



Cancers de la thyroïde réfractaires à l'iode radioactif

Actualité en anatomo-pathologie

Guyot Anne

21 mars 2019

Définitions

- **Cancers différenciés** (papillaires, vésiculaires et peu différenciés) localement avancés ou métastatiques et réfractaires à l'iode 131 :
 - absence de fixation de l'iode 131 dans au moins une lésion cible
 - progression de la maladie dans les 12 mois suivant un traitement par l'iode 131
 - persistance de la maladie après l'administration d'une activité cumulée de 22GBq (600 mCi)
- **Tous les cancers anaplasiques**
- **Les cancers médullaires** localement avancés ou métastatiques et non accessibles aux traitements standard

Epidémiologie

- Cancers rares, incidence estimée en France : 350-400 nouveaux cas/an
 - 250 cancers différenciés
 - 50 cancers médullaires
 - 100 cancers anaplasiques
- Incidence stable
- Cancers responsables de la majorité des 400 décès liés au cancer de la thyroïde observés chaque année en France
- Taux de survie à 10 ans <10%



Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)

High Risk

*Gross extrathyroidal extension,
incomplete tumor resection, distant metastases,
or lymph node >3 cm*

Intermediate Risk

*Aggressive histology, minor extrathyroidal
extension, vascular invasion,
or > 5 involved lymph nodes (0.2-3 cm)*

Low Risk

*Intrathyroidal DTC
≤ 5 LN micrometastases (< 0.2 cm)*

FTC, extensive vascular invasion (≈ 30-55%)

pT4a gross ETE (≈ 30-40%)

pN1 with extranodal extension, >3 LN involved (≈ 40%)

PTC, > 1 cm, TERT mutated ± BRAF mutated* (>40%)

pN1, any LN > 3 cm (≈ 30%)

PTC, extrathyroidal, BRAF mutated* (≈ 10-40%)

PTC, vascular invasion (≈ 15-30%)

Clinical N1 (≈20%)

pN1, > 5 LN involved (≈20%)

Intrathyroidal PTC, < 4 cm, BRAF mutated* (≈10%)

pT3 minor ETE (≈ 3-8%)

pN1, all LN < 0.2 cm (≈5%)

pN1, ≤ 5 LN involved (≈5%)

Intrathyroidal PTC, 2-4 cm (≈ 5%)

Multifocal PTMC (≈ 4-6%)

pN1 without extranodal extension, ≤ 3 LN involved (2%)

Minimally invasive FTC (≈ 2-3%)

Intrathyroidal, < 4 cm, BRAF wild type* (≈ 1-2%)

Intrathyroidal unifocal PTMC, BRAF mutated*, (≈ 1-2%)

Intrathyroidal, encapsulated, FV-PTC (≈ 1-2%)

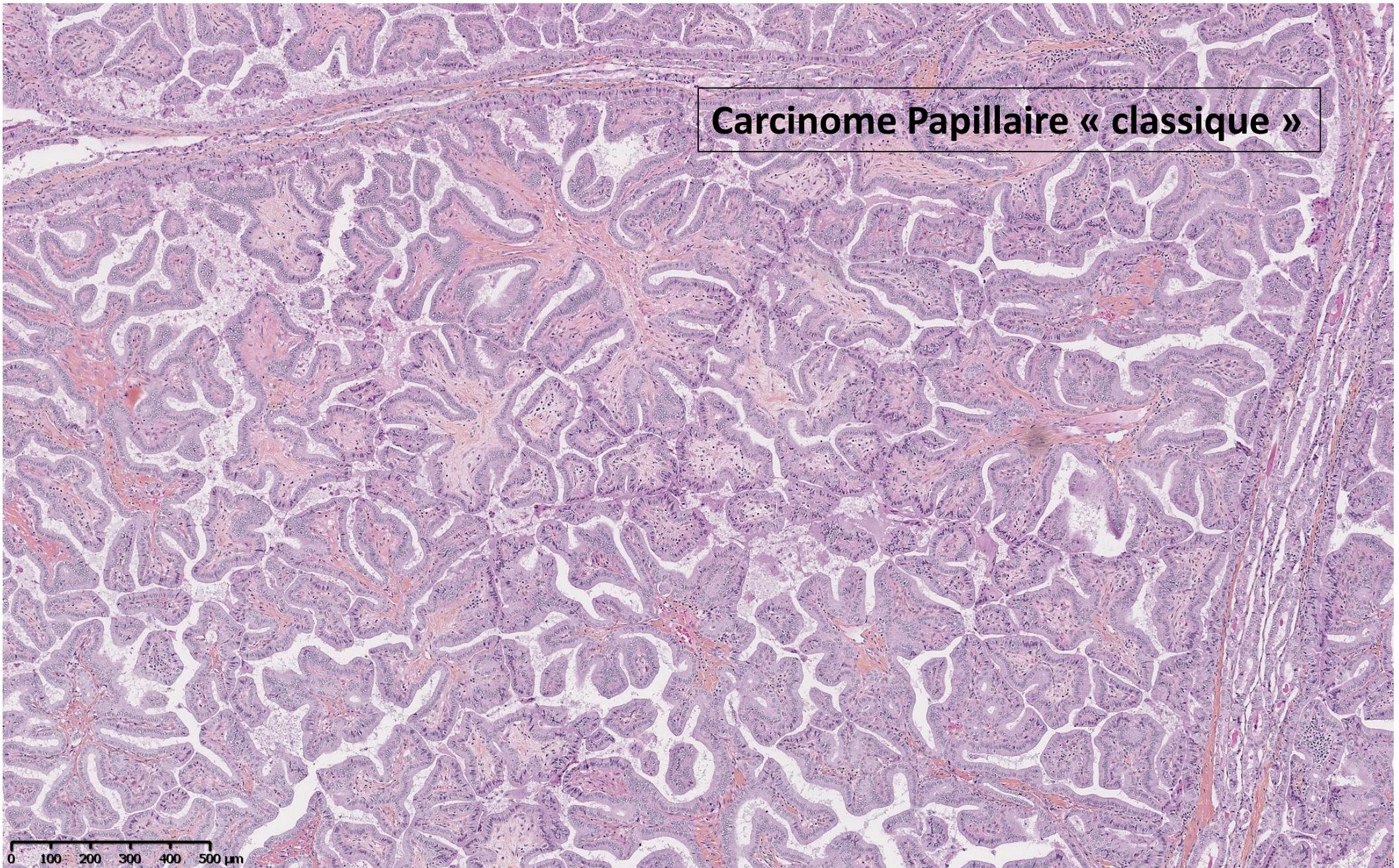
Unifocal PTMC (≈ 1-2%)

2015

Variants histologiques « agressifs » de CPT

- A cellules hautes
- A cellules en « clous de tapissier »
- A cellules cylindriques
- Sclérosant diffus
- Solide

Carcinome Papillaire « classique »

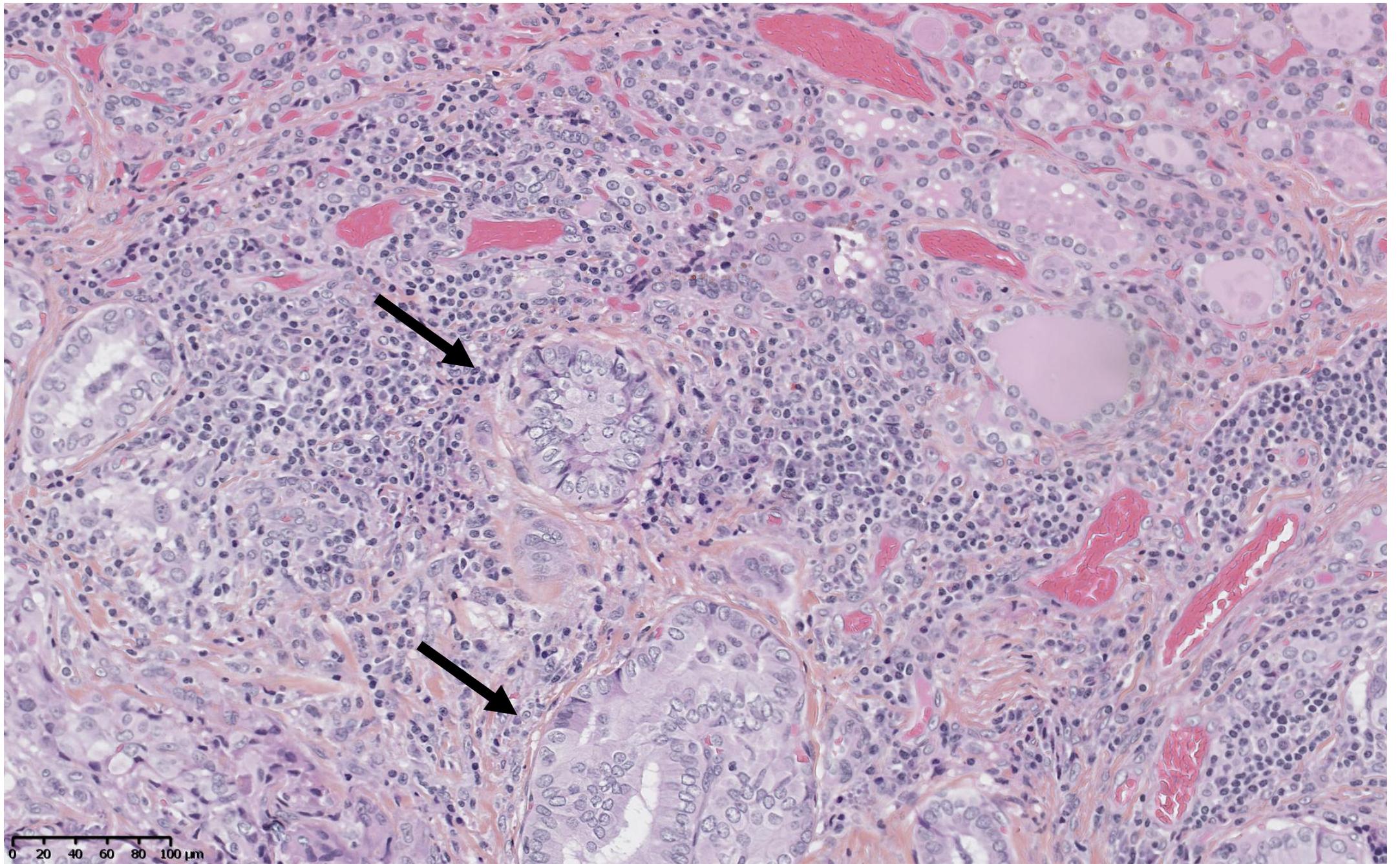


0 100 200 300 400 500 μm

Carcinome Papillaire « classique »



