

Produites de conception Maladies trophoblastiques

Mercredi 16 février 2011

Aurore L'Herminé-Coulomb

Groupe Hospitalier A Trousseau/La Roche Guyon

Maladies trophoblastiques gestationnelles

DÉFINITION

“Un groupe hétérogène de maladies gestationnelles et néoplasiques se développant à partir du trophoblaste, comprenant les grossesses molaires et les tumeurs trophoblastiques”

Maladies trophoblastiques gestationnelles

- Môle hydatiforme MH
 - partielle MHP
 - complète MHC
 - invasive
 - déportée (métastatique)
- Choriocarcinome
 - Choriocarcinome après fausse couche
 - Choriocarcinome après grossesse molaire (>50%)
 - Choriocarcinome après grossesse normale
 - Choriocarcinome in situ
- Tumeurs trophoblastiques
 - Tumeur trophoblastique du site placentaire TTSP
 - Tumeur trophoblastique épithélioïde TTE
- Lésions trophoblastiques non néoplasiques
 - nodule du site placentaire
 - site placentaire exagéré

- Maladies trophoblastiques gestationnelles (OMS 2003)
 - Môle Hydatiforme partielle MHP
 - Môle hydatiforme complète MHC
 - Môle invasive
- Môle précoce
- Accident de la fécondation
- Déséquilibre d'expression entre les génomes parentaux
- MH < maladie trophoblastique persistante < choriocarcinome

MÔLE HYDATIDIFORME

"placenta anormal avec hydrops villositaire et un degré variable de prolifération trophoblastique" *WHO, p. 252*

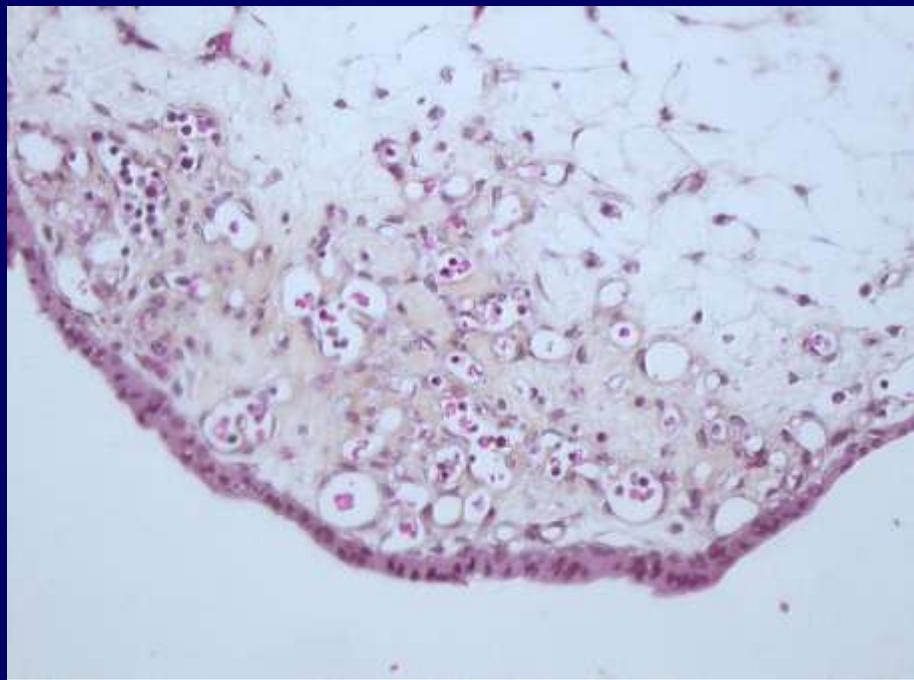
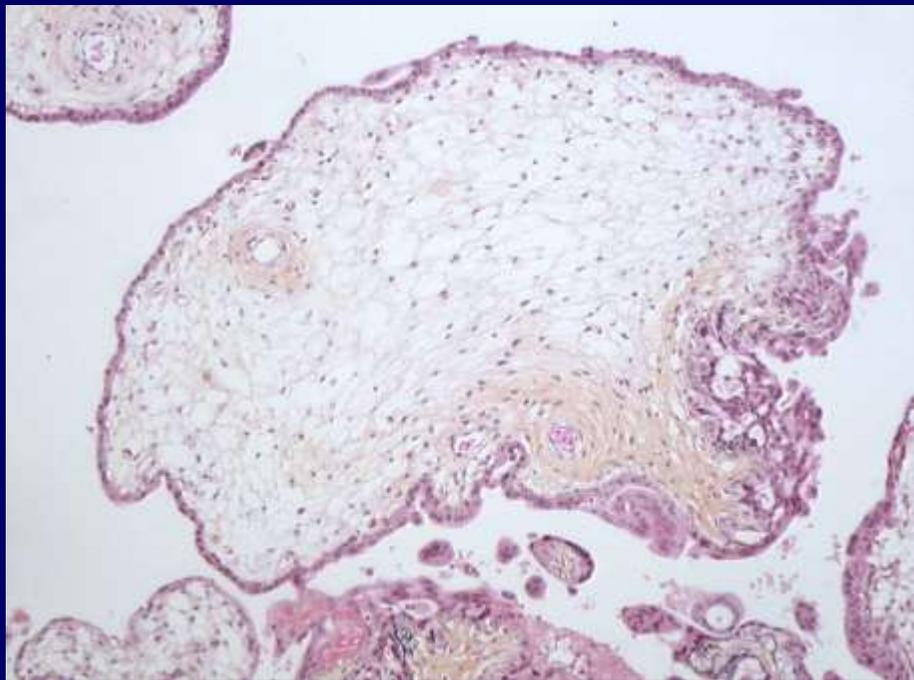
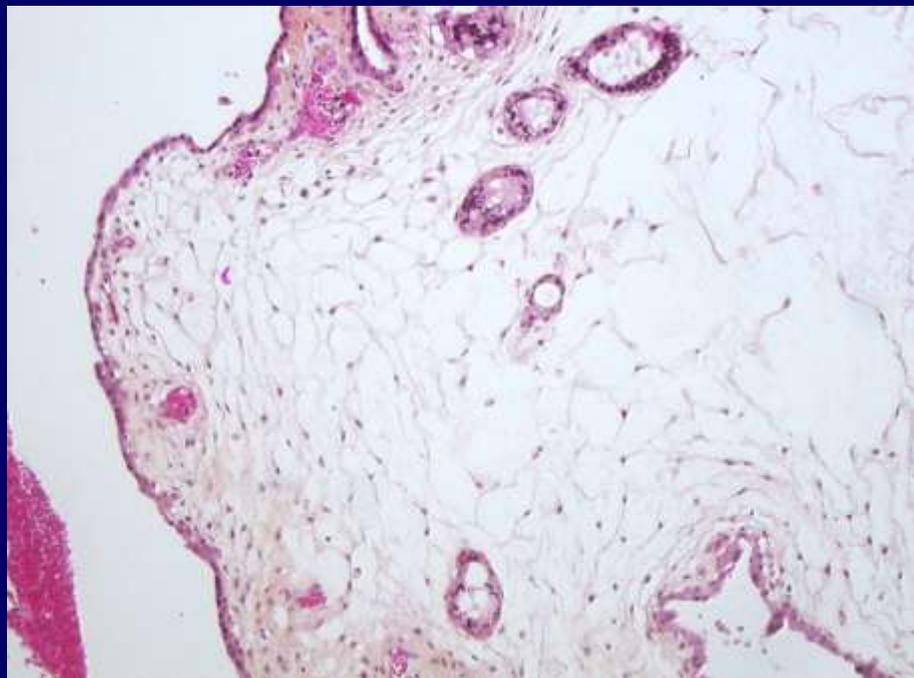
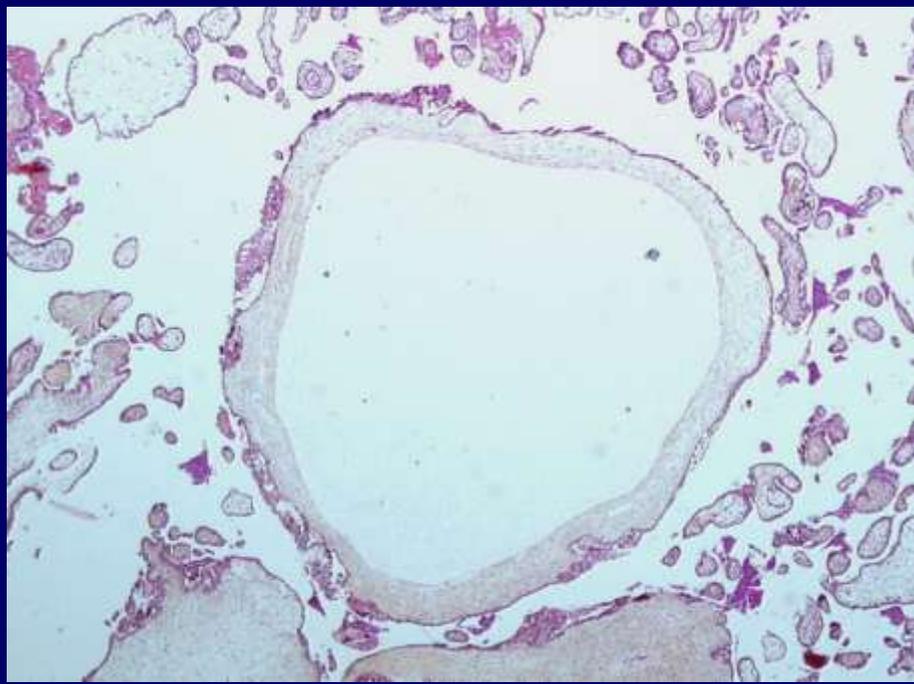
Exemple 1

