



## **HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2014**

**« PATHOLOGIE THYROIDIENNE »**

**17 NOVEMBRE 2014**

**Coordination : Serge GUYÉTANT**

**Avec la participation de :**

**Myriam DECAUSSIN-PETRUCCI,**

**Emmanuelle LETEURTRE, Frédérique TISSIER**

## Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>Cas N°01 : Carcinome papillaire, variante vésiculaire encapsulé</b> Myriam DECAUSSIN-PETRUCCI	<b>4</b>
<b>Cas N°02 : Adénome vésiculaire à cellules oncocytaires</b> Serge GUYÉTANT	<b>10</b>
<b>Cas N°03 : Carcinome papillaire, variante à cellules hautes</b> Emmanuelle LETEURTRE	<b>19</b>
<b>Cas N°04 : Carcinome papillaire sclérosant diffus</b> Frédérique TISSIER	<b>24</b>
<b>Cas N°05 : Carcinome thyroïdien peu différencié</b> Emmanuelle LETEURTRE	<b>30</b>
<b>Cas N°06 : Carcinome indifférencié (anaplasique) de la thyroïde</b> Myriam DECAUSSIN-PETRUCCI	<b>37</b>
<b>Cas N°07 : Deux pièges diagnostiques associés aux thyroïdites chroniques lymphocytaires</b> Serge GUYÉTANT	<b>44</b>
<b>Cas N°08 : Adénome parathyroïdien intra-thyroïdien</b> Frédérique TISSIER	<b>52</b>

## **Introduction**

La pathologie thyroïdienne constitue un secteur courant de la pratique de nombreux pathologistes, où les diagnostics sont souvent (mais pas toujours) faciles. A partir d'observations tirées de la pathologie courante, cet histoséminaire de pathologie thyroïdienne organisé sous l'égide de la Société Française de Pathologie lors du Carrefour Pathologie 2014 avait pour objectif d'aborder les situations où le pathologiste peut se trouver en difficulté : variantes tumorales dont l'identification est importante, images trompeuses et pièges à connaître, entités dont les critères diagnostiques ont évolué. Une attention particulière a été accordée aux nouveaux outils du diagnostic et à la place qu'il faut leur donner en 2014.

## Cas N°01 Myriam Decaussin-Petrucci

### Groupement hospitalier sud, HCL, Université Lyon 1

#### Renseignements cliniques

Homme de 43 ans. Antécédents de lymphome B. Fixation cervicale au TEP. En échographie, nodule thyroïdien droit de 47 mm. Cytoponction thyroïdienne : néoplasme folliculaire (Bethesda 4). Thyroïdectomie totale.

#### Diagnostic

Carcinome papillaire variante vésiculaire encapsulé

#### Description macroscopique

La thyroïde pèse 50g, avec à droite un nodule unique de 47 mm, d'aspect beige, dense, charnu, aux contours arrondis.

#### Description histologique

Il s'agit d'une tumeur bien limitée, entourée d'une capsule fibreuse. L'architecture est microvésiculaire, avec des vésicules tassées les unes contre les autres, aux contours anguleux et rigides. Il n'y a pas de papilles. Les thyrocytes ont un noyau augmenté de taille, clarifié, arrondi ou ovalaire, aux contours irréguliers, parfois en demi-lunes, ou avec des incisures. La membrane nucléaire est épaissie, avec souvent un petit nucléole saillant. Il n'y a pas de pseudo-inclusions nucléaires. En périphérie la tumeur est limitée par une capsule fibreuse d'épaisseur variable. Elle est parfois irrégulière, avec des massifs tumoraux pénétrant dans la capsule, réalisant des images d'effraction capsulaire le plus souvent incomplète. On ne retient pas d'image formelle d'invasion vasculaire.

En immunohistochimie, l'HBEM1 est très positif avec un marquage membranaire, la cytokératine 19 est très faiblement positive et cytoplasmique, la galectine -3 est positive et cytoplasmique, et le CD 56 est fortement diminué.