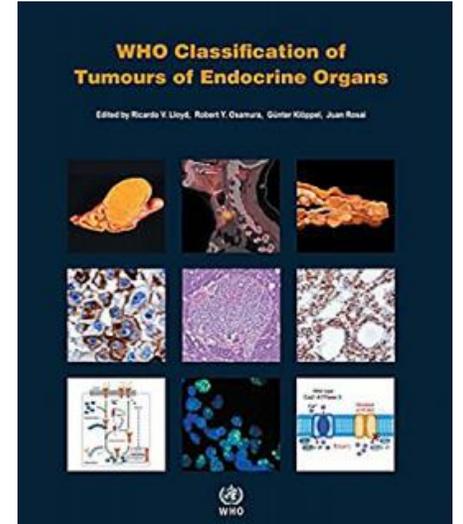
0 10 20 30 40 50 μ m



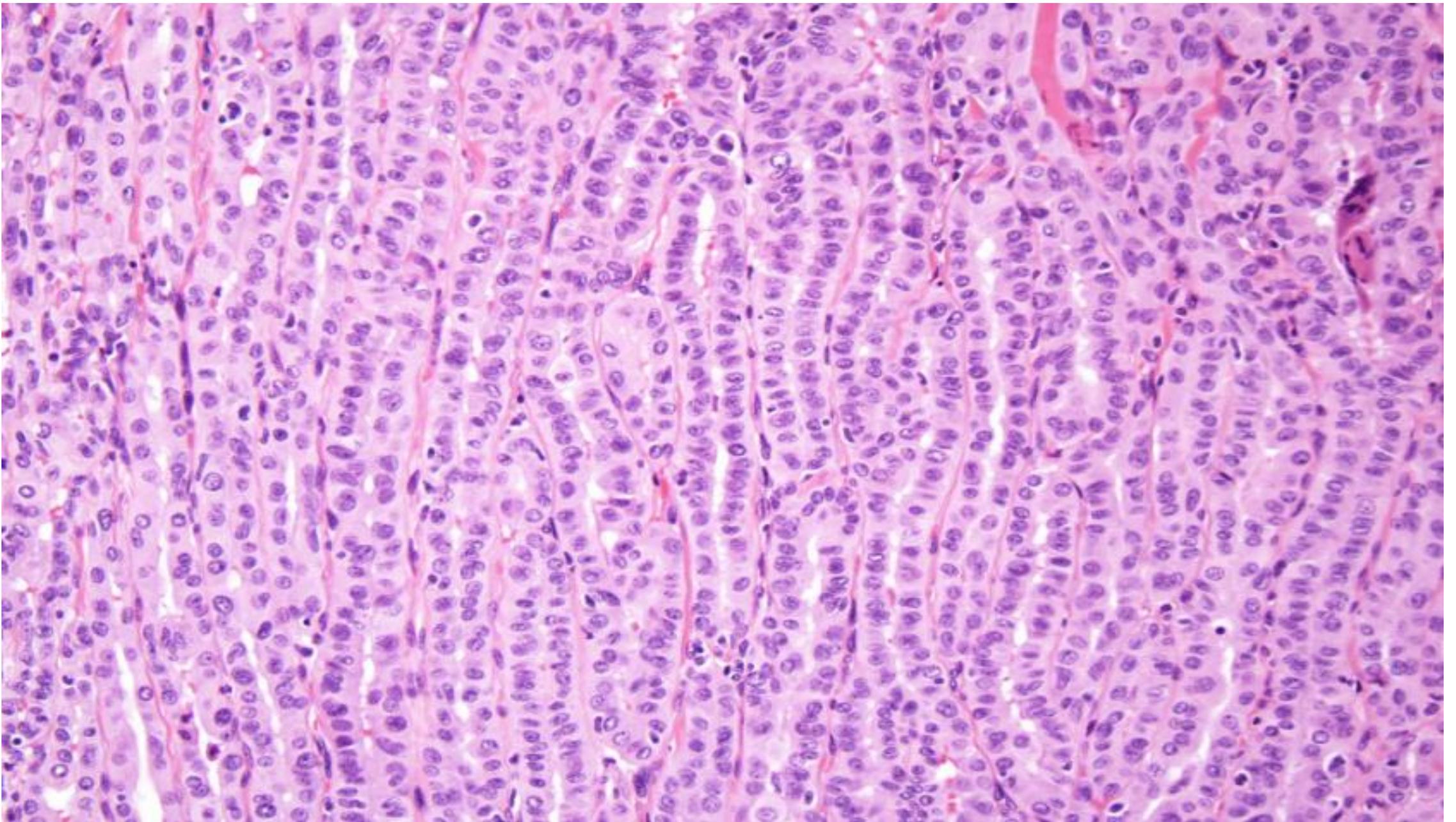
0 20 40 60 80 100 μm

Variant à cellules hautes

- Rare 8-18% des CPT
- Sous-type très représenté dans les carcinomes réfractaires à l'iode
- Contingent $\geq 30\%$ de cellules 2-3 fois plus hautes que larges
- Mutation *BRAF* V600E fréquente (80%)
- Associé à un risque accru de récurrence et à une survie plus courte en comparaison au CPT classique
- Rechercher secteurs dédifférenciés / anaplasiques en périphérie
- Contingent à signaler dans le CR même si $<30\%$ car peut influencer le pronostic



OMS
2017

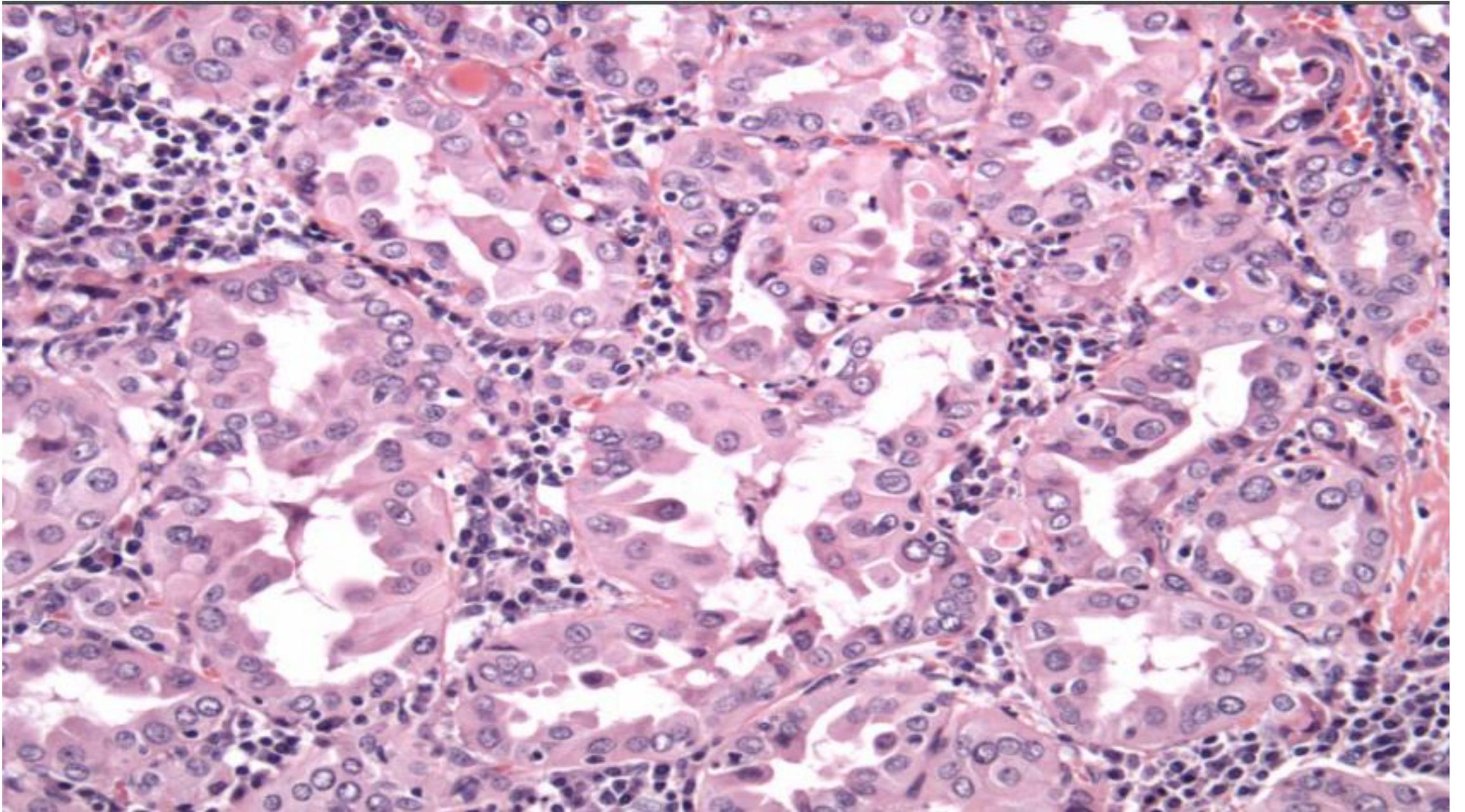


Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma Justine A. Barletta, M.D. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA – USCAP 2018

