

CAS CLINIQUE

TUMEUR TROPHOBLASTIQUE ÉPITHÉLIOÏDE AVEC MÉTASTASE PULMONAIRE

BERG J (1), BONDUELLE Y (1), GOLINVAL O (1)

RÉSUMÉ : Les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes sont des maladies rares faisant partie des néoplasies gestationnelles trophoblastiques (comme le choriocarcinome et la tumeur trophoblastique du site placentaire, par exemple). Leur détection repose sur le suivi du taux de β HCG post-grossesse ou post-fausse couche. Les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes ont une propension à causer des métastases pulmonaires. Nous décrivons l'histoire d'une femme de 44 ans présentant une lésion kystique du poumon survenue dans les suites d'une fausse couche et s'avérant être une tumeur trophoblastique épithélioïde. Le suivi attentiste post-chirurgical constate un état de rémission complète prolongée.

MOTS-CLÉS : *Tumeurs trophoblastiques gestationnelles - Métastases - Rémission*

EPITHELIOID TROPHOBLASTIC TUMOUR WITH PULMONARY METASTASIS

SUMMARY : Epithelioid trophoblastic tumours are rare kind of gestational trophoblastic disease. Their detection is made by repetitive measurement of β HCG after any gestational period (including spontaneous abortion). Epithelioid trophoblastic tumour can cause pulmonary metastasis. We describe the clinical case of a 44-year old woman with a cystic lesion of the right pulmonary apex following a miscarriage which was an epithelioid trophoblastic tumour. She's still in complete remission after surgery and careful follow up.

KEYWORDS : *Gestational trophoblastic disease - Neoplasm metastasis - Aftercare*

INTRODUCTION

La découverte d'une lésion pulmonaire hypermétabolique chez une femme jeune sans facteurs de risque particuliers est toujours un défi diagnostique et thérapeutique. Dans ce contexte, on pense *a priori* à une origine infectieuse, en particulier à la tuberculose. Toutefois, certains éléments de l'histoire de la patiente peuvent faire penser à des alternatives. Quand la pneumologie rencontre la gynécologie...

HISTOIRE CLINIQUE

Madame ZN est une patiente de 44 ans, se présentant en consultation de pneumologie pour une dyspnée de grade I (mMRC) et une toux occasionnelle depuis plusieurs mois. Elle est non fumeuse. Il n'existe pas de notion de tuberculose. Elle ne prend pas de médication. Dans ses antécédents, on note 6 grossesses avec 6 enfants dont une grossesse gémellaire. La dernière s'est soldée, 6 ans avant la consultation, par une fausse couche sans autres complications (P5G6).

L'examen clinique est sans particularité. Les examens complémentaires montrent des épreuves fonctionnelles respiratoires normales,

une intradermoréaction et un test de libération de l'interféron-gamma (Quantiferon®) négatifs. Par ailleurs, la patiente est suivie en gynécologie pour un taux d'hCG (hormone chorionique gonadotrope humaine), augmentant progressivement jusqu'à 98,1 U/l (norme < 5) sur un an et demi, découvert fortuitement sur des biologies de contrôle.

Un scanner thoracique (Figure 1) révèle une lésion excavée pluri-loculée du lobe supérieur droit. Les contrôles de scanner réalisés 4 mois plus tard démontrent une majoration de la lésion (Figure 2). La fibroscopie bronchique est normale et les aspirations réalisées sont sans particularité.

Un PET-scanner est réalisé et ne démontre pas d'hypermétabolisme au niveau pulmonaire (Figure 3), mais un kyste ovarien (Figure 4) est visualisé, non retrouvé en IRM (Figure 5).

Dans ce contexte, au vu du caractère croissant de la lésion d'allure kystique et du taux d'hCG se majorant, une exérèse du lobe supérieur droit du poumon est réalisée afin d'exclure une extension d'une pathologie gynécologique *versus* une pathologie pulmonaire sécrétrice d'hCG.

