

PATHOLOGIE THYROÏDIENNE

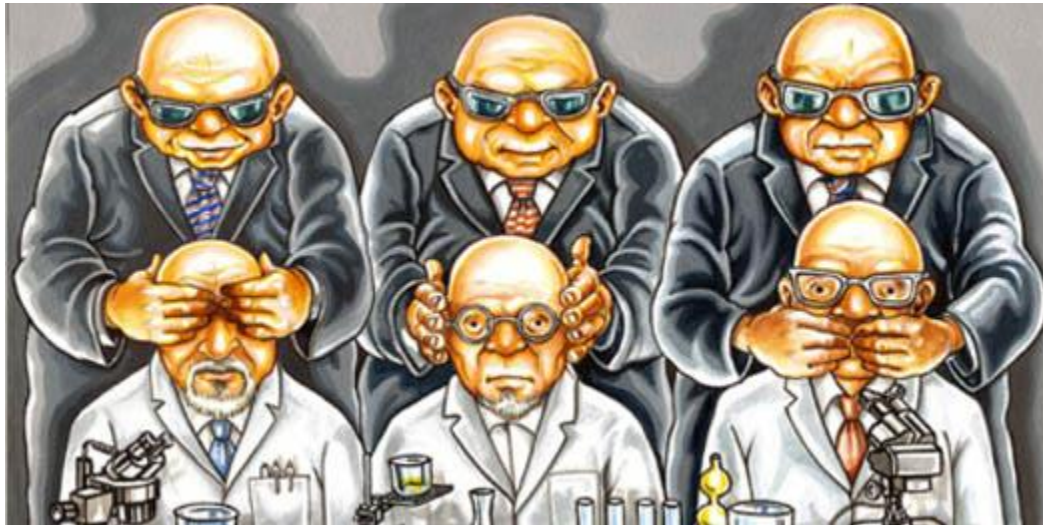
Identifier les tumeurs agressives



Serge Guyétant

Conflits d'intérêt sur le sujet

- Aucun



Les cancers thyroïdiens sont de bon pronostic

- Vrai
- Probablement sur-traités par le passé
 - Thyroïdectomie totale +/- curage / Iode radioactif (100 mCi).
- Tendence actuelle à la désescalade thérapeutique
- À condition de savoir identifier les tumeurs de pronostic plus agressif
 - Parmi les carcinomes bien différenciés
 - Carcinomes papillaires
 - Carcinomes vésiculaires
 - Carcinomes à cellules de Hürthle
 - Carcinomes peu différenciés et indifférenciés
 - Carcinomes médullaires



2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

The American Thyroid Association Guidelines Task Force
on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

Bryan R. Haugen,^{1,*} Erik K. Alexander,² Keith C. Bible,³ Gerard M. Doherty,⁴ Susan J. Mandel,⁵
Yuri E. Nikiforov,⁶ Furio Pacini,⁷ Gregory W. Randolph,⁸ Anna M. Sawka,⁹ Martin Schlumberger,¹⁰
Kathryn G. Schuff,¹¹ Steven I. Sherman,¹² Julie Ann Sosa,¹³ David L. Steward,¹⁴
R. Michael Tuttle,¹⁵ and Leonard Wartofsky¹⁶

THYROID

Volume 26, Number 1, 2016

© American Thyroid Association

© Mary Ann Liebert, Inc.

DOI: 10.1089/thy.2015.0020

ATA low risk

Papillary thyroid cancer (with all of the following):

- No local or distant metastases;
- All macroscopic tumor has been resected
- No tumor invasion of loco-regional tissues or structures
- The tumor **does not have aggressive histology** (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)
- If ¹³¹I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan
- **No vascular invasion**
- Clinical N0 or ≤5 pathologic **N1 micrometastases** (<0.2 cm in largest dimension)^a

Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer^a

Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and **no or minimal (<4 foci) vascular invasion^a**

Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including *BRAF*^{V600E} mutated (if known)^a

Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues

RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan

Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)

Papillary thyroid cancer with **vascular invasion**

Clinical N1 or >5 pathologic **N1** with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension^a

Multifocal **papillary microcarcinoma with ETE and *BRAF*^{V600E} mutated (if known)^a**

Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)

Incomplete tumor resection

Distant metastases

Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases

Pathologic **N1** with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension^a

Follicular thyroid cancer with **extensive vascular invasion** (> 4 foci of vascular invasion)^a

ATA intermediate risk

ATA high risk

Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery[☆]

Traitement par iode 131, imagerie moléculaire et biomarqueurs sériques des cancers thyroïdiens différenciés : recommandations 2017 des Sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/SFORL

Low risk (LR) of recurrence

Unifocal pT1a
 Multifocal pT1a with total lesion size ≤ 1 cm without extrathyroidal extension N0/NX
 NIFTP ≤ 4 cm ascertained by total capsule examination
 Multifocal pT1aN0/Nx (with total lesion size > 1 cm)
 pT1aN0/Nx, with minor extrathyroidal extension
 pT1bN0/Nx, without extrathyroidal extension
 Follicular carcinoma pT2/pT3a, N0/Nx without vascular emboli without extrathyroidal extension
 NIFTP > 4 cm or doubt on the completeness of capsular examination
 Papillary pT2 N0/Nx without extrathyroidal extension
 Well-differentiated follicular pT2/pT3a N0/Nx with minimal vessel invasion (< 4 emboli) without extrathyroidal extension
 pT1a/pT1b, N0/Nx/N1 (with minimal central compartment lymph-node involvement) and/or with minor extrathyroidal extension (seen only by microscopy)

Intermediate risk (IR) of recurrence

pT2, N0/Nx, with minor extrathyroidal extension
 pT3a (tumor size > 4 cm), N0/Nx, with or without minor extrathyroidal extension
 pT2/pT3aN1 with minimal central compartment lymph-node involvement: ≤ 5 metastatic nodes and size < 2 mm
 pT1a/pT1b/pT2/pT3a, N1 (N1a or N1b) with intermediate or large lymph-node involvement with largest metastatic node < 3 cm
 Clinical lymph node disease (cN1)

Unfavorable histologic aspect

~~Papillary thyroid carcinoma with limited vascular invasion (< 4 emboli)~~

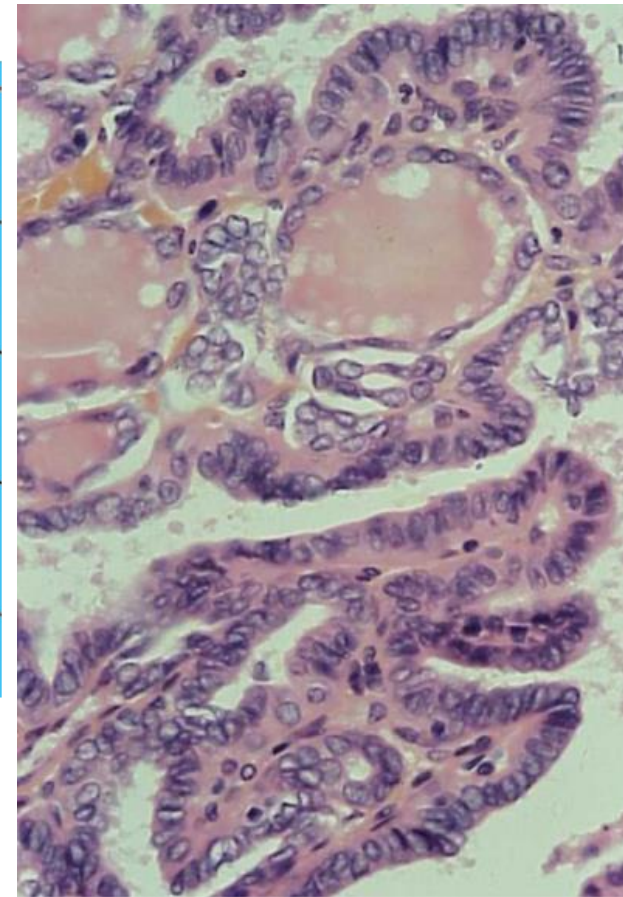
High risk (HR) of recurrence

Incomplete resection
 pT3b (gross extrathyroidal extension invading strap muscles), all N
 pT4, all N
 N1 severe lymph-node involvement (any metastatic lymph nodes > 30 mm)
 Carcinoma with vascular invasion with > 4 emboli in follicular or papillary carcinoma
 M1
 Presence of poorly differentiated component