- G4
- 13 SA : nuque 5 mm
- 15 SA : HTA labile
- 16 SA + 5 :
 - RCIU < 3ème p
 - oligoamnios
 - gros placenta
- Amniocentèse
- 2 crises convulsives, HTA (17/10), protéinurie (3,7g/l)
- IMG 19 SA
- LA peu abondant
- délivrance au bloc opératoire

Placenta

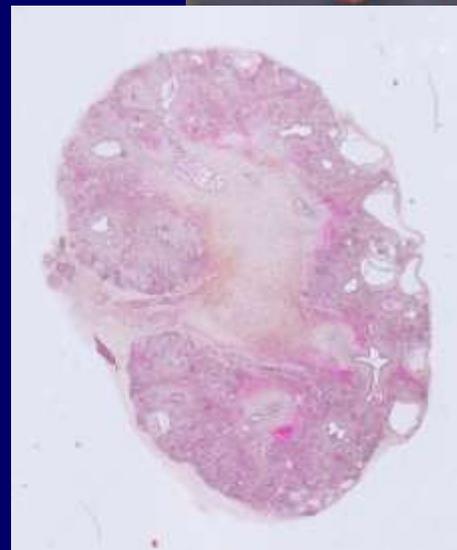
- fragmenté : 419g (N 147 g)
- cordon 10 cm, 3vx
- vésicules





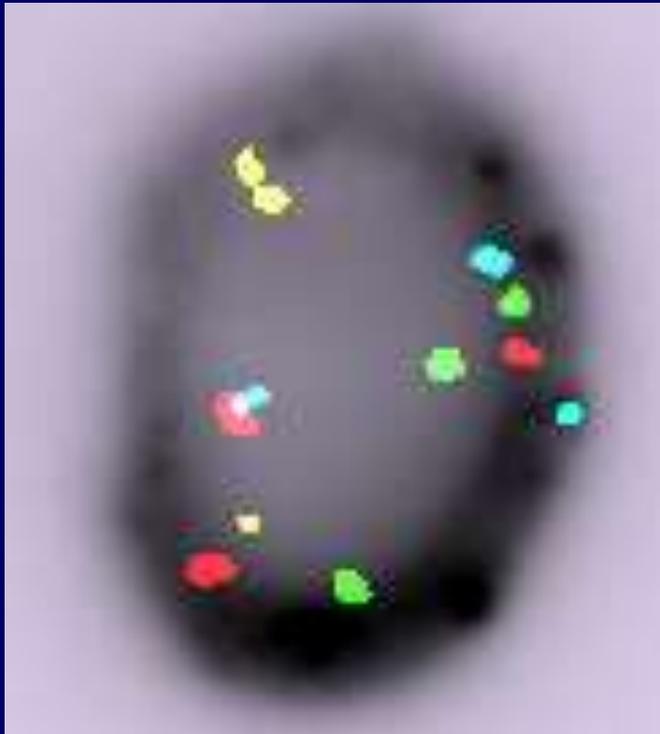
- M
- P : 87 g < 5ème p (15 SA)
- VC 11 cm < 5ème p (15SA)
- VT 16 cm < 5ème p (15 SA)
- PC : 11 cm < 5ème p (14SA)
- BIP : 29 mm < 5ème p (14SA)

- hygroma
- MS grêle, syndactylie III-IV
- MI grêles
- FA large
- nez court
- microréthrogathisme
- oreilles petites, basses



19 SA

môle hydatiforme partielle MHP ou Syndrome triploïde



Caryotype 69 XXY

Dispermie (diandrie hétérozygote)

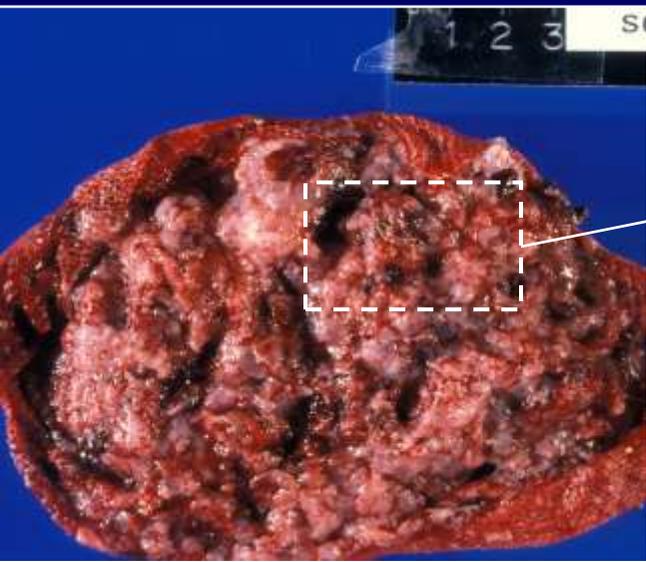
môle hydatiforme partielle = triploidie

- pas d'association : âge maternel, race, origine géographique
- Clinique
 - taille > date
 - signes maternels : métrorragies, HTA, prééclampsie
 - **1^{er} trimestre FCS** : pas vésicule, éléments témoignant d'une embryogenèse (dérivés de la masse cellulaire interne) cordon ombilical, amnios, hématies nucléées, tissu embryonnaire. 15% - 20% toutes les fausses couches précoces aneuploïdes
 - **2^{ème} trimestre** nuque, RCIU, NTD, éclampsie...
 - Sérologie : hCG sérique maternel augmenté (MHP bHCG < 100 000)
 - Échographie : masse intrautérine en grappe de raisin
- Incidence
 - môle hydatidiforme : 1 pour 1000 grossesse (2x Japon)
 - risque de maladie trophoblastique persistante (persistances des hCG sériques élevées) : 0.5% - 1% (1% - 5%)
 - < 5% môle partielle invasive
 - pas d'association au choriocarcinome

MÔLE HYDATIFORME PARTIELLE

Macroscopie

- Éléments témoignant d'une embryogenèse (dérivés de la masse cellulaire interne) : cordon ombilical, amnios, hématies nucléées, tissu embryonnaire
- vésicules



Microscopie

- Ramification partiellement conservée : villosités de taille variable, troncs villositaires
- Villosités de contour très irrégulier : kystes d'invagination
- hyperplasie trophoblastique modérée, irrégulière, inconstante, non circomferentielle, surtout syncytiotrophoblaste
- Atypies trophoblastiques : focales, modérées, site d'implantation trophoblastique
- Anomalie de développement de l'axe mésenchymateux
 - Trame aspect réticulé
 - Ramification insuffisante des vaisseaux "méandre", érythroblastes
- Développement embryonnaire, fœtal
- Rétention moindre



Diagnostic différentiel

- Dysplasie mésoenchymateuse



Rare
hypertrophie placentaire
aspect pseudomolaire à l'échographie
malformation des vaisseaux chorio-
allantoïdiens
chorioangiomes

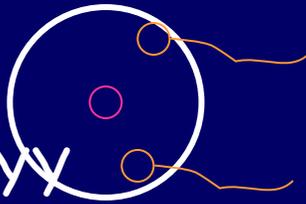
RCIU isolé
MFIU
syndrome de Beckwith-Wiedemann

anomalie de mesoblaste
extraembryonnaire
anomalie de l'empreinte

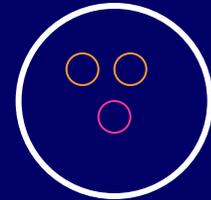
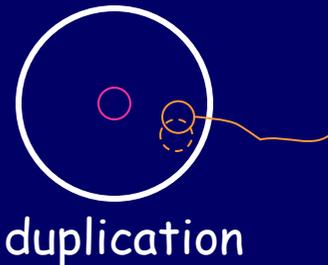
MHP syndrome triploïde

Triploïdie : 1m, 2p

- Fécondation dispemie
- diandrie hétérozygote
- 69,XXX, 69,XXY, 69,XYY



- Duplication
- diandrie homozygote
- 69,XXX, 69,XYY



mère

- métrorragie
- gros utérus
- prééclampsie

• gros placenta

• alternance villosité N/
hydropiques, citernes

• contour irrégulier, inclusion
trophoblastiques

• vx : érythroblastes

• hyperplasie trophoblastique
modérée

placenta

• RCIU++

• syndactylie III-IV

• dysmorphie faciale

fœtus

MHP

- Traitement
 - aspiration, hCG sérique, methotrexate
- Évolution
 - rarement maladie trophoblastique gestationnelle persistante, mole invasive, metastastase (mole déportée ?) ou choriocarcinome intra-utérin