La résection complète identifie une néoplasie trophoblastique gestationnelle de type tumeur trophoblastique épithélioïde de 2,3 cm. Les marges de résection sont saines, les ganglions prélevés ne sont pas infiltrés. L'index prolifératif est estimé à 40-60 %.

La patiente est référée de nouveau en gynécologie et une abstention thérapeutique est décidée après avis complémentaire auprès

(1) Service de Pneumologie, CHR Verviers, Belgique.

Figure 1. Coupe axiale des apex pulmonaires, scanner.

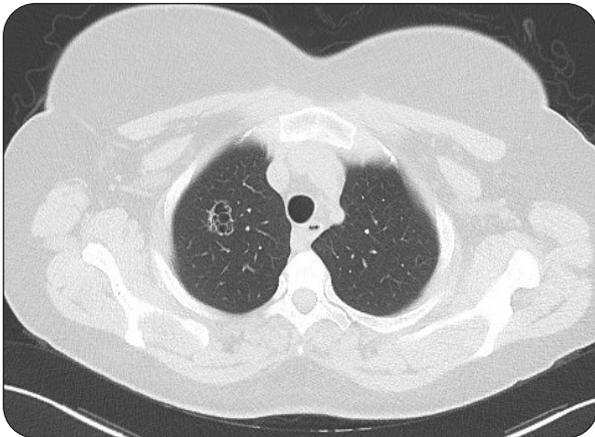


Figure 2. Coupe axiale des apex pulmonaires, scanner 4 mois plus tard.

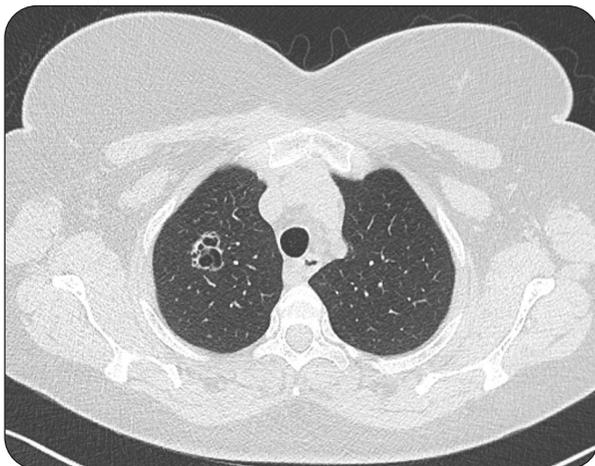


Figure 3. Coupe axiale des apex pulmonaires, PET-scan

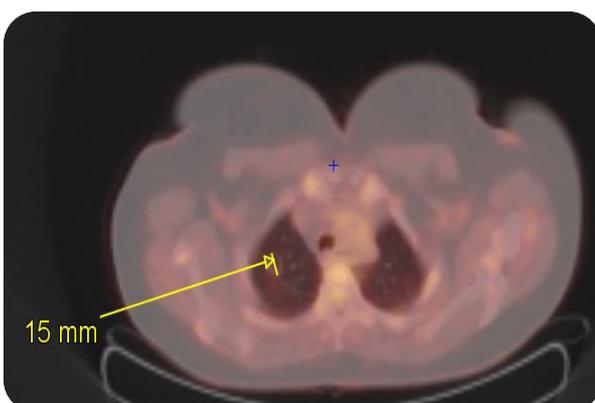


Figure 4. Coupe axiale du petit bassin, PET-scan.

