

HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE

TITRE : Thyroïde : actualités et problèmes pratiques

DATE : Jeudi 23 novembre, 8h30 – 10h30

Serge GUYÉTANT,
Hôpital Trousseau - CHRU de Tours,
serge.guyetant@univ-tours.fr

Myriam DECAUSSIN-PETRUCCI,
Centre Hospitalier Lyon Sud - HCL - Université Lyon I
myriam.decaussin-petrucci@chu-lyon.fr

Geneviève BELLEANNÉE
Hôpital du Haut Lévêque - CHU de Bordeaux
genevieve.belleannee@chu-bordeaux.fr

OBJECTIFS :

La nouvelle classification OMS des tumeurs endocrines vient récemment de rebattre les cartes et la nomenclature des tumeurs de la thyroïde. Cet histoséminaire fera le point sur cette actualité et sur les principaux changements à connaître. Mais puisque toutes les difficultés ne se résument pas à la nouveauté des classifications, il fera aussi une place importante aux « vieux démons » de la pathologie thyroïdienne, toujours présents : les papilles et les noyaux, la capsule et l'invasion, les tumeurs agressives et leur identification.

SOMMAIRE

Cas n°1 – **INTERVENANT** : Serge GUYÉTANT

Cas n°2 – **INTERVENANT** : Serge GUYÉTANT

Cas n°3 – **INTERVENANT** : Geneviève BELLEANNÉE

Cas n°4 – **INTERVENANT** : Geneviève BELLEANNÉE

Cas n°5 – **INTERVENANT** : Myriam DECAUSSIN-PETRUCCI

Cas n°6 – **INTERVENANT** : Myriam DECAUSSIN-PETRUCCI

Cas n°1. Adénome folliculaire d'architecture papillaire

Serge Guyétant (1).

Renseignements cliniques

Homme de 42 ans. Apparition en 2021 d'une maladie de Basedow sur un goitre multinodulaire préexistant. Volumineux nodule lobaire droit de 6 cm (cytoponction en 2018 : Bethesda II). Thyroïdectomie totale. lame : nodule lobaire droit.

Diagnostic

Adénome folliculaire (ou vésiculaire) d'architecture papillaire (OMS 2022).

Description macroscopique

La pièce de thyroïdectomie totale pèse 75g. Dans le lobe droit, il existe un volumineux nodule de 6 x 4,5 cm, encapsulé, hétérogène, brun rougeâtre, souple. Le reste de la thyroïde contient de petits nodules colloïdes mesurant jusqu'à 1cm.

Description histologique

La lame transmise intéresse un volumineux nodule thyroïdien qui est limité par une capsule fibreuse fine. Au faible grossissement, le nodule apparaît partiellement kystique et au sein des secteurs kystiques, se projettent d'innombrables structures papillaires ou pseudo-papillaires souvent orientées vers la zone centrale du nodule, ramifiées, arborescentes et harmonieuses. Ces papilles se projettent également vers le centre de macrovésicules. Leur axe est souvent fin et parfois parcouru par des vaisseaux capillaires, ailleurs plus dilaté et œdémateux, contenant parfois de petites vésicules. Les cellules tumorales sont cubiques, comportant souvent à leur pôle apical des clarifications ou de véritables vacuoles de résorption empiétant sur la colloïde. Les noyaux sont arrondis ou ovoïdes avec de fréquents chevauchements nucléaires ; la chromatine est relativement fine et les contours nucléaires ne sont pas ou très peu irréguliers, sans rainure nucléaire, sans clarification chromatinienne et sans inclusion cytoplasmique intranucléaire. Il n'y a donc pas ici d'argument morphologique suffisant pour retenir la présence d'anomalies nucléaires de type papillaire. Il n'y a pas de nécrose ou d'activité mitotique. Dans les limites de la lame transmise, il n'y a aucun signe d'invasion (absence de franchissement capsulaire, absence d'invasion vasculaire).

Le tissu thyroïdien non tumoral visible en périphérie du nodule est trop peu représenté sur cette lame pour permettre de confirmer le diagnostic de maladie de Basedow (diagnostic plus évident sur les lames provenant du lobe controlatéral).

Commentaires

Cette observation a pour objectifs de rappeler que la présence de papilles ne fait pas le diagnostic de carcinome papillaire de la thyroïde et qu'il existe d'authentiques lésions folliculaires bénignes d'architecture papillaire, ainsi qu'un certain nombre de tumeurs non folliculaires d'architecture papillaire.

Dans la nouvelle version de la classification OMS des tumeurs de la thyroïde, disponible en ligne depuis 2022 (1,2), une place particulière est faite au sein des adénomes pour **l'adénome folliculaire d'architecture papillaire** : il s'agit d'une tumeur vésiculaire non invasive (encapsulée ou très bien limitée) d'architecture papillaire, sans caractéristique nucléaire de type papillaire, souvent associée à un hyperfonctionnement et peut-être plus souvent rencontrées chez les sujets jeunes.

« **Vraies et fausses papilles** » : critères distinctifs.

En 2023, le « gold standard » du diagnostic de carcinome papillaire reste la présence d'anomalies nucléaires de type papillaire (voir cas n°2 ci-après) et non la présence d'une architecture papillaire, même si celle-ci est souvent une aide précieuse qui permet d'évoquer le diagnostic de carcinome papillaire dès le faible grandissement. La présence de cette architecture papillaire reste néanmoins une source de confusion, en particulier dans le cas d'une tumeur encapsulée et sans signe d'invasion et pose le problème du diagnostic différentiel entre un adénome folliculaire d'architecture papillaire et un carcinome papillaire de sous-type classique, encapsulé (s'il existe des signes d'invasion, le diagnostic d'adénome est évidemment exclu).

Outre les caractéristiques nucléaires, l'aspect des papilles elles-mêmes n'est pas tout à fait le même entre un carcinome papillaire et un adénome folliculaire d'architecture papillaire, ce qui a conduit à proposer des éléments distinctifs entre les « vraies » papilles (qui seraient rencontrées dans les carcinomes papillaires) et un certain nombre de « fausses » papilles, dites aussi pseudo-papilles. Même si la distinction n'est pas toujours aussi évidente qu'on le souhaiterait, il existe effectivement un faisceau d'arguments en faveur d'une tumeur vésiculaire bénigne d'architecture papillaire : aspect harmonieux de la prolifération papillaire (par opposition à une architecture désordonnée) ; orientation préférentielle des papilles vers le centre du nodule et/ou vers le centre de larges espaces macrovésiculaires kystiques (orientation centripète) ; axe des papilles souvent œdémateux et élargi, pouvant contenir des vésicules (par opposition à un axe fibro-vasculaire plus dense) ; absence de calcosphérite.

Les **caractéristiques cytologiques et nucléaires** des cellules qui bordent les papilles restent un élément essentiel du diagnostic différentiel : les noyaux de l'adénome folliculaire d'architecture papillaire sont arrondis ou ovoïdes, peu anguleux, sans rainure ou incisure, à la chromatine relativement fine et il n'y a pas d'inclusion cytoplasmique intranucléaire. Il faut prendre garde aux chevauchements nucléaires, qui sont relativement courants dans les lésions bénignes d'architecture papillaire et n'ont donc pas, dans cette situation, de valeur diagnostique en faveur du carcinome papillaire. Il n'est pas non plus exceptionnel d'identifier une discrète activité mitotique dans ce type d'adénome, notamment chez l'enfant ou le sujet jeune.

Utilité des techniques complémentaires ?

Ces deux séries de critères morphologiques (architecture des papilles et caractéristiques nucléaires) permettent le plus souvent de distinguer aisément le carcinome papillaire encapsulé de l'adénome folliculaire d'architecture papillaire. En règle générale, il n'est donc pas nécessaire de recourir à des techniques complémentaires, qui seront parfois source de confusion. De longue date, quelques **marqueurs immunohistochimiques** ont été proposés pour distinguer adénomes et carcinomes thyroïdiens (3) (notamment carcinomes papillaires). C'est ainsi qu'il est classique d'identifier plus fréquemment une expression de la cytokératine 19 (CK19) et de HBME-1 dans les seconds. Néanmoins, ce marquage se révèle surtout efficace dans les cas qui ne posent pas de difficultés diagnostiques et donne souvent des résultats beaucoup plus hétérogènes et difficiles à interpréter dans les cas véritablement douteux. L'immunohistochimie est donc de moins en moins utilisée par les pathologistes dans cette situation. En revanche, des progrès importants ont été réalisés au cours des dernières années sur la caractérisation des **anomalies moléculaires** rencontrées dans les adénomes folliculaires d'architecture papillaire, anomalies qui traduisent le caractère bien souvent hyperfonctionnel de ces nodules et sont distinctes de celles observées dans les adénomes folliculaires habituels :

- L'adénome d'architecture papillaire n'est pas associé, contrairement aux adénomes classiques, à des mutations de l'un des gènes RAS mais souvent à une mutation activatrice du gène du récepteur de la TSH (75% des cas) ou plus rarement de petites protéines G (mutations de GNAS) ou encore de EZH1(3). Ces mutations s'accompagnent logiquement d'une activation de la cascade de signalisation impliquant l'AMP cyclique, expliquant la prolifération cellulaire mais aussi le fréquent caractère hyperfonctionnel de la tumeur.
- De même, on ne retrouve pas dans l'adénome d'architecture papillaire les anomalies de

BRAF ou assimilées (BRAF-like) habituellement rencontrées dans le sous-type classique du carcinome papillaire (4,5). Dans notre expérience, il reste toutefois exceptionnel de devoir recourir à la recherche de ces mutations activatrices pour étayer un diagnostic d'adénome par rapport à celui de carcinome.

Tumeurs non folliculaires d'architecture papillaire

L'architecture papillaire d'une tumeur de la thyroïde n'est pas synonyme de son origine folliculaire (6). Il faut constamment garder ce piège à l'esprit, afin de penser à exclure la possibilité d'une tumeur non folliculaire d'architecture papillaire, au premier rang desquelles le carcinome médullaire d'architecture papillaire (ou, moins souvent, une métastase). Dès lors que les caractéristiques morphologiques en faveur d'une tumeur folliculaire ne sont pas évidentes il ne faudra donc pas hésiter à appliquer un anticorps anti-thyroglobuline sur la tumeur, de façon à régler la question. Comme on vient de le dire, la tumeur la plus trompeuse en la matière est certainement le carcinome médullaire de la thyroïde, qui peut adopter beaucoup d'aspects cytologiques et/ou architecturaux et notamment contenir des structures papillaires ou pseudo-papillaires (6). Les tumeurs authentiquement folliculaires d'architecture papillaire sont des tumeurs bien différenciées qui expriment pratiquement toujours la thyroglobuline de façon franche et diffuse. Cette dernière sera bien entendu négative dans les autres diagnostics différentiels, qui seront alors aisément confirmés par un complément d'immunomarquage (p. ex. expression de calcitonine et/ou de chromogranine A dans le carcinome médullaire). Enfin, il est important de se souvenir que le carcinome médullaire exprime habituellement TTF1, qui n'est donc pas un bon anticorps à utiliser pour ce diagnostic différentiel.

Cas particulier des tumeurs oncocytaires d'architecture papillaire

L'adoption d'une architecture papillaire ou pseudo-papillaire par une tumeur thyroïdienne oncocytaire est courante et conduit assez souvent à des difficultés diagnostiques, voire à des erreurs. On peut tout d'abord rappeler que les tumeurs oncocytaires cumulent 2 difficultés, puisqu'outre leur architecture parfois papillaire, on oublie trop souvent qu'elles ne sont pas nécessairement de souche folliculaire. Comme on le rappelait ci-dessus, il importe donc tout d'abord, devant toute tumeur oncocytaire dont la nature folliculaire n'est pas évidente, de confirmer cette dernière (avec les deux mêmes anticorps que proposés ci-dessus : thyroglobuline et chromogranine A). Cette première difficulté ayant été résolue, il reste la principale, qui serait de faire de cette architecture papillaire ou pseudopapillaire un élément

suffisant pour porter un diagnostic de carcinome papillaire à cellules oncocytaires, qui est en fait une tumeur rare, voire exceptionnelle.

