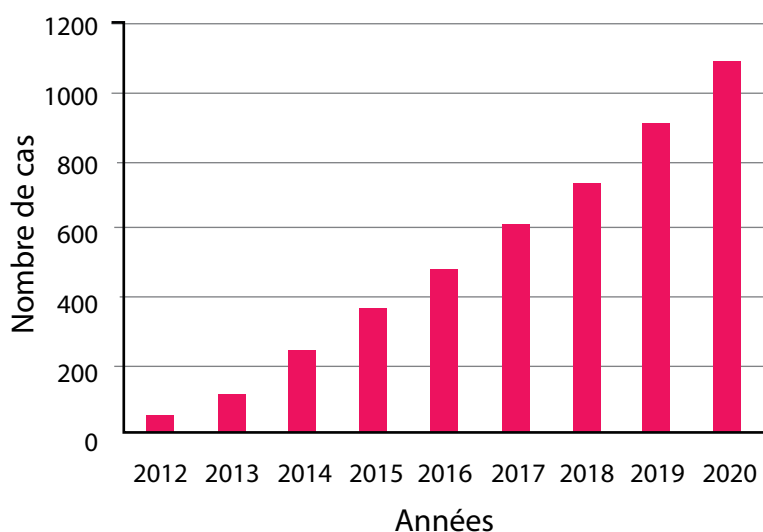


Figure 3:

Recrutement cumulatif des cas depuis la création du Registre belge en 2012.



## OBJECTIFS DU REGISTRE ET DE SES CENTRES DE RÉFÉRENCE

### > RELECTURE ANATOMO-PATHOLOGIQUE SYSTÉMATIQUE

Lorsqu'un centre de référence est sollicité pour donner un avis sur un dossier, le cas est soumis à une relecture anatomopathologique systématique par les pathologistes référents appartenant à un groupe interuniversitaire d'experts (ULiège, UCLouvain, ULB et KU Leuven). Les blocs et lames histologiques sont transmis aux laboratoires de pathologie des experts, permettant de réaliser la relecture et des analyses complémentaires si nécessaire (immunohistochimie, analyse du caryotype, génotypage).

À ce sujet, nous avons récemment publié les résultats d'une analyse prospective et multicentrique visant à évaluer la valeur ajoutée de cette relecture anatomopathologique systématique au sein du Registre belge et son impact potentiel sur la gestion clinique (5). Les résultats révèlent que 35% des diagnostics initiaux sont infirmés par les pathologistes experts. Environ 95% des môles complètes sont confirmées par la relecture, contre seulement 61% des môles partielles. Ces résultats concordent avec les données publiées par les centres de

référence anglais et français (8, 9). Concernant les néoplasies gestationnelles trophoblastiques, seulement 58% des diagnostics initiaux sont confirmés, et plus de la moitié des diagnostics de choriocarcinome sont modifiés.

### > ÉVITER LE SUR- ET LE SOUS-TRAITEMENT

Un tiers des diagnostics initiaux sont modifiés après une relecture systématique par des anatomopathologistes experts. Dans 32% des cas, le diagnostic est péjoré, impliquant un suivi ou un traitement plus intensif. À l'inverse, dans 65% des cas, la relecture permet d'alléger la prise en charge, tant pour le traitement que pour le suivi biologique, générateur d'anxiété chez les patientes (5).

Par ailleurs, parmi les môles hydatiformes, 15 à 20% des môles complètes et 1 à 3% des môles partielles aboutissent à une néoplasie gestationnelle trophoblastique post-molaire indiquée par la stagnation ou l'ascension du taux sérique d'hCG (11). L'adhérence aux critères diagnostiques de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) est essentielle pour limiter le sur- ou le sous-traitement de pathologies inadéquatement scorées. Les centres proposent donc une aide dans le suivi du taux sérique d'hCG permettant, le cas échéant, de calculer le score

FIGO d'une néoplasie trophoblastique gestationnelle post-molaire dont dépendra la proposition thérapeutique.

Au sein du Registre, nous avons évalué le bénéfice d'une seconde évacuation utérine (aspiration/curetage utérin) lorsque l'évacuation initiale n'a pas permis d'obtenir une régression satisfaisante des taux sériques d'hCG. Ce travail montre que la réalisation d'un second curetage permet d'éviter une chimiothérapie chez 45% des patientes, en particulier dans les cas où la concentration sérique d'hCG est inférieure à 5.000UI/l (10).

### > DIAGNOSTIQUER LES NÉOPLASIES TROPHOBLASTIQUES ET COORDONNER LEUR PRISE EN CHARGE

Le diagnostic de néoplasie trophoblastique peut être posé sur la base d'une évolution anormale du taux sérique d'hCG dans la suite d'une môle hydatiforme ou sur la base d'une analyse histologique (choriocarcinome, tumeur du site d'implantation placentaire, tumeurs trophoblastiques épithélioïdes).

Les néoplasies trophoblastiques seront guéries dans 98% des cas, pourvu qu'un diagnostic précis et un traitement approprié soient rapidement établis (12).