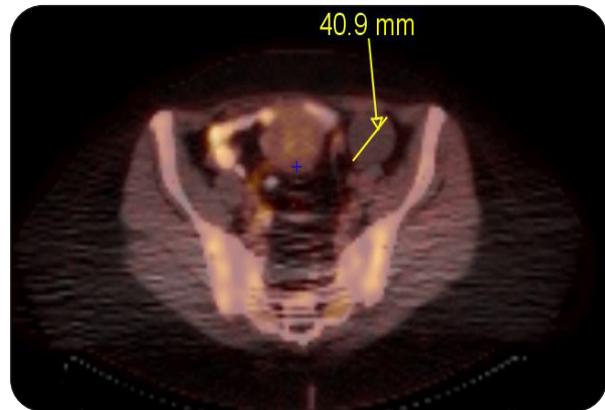
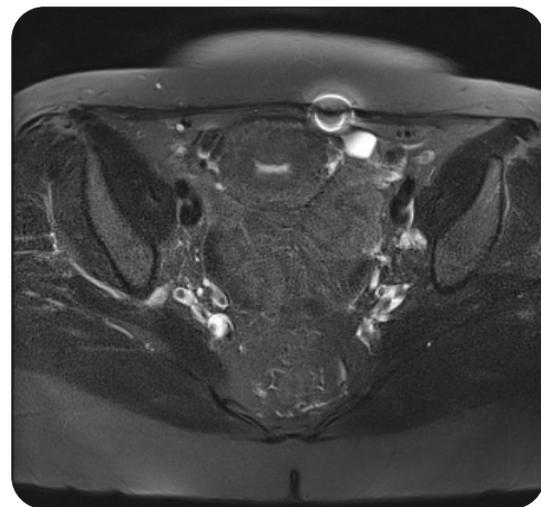


Figure 5. Coupe axiale du petit bassin, IRM T2



d'universités extérieures. Seul un monitoring de l'hCG est effectué. Un an après la résection, la patiente est en vie et présente un hCG qui s'est normalisé après l'intervention.

DISCUSSION

Il existe différents types de lésion pulmonaire primaire, secondaire, bénigne ou maligne. Devant la situation de notre patiente, le diagnostic différentiel se pose essentiellement entre, d'une part, une lésion d'allure kystique au niveau pulmonaire avec une pathologie gynécologique concomitante mais sans lien et, d'autre part, une lésion néoplasique sécrétrice paraneoplasique d'hCG primaire (1), ou secondaire

à une pathologie urologique, gynécologique, ou du tube digestif (2).

La tumeur trophoblastique épithélioïde (TTE) est une maladie rare (102 cas publiés en 2015) (3). Elle fait partie des néoplasies gestationnelles trophoblastiques (NGT) (4, 5). Elle représente 2 % des NGT, qui comprennent également le choriocarcinome et la tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP). Elle se caractérise par un potentiel d'invasion locale et de métastases (6).

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la TTE est expliquée par un excès de matériel génétique paternel contrôlant la prolifération placentaire ou trophoblastique (7). Différents chemins moléculaires ont été mis en évidence dans le développement de maladies gestationnelles. Ils comprennent l'amplification et la surexpression de certains produits oncogènes (comme c-erbB-2, c-myc, c-fms, and mdm-2) (8), la dérégulation de gènes suppresseurs de tumeur (comme P53), ou encore, la participation des télomérases et des métalloprotéines (9).

La TTE peut suivre une grossesse normale, mais, dans un tiers des cas, elle provoque une fausse couche ou une grossesse molaire (8 % des cas) (4,10). Elle montre des caractéristiques phénotypiques de cellules trophoblastiques intermédiaires de type extra-villeux sur le trophoblaste intermédiaire migratoire (11).

Après l'évacuation d'une grossesse molaire, du tissu trophoblastique persiste chez 20 % des patientes et, dans une plus grande proportion, chez des patientes à haut risque (âge plus élevé, long intervalle avec la grossesse précédente, haut niveau d'hCG). Le diagnostic se base essentiellement sur des taux persistants d'hCG.

Une grossesse molaire avec une élévation persistante d'hCG (75 % des cas) est considérée comme étant une NGT persistante ou récurrente (10, 12). Souvent, il n'y a pas de confirmation histopathologique et les patientes sont traitées empiriquement.