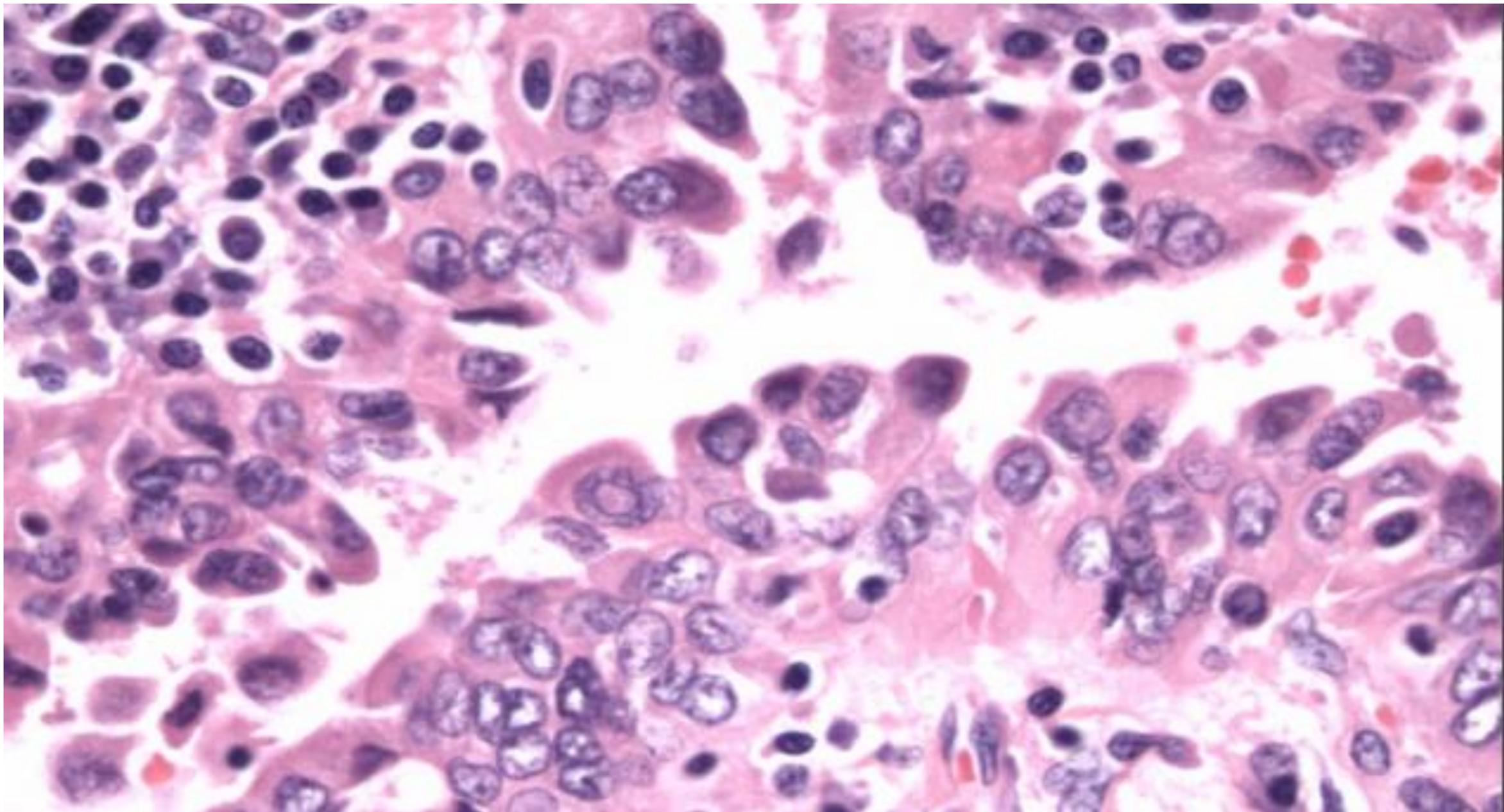
Variant à cellules en « clous de tapissier »



- Très rare 1% des CPT
- Souvent réfractaire à l'irathérapie
- Volumineux, invasif, architecture papillaire avec branchements complexes
- Contingent $\geq 30\%$ de cellules en « clou de tapissier »
- Mutation *BRAF* V600E souvent présente (72%)
- Risque élevé de métastases viscérales ou osseuses, survie plus courte
- Contingent à signaler dans le CR même si $<30\%$ bien que l'influence sur le pronostic ne soit pas certaine



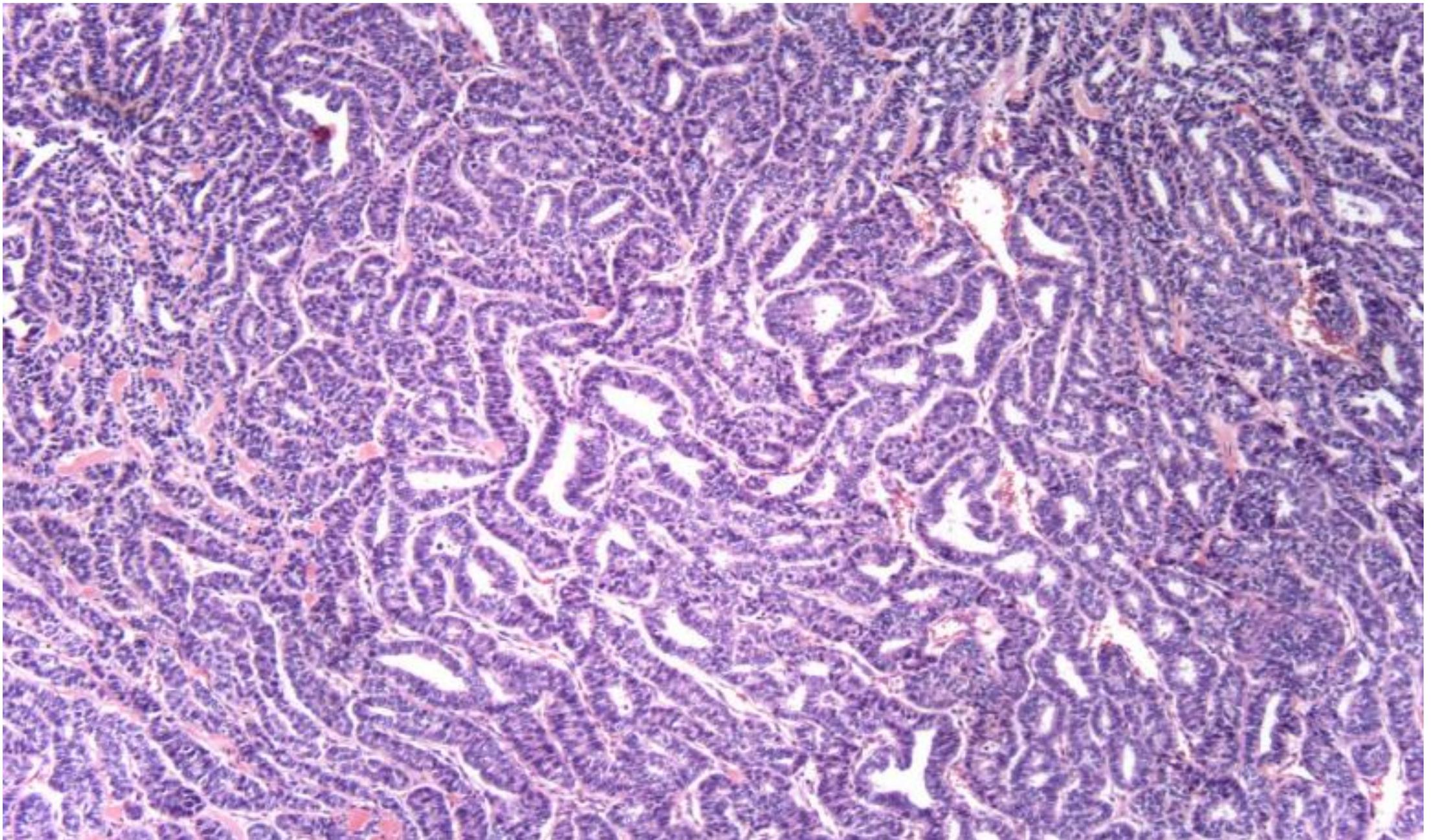
Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma Justine A. Barletta, M.D. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA – USCAP 2018



Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma Justine A. Barletta, M.D. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA – USCAP 2018

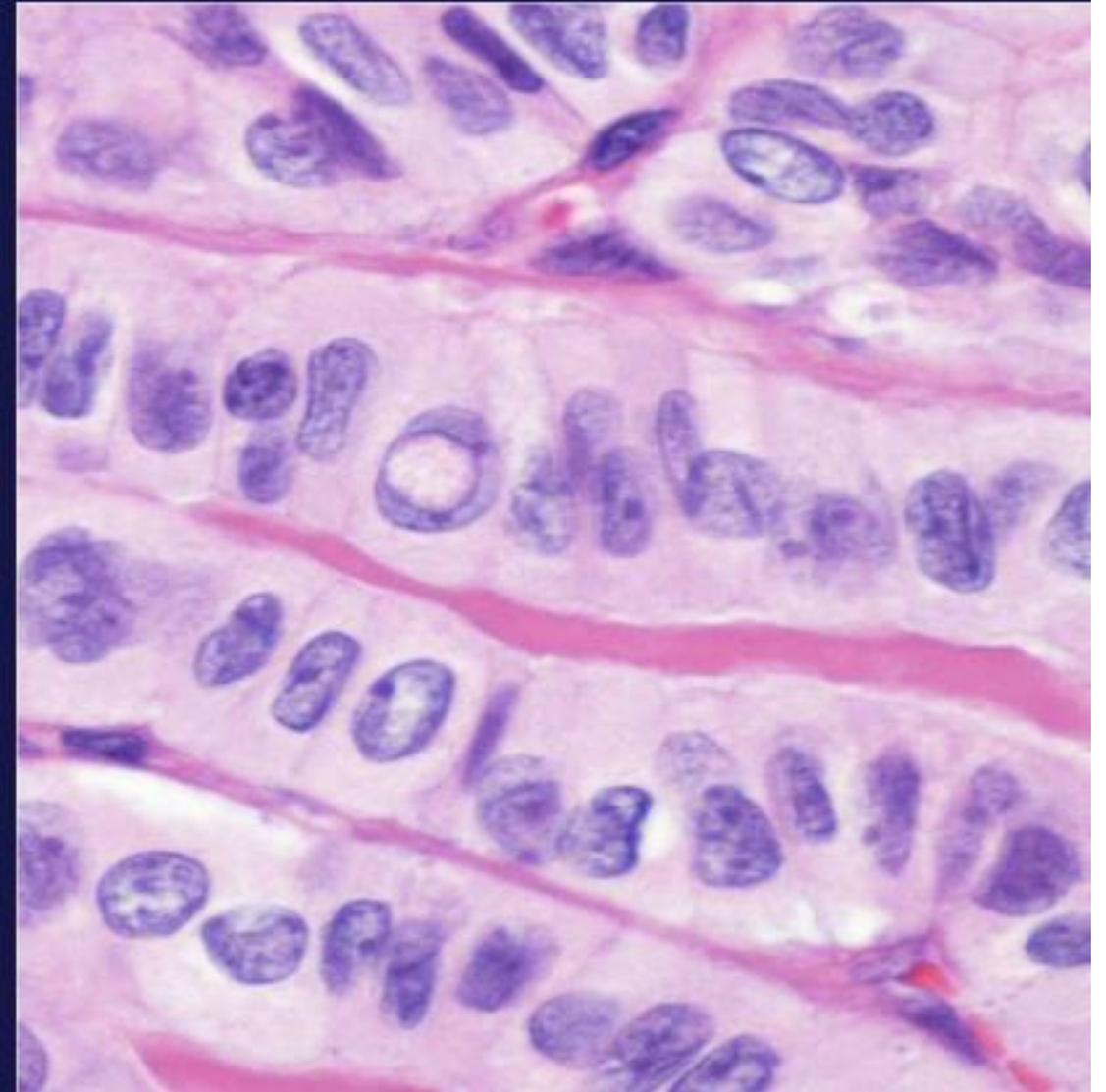
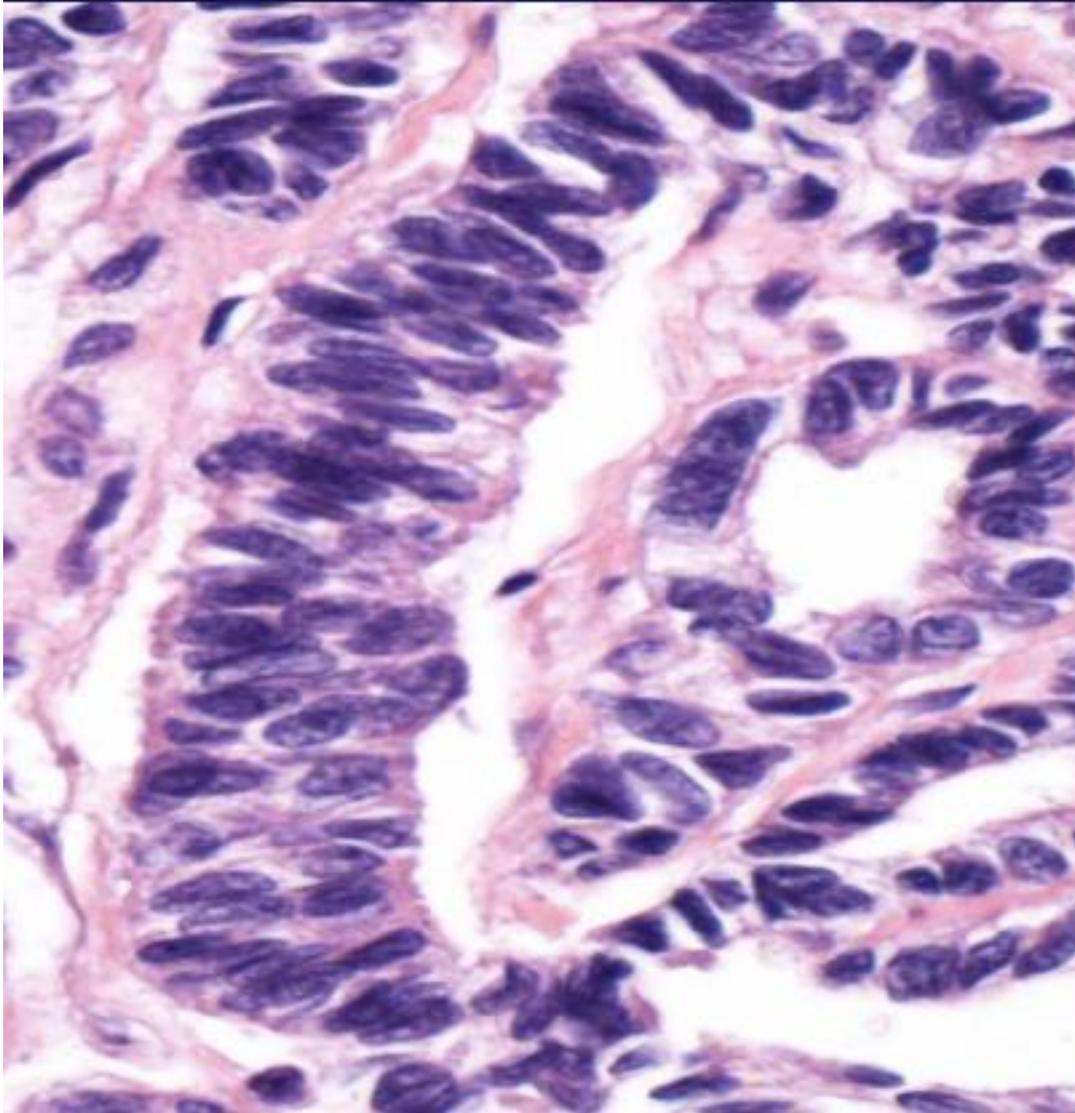
Variant à cellules cylindriques

- Très rare 0,2% des CPT
- Constitué de cellules cylindriques allongées avec une stratification nucléaire importante
- Les caractéristiques nucléaires du CPT classique peuvent être absentes
- Ce variant semble avoir une évolution clinique plus agressive en particulier en cas de tumeur avec une extension extra-thyroïdienne marquée
- Mutation *BRAF* V600E observée dans 1/3 des tumeurs



