

OSTERHELD M.C.¹

(Manuscript N° A17. Received 13 December 2005. Accepted in revised form 05 January 2006) Clin Mother Child Health 2006; Vol 3, N° 1: 489-494

RESUME :

Le trophoblaste humain se compose d'une population cellulaire hétérogène qui peut donner naissance à une variété de lésions trophoblastiques que l'on regroupe sous le terme de maladies trophoblastiques gestationnelles. Ce groupe réunit les maladies molaires (môle partielle, môle complète et môle invasive), le choriocarcinome, la tumeur trophoblastique du site placentaire, la tumeur trophoblastique épithélioïde ainsi que des entités bénignes comme le nodule du site placentaire ou la réaction exagérée du site placentaire. Le diagnostic de ces lésions n'est pas toujours aisé, d'autant plus que certaines parmi elles sont rarement rencontrées. Une classification de ces pathologies suivant le type de trophoblaste dont elles sont issues et l'apport immunohistochimique de certains marqueurs dernièrement décrits apparaissent utiles pour le diagnostic différentiel de ces lésions trophoblastiques.

MOTS CLES: Maladies trophoblastiques gestationnelles - Classification - Diagnostic.

GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES.

SUMMARY:

The human trophoblast is composed of a heterogeneous population of cells which can give rise to a variety of trophoblastic lesions known as gestational trophoblastic diseases. This group includes molar diseases (partial mole, complete mole, invasive mole), choriocarcinoma, placental site trophoblastic tumour, epithelioid trophoblastic tumour and some benign entities as placental site nodule or an excessive reaction at the placental site. Diagnosis of these lesions is not always easy as some of these lesions are rare. Classification of these pathological entities according to the type of trophoblast they arise from, as well as the contribution of new immunohistochemical markers provide useful tools for the differential diagnosis of trophoblastic lesions.

KEY WORDS: Gestational trophoblastic diseases - Classification - Diagnostic.

I- INTRODUCTION

Les maladies trophoblastiques gestationnelles forment un groupe hétérogène de désordres provenant du trophoblaste placentaire et se caractérisant par un marqueur distinct commun, la bHCG. Ce groupe réunit, la môle partielle, la môle complète, la môle invasive, le choriocarcinome, la tumeur trophoblastique du site placentaire ainsi que le nodule du site placentaire et la réaction exagérée du site placentaire. Une nouvelle entité a été décrite, la tumeur trophoblastique épithélioïde et ajoutée à cette nouvelle classification de l'OMS 2003. De plus de nouveaux marqueurs immunohistochimiques ont vu le jour, permettant une meilleure compréhension et surtout une meilleure distinction entre ces lésions parfois difficiles à identifier.

Cette revue a pour but de répertorier l'ensemble de ces désordres selon les connaissances actuelles et les techniques adjuvantes connues utiles au diagnostic.

II- TYPES DE TROPHOBLASTE

La compréhension des maladies gestationnelles trophoblastiques doit nécessairement passer par l'étude des différentes composantes du trophoblaste et dans un placenta normal, ces composantes se distinguent par leur localisation et leurs caractéristiques cytologiques. Le trophoblaste villositaire correspond au trophoblaste qui prolifère autour des villosités. Le trophoblaste extravillous infiltre la déciduale, le myomètre et les vaisseaux sanguins du site placentaire. Trois types de trophoblaste ont été décrits selon leurs différences microscopiques, immunohistochimiques et ultrastructurales : le cytotrophoblaste (CT), le syncytiotrophoblaste (ST) et le trophoblaste intermédiaire (TI). Le cytotrophoblaste est responsable de la prolifération, alors que le syncytiotrophoblaste gère la production de la plupart des hormones placentaires. Le trophoblaste intermédiaire qui compose la majeure partie du trophoblaste extravillous joue son rôle dans l'ancrage du placenta dans le site d'implantation [1]. Il infiltre la déciduale, le myomètre et les parois vasculaires. Il se subdivise selon sa localisation en trophoblaste intermédiaire du site d'implantation et trophoblaste intermédiaire membranaire (des membranes libres) [2-3].

¹ Institut Universitaire de Pathologie, Lausanne, Suisse.

Correspondances: Osterheld M.C., Institut Universitaire de Pathologie, Rue du Bugnon 25 CH-1011 Lausanne, Suisse.

E-mail : maria-chiara.osterheld @ chuv.ch

Mis à part les marqueurs immunohistochimiques classiques, la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ou l'hormone placentaire lactogène humaine (hPL), récemment d'autres marqueurs trophoblastiques ont été décrits. L'expression de l'inhibine a été démontrée dans tous les types de trophoblaste à l'exception du cytotrophoblaste [4-6]. Le MUC18 aussi appelé Mel-CAM (melanoma cell adhesion molecule) semble être un marqueur spécifique et sensible pour le trophoblaste intermédiaire [7].