Par définition (1), les tumeurs oncocytaires de souche folliculaire sont faites de cellules oncocytaires (plus de 75 %). Ces oncocytes sont de grandes cellules polyédriques au cytoplasme éosinophile et granuleux. Leur noyau est souvent ovoïde, modérément augmenté de volume, à la chromatine de densité moyenne et est souvent pourvu d'un nucléole central proéminent. Des noyaux dystrophiques plus ou moins nombreux sont assez fréquents. Cet ensemble de caractéristiques nucléaires est clairement différent des anomalies nucléaires de type papillaire : les noyaux ne sont pas clarifiés, ne contiennent pas d'inclusion cytoplasmique intranucléaire et sont rarement irréguliers, anguleux ou rainurés. Ce n'est que lorsque les caractéristiques nucléaires sont typiquement papillaires que l'on pourra envisager le diagnostic d'un exceptionnel carcinome papillaire à cellules oncocytaires (parfois de type Warthin-like), en ayant pris soin d'exclure au préalable un carcinome papillaire à cellules hautes, plus fréquent et dont le pronostic plus agressif mérite qu'il soit bien identifié. Ce dernier présente également de grandes cellules au cytoplasme souvent éosinophile ; toutefois, ces cellules sont hautes (par définition trois fois plus hautes que larges), ont des caractéristiques nucléaires souvent typiques de carcinome papillaire, avec de fréquentes inclusions cytoplasmiques intranucléaires et le cytoplasme éosinophile est plus laqué que granuleux. Enfin, cette tumeur est le plus souvent associée à la présence d'une mutation de *BRAF* (V600E).

Points importants à retenir, conclusion.

Toutes les tumeurs thyroïdiennes d'architecture papillaire ne sont pas des carcinomes papillaires. Il faut aussi pour cela que les cellules tumorales aient aussi des caractéristiques nucléaires de type papillaire.

Parmi les tumeurs d'origine folliculaire, La classification OMS 2022 individualise maintenant l'adénome vésiculaire d'architecture papillaire, qui représente donc l'un des diagnostics différentiels principaux du carcinome papillaire de sous-type classique, encapsulé. L'adénome folliculaire d'architecture papillaire est une tumeur vésiculaire souvent associée à un hyperfonctionnement, non invasive (encapsulée ou très bien limitée), caractérisée par une architecture papillaire harmonieuse, avec des papilles centripètes (orientées vers le centre de vésicules dilatées ou de kystes) et sans caractéristique nucléaire de type papillaire.

Il faut également se souvenir que les tumeurs folliculaires oncocytaires et certaines tumeurs non folliculaires (carcinome médullaire de la thyroïde, métastases) peuvent aussi être d'architecture papillaire et y penser systématiquement dès lors que l'origine folliculaire n'est pas évidente et/ou que la cytologie est oncocytaire.

Il pourra paraître gênant, y compris pour nos correspondants cliniciens, d'adosser le terme « papillaire » à celui d'adénome, puisque la notion de papille garde pour certains une forte connotation maligne en pathologie thyroïdienne. Pour cette raison, comme le propose la nouvelle classification OMS, on peut éventuellement conserver dans nos conclusions le terme d'adénome vésiculaire, en laissant entre parenthèses la notion de l'architecture papillaire de la lésion.

Références

1. **BlueBooksOnline [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>**
2. **Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* mars 2022;33(1):27-63.**
3. **Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn Pathol.* 26 janv 2010;5:9.**
4. **Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol.* 1 sept 2010;23(9):1191-200.**
5. **Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell.* 23 oct 2014;159(3):676-90.**
6. **Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simões M. Pitfalls in Challenging Thyroid Tumors: Emphasis on Differential Diagnosis and Ancillary Biomarkers. *Endocr Pathol.* 1 sept 2020;31(3):197-217.**

Cas n°2. Carcinome papillaire de la thyroïde de sous type folliculaire, encapsulé, invasif.

Serge Guyétant (1).

Renseignements cliniques

Homme de 63 ans. Nodule thyroïdien de 1,2 cm découvert à l'échographie au cours du bilan d'une hypercalcémie (en rapport avec un adénome parathyroïdien). Lobectomie droite et parathyroïdectomie. Pas de cytoponction pré-opératoire.

Lame proposée : nodule thyroïdien lobaire gauche.

Diagnostic

Carcinome papillaire de la thyroïde d'architecture folliculaire, encapsulé, avec invasion minime (classification OMS 2022 (1)).

Description macroscopique

Lobe thyroïdien droit de 12g contenant un nodule unique de 12mm, bien limité, beige-jaunâtre, homogène. Glande parathyroïde au contact du lobe, de 1 cm (non soumise dans le cadre de l'histoséminaire).

Description histologique

La lame transmise intéresse un nodule thyroïdien encapsulé d'architecture folliculaire, associant des vésicules de taille petite ou moyenne et quelques grandes vésicules éparses. Il n'y a pas de zone de nécrose, pas d'architecture papillaire ou solide, pas de calcosphérite. Les cellules bordant les vésicules sont cubiques, de taille moyenne, pourvue de noyaux d'aspect un peu variable d'une zone à l'autre mais présentant fréquemment des caractéristiques nucléaires de type papillaire : noyaux augmentés de volume disposés de façon un peu anarchique au pourtour des vésicules, avec des chevauchements nucléaires ; ces noyaux sont souvent clarifiés et à contours irréguliers, anguleux (noyaux rectangulaires ou triangulaires, pointus, parfois en demi-lune) avec quelques rainures nucléaires (aspect en grain de café) ; on observe pas d'inclusion cytoplasmique intranucléaire. Il n'y a pas d'activité mitotique notable. Malgré la bonne limitation du nodule, l'examen minutieux de la capsule permet d'identifier au moins deux franchissements capsulaires, sans angio-invasion. Cet ensemble morphologique conduit au diagnostic de carcinome papillaire thyroïdien d'architecture folliculaire, encapsulé avec invasion minime.

Commentaires

Cette observation a pour objectif de faire le point sur la conduite diagnostique devant une tumeur thyroïdienne d'architecture folliculaire encapsulée, situation qui est probablement la plus courante en pathologie thyroïdienne.

Plusieurs points doivent systématiquement être évalués lors de l'examen microscopique d'une tumeur thyroïdienne d'architecture folliculaire, dont les deux principaux sont l'examen des caractéristiques nucléaires des cellules tumorales et la recherche de signes d'invasion.

Jusqu'en 2016 (date d'identification des « tumeurs folliculaires non invasives avec caractéristiques nucléaires de type papillaire (NIFTP) ») (2), on se concentrait tout d'abord sur l'examen des caractéristiques nucléaires, puisque celles-ci permettaient à elles seules de porter un diagnostic de malignité si elles étaient de type papillaire. Il restait ensuite à répondre à la question des éventuels signes d'invasion, question qui pouvait paraître secondaire pour le pathologiste dans le cas où des noyaux de type papillaire avaient été identifiés, puisqu'elle ne permettait finalement que de préciser le sous-type de carcinome papillaire d'architecture folliculaire devant lequel on se trouvait. C'était certainement méconnaître le poids respectif de ces deux questions, et le point de vue s'est progressivement modifié au cours des dernières années : la priorité va maintenant clairement à la recherche des signes d'invasion, puisque ce sont eux qui portent l'essentiel du pronostic des tumeurs d'architecture folliculaire encapsulées ; la question des caractéristiques nucléaires demeure indispensable pour classer précisément la tumeur mais est plutôt devenue un problème de pathologiste, sans grand impact pronostique ou thérapeutique. De plus, il faut se souvenir que ces deux questions principales (noyaux et invasion) ne sont pas suffisantes et que d'autres questions devront systématiquement être évoquées avant de conclure : la tumeur est-elle indiscutablement de souche folliculaire ? Existe-t-il des territoires d'architecture non folliculaire (papillaire, solide ou trabéculaire) et dans quelle proportion ? Est-on devant une variante cytologique particulière ? Existe-t-il des signes d'agressivité (activité mitotique, nécrose tumorale) ?

Les caractéristiques nucléaires de type papillaire

Depuis plus de 20 ans (deuxième édition de la classification OMS publiée en 2000), les pathologistes ont appris à porter le diagnostic de carcinome papillaire devant des caractéristiques nucléaires particulières et non plus seulement devant une architecture papillaire. Ces caractéristiques nucléaires ont été rappelées récemment à l'occasion de la proposition d'un score d'évaluation par Nikiforov (2), score qui classe ces anomalies

nucléaires en 3 groupes : 1/ taille et forme du noyau (noyaux augmentés de taille et ovoïdes, superposés et entassés) ; 2/irrégularités de la membrane nucléaire (contours irréguliers, incisures, pseudo-inclusions) ; 3/caractéristiques de la chromatine (clarification, aspect en « verre dépoli »). Ces caractéristiques nucléaires sont souvent typiques dans les carcinomes papillaires de forme classique mais sont parfois plus ténues et sujettes à discordances dans les tumeurs d'architecture folliculaire encapsulées. Dans ce cas particulier, il est utile de rappeler que les anomalies nucléaires ne sont souvent pas parfaitement diffuses dans le nodule mais plutôt « saupoudrées » dans celui-ci, avec une alternance entre des secteurs où elles sont absentes ou discrètes et d'autres où elles sont plus caractéristiques. De même, ces anomalies nucléaires sont souvent plus modestes (score 2 plutôt que score 3 de Nikiforov).

Les signes d'invasion et leurs conséquences en termes de classification.

Même en excluant les nodules colloïdes des goitres hyperplasiques et multinodulaires (situation maintenant dénommée « maladie nodulaire de la thyroïde » selon la dernière classification OMS (1)), plus de 80 % des nodules thyroïdiens opérés sont des tumeurs thyroïdiennes bien différenciées, d'architecture folliculaire. Dans la très grande majorité des cas, la tumeur est encapsulée et le pathologiste va devoir examiner (et donc prélever) cette capsule en totalité pour rechercher les signes d'invasions dans de bonnes conditions. La prise en charge macroscopique de tout nodule thyroïdien (en dehors des nodules colloïdes) doit donc être minutieuse et stéréotypée : inclusion en totalité de la capsule sur des sections perpendiculaires à celle-ci (ce qui impose de modifier le plan de coupe lorsque l'on s'approche des extrémités du nodule, pour éviter tout prélèvement tangentiel) (3). Ces prélèvements permettront de rechercher les deux signes d'invasions classiques que sont le franchissement capsulaire et l'invasion vasculaire.

L'expérience acquise a permis de montrer que c'est surtout l'invasion vasculaire qui est associée à un pronostic péjoratif, puisque les tumeurs ne comportant qu'un ou plusieurs franchissements capsulaires (sans angio-invasion) sont habituellement d'évolution très favorable, non métastatique (4). Ceci a été pris en compte depuis la classification OMS 2017 pour les carcinomes folliculaires (5) puisque l'appellation « **avec invasion minimale** » est depuis 2017 réservée aux tumeurs comportant un ou plusieurs franchissement(s) capsulaire(s), sans aucune invasion vasculaire. Dès lors qu'il existe au moins une invasion vasculaire, la tumeur devient un carcinome folliculaire « **angio-invasif** ». Les survies sans récurrence de ces deux sous-types de carcinomes folliculaires sont respectivement de 97% et 81% (6). Plus

rarement, la tumeur est manifestement infiltrante, sans capsule ou seulement très partiellement encapsulée et la malignité ne fait d'emblée aucun doute : on se trouve alors devant un carcinome folliculaire qui sera dénommé « *avec invasion massive* » ou « *largement invasif* » (survie sans récurrence inférieure à 50%). Ces trois degrés d'invasion doivent maintenant être appliqués aux carcinomes papillaires d'architecture folliculaire, avec d'importantes conséquences en termes de pronostic mais aussi de classification, nous y reviendrons plus loin.