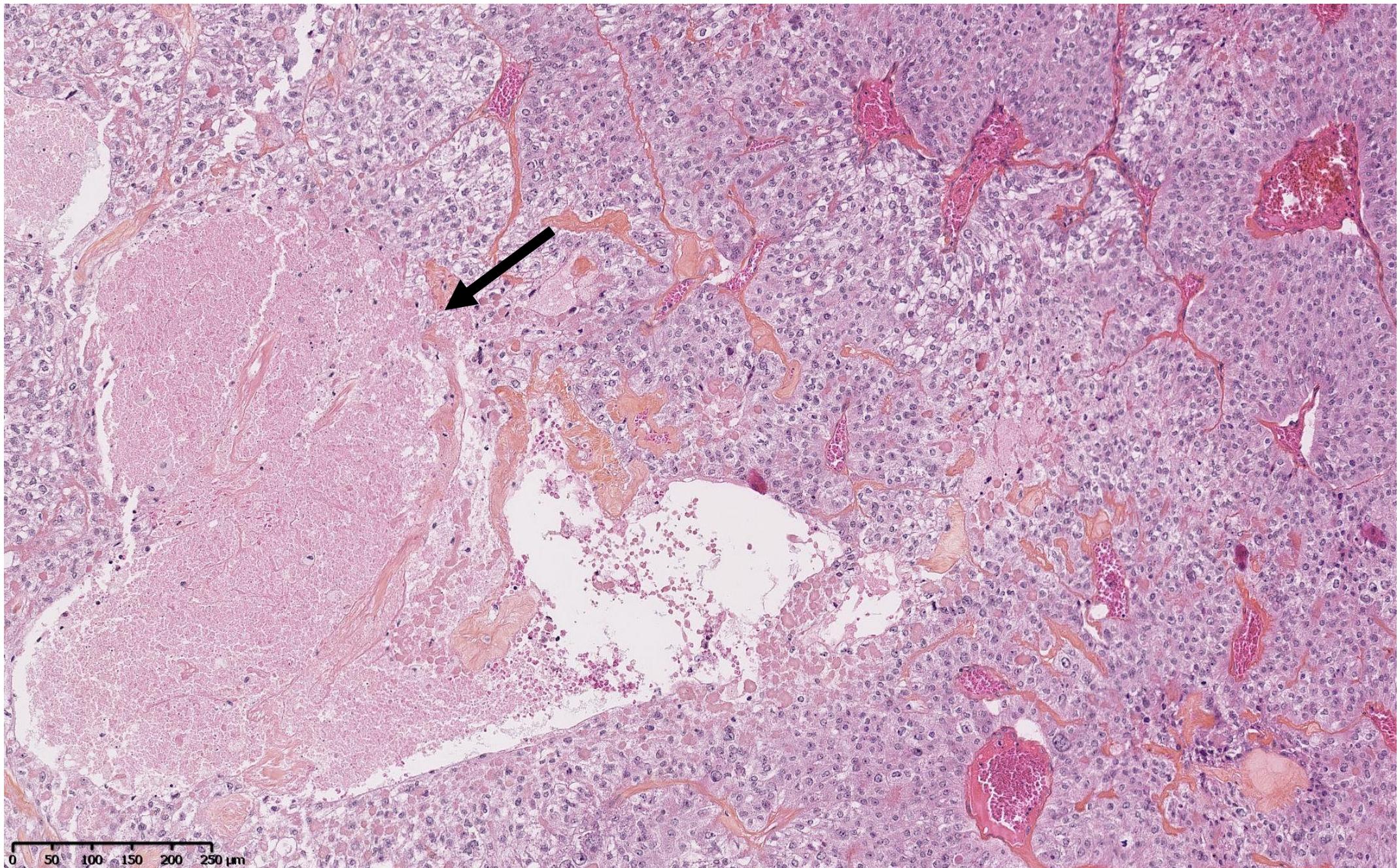
Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma Justine A. Barletta, M.D. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA – USCAP 2018

Columnar cell variant versus tall cell variant

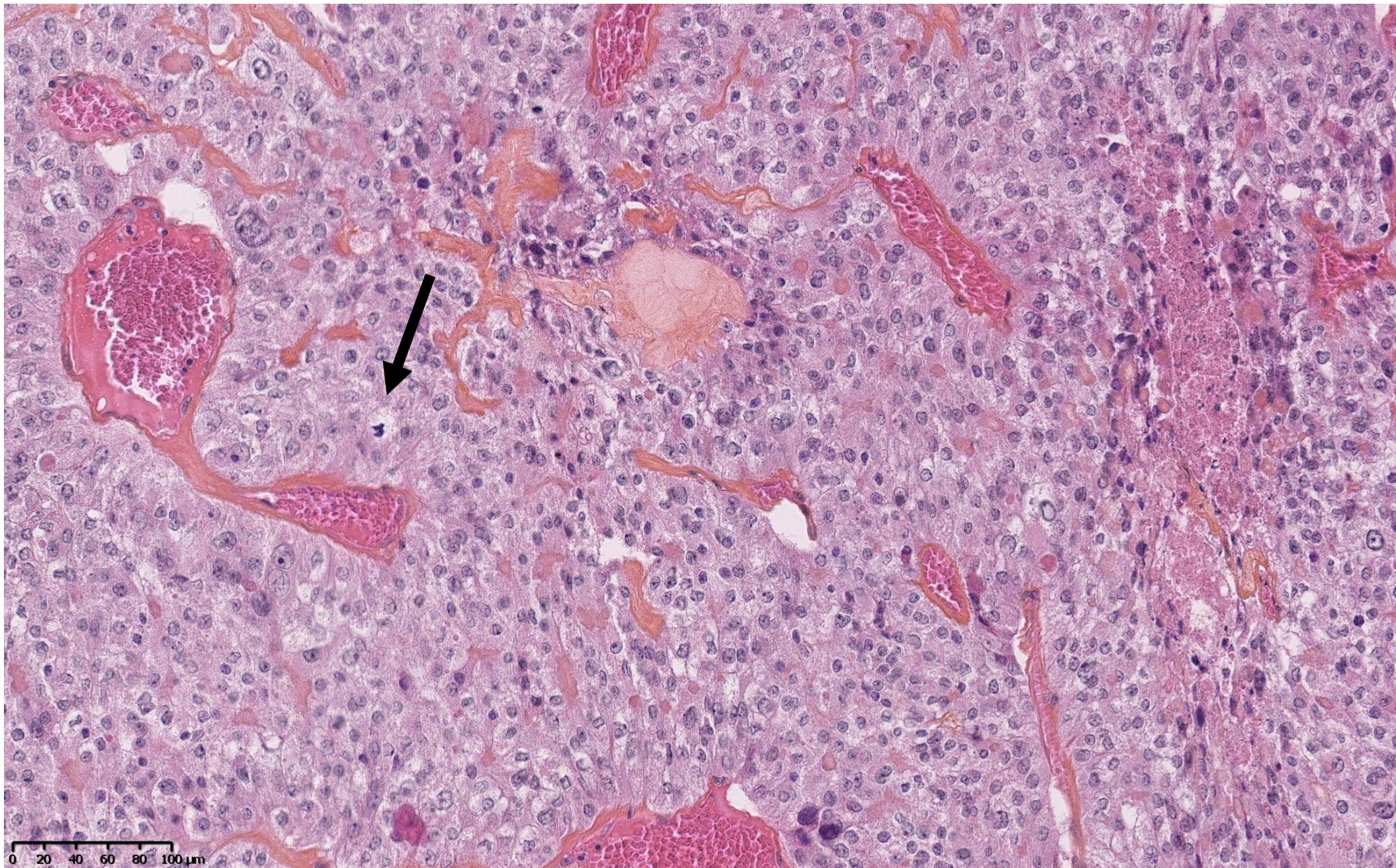


Carcinome peu différencié

- Rare 4%
- Pronostic intermédiaire entre carcinome différencié et indifférencié
- Survie à 5 ans de l'ordre de 50%
- Environ 50% sont réfractaires à l'iode radioactif
- Définition la plus utilisée actuellement : Critères du consensus de Turin (2007)
 - architecture trabéculaire ou solide ou insulaire
 - absence d'anomalies cytonucléaires de carcinome papillaire
 - présence d'au moins un des critères : noyaux convolutés / mitoses $\geq 3 / 2\text{mm}^2$ / nécrose
- TG+ et TTF1+ (souvent perdu dans anaplasique)
- Le pronostic serait plus péjoratif pour un contingent peu différencié > 4%