Triploïde d'origine maternelle

Triploïdie non molaire

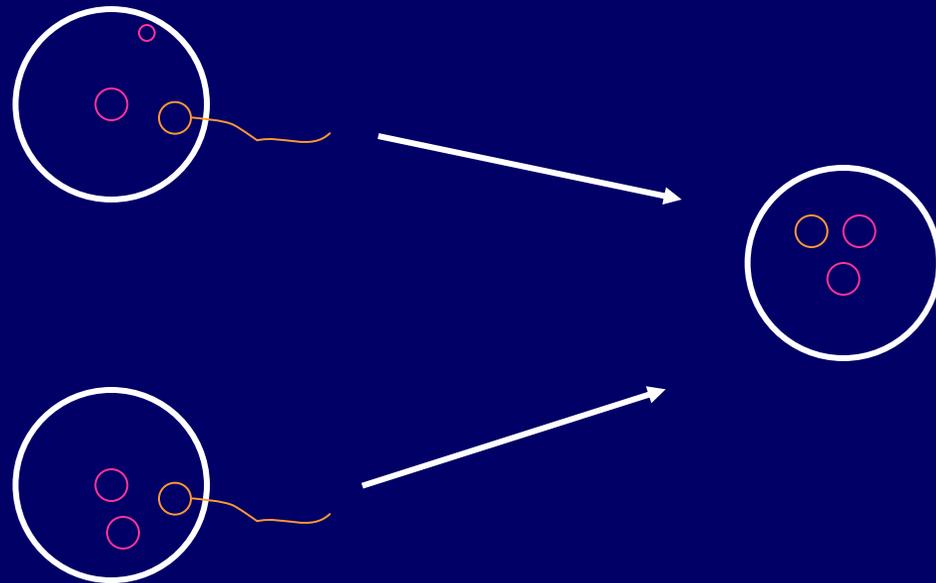
Triploïdie : 2m, 1p rare

- Non expulsion du 2ème globule polaire

- 69XXX, 69XXY

- Duplication génome maternel

- 69XXX, 69XXY



Pas de signe maternel

fœtus

- RCIU++
- macrocéphalie
- ventriculomégalie
- microretrognathisme
 - macroglossie
- syndactylie III-IV
- dysmorphie faciale
- hypoplasie des surrénales



petit placenta
miniature

placenta

Exemple 2

- Primigeste
- OPK, IAC
- 9 SA : aspect hyperechogène et vacuolisé du myomètre : G molaire ?
- 10 SA : bHCG 800 000
 - môle hydatiforme partielle
 - grossesse gémellaire : fœtus normal et mole hydatiforme complète
- Poursuite grossesse, échographie et bHCG/15j
- BT 16 SA + 5 : caryotype normal 46XY
- 20 SA + 1 : fissuration PdE prom test +
- 22 SA métrorragie, CU
- 22 SA + 2
 - embolisation artères utérines
 - IMG



P 300g

Pas de cordon

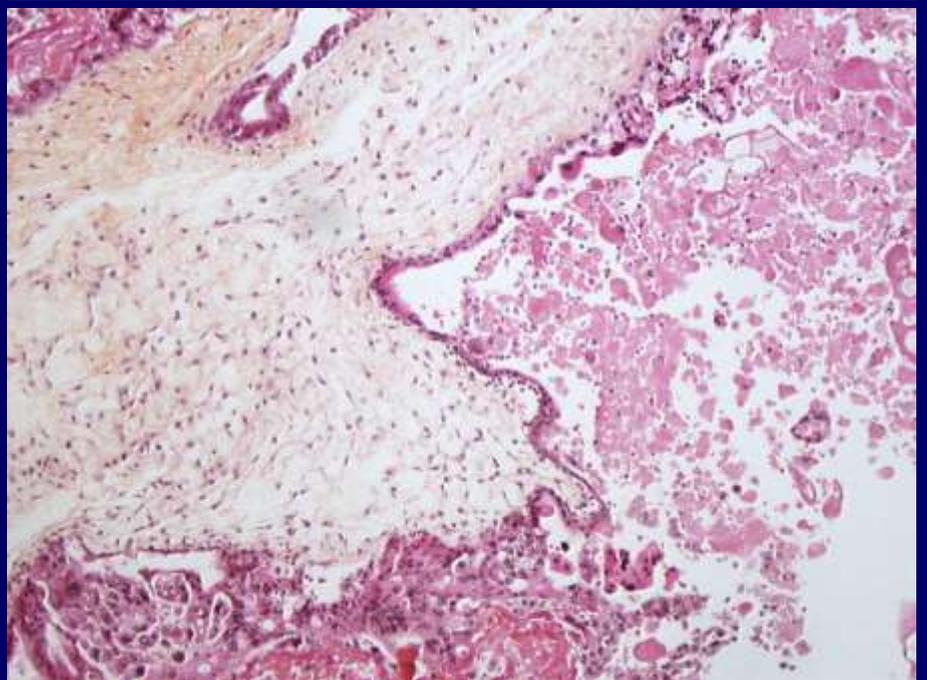
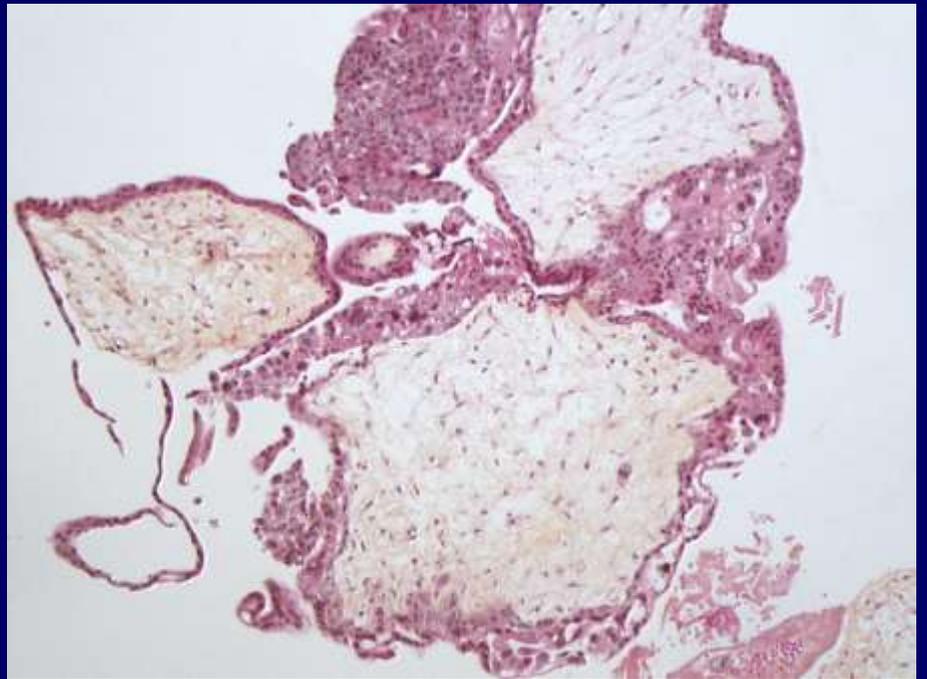
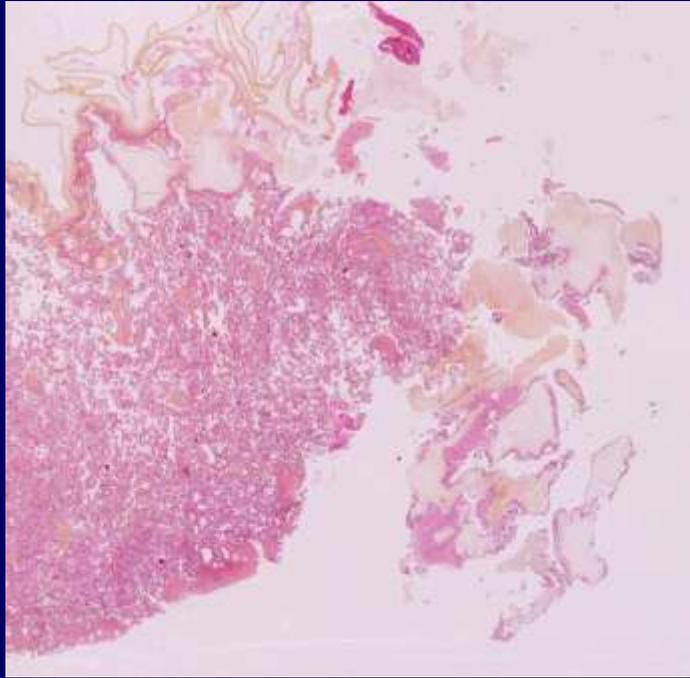
Pas de membrane

Vésicule 25 mm

P 240g

Cordon 28 cm, 3vx

Vésicules périphérie



22SA

Grossesse gémellaire

Coexistence grossesse normale et môle hydatiforme complète

Poursuite grossesse / IMG ?