#### Commentaires

Le carcinome papillaire variante vésiculaire est clairement défini depuis plus de 20 ans. La fréquence est difficile à estimer, puisqu'il était auparavant classé comme un carcinome vésiculaire ou un adénome. Il semble actuellement représenter plus de 40% des carcinomes papillaires [1].

#### Caractéristiques anatomo-pathologiques

Le carcinome papillaire variante vésiculaire (CPV) est composé exclusivement ou quasi exclusivement de vésicules [1]. Le diagnostic de cette variante est facile si les caractéristiques nucléaires sont évidentes. Les vésicules sont alors bordées de cellules montrant des anomalies

nucléaires typiques de carcinome papillaire : les noyaux sont augmentés de taille, clarifiés, avec un noyau aux contours irréguliers comportant des incisures, des pseudo-inclusions. Dans le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire, les atypies sont en général beaucoup moins marquées que dans les formes classiques, et souvent inégalement réparties dans le nodule. Dans ce cas, tout le nodule doit être considéré comme tumoral, et non pas comme plusieurs petits foyers de carcinome papillaire. De nombreux articles ont décrit les difficultés diagnostiques, le manque de reproductibilité et de consensus pour diagnostiquer un noyau de carcinome papillaire [1-7, 12-13]. Les études ont montré une faible reproductibilité même parmi des experts en pathologie thyroïdienne. Les critères majeurs et le plus souvent rencontrés dans les CPVs sont l'augmentation de la taille du noyau, les noyaux irréguliers, ovoïdes et chevauchés, en verre dépoli, avec des incisures abondantes. Les pseudo-inclusions et les psammomes sont de très bons critères mais beaucoup plus rares. Parmi les critères mineurs mais fréquents dans les CPVs, on retrouve un décollement de la colloïde par rapport à la paroi de la vésicule, avec un aspect densifié, des vésicules étirées, ou aux contours irréguliers. D'autres petits signes peuvent aider : l'inversion de la polarité sécrétoire, avec un aspect clarifié par décollement du pôle basal de la vésicule, la présence de petites bandes hyalines étoilées entre les vésicules, de courtes végétations abortives dans les vésicules, des cellules géantes multinucléées dans la lumière vésiculaire.

Le deuxième problème de cette variante concerne l'encapsulation de la lésion. Si certaines formes sont mal limitées et infiltrantes, le plus souvent il s'agit d'une lésion bien circonscrite et parfois encapsulée. Le CPV variante infiltrante est défini comme une tumeur peu ou pas encapsulée, avec des prolongements tumoraux infiltrant le parenchyme thyroïdien, avec souvent une stroma réaction fibreuse. Le carcinome papillaire variante vésiculaire encapsulé est défini par la présence d'une capsule entourant totalement le nodule, avec ou sans invasion capsulaire/vasculaire associée. Cette seconde variante est importante à individualiser, avec un pronostic qui est plus proche du carcinome vésiculaire ou de l'adénome, en fonction des signes d'invasion associés. En effet si le carcinome papillaire classique s'accompagne de métastases ganglionnaires, les formes vésiculaires vont avoir une évolution différente. Les formes encapsulées sans invasion capsulaire/vasculaire ont un excellent pronostic sans récurrence ni métastases. Les formes avec invasion capsulaire/vasculaire ont un pronostic proche du carcinome vésiculaire avec le même degré d'invasion (risque de récurrence, de métastases à distance et non pas ganglionnaires). Pour le CPV encapsulé il semble donc important de prendre en compte les critères de malignité habituellement utilisés pour le

carcinome vésiculaire c'est à dire l'invasion capsulaire/vasculaire. Pour l'invasion capsulaire, il s'agit d'une pénétration complète de la prolifération vésiculaire à travers toute l'épaisseur de la capsule du nodule, arrivant au contact des vésicules normales du parenchyme thyroïdien adjacent. Pour l'invasion vasculaire, elle est définie par la présence d'embolies dans les vaisseaux de la capsule ou dans ceux localisés au-delà de la capsule. En pratique une absence d'invasion vasculaire/capsulaire est évocatrice d'une lésion de très bon pronostic voir pour certains auteurs de lésion bénigne. Une prise en charge thérapeutique moins agressive peut alors être discutée : simple lobectomie notamment.

