



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les maladies trophoblastiques gestationnelles



Gestational trophoblastic disease

Fabienne Allias^{a,*}, Pierre-Adrien Bolze^{b,1},
Lucie Gaillot-Durand^a,
Mojgan Devouassoux-Shisheboran^{a,b},
le réseau des maladies trophoblastiques
gestationnelles^b

^a 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, 2^e étage, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

Accepté pour publication le 24 septembre 2014

Disponible sur Internet le 14 novembre 2014

MOTS CLÉS

Môle hydatiforme ;
Maladies
gestationnelles
trophoblastiques ;
Choriocarcinome

Résumé Les maladies trophoblastiques gestationnelles regroupent des lésions survenant au décours d'une grossesse, dans un délai plus ou moins long. Les môles hydatiformes correspondent à des villosités possédant un excès de matériel génétique paternel et comportant un potentiel malin, plus élevé pour les môles hydatiformes complètes que pour les môles hydatiformes partielles. Les néoplasies trophoblastiques gestationnelles comprennent les môles invasives, le choriocarcinome, la tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire, et la tumeur trophoblastique épithélioïde. Leur diagnostic histologique est parfois difficile sur produit de curetage, et doit alors tenir compte de l'imagerie et du taux sérique d'hCG. Depuis l'avènement de la chimiothérapie, leur pronostic est en général très bon, même en présence de métastases. Le réseau français des maladies trophoblastiques (<http://www.mole-chorio.com>) permet le recensement de ces maladies rares et l'homogénéisation de leur prise en charge au niveau national.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Hydatiform mole;

Summary Gestational trophoblastic disease encompasses a group of interrelated diseases, following a pregnancy after a variable period of time. Hydatiform mole corresponds to pre-malignant disorders composed of villi with excess of paternal genetic material, with a malignant

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : fabienne.allias@chu-lyon.fr (F. Allias), touria.hajri@chu-lyon.fr (P.-A. Bolze).

¹ <http://www.mole-chorio.com>.

Gestational trophoblastic disease;
Choriocarcinoma

potential more important for complete mole than partial mole. Gestational trophoblastic neoplasia includes invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor. Their histological diagnosis may be problematic on curettage material and needs to be correlated to serum hCG level and radiological findings. The use of chemotherapy has dramatically improved the prognosis of these lesions. All patients with this rare disease need to be registered in the national service for gestational trophoblastic disease (<http://www.mole-chorio.com>), which coordinates their management at the national level.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les maladies trophoblastiques gestationnelles peuvent être subdivisées en deux grandes catégories ; les lésions avec villosités placentaires (môles hydatiformes partielle, complète et invasive) et les lésions sans villosité placentaire 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) et les tumeurs trophoblastiques (choriocarcinome, tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT: *placental site trophoblastic tumor*), tumeur trophoblastique épithélioïde [TTE]) [1].

Il s'agit de pathologies rares, avec une fréquence de 1/1000 à 2000 grossesses par an. La maladie la plus fréquente est la môle complète. Compte tenu de leur rareté, ces maladies peuvent poser des problèmes de diagnostic histopathologique et de prise en charge thérapeutique. C'est dans ce contexte que le Centre français des maladies trophoblastiques a été créé à Lyon en 1999 par les Prs D. Raudrant et F. Golfier, gynécologues aux hospices civils de Lyon, afin d'optimiser la prise en charge des patientes atteintes de môle hydatiforme ou de tumeur trophoblastique gestationnelle. Lorsqu'un diagnostic de môle hydatiforme est porté par un pathologiste, le gynécologue déclare la patiente en contactant le centre qui organise la relecture des lames en indiquant le nom de l'un des anatomopathologistes référents du réseau français (Dr F. Allias et Pr M. Devouassoux à Lyon, Pr C. Charpin à Marseille, Dr L. Devisme à Lille, Dr P. Duveillard à Paris, Dr B. Gasser à Mulhouse, Dr S. Patrier à Rouen, Dr F. Pelluard et Dr D. Carles à Bordeaux). Les lames peuvent aussi être directement adressées pour avis par le pathologiste au centre de référence des maladies trophoblastiques, qui réoriente les prélèvements vers l'un des référents du réseau. Un suivi centralisé hebdomadaire du taux plasmatique d'hCG est proposé par le centre qui adresse au médecin en charge de la patiente la courbe d'évolution de l'hCG. Après négativation de l'hCG confirmée sur 3 dosages hebdomadaires, la durée de surveillance dépend du type de môle : arrêt de toute surveillance pour une môle hydatiforme partielle et surveillance mensuelle de 6 mois en cas de môle hydatiforme complète. En cas d'évolution anormale de l'hCG, un expert gynécologue du centre établit le diagnostic de néoplasie gestationnelle trophoblastique (GTN: *gestational trophoblastic neoplasia* comprenant la môle invasive et les tumeurs trophoblastiques) et contacte le médecin de la patiente pour programmer le bilan d'extension. Un score FIGO [2] (Tableaux 1 et 2) inférieur ou égal à 6 place la patiente dans le groupe à bas risque et est une indication

Tableau 1 Classification TNM et FIGO des tumeurs trophoblastiques.

TNM and FIGO classification of gestational trophoblastic neoplasia.

TNM	FIGO	
T0		Pas d'évidence de tumeur primitive
T1	I	Tumeur limitée à l'utérus
T2	II	Tumeur s'étendant aux autres organes du tractus génital par métastase ou extension directe (vagin, ovaire, trompe, ligament rond)
M1a	III	Métastases pulmonaires
M1b	IV	Métastases à d'autres organes

Les stades I à IV sont subdivisés en A et B en fonction du score pronostique.

de monochimiothérapie (méthotrexate). Si la patiente est à haut risque (FIGO > 6), une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) urgente est organisée entre un gynécologue et un oncologue experts du centre. L'association poly-chimiothérapique EMA-CO est préconisée (étoposide, méthotrexate, actinomycine D, cyclophosphamide, vincristine) et cette dernière est généralement administrée dans un hôpital proche du domicile de la patiente. Le centre surveille l'évolution hebdomadaire de l'hCG sous traitement. Une nouvelle RCP pourra être sollicitée en cas de résistance au traitement, de récurrence ou de toute autre complication. Le centre reste en contact avec le médecin et la patiente pour une période de 12 à 18 mois après négativation de l'hCG dans la surveillance post-chimiothérapie et s'assure de la négativité du dosage d'hCG 3 mois après toute grossesse ultérieure.

Maladies trophoblastiques gestationnelles avec villosités placentaires

Trois types de lésions sont individualisés dans ce sous-groupe de maladies gestationnelles trophoblastiques : la môle hydatiforme complète (MHC), la môle hydatiforme partielle (MHP) et la môle invasive (Tableau 3). La MHP correspond à un produit de conception triploïde avec un lot chromosomique supplémentaire d'origine paternelle secondaire le plus souvent à une fécondation d'un ovocyte par deux spermatozoïdes (dispermie). La MHC correspond à un produit de conception diploïde, mais dont les deux lots chromosomiques sont d'origine paternelle suite à la

Tableau 2 Score pronostique FIGO des néoplasies trophoblastiques gestationnelles.
FIGO pronostic score in gestational trophoblastic neoplasia.

Facteurs pronostiques	0	1	2	4
Âge	< 40	≥ 40		
Grossesse précédente	Môle	Avortement ou inconnu	Accouchement à terme	
Intervalle grossesse précédente-début chimio	< 4 mois	4–6 mois	7–12 mois	> 12 mois
hCG sérique (UI/mL)	< 10 ³	10 ³ –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁵	≥ 10 ⁵
Nombre de métastases	0	1–4	5–8	> 8
Site métastatique	Poumon	Rate, rein	Tube digestif	Cerveau, foie
Diamètre tumoral le plus grand, incluant l'utérus	< 3 cm	3– < 5 cm	5–8 cm	> 8 cm
Chimiothérapie préalable	0	0	Monochimio	Polychimio

Faible risque : ≤ 6 ; haut risque : ≥ 7.

fécondation d'un ovocyte ayant perdu son noyau par deux spermatozoïdes (dispermie), ou par endoréplication du spermatozoïde fécondateur (diandrie). Rarement, les MHC ou MHP peuvent être tétraploïdes. Enfin, exceptionnellement, dans des contextes de môles familiales ou récurrentes, on rencontre des MHC biparentales. Dans ces cas-là, il existe bien un lot chromosomique maternel et un lot chromosomique paternel, mais une mutation est retrouvée, le plus souvent sur le gène *NLRP7* [3].