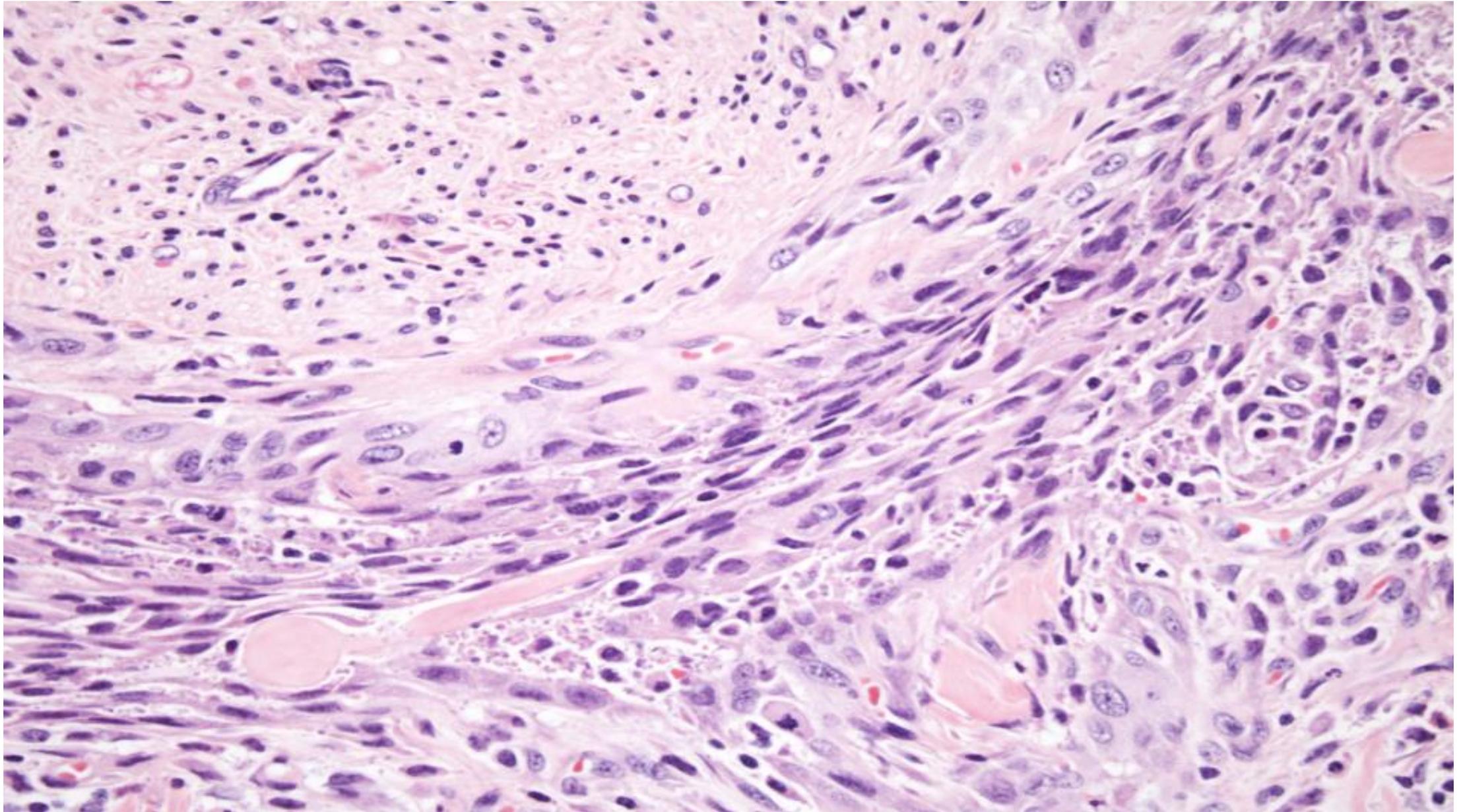
0 50 100 150 200 250 μm



0 20 40 60 80 100 μm

Carcinome indifférencié / anaplasique

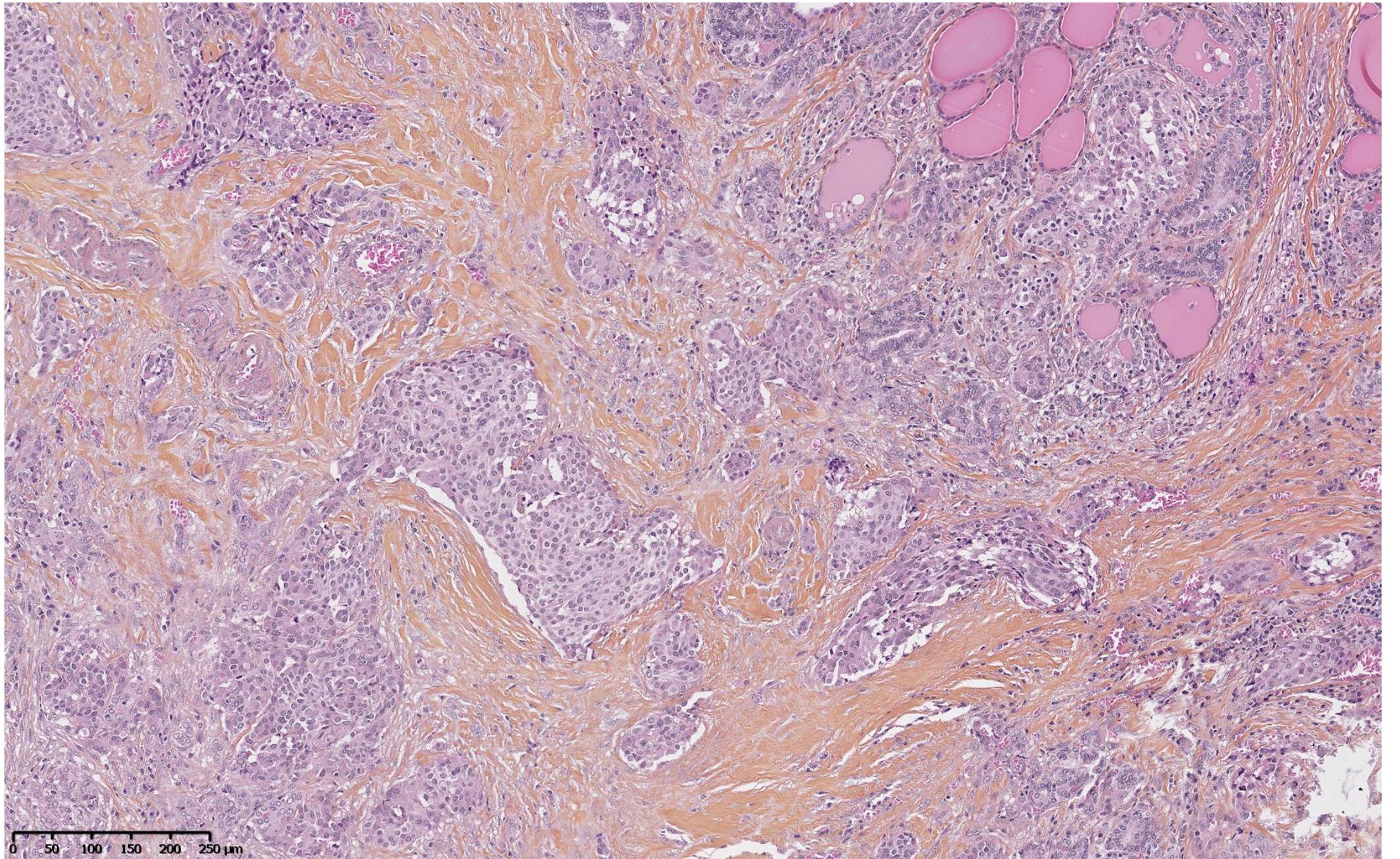
- Représente <5% des cancers de la thyroïde
- Tumeur invasive, remaniée par des zones hémorragiques et nécrotiques
- Prolifération de cellules fusiformes, polygonales ou géantes
- Profil immuno-histochimique
 - perte d'expression des marqueurs de différenciation thyroïdienne : TG, TTF1
 - expression conservée des cytokératines
 - p53+ et Ki67 élevé > 30%

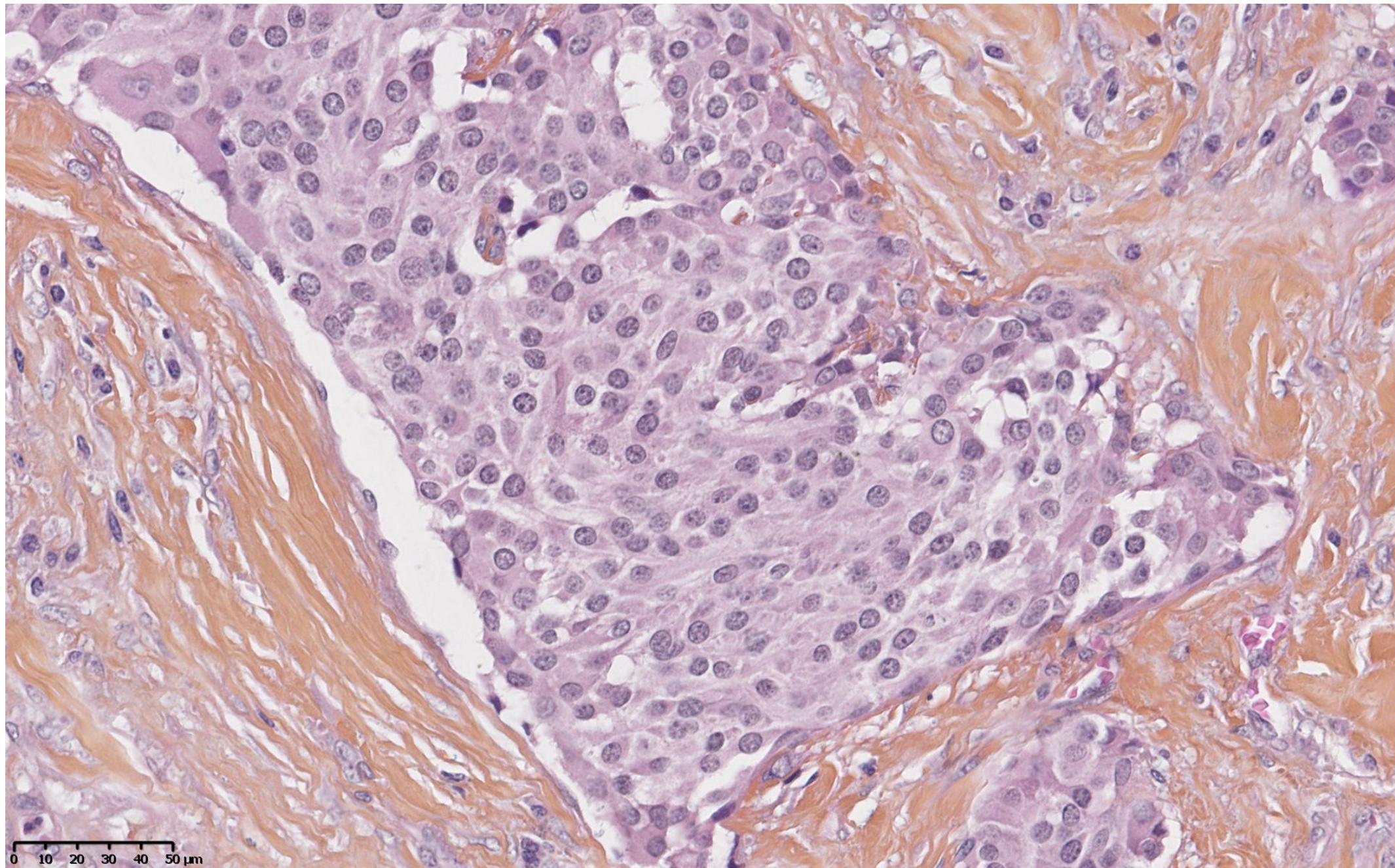


Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma Justine A. Barletta, M.D. Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA – USCAP 2018