Carcinomes papillaires

- **OMS 2017 : près d'une quinzaine de variantes**

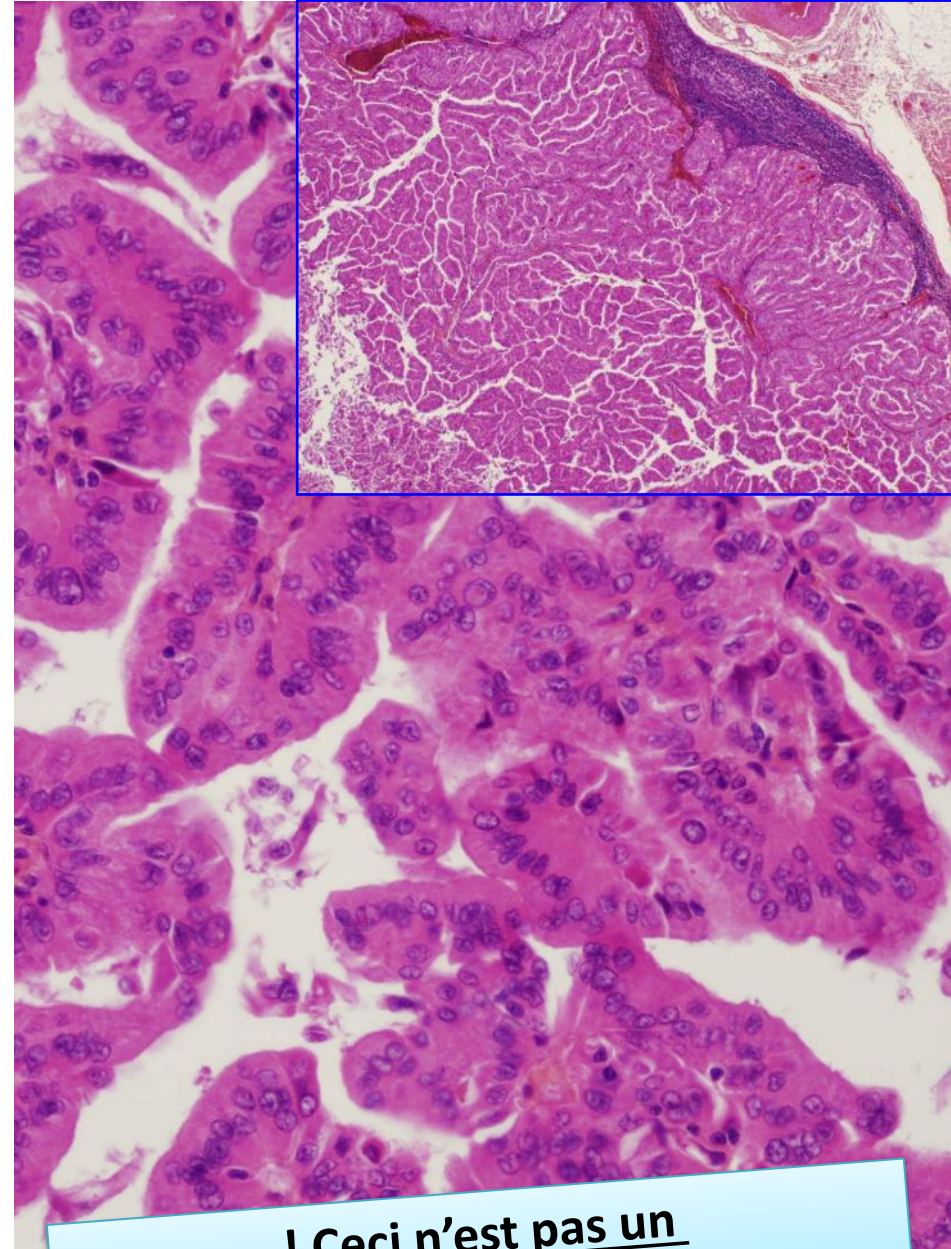
- Classique
- Folliculaire
- Sclérosant diffus
- À cellules hautes
- Cribriforme-morulaire
- À cellules en clous de tapissier
- Trabéculo-solide
- Oncocyttaire
- À cellules fusiformes
- À cellules claires
- À cellules cylindriques
- De type Whartin
- À stroma « fasciite-like »
- Encapsulé
- microcarcinome
- ...



- **Les variantes agressives**
- **Ont en commun :**
 - Pronostic spontanément plus agressif
 - Présence d'autres critères d'agressivité
 - Plus souvent réfractaires à l'Iode*

Carcinome papillaire « à cellules hautes »