ANATOMOPATHOLOGIE

L'inspection grossière de la TTE montre une masse bien définie solide à kystique dans la paroi utérine, du segment inférieur de l'utérus ou de l'endocol. Histologiquement, il s'agit d'une lésion nodulaire, avec une prolifération de petites cellules trophoblastiques monomorphes. Les cellules se présentent avec un cytoplasme éosinophile à transparent, avec des amas

de cellules entourées par de la nécrose. Les bords du nodule sont bien circonscrits, mais il existe un degré d'invasion focale du tissu adjacent. Le type de cellules prédominant est du trophoblaste migratoire de type extra-villeux ou intermédiaire, mais parfois des cellules syncytiotrophoblastiques peuvent être présentes. Les mitoses sont rares (13).

Les marqueurs moléculaires exprimés par la TTE en immunohistochimie incluent la pancytokératine, l'antigène épithélial de membrane, la cytokératine, l'inhibine-a, l'hCG, le lactogène placentaire humain, les phosphatases alcalines placentaires et le CD-146. Le marqueur p-63 est exprimé dans les TTEs (14). La TTE est parfois confondue avec un carcinome à cellules squameuses à cause de sa présence dans la paroi utérine inférieure et de l'endocol, de son aspect histologique épithélioïde et de son expression de p-63 et de cytokératines. La teinture à la cycline E est plus élevée dans la TTE que dans les nodules du site placentaire (15), ce qui permet de les différencier.

PRÉSENTATION CLINIQUE

La TTE est proche, cliniquement, pathologiquement et en termes de pronostic, de la tumeur trophoblastique du site placentaire (TTSP). Le comportement de la TTE est similaire à la TTSP. Le diagnostic est souvent tardif, dû à la croissance lente, au peu de symptômes et au faible taux de hCG, ou même à son absence (3, 13, 16).

Des saignements vaginaux sont présents chez 2/3 des patientes. Les niveaux d'hCG sont élevés, mais habituellement inférieurs à 2.500 U/ml (4,17).

Les NGT peuvent causer des douleurs pelviennes et des symptômes dus aux métastases au niveau pulmonaire (toux, douleur thoracique, hémoptysie), vaginal (saignement), du système nerveux central (SNC) (céphalées, nausées, troubles visuels, etc.) ou hépatique (16). Des cas de syndrome néphrotique et de virilisation ont été rapportés avec la TTE et la TTSP (13, 18). Il faut s'enquérir de l'histoire de toutes les grossesses et d'un examen clinique complet.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le bilan biologique comprend le dosage du hCG, des tests thyroïdiens si hCG > 100.000 U/l (effet thyrotropique de l'hCG (19)), des tests hépatiques (métastases), une analyse de la

fonction rénale avec recherche d'une protéinurie (syndrome néphrotique).

L'échographie pelvienne est souvent contributive.

Au début de la TTE, l'échographie trans-vaginale révèle des lacunes irrégulières anéchogènes dans le myomètre, certaines remplies d'un flux sanguin turbulent à basse résistance au doppler. Plus tardivement, on identifie des lésions échogènes bien circonscrites dans le fond utérin, sans flux au doppler (20). La plupart des cas de TTE montrent des nodules à bords pointus.

La radiographie thoracique doit être effectuée (21). Sur cette radiographie, 4 principaux patterns sont identifiés : des discrètes densités rondes, des patterns alvéolaires ou «orangeux», des épanchements pleuraux et des embolies causées par des occlusions artérielles (22). Le scanner détecte 40 % de micro-métastases avec une radiographie négative, mais cela n'affecte pas les résultats cliniques, ni ne prédit la résistance à la chimiothérapie. Un PET-CT peut être réalisé chez les patientes avec une chimiorésistance pour évaluer les autres tumeurs résistantes (21). S'il existe des métastases ou symptômes, il faut faire un CT abdomino-pelvien ou un PET-CT ainsi qu'un scanner ou une RMN cérébrale (23) avec, éventuellement, une ponction lombaire en cas de doute (24).

Le curetage utérin présente peu d'intérêt.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des NGT est basé sur l'élévation de l'hCG, après exclusion d'une grossesse (molaire ou non).