NB : Les critères précis d'invasion et les difficultés de leur évaluation ne sont pas abordés ici car ils seront détaillés à propos des observations n°3 et n°4 de cet histoséminaire.

Les tumeurs encapsulées d'architecture vésiculaire ne présentant aucun signe d'invasion sont bénignes ou de très faible potentiel d'agressivité : Il s'agit de l'adénome folliculaire et de la NIFTP.

Cette affirmation est l'une des conséquences majeures de l'identification du groupe des NIFTP et de leur reclassement dans le groupe des tumeurs de très faible potentiel d'agressivité. Elle souligne la place prédominante du critère « invasion » par rapport au critère « caractéristiques nucléaires ».

Nous ne reviendrons que très brièvement sur le diagnostic d'adénome folliculaire, qui a très peu évolué au fil des dernières années. Il s'agit d'une tumeur de souche folliculaire, qui est souvent d'architecture vésiculaire mais peut parfois être d'architecture trabéculaire ou solide et dont on décrit un certain nombre de variantes cytologiques (cellules claires, cellules fusiformes, cellules en bague à chaton...). Ces différentes variantes architecturales et cytologiques sont sans conséquence mais peuvent justifier de confirmer l'origine folliculaire de la tumeur grâce à un anticorps anti-thyroglobuline. Le diagnostic d'adénome folliculaire impose de respecter plusieurs critères d'exclusion : absence de signe d'invasion (après examen en totalité de la capsule) absence de caractéristique nucléaire de type papillaire ; absence de critère de carcinome haut grade ou de contingent peu différencié (ou indifférencié).

Depuis 2016, l'identification d'anomalies nucléaires de type papillaire au sein d'une tumeur d'architecture folliculaire encapsulée et ne présentant aucun signe d'invasion ne permet plus de porter un diagnostic de carcinome (« carcinome papillaire de variante folliculaire, encapsulé ») et celui-ci a laissé la place au diagnostic de « NIFTP (tumeur folliculaire non invasive avec caractéristiques nucléaires de type papillaire/ *non invasive follicular neoplasm*

with papillary nuclear features ». Ce changement a permis une réelle désescalade thérapeutique pour les patients concernés, puisque cette tumeur qui était auparavant prise en charge comme un carcinome papillaire a été reclassée au sein du groupe des « tumeurs de très faible potentiel de malignité » dès l'année suivante dans la classification OMS de 2017 (5) et est même considérée comme pratiquement bénigne par les cliniciens : selon les dernières recommandations françaises publiées fin 2022 (7), la NIFTP ne justifie qu'un suivi médical minime (contrôle échographique 6 à 12 mois après la chirurgie). Il est vrai que toutes les études menées depuis 2016 sont venues confirmer l'extrême indolence de la NIFTP : une revue colligeant près de 1500 patients (8) n'a identifié aucun décès lié à la tumeur et un seul patient présentant une métastase viscérale (pulmonaire). Le point principal du diagnostic de NIFTP est certainement l'absence de tout signe d'invasion, qui impose un échantillonnage minutieux et complet de la capsule du nodule. Il faut également bien connaître tous les critères d'exclusion : architecture papillaire, calcosphérites, architecture solide/trabéculaire/insulaire >30%, mitoses, nécrose. C'est au prix du respect strict de ces critères que le pronostic est quasiment toujours bénin.

Dans la nouvelle classification OMS (2022), le diagnostic de carcinome papillaire d'architecture folliculaire recouvre maintenant 2 entités très différentes selon que la tumeur est encapsulée (avec invasion) ou largement invasive.

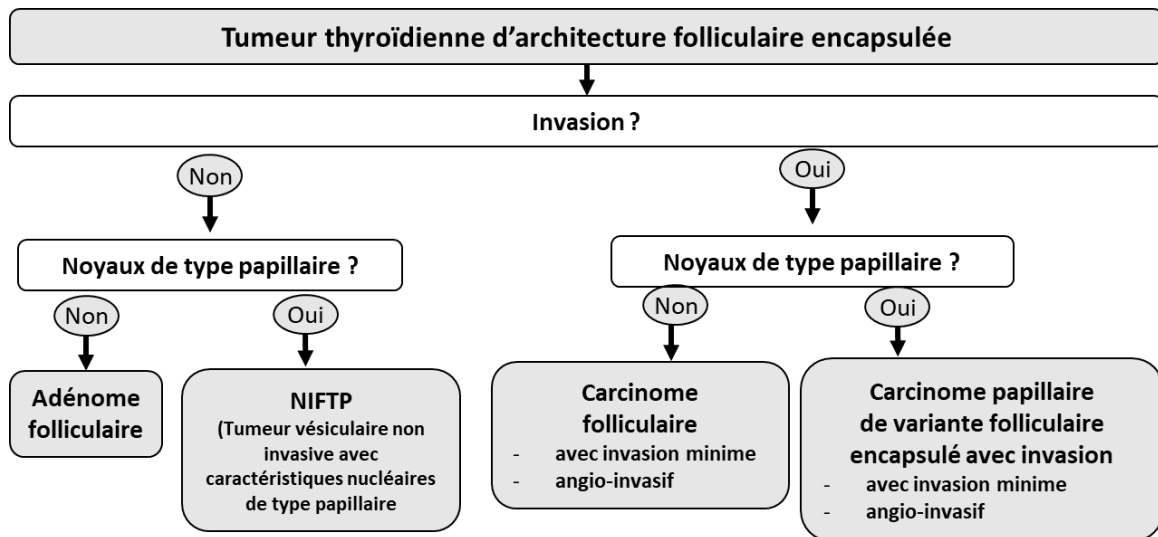
C'est l'une des modifications importantes de la nouvelle classification OMS (1), qui se traduit par la sortie du carcinome papillaire thyroïdien de variante folliculaire encapsulé avec invasion (CPTVFEI, dénommé par les anglo-saxons selon l'acronyme EIFVPTC « *encapsulated invasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma* ») du groupe des carcinomes papillaires, dont il constituait auparavant un simple sous-type. Cette tumeur est maintenant classée comme une entité bien distincte des carcinomes papillaires (même si elle conserve, au moins jusqu'à la prochaine édition de cette classification OMS, le nom de carcinome papillaire).

Comment en est-on arrivé là ? Ceci repose tout d'abord sur notre meilleure connaissance des principaux drivers oncogéniques à l'origine des carcinomes thyroïdiens. Ainsi, on distingue maintenant schématiquement deux groupes principaux de carcinomes bien différenciés : les tumeurs de type BRAF et les tumeurs de type RAS (9,10), groupes qui ne se superposent pas parfaitement avec la séparation morphologique que l'on connaissait entre les carcinomes papillaires et les carcinomes vésiculaires, largement basée sur les caractéristiques nucléaires. Comme on le sait depuis longtemps, les mutations des gènes RAS (ou touchant des voies

oncogéniques proches, dites « RAS-like ») sont très souvent retrouvées dans les adénomes vésiculaires et les carcinomes vésiculaires, mais les données plus récentes ont permis de constater qu'elles étaient également retrouvées dans deux autres types de tumeurs, également caractérisées par une architecture vésiculaire : les carcinomes papillaires de variante vésiculaire encapsulés avec invasion (CPTVFEI) et les NIFTP (11). À l'inverse, les anomalies moléculaires de BRAF et apparentées (« BRAF-like », incluant notamment les réarrangements RET::PTC) sont essentiellement rencontrées dans des tumeurs d'architecture souvent non folliculaire (papillaire, trabéculo-solide), infiltrantes et présentant des anomalies nucléaires plus évidentes. La prise en compte de cette classification moléculaire se justifie aussi parce que les deux groupes ainsi définis (BRAF-like et KRAS-like) s'associent non seulement à la morphologie mais aussi à des comportements biologiques et évolutifs particuliers. En effet, le CPTVFEI est une tumeur peu agressive, qui va s'accompagner d'une extension localisée dans le tissu thyroïdien péri-tumoral (franchissement capsulaire) et/ou assez rarement d'une invasion vasculaire, alors sanguine (et non lymphatique) et qui ne s'accompagne habituellement pas de métastases ganglionnaires. Elle est donc bien différente du carcinome papillaire de sous-type folliculaire largement invasif : ce dernier présente souvent des caractéristiques nucléaires papillaires beaucoup plus franches (score 3 de Nikiforov), comporte souvent un stroma fibreux et parfois des calcosphérites, peut s'accompagner de métastases ganglionnaires et viscérales et il partage habituellement les anomalies moléculaires de type BRAF rencontrées dans les autres carcinomes papillaires. Pour ces raisons, le CPTVFEI sort donc maintenant du groupe des carcinomes papillaires, tandis que le carcinome papillaire de sous-type vésiculaire largement invasif (nettement plus rare) reste classé parmi les sous-types de carcinomes papillaires.

Points importants à retenir, conclusion.

Le diagnostic d'une tumeur d'architecture folliculaire encapsulée est un problème très courant en pathologie thyroïdienne. Il repose sur deux éléments principaux qui vont devoir être évalués systématiquement : les **caractéristiques nucléaires** de la tumeur et la recherche de **signes d'invasion**. Ce dernier point impose une inclusion en totalité de la capsule du nodule et son examen minutieux, puisque c'est sur lui que repose l'essentiel du pronostic de la tumeur. L'algorithme présenté ci-dessous résume la conduite diagnostique :



Ces deux éléments principaux (invasion et caractéristiques nucléaires) ne dispensent pas de rechercher systématiquement des signes d'agressivité (nécrose tumorale, mitoses, contingent peu différencié) ou une variante cytologique particulière (carcinome papillaire à cellules hautes, tumeur oncocytaire...) qui conduiraient à sortir de cet algorithme basique.

Enfin, il faut se souvenir que parmi les tumeurs d'architecture folliculaire présentant des caractéristiques nucléaires de type papillaire, seul le carcinome papillaire d'architecture folliculaire largement invasif reste un sous-type de carcinome papillaire selon la classification OMS 2022. Les deux autres tumeurs, encapsulées (NIFTP et CPTVFEI) sont maintenant sorties du cadre des carcinomes papillaires compte tenu de leurs bases moléculaires, de leur comportement biologique et de leur pronostic.

Références

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Disponible à : <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>
2. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 1 août 2016;2(8):1023-9.
3. Oh HS, Kim SJ, Song E, Lee YM, Sung TY, Kim WG, et al. Modified Transverse-Vertical Gross Examination: a Better Method for the Detection of Definite Capsular Invasion in Encapsulated Follicular-Patterned Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* juin 2019;30(2):106-12.
4. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery.* déc 1992;112(6):1130-6; discussion 1136-1138.

5. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2017. (World health organization classification of tumours).
6. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. févr 2011;37(2):181-5.
7. Borson-Chazot F, Buffet C, Decaussin-Petrucci M, Cao CD, Druil D, Leboulleux S, et al. SFE-AFCE-SFMN 2022 consensus on the management of thyroid nodules: Synthesis and algorithms. *Ann Endocrinol*. déc 2022;83(6):440-53.
8. Rosario PW, Mourão GF. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a review for clinicians. *Endocr Relat Cancer*. 1 mai 2019;26(5):R259-66.
9. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin JA, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Mod Pathol*. 1 sept 2010;23(9):1191-200.
10. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 23 oct 2014;159(3):676-90.
11. Tallini G, Tuttle RM, Ghossein RA. The History of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2017;102(1):15-22.