L'incidence des grossesses molaires varie de 1/1000 à 1/2000 en Europe et aux États-Unis, mais est plus élevée en Asie du Sud Est. Le risque augmente chez les femmes très jeunes et les femmes en période préménopausique, avec un pic à 45 ans. Des conditions socio-économiques défavorables sont également un facteur favorisant. Les signes cliniques révélateurs des MHC sont des métrorragies, un utérus volumineux, des ovaires kystiques, parfois une hyperthyroïdie et une pré-éclampsie. Les MHP se traduisent le plus souvent par de simples métrorragies ou un avortement spontané. L'examen échographique d'une môle montre une masse placentaire multilacunaire en « tempête de neige ». Un embryon, souvent malformé, peut être retrouvé dans les MHP, alors que l'absence d'embryon est la règle dans les MHC (sauf dans les rares cas de grossesse gémellaire avec MHC sur un des jumeaux). Le taux d'hCG peut être très élevé.

Le diagnostic positif définitif de la maladie molaire repose uniquement sur l'histologie. Cependant, la reproductibilité intra-observateur et inter-observateur du diagnostic histologique des MHC et des MHP est faible [4], d'où la nécessité de pouvoir faire appel à un pathologiste référent entraîné et de disposer de techniques complémentaires, afin d'aboutir à un diagnostic précis dont dépendra le pronostic et la surveillance.

L'étude immunohistochimique à l'aide l'anticorps anti-p57 est un outil fiable et sensible pour le diagnostic des MHC [5]. Il étudie le gène *CDKN1C* soumis à empreinte parentale et situé sur le chromosome 11. L'allèle maternel est exprimé alors que l'allèle paternel est silencieux. Ainsi, dans les MHC, l'absence d'allèle maternel entraîne une perte d'expression de la p57 au niveau des cellules du stroma villositaire et du cytotrophoblaste. Les résultats sont interprétés de la façon suivante [6] : moins de 10% de cellules positives = négatif, plus de 50% de cellules positives = positif, entre 10% et 50% = expression ambiguë. Cette technique n'est toutefois pas discriminante pour différencier une MHP d'un produit d'avortement hydrique, la p57

étant exprimée de façon normale dans le stroma villositaire et le cytotrophoblaste en raison de la présence de l'allèle maternel dans ces deux entités, et une étude de la ploïdie est alors nécessaire dans les cas difficiles.

Parmi les techniques permettant de déterminer la ploïdie, la cytométrie de flux était jusqu'à présent la plus utilisée dans les laboratoires spécialisés. L'hybridation in situ fluorescente ou colorimétrique sur tissu fixé est également réalisée par certaines équipes en utilisant soit une seule sonde centromérique pour un chromosome généralement non impliqué dans les trisomies [7], soit au moins deux sondes [8]. La sonde dirigée contre le centromère du chromosome 17 utilisée dans le kit Her2 du sein peut convenir pour cette technique [9]. Le tissu fœtal est considéré comme triploïde lorsque plus de 20% des cellules du stroma villositaire comportent trois spots. Depuis quelques années, le génotypage moléculaire semble s'imposer comme technique de choix car elle est la plus informative. En effet, elle permet non seulement de déterminer la ploïdie, mais également l'origine maternelle ou paternelle des chromosomes. Pour cela, on étudie un minimum de 9 microsatellites, réputés polymorphes, et on compare le profil obtenu à partir de l'ADN fœtal extrait des villosités, avec le profil obtenu à partir de l'ADN maternel extrait de la caduque [10–12].

Môle hydatiforme complète

Éléments du diagnostic anatomopathologique

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. Elles comportent des prolongements polypoïdes en doigt de gant ou des aspects de bourgeonnement témoignant du caractère anormal et proliférant du mésenchyme. Le stroma est œdémateux avec formation de citernes et images de caryorrhexie (Fig. 1a). La vascularisation est limitée à de simples fentes dépourvues d'hématie nucléée. (Exceptionnellement des hématies nucléées peuvent être présentes et n'excluent pas le diagnostic). Le revêtement trophoblastique présente des signes de prolifération focale, multifocale ou circonférentielle, touchant à la fois le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste, avec atypies, parfois mitoses et vacuolisation cytoplasmique. Les éléments syncytiotrophoblastiques sont verticalisés, allongés et tassés les uns contre les autres. Des amas de trophoblaste détachés sont également observés, avec atypies cytonucléaires sévères et parfois mitoses. Les

Tableau 3 Maladies trophoblastiques avec villosités placentaires et leurs diagnostics différentiels.
Gestational trophoblastic disease with villi and their differential diagnosis.

	MHC	MHC précoce	MHP	Mosaïque/chimérisme androgénétique/biparental DMP	Avortement hydropique	Aberration chromosomique
Échographie	Multilacunaire sans embryon	Multilacunaire sans embryon	Multilacunaire avec embryon	Multilacunaire avec embryon	Normal	Normal
Matériel Population villositaire	Abondant 1 population de grandes villosités	Modérément abondant 1 population de villosités de taille moyenne à grande	Modérément abondant 2 populations : grandes villosités + petites villosités fibreuses	Modérément abondant Moyennes à grandes	Normal Continuum petites villosités jusqu'à grandes villosités	Normal Continuum petites villosités jusqu'à grandes villosités
Forme des grandes villosités	Prolongements polypoides	Bourgeonnement avec aspect en « chou-fleur »	Festonnées avec invaginations en « fjords norvégiens »	Arrondies	Arrondies	Festonnées
Kystes trophoblastiques	Absents	Absents	Parfois nombreux	Absents	Rares	Nombreux
Stroma villositaire	Œdème. Citernes. Caryorrhexie	Œdème. Myxoïde. Caryorrhex, i.e. rares citernes	Œdème. Citernes	Œdème. Citernes. Stroma cellulaire avec fibroblastes dodus	Œdème sans citerne	Oedème sans citerne
Vaisseaux	Absents	Parfois présents	Parfois présents, aspect en « puzzle »	Présents, parfois à paroi épaisse	Normaux	Normaux
Hématies nucléées Trophoblaste	Absentes Prolifération +++	Exceptionnelles Prolifération + à ++	En général présentes Prolifération + à ++	Présentes Normal	Présentes Atrophique	Présentes Normal ou discrètement atypique
p57 stroma	—	—	+	—	+	+
p57 cytotrophoblaste	—	—	+	+	+	+

MHC : môle hydatiforme complète ; MHP : môle hydatiforme partielle ; DMP : dysplasie mésenchymateuse du placenta.