J Obstet Gynaecol Res 2003, Lancet 2002,359:2165-66

Môle hydatiforme complète

- 1/2000-1/5000 Europe
- Sénégal 1/400
- Asie SE 1/200
- Association
 - origine géographique : Asie
 - âge maternel <20ans, >35ans
- clinique
 - métrorragies, gros utérus
 - HTA, prééclampsie
 - bhCG > 100 000, kyste du corps jaune
 - embolisation pulmonaire, hyperthyroïdie
- Échographie
 - pas d'activité cardiaque
 - aspect hyperéchogène et vacuolisé du placenta

Évolution

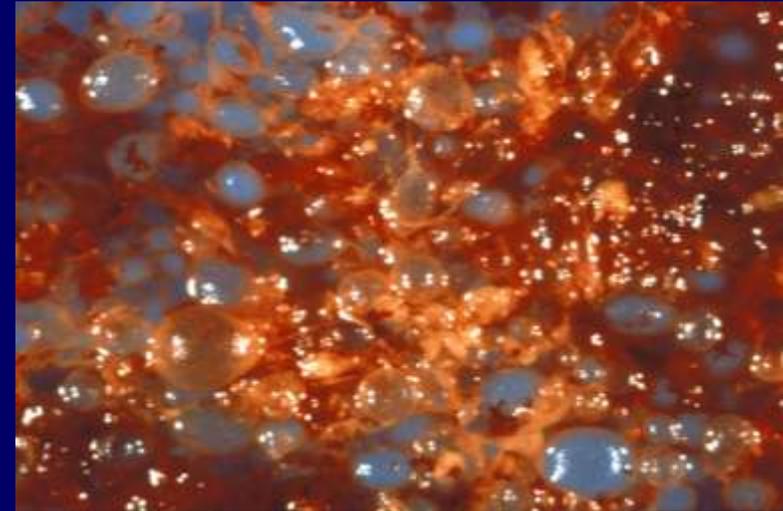
- bHCG restent élevées : 16%
 - invasion au delà de la décidua
 - transformation en choriocarcinome
 - tumeur trophoblastique du site placentaire
TTSP
- Diagnostic différentiel
 - embolie pulmonaire molaire
 - envahissement veineux rétrograde

Macroscopie

- gros placenta vésiculaire
- pas d'embryogenèse (pas de dérivés de la masse cellulaire interne) mais une vascularisation villositaire peut s'observer
- arrêt grossesse précoce
- arrêt de développement 4-6SA, 55mm LCC

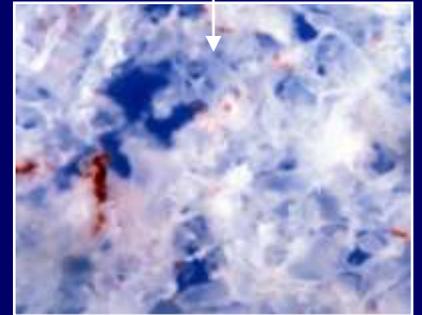
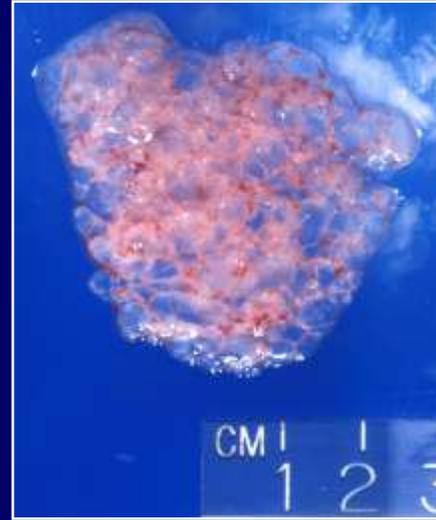
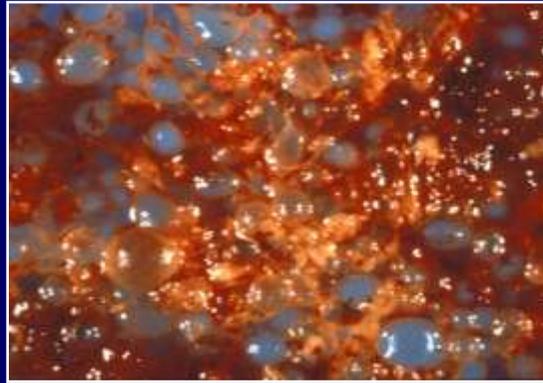
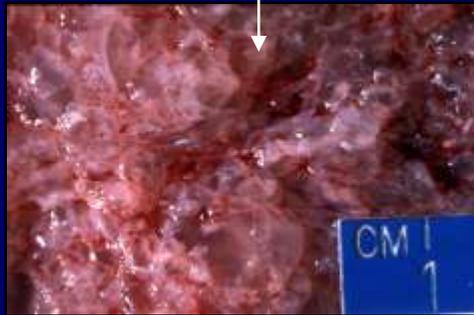
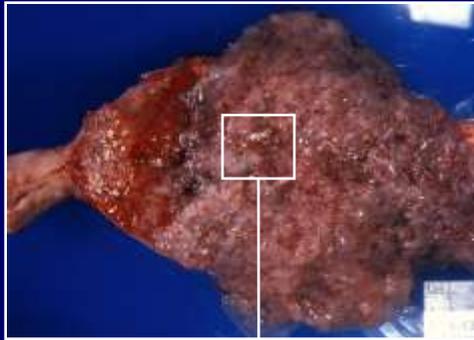


Vésicule
hydatidos : goutte d'eau



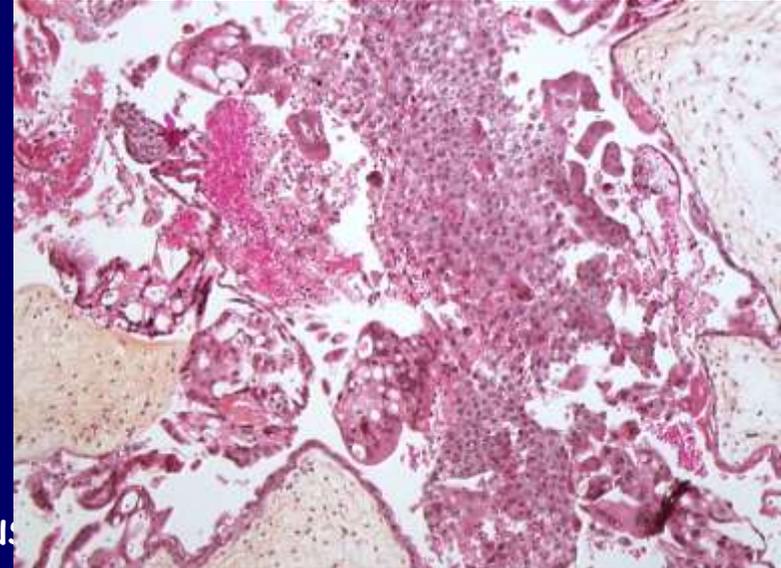
MÔLE HYDATIDIFORME COMPLETE

Macroscopie

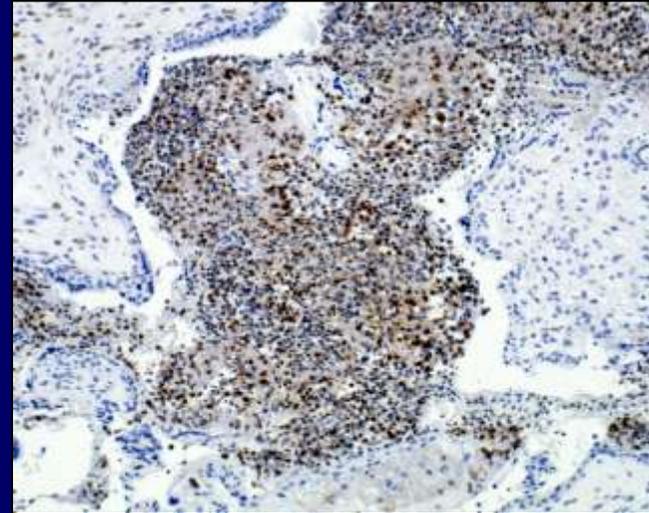
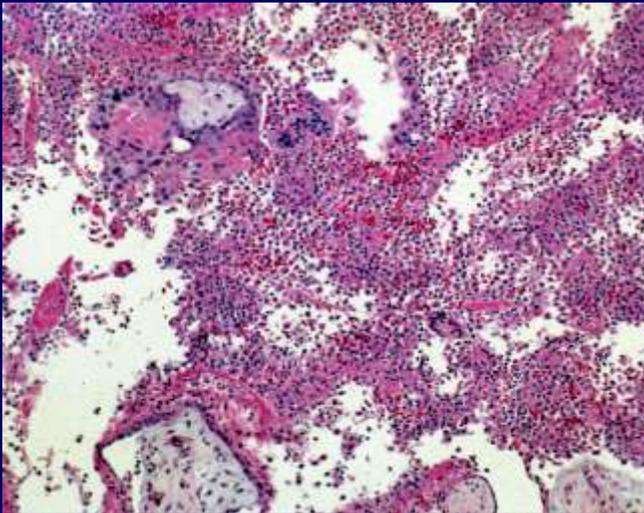


Microscopie

- Insuffisance de ramification : taille homogène
- hyperplasie trophoblastique circonferentielle
 - Cytotrophoblaste
 - Trophoblaste intermédiaire
 - Syncytiotrophoblaste
 - Trophoblaste extravilloux (zone de nidation), transformation incomplète des artères utéro-placentaires
 - amas de trophoblaste dans la chambre intervilloux avec des atypies
 - Atypie trophoblastiques : importantes, trophoblaste intervilloux et du site d'implantation
- Axe mésenchymateux anormal
 - Involution des cellules mésenchymateuses
 - pas d'érythroblastes
- Rétention