Cas n°3

Geneviève Belleannée, Hôpital du Haut Lévêque - CHU de Bordeaux

Renseignements cliniques

Femme, 37 ans. Thyroïdectomie totale pour thyroïde multinodulaire.

Diagnostic

Nodule vésiculaire bénin (pseudo-invasion capsulaire)

Description

Dans un contexte de thyroïde multinodulaire bénigne (qu'on peut maintenant appeler « maladie nodulaire de la thyroïde » selon la dernière classification OMS) (1) existe un nodule d'environ 2 cm. Il est constitué de vésicules souvent de grande taille qui sont bordées par des cellules sans aucune anomalie nucléaire. Ce nodule est limité par une capsule d'épaisseur variable avec une seule interruption à travers laquelle le contenu du nodule passe, faisant discuter une effraction capsulaire tumorale versus une pseudo invasion. Pas d'autre lésion vasculaire ou capsulaire.

Cette interruption capsulaire n'est pas une interruption de nature tumorale avec un passage « actif » des vésicules à travers la capsule (ce n'est pas une infiltration capsulaire) mais c'est une interruption de nature traumatique, probablement peropératoire, avec une issue « passive » des vésicules à travers la capsule. En effet, cette lésion capsulaire est située à la surface de la thyroïde et le contenu nodulaire, même s'il traverse la capsule, n'infiltré pas les tissus thyroïdiens ou périthyroïdiens alentour mais se déverse dans le vide.

Commentaires et points importants à retenir

Voir discussion commune des cas 3 et 4

Cas n°4

Geneviève Belleannée, Hôpital du Haut Lévêque - CHU de Bordeaux

Renseignements cliniques

Femme, 26 ans. Lobectomie droite pour nodule de 5,6 cm TIRADS4. Inclusion en totalité en 35 blocs.

Diagnostic

Carcinome vésiculaire encapsulé angio-invasif (avec invasion vasculaire extensive)

Description

Il s'agit d'une tumeur d'architecture microvésiculaire et trabéculaire très dense, limitée par une fine capsule parcourue par de nombreux vaisseaux. Sur la lame soumise, existe un gros vaisseau sanguin situé juste à l'extérieur de la capsule et contenant un massif tumoral non endothélialisé associé à un thrombus de fibrine : il s'agit d'un embolie néoplasique.

Ailleurs ont été identifiées au moins 8 autres invasions vasculaires caractéristiques. La plupart de ces embolies sont des massifs tumoraux nettement soulignés par un endothélium. Certains traversent la partie profonde de la capsule et « tombent » dans des lumières veineuses.

Les noyaux sont, par endroits, un peu gros, clairs et rainurés, faisant discuter des noyaux de type papillaire. Le diagnostic de carcinome papillaire encapsulé avec angio-invasion serait donc aussi acceptable. De toutes façons, devant un carcinome encapsulé avec angio-invasion, il n'est pas très important de trancher entre papillaire et folliculaire puisque le pronostic, l'évolution et la prise en charge sont sensiblement comparables pour ces 2 entités. On accepte également le diagnostic de « carcinome de souche vésiculaire bien différencié encapsulé avec angio-invasion » dans les cas où il n'est pas possible de trancher.

Commentaires (cas 3 et 4)

1- Définition des tumeurs d'architecture folliculaires (tableau 1)

La très grande majorité des tumeurs thyroïdiennes sont d'origine folliculaire. Parmi elles, les tumeurs bien limitées (ou encapsulées, termes considérés comme synonymes dans ce contexte) sont, de loin, les tumeurs les plus fréquentes et plus de 90% d'entre elles sont bénignes (nodules ou adénomes). Les autres sont des **tumeurs de potentiel incertain ou des carcinomes dont le diagnostic précis repose essentiellement sur l'identification d'une**

infiltration capsulaire ou vasculaire (tableau 1). Il est donc crucial de savoir identifier une infiltration capsulaire et surtout vasculaire puisqu'il s'agit maintenant du principal critère de malignité pour une grande partie des tumeurs d'architecture folliculaire.

Il existe trois grandes catégories de carcinome folliculaire (CF), chacune associée à un pronostic très différent (1) :

- **CF largement infiltrant / avec infiltration massive** : tumeur avec infiltration étendue du tissu thyroïdien adjacent ou au-delà, avec des taux de récurrence et de mortalité qui se rapprochent de ceux des carcinomes peu différenciés

- **CF encapsulé angio-invasif** : tumeur encapsulée avec invasion vasculaire (peu importe s'il existe ou non une infiltration capsulaire), véritable carcinome avec des taux de mortalité ou de récurrence significatifs. Le risque de récurrence d'un CF encapsulé avec angio-invasion peut atteindre 50%. C'est pourquoi le terme « invasion minimale » n'est plus accepté pour décrire ces tumeurs relativement agressives. Le pronostic semble corrélé à l'importance de l'extension vasculaire. Il faut donc estimer le nombre d'angio-invasions. S'il y a moins de 4 embolies, on parlera d'invasion vasculaire limitée sinon d'invasion vasculaire extensive. Quel que soit le nombre d'embolies, une thyroïdectomie totale est recommandée complétée par une IRA-thérapie.

- **CF encapsulé avec infiltration minimale** : tumeur encapsulée avec invasion capsulaire seule, tumeur extrêmement indolente avec des taux de guérison de 95-100%. Une lobectomie est suffisante.

- **tumeur folliculaire de potentiel malin incertain** : ce diagnostic est retenu si après examen suffisant (analyse extensive de la capsule, recoupes), il n'existe que des signes douteux d'invasion. Son utilisation doit être réservée aux seules tumeurs correctement échantillonnées avec un réel doute quant à l'existence de signes d'invasion. Ce diagnostic d'exclusion ne doit pas être utilisé comme une excuse à une analyse insuffisante... Il s'agit d'éviter de sur-traiter ces tumeurs de très bas grade et de pouvoir les surveiller. Ces lésions, ont un pronostic excellent après résection. Il est évident que ce diagnostic ne devrait jamais être utilisé, par exemple, à la place d'un échantillonnage capsulaire correct.

Dans la dernière classification de l'OMS (1), de façon très parallèle aux tumeurs folliculaires, les carcinomes papillaires d'architecture folliculaire (CP-F) sont subdivisés, en fonction de leur degré d'infiltration en :

- **CP-F largement infiltrant / avec infiltration massive** si la tumeur est mal limitée
- **CP-F encapsulé et infiltrant**, avec 2 sous-catégories :
 - **avec angio-invasion**
 - **avec infiltration minime** (seulement infiltration capsulaire)
- **tumeur de potentiel incertain** si les noyaux sont de type papillaire et qu'il existe des doutes sur une infiltration capsulaire ou vasculaire
- **NIFTP** si les noyaux sont de type papillaire et qu'il n'y a pas d'infiltration capsulaire ou vasculaire.

Les CP-F encapsulés/bien limités sont des tumeurs très proches des tumeurs folliculaires encapsulées/bien limitées :

- sur le plan morphologique puisque leur diagnostic de malignité repose sur le degré d'infiltration,
- mais sur le plan évolutif (tumeurs angiophiles plutôt que lymphophiles, avec évolution métastatique viscérale plutôt que ganglionnaire)
- et sur le plan moléculaire (groupe des tumeurs RAS).

C'est pourquoi dans la nouvelle édition de l'OMS, les CP-F encapsulés avec infiltration ne sont plus un sous-type de CP mais sont décrits dans un paragraphe à part, entre les CF et les CP. Comme les CF encapsulés, ils se divisent en 2 catégories : les CP-F encapsulés avec angio-invasion et les CP-F encapsulés avec infiltration minime (invasion capsulaire seule) (1). Seuls les CP-F largement infiltrants restent considérés comme un sous-type de CP classiques puisqu'ils partagent des caractéristiques moléculaires (groupe des tumeurs Braf) et évolutives (tumeurs lymphophiles avec métastases ganglionnaires plutôt que viscérales) (cf. discussion détaillée avec le cas 2).

2- Définition des invasions

Dans les carcinomes d'architecture folliculaire, il existe donc 3 niveaux d'invasion qui définissent des catégories de carcinomes avec des pronostics très différents (1).

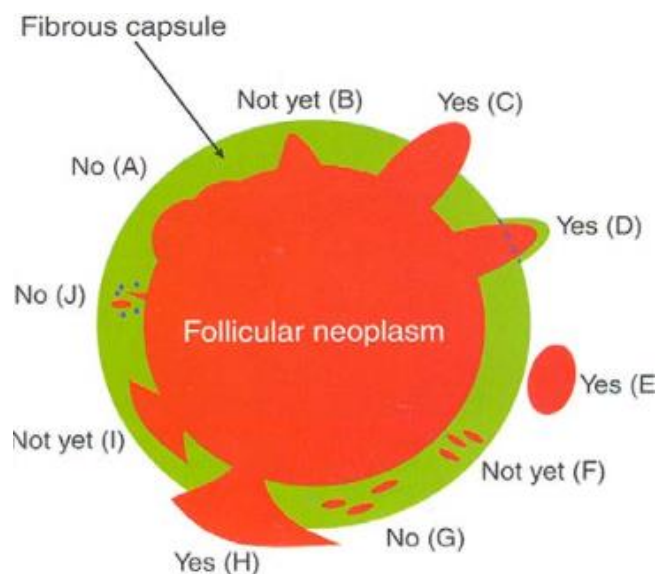
L'invasion massive du parenchyme thyroïdien est rare. Il s'agit d'une infiltration tumorale étendue des tissus thyroïdiens voire des tissus péricapsulaires. Au faible grossissement, l'aspect peut être celui d'un goître multinodulaire, mais les différents nodules, paraissent émerger du plus volumineux et présentent un aspect monotone entre eux. En cas de difficulté

diagnostique, il faut rechercher une angio-invasion, pratiquement toujours présente, mais celle-ci n'est ni suffisante ni nécessaire pour porter le diagnostic d'invasion massive. En pratique, le diagnostic d'invasion massive est un diagnostic macroscopique (ou « fenêtre » si la description macroscopique est imprécise).

Les invasions capsulaires et vasculaires sont à rechercher devant les tumeurs encapsulées. Les critères diagnostiques d'invasion vasculaire et d'infiltration capsulaire sont controversés et relativement peu reproductibles (2-5). Cependant, les définitions les plus utilisées restent celles proposées par Chan en 2007 (1, 6).

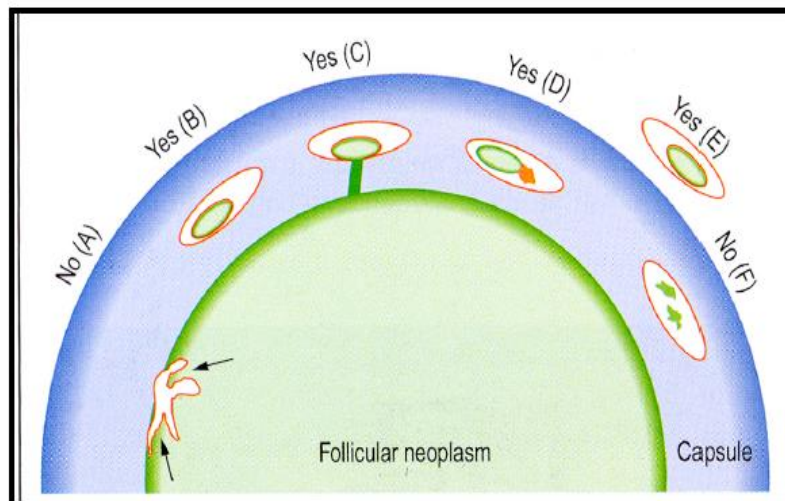
Une invasion capsulaire selon les critères de Chan est une effraction capsulaire complète (voir schéma). Ce peut être un nodule tumoral satellite (E) ou une transgression totale de la capsule (cela signifie que le bourgeon tumoral doit passer au-delà d'une ligne imaginaire tracée au niveau du contour externe de la capsule) (C), parfois revêtu d'une fine capsule (probablement néo-formée) (D) et parfois en forme de champignon ou bouton de chemise (H).