Après une grossesse non molaire, le niveau d'hCG n'est pas monitorisé. Dès lors, les NGT sont souvent évaluées lorsqu'elles deviennent symptomatiques (des semaines, des mois ou des années après la grossesse).

Après une grossesse molaire, que l'évacuation soit apparemment complète ou partielle, le taux d'hCG est mesuré hebdomadairement. S'il s'élève ou reste élevé durant des semaines, le diagnostic de NGT est évoqué selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (25) s'il y a :

- persistance hebdomadaire en plateau sur 3 semaines d'hCG;
- élévation du taux d'hCG de 10 % sur 3 valeurs sur 2 semaines;
- persistance d'un niveau détectable d'hCG plus de 6 mois après l'évacuation molaire.

Les critères ci-dessus sont acceptés internationalement pour poser le diagnostic d'une NGT chez les patientes qui ont eu une grossesse molaire antérieurement. Cependant, la FIGO accepte le diagnostic d'une NGT sur base du diagnostic histologique pour un choriocarcinome ou môle invasive.

Ces critères sont suffisants pour poser le diagnostic même s'il n'y a pas d'agrandissement utérin ou de maladie métastatique. Si les découvertes sont faites à l'examen clinique ou si ce sont les imageries qui suggèrent le diagnostic, cela renforce le diagnostic. Les biopsies ne doivent pas être effectuées car les NGT sont très vascularisées, excepté en cas de questions sur la NGT. Les hémorragies sont communes, en particulier, utérines. Les patientes peuvent se présenter en cas de saignement postpartum ou post-avortement, d'agrandissement utérin ou de maladie utérine à l'imagerie. Chez ces patientes, un curetage peut être effectué et confirmera la pathologie.

Le diagnostic différentiel comprend : les tumeurs germinatives ovariennes productrices d'hCG, ou d'autres tumeurs non trophoblastiques, comme dans l'estomac, le foie, le pancréas, le sein, le myélome et le mélanome (26). Il existe aussi des faux positifs, des pathologies utérines bénignes ou malignes et des kystes thécaux ovariens lutéinisants en cas d'hyperstimulation ovarienne, de même qu'une hyperthyroïdie (20).

STADIFICATION

Une minorité de TTE se comportent de façon maligne et le traitement est alors habituellement problématique. Environ 30 à 50 % des femmes se présentent avec une maladie extra-utérine au moment du diagnostic (3, 5, 27).

Les NGT se classifient en grades selon la FIGO (Tableau I). Cependant, cette classification en stades n'est pas valable pour la TTE.

Tableau I. Stadification des NGT par la FIGO.

Stade I	Maladie limitée à l'utérus
Stade II	NGT s'étendant en dehors de l'utérus, mais limitée aux structures génitales (annexes, vagin)
Stade III	NGT s'étendant aux poumons, avec ou sans implication aux structures génitales
Stade IV	Tout autre site métastatique

Facteur de risque/Score	0	1	2	4
Âges (années)	< 40	≥ 40	-	-
Antécédents lors des grossesses	Molaire	Avortement	À terme	-
Intervalles (mois)	4	4-6	7-12	> 12
Taux d'hCG pré-traitement (mIU/ml)	< 10 ³	10 ³ à 10 ⁴	10 ⁴ à 10 ⁵	> 10 ⁵
Site des métastases	Poumons	Rate, Reins	Tube digestif	Cerveau, Foie
Nombre de métastases	-	1 à 4	5 à 8	> 8
Chimiothérapie antérieure soldée par un échec	-	-	Un seul agent de chimiothérapie	Plusieurs produits de chimiothérapie

Tableau II. Score pronostique de l'Organisation Mondiale de la Santé, adapté par la FIGO.

Le risque de métastases dépend du type histologique et de la durée de la maladie. Les métastases sont, dans l'ordre de fréquence, pulmonaires (80 %), vaginales (30 %), cérébrales (10 %) et hépatiques (10 %) (28).