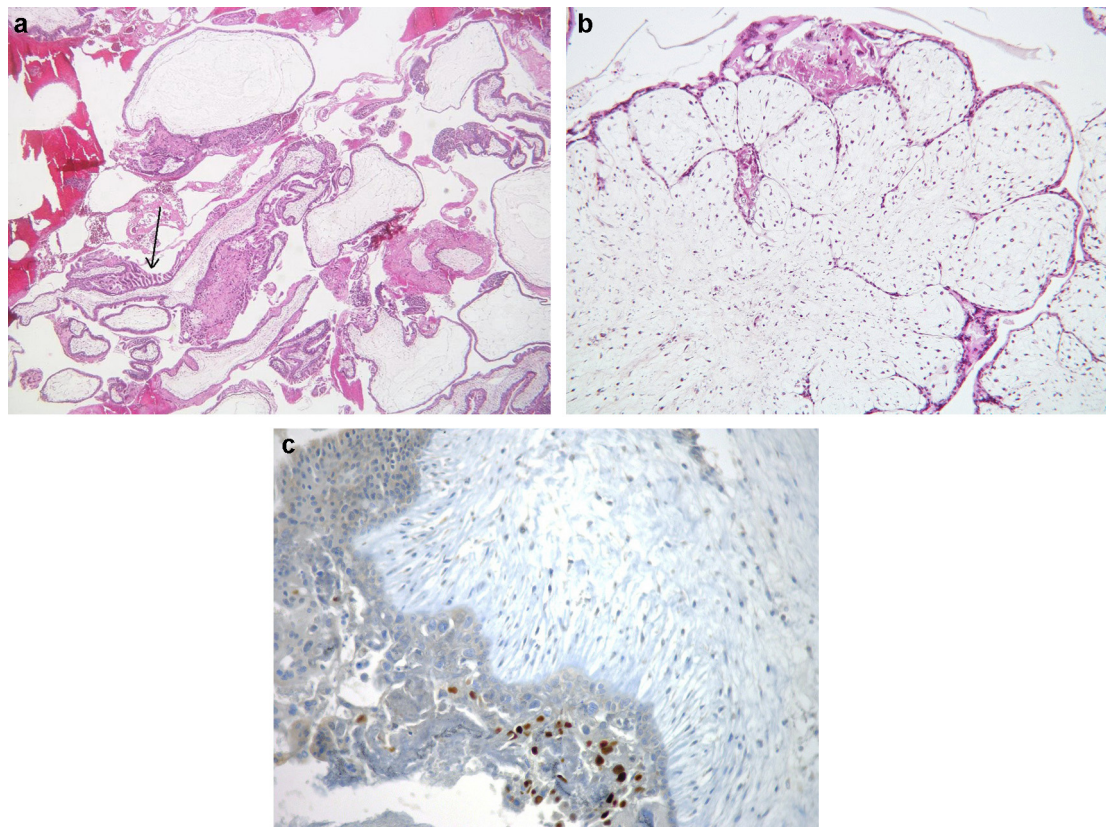


Figure 1. Môle hydatiforme complète : a : une seule population de villosités hydriques de grande taille avec hyperplasie trophoblastique circonférentielle. Notez la verticalisation focale du syncytiotrophoblaste (flèche) (HES $\times 10$) ; b : MHC précoce avec villosités « chou-fleur », caryorrhexie des cellules du stroma et hyperplasie trophoblastique discrète (HES $\times 200$) ; c : perte d'expression de p57 dans le cytotrophoblaste et les cellules du stroma villositaire. Le trophoblaste intermédiaire sert de contrôle interne positif (immunopéroxydase $\times 400$).
Complete hydatiform mole: a: only one population of large hydropic villi with cistern formation and circumferential trophoblastic hyperplasia. Note focal verticalization of syncytiotrophoblastic cells (arrow) (HES $\times 10$); b: early CHM with "cauliflower" shaped villi, stromal karyorrhexis and mild trophoblastic hyperplasia (HES $\times 200$); c: lack of nuclear p57 expression in both the cytotrophoblastic cells layer and the villous stromal cells. Intermediate trophoblastic cells serve as internal positive control (immunoperoxydase $\times 400$).

MHC précoces comportent des villosités de plus petite taille, moins de citerne, un aspect bourgeonnant plus marqué en « chou-fleur », un stroma plus cellulaire et myxoïde, des vaisseaux encore visibles et un trophoblaste moins proliférant [13] (Fig. 1b). On observe fréquemment une réaction exagérée du site d'implantation dans les MHC. Il n'existe pas de critère histologique prédictif d'une transformation en maladie gestationnelle persistante.

En immunohistochimie, il existe une perte d'expression de la p57 dans les cellules du stroma villositaire et dans le cytotrophoblaste (Fig. 1c).

Les MHC biparentales présentent le même aspect morphologique, le même profil immunohistochimique et le même pronostic que les MHC diandriques classiques [3].

Diagnostiques différentiels

Certaines môles hydatiformes partielles peuvent comporter une prolifération trophoblastique marquée, des images de caryorrhexie, une absence d'hématie nucléée, et en imposer pour une MHC. La présence de petites villosités fibreuses, de capillaires anguleux et anastomotiques, ainsi que le profil d'expression de la p57 permettent de différencier ces deux entités.

Dans les grossesses ectopiques, en particulier tubaires, le trophoblaste est souvent exubérant car les villosités crampons ont du mal à s'implanter dans un tissu autre que la caduque. Bien que d'authentiques MHC puissent se

rencontrer dans ces localisations, il ne faudra pas porter ce diagnostic par excès devant un simple aspect hyperplasique du trophoblaste [14].

Môle hydatiforme partielle

Éléments du diagnostic anatomopathologique

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 ». Ces invaginations sont responsables de la formation de kystes trophoblastiques parfois volumineux et nombreux, qui sont en fait des pseudokystes d'inclusion dans le stroma villositaire. Le stroma est oedémateux avec présence de citernes (Fig. 2a). La vascularisation est généralement présente et renferme des hématies nucléées, parfois en cours de lyse, témoignant de la présence d'un embryon. Des fragments de tissu fœtaux ou de membranes amniotiques peuvent également se voir. Les capillaires villositaires ont parfois un aspect typique anguleux et anastomotique « en puzzle » ou « labyrinthe » (Fig. 2b). Le revêtement trophoblastique présente des signes de prolifération de degré variable, limité à une simple verticalisation du syncytiotrophoblaste dans certains cas. Cette population de villosités molaires est associée à un contingent de petites villosités fibreuses d'aspect normal.

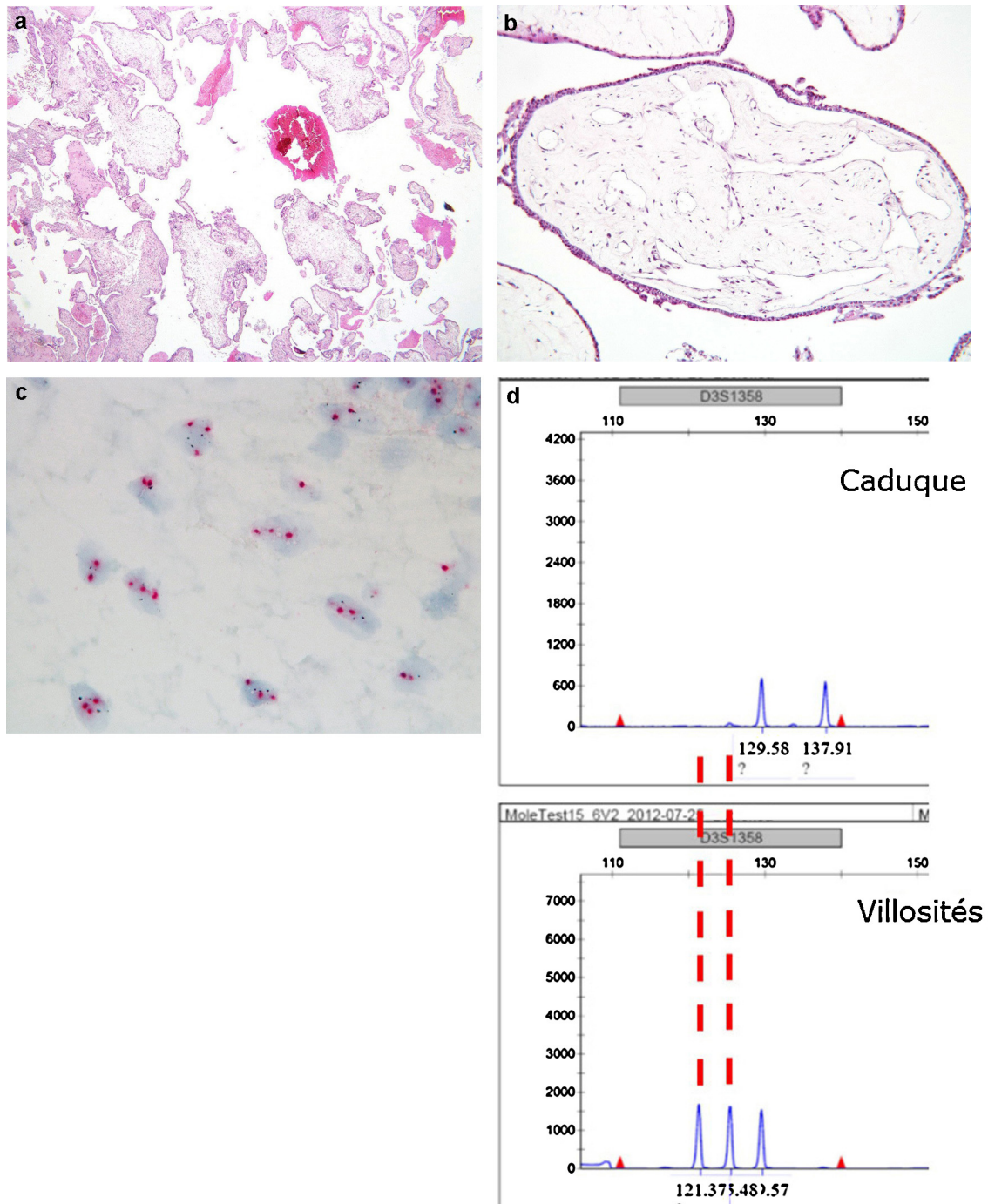


Figure 2. Môle hydatiforme partielle : a : MHP comportant deux populations de villosités : petites villosités fibreuses et grandes villosités hydropiques avec invaginations, nombreux kystes trophoblastiques et hyperplasie trophoblastique modérée (HES \times 10) ; b : villosité hydropique avec aspect typique des vaisseaux en « labyrinthe » (HES \times 400) ; c : hybridation in situ chromogénique avec la sonde du centromère du chromosome 17 (kit Her2) : présence de 3 spots dans les cellules du stroma villositaire (HIS \times 1000) ; d : génotypage moléculaire montrant la présence de 3 allèles pour le locus D3S1358 dans le tissu villositaire. Deux d'entre eux ne sont pas partagés avec la mère en faveur d'une triploïdie diandrique.

Partial hydatiform mole: a: PHM demonstrating two populations of villi: small fibrotic and large hydropic villi with invaginations, numerous trophoblastic pseudo-inclusions, and moderate trophoblastic hyperplasia (HES \times 10); b: hydropic villi with typical maze-like vascular pattern (HES \times 400); c: chromogenic in situ hybridization with centromeric probe for chromosome 17 (Her2 kit): presence of 3 signals in the nuclei of villous stromal cells (ISH \times 1000); d: microsatellite genotyping showing 3 alleles in the villous sample at locus D3S1358. Two of them are not shared with the mother indicating a diandric triploidy.