Une invasion capsulaire n'est pas une irrégularité de l'intérieur de la capsule (A), des follicules néoplasiques alignés parallèlement à la capsule (G) ou des follicules néoplasiques associés à une inflammation, principalement des lymphocytes ou des sidérophages, probablement témoin d'une cytoponction antérieure (J). **L'infiltration capsulaire sera considérée comme douteuse** (« not yet » sur le schéma) devant un bourgeon tumoral qui infiltre la capsule sans la traverser (B), des follicules alignés perpendiculairement à la capsule (F) ou un bourgeon tumoral en forme de champignon qui ne traverse pas complètement la capsule (I). *Dans ces dernières situations, il est recommandé de rechercher des invasions plus évidentes avec davantage de blocs et des recoupes.*



Une invasion vasculaire est une embolie dans un vaisseau sanguin. Les embolies lymphatiques doivent faire envisager un diagnostic de CP, qui eux sont lymphophiles. Une embolie est un massif tumoral recouvert d'un endothélium et attaché à la paroi (C) ou non (B). Il doit être dans l'épaisseur de la capsule ou au-delà (E). Une invasion vasculaire peut aussi être un amas tumoral sans endothélium mais avec un thrombus de fibrine (D) (cf. cas 4). Il semblerait qu'avec ce type d'embolie, plus d'1/3 des tumeurs sont associées à des métastases à distance (7). **Une invasion vasculaire n'est pas** dans un vaisseau intra-tumoral (A) ou un déplacement artéfactuel d'un massif tumoral qui est alors volontiers disloqué (F).

Le plus souvent, quand il y a une embolie, plusieurs autres sont repérables dans la même tumeur. **En cas d'image douteuse, il faut multiplier les niveaux** car l'immunohistochimie se révèle souvent décevante (le cas échéant, utiliser un anti-CD31 qui reconnaît spécifiquement les vaisseaux sanguins).



Quelques aspects capsulaires ou vasculaires méritent sans doute un peu plus d'explications :

Ce qui ressemble à une invasion capsulaire peut en fait être une embolie ! Et ce n'est pas si rare. L'examen attentif, ou après recoupes, d'une effraction capsulaire en bouton de chemise peut révéler qu'il s'agit d'un massif tumoral qui envahit un vaisseau.

Des artéfacts de rétraction autour d'amas vésiculaires peuvent simuler des embolies. Il n'y a ni revêtement endothélial, ni dépôts fibrineux à leur contact.

Des amas déplacés, contrairement aux embolies, ont des bords déchiquetés et ils ne sont ni endothélialisés ni moulés par la paroi du vaisseau.

Une rupture capsulaire chirurgicale ou au cours d'un examen macroscopique à l'état frais peut déplacer des vésicules tumorales (cf. cas 4). Ces vésicules déplacées ne s'orientent pas perpendiculairement à la capsule. Elles sont au contact de remaniements hémorragiques récents et parfois d'artéfacts de bistouri électrique. L'absence de vraie capsule oriente aussi vers une rupture traumatique plutôt que vers une rupture tumorale.

Une cytoponction peut être responsable de l'implantation de cellules tumorales dans la capsule d'un adénome ou au-delà (WHAFFT ou Worrisome Histologic Alterations Following Fine needle aspiration of Thyroid) (8). Les cellules implantées adoptent un trajet linéaire plutôt qu'un aspect bombant, en bouton de chemise. Il faut rechercher alentour d'autres signes évoquant une cytoponction : remaniements hémorragiques avec sidérophages, tissu de granulation et néo-vaisseaux bien soulignés par les marqueurs endothéliaux.

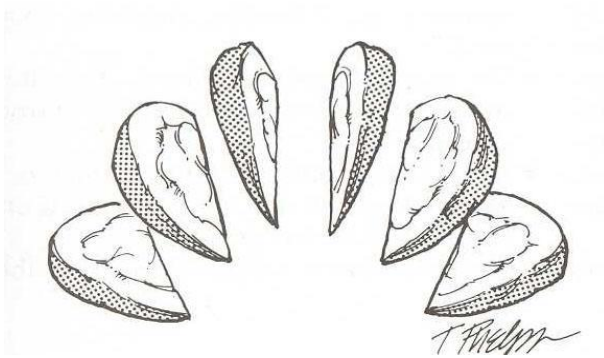
Une embolie peut être très petite (réduite à un amas tumoral fait de 2 ou 3 vésicules). Si la tumeur est inquiétante (très dense, capsule épaisse), il est recommandé de traquer les embolies au X100 (objectif 10).

Des vésicules non tumorales peuvent être incluses dans la capsule. Dans ce cas, les cytoplasmes et/ou les noyaux des cellules situées dans la capsule sont différents de ceux des cellules tumorales.

A l'inverse, une authentique effraction peut être réencapsulée. L'interruption nette des fibres de collagène au niveau de l'étranglement est un bon signe en faveur de l'effraction, même s'il existe une néocapsule fibreuse qui recouvre l'amas tumoral qui a franchi la capsule.

Un aspect de pseudo-infiltration du muscle strié par du tissu thyroïdien normal, volontiers observé dans une thyroïde hyperfonctionnelle, est rarement un piège.

Une coupe tangentielle de la capsule peut se révéler extrêmement piégeante ! Elle peut donner des aspects pseudo-invasifs dûs à la présence de vésicules tumorales dans la capsule, voire au-delà. Typiquement, la bande de fibrose n'est pas brutalement interrompue mais plutôt dissociée. Pour éviter cet artéfact, il faut éviter une inclusion tangentielle de la capsule en coupant les pôles de la tumeur de façon perpendiculaire (9). En pratique, cette technique permet d'obtenir beaucoup de tranches macroscopiques et donc beaucoup (trop ?) de cassettes. Pour limiter leur nombre, on peut d'abord prélever les tranches médianes et garder les pôles en réserve. On les inclura dans un 2nd temps, s'il s'avère qu'il s'agit bien d'une tumeur vésiculaire difficile.



Points importants à retenir, conclusion

Le risque principal en pathologie thyroïdienne est donc plus de faire des sur-diagnostic de cancer que de rater des diagnostics de cancer ! Ainsi, la survie globale des tumeurs bien différenciées de moins de quatre centimètres limitées à la thyroïde avec peu ou pas de métastases ganglionnaires est de 99 % et la survie spécifique à dix ans des patients de moins de 55 ans ayant un cancer différencié de la thyroïde localisé est de 98 à 100 % (10).

En cas de doute, il faut inclure en totalité la capsule et recouper les blocs afin de rechercher des signes d'invasion sans équivoque.

Les tumeurs avec infiltration capsulaire seule sont extrêmement indolentes.

Seules les invasions vasculaires semblent avoir un réel risque évolutif.

Références

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 10). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>
2. Mansour Y, Chaltiel L, Cavillon A, Al Bouzidi A, Kamate B, De Leo A, Ramiandrasoa L, Mrad K, Vibert N, Sobrinho Simoes, Tallini G, Vielh Ph, Belleannée. Can we improve the diagnosis of invasion in encapsulated follicular-patterned thyroid tumors? data from a massive international e-learning initiative. *Soumis*
3. Franc B. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Human Pathology*. 2003; 4(11):1092–100.
4. Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer Variation of Encapsulated Follicular Lesions of the Thyroid Gland: The American Journal of Surgical Pathology. 2002;26(11):1508–14.

5. Zhu Y, Li Y, Jung CK, Song DE, Hang JF, Liu Z, et al. Histopathologic Assessment of Capsular Invasion in Follicular Thyroid Neoplasms—an Observer Variation Study. *Endocr Pathol.* 2020 Jun;31(2):132–40.
6. Chan JK. The thyroid gland. In Fletcher CDM, ed. *Diagnostic Histopathology of Tumours.* Elsevier. 2007:1018
7. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol.* 2011 Dec;24(12):1545–52.
8. LiVolsi VA, Merino MJ. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the thyroid (WHAFST). *Pathol Annu.* 1994;29 (Pt 2):99-120. PMID: 7936753.
9. Yamashina M. Follicular neoplasms of the thyroid: total circumferential evaluation of the fibrous capsule. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 :392-400
10. Hart D, Hadoux J, Garcia C, Al Ghuzlan A, Guerlain J, Breuskin I, Baudin E, Lamartina L. Les stratégies de désescalade pour les cancers différenciés de la thyroïde. *Bulletin du Cancer.* 2021 ; 1132-1144

Tableau 1 : principales caractéristiques diagnostiques, moléculaires et évolutives des tumeurs d'architecture folliculaire

Critères diagnostiques	Diagnostic (OMS 2023)	Moléculaire	Evolution
- Tumeur largement infiltrante - Noyaux de type papillaire	CP-F largement infiltrant	Mut. BRAF	N+
- Tumeur largement infiltrante - Noyaux <u>pas</u> de type papillaire	CF largement infiltrant	Mut. RAS	M+
- Tumeur encapsulée - Invasión vasculaire - Noyaux de type papillaire	CP-F encapsulé avec angio-invasion	Mut RAS	M+
- Tumeur encapsulée - Infiltration vasculaire - Noyaux <u>pas</u> de type papillaire	CF encapsulé avec angio-invasion	Mut RAS	M+
- Tumeur encapsulée - Infiltration capsulaire - Noyaux de type papillaire	CP-F encapsulé avec infiltration minime	Mut RAS	Presque bénigne
- Tumeur encapsulée - Infiltration capsulaire - Noyaux <u>pas</u> de type papillaire	CF encapsulé avec infiltration minime	Mut RAS	Presque bénigne
- Tumeur encapsulée - Pas d'infiltration caps ou vasc. - Noyaux de type papillaire	NIFTP	Mut RAS	Presque bénigne
- Tumeur encapsulée - Infiltration caps ou vasc. douteuse - Noyaux papillaires ou non	TF de potentiel incertain	Mut RAS	Presque bénigne

Cas clinique n°5 :

Dr Myriam Decaussin-Petrucci,

Service d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, EA 3738, Université Lyon 1 , Lyon, France.

Renseignements cliniques

Homme 71 ans. Volumineux goitre avec nodule plongeant de 6 cm. Prise en charge avec thyroïdectomie totale d'emblée sans cytoponction (lésion non accessible).

Diagnostic

Carcinome papillaire à cellules hautes de haut grade

Description macroscopique

La thyroïdectomie totale comporte un nodule toto lobaire gauche de 7 cm de diamètre, mal limité, charnu, hétérogène.

Description histologique

Il s'agit d'une lésion d'architecture essentiellement papillaire. Les papilles comportent un axe fibro-vasculaire, bordé d'une couche de cellules. Celles-ci sont majoritairement (>70%) trois fois plus hautes que larges, avec un cytoplasme éosinophile assez abondant. Les noyaux comportent des atypies nucléaires de type papillaire : ils sont volumineux, allongés, clarifiés, avec des images d'empilement et de déformations réciproques, des incisures, sans pseudo-inclusions. La tumeur est mal limitée, non encapsulée et infiltrante, s'étendant dans le tissu adipeux péri thyroïdien. On observe des plages de nécrose. L'index mitotique est de 1 mitose / 2 mm².