Diagnostic différentiel

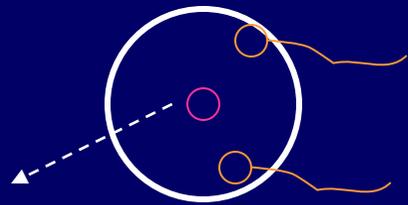


CD68

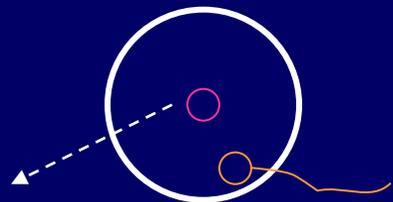
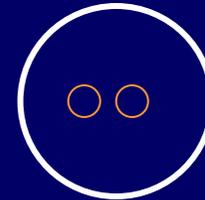
Intervillite chronique massive

Môle hydatiforme complète

Caryotype normal diploïde



- Fécondation dispermie
- Diandrie hétérozygote
- 46,XX (5%) ou 46,XY (6-10%)



duplication



- Fécondation monospermie
- diandrie homozygote
- 46,XX (46,YY)
- ADN mitochondrial

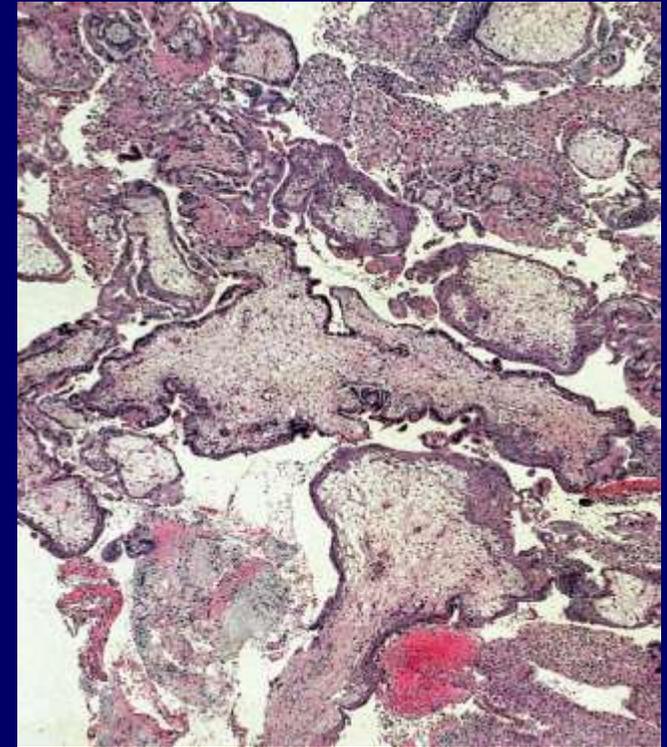
Môle hydatiforme complète

- Traitement
 - aspiration, hCG sérique, methotrexate
 - plus hystérectomie si nécessaire
- Évolution
 - maladie trophoblastique gestationnelle persistante, mole invasive, déportée, choriocarcinoma intra-utérin et métastatique (cerveau, poumon, foie)

	MHC	MHP
Caryotype	46XX (46XY)	69XXY, 69XXX, 69XY
Œdème villositaire	toutes	quelques
Prolifération trophoblaste	+++ circonférencielle	+ focale
Atypies	+++	0
HCG	+++	+
évolution	10% môle invasive 2% chorioK	Rare possible

Môle précoce

- Reconnaissance clinique plus précoce des grossesses molaires
 - hCG sérique maternel
 - échographie
- MHC, MHP difficile
- **MHC**
 - Contour régulier ("cauliflower-like")
 - Hyperplasie du cyto- et syncytiotrophoblaste focale
 - Site d'implantation trophoblastique atypique
 - Mésenchyme axial : Stroma hypercellulaire, myxoïde caryorrhexie
- **MHP**
 - Maturation villositaire dysplasique
- **Non discriminant**
 - Axe hydropique
 - dérivés de la masse cellulaire interne : tissu embryonnaire, hématies nucléées, VV, amnios, vaisseaux

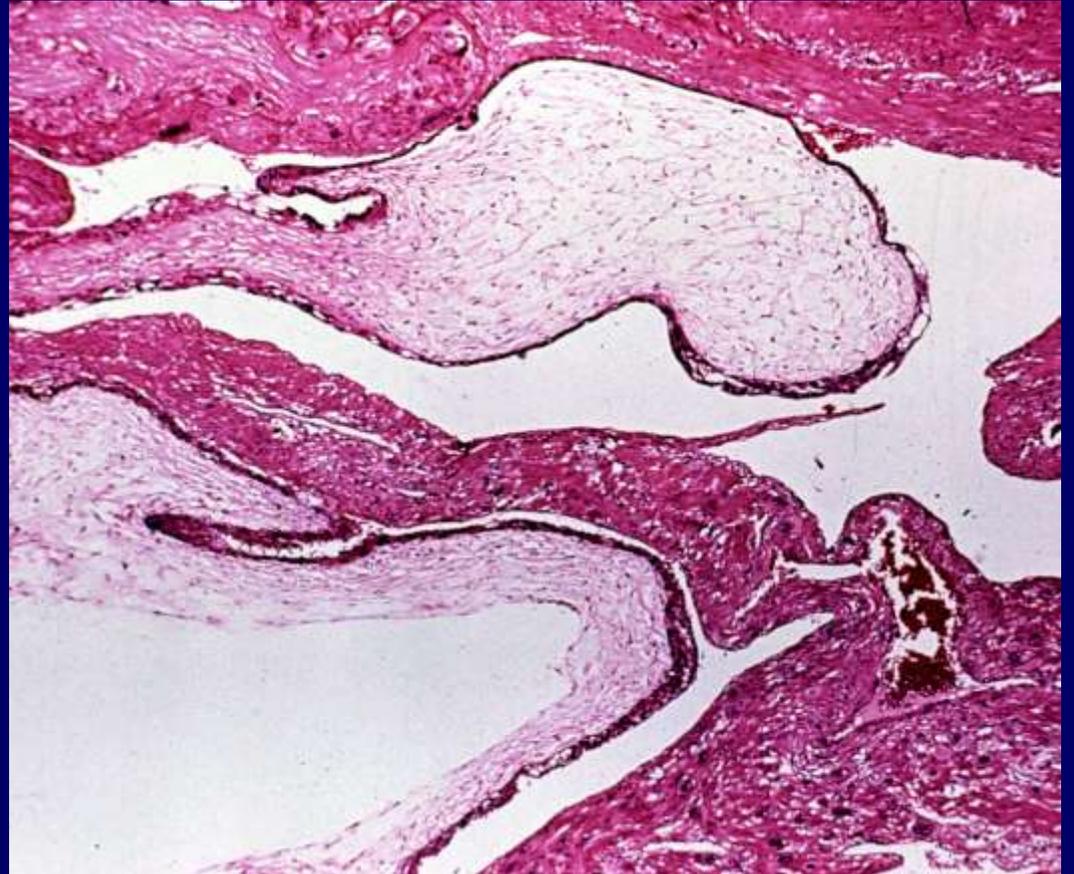


Môle invasive

- Après MHC ou MHP
- Villosités molaires dans les vaisseaux du myomètre ou du ligament large
- Dc différentiel :
 - trophoblaste isolé migre normalement dans les vaisseaux
 - placenta accreta : villosités normales envahissent le myomètre
- diagnostic sur l'hystérectomie
- TT comme un choriocarcinome

MÔLE INVASIVE

macroscopie et microscopie



MÔLE HYDATIDIFORME

CAS PARADOXAUX ET EXPLICATIONS

- Môle hydatiforme complète récurrente biparentale
 - 20% MHC
 - cas isolés et familiaux avec des grossesses molaires à répétition AR
 - Anomalie globale de l'empreinte du génome maternel
 - méthylation de type paternelle
 - région homozygote en 19q13.3-13.4, programmation de l'empreinte
 - gène candidat PEG3 : pas de mutation
 - Anomalie de régulation méthylation
- Judson 2002 , Fisher RA et al, Hum Molec Genet 2002, Placenta 2003, Moglabey, Hum Mol Genet, 1999, Placenta 2003
- augmentation du risque de choriocarcinome (? ~ familial Rb)

MÔLE HYDATIDIFORME

CAS PARADOXAUX ET EXPLICATIONS

- MHC avec un embryon qui survit (GG N+MHC)
- MHP tétraploidie 3p1m

- môle hydatidiforme partielle suivie d'un choriocarcinome
 - les 2 lésions confirmées histologie et génétique

Gardner HAR and Lage JM, Hum Pathol 1992; Seckl MJ et al, Lancet 2000

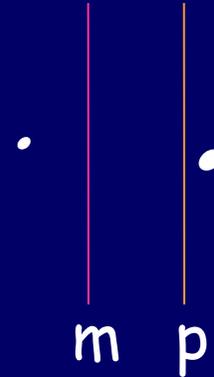
MÔLE HYDATIDIFORME

GENETIQUE APPLICATION DIAGNOSTIQUE

- Approche globale quantitative : ploïdie permet de distinguer les moles complètes des moles partielles
 - **cytométrie en flux** : index d'ADN
 - index de ploïdie de l'ADN ~ 1.0 or $2.0 = \text{MHC}$, $\sim 1.5 = \text{MHP}$
 - **Cytogénétique** : caryotype, FISH
 - caryotype diploïde = MHC, triploïde = MHP
 - Limitations : tissu frais; caryotype diploïde "normal" dans les moles complètes vs. Fausses couches non molaires vs. contamination cellules maternelles