L'antigène d'histocompatibilité majeure class I (MHC), HLA-G a été détecté spécifiquement dans le trophoblaste intermédiaire [8]. Enfin, des études immunohistochimiques ont révélé une immunoréactivité du facteur de transcription p63 de la famille de p53 dans le cytotrophoblaste et le trophoblaste intermédiaire membranaire [9].

III- CLASSIFICATION DES LESIONS TROPHOBLASTIQUES

D'après la classification de l'OMS, on distingue 2 grands sous-groupes de lésions trophoblastiques. Les lésions trophoblastiques comprenant des villosités et celles qui se caractérisent par l'absence de villosités. Le premier sous-groupe compte les maladies molaires (môle partielle, môle complète et môle invasive) dont le diagnostic différentiel avec l'abortus hydropique est essentiel pour juger du risque de survenue d'une lésion trophoblastique persistante et de ce fait de la nécessité d'un suivi des patientes. Les lésions trophoblastiques persistantes font partie du deuxième groupe et se divisent en lésions dérivant du trophoblaste intermédiaire du site d'implantation (réaction exagérée du site placentaire, tumeur trophoblastique du site d'implantation) et lésions dérivant du trophoblaste intermédiaire membranaire (nodule du site placentaire et tumeur trophoblastique épithélioïde). Enfin le choriocarcinome se différencie par son aspect biphasique incluant le cytotrophoblaste et le syncytiotrophoblaste en l'absence de villosités choriales. Chacune de ces entités sera discutée séparément et replacée dans son ensemble en guise de conclusion.

A-Lésions avec villosités placentaires

- Abortus hydropique

Les modifications des villosités en cas d'abortus hydropique peuvent paraître importantes au premier coup d'œil mais restent des anomalies minimes, microscopiques. Le matériel d'un abortus hydropique est en général peu abondant. Les villosités sont oedématisées, parfois même elles présentent des images de citerne, mais ces villosités restent toutefois petites, régulières sans hyperplasie marquée du

trophoblaste. Si elle est visualisée, cette hyperplasie n'apparaît jamais circulaire et demeure localisée à une extrémité de la villosité, le pôle de l'ancrage villositaire.

- Grossesses molaires

L'identification d'une grossesse molaire est importante pour deux raisons : le risque d'évolution vers une maladie trophoblastique persistante et notamment le choriocarcinome, plus important en cas de grossesse molaire qu'après une grossesse non molaire [10]; la prise en charge thérapeutique d'une néoplasie trophoblastique gestationnelle qui prend en compte le type de gestation initial [11].

La môle hydatiforme partielle ou complète a une incidence d'environ un sur 2000 grossesses en Europe ou les Etats-Unis mais apparaît plus fréquente dans d'autres parties du monde incluant l'Asie, l'Amérique Latine [12,13]. De multiples facteurs étiologiques ont été évalués, l'âge maternel, l'alimentation, le nombre de grossesses molaires précédentes, la génétique, la contraception. Il en résulte que la môle hydatiforme est associée à une anomalie de la gamétogénèse et/ou la fertilisation. Et ceci peut être influencé par l'âge maternel, l'ethnicité et une histoire de grossesse molaire antérieure.

On distingue deux sous-types, la môle partielle et la môle complète qui ont des caractéristiques cytogénétiques différentes et s'accompagnent d'un degré de risque de développement d'une maladie trophoblastique persistante différent.

- La môle partielle

La môle partielle peut se présenter par du matériel ovulaire abondant pour l'âge gestationnel avec des troncs villositaires qui comprennent des renflements translucides « en chapelet » mais le plus souvent, surtout au premier trimestre de la grossesse, les aspects macroscopiques ne montrent pas de particularité majeure.

Microscopiquement, il existe un mélange de villosités hydropiques et des villosités de taille normale. Parfois, des aspects de citernes sont visualisables dans les villosités hydropiques, mais elles sont irrégulières, mal constituées [14]. Une hyperplasie trophoblastique modérée, irrégulière est constante avec par endroits un aspect de prolifération circumférentielle. Les vaisseaux villositaires conservent assez souvent des hématies témoignant d'un développement plus achevé de l'embryon.

Les môles partielles sont essentiellement associées à un œuf triploïde [15, 16,17] qui conserve un set haploïde de chromosomes maternels mais présents deux jeux de chromosomes paternels (triploïdie diandrique) et résultent de la fertilisation d'un ovule apparemment normal par deux spermatozoïdes [15].