L'étude immunohistochimique est positive pour BRAF V600E. L'étude moléculaire complémentaire par NGS et RNA sequencing confirme la mutation BRAFV600E sans autre altération moléculaire.

Suivi :

Le patient a eu une totalisation isotopique avec 100 mCi puis une 2^e dose avant d'être considéré comme un carcinome thyroïdien réfractaire. Dans les suites apparaît une récurrence cervicale et des métastases pulmonaires, traitées par un protocole de redifférenciation (Protocole MERAIODE), le patient étant éligible en raison de la mutation BRAF V600E. Ce traitement comprend une chimiothérapie par Trametinib (inhibiteur de MEK) + Dabrafenib (inhibiteur de BRAF) suivie d'une dose d'iode. Le protocole repose sur les études (1) montrant qu'en cas de mutation tumorale BRAFV600E l'utilisation conjointe de Trametinib et Dabrafenib peut être capable de ré-induire les captations d'iode et avoir une efficacité anti tumorale. Pour le patient, un deuxième cycle a été réalisé devant la bonne réponse métabolique, avec une réponse complète pendant 41 mois. Une nouvelle récurrence vient d'apparaître au niveau pulmonaire et osseuse avec décision d'un troisième cycle de redifférenciation, en cours de traitement.

Commentaires

Définition

Le carcinome thyroïdien de haut grade de souche folliculaire non anaplasique est une nouvelle catégorie de l'OMS 2022 (2-4) qui correspond à un carcinome de souche folliculaire avec des critères de haut grade, définis par le compte mitotique et la nécrose, sans aspect de carcinome anaplasique. Ces tumeurs peuvent être d'architecture peu différenciée ou conserver une morphologie de carcinome bien différencié thyroïdien. On distingue ainsi deux sous types : le carcinome thyroïdien peu différencié et le carcinome thyroïdien différencié de haut grade.

Cette nouvelle catégorie de l'OMS 2022 permet de réunir sous une même entité tous les carcinomes thyroïdiens dont le pronostic est intermédiaire entre le pronostic favorable des carcinomes bien différenciés, et le pronostic très péjoratif des carcinomes anaplasiques (5-12). Ils sont réfractaires à l'iode dans 50% de cas.

Epidémiologie

Cette catégorie représente de 1 à 6.7% des cancers thyroïdiens. L'incidence est plus élevée en Europe (6.7%) et en Amérique du Sud (4%), plus rare aux USA (1.8%) et au Japon (0.3%). Les facteurs génétiques et environnementaux (notamment le déficit en iode) peuvent expliquer cette variation géographique.

L'âge moyen de survenue est 55-65 ans, et les cas chez l'enfant et l'adulte jeune sont très rares. Le sex ratio est de 1.1 à 2.1 :1.

Aspects macroscopiques et microscopiques

L'aspect macroscopique est identique pour les deux sous types, il s'agit d'une tumeur volumineuse (> 4 cm), solide, dense avec parfois des zones nécrotiques macroscopiques. Souvent, l'invasion est évidente, avec une extension locale (tissu adipeux, nerfs, muscle strié), mais certains cas peuvent simuler un goitre multinodulaire.

Pour l'aspect histopathologique, on distingue donc deux groupes : le carcinome peu différencié et le carcinome thyroïdien différencié de haut grade, qui comportent comme critères communs de haut grade la présence de mitoses et/ou nécrose (tableau 1).

Pour le carcinome peu différencié, les critères permettant le diagnostic sont maintenant bien connus, et figurent dans l'OMS depuis 2017 (5-7). Il s'agit d'une tumeur invasive, avec :

- (1) une architecture solide, trabéculaire ou insulaire. L'architecture insulaire, la plus caractéristique, correspond à des îlots tumoraux séparés par des cloisons fibro-vasculaires, avec souvent des artéfacts de décollement en périphérie. Les îlots plus volumineux ou les zones solides peuvent contenir de très petits follicules centrés par une gouttelette de colloïde.

- (2) l'absence de caractéristique nucléaire de type papillaire. Les cellules sont plus souvent de petite taille, monotones, avec un noyau arrondi hyperchromatique, un nucléole peu ou pas visible. Certains cas comportent des cellules plus pléomorphes, et parfois oncocytaires, ou plus rarement une cytologie à type de cellules claires, mucineuses, rhabdoïdes ou en bague à chaton.

(3) la présence d'au moins un des critères suivants : ≥ 3 mitoses / 2 mm^2 , nécrose tumorale, présence de noyaux dits « convolutés ». La nécrose peut être très focale sous forme de très petits foyers au centre des nids ou plus étendue, avec parfois des amas cellulaires résiduels autour des vaisseaux, donnant un aspect périthéliomateux. L'index mitotique est rapporté dans l'OMS 2022 en mm^2 , afin de tenir compte de l'hétérogénéité de la largeur des champs microscopiques. Le 3ème critère, c'est à dire les noyaux convolutés, "raisin-like", proposé dans l'algorithme de 2007 correspond à des noyaux de type papillaire atrophiés (comme un raisin sec) avec des contours irréguliers, mais avec une chromatine dense et sans pseudo inclusions. Ce critère est peu utilisé, mal défini et très peu reproductible : devant une suspicion de carcinome peu

différencié avec seulement des noyaux convolutés, il faut s'acharner à rechercher mitoses et/ou nécrose qui sont des critères plus fiables et robustes.

Le carcinome peu différencié peut être pur, ou associé à tout type histologique de carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire : carcinome papillaire, carcinome folliculaire, carcinome oncocytaire, et parfois avec des foyers de carcinome anaplasique. Il n'est pas précisé dans l'OMS 2022 s'il existe un cut-off pour porter le diagnostic de carcinome peu différencié, même si certaines études fixent un seuil à 75% ou au minimum prédominant (2, 5-7, 10, 12). Il est important de toujours mentionner ce contingent peu différencié, étant donné son caractère agressif.

Pour le carcinome thyroïdien différencié de haut grade (CTDHG), (tableau 1) la définition est la présence dans un carcinome différencié papillaire, folliculaire ou oncocytaire de critères de haut grade c'est à dire :

- index mitotique supérieur ou égal à 5 mitoses/2 mm² dans les zones mitotiquement les plus actives (hot spots)
- et/ou nécrose tumorale : sous forme surtout de fantômes cellulaires. Cette nécrose peut être très focale ou étendue avec parfois comédonécrose, et doit être distinguée de la nécrose ischémique post ponction, particulièrement dans les lésions oncocytaires.

Concernant le carcinome thyroïdien différencié, tous les types histologiques sont possibles, l'architecture pourra être papillaire ou folliculaire. La seule exception est l'architecture solide/trabéculaire du carcinome thyroïdien papillaire sous type trabéculaire/solide, qui peut aussi être de haut grade. La plupart des carcinomes bien différenciés de haut grade sont des carcinomes papillaires, notamment de sous-types agressifs (à cellules hautes, à cellules cylindriques, à cellules en clou de tapissier) mais il peut aussi s'agir de carcinomes papillaires classiques ou d'architecture folliculaire. Les carcinomes vésiculaires de haut grade sont plus souvent des formes franchement invasives. Cette nouvelle terminologie de carcinome thyroïdien différencié de haut grade peut également être appliquée, selon les mêmes critères, aux carcinomes oncocytaires. La progression vers un contingent anaplasique peut se voir et doit être rapportée quelle que soit la proportion, même minime.

Les méthodes ancillaires

Le carcinome thyroïdien de haut grade conserve des marqueurs de différenciation thyroïdienne donc les cellules tumorales sont positives pour les kératines, la thyroglobuline (souvent faible et avec un aspect en dot périnucléaire dans le carcinome peu différencié), le TTF1 et le PAX8. L'index de prolifération Ki67 est variable, élevé jusqu'à 10-30%.

Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels concernent essentiellement le carcinome peu différencié, en raison de son architecture. Ainsi, le carcinome papillaire de type solide/trabéculaire représente la principale difficulté diagnostique avec le carcinome peu différencié. En effet, les deux types tumoraux possèdent une architecture solide comparable, faite de massifs et de travées épaisses. La clé du diagnostic différentiel repose sur la présence ou l'absence de critères nucléaires de carcinome papillaire, d'autant que les atypies nucléaires sont souvent plus modérées dans le carcinome papillaire sous type solide/trabéculaire. La présentation clinique peut aussi aider, ce sous type de carcinome papillaire étant présent chez le jeune. L'étude immunohistochimique peut être utile pour les carcinomes thyroïdiens peu différenciés d'architecture solide, afin de s'assurer que l'on se trouve bien devant une tumeur de souche folliculaire avec une expression de thyroglobuline (parfois assez faible), de TTF1 et de PAX8. Parmi les diagnostics différentiels à éliminer, il faut penser au carcinome médullaire, au paragangliome intra thyroïdien, et aux métastases intra-thyroïdiennes. La présence de critères de haut grade (nécrose/mitoses) ne doit pas inciter à proposer le diagnostic de carcinome anaplasique, dont le diagnostic repose sur d'autres éléments (cf observation n°6).

Evolution

Les carcinomes thyroïdiens de haut grade ont un pronostic intermédiaire entre les carcinomes bien différenciés et le carcinome anaplasique : la nouvelle classification OMS 2022 a créé cette nouvelle catégorie pour regrouper tous les carcinomes avec un pronostic intermédiaire. La survie spécifique à 10 ans est de 46% pour le carcinome peu différencié et 60% pour le carcinome différencié de haut grade. Quelques cas bien limités et encapsulés ont une meilleure survie. La plupart des patients sont iodo-résistants ce qui est un facteur essentiel de mauvais pronostic. En France, les carcinomes réfractaires doivent être pris en charge dans le cadre du

TUTHYREF (TUmeurs THYroïdiennes REFractaires). Il s'agit d'un réseau national labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa), constitué de médecins spécialistes de la prise en charge des cancers réfractaires de la thyroïde (13). L'objectif du réseau est d'harmoniser les modalités de prise en charge de ces cancers rares et de favoriser l'accès aux innovations thérapeutiques. Ce réseau comporte un volet de pathologistes experts (TUTHYREF-PATH) qui assurent la double lecture qui doit être réalisée dans les carcinomes réfractaires (<https://www.reseau-gte.org/reseaux-inca/endocanpath/reseau-tuthyref-path/>).

Altérations moléculaires

Les carcinomes thyroïdiens de haut grade ont un niveau d'altérations moléculaires intermédiaire entre les carcinomes bien différenciés et le carcinome anaplasique, selon le modèle d'un processus multi étapes dans la tumorigénèse thyroïdienne, avec des anomalies précoces et des événements tardifs ajoutés (2, 3, 14).

Parmi les altérations moléculaires précoces, les carcinomes thyroïdiens de haut grade peuvent présenter des mutations *BRAF*-like ou *RAS*-like. Les mutations de *RAS* sont plus fréquentes dans le carcinome thyroïdien peu différencié (44%), indiquant qu'il se développe majoritairement à partir d'un carcinome folliculaire ou d'un carcinome papillaire sous type folliculaire. Les mutations *BRAFV600E* prédominent dans les carcinomes thyroïdiens différenciés de haut grade (81%) qui sont majoritairement des carcinomes papillaires, notamment à cellules hautes. Parmi les altérations plus tardives, il s'agit surtout de mutations du promoteur de *TERT* (20-50%) et de *p53* (10-35%), moins fréquentes que dans le carcinome anaplasique.