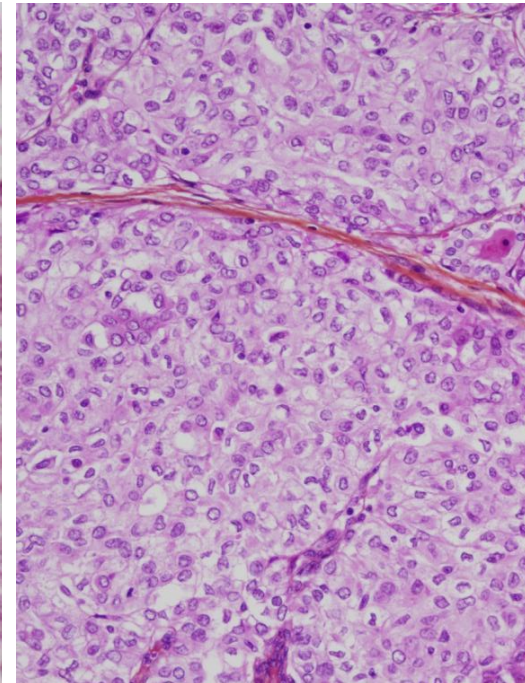
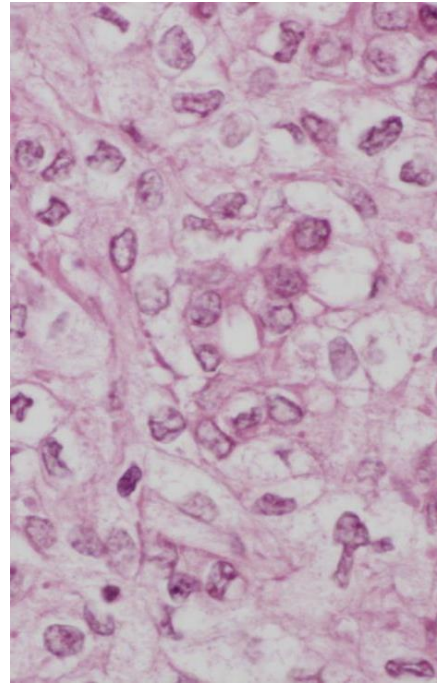
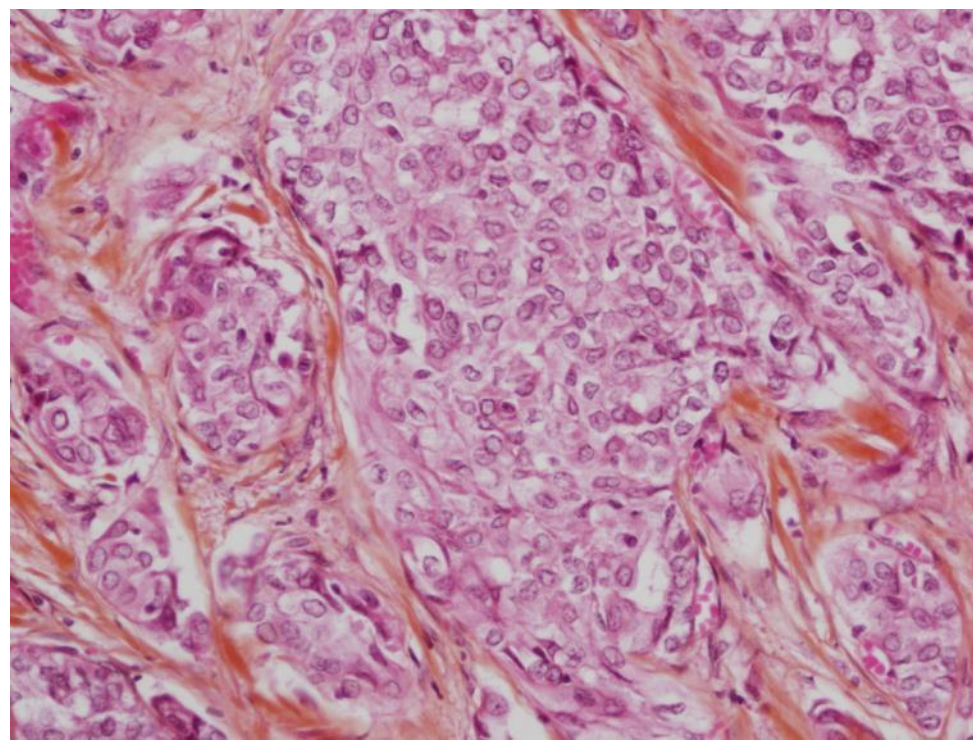
- Description ancienne
 - 1976, Hawk and Hazard
 - OMS 2004 et 2017
- **Assez fréquent : 4 % [1 à 19%] des C. pap.**
- **Autres signes d'agressivité**
 - Sujets un peu plus âgés : moy. 50-55 ans
 - Tumeur souvent volumineuse, envahissante localement, lymphophile
 - le pronostic resterait plus défavorable même dans les formes localisées
- **Microscopie**
 - **Par définition : > 30% de la tumeur**
 - **cellules**
 - 2 à 3 fois plus hautes que larges
 - Cytoplasme abondant, éosinophile (« oxyphile »)
 - Inclusions intra-nucléaires nombreuses
- **Mutations fréquentes :**
 - BRAF V600E
 - Promoteur de TERT



! Ceci n'est pas un
« carcinome papillaire oncocytaire »

Carcinome papillaire « trabéculo-solide »

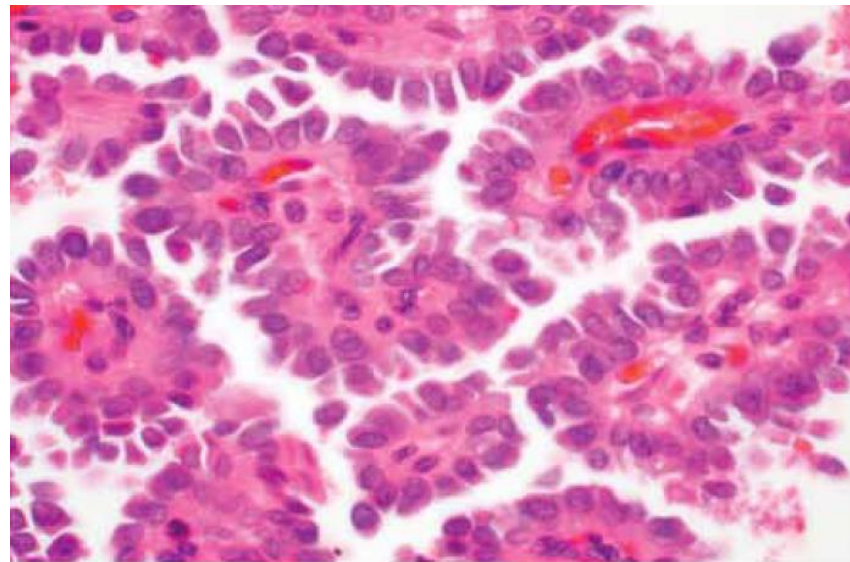
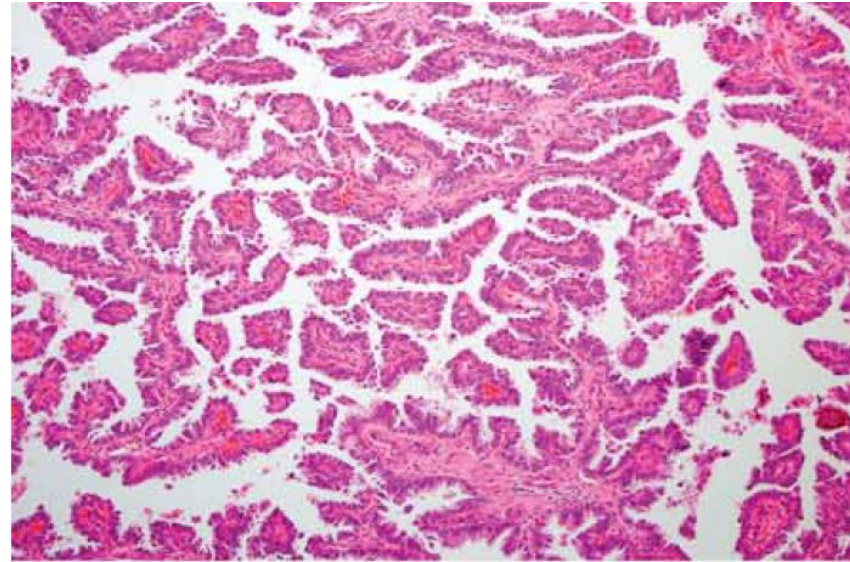
- **1 à 3% des C. pap.** de l'adulte
 - Plus fréquent chez l'enfant
 - post-Tchernobyl
 - Fusions RET-PTC3
- Pronostic
 - Taux plus important de métastases
 - 10% de mortalité
- **! Diagnostic différentiel =**
 - **carcinome peu différencié**
 - **carcinome vésiculaire d'architecture trabéculo-solide**
- Microscopie
 - Architecture solide « très majoritaire » (>75% ?)
 - Mais noyaux de type papillaire