- La môle complète

Une prise en charge plus précoce, notamment échographique, des grossesses a permis d'observer des anomalies villositaires évoquant une grossesse molaire dès la deuxième moitié du premier trimestre. Ceci se traduit par des modifications macroscopiques et histologiques en fonction de leur évolution.

Macroscopiquement, si au deuxième trimestre de la grossesse, les môles complètes se caractérisent par un matériel placentaire abondant formé de villosités vésiculeuses, translucides, bien identifiables dépassant 1 cm de diamètre, au premier trimestre, ces villosités se présentent sous forme d'un granité au sein duquel des vésicules translucides de 2 à 5 mm de diamètre sont encore identifiables mais dont l'aspect demeure peu caractéristique (Figure 1a).

Les critères diagnostiques histologiques recherchés dans ce matériel du premier trimestre doivent être l'hyperplasie du trophoblaste portant sur tous ses composants [18] pouvant se traduire par la présence d'amas détachés de cellules trophoblastiques essentiellement de type intermédiaire et s'accompagnant d'atypies cytonucléaires. De plus une involution précoce des cellules mésenchymateuses avec de nombreuses cellules en caryorrhexie et un développement incomplet des ébauches vasculaires souvent collabées et pouvant exceptionnellement conserver des hématies sont des phénomènes observés dans le matériel du premier trimestre (Figure 1b).

Une étude morphologique attentive devrait permettre le diagnostic le plus souvent [19]. Cependant, l'étude de la ploïdie ne peut être discriminante dans les cas difficiles puisque ce type d'œuf est diploïde ou éventuellement tétraploïde. Le seul élément de diagnostic définitif serait la mise en évidence directe ou indirecte de la présence ou de l'expression exclusive du génome nucléaire paternel dans les môles complètes. La recherche d'un produit d'un gène à expression monoparentale a abouti à l'utilisation d'un marqueur immunohistochimique p57kip2 associé au gène p57 (un inhibiteur de cycline kinase-dépendante) qui reste silencieux dans l'allèle paternel et s'exprime uniquement en présence de l'allèle maternel [16].

- La môle invasive

Elle fait suite à une môle complète ou une môle partielle. Elle se caractérise par l'infiltration du myomètre ou des tissus adjacents extrautérins par des villosités volumineuses de type molaire. Le diagnostic différentiel peut se poser avec un placenta accreta mais dans cette situation les villosités qui infiltrent plus ou moins profondément le myomètre sont normales [20,21].

B- Lésions sans villosités placentaires**- Le choriocarcinome**

Il s'agit d'une prolifération atypique et biphasique de cellules trophoblastiques mononucléées (cytotrophoblaste et trophoblaste intermédiaire) et multinucléées (syncytiotrophoblaste) classiquement dépourvue de villosités chorales.

Le choriocarcinome est la tumeur trophoblastique la plus fréquente (12,8% des maladies trophoblastiques gestationnelles). Il fait souvent suite à une grossesse molaire ou à une maladie gestationnelle trophoblastique persistante (50%) mais peut survenir après une fausse couche spontanée (25%) ou une grossesse normale portée à terme (22,5%) voire même une grossesse tubaire (2,5%) [22-23].

Macroscopiquement, cette tumeur se présente sous forme d'un nodule limité, massivement hémorragique et nécrotique avec un liseré de tissu viable en bordure (Figure 2a).

Microscopiquement, le choriocarcinome se caractérise par la présence de petits amas de cellules mononucléées arrondies ou polygonales entourées de cellules syncytiotrophoblastiques (Fig. 2b). Une invasion vasculaire et des embolies au sein du myomètre sont souvent observés. Les poumons, le cerveau et le foie sont les sites métastatiques les plus fréquents suggérant une dissémination hémato-gène prédominante. L'index de prolifération (Ki-67) est très élevé. Les cellules trophoblastiques expriment la pancytokératine et la cytokératine 18. Le syncytiotrophoblaste est bHCG et inhibine positif. Le trophoblaste intermédiaire est hPL (hormone placentaire lactogène), inhibine, Mel-CAM et HLA-G positif. Les cellules cytotrophoblastiques montrent un marquage nucléaire avec p63.

La chimiothérapie a considérablement amélioré le pronostic de ces tumeurs avec plus de 90% de survie surtout pour les stades I. Cependant les métastases sont fréquentes. La survie globale est de 71% en cas de maladie métastatique.

- Tumeur trophoblastique du site placentaire

Elle représente 1% des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elle survient chez des patientes d'âge moyen de 30 ans (19 à 62 ans) faisant suite à une grossesse normale, un avortement spontané ou plus rarement une môle hydatiforme complète.