Points importants à retenir :

- La catégorie des carcinomes thyroïdiens de haut grade correspond à un carcinome de souche folliculaire avec des critères de haut grade (activité mitotique et nécrose), sans aspect de carcinome anaplasique
- On distingue ainsi deux sous types : le carcinome thyroïdien peu différencié et les carcinomes thyroïdiens différenciés de haut grade.
 - Le carcinome peu différencié se définit par les critères suivants : lésion maligne avec (1) architecture solide, trabéculaire ou insulaire ; (2) absence de

caractéristique nucléaire de type papillaire (3) présence d'au moins un des 3 critères suivants : ≥ 3 mitoses / 2mm^2 , nécrose tumorale, noyaux convolutés

- les carcinomes thyroïdiens bien différenciés de haut grade se définissent comme des carcinomes bien différenciés (papillaires, folliculaires ou oncocytaires) présentant une activité mitotique ≥ 5 mitoses / 2mm^2 (à évaluer dans la zone la plus proliférative) et/ou avec nécrose tumorale
- Les carcinomes thyroïdiens de haut grade ont un pronostic intermédiaire entre le pronostic favorable des carcinomes bien différenciés, et le pronostic très péjoratif des carcinomes anaplasiques.
- Les carcinomes thyroïdiens de haut grade sont réfractaires à l'iode dans 50% de cas.

Références bibliographiques

1. Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, Benisvy D, Taïeb D, Bardet S, Terroir-Cassou-Mounat M, Anizan N, Bouvier-Morel E, Lamartina L, Lion G, Betrian S, Sajous C, Schiazza A, Garcia ME, Ciappuccini R, Schlumberger M, Al Ghuzlan A, Godbert Y, Borget I. A Phase II Redifferentiation Trial with Dabrafenib-Trametinib and ^{131}I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory BRAF p.V600E-Mutated Differentiated Thyroid Cancer. Clin Cancer Res. 2023 Jul 5;29(13):2401-2409.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.;vol. 10). Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>
3. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocr Pathol. mars 2022;33(1):27-63.
4. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. Endocrinol Metab. oct 2022;37(5):703-18.

5. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2017. (World health organization classification of tumours).
6. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (“insular”) thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1984, 8:655–668.
7. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol*. août 2007;31(8):1256-64.
8. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis. *Cancer*. 2006;106(6):1286-95.
9. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, Salleron J, Lion G, Wemeau JL, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology*. 2014;64(2):263-73.
10. Xu B, Ghossein R. Poorly differentiated thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 1 sept 2020;37(5):243-7.
11. Wong KS, Dong F, Telatar M, Lorch JH, Alexander EK, Marquees E, et al. Papillary Thyroid Carcinoma with High-Grade Features Versus Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: An Analysis of Clinicopathologic and Molecular Features and Outcome. *Thyroid®*. juin 2021;31(6):933-40.
12. Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Haldemann A, Meili A, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? *Am J Surg Pathol*. 2011 Dec;35(12):1866-72.
13. de la Fouchardière C, Wassermann J, Calcagno F, Bardet S, Al Ghuzlan A, Borget I, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2021;108(11):1044-56.
14. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular Pathology of Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer: What Do Pathologists Need to Know? *Endocr Pathol*. 2021;32(1):63-76.

Tableau 1 : critères diagnostiques des carcinomes thyroïdiens différenciés de haut grade

	Carcinome peu différencié	Carcinome différencié de haut grade
architecture	Solide/trabéculaire/insulaire	Papillaire/folliculaire/solide*
Atypies nucléaires de type papillaires	Absentes	Présentes ou absentes
Aspect de carcinome anaplasique	Non	Non
Présence d'un ou plusieurs des critères suivants		
Nécrose	Oui	Oui
Mitoses	≥ 3 mitoses / 2mm^2	≥ 5 mitoses / 2mm^2
Noyaux convolutés	Oui	Non

solide* : en cas de carcinome d'architecture solide/trabéculaire avec des noyaux de type papillaire et des critères de haut grade le diagnostic est celui de carcinome papillaire sous type solide/trabéculaire de haut grade

Cas clinique n°6 :

Dr Myriam Decaussin-Petrucci,

Service d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, EA 3738, Université Lyon 1 , Lyon, France.

Renseignements cliniques

Homme 71 ans. Antécédent de nodule thyroïdien de 25 mm en 2014 : cytoponction en faveur d'un carcinome papillaire (catégorie VI selon Bethesda 2010). Patient perdu de vue avec refus de prise en charge. En 2020, apparition d'une volumineuse masse cervicale avec métastases ganglionnaires, pulmonaires, hépatiques et osseuses. Lobectomie thyroïdienne droite siège d'un nodule de 45 mm.

Diagnostic

Carcinome anaplasique de la thyroïde sous type épidermoïde, développé sur un carcinome papillaire à cellules hautes.

Description macroscopique

Le lobe droit de la thyroïde pèse 60g, il est déformé par un nodule quasi toto-lobaire de 4.5 cm de grand axe. A la coupe, il s'agit d'une tumeur blanchâtre, avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques, mal limitée atteignant macroscopiquement les limites d'exérèse (fig 1).

Description histologique

Il existe deux aspects dans la tumeur : principalement une prolifération mal limitée, très infiltrante, s'organisant sous forme de cordons, massifs (fig.2). Les cellules sont de grande taille, à contours irréguliers. L'anisocytose et l'anisocaryose sont marquées. Le cytoplasme est abondant éosinophile, le noyau est volumineux, irrégulier, nucléolé (fig.3). Il n'y a pas de zones de kératinisation mais quelques rares cellules dyskératosiques. Les mitoses sont nombreuses. La stroma réaction est fibreuse, hémorragique, inflammatoire, et s'accompagne de plages de nécrose. La prolifération tumorale est très infiltrante, arrivant jusqu'au contact des limites du prélèvement. Il existe des zones de transition vers un autre contingent minoritaire d'architecture papillaire (fig.4). Ici, les cellules sont 3 fois plus hautes que larges, avec un cytoplasme

éosinophile. Le noyau est augmenté de taille, clarifié, ovoïde, avec de nombreuses incisures, des déformations en demi-lune, des images d'empilement. Il existe des zones de transition entre les deux composantes.

L'étude immunohistochimie montre une positivité pour BRAF V600E. L'étude moléculaire par NGS et RNA sequencing confirme la mutation BRAFV600E, associée à une mutation oncogénique de TP53 et à une activation du promoteur de TERT, sans présence de transcrit de fusion.

Suivi :

Le patient a reçu une chimiothérapie par Dabrafénib et Tramétinib devant la présence d'une mutation BRAFV600E. Ce traitement a permis une réponse partielle dissociée avec réponse quasi complète pulmonaire, hépatique et osseuse mais une progression cervicale, suivie d'une dégradation de l'état général avec dyspnée, entraînant le décès 4 mois après la chirurgie.

Commentaires

Caractéristiques cliniques

Le carcinome anaplasique (CA) ou indifférencié est selon la définition de l'OMS (1-3) une tumeur thyroïdienne maligne très agressive, composée de cellules indifférenciées qui peuvent avoir des caractéristiques focales de différenciation thyroïdienne et/ou développée sur un carcinome thyroïdien différencié.

Le CA est une tumeur rare, représentant 1-4 % de l'ensemble des tumeurs thyroïdiennes.

La progression vers un CA est un processus multi étapes, avec des anomalies moléculaires précoces, témoignant du contingent bien ou peu différencié (mutation *BRAF V600E* pour le carcinome papillaire dans 10-50% des CA, et mutation *RAS* pour le carcinome folliculaire dans 10-50% des CA) auxquelles s'ajoutent des altérations plus tardives comme les mutations du promoteur de *TERT* (30-75%) et de *p 53* (40-80%). D'autres mutations sont détectés dans les CA : *PIK3CA* (5-25%), *PTEN*(10-25%), *EIF1AX*(5-15%), et plus rarement *ATM*, *CDKN1B*, *CDKN2C*, *CTNNB1*, *SWI/SNF*, *ALK*, mais aussi des mutations qui ne sont pas présentes dans les autres cancers de la thyroïde comme *NF1*, *NF2*, *USH2A*, et des protéines de réparations *MLH1*, *MLH3*, *MSH5*, *MSH6*. Par ailleurs, le CA peut présenter des modifications épigénétiques incluant de l'ARN non codants, et une modification d'expression de certains microARNs.

Le CA survient chez le sujet âgé, avec un âge moyen de 65-70 ans. Le sexe ratio est de 1.5 femmes/1 homme.

Le tableau clinique est celui d'une masse cervicale de croissance très rapide. Un contexte de goitre ou de nodule thyroïdien très ancien, connu et stable pendant de nombreuses années qui se modifie brutalement est présent dans plus de 30% des cas. Des signes de compression peuvent s'associer : dysphonie, dysphagie, dyspnée, paralysie récurrentielle, douleur cervicale. Presque 50% des cas sont métastatiques à distance au diagnostic, et 40-45% des cas présentent des métastases ganglionnaires (4-5). Le taux de survie est très faible, variable selon les séries, d'environ 20% à 1 an et 10% à 2 ans. La survie médiane est de 3 à 6 mois.

Aspects macroscopiques et microscopiques

Macroscopiquement, le CA est une tumeur volumineuse, avec des remaniements hémorragiques et nécrotiques. Il infiltre largement la thyroïde, et présente une extension extra thyroïdienne souvent évidente pour le chirurgien. Moins de 10% des cas sont limités à la thyroïde. La taille moyenne est de 5-6 cm.

Microscopiquement, (figure 5) le CA est une tumeur maligne très agressive. Les cellules, très atypiques, présentent de nombreuses mitoses. Il s'y s'associe des remaniements hémorragiques, mais surtout une nécrose tumorale étendue, formant des plages entourées de massifs tumoraux. Le stroma est d'abondance variable, fibreux. Il s'accompagne d'un fond très inflammatoire, riche en polynucléaires neutrophiles, parfois associé à des cellules géantes « pseudo-ostéoclastes ». Le CA est non encapsulé, il est très infiltrant, s'étendant au-delà de la thyroïde dans le tissu adipeux, le muscle strié, voir les organes adjacents. L'infiltration directe de la paroi des vaisseaux avec bourgeons néoplasiques intra vasculaires est fréquente.

Du point de vue cytologique, le CA est composé d'un mélange de cellules fusiformes, pléomorphes, géantes et épithélioïdes, en proportion variable.

Le CA sous type malpighien/épidermoïde est composé d'amas de cellules de grande taille, avec un cytoplasme éosinophile. Les massifs sont rarement centrés par quelques perles de kératine, l'aspect général évoquant un cancer épidermoïde peu différencié, même si de rares cas ont une différenciation malpighienne plus marquée. Dans la classification OMS (6) précédente, le carcinome malpighien primitif thyroïdien était considéré comme une catégorie à part. Néanmoins, les études ont montré que la survie globale est identique au CA, et il s'agit donc

maintenant d'un simple sous type de carcinome anaplasique. Il est donc primordial de poser le diagnostic de CA sous type épidermoïde pour que la prise en charge soit celle d'un CA.

Quelques autres sous types plus rares de CA ont été décrits : le CA avec cellules ostéoclastiques, le sous type pauci-cellulaire composée de rares cellules fusiformes englobées dans une fibrose dense, les sous types « pseudo sarcomateux » d'aspect angiomatoïde, rhabdoïde, chondroïde ou ostéoïde.