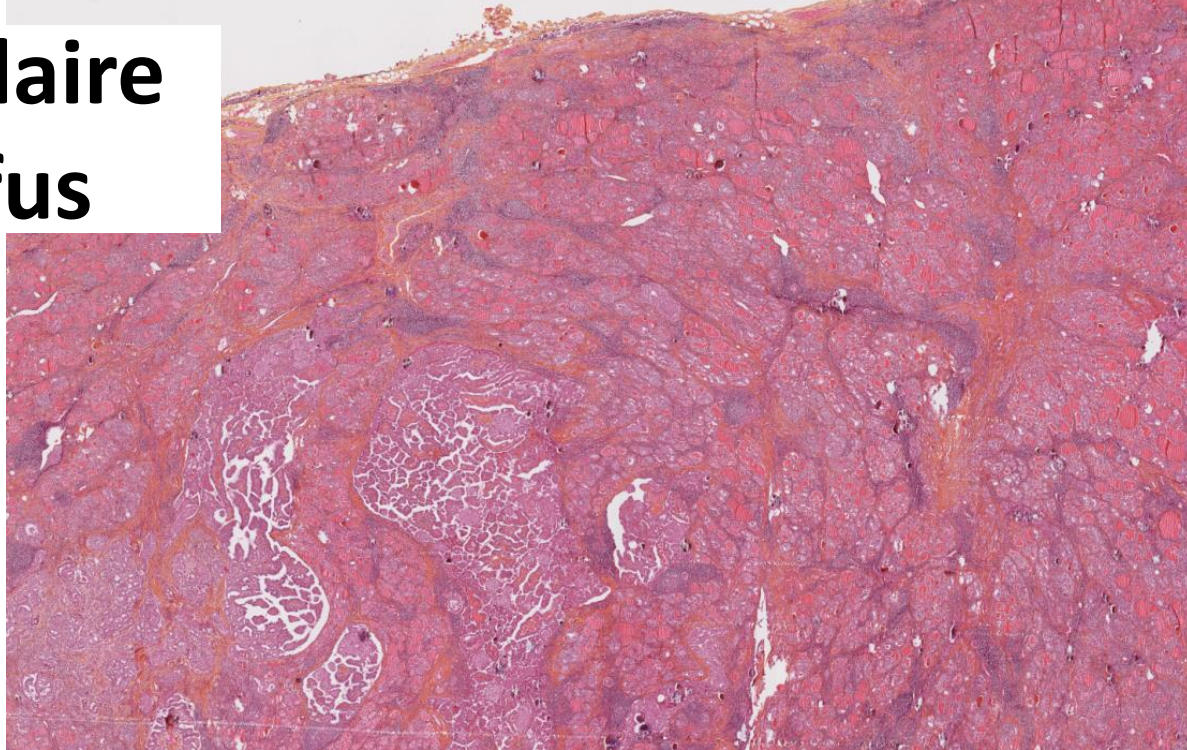
Carc. papillaire à cellules en clous de tapissier (ou « micro-papillaire »)

Nouveau OMS 2017

- **Rare : 0,2 à 1% des C. pap.**
- De description plus récente
 - Asioli et al., Am J Surg Pathol 2010
 - Apparition dans l'OMS 2017
- **Agressivité**
 - **Âge** (moy = 50-60 ans, mais [25-90]),
 - **stade** (invasion locale, N+, M+), invasion vasculaire
 - **+/- autre contingent tumoral agressif**
 - Cellules hautes, solide ou parfois peu différencié
- **Mauvais pronostic**
 - 50% décès à 5 ans
 - 25% survie sans maladie à 5 ans
- Microscopie
 - **Par définition : > 30% de la tumeur**
 - **Architecture papillaire et micro-papillaire**
 - **Noyau volumineux et apical : « en clous de tapissier »**
- **Réarrangements RET/PTC fréquents :**
 - Mutation BRAF rares



Carcinome papillaire sclérosant diffus



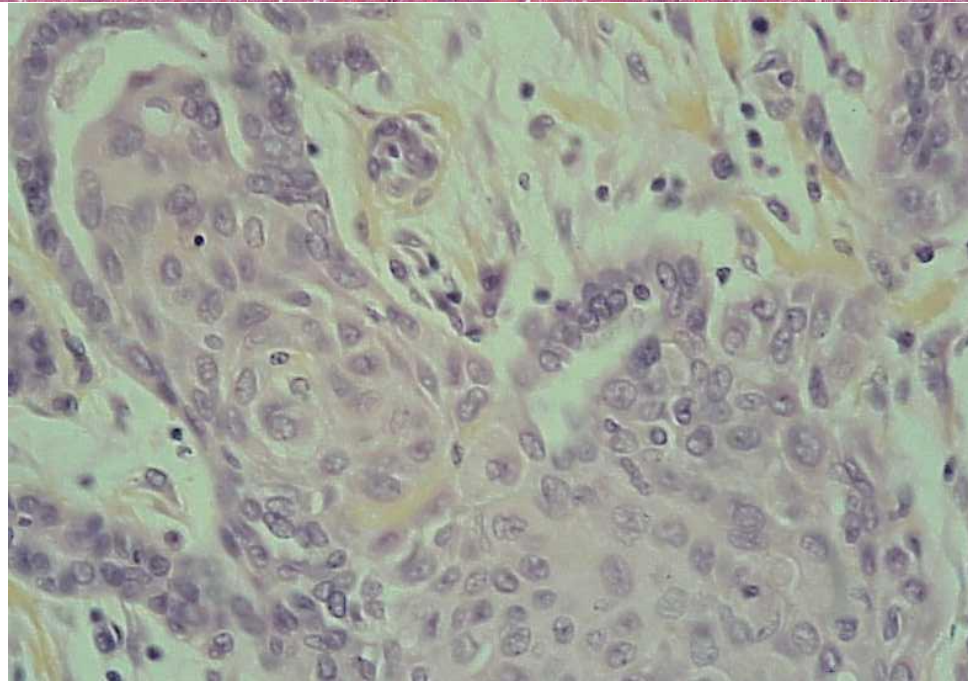
- Rare
- Adolescent(e)s et adultes jeunes
- Infiltration diffuse (1 ou 2 lobes)
- Aggressivité locale
parfois métastases pulm.
Survie spécif. = 93% à 10 ans

- **Microscopie**

- Infiltration diffuse de la thyroïde
- importante diffusion endolymphatique
- stroma fibreux abondant
- Thyroïdite lymphocytaire
- calcosphérîtes
- métaplasie malpighienne