Gènes soumis à empreinte

- Expression monoallélique
 - 1 allèle exprimé
 - 1 allèle éteint
 - Méthylation du promoteur
 - Désacétylation des histones
- activité différentielle des allèles d'origine maternelle et paternelle
- excès de chromosomes paternels - excès de gènes paternels soumis à empreinte
- Cellules germinales : effacement de l'empreinte
- Gamétogenèse : reprogrammation de l'empreinte
- 60^{aine} gènes : regroupés dans des régions chromosomiques
- Gènes paternels : IGF-2
- Gènes maternels : IGF-2R, H19, CDKN1C
- Modèles d'androgenèse : développement placentaire exagéré, involution précoce ébauche embryonnaire



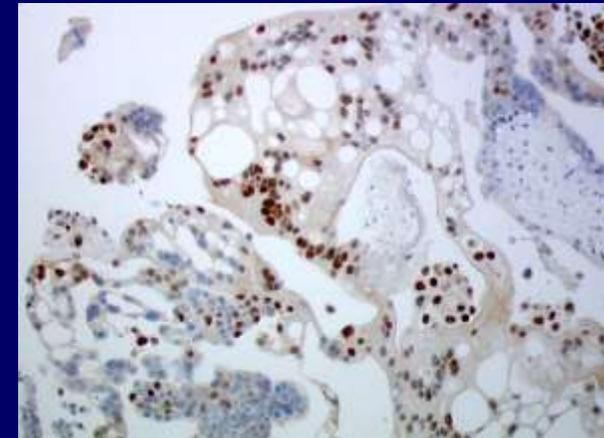
- p57^{KIP2} (11p15.5)
 - inhibiteur de kinases cyclines-dépendante/gène suppresseur de tumeur
 - Arrêt division cellulaire G1
 - soumis à empreinte
 - Allèle paternel silencieux, allèle maternel exprimé
 - APPLICATION : p57^{KIP2} immunohistochimie discriminer entre les MHC, les MHP et les grossesses hydropiques non molaires

Castrillon et al, Am J Surg Pathol 2001

- IGF-2 exprimé par l'allèle paternel
- H19 exprimé par l'allèle maternel
- IPL (PLHDA2) exprimé par l'allèle maternel, localisé tout près de p57^{KIP2}

Thaker HM et al, J Repro Med 2004

	P57/KIP2
G pseudo-molaire	+
Môle complète	- (rares +)
triploidie	+



CHORIOCARCINOME GESTATIONNEL

“Une tumeur maligne composée de larges plages de trophoblaste biphasique, atypique, sans villosité” *OMS, p. 251*

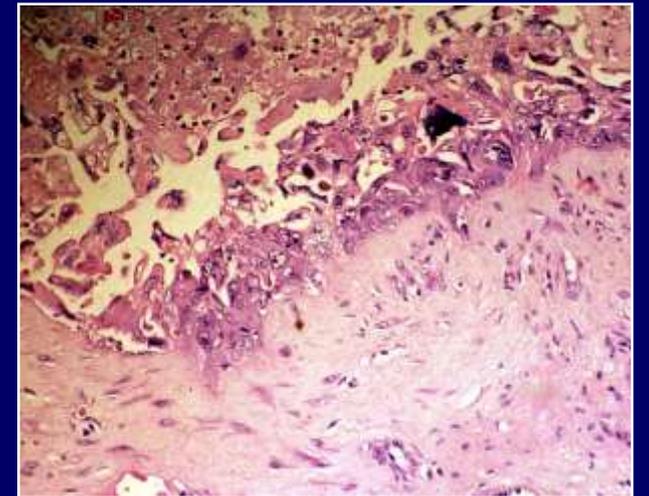
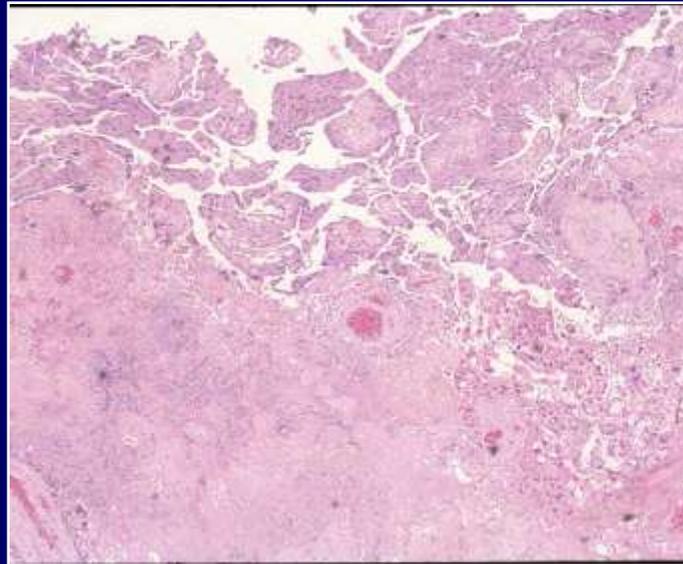
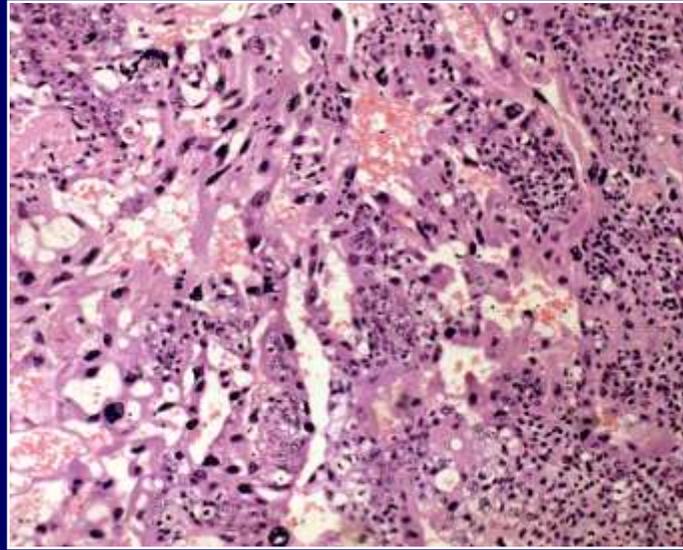
Histologie

- Syncytio- et trophoblaste unicellulaire (cyto-, intermédiaire)
- atypies cytologiques marquées + mitoses
- Hémorragie, nécrose tumorale, invasion vasculaire
- Absence de stroma tumoral, absence de villosités choriales

Facteurs prédictifs de l'évolution

- Histologie : NON
- Immunohistochimie : NON
- Biologie moléculaire/génétique : NON

CHORIOCARCINOME GESTATIONEL



CHORIOCARCINOME GESTATIONNEL

DONNÉES CLINIQUES

- Après grossesse molaire [Complète] : 45% - 50%
fausse couche spontanée : 25% - 30%
grossesse normale à terme : 22.5 - 25%
grossesse ectopique : 2.5%
- Présentation
métrorragies
hCG sériques élevées
maladie métastatique symptomatique (cerveau, poumon)
- Traitement : chimiothérapie
- Facteurs de risque = maladie métastatique+
 - durée > 4 mois
 - hCG sérique avant traitement > 40,000 mIU/mL
 - métastase cerveau ou foie
 - après une grossesse à terme
 - échec chimiothérapie

US NIH, from WHO, p. 250

 - Age > 39
 - Intervalle avec la grossesse précédente > 12 mois
 - masse tumorale > 5 cm

WHO TNM and FIGO
- Évolution
 - 100% survie si non métastatique
 - 85-95% survie si maladie métastatique

CHORIOCARCINOME GESTATIONNEL

IMMUNOHISTOCHIMIE

- Cyto- et syncytiotrophoblaste : cytokeratin +++
- Syncytiotrophoblaste : hCG +++, hPL +
- trophoblaste intermédiaire : hPL +++, hCG +

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Aspiration

- mole persistante
- grossesse jeune
- tumeur trophoblastique du site placentaire TTSP
- carcinome indifférencié
- tumeur trophoblastique épithélioïde

Facteurs de croissance oncogènes

- **P53 (TP53)** et **p21(WAF1)** : mole complète , choriocarcinome > placenta normal, mole partielle
- **Rb** : mole complète , choriocarcinome > mole partiel le
- **mdm2** (régulateur négatif p53) mole complète, partielle> normal placenta
- Surexpression **c-Myc** : MHC et chorioK
- **EGF-R**
 - placenta normal par le cyto puis syncytiotrophoblaste 6SA
 - MHC, chorioK > MHP, placenta N
- **c-erbB-2**
 - trophoblaste extravilleux
 - MHC, chorioK > MHP, placenta N
- **C-erbB-3** et **EGF-R** : M trophoblastique persistante
- **p16** MHC > placenta N
- **E-cad**

Prolifération, cycle cellulaire, apoptose

- **Ki-67, PCNA** : MHP, MHC, choriok > fausses couches hydropiques non molaires mais n'est pas discriminant parmi les maladies trophoblastiques gestationnelles
- Surexpression cycline E
- **Bcl-2** MHC, choriok > MHP, placenta N

protéines du cycle cellulaire *Olvera M et al, Mod Pathol 2001*

- **E2F-1** : exprimé seulement par le trophoblaste des moles et du choriocarcinome
- **Cyclin E** : expression maximale dans les moles complètes, choriocarcinome
- **p27(kip1)** : inhibiteur du cycle cellulaire, profil inversé - perte d'expression dans le choriocarcinome

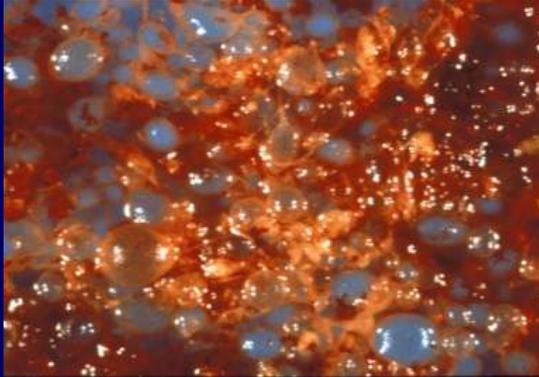
Conclusion

Régression

Évolution

?