Dans le système de score de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le stade FIGO est suivi par un score OMS modifié désigné par un chiffre arabe séparé d'un « : ».

L'utilisation du système de score pronostique de l'OMS (**Tableau II**) est plus prédictif des résultats cliniques que l'utilisation des facteurs de risque individuels (29) :

- 0-6 est à bas risque de résistance à un simple agent en chimiothérapie;

- > 7 est à haut risque de résistance à un seul agent en chimiothérapie et nécessite une combinaison de traitements.

TRAITEMENT

La TTE est relativement résistante à la chimiothérapie, comme la TTSP, ce qui implique souvent des combinaisons de traitements par chirurgie ou radiothérapie en plus de la chimiothérapie de principe. Cette dernière utilise plusieurs agents chimiothérapeutiques comprenant l'étoposide, le méthotrexate, l'actinomycine D en alternance avec le cyclophosphamide et la vincristine (30) ou étoposide plus cisplatine (31) pour la TTSP. Les données sont encore plus limitées pour la TTE qui semble moins chimio-sensible (3).

La résistance chimiothérapeutique est définie par l'élévation ou la stagnation de l'hCG sur un intervalle de 2 semaines selon le Centre de Référence des Maladies Trophoblastiques à Lyon (32), ou selon la détection de nouvelles métastases (33).

La chirurgie peut représenter une option : hystérectomie dans certains cas (3) (en fonction de la chimio-sensibilité de la tumeur, du caractère non métastatique et du désir de grossesse), ablation de métastases (surtout si métastase unique, notamment pour le poumon). Les critères favorables sont : l'absence d'autres sites métastatiques, la présence d'un nodule solitaire, l'absence d'envahissement utérin et un taux d'hCG < 1.500 U/ml (34).

SUIVI ET PRONOSTIC

Le suivi des NGT comprend un dosage régulier d'hCG (demi-vie 1,5-3 jours) (35). La rémission est déclarée lors de la persistance d'un taux indétectable d'hCG durant 3 semaines consécutives, sans avoir à réaliser une imagerie (persistance de fibrose).

La surveillance de l'hCG doit s'effectuer durant un an, mensuellement (16).

Le risque de récurrence se situe entre 2 et 15% des cas, en fonction du stade (plus le stade est élevé, plus le risque est grand (37)). Une TTE survenant plus de 4 ans après une grossesse semble être un facteur de mauvais pronostic (3).