Selon une étude récente [15], le critère histologique dont la sensibilité est la plus élevée (86%) est la présence d'un hydrops villositaire, suivie d'un des 3 items suivants (sensibilité de 84%) : présence de deux populations villositaires, pseudo-inclusions rondes ou ovales, citernes. La présence de

citernes associées à des villosités \geq 2,5 mm représente la valeur prédictive positive la plus élevée pour le diagnostic de MHP par génotypage.

Sur le plan immunohistochimique, la p57 est exprimée par les cellules du stroma villositaire et le cytotrophoblaste.

Diagnostiques différentiels

Le diagnostic de MHP est peu reproductible en histologie seule [4], et les diagnostics différentiels sont nombreux (Tableau 3).

Une môle hydatiforme complète peut comporter une prolifération trophoblastique discrète. On recherchera alors la présence d'hématies nucléées, de villosités festonnées avec kystes trophoblastiques et de vaisseaux anastomotiques en faveur d'une MHP. En cas de doute, la p57 permet de redresser le diagnostic.

Les difficultés diagnostiques sont plus fréquentes avec les produits d'avortement hydropiques et les aberrations chromosomiques non molaires (trisomies, triploïdie d'origine maternelle) car dans ces cas-là, la p57 ne permet pas de trancher (positivité identique du stroma villositaire et du cytotrophoblaste). Ces deux entités ne comportent pas de prolifération trophoblastique, bien que dans les aberrations chromosomiques, le trophoblaste puisse avoir un aspect atypique avec quelques verticalisations focales du syncytiotrophoblaste. La présence de grandes villosités festonnées, œdémateuses, mais en général sans citerne, et de kystes trophoblastiques est classique dans les aberrations chromosomiques. Dans ces cas, une étude complémentaire de la ploïdie (cytométrie de flux, hybridation in situ ou génotypage moléculaire) est nécessaire afin de proposer un suivi approprié à la patiente (Fig. 2c et d). De même, pour certains produits d'avortement très hydropiques, une étude de la ploïdie est parfois utile pour éliminer de façon formelle une MHP.

Certains produits de curetage endo-utérins comportent des villosités de grande taille avec citerne, mais sans kyste trophoblastique, ni prolifération trophoblastique. Le stroma est souvent cellulaire et l'expression de la p57 est discordante avec une négativité du stroma et une positivité du cytotrophoblaste qui apparaît presque continu en périphérie de la villosité. Cet aspect correspond à des mosaïques ou des chimérismes avec un contingent cellulaire biparental p57+ et un contingent cellulaire androgénétique p57-, et pourrait se voir dans les stades précoces de dysplasie mésoenchymateuse du placenta [16–18].

Môle invasive

Éléments du diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic est porté sur pièce d'hystérectomie, suite à des métrorragies persistantes au décours d'une môle. Les villosités molaires envahissent le myomètre, sans susciter de stroma-réaction tumorale, mais avec d'abondantes plages de nécrose et d'hémorragie. Des embolies sont souvent observés. Une extension aux organes adjacents est possible, ainsi que des métastases à distance.

Diagnostic différentiel

Parfois, le trophoblaste est très largement majoritaire, sous forme d'amas infiltrants de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste atypique. Dans ces cas, la recherche de villosités sur des coupes sériées ou des prélèvements multiples est importante, afin de ne pas porter à tort le diagnostic de choriocarcinome.

Traitement de la maladie molaire

Le traitement repose sur l'évacuation chirurgicale de la grossesse molaire. Un contrôle de la vacuité utérine est préconisé dans les deux semaines suivant l'intervention pour écarter une rétention. Une surveillance de la décroissance des hCG est impérative pour éliminer une évolution vers une néoplasie trophoblastique gestationnelle qui survient dans

15% des môles complètes et environ 3% des môles partielles. Dans les mois suivant une môle hydatiforme, le diagnostic de néoplasie trophoblastique gestationnelle peut être posé lorsque les hCG réascensionnent sur au moins trois dosages hebdomadaires consécutifs pendant deux semaines, stagnent sur au moins quatre dosages hebdomadaires consécutifs pendant trois semaines, ou persistent positifs six mois après l'aspiration initiale de la môle. Le traitement des néoplasies trophoblastiques gestationnelles est basé sur la chimiothérapie. La fertilité chez ces femmes jeunes est le plus souvent conservée à la suite de la chimiothérapie.

Maladies trophoblastiques gestationnelles sans villosité placentaire

L'étude comparative de l'immunophénotype dans les trois sous-populations du trophoblaste intermédiaire (villositaire, de la zone de nidation, membranaire) et dans ces différents types lésionnels a permis de rattacher chaque lésion à une sous-population de trophoblaste intermédiaire (Tableau 4). Ainsi, la réaction exagérée du site d'implantation placentaire et la PSTT dériveraient des cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation; le nodule du site d'implantation placentaire et la TTE, des cellules du trophoblaste intermédiaire membranaire [19–22]. De même, le choriocarcinome longtemps rattaché au trophoblaste pré-villeux pourrait dériver du trophoblaste intermédiaire de type villeux (Tableau 3). Cependant, une étude immunohistochimique [23] a montré que les choriocarcinomes sont essentiellement composés de syncytiotrophoblastes et de trophoblaste intermédiaire avec de rares cytotrophoblastes. Ces derniers seraient les cellules souches à l'origine de la tumeur avec une plasticité leur conférant la capacité de différenciation dans le sens trophoblastique intermédiaire et syncytiotrophoblastique.

Malgré les différences immunophénotypiques entre les différents types de trophoblastes intermédiaires et les lésions qui leur sont rattachées (Tableau 4), les cellules trophoblastiques partagent un profil immunohistochimique qui permet de les distinguer des cellules non trophoblastiques. Elles expriment la pancytokératine, la CK18, l'inhibine, le CD10, le glypican 3, l'EMA, et l'HSD3B1 (*hydroxyl-delta-5-steroid dehydrogenase*), une nouvelle protéine décrite comme étant un marqueur de la cellule trophoblastique et des lésions trophoblastiques. Cette protéine est absente (< 1% des cas avec expression +) dans les tumeurs non trophoblastiques [24]. La CK5/6 est focalement positive dans 13% des cas et l'ACE est exprimé focalement dans 33% des tumeurs trophoblastiques [25]. La p16 peut être focalement positive avec un marquage cytoplasmique [26].

Choriocarcinome gestationnel

Épidémiologie

Le choriocarcinome, tumeur trophoblastique la plus fréquente, représente 12,8% des maladies trophoblastiques gestationnelles. Les facteurs augmentant le risque sont les mêmes que ceux des MHC. 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

Tableau 4 Maladies trophoblastiques sans villosité placentaire.
Gestational trophoblastic neoplasia without villi.

	Chorio carcinome	Lésions du TI de la zone de nidation		Lésions du TI membranaire	
		Réaction exagérée site d'implantation	PSTT	Nodule du site d'implantation	TTE
p63	+ dans CT	—	—	+++	+++
HLA-G	+ dans TI	+++	+++	+++	+++
CK18	+	+++	+++	+++	+++
Cycline E				— ou + focal	+++ diffus
hCG	+ ST	— ou + TI multinucléés	— ou + TI multinucléés	— ou +	— ou +
hPL	+ TI et ST	+++	+++	— ou +	— ou +
Mel-CAM	+ TI	+++	+++	+ ou —	+ ou —
Ki-67	> 50% cellules mononucléées	0%	> 10%	3–10%	> 10%

TI : trophoblaste intermédiaire ; CT : cytotrophoblaste ; ST : syncytiotrophoblaste ; PSTT : tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire ; TTE : tumeur trophoblastique épithélioïde.

façon fortuite après analyse histopathologique de placentas matures ou immatures, parfois associés à une transfusion fœtomaternelle ou à des métastases fœtales [27].

Clinique

L'hémorragie utérine est le signe le plus fréquent, survenant quelques mois, voire plus de 10 ans après une grossesse. Le choriocarcinome survenant au décours d'une grossesse molaire se manifeste en général par une maladie trophoblastique persistante. Les symptômes dus à une localisation métastatique (en général pulmonaire) peuvent être les premiers signes révélant la tumeur utérine. Une thyrotoxicose peut être associée au choriocarcinome gestationnel en raison de l'activité thyroïdienne des hCG. Le taux sérique des hCG est toujours très élevé.

Macroscopie

Il s'agit en général d'un nodule bien limité intra myométrial, massivement hémorragique et nécrotique en son centre, avec un fin liseré de tissu vivace situé en périphérie, à l'interface avec le myomètre et qu'il faut soigneusement échantillonner.