Le médecin traitant de la patiente est contacté par le centre, afin qu'une attitude concertée et qu'une prise en charge optimale soient rapidement coordonnées. Un bilan d'extension est requis, permettant d'établir un stade anatomique et d'attribuer un score FIGO (13). En fonction des résultats, un traitement sera suggéré sur la base des dernières recommandations internationales (14).

## > PROJETS EN COURS

Le registre est également porteur des projets d'enseignement et de recherche qui caractérisent l'activité des centres académiques:

- depuis la création des centres de référence, des avis ont été sollicités concernant la prise en charge de patientes porteuses d'un choriocarcinome, pour lesquelles les taux sériques d'hCG étaient normalisés après évacuation du placenta anormal (curetage utérin, salpingectomie pour grossesse tubaire, délivrance du placenta, hystérectomie) sans avoir recours à une chimiothérapie. Nous avons participé à une étude rétrospective multicentrique internationale évaluant le caractère sécuritaire d'une prise en charge expectative (sans chimiothérapie) moyennant une surveillance biologique stricte (15);
- par ailleurs, au sein de l'EOTTD, nous avons participé à la mise sur pied d'une

étude évaluant le bénéfice du méthotrexate en administration intrathécale prophylactique chez les patientes traitées pour une néoplasie gestationnelle trophoblastique de stade III, présentant des métastases pulmonaires à l'imagerie (taille > 1cm). L'étude Pit-Mex a pour objectif d'évaluer si le recours au méthotrexate intrathécal prescrit dans cette indication diminue le taux d'apparition de métastases tumorales dans le système nerveux central (en cours);

- les pathologistes experts de nos centres de référence décrivent, au sein de certaines môles hydatiformes complètes, des foyers de trophoblaste sévèrement atypiques également dénommés «foyers de choriocarcinome intraplacentaire». Nous avons entrepris une analyse permettant d'évaluer si la présence de ces foyers est indépendamment prédictive de l'évolution post-molaire, à savoir la guérison après évacuation versus l'évolution vers une néoplasie gestationnelle post-molaire.

## CONCLUSION

Les maladies gestationnelles sont des pathologies placentaires hétérogènes et rares, dont la prise en charge requiert une expertise

particulière. Il y a 10 ans, le Registre Belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques a été créé afin d'offrir une prise en charge harmonisée de ces pathologies. L'objectif des deux centres qui le sous-tendent est d'organiser la collaboration entre pathologistes, gynécologues, oncologues gynécologues et oncologues médicaux dans le but de définir une prise en charge optimale et individualisée des patientes.

Le bilan, 10 ans plus tard, est favorable. Nous restons dès lors à votre disposition pour tout avis concernant ces patientes et ces pathologies, et enthousiastes pour collaborer sur les plans clinique et scientifique avec chacun d'entre vous dans ce cadre de la centralisation des pathologies trophoblastiques en Belgique.

Nous remercions le BGOG, le CRGOLFB et le VVOG pour leur soutien. Nous remercions également les patientes pour leur confiance, les infirmières des deux centres pour leur engagement et leur travail quotidien dans la collecte des dossiers et l'acquisition des données, et enfin nos collègues, sans qui ce projet n'aurait jamais pu fonctionner.

### Références

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376(9742):717-29.
2. Cheung AN, Hui P, Shih I (Editors). Gestational Trophoblastic Disease. In *Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours 2020*; 5(4,7):310-33.
3. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 Suppl 1:86-93.
4. 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):531-9.
5. Schoonen S, Delbecque K, Van Rompuy AS, et al. Importance of pathological review of gestational trophoblastic diseases: results of the Belgian Gestational Trophoblastic Diseases Registry. *Int J Gynecol Cancer* 2022;ijgc-2021-003312.
6. Brewer JI, Eckman TR, Dolkart RE, et al. Gestational trophoblastic disease. A comparative study of the results of therapy in patients with invasive mole and with choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109(2):335-40.
7. Delcominette S, Timmermans M, Delbecque K, et al. Belgian register and reference centers for gestational trophoblastic diseases. *Rev Med Liege* 2015;70(11):550-6.
8. Paradinas FJ. The diagnosis and prognosis of molar pregnancy: the experience of the National Referral Centre in London. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60 Suppl 1:S57-64.
9. Golfier F, Clerc J, Hajri T, et al. Contribution of referent pathologists to the quality of trophoblastic diseases diagnosis. *Hum Reprod* 2011;26(10):2651-7.
10. Vandewal A, Delbecque K, Van Rompuy AS et al. Curative effect of second curettage for treatment of gestational trophoblastic disease - Results of the Belgian registry for gestational trophoblastic disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;257:95-9.
11. Hui P, Baergen R, Cheung A, et al. Gestational trophoblastic neoplasms. In: Kurman RJ, L CM, S HG, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Lyon;2014:158-67.
12. Shih IeM. Gestational trophoblastic neoplasia-pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8(7):642-50.
13. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:285-7.
14. Lok C et al. Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer* 2020;130:228-40.
15. Bolze et al. Is chemotherapy always needed for choriocarcinoma management where disease is apparently completely excised? Oral presentation at the XIX World Congress, ISSTD, Sept 21-24, 2017, Amsterdam.