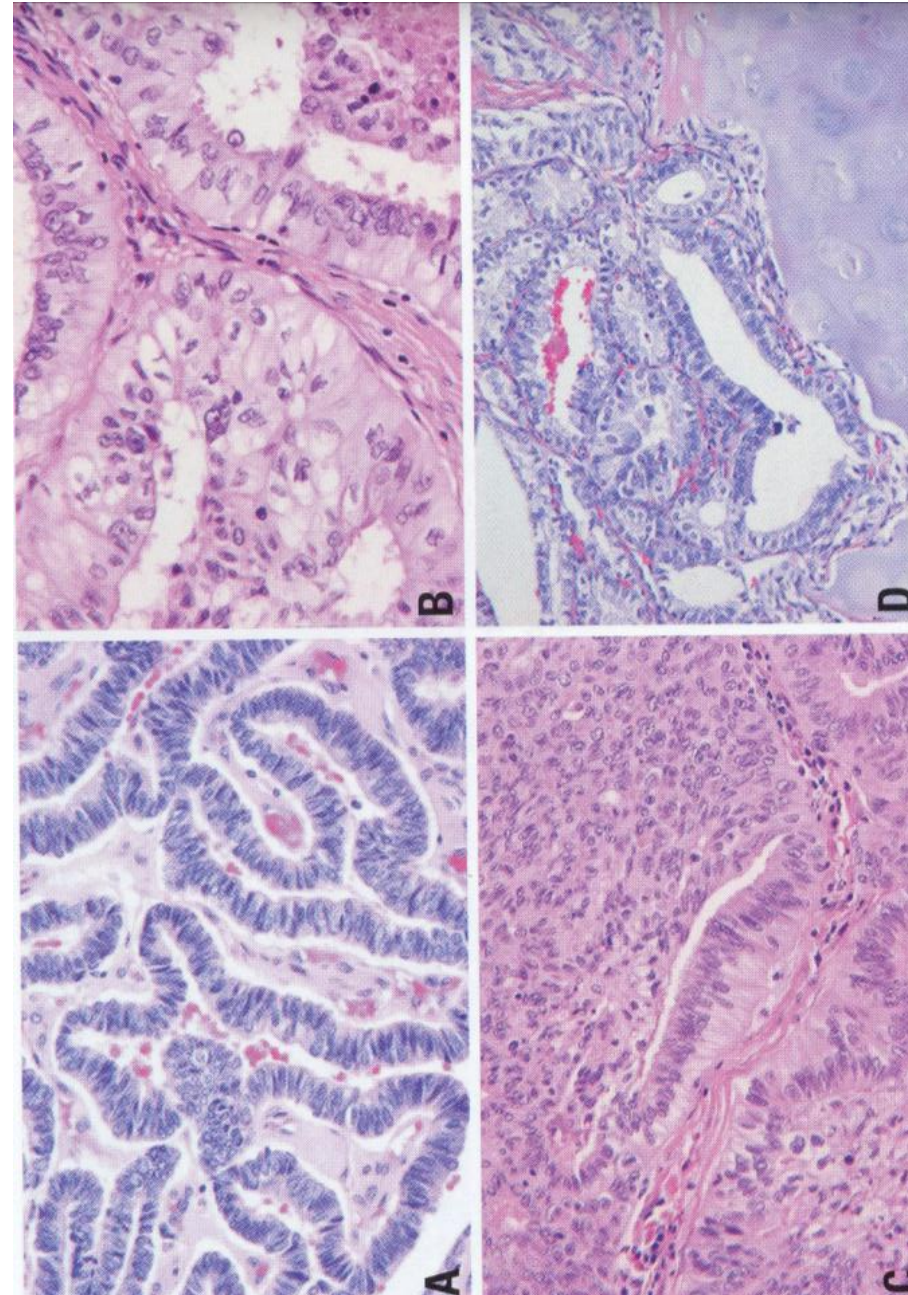
- **Mutations fréquentes :**

- BRAF (70%), TP53 (56%)
- Promoteur de TERT (44%)



Carcinome papillaire à cellules cylindriques

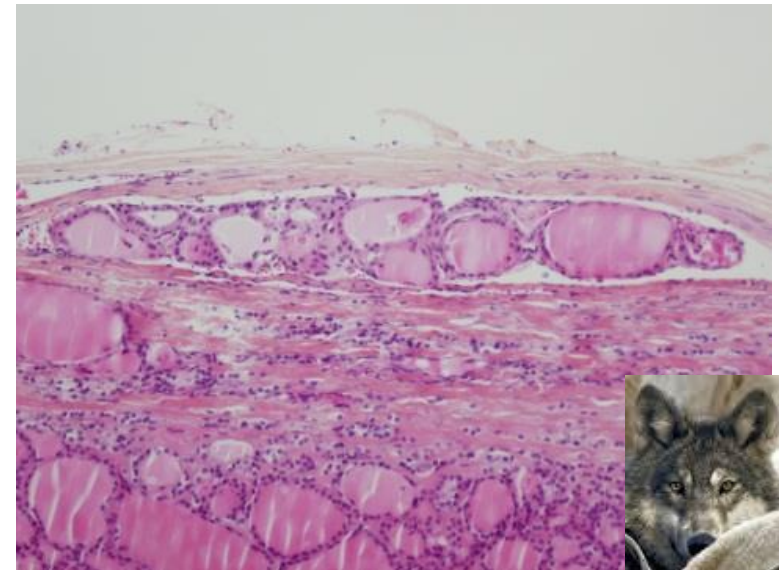
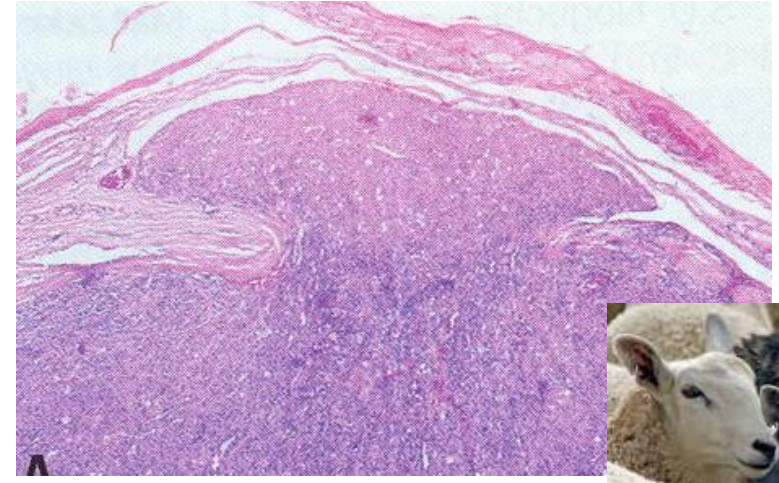
- **Rarissime** (1 à 2/1000 CP)
- **Autres signes d'agressivité**
 - Sujets un peu plus âgés (moy = 57 ans) ; [32-90]
 - Tumeur souvent évoluée localement
 - Env. 50% évolution péjorative
 - mais des formes de bon pronostic en fonction du stade et de l'âge
- **Microscopie**
 - **Par définition : > 30% de la tumeur**
 - **pseudo-endométrioïde (ou pseudo-lieberkhünien)**
→ éliminer une métastase
 - **Cellules cylindriques avec pseudo-stratifications**
 - Noyaux : non papillaires
 - cytoplasme peu abondant
 - Parfois clair ou avec vacuole infra-nucléaire
 - ≠ cellules hautes
 - zones squamoïdes
 - Parfois CDX2 + (mais TTF1 +)



Carcinomes vésiculaires (bien différenciés)