(spontanée, chimioT)



?



?

Mécanismes hétérogènes

Métastases
cérébrales

CGH, CGH puce

Gènes soumis à empreinte, études de méthylation

Gènes du développement

Oncogènes et anti-oncogènes

Conclusion



TUMEUR TROPHOBLASTIQUE DU SITE PLACENTAIRE TTSP

Définition :

Une tumeur monophasique composée de trophoblaste intermédiaire et de cytotrophoblaste sans composante syncytiotrophoblastique

WHO, p. 252

Historique :

1976 : Pseudotumeur trophoblastique *Kurman RJ et al, Cancer*

Cas rapporté : Benin (site d'implantation placentaire exagéré)

1981 : Pseudotumeur trophoblastique *Twiggs LB et al, Gynecol Oncol*

Cas rapporté : évolution fatale

1981 : Tumeur trophoblastique du site placentaire

RH, Am J Surg Pathol

Scully RE and Young

rare

Potentiel malin

TTSP

- OMS : tumeur monophasique, trophoblaste intermédiaire, cytotrophoblaste et pas syncytiotrophoblaste
- HCG un peu élevé
- TTT=chirurgie
- Histo
 - cellules mononuclées, pas de syncytiotrophoblaste
 - mitoses, atypies
 - infiltration du myomètre
- CK+, PLAP+, hCG focal
- CD10+, MelCAM+, inhibine a+

TUMEUR TROPHOBLASTIQUE DU SITE PLACENTAIRE

Histologie

- cellules mononucléées moyennes à grandes, ovoïdes à polygonales
- parfois quelques cellules multinucléées mais pas de syncytiotrophoblaste
- cytoplasme éosinophile à clair, activité mitotique, atypies cytologiques
- +/- inclusions intranucléaires, nucléole proéminent, nécrose tumorale
- infiltration du myomètre et vasculaire reproduisant le site d'implantation

TUMEUR TROPHOBLASTIQUE DU SITE PLACENTAIRE CLINIQUE

■ Après

- grossesse molaire [Complète] : 1 of 13 cases (7.7%)¹ ; 5 of 8 informative cases (67.5%), 11 cases total²
- Fausse couche spontanée : 2 of 13 cases (15.4%)¹
- Grossesse normale à terme : 7 of 13 cases (53.8%)¹; 3 of 8 informative cases (32.5%)²
- IMG : 3 of 13 cases (23.1%)¹
- Grossesse ectopique

■ Présentation

- métrorragie ou aménorrhée
- taux faiblement élevé de l'hCG maternel
- Maladie métastatique
- syndrome néphrotique (rare)

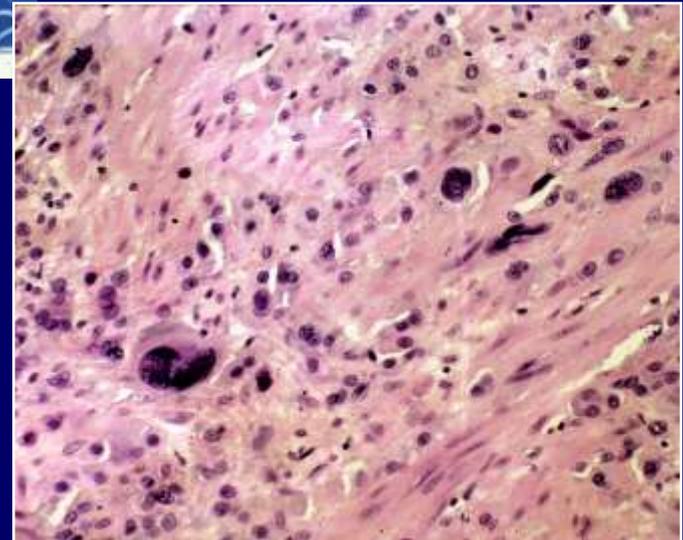
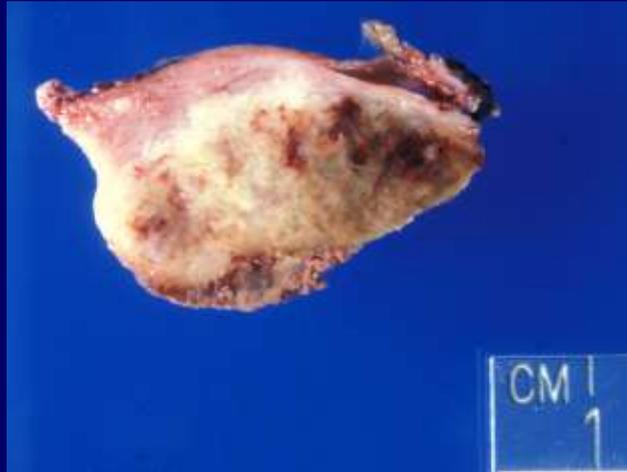
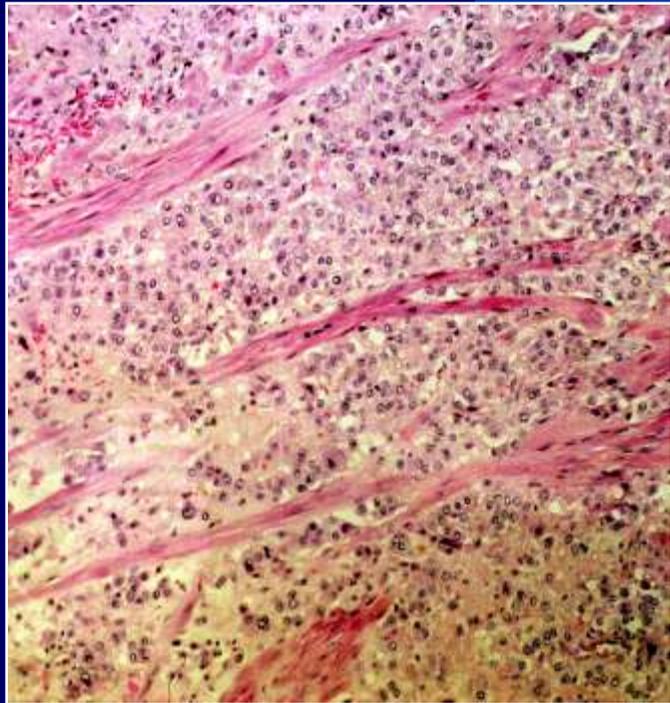
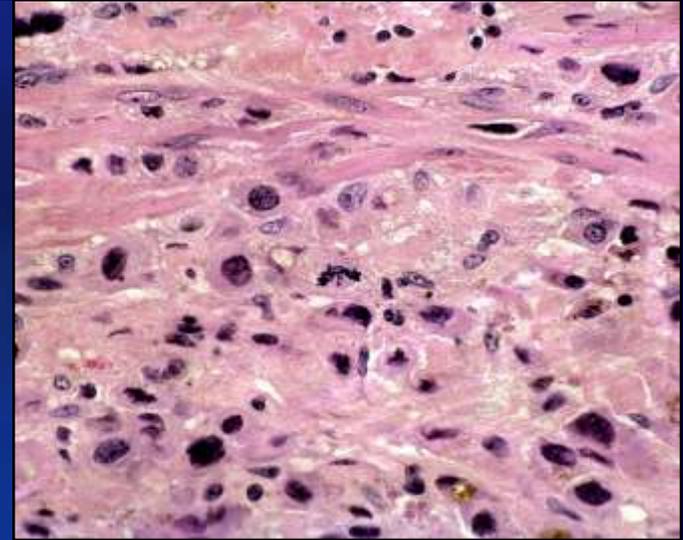
¹ Feltmate C et al, *Gynecol Oncol* 2001; 17 yr experience New England Trophoblastic Disease Center, Boston, MA, USA

² Bower M et al, *Clin Cancer Res* 1996, Newlands ES et al, *J Reprod Med* 1998; 20 yr experience Charing Cross Hospital, London, UK