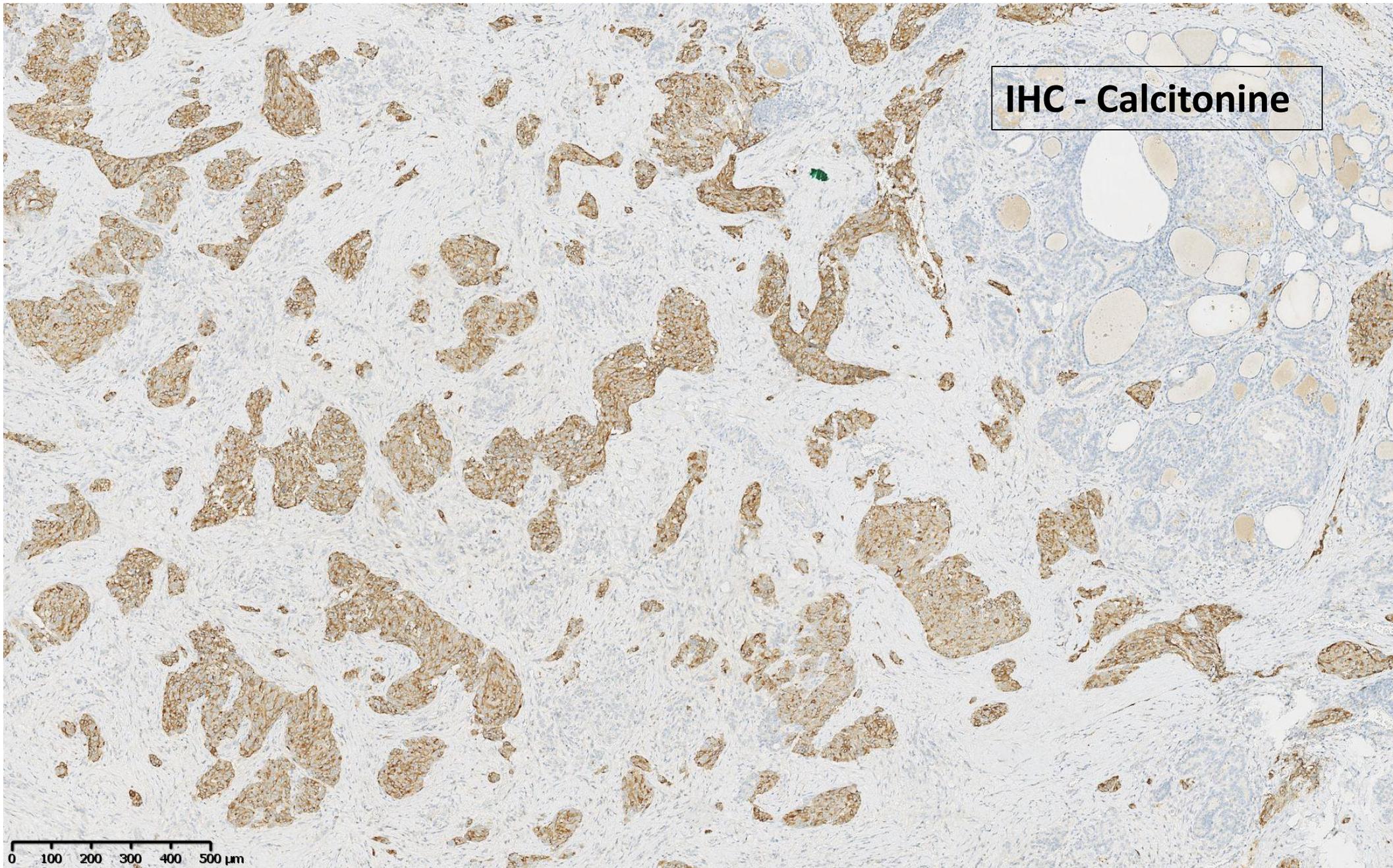
Carcinome médullaire de la thyroïde

- Représente <2-3% des cancers de la thyroïde
- Formes familiales 1/4 des cas → enquête familiale + analyse génétique
- Jonction 1/3 sup - 1/3 moyen des lobes thyroïdiens
- Architecture trabéculaire ou massive
- Cellules fusiformes, polyédriques ou rondes aux cytoplasmes larges, mal limités, granuleux et aux noyaux arrondis, pas ou peu mitotiques
- Stroma fibreux, avec dépôts amyloïdes (80%)
- IHC : Calcitonine, ACE, Chromogranine A + / TG -
- Evolution lente, tumeur très lymphophile donnant des métastases à distance
- Pronostic dépend surtout du degré d'extension