Table 2.07 Classification of follicular thyroid carcinoma

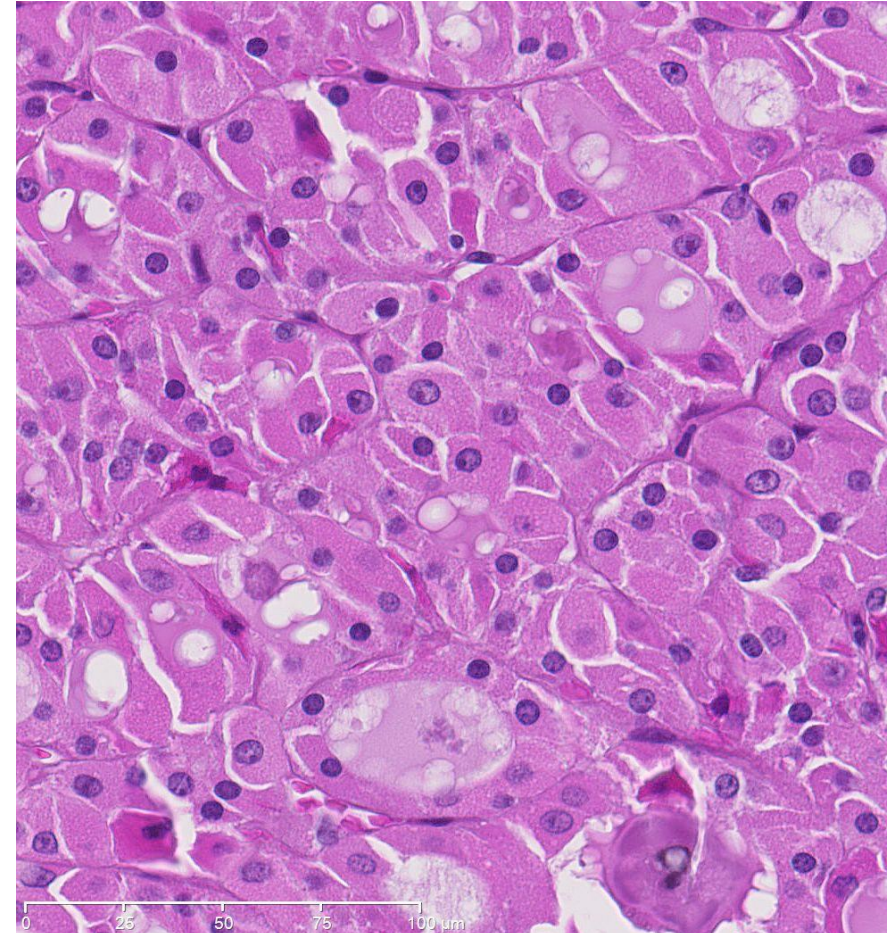
Traditional {2596}	Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) 2014 {2340}	WHO 2017
Minimally invasive	Minimally invasive	With capsular invasion
		With limited vascular invasion (<4 vessels)
		With extensive vascular invasion (≥4 vessels)
Widely invasive	Widely invasive	Widely invasive



- 10% des cancers thyroïdiens
 - Majoritairement > 40 ans
- **Diagnostic = invasion**
 - classiquement : minime ou massive
- **Mais : pronostic** très différent des tumeur avec franchissement capsulaire / invasions vasculaires
- **Conséquences OMS 2017 : changement de classification**
 - **Invasion minime = invasion capsulaire seule**
Excellent pronostic : \approx 100% de guérison
 - **Encapsulé angio-invasif**
 - **< 4 invasions vasculaires**
Assez bon pronostic : \approx 90% guérison
 - **: \geq 4 invasions vasculaires**
Pronostic réservé : guérison \approx 50%
 - **Invasion massive**
Pronostic réservé : guérison \approx 50%

A part (OMS 2017) : carcinomes à cellules de Hürthle

- **Tumeurs à cellules de Hürthle**
(oncocytaires)
 - Particularités moléculaires, évolutives, thérapeutiques...
 - Par définition
 - plus de 75 % d'oncocytes
 - exclus : les carcinomes papillaires, médullaires ou peu différenciés à cell. Oncocytaires
- **Carcinomes à cellules de Hürthle**
 - Classification selon les mêmes sous-groupes que les carcinomes vésiculaires
 - **Invasion minime** (capsulaire seule)
 - **Encapsulé angio-invasif** (<4 ou ≥ 4 inv. vasc.)
 - **Massivement invasif**
 - Pronostic
 - un peu plus agressif que les carcinomes vésiculaires
 - Risque de mauvaise captation iode*



Carcinomes peu différenciés

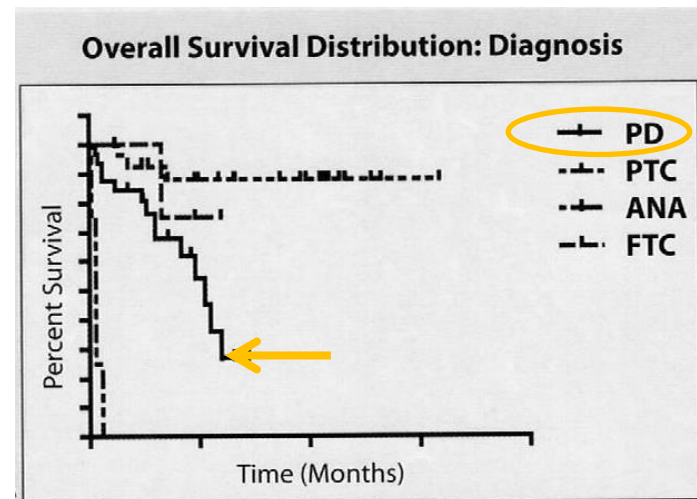
- Historiquement = C. insulaire
- Actuellement : ensemble plus vaste, défini selon les critères du « **consensus de Turin** »
 - Architecture : insulaire, solide, trabéculaire...
 - Mitoses ou nécrose
 - Noyaux non-papillaires
- Pronostic



Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: The Turin Proposal for the Use of Uniform Diagnostic Criteria and an Algorithmic Diagnostic Approach

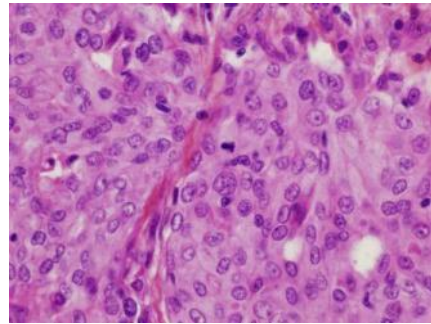
Marco Volante, MD,* Paola Collini, MD,† Yuri E. Nikiforov, MD, PhD,‡
Atsuhiko Sakamoto, MD,§ Kennichi Kakudo, MD, PhD,|| Ryohei Katoh, MD,¶
Ricardo V. Lloyd, MD,# Virginia A. LiVolsi, MD,** Mauro Papotti, MD,*
Manuel Sobrinho-Simoes, MD, PhD,††
Gianni Bussolati, MD, FRCPath,‡‡ and Juan Rosai, MD§§

(*Am J Surg Pathol* 2007;31:1256–1264)



Algorithme diagnostique

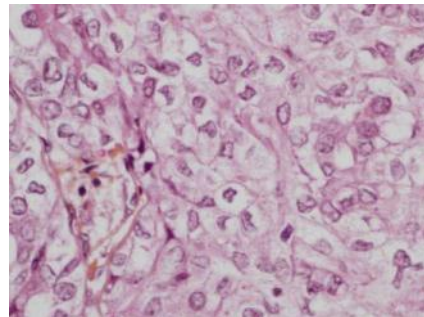
" Turin proposal "



Architecture solide,
trabéculaire, insulaire ?