TUMEUR TROPHOBLASTIQUE DU SITE PLACENTAIRE CLINIQUE

- Traitement
 - Chirurgie (hystérectomie, métastasectomie)
 - Chimiothérapie et/ou radiothérapie pour les maladies métastatiques récidivantes
- facteurs de risque
 - Intervalle avec la grossesse précédente > 2 ans
 - index mitotique > 5 mitoses/10 hpf
- Évolution
 - 80% survie à 5 ans
 - 10% dans les formes d'emblée métastatiques
 - 10% dans les formes secondairement métastatiques

TTSP : MACROSCOPIE ET MICROSCOPIE



TTSP : MACROSCOPIE ET MICROSCOPIE

Profil immunohistochimique

- Cytokératine +
- Hormone lactogène placentaire (hPL) +
- Placental-like alkaline phosphatase (PLAP) focalement +
- Human chorionic gonadotropin (hCG) très focalement +
- CD10 + (diagnostic différentiel avec les tumeurs non trophoblastiques)
- Melanoma cell adhesion molecule (Mel-CAM) +
- Inhibine-alpha +

TTSP : MACROSCOPIE ET MICROSCOPIE

- Diagnostic différentiel
 - nodule du site placentaire
 - site d'implantation placentaire exagéré
 - leiomyosarcome épithélioïde
 - tumeur trophoblastique épithélioïde
 - carcinome peu différencié

TUMEUR TROPHOBLASTIQUE DU SITE PLACENTAIRE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

NODULE DU SITE PLACENTAIRE

- Représente un site d'implantation incomplètement résorbé
- Après une grossesse
- métrorragies
- nodule intrautérin/endocervical hyalinisé peu cellulaire
- pas d'activité mitotique et d'atypie
- Profil histologique et immunohistochimique du trophoblaste du site d'implantation, positivité dépend de l'intervalle après l'accouchement (hPL, CK etc)

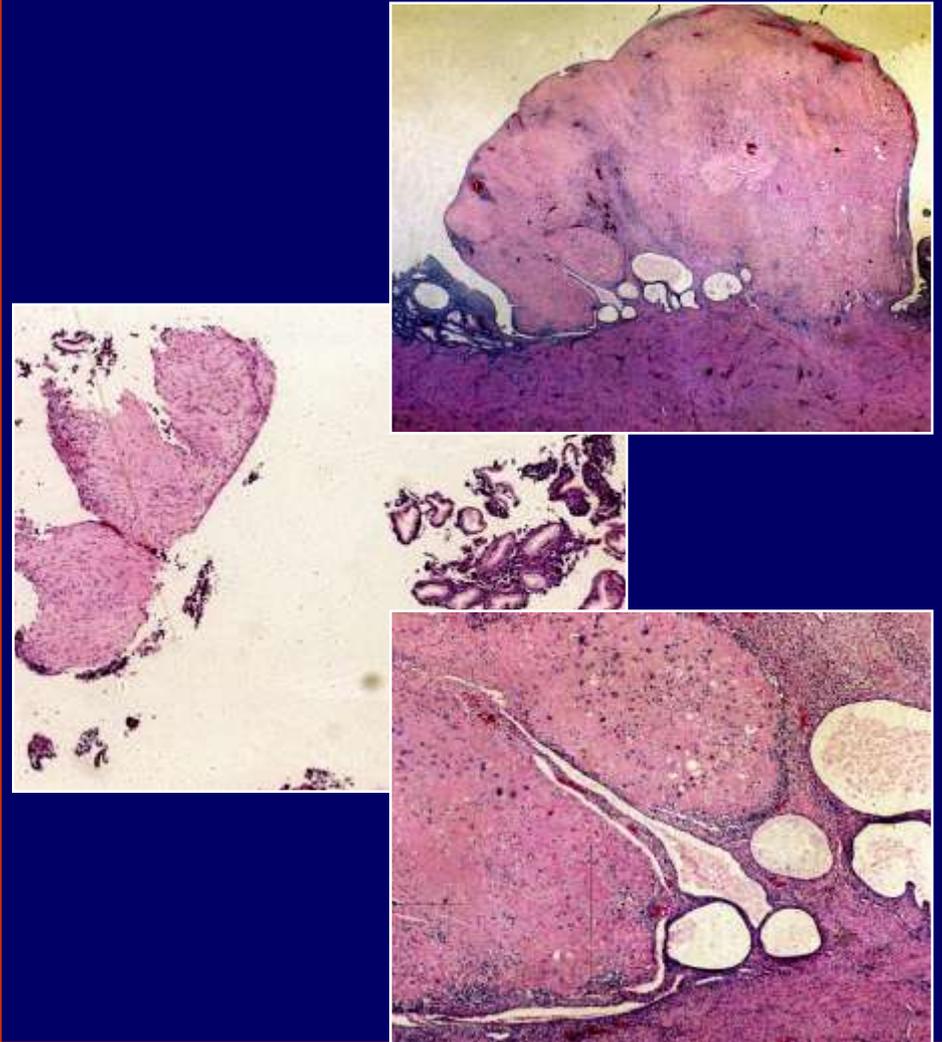
SITE D'IMPLANTATION PLACENTAIRE EXAGERE

- trophoblaste du site d'implantation qui prolifère
- après une grossesse récente
- Métrorragies
- site d'implantation normal exagéré pas d'activité mitotique, pas d'atypie
- Profil histologique et immunohistochimique du trophoblaste du site d'implantation (hPL, CK etc)

Nodule du site placentaire

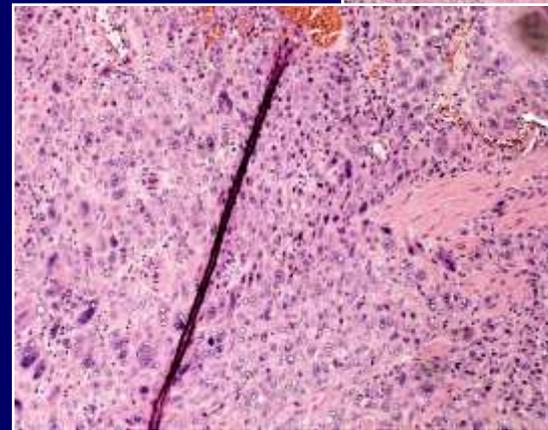
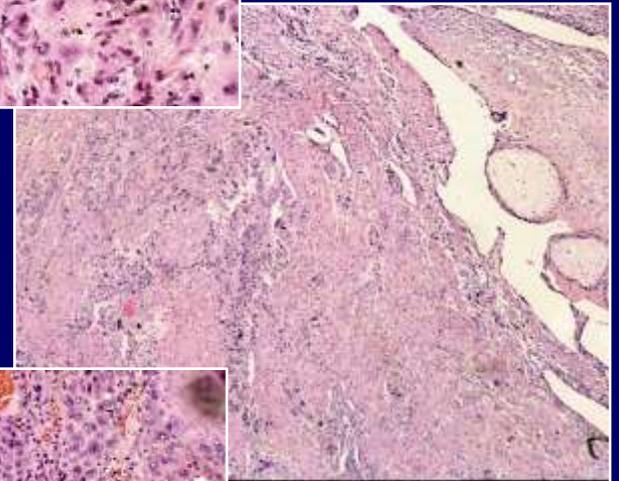
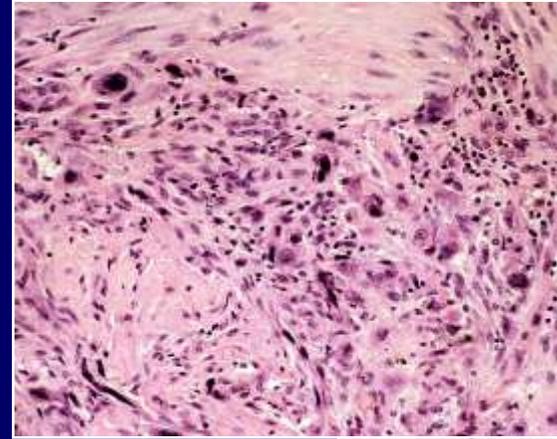
- Après une grossesse
- Hystérectomie
- 1 nodule sur l'endomètre
- hyalinisé, peu cellulaire
- pas de mitose, pas d'atypie

NODULE DU SITE PLACENTAIRE



Site d'implantation placentaire exagéré

- Après l'accouchement
- pas d'atypie, pas de mitose



TUMEUR TROPHOBLASTIQUE EPITHELIOIDE

Définition : "une tumeur composée d'une population monomorphe de trophoblaste intermédiaire ressemblant à celui des membranes" *WHO, p. 252*

Historique

"Epithelioid Trophoblastic Tumor: A Neoplasm Distinct from Choriocarcinoma and Placental Site Trophoblastic Tumor Simulating Carcinoma"
Shih I-M and Kurman RJ, AM J Surg Pathol 1998

Histologie

- cellules trophoblastiques monomorphes de type intermédiaire ressemblant au trophoblaste des membranes
- Cellules plus petites, moins pléomorphes
- disposé en nodule, en nids et en cordon
- nécrose géographique extensive, peu d'infiltration/invasion vasculaire
- comportement similaire aux TTSP

Immunohistochimie

- hPL, Mel-CAM faible, focal (marquage fort et diffu dans les TTSP)
- E-cadherine+, EGFR+