Microscopie

Il s'agit d'une prolifération biphasique composée de cellules mononucléées (de type cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire) et de cellules multinucléées de type syncytiotrophoblaste. De larges foyers de nécrose et d'hémorragie dissocient l'ensemble des éléments cellulaires vivaces. Les cellules mononucléées sont de taille variable, arrondies ou polygonales, à cytoplasme éosinophile ou clarifié, à noyau atypique et souvent en mitose. Ces cellules forment de petits amas ou massifs entourés de cellules syncytiotrophoblastiques, comportant de multiples noyaux moins atypiques que dans le premier contingent cellulaire. Leur cytoplasme est abondant et beaucoup plus éosinophile que le contingent mononucléé, avec fréquemment un aspect lacunaire. Une invasion vasculaire et des embolies au sein du myomètre sont fréquemment observés. Il n'existe pas de villosité placentaire associée à cette prolifération (Fig. 3a et b).

Immunohistochimie

L'index de prolifération évalué par le Ki-67 est très élevé, (toujours > 50%) dans les cellules mononucléées. Les cellules

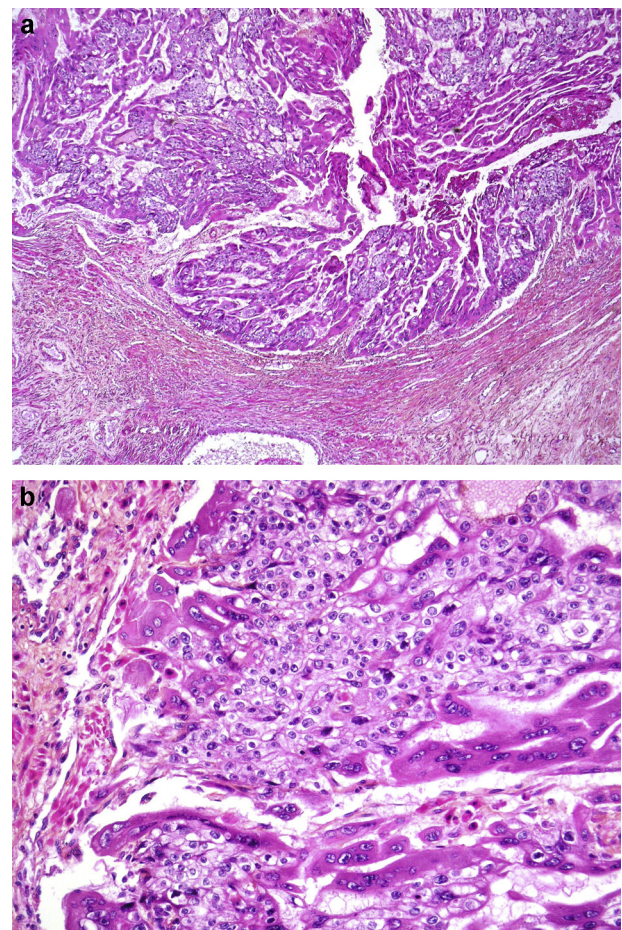


Figure 3. Choriocarcinome. Prolifération biphasique sans villosité placentaire infiltrant le myomètre (a : HES \times 20), composée de cellules mononucléées entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (b : HES \times 200).
Choriocarcinoma. Biphasic proliferation without placental villi infiltrating into the myometrium (a : HES \times 20), composed of mononuclear cells surrounded by syncytiotrophoblastic cells (b : HES \times 200).

trophoblastiques expriment la pancytokératine et la cytokératine 18. Les cellules syncytiotrophoblastiques sont β hCG et inhibine positives. Les cellules du trophoblaste intermédiaires sont hormone placentaire lactogène (hPL), inhibine, Mel-CAM, HLA-G positives. Les cellules cytotrophoblastiques montrent un marquage nucléaire avec p63 [23].

Diagnostic différentiel

Devant une prolifération trophoblastique infiltrant le myomètre ou dans un site métastatique, la présence de villosités placentaires est en faveur d'une môle invasive et permet d'écarter en principe, le choriocarcinome.

Le diagnostic peut être très difficile sur un produit de curetage. En effet, dans le cadre d'une maladie trophoblastique persistante au décours d'une grossesse molaire, le curetage peut ramener des amas trophoblastiques très atypiques sans villosité résiduelle. Si la prolifération est principalement composée de trophoblastes intermédiaires atypiques, et si le délai entre la grossesse molaire et le curetage est bref, il s'agit plutôt d'une môle persistante.

Certains carcinomes indifférenciés peuvent renfermer un contingent syncytiotrophoblastique, confirmé par l'expression de β hCG. Cependant, la mise en évidence des marqueurs trophoblastiques dans la tumeur comme un marquage diffus avec HLA-G, un marquage membranaire avec le Mel-Cam permet d'établir la nature trophoblastique de la prolifération.

Le choriocarcinome non gestationnel est de site extra-utérin, notamment ovarien. Il est rarement retrouvé sous une forme pure. La présence d'autres contingents de tumeurs germinales et l'absence de lésion intra-utérine permettent de redresser le diagnostic.

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.

Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT)

Initialement individualisée en 1895 par Marchand sous le terme de «chorioépithéliome atypique» [28], elle a été «redécouverte» par Kurman et al., sous le vocable de «pseudo-tumeur trophoblastique bénigne» [29]. Cependant, dès 1981, Scully et Young ont démontré le potentiel malin et métastatique de cette tumeur qui a été renommée «tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT)» [30].

Épidémiologie et histogénèse

Elle représente environ 1 % des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elle survient chez des patientes d'âge moyen de 30 ans avec des extrêmes allant de 19 à 62 ans (incluant des patientes ménopausées) [31]. 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. 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 (p63 négatives, Mel-CAM et hPL positives) [19–22]. Les cellules de la zone de nidation sont programmées pour infiltrer sans détruire. La tumeur du site d'implantation placentaire obéit à cette loi,

puisqu'elle envahit les tissus sans les détruire, donnant un aspect microscopique pathognomonique.

Clinique

Les signes révélateurs varient; aménorrhée ou ménométrorragies. L'utérus peut être augmenté de volume. Le taux sérique des hCG est modérément augmenté, beaucoup moins que dans le cas d'un choriocarcinome. Des symptômes inhabituels comme une virilisation, un syndrome néphrotique ou une érythrocytose, régressant à l'ablation de la tumeur ont été décrits. La tumeur peut être révélée par des lésions métastatiques.

Macroscopie

La tumeur a un développement exophytique, bourgeonnant dans la cavité utérine et endophytique, infiltrant l'épaisseur du myomètre. Elle peut s'étendre au col, ou envahir la séreuse, les annexes ou les ligaments ronds. Elle est plus ou moins bien limitée, de couleur beige, avec foyers d'hémorragie et de nécrose [31].

Microscopie

Le diagnostic, aisé sur la pièce d'hystérectomie, peut être problématique sur un matériel de curetage. La tumeur est composée de cellules trophoblastiques intermédiaires, infiltrant en cordons, éléments isolés ou petits amas. Il s'agit de cellules polygonales à cytoplasme abondant, éosinophile ou clair, à noyau modérément atypique et fortement nucléolé. Quelques cellules bi- ou multinucléées peuvent être observées, ainsi que de très rares syncytiotrophoblastes. L'index mitotique est variable allant de moins de 1 mitose à 30 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Les cellules ont la capacité de disséquer les faisceaux musculaires lisses du myomètre, sans engendrer de stroma-réaction, ni de destruction tissulaire. De même, elles infiltrant la paroi des vaisseaux, qui est le siège de nécrose fibrinoïde avec des cellules trophoblastiques flottant dans la lumière vasculaire. Ce mode d'infiltration est la signature des PSTT et permet de porter le diagnostic [31] (Fig. 4a).

Immunohistochimie

L'index de prolifération évalué par le Ki-67 est de $14\% \pm 7\%$ [32].

Les cellules possèdent le profil général des cellules trophoblastiques exprimant la pancytokératine, la cytokératine 18, l'EMA, la phosphatase alcaline placentaire (PLAP), le HLA-G (marquage diffus), le Mel-CAM (marquage membranaire), l'inhibine, le CD10 et l'HSD3B1 [24,33] et le profil particulier du trophoblaste intermédiaire de la zone de nidation (p63 négative et marquage diffus et intense de hPL) [19–22]. La β hCG peut être détectée dans les rares cellules syncytiotrophoblastiques et quelques cellules trophoblastiques intermédiaires. Récemment l'expression cytoplasmique du glypican 3, une protéine embryonnaire de différenciation impliquée dans la genèse placentaire, a été retrouvée dans 80 % des PSTT, et seulement 22 % des carcinomes malpighiens du col et aucune des autres tumeurs utérines [34].