Dans le CA, il est très important de « traquer » un contingent de carcinome mieux différencié associé, en multipliant les prélèvements. C'est un élément essentiel pour affirmer la nature thyroïdienne du composant indifférencié, qui est retrouvé dans 20% à 90% des cas. Le développement du CA provient en effet d'une dédifférenciation d'un carcinome thyroïdien préexistant ou concomitant. Ce contingent bien différencié peut correspondre à un carcinome papillaire ou vésiculaire, plus rarement à un carcinome peu différencié, avec souvent des zones de transition entre les plages mieux différenciées et indifférenciées. Il faut distinguer ce contingent différencié de vésicules thyroïdiennes étrapées dans la prolifération tumorale, résidus du parenchyme thyroïdien normal. Concernant le CA de type malpighien, il est associé plus souvent que les autres avec un contingent différencié (dans 76% des cas) et il s'agit d'un carcinome papillaire, notamment à cellules hautes. Lorsqu'un contingent de carcinome mieux différencié est retrouvé associé à un CA, il semble intéressant de mentionner dans le compte rendu la proportion de chaque contingent (5) (par exemple : carcinome anaplasique avec un contingent de carcinome papillaire associé de 20%).

Les méthodes ancillaires

Les méthodes ancillaires peuvent aider à établir l'origine thyroïdienne du CA. Pour affirmer l'origine épithéliale, les cytokératines à large spectre sont positives dans 75% des cas.

Pour affirmer l'origine thyroïdienne, 3 marqueurs sont disponibles : thyroglobuline, TTF 1 et PAX 8 (fig6). La thyroglobuline est très peu utile, elle est presque toujours négative, sauf dans de très rares cellules épithélioïdes. De plus, il est toujours difficile de savoir s'il s'agit d'un véritable marquage, ou d'une diffusion à partir des vésicules thyroïdiennes étrapées. TTF1 est rarement et faiblement positif. A l'inverse, une très forte positivité de thyroglobuline et de TTF1 doit faire remettre en doute le diagnostic de CA et doit faire évoquer plutôt un carcinome thyroïdien différencié. Dans la thyroïde, PAX 8 est exprimé constamment dans les carcinomes thyroïdiens différenciés, et souvent dans le CA (50 à 75 % des cas), mais la positivité est

d'intensité variable, souvent faible et focale. Dans le CA, la protéine p53 est surexprimée dans plus de 50% des cas, et l'index de prolifération (Ki67) est élevé. Concernant le CA sous type malpighien pur, ce sous type est plus souvent positif pour PAX8 et p53.

Diagnostic différentiel

Quelles que soient les formes cytologiques, l'élément le plus discriminant pour affirmer un CA face aux autres diagnostics différentiels est la présence d'un contingent différencié. Dans les formes à cellules fusiformes, le CA doit surtout être distingué des sarcomes. Les sarcomes primitifs thyroïdiens sont exceptionnels, et il faudra toujours penser en premier au CA qui est par comparaison moins rare. Parmi les sarcomes, l'angiosarcome est le plus fréquent, mais des cas de sarcomes musculaires, des gaines nerveuses ou de synoviosarcome ont été exceptionnellement rapportés. L'étude immunohistochimique pourra être utile : la positivité des marqueurs épithéliaux, de TTF1 et de PAX 8 orientera vers un CA. La vimentine n'est pas discriminante. Parmi les autres lésions thyroïdiennes, il faudra éliminer un carcinome peu différencié ou un carcinome de haut grade : l'architecture reste conservée, le pléomorphisme est faible, la nécrose est seulement focale, et il n'y a pas de stroma inflammatoire associé. L'immunohistochimie montrera une conservation des marqueurs épithéliaux et des marqueurs d'origine thyroïdienne, PAX8, TTF1 et la thyroglobuline, cette dernière étant souvent faible et focale. Ainsi, un carcinome thyroïdien avec une architecture massive, qui exprime thyroglobuline et TTF1 n'est pas un CA. Parmi les autres diagnostics différentiels, il y a le carcinome médullaire (qui peut être à cellules fusiformes), mais les cellules expriment les marqueurs neuroendocrines, la calcitonine et l'ACE. Il ne faut pas oublier les métastases thyroïdiennes d'un carcinome indifférencié d'une autre origine, où le contexte clinique et le profil immunohistochimiques sont discriminants. Attention à la positivité de TTF1, qui quand elle est isolée, oriente vers une origine pulmonaire. Dans un contexte de carcinome malpighien, il peut s'agir d'un envahissement locorégional par un carcinome ORL, voir œsophagien, d'une métastase thyroïdienne d'un carcinome malpighien ou d'un carcinome anaplasique sous type épidermoïde. L'aspect morphologique peut être proche, sous forme d'un carcinome épidermoïde souvent peu ou pas kératinisant. La recherche d'un contingent bien différencié thyroïdien, qui est le plus souvent un carcinome papillaire, est un critère formel en faveur du CA thyroïdien. Dans une étude récente (5), jusqu'à 76% des CA de type épidermoïde comportaient un contingent différencié, soit concomitant, soit dans les antécédents. Du point de vue immunohistochimique, le CA sous type malpighien exprime les marqueurs de différenciation malpighienne : CK5/6, p63, p40. Par contre, du point de vue

immunohistochimique, la positivité de PAX8 et/ou de BRAF V600E est caractéristique de l'origine thyroïdienne, et elle est plus fréquente dans le CA sous type épidermoïde (respectivement dans 91 et 78% des cas), permettant d'éliminer une métastase d'une autre origine.

Parmi les autres diagnostics différentiels plus rares, il faut citer les tumeurs thymiques : le SETTLE (*spindle cell tumor with thymus-like differentiation*) qui survient chez les sujets jeunes, avec une tumeur biphasique comportant un contingent glandulaire et un autre fusiforme ; et le thymome intra-épithélial qui est une tumeur souvent non invasive, composée de cellules polygonales et fusiformes, dans un stroma lymphocytaire. Il y a une expression des kératines et de CK5/6, mais pas des marqueurs de différenciation thyroïdienne.

Enfin, certaines lésions thyroïdiennes infectieuses ou inflammatoires peuvent simuler un CA. Devant une lésion nécrotique et inflammatoire, il faut toujours rechercher un contingent de CA avant de conclure à un simple abcès, exceptionnel au niveau thyroïdien.

Evolution

Le CA est une tumeur extrêmement agressive. Le taux de survie est très faible, variable selon les séries, d'environ 20% à 1 an et 10% à 2 ans. La survie médiane est de 3 à 6 mois. Les causes les plus fréquentes de décès sont la compression des voies aérodigestives supérieures, ou secondaires aux métastases pulmonaires ou cérébrales. Certains cas rares ont un pronostic plus favorable, lorsqu'il s'agit d'une forme localisée, encapsulée, avec un contingent anaplasique très minoritaire (<10%) ou de découverte fortuite sur la pièce opératoire.

Le traitement du carcinome anaplasique est une urgence, étant donné la rapidité d'évolution. Les traitements standards, adaptés à l'âge, l'état général et l'extension tumorale, requièrent la plupart de temps une approche multidisciplinaire avec un premier temps chirurgical si possible, une irradiation adjuvante et une chimiothérapie. Plus récemment, grâce à la meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de cancérogénèse et l'essor récent des thérapies ciblées, la prise en charge de certains patients atteints de CA a été améliorée.

Diagnostic moléculaire théranostique

Selon les recommandations (7-8), dès le diagnostic de CA posé, une étude moléculaire théranostique en urgence doit être réalisée : en premier on recherchera une mutation *BRAFV600E* par immunohistochimie ou test moléculaire rapide. En immunohistochimie, le

clone VE1 est sensible et spécifique pour étudier la mutation *BRAFV600E*. La présence d'une mutation *BRAFV600E* (dans 20 à 90% des cas dans le monde, et autour de 15% en France) permet une thérapie ciblée. Un panel moléculaire plus complet sera ensuite réalisé, à la recherche d'autres cibles thérapeutiques. Parmi les altérations les plus intéressantes pour proposer une thérapie ciblée par des inhibiteurs, on peut noter les réarrangements, qui sont hélas rares (de *ALK* dans 1% des cas, de *NTRK* ou de *RET* dans moins de 1% des cas). Compte tenu du pronostic sombre à court terme du CA, le génotypage moléculaire somatique doit être réalisé dès le diagnostic initial.

Pour compléter le panel des outils à visée théranostique (8), il est intéressant de réaliser un immunomarquage avec PDL1. Il n'y a pas de disponibilité de traitement par immunothérapie en dehors d'essais thérapeutiques, mais il peut s'agir d'une chance pour le patient. Il n'y a pas de recommandations sur la lecture du PDL1 dans le CA, et dans cette période incertaine, il est probablement plus simple d'évaluer d'emblée les scores TPS et CPS.

Les altérations moléculaires pouvant permettre aujourd'hui aux patients porteurs d'un CA de discuter un accès aux inhibiteurs de checkpoint de l'immunité sont une charge mutationnelle élevée (>10 Mut/Mb) ou un statut microsatellitaire instable (MSI-H). Il faut si possible réaliser un immunomarquage avec les protéines de réparation MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, l'accès à l'étude de la charge mutationnelle étant compliqué à l'heure actuelle en France. La présence de tissu congelé permettra pour certains cas de demander un séquençage à très haut débit, toujours dans le but de trouver une thérapie ciblée, notamment à travers les essais thérapeutiques.

Etant donné l'agressivité du CA, les difficultés de diagnostic et de prise en charge, le peu d'options thérapeutiques, les cas doivent être référés à un centre expert dans le cadre du réseau TUTHYREF. Il s'agit d'un réseau national labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa), constitué de médecins spécialistes de la prise en charge des cancers réfractaires de la thyroïde, incluant le CA. L'objectif du réseau est d'harmoniser les modalités de prise en charge de ces cancers rares et de favoriser l'accès aux innovations thérapeutiques. Ce réseau comporte un volet de pathologistes experts (TUTHYREF-PATH) qui assurent la double lecture, obligatoire dans le cas du diagnostic de CA (<https://www.reseau-gte.org/reseaux-inca/endocanpath/reseau-tuthyref-path/>).

Points importants à retenir :

- le carcinome anaplasique thyroïdien est une tumeur rare très agressive
- Le carcinome malpighien de la thyroïde est un sous type de carcinome anaplasique.

- Devant une suspicion de carcinome anaplasique, il faut rechercher un contingent bien différencié pour affirmer l'origine thyroïdienne
- Intérêt du PAX 8 et des kératines en immunohistochimie pour confirmer l'origine thyroïdienne
- L'étude de BRAF V600E (par immunomarquage ou test moléculaire rapide) doit être réalisée en urgence dès le diagnostic.
- Une analyse moléculaire par séquençage est recommandée sans attendre la récurrence, à la recherche des cibles pour une thérapie ciblée.

Références bibliographiques

1. BlueBooksOnline [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/53>
2. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol.* mars 2022;33(1):27-63.
3. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab.* oct 2022;37(5):703-18.
4. Yang J, Barletta JA. Anaplastic thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2020 Sep;37(5):248-256. doi: 10.1053/j.semdp.2020.06.005. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32624319.
5. Xu B, Fuchs T, Dogan S, Landa I, Katabi N, Fagin JA, et al. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. *Thyroid.* 1 oct 2020;30(10):1505-17.
6. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: International agency for research on cancer; 2017. (World health organization classification of tumours).
7. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, Di Cristofano A, Foote R, Giordano T, Kasperbauer J, Newbold K, Nikiforov YE, Randolph G, Rosenthal MS, Sawka AM, Shah M, Shaha A, Smallridge R, Wong-Clark CK. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021 Mar;31(3):337-386. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid.* 2021 Oct;31(10):1606-1607. PMID: 33728999; PMCID: PMC8349723.
8. de la Fouchardière C, Wassermann J, Calcagno F, Bardet S, Al Ghuzlan A, Borget I, et al. Génotypage moléculaire dans les cancers réfractaires de la thyroïde en 2021 : quand, comment, et pourquoi ? Un travail du réseau TUTHYREF. *Bull Cancer (Paris).* 1 nov 2021;108(11):1044-56.