Non

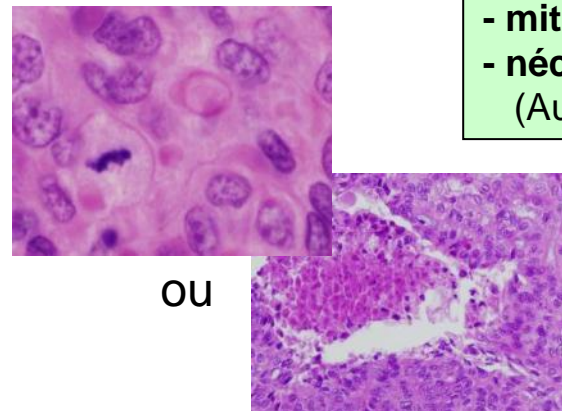
Carcinome papillaire,
Carcinome vésiculaire...



Noyaux de papillaire ?

Oui

Carcinome papillaire /
variante solide



- mitoses (> 3 / 2 mm²) ?
- nécrose ?
(Au moins 1 critère)

Non

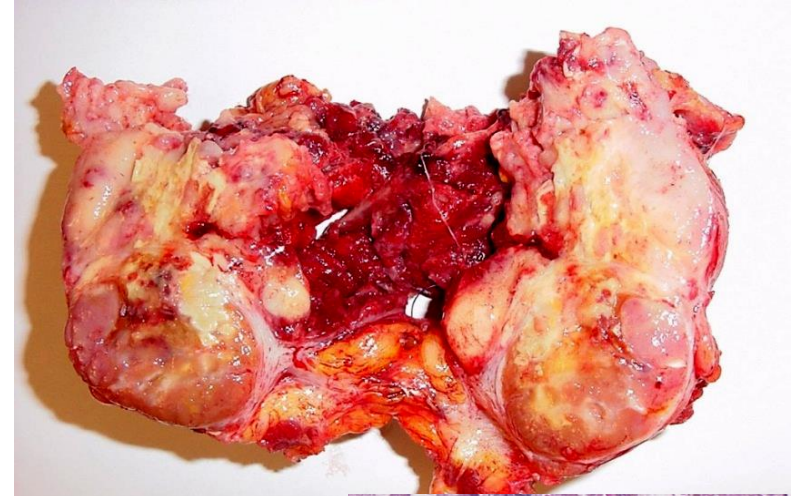
Carcinome vésiculaire
(d'architecture solide)

Tumeur maligne à
cellules
folliculaires

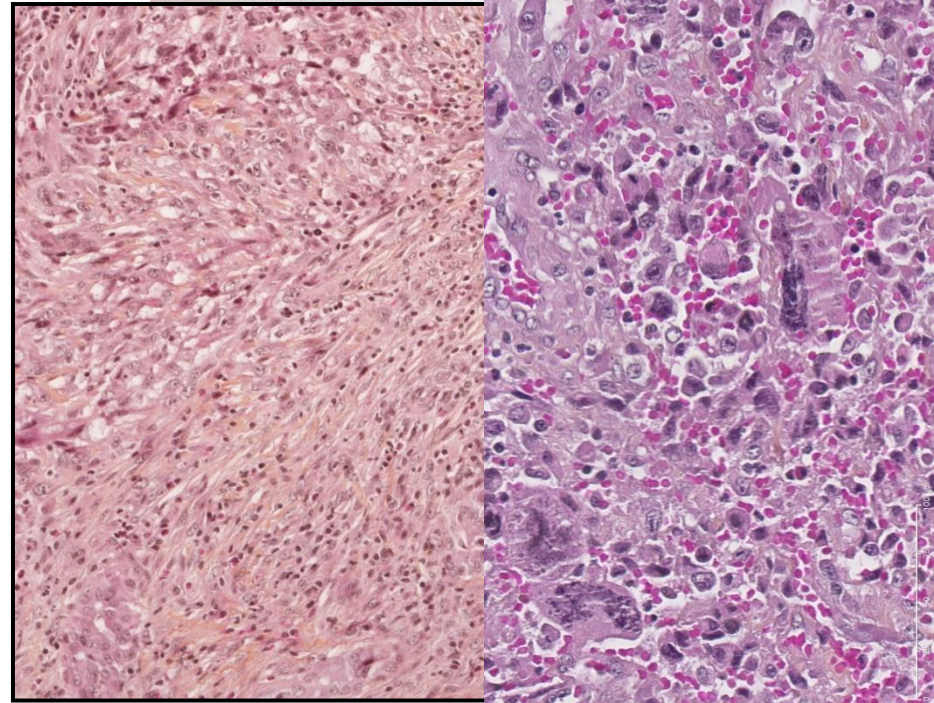
Carcinome peu différencié
- pur
- avec contingent CP ou CV

Carcinomes indifférenciés de la thyroïde (anaplasique)

- Sujets âgés (> 60 ans en général)
 - Masse tumorale de croissance rapide, invasion loco-régionale, compression, +/- métastases
- < 5% des cancers de la thyroïde
- Très mauvais pronostic :
 - survie médiane < 6 mois ; >90% décès

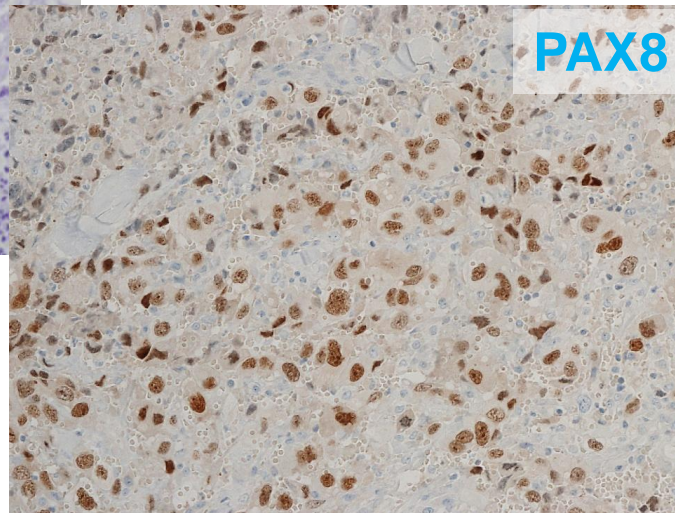
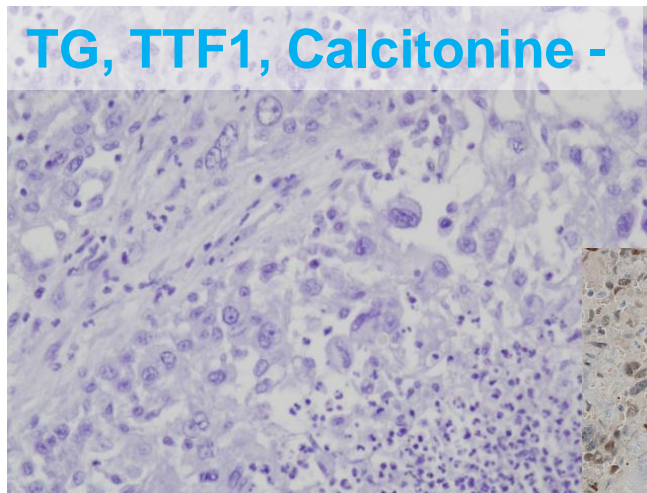
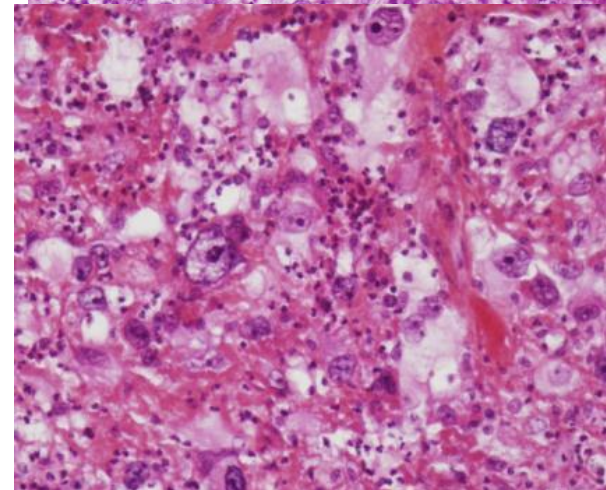
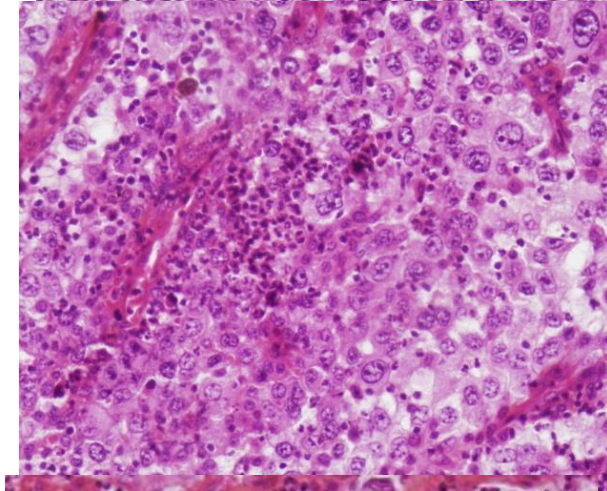
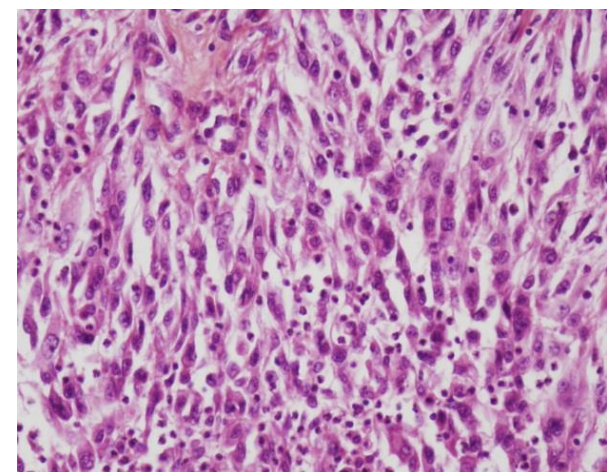