L'étude de la p57, dans les PSTT, est généralement positive et n'a pas permis de distinguer les tumeurs survenant après une môle complète et celles faisant suite à une grossesse normale ou môle partielle [35].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic est en général aisé sur une pièce d'hystérectomie : la présence d'une masse tumorale, le mode infiltratif particulier et l'aspect des cellules réalisent un triépide très évocateur. En revanche, sur un matériel de curetage, le

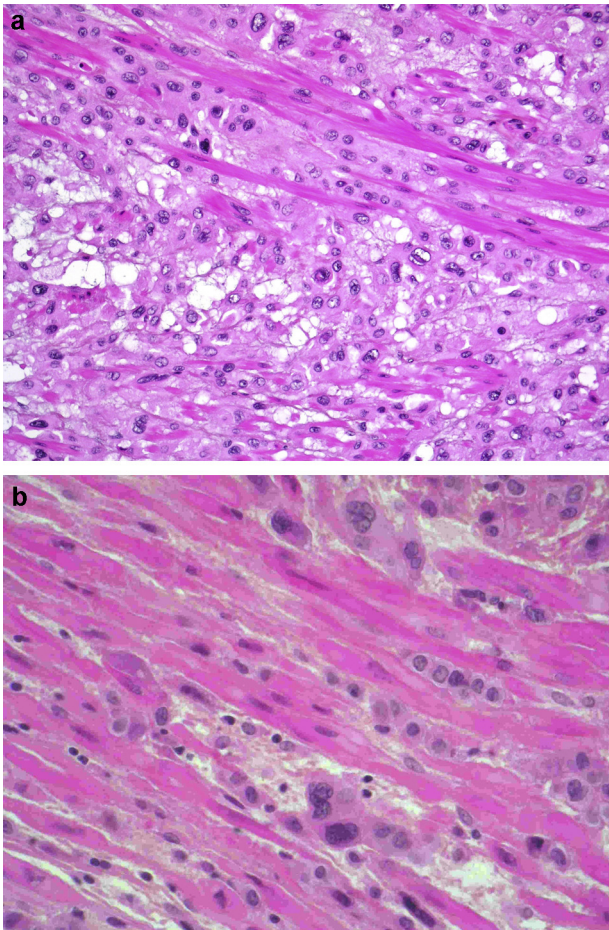


Figure 4. Lésions trophoblastiques de la zone de nidation. Tumeur trophoblastique du site d'implantation (a: HES \times 200) composée de cellules polygonales à cytoplasme éosinophile ou clarifié dotées d'un noyau central et atypique, qui infiltrent le myomètre sous forme d'amas, dissociant les faisceaux musculaires lisses sans engendrer de stroma-réaction desmoplastique. Réaction exagérée du site d'implantation (b: HES \times 400) avec des cellules trophoblastiques intermédiaires atypiques infiltrant le myomètre de façon individuelle sans formation d'amas.
Trophoblastic lesion of implantation site. Placental site trophoblastic tumor (a: HES \times 200) is composed of nests of polygonal cells with eosinophilic or clear cytoplasm and centrally located round nuclei showing nuclear atypia, infiltrating between muscle fibers without any stromal reaction. Exaggerated placental site (b: HES \times 400) with intermediate trophoblastic cells with atypia infiltrating the myometrium as individual cells without nesting.

diagnostic est souvent très difficile en raison de la confusion possible avec une réaction exagérée du site d'implantation placentaire [20]. En effet, dans les deux lésions, on est en présence de cellules trophoblastiques intermédiaires qui infiltrent de la même façon le myomètre et les vaisseaux. Il s'agit d'une zone de nidation exubérante. À l'inverse de la PSTT, cette lésion, autrefois appelée « endométrite syncytiale », est associée à une grossesse actuelle. En effet, elle est souvent diagnostiquée sur le matériel de curetage pour avortement spontané ou plus souvent pour grossesse molaire. Les cellules sont dispersées de façon isolée ou en cordons, ne formant jamais d'amas solide ou de confluence. Il s'agit de cellules à cytoplasme éosinophile ou clarifié abondant, à noyau doté d'un petit nucléole, et sans mitose (Fig. 4b). Il s'y associe des amas de fibrine, des villosités placentaires (pouvant être molaires), et des fragments de caduque avec cellules déciduales et de la fibrine.

Les cellules de la réaction exagérée du site d'implantation placentaire ont les caractéristiques des cellules trophoblastiques de la zone de nidation, avec expression de la CK18, inhibine et HLA-G, hPL, Mel-CAM et une négativité de la p63. L'index de Ki-67 est faible.

La présence d'atypies nucléaires, de mitoses et d'un index de Ki-67 élevé (dans les cellules trophoblastiques, excluant la positivité de Ki-67 dans les cellules inflammatoires de la zone de nidation) permet d'évoquer le diagnostic de PSTT. Cependant, Collins et al. ont rapporté d'authentiques cas de PSTT où le curetage initial renfermait des villosités placentaires. Les auteurs concluent qu'il faut alerter le clinicien lorsque sur un matériel de curetage comportant du trophoblaste intermédiaire d'aspect prolifératif, on ne peut exclure la possibilité d'une PSTT [36]. Dans ces cas, une surveillance de la patiente par un monitoring du taux sérique d'hCG, voire de l'hPL permettrait une détection rapide d'une éventuelle PSTT. En cas de réaction exagérée du site d'implantation, le taux sérique d'hCG retourne à la normale rapidement. En cas de plateau ou d'élévation même minime de ce taux, une PSTT doit être suspectée.

Le diagnostic différentiel se pose également avec le nodule du site d'implantation placentaire, composé de cellules du trophoblaste intermédiaire dans un stroma fibrohyalinisé. Cependant, les cellules ne sont pas atypiques, sont peu nucléolées, sans activité mitotique (Ki-67 proche de 0%) et la lésion ne présente pas de caractère infiltrant, elle est P63 positive [19,20,37].

La tumeur trophoblastique épithélioïde [38] comporte des cellules moins atypiques, plus petites qu'une PSTT. La nécrose et la hyalinose sont abondantes. La TTE croît de façon nodulaire sans le caractère infiltrant de la PSTT. Par ailleurs, la TTE dérive du trophoblaste intermédiaire membranaire et exprime fortement la P63, ce qui n'est pas le cas des PSTT [19].

Certaines tumeurs non trophoblastiques (carcinome malpighien ou indifférencié, léiomyome ou léiomyosarcome épithélioïde) peuvent simuler une PSTT sur un matériel de curetage. L'immunopositivité de l'inhibine, le CD10, de Mel-CAM et du HLA-G est en faveur d'une lésion trophoblastique [25].

Pronostic

La PSTT est une tumeur présentant un potentiel malin dans environ 15 à 20% des cas. Les métastases peuvent survenir de façon très tardive après la tumeur initiale, dans la cavité péritonéale, le foie, le tube digestif, le poumon et le cerveau. Le stade au moment du diagnostic est le meilleur facteur pronostique [39]. Un intervalle de plus de 2 ans séparant la grossesse de l'événement, l'âge de plus de 35 ans, le degré d'invasion myométriale, un index mitotique $>$ 5 pour 10 champs au fort grossissement, la présence de nécrose de coagulation de façon extensive, la présence de cellules à cytoplasme clair, le stade III-IV au moment du diagnostic, un taux maximal de HCG $>$ 1000 mLU/mL sont associés à un mauvais pronostic [31], mais actuellement aucun élément ne permet de prévoir de façon certaine l'évolution d'une PSTT. Dans tous les cas, une surveillance prolongée est nécessaire. Dans 5,9% des cas, il existe une extension ganglionnaire pelvienne, para-aortique, ou rétropéritonéale [40]. La surexpression de la protéine p53 a été rapportée dans 100% des cas de PSTT avec extension extra-utérine ou récursive et seulement 16,7% des tumeurs de stade I et sans récursive, indiquant l'utilité possible de la p53 dans l'évaluation du potentiel d'agressivité des PSTT

[41]. Le traitement est surtout chirurgical (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. Cependant, le taux sérique d'hCG doit retourner à la normale après résection conservatrice. À l'inverse des choriocarcinomes, les PSTT, notamment métastatiques, sont chimiorésistantes. De rares cas de réponse clinique et radiologique complètes ont été rapportés après poly-chimiothérapie.

Tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE)

La TTE représente la tumeur trophoblastique la plus rare. Elle a été initialement rapportée en 1989 par Mazur, qui décrit des «choriocarcinomes atypiques» ayant subi des modifications morphologiques après chimiothérapie. Elle a été par la suite individualisée en 1998 par Shih et Kurman, qui l'ont nommée *epithelioid trophoblastic tumor* (ETT) et ont publié la plus grande série comportant 14 cas [38].

Épidémiologie

Il s'agit de patientes en âge de reproduction de 15 à 48 ans (moyenne 36 ans). Cependant, un cas chez une patiente ménopausée a été publié. 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.

Clinique

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).

Macroscopie

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, brun-beige avec foyers d'hémorragie et de nécrose.