La tumeur se compose essentiellement de trophoblaste intermédiaire du site d'implantation (p63 négatif, Mel-CAM et hPL positifs) [24].

Macroscopiquement, elle se présente sous forme d'une masse exophytique, bourgeonnante dans la cavité utérine et endophytique infiltrant le myomètre. Elle peut s'étendre au col, à la séreuse et aux annexes.

Microscopiquement, elle se constitue d'une infiltration diffuse monomorphe de cellules trophoblastiques polygonales à cytoplasme abondant, arrangées en cordons ou plages cellulaires disséquant le myomètre sans nécrose extensive et sans villosités choriales mais se caractérisant par la présence de foyers de nécrose fibrinoïde dans les sites d'infiltration vasculaire. L'index mitotique est variable allant de 1 à 30 mitoses pour 10 champs au fort grossissement [25] (Figures 3a et b).

La tumeur du site placentaire est une tumeur présentant un potentiel malin dans environ 15 à 20% des cas. Les métastases peuvent survenir tardivement dans la cavité péritonéale, le foie, le tube digestif, le poumon et le cerveau. La surveillance prolongée est nécessaire ainsi que le traitement chirurgical (hystérectomie), permettant la guérison dans 80% en cas d'exérèse complète. [26-27] Les stades I-II de FIGO ont un excellent pronostic, alors que les stades III et IV ont une survie globale de 30%.

- Tumeur trophoblastique épithélioïde

Elle représente la tumeur trophoblastique la plus rare [28,29]. Elle apparaît chez les patientes en âge de reproduction et survient de 1 à 18 ans après une grossesse, souvent une grossesse menée à terme, ou un avortement spontané et très rarement d'une môle complète.

Macroscopiquement, elle se caractérise par un nodule de 0.5 à 8 cm en situation utérine basse, isthmique ou cervicale, infiltrant profondément le myomètre et le col, brun-beige avec des foyers d'hémorragie et de nécrose «en carte géographique».

Microscopiquement, les cellules sont plus petites que celles de la tumeur trophoblastique du site placentaire, régulières et monomorphes, elles prolifèrent sous forme de travées ou de cordons entourés d'un stroma fibro-hyalin. Des amas de matériel nécrotique éosinophile sont également observés simulant de la kératinisation et posant le problème du diagnostic différentiel avec le carcinome épidermoïde. Cependant la positivité pour l'inhibine, la HLA-G et la cytokératine 18 permet de poser le diagnostic. Ceci d'autant plus que le trophoblaste intermédiaire membranaire à l'origine de la tumeur est p63 positif [24].

Le pronostic de cette tumeur est comparable à celui de la tumeur trophoblastique du site placentaire avec une faible réponse à la chimiothérapie. Le meilleur traitement reste l'abord chirurgical avec une surveillance stricte dans tous les cas. Le taux de mortalité est de 10% et le taux de récurrence de 25%.

- Nodule du site placentaire

Le nodule du site placentaire est découvert en général chez des patientes de 27 à 45 ans à la suite

d'un curetage ou sur pièce d'hystérectomie effectués en raison de méno-métrorragies. Une grossesse est généralement mentionnée dans les années qui précèdent.

Microscopiquement, on visualise un ou plusieurs nodules ou plaques bien délimités d'aspect hyalin caractéristique [30]. Les cellules, disposées en amas ou cordons, présentent un cytoplasme abondant, éosinophile ou occasionnellement vacuolisé. Les mitoses sont rares ou absentes. Il n'existe pas de villosité ou de caduque associée (Figure 4). Les cellules trophoblastiques sont positives pour les cytokératines, l'inhibine, la PLAP, l'hPL et le p63. L'index de prolifération est faible.

- Réaction exagérée du site d'implantation

Contrairement au nodule du site placentaire qui survient quelques semaines à années après une grossesse, la réaction exagérée du site placentaire est diagnostiquée par la présence d'une zone d'infiltration exubérante au cours d'une grossesse sur le matériel de curetage et est décrite fréquemment sur une grossesse molaire. Alors que l'infiltration trophoblastique apparaît très mal délimitée et extensive, l'architecture de l'endomètre et du myomètre est conservée. Il n'est pas visualisé de masse confluyente, pas de nécrose et l'activité mitotique est faible, voire absente dans les cellules trophoblastiques. Ces cellules présentent les caractéristiques des cellules de la nidation avec une positivité immunohistochimique faible pour les cytokératines, l'inhibine, le HLA-G et plus marquée pour le hPL, Mel-CAM. Le p63 est en revanche négatif [24]. Le facteur de prolifération Ki67 est aux environs de 0%.