CONCLUSION

La TTE est une NGT très rare, caractérisée par une élévation de l'hCG suivant une ou plusieurs grossesses, avec une capacité d'extension variée. Le traitement pourrait comporter, comme dans le cas clinique présenté, une approche chirurgicale unique, confirmant le diagnostic, avec un suivi attentiste, sans traitement complémentaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cirit Koçer B, Erdoğan Y, Akıncı Özyürek B, et al. β -HCG secretion by a non-small cell lung cancer: a case report. *Tuberk Toraks* 2016;**64**:69-72.
2. Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, et al. Free human chorionic gonadotropin subunit in gonadal and nongonadal neoplasms. *Cancer Res* 1992;**52**:3901-7.
3. Davis MR, Howitt BE, Quade BJ, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: A single institution case series at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2015;**137**:456-61.
4. Palmer JE, Macdonald M, Wells M, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a review of the literature. *J Reprod Med* 2008;**53**:465-75.
5. Li J, Shi Y, Wan X, et al. Epithelioid trophoblastic tumor: a clinicopathological and immunohistochemical study of seven cases. *Med Oncol* 2011;**28**:294-9.
6. Shih I. Gestational trophoblastic neoplasia - pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;**8**:642-50.
7. Davis JR, Surwit EA, Garay JP, et al. Sex assignment in gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1984;**148**:722-5.
8. Li HW, Tsao SW, Cheung AN. Current understandings of the molecular genetics of gestational trophoblastic diseases. *Placenta* 2002;**23**:20-31.
9. Shih I, Kurman RJ. Molecular basis of gestational trophoblastic diseases. *Curr Mol Med* 2002;**2**:1-12.
10. Khanlian SA, Cole LA. Management of gestational trophoblastic disease and other cases with low serum levels of human chorionic gonadotropin. *J Reprod Med* 2006;**51**:812-8.
11. Lee Y, Kim KR, McKeon F, et al. A unifying concept of trophoblastic differentiation and malignancy defined by biomarker expression. *Hum Pathol* 2007;**38**:1003-13.
12. Cole LA, Khanlian SA. Inappropriate management of women with persistent low hCG results. *J Reprod Med* 2004;**49**:423-32.
13. Allison KH, Love JE, Garcia RL. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006;**130**:1875-7.
14. Shih IM, Kurman RJ. 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.
15. Mao TL, Seidman JD, Kurman RJ, et al. Cyclin E and p16 immunoreactivity in epithelioid trophoblastic tumor--an aid in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2006;**30**:1105-10.
16. 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.
17. Cole LA, Butler SA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and human chorionic gonadotropin free beta-subunit: tumor markers and tumor promoters. *J Reprod Med* 2008;**53**:499-512.
18. Rajatanavin R, Chuahirun S, Chailurkit L, et al. Virilization associated with choriocarcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995;**18**:653-5.
19. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995;**5**:425-34.
20. Okumura M, Fushida K, Rezende WW, et al. Sonographic appearance of gestational trophoblastic disease evolving into epithelioid trophoblastic tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;**36**:249-51.
21. Dhillon T, Palmieri C, Sebire NJ, et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;**51**:879-87.
22. Sung HC, Wu PC, Hu MH, et al. Roentgenologic manifestations of pulmonary metastases in choriocarcinoma and invasive mole. *Am J Obstet Gynecol* 1982;**142**:89-97.
23. Bakri Y, Berkowitz RS, Goldstein DP, et al. Brain metastases of gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 1994;**39**:179-84.
24. Bakri Y, al-Hawashim N, Berkowitz R. CSF/serum beta-hCG ratio in patients with brain metastases of gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2000;**45**:94-6.
25. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, et al. FIGO committee on gynecologic oncology. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;**83**:175-7.
26. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* 1973;**78**:39-45.
27. Zhang X, LüW, LüB. Epithelioid trophoblastic tumor: an outcome-based literature review of 78 reported cases. *Int J Gynecol Cancer* 2013;**23**:1334-8.
28. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009;**112**:654-62.
29. Dubuc-Lissoir J, Zweizig S, Schlaerth JB, et al. Metastatic gestational trophoblastic disease: a comparison of prognostic classification systems. *Gynecol Oncol* 1992;**45**:40-5.
30. Newlands ES, Mulholland PJ, Holden L, et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients presenting with metastatic placental site trophoblastic tumors. *J Clin Oncol* 2000;**18**:854-9.
31. Newlands ES, Bower M, Fisher RA, et al. Management of placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1998;**43**:53-9.
32. Golfier F, Labrousse C, Frappart L, et al. Evaluation of treatment relating to gestational trophoblastic tumor registered to the French Trophoblastic Disease Reference Center (TDRC) in Lyon from 1999 to 2005. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;**35**:205-15.
33. McNeish IA, Strickland S, Holden L, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;**20**:1838-44.
34. Tomoda Y, Arii Y, Kaseki S, et al. Surgical indications for resection in pulmonary metastasis of choriocarcinoma. *Cancer* 1980;**46**:2723-30.
35. van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP, et al. Early identification of resistance to first-line single-agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. *J Clin Oncol* 2006;**24**:52-8.
36. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin #53: Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 2004;**103**:1365-77.
37. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, et al. Recurrent gestational trophoblastic disease. Experience of the Southeastern Regional Trophoblastic Disease Center. *Cancer* 1990;**66**:978-82.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr O. Golinval, Service de Pneumologie, CHR Verviers, Belgique.
Email : Olivier.golinval@chrverviers.be