Microscopie

Il s'agit d'une prolifération de cellules régulières et monomorphes, petites à moyennes, à cytoplasme éosinophile ou parfois clarifié, à limite cytoplasmique nette et à noyau arrondi, dépourvu de nucléole et peu atypique. Les cellules sont plus petites que celles d'une PSTT. L'index mitotique varie de 0 à 9 mitoses par 10 champs au fort grossissement. Les cellules forment des travées et cordons entourés d'un stroma fibro-hyalin. Des amas de taille variable centrés par un matériel nécrotique éosinophile sont également observés. La nécrose est souvent extensive, séparant les cellules vivaces en îlots centrés par un vaisseau, donnant à l'ensemble une architecture en «carte géographique». Les cellules entourent les vaisseaux sans envahir leur paroi et leur lumière (Fig. 5). Les cellules tumorales infiltrent l'épithélium cervical de surface, sous la forme de deux à trois couches de cellules stratifiées, remplaçant les cellules cervicales normales. Dans certains cas, une tumeur de type PSTT ou choriocarcinome est associée à une TTE.

Immunohistochimie [25,42]

La TTE montre une expression de l'AE1/AE3, EMA, CK 18, α -inhibine, HLA-G, E-cadherine et EGF-R, de la cycline E, et de la P63. La PLAP, Mel-CAM, hPL, β hCG montrent moins de 2% des cellules marquées. Le Ki-67 est autour de 10 à 25% (~ 17%). La CK5/6 et la P16 sont négatives ou focalement positives (marquage cytoplasmique de P16).

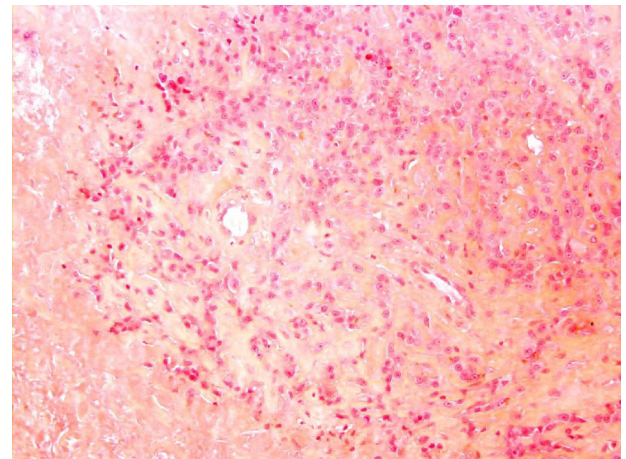


Figure 5. Tumeur trophoblastique épithélioïde (HES \times 200). Prolifération de cellules trophoblastique intermédiaire monomorphe de plus petite taille que celles de la tumeur trophoblastique du site d'implantation disposées de façon concentrique autour d'un vaisseau, associée à une nécrose importante. *Epithelioid trophoblastic tumor (HES \times 200). Small, uniform intermediate trophoblastic cells, smaller than those seen in placental site tumor, arranged in a concentric arrangement around a central vessel, with extensive hyaline necrosis.*

Diagnostic différentiel

L'architecture en carte géographique avec une nécrose extensive, l'envahissement nodulaire et non infiltratif, l'absence d'extension vasculaire et la positivité de la P63 permettent d'écarter une PSTT.

L'absence de contingent syncytiotrophoblastique écarte un choriocarcinome.

Le véritable problème de diagnostic différentiel se pose avec le carcinome, notamment malpighien. En effet, la tumeur envahit souvent le col, s'étend à la surface cervicale comme un carcinome in situ ou une dysplasie et s'associe à une nécrose éosinophile simulant une kératinisation. Cependant, 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 [25,42] permettent de redresser le diagnostic.

La TTE ne doit pas être confondue avec le nodule (ou plaque) du site d'implantation placentaire. En effet, les deux lésions dérivent du trophoblaste intermédiaire membranaire avec une positivité de la P63. Le nodule du site d'implantation placentaire est une lésion de découverte souvent fortuite (pas de masse tumorale cliniquement reconnaissable) sur les prélèvements pour hémorragies utérines [37]. Les patientes ont entre 17 et 49 ans (~30 ans). Une grossesse ancienne de 3 semaines à 8 ans (moyenne 3 ans) précède la lésion. L'évolution est favorable. Il s'agit très probablement de reliquats placentaires n'ayant pas complètement involué. Histologiquement, il s'agit de plaques ou nodules fibro-hyalins bien limités, englobant des cellules de type trophoblaste intermédiaire. Ces nodules sont présents à la surface de l'endomètre ou au niveau cervical ou rarement tubaire. Les cellules sont isolées, en cordons, ou petits amas, avec un cytoplasme éosinophile ou amphophile abondant, parfois clarifié, un noyau un peu nucléolé, mais non atypique. Il n'y a pas de mitose ou 1 à 2 mitoses (Fig. 6a et b). Certains nodules hyalins peuvent être centrés par une zone de nécrose ou une zone kystique. Il n'existe en général pas de villosités placentaires, ni de caduque associées. Les cellules trophoblastiques se distinguent des cellules déciduales par la positivité de la

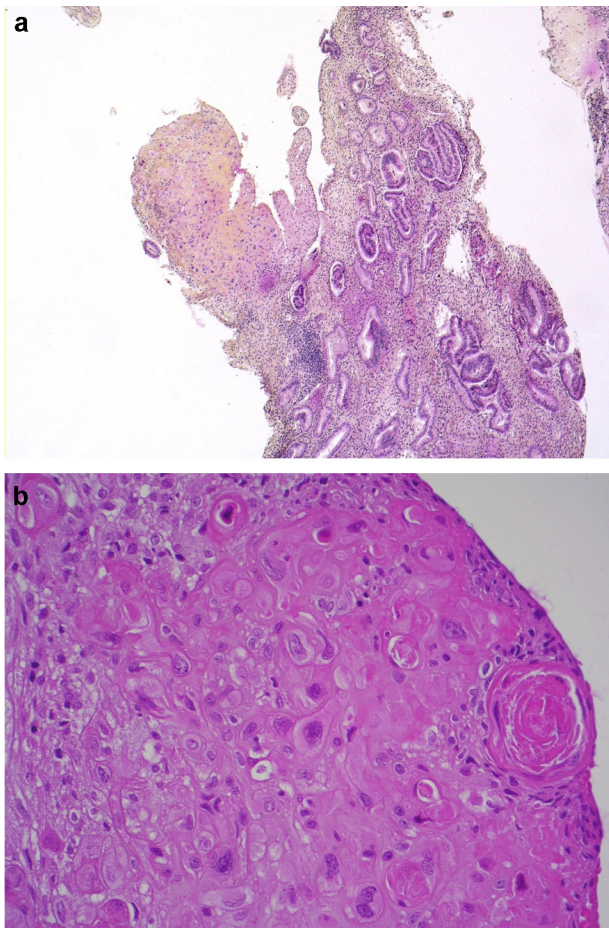


Figure 6. Nodule du site d'implantation placentaire. Nodule bien limité de petite taille sur un curetage de l'endomètre (a : HES \times 40), composé de tissu hyalin et de cellules éosinophiles à noyaux atypiques, sans mitose (b : HES \times 400). *Placental site nodule. Small, well-circumscribed hyalinized nodule in an endometrial curettage (a: HES \times 40), composed of eosinophilic, atypical cells without mitosis (b: HES \times 400).*

cytokératine, de la PLAP, de P63 et de l'inhibine dans les premières. L'index de prolifération faible par le Ki-67 ($< 5\%$) et une faible expression de la cycline E [42] sont plus en faveur d'un nodule du site d'implantation que d'une TTE.

Pronostic

L'évolution des TTE est comparable à celle des PSTT. En effet, on dénombre environ 10% de mortalité, 25% de récidive et une faible réponse à la chimiothérapie utilisée dans les maladies trophoblastiques. 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 pronostic [43].

Formes mixtes de lésions trophoblastiques intermédiaires

En dehors des cas bien individualisés comme décrits ci-dessus, il existe des formes hybrides entre les différents types de lésions trophoblastiques intermédiaires. En effet, il a été décrit des nodules du site d'implantation atypiques [42,44]. Ces lésions peuvent être kystiques et se développer dans une cicatrice de césarienne. Elles présentent l'architecture de nodules du site d'implantation, sans véritable tumeur intra utérine, mais renferment des cellules atypiques, avec un index de prolifération intermédiaire

entre un nodule et une TTE (entre 5 et 15% de Ki67). Ces lésions seraient des formes de passage entre un nodule (lésion bénigne pseudo-tumorale) et une véritable TTE. Des transformations malignes de nodules vers une TTE ont également été rapportées [45,46]. Par ailleurs, des tumeurs hybrides entre une TTE et une PSTT ont été décrites, ainsi que des tumeurs trophoblastiques intermédiaires (TTI) combinant des TTE ou PSTT et choriocarcinomes [25]. Certaines tumeurs trophoblastiques sont difficiles à classer. L'important du point de vue pronostic et de prise en charge est de pouvoir mettre en évidence un contingent de choriocarcinome dont le traitement diffère des autres types de TTI, avec une chimiothérapie obligatoire.