IV- CONCLUSION

Les maladies gestationnelles trophoblastiques sont un groupe de maladies très hétérogènes avec des caractéristiques biologiques particulières, des évolutions très différentes et des présentations cliniques et pathologiques parfois complexes. Une bonne corrélation entre les données cliniques et pathologiques est importante pour une prise en charge optimale des patientes. L'apparition de nouveaux marqueurs qui permettent de mieux identifier la biologie du trophoblaste permet de mieux orienter le diagnostic, ce dernier pouvant encore se révéler difficile dans certaines situations (Tableau I)■

REFERENCES:

1. Kurman RJ, Main CS, Chen HC. Intermediate trophoblast : a distinctive form of trophoblast with specific morphological, biochemical and functional features. *Placenta* 1984 ; 5: 349-69.
2. Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1999; 30: 687-94.
3. Shih IM and Kurman RJ. The pathology of intermediate trophoblastic tumours and tumour-like lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20 :31-47.
4. Shih IM, Kurman RJ. Immunohistochemical localisation of inhibin-alpha in the placenta and gestational trophoblastic lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18 :144-50.
5. McCluggage WG, Ashe P, McBride H. Localization of the cellular expression of inhibin in trophoblastic tissue. *Histopathology* 1998; 32 :252-6.
6. Pelkey TJ, Frierson Jr. HF, Mills SE, Stoler MH. Detection of the alpha-subunit of inhibin in trophoblastic neoplasia. *Hum Pathol* 1999; 30 :26-31.
7. Shih IM, Kurman RJ. Expression of melanoma cell adhesion molecule in intermediate trophoblast. *Lab Invest* 1996; 75:377-88.
8. Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shi leM. 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.
9. Shih IM, Kurman RJ. P63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic sub-populations. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28,9:1177-83.
10. Kohorn EI. Gestational trophoblastic neoplasia and evidence-based medicine. *J Reprod Med* 2002; 47 :427-32.
11. Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J Reprod Med* 2002; 47:445-50.
12. Grimes DA. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:309-18.
13. Steigrad SJ. Epidemiology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol* 2003; 17,6 :837-47.
14. Sulzman AE. Trophoblastic diseases : complete and partial moles. In Lewis SH, Perrin E (Eds) : *Pathology of the placenta 2nd Edition*, 1999, Churchill Livingstone, p.259-281.
15. Fulop V, Mok SC, Gati I, Berkowitz RZ. Recent advances in molecular biology of gestational trophoblastic diseases. *J Reprod Med* 2002;47:369-79.
16. Genest DR, Dorfman DM, Castillon DH. Ploidy and imprinting in hydatiform moles. Complementary use of flow cytometry and immunohistochemistry of the imprinted gene product p57kip2 to assist molar classification. *J Reprod Med* 2002 ; 47:342-6.
17. Matsuda T. Genetics and molecular markers in gestational trophoblastic disease with special reference to their clinical application. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17 :827-36.
18. Sebire NJ, Rees H, Paradinis F, Fisher RA, Foskett M, Seckl M, Newlands E. Extravillous endovascular implantation site trophoblast invasion is abnormal in complete versus partial molar pregnancies. *Placenta* 2001 ; 22 :725-8.
19. Cheung ANY. Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 ; 17 :849-68.
20. Takeuchi S. Nature of invasive mole and its rational treatment. *Semin Oncol* 1982 ; 9 :181-6.
21. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003; 4:670-8.
22. Fox H and Laurini RN. Intraplacental choriocarcinoma : a report of two cases. *J Clin Pathol* 1988 ; 41 :1085-8.
23. Barghorn A, Bannwart F, Stallmach T. Incidental choriocarcinoma confined near-term placenta. *Virchows Archiv* 1998; 433: 89-91.
24. Shih I-M, 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.
25. Young RH and Scully RE. Placental-site trophoblastic tumour : current status. *Clin Obstet Gynaecol* 1984 ; 27:248-58.
26. Ajithkumar TV, Abraham EK, Rejnishkumar R and Minimole AL. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynaecol Surv* 2003 ; 58 :7.
27. Hassadia A, Gillespie A, Tidy J, Everard J, Wells M, Coleman R, Hancock B. Placental site trophoblastic tumour : Clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99,3:603-7.
28. Shih IM, Kurman RE. Epithelioid trophoblastic tumour : a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumour simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22 :1393-403.
29. Hamazaki S, Nakamoto S, Okito T. Epithelioid trophoblastic tumour : morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. *Hum Pathol* 1999; 30 :1321-27.
30. Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1999; 30:687-94.