- **Définition :**
 - **Absence de différenciation**, morphologique et immunohistochimique
 - « une tumeur TG+ ou TTF1+ n'est pas un carcinome indifférencié »
 - Mais association possible avec un contingent mieux différencié
 - Caractères communs:
Mitoses ++, nécrose ++, invasion ++ (thyroïde, tissus voisins)



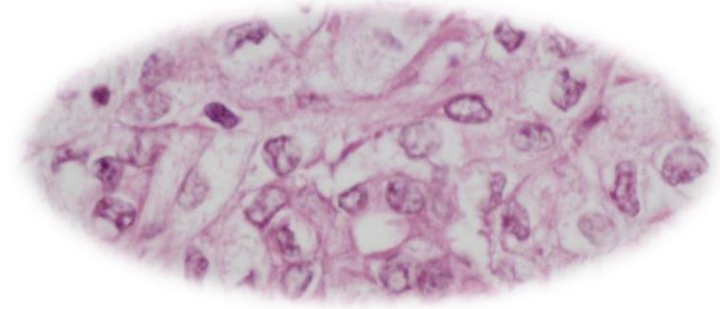
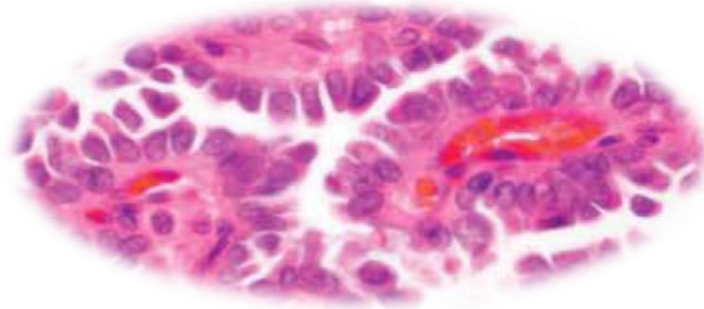
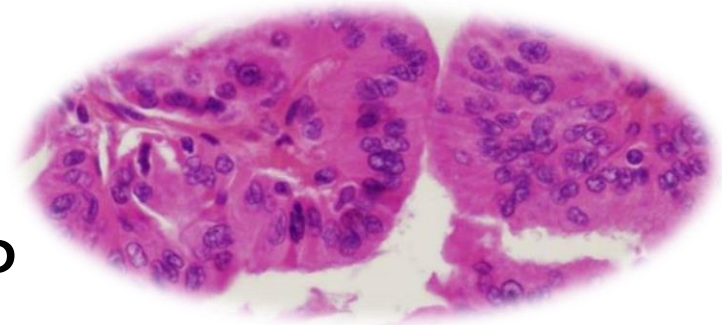
Carcinome indifférencié de la thyroïde

- 3 variantes classiques, parfois intriquées
 - épithélioïde / fusiforme / à cellules géantes
- **tumeur primitive** thyroïdienne ?
 - Présentation clinique
 - Traquer un **contingent mieux différencié**
 - IHC : expression de **PAX8 (75%)**

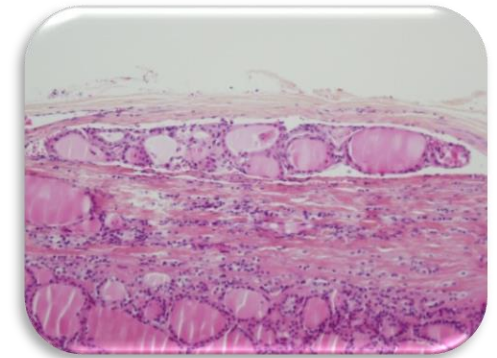
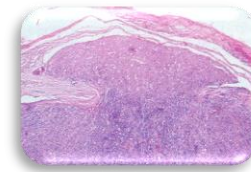


Messages clés

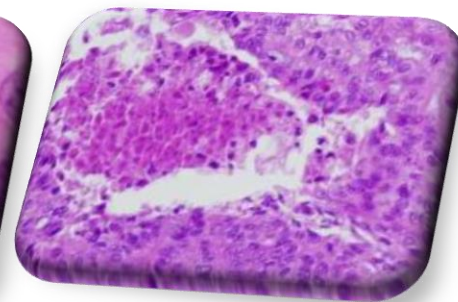
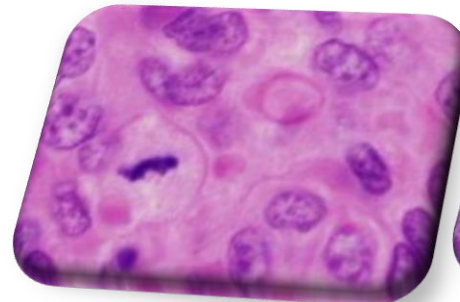
- variantes agressives de CP



- Angioinvasion / franchissement caps



- Critères de Turin





Merci de votre attention