Ces constatations laissent à penser que l'histogenèse de toutes les lésions trophoblastiques est commune, à partir de la cellule cytotrophoblastique souche présentant une plasticité importante capable de se différencier dans le sens trophoblastique intermédiaire ou syncytiotrophoblastique. Ainsi, les tumeurs les plus différenciées (TTE et PSTT) sont moins chimiosensibles que les tumeurs moins bien différenciées comme le choriocarcinome.

Conclusion

Les lésions trophoblastiques sont rares, ce qui explique le retard pris dans la compréhension de leur histogenèse avec encore beaucoup de points d'ombre. Il est important de pouvoir regrouper et colliger ces lésions sur le plan national (via des réseaux comme celui des maladies trophoblastiques) et européen pour des collaborations plus fructueuses et une homogénéisation de la prise en charge des patientes.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions Mme Touria Hajri pour la gestion au quotidien des prélèvements histopathologiques adressés en relecture au centre des maladies trophoblastiques.

Références

- [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] FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 285–7.
- [3] Sebire NJ, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Histopathological features of biparental complete hydatidiform moles in women with NLRP7 mutations. *Placenta* 2013;34:50–6.
- [4] Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minamiguchi S, Lage JM. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol* 2005;29:942–7.
- [5] Jun S-Y, Ro JY, Kim K-R. P57KIP2 is useful in the classification and differential diagnosis of complete and partial hydatidiform moles. *Histopathology* 2003;43:17–25.

- [6] Vang R, Gupta M, Wu LS, Yemelyanova AV, Kurman RJ, Murphy KM, et al. Diagnostic reproducibility of hydatidiform moles: ancillary techniques (p57 immunohistochemistry and molecular genotyping) improve morphologic diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2012;36:443–53.
- [7] Chew SH, Perlman EJ, Williams R, Kurman RJ, Ronnett BM. Morphology and DNA content analysis in the evaluation of first trimester placentas for partial hydatidiform mole (PHM). *Hum Pathol* 2000;31:914–24.
- [8] Maggiori MS, Peres LC. Morphological, immunohistochemical and chromosome in situ hybridization in the differential diagnosis of hydatidiform mole and hydropic abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:170–6.
- [9] LeGallo RD, Stelow EB, Ramirez NC, Atkins KA. Diagnosis of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and HER2 fluorescent in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 2008;129:749–55.
- [10] Bifulco C, Johnson C, Hao L, Kermalli H, Bell S, Hui P. Genotypic analysis of hydatidiform mole: an accurate and practical method of diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2008;32:445–51.
- [11] McConnell TG, Murphy KM, Hafez M, Vag R, Ronnett BMD. Diagnosis and subclassification of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice setting with development of an algorithmic approach. *Am J Surg Pathol* 2009;33:805–17.
- [12] Murphy KM, McConnell TG, Hafez MJ, Vang R, Ronnett BM. Molecular genotyping of hydatidiform moles: analytic validation of a multiplex short tandem repeat assay. *J Mol Diagn* 2009;11:598–605.
- [13] Keep D, Zaragoza MV, Hassold T, Redline RW. Very early complete hydatidiform mole. *Hum Pathol* 1996;27:708–13.
- [14] Burton JL, Lidbury EA, Gillespie AM, Tidy JA, Smith O, Lawry J, et al. Over-diagnosis of hydatidiform mole in early tubal ectopic pregnancy. *Histopathology* 2001;38:409–17.
- [15] Buza N, Hui P. Partial hydatidiform mole: histologic parameters in correlation with DNA genotyping. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:307–15.
- [16] Hoffner L, Dunn J, Esposito N, Macpherson T, Surti U. P57 KIP2 immunostaining and molecular cytogenetics: combined approach aids in diagnosis of morphologically challenging cases with molar phenotype and in detecting androgenic cell lines in mosaic/chimeric conceptions. *Hum Pathol* 2008;39:63–72.
- [17] Allias F, Lebreton F, Collardeau-Frachon S, Azziza J, Pasquier CJ, Arcin-Thoury F, et al. Immunohistochemical expression of p57 in placental vascular proliferative disorders of preterm and term placentas. *Fetal Pediatr Pathol* 2009;28:9–23.
- [18] Lewis GH, DeScipio C, Murphy KM, Haley L, Beierl K, Mosier S, et al. Characterization of androgenetic/biparental mosaic/chimeric conceptions, including those with a molar component: morphology, p57 immunohistochemistry, molecular genotyping, and risk of persistent gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:199–214.
- [19] 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.
- [20] Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1999;30:687–94.
- [21] Shih IM, Nesbit M, Herlyn M, Kurman RJ. A new Mel-CAM (CD146)-specific monoclonal antibody, MN-4, on paraffin-embedded tissue. *Mod Pathol* 1998;11:1098–106.
- [22] Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih IM. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2002;26:914–20.
- [23] Mao TL, Kurman RJ, Huang CC, Lin MC, Shih IM. Immunohistochemistry of choriocarcinoma: an aid in differential diagnosis and in elucidating pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1726–32.
- [24] Mao TL, Kurman RJ, Jeng YM, Huang W, Shih IM. HSD3B1 as a novel trophoblast-associated marker that assists in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Am J Surg Pathol* 2008;32:236–42.
- [25] Kalhor N, Ramirez PT, Deavers MT, Malpica A, Silva EG. Immunohistochemical studies of trophoblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:633–8.
- [26] Chew I, Post MD, Carinelli SG, Campbell S, Di Y, Soslow RA, et al. p16 expression in squamous and trophoblastic lesions of the upper female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:513–22.
- [27] Liu J, GUO L. Intraplacentar choriocarcinoma in term placenta with both maternal and infantile metastases: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;103:1147–51.
- [28] Marchand F. Über die sogenannten “decualem” Geschwulste im Anschluss an normale Gebert, Abot Blasenmole und Extrauterin Schwangerschaft. *Monatsschr Gebertshilfe Gynaecol* 1985;1:419–38.
- [29] Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus: an exaggerated form of “syncytial endometritis” simulating a malignant tumor. *Cancer* 1976;38:1214–26.
- [30] Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. *Am J Surg Pathol* 1981;5:75–6.
- [31] 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;100:511–20.
- [32] Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998;29:27–33.
- [33] Shih IM, Kurman RJ. Immunohistochemical localization of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18:144–50.
- [34] Ou-Yang RJ, Hui P, Yang XJ, Zynger DL. Expression of glycican 3 in placental site trophoblastic tumor. *Diagn Pathol* 2010;5:64–9.
- [35] Sebire NJ, Rees HC, Peston D, Seckl MJ, Newlands ES, Fisher RA. p57(KIP2) immunohistochemical staining of gestational trophoblastic tumours does not identify the type of the causative pregnancy. *Histopathology* 2004;45:135–41.
- [36] Collins RJ, Ngan HY, Wong LC. Placental site trophoblastic tumor: with features between an exaggerated placental site reaction and a placental site trophoblastic tumor. *Int J Gynecol Pathol* 1990;9:170–7.
- [37] Young RH, Kurman RJ, Scully RE. Placental site nodules and plaques. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1001–9.
- [38] Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1393–403.
- [39] Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, Carr C, Grisham RN, Makker V, et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol* 2013;129:58–62.
- [40] Lan C, Li Y, He J, Liu J. Placental site trophoblastic tumor: lymphatic spread and possible target markers. *Gynecol Oncol* 2010;116:430–7.
- [41] Nagai Y, Kamoi S, Matsuoka T, Hata A, Jobo T, Ogasawara T, et al. Impact of p53 immunostaining in predicting advanced or recurrent placental site trophoblastic tumors: a study of 12 cases. *Gynecol Oncol* 2007;106:446–52.
- [42] Mao TL, Seidman JD, Kurman RJ, Shih IM. Cyclin E and p16 immunoreactivity in epithelioid trophoblastic tumor—an aid in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1105–10.
- [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.

- [44] Liang Y, Zhou F, Chen X, Zhang X, Lü B. Atypical epithelioid trophoblastic lesion with cyst and fistula formation after a cesarean section: a rare form of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:458–62.
- [45] Tsai HW, Lin CP, Chou CY, Li CF, Chow NH, Shih IM, et al. Placental site nodule transformed into a malignant epithelioid trophoblastic tumour with pelvic lymph node and lung metastasis. *Histopathology* 2008;53:601–4.
- [46] Chen BJ, Cheng CJ, Chen WY. Transformation of a post-cesarean section placental site nodule into a coexisting epithelioid trophoblastic tumor and placental site trophoblastic tumor: a case report. *Diagn Pathol* 2013;8:85.