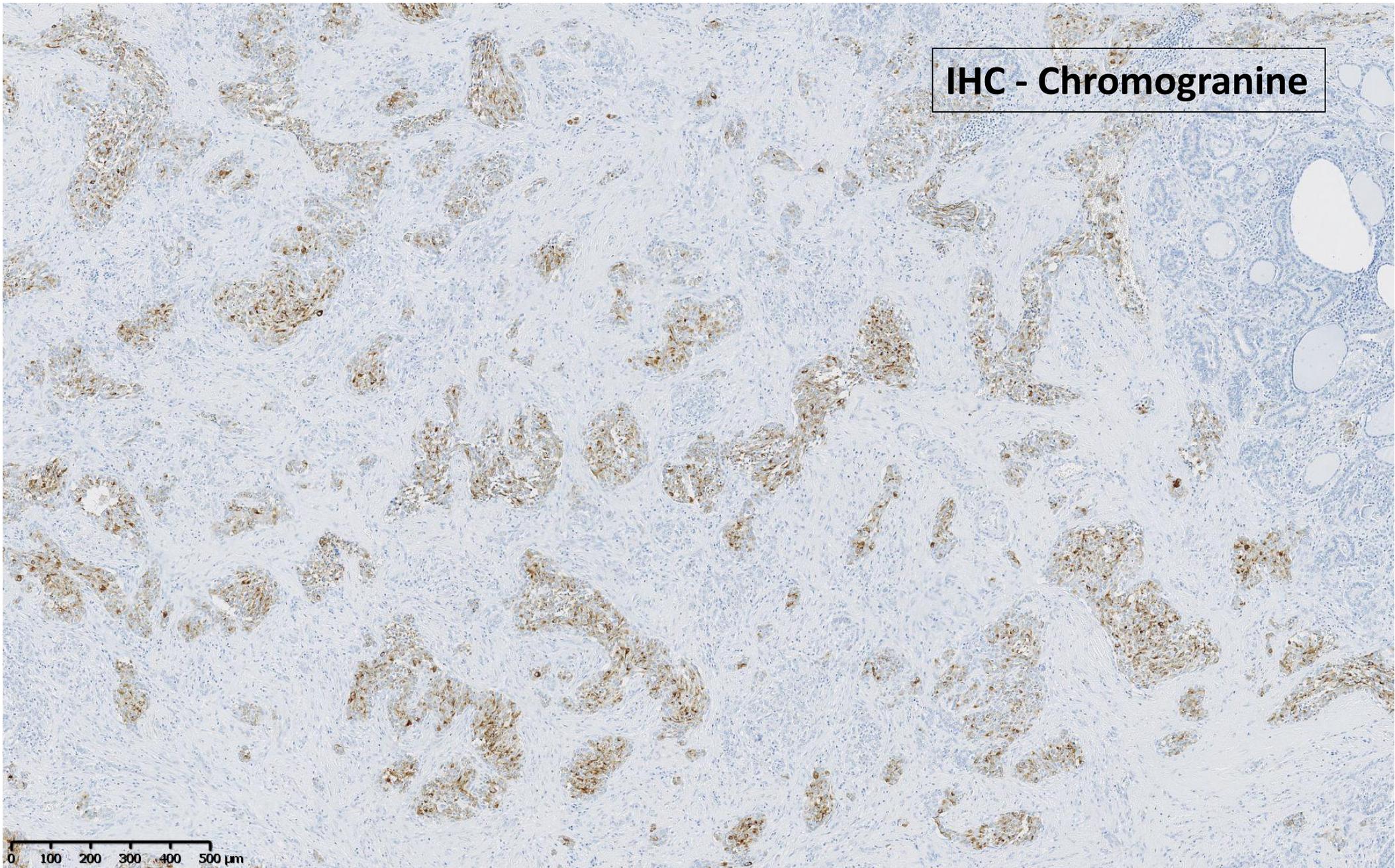




IHC - Calcitonine

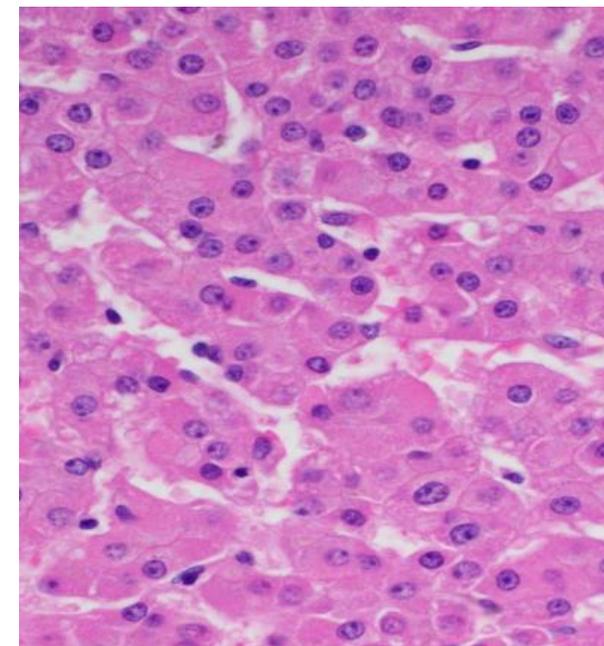


IHC - Chromogranine





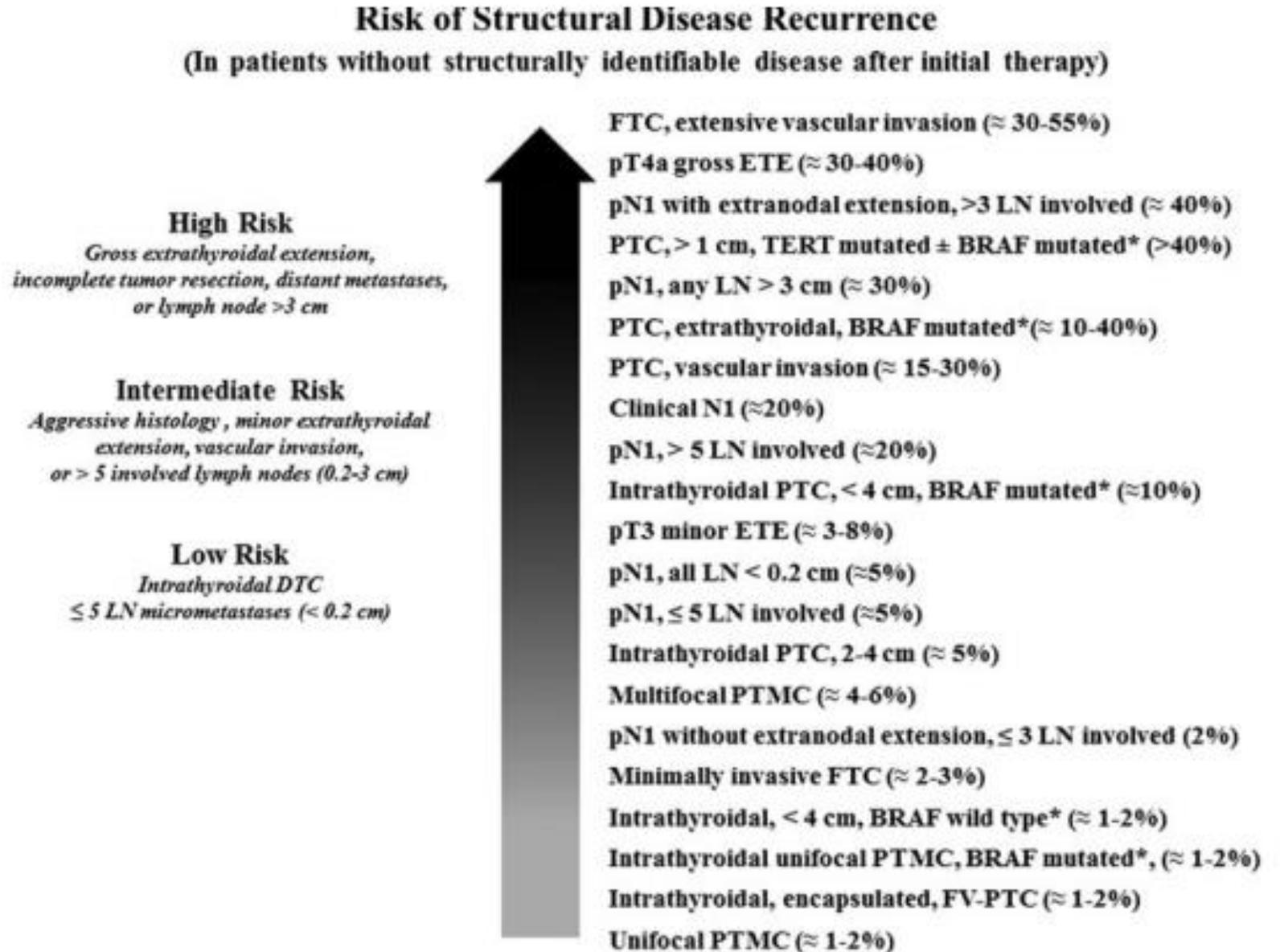
Carcinome à cellule de Hurtle



- 3-4% des carcinomes thyroïdiens
- >75% de cellules de Hurtle (cellules oncocytaires)
- La plupart des CCH ne fixent pas l'iode radioactive
- Une partie des CCH sont réfractaires à l'irathérapie
- Ne fait plus partie des CV selon OMS 2017, caractéristiques cliniques et moléculaires différentes
- Pas forcément plus agressif que CV quand paramètres ajustés mais plus de métastase (10%) et décès que dans les autres carcinomes thyroïdiens bien différenciés
- Pronostic lié à l'extension vasculaire

Conclusion

Intérêt du
CR
standardisé



Bibliographie

- https://www.tuthyref.com/pdf/thyroide_réfractaire_2018.pdf
- Les cancers réfractaires de la thyroïde : progrès dans leur prise en charge Bull. Acad. Natle Méd., 2015, 199, nos 8-9, 1395-1407, séance du 10 novembre 2015 Martin SCHLUMBERGER
- Référentiel Régional ONCOMIP – **Thyroïde** - Version 3 - 2017
- 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Bryan R. Haugen,1,* Erik K. Alexander,2 Keith C. Bible,3 Gerard M. Doherty,4 Susan J. Mandel,5 Yuri E. Nikiforov,6 Furio Pacini,7 Gregory W. Randolph,8 Anna M. Sawka,9 Martin Schlumberger,10 Kathryn G. Schuff,11 Steven I. Sherman,12 Julie Ann Sosa,13 David L. Steward,14 R. Michael Tuttle,15 and Leonard Wartofsky16
- Prise en charge pratique et diagnostique des prélèvements thyroïdiens : cytoponctions, extemporanés, pièces opératoires. G Belleannée, H Trouette, A de Mascarel -2016
- Update to the College of American Pathologists Reporting on Thyroid Carcinomas Ronald Ghossein Head and Neck Pathol (2009) 3:86–93 DOI 10.1007/s12105-009-0109-2
- Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma (2008) Rivera M1, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM
- WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th Edition, Volume 10 (2017) Edited by Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J
- Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation Angelica Schmidt1,2, Laura Iglesias2, Michele Klain3, Fabián Pitoia1, Martin J. Schlumberger2

Caractérisation moléculaire des cancers de souche folliculaire

- Les mutations présentes dans les cancers de la thyroïde sont peu nombreuses
- Anomalies activant la voie des MAPkinases > 95 % des cancers, notamment mutations de BRAF (60 %, le plus souvent mutation ponctuelle), de RAS (13 %, présente essentiellement dans les variants folliculaires) et des réarrangements des gènes des récepteurs transmembranaires (10 %) et notamment RET/PTC
- Mutations mutuellement exclusives provoquant une dédifférenciation avec diminution de la capacité de concentrer l'iode 131 et une stimulation de la prolifération qui sont plus marquées en cas de mutation BRAF que de mutation RAS
- L'activation de la voie de la PI3kinase est fréquente dans le cancer folliculaire et dans le cancer peu différencié
- L'angiogenèse est activée par activation des voies du VEGFR, FGFR et PDGFR

Variant agressif – Sclérosant diffus

- Très rare (3% des CPT),
- Souvent chez les patients jeunes (<30 ans)
- Envahissement d'un lobe voire de la totalité de la thyroïde, importante angio-invasion lymphatique, calcosphérites disséminées, contexte de thyroïdite lymphocytaire de type Hashimoto, sclérose diffuse et métaplasie malpighienne
- Métastases ganglionnaires au moment du diagnostic initial dans quasiment tous les cas, métastases à distance (surtout pulmonaires) dans 10 à 15 % des cas
- Le pronostic reste bon malgré tout, compte tenu de l'âge jeune et de la captation élevée de l'iode 131

VARIANTES RARES DONT L'AGRESSIVITÉ EST SIMILAIRE AU TYPE CLASSIQUE

- **La variante solide du cancer papillaire de la thyroïde**
- Rare (1-3% des CPT)
- Plus fréquente dans les tumeurs pédiatriques
- Architecture solide sur plus de 50% de la surface, modifié à 100 % pour l'édition OMS 2017
- Métastases pulmonaires plus fréquentes que CPT classique, mortalité légèrement plus élevée chez l'adulte
- Important de distinguer cette variante du carcinome peu différencié (aspect de noyaux de type CPT, nécrose et mitoses à chercher)

- The 2017 Endocrine WHO moves from classifying follicular thyroid carcinoma and Hurthle cell carcinoma as minimally and widely invasive to: - Minimally invasive (capsular invasion only) - Encapsulated angioinvasive - Widely invasive