### ***Diagnostics différentiels***

Le premier problème concerne les anomalies nucléaires qui peuvent mimer des noyaux de carcinome papillaire. La clarification nucléaire peut être due à des artefacts de fixation formolée. Elle est aussi présente dans de nombreuses pathologies bénignes comme la maladie de Basedow, la thyroïdite lymphocytaire (CF cas N°07). Des anomalies nucléaires peuvent aussi se rencontrer dans le nodule toxique. Dans les formes du sujet jeune ou d'installation récente notamment, le nodule toxique peut se présenter comme un nodule d'architecture pseudo-papillaire, avec des noyaux augmentés de taille, parfois aussi un peu clarifiés. Néanmoins, on ne trouve pas les autres anomalies nucléaires : il n'y a pas d'incisures, de pseudo-inclusions, et les noyaux restent ronds. Il faut y penser aussi devant un nodule de même aspect au sein d'un goitre multinodulaire, qui correspond alors à un goitre toxique.

L'autre diagnostic différentiel concerne la capsule et donc le carcinome vésiculaire avec invasion minimale. L'examen attentif des noyaux permettra de faire la différence. Devant une lésion encapsulée, il faut d'abord regarder les noyaux. Si ils sont évocateurs d'un carcinome papillaire, et même si les anomalies sont focales, il faut porter un diagnostic de carcinome papillaire et pas de carcinome vésiculaire, quels que soient les signes d'effraction capsulaire qui peuvent être associés. Enfin, devant une lésion encapsulée sans signes nucléaires typiques de carcinome papillaire et sans signe d'effraction capsulaire, le diagnostic sera celui d'un simple adénome vésiculaire.

Il reste une catégorie de tumeurs difficiles à classer. Il s'agit de tumeurs d'architecture vésiculaire et encapsulées, pour lesquelles on retrouve quelques anomalies nucléaires, sans aspect caractéristique de carcinome papillaire. S'il existe une invasion capsulaire et/ou vasculaire, Williams et al [13] proposent le terme de carcinome thyroïdien bien différencié NOS (=not otherwise specified). Si l'invasion capsulaire est douteuse ou absente, on peut proposer le diagnostic de tumeur bien différenciée de potentiel de malignité incertain (TPMI)

[5,13]. Cette terminologie est controversée, d'autant que ce diagnostic est difficile et peu reproductible, même parmi des experts en pathologie thyroïdienne [3-7, 12-13]. Le risque est de l'utiliser trop facilement. De plus l'attitude thérapeutique est non consensuelle, source de confusion pour les cliniciens. L'évolution des TPMI est peu ou pas connue en raison de sa rareté, de sa difficulté et hétérogénéité diagnostique, et de l'évolution prolongée des lésions thyroïdiennes malignes ou « border line ». Le diagnostic de TPMI est possible si on en fait un usage raisonnable (incidence d'environ 1%), sur une tumeur très largement échantillonnée. Il s'agit d'une lésion où le risque de récurrence et de métastases est très faible voir nul.

### ***Méthodes ancillaires***

L'étude immunohistochimique peut apporter une aide pour les lésions d'architecture vésiculaire de diagnostic difficile [8-10] : l'anticorps anti HBME-1 est le plus intéressant. C'est un marqueur des cancers vésiculaires et papillaires de la thyroïde. Il est positif dans 76-100% des carcinomes papillaires, avec un marquage membranaire et luminal. Le pourcentage de cellules positives est variable, avec une sensibilité qui reste élevée même dans les variantes vésiculaires. La spécificité est bonne avec parfois un marquage dans les thyroïdites et quelques adénomes. La galectine -3 a une expression cytoplasmique et aussi nucléaire. Son intérêt dans les nodules thyroïdiens est très variable. Elle est bien exprimée dans le carcinome papillaire classique, beaucoup moins dans les autres variantes, et peut être positive dans certains adénomes. La cytokératine 19 a un marquage cytoplasmique avec parfois un renforcement membranaire. L'expression est forte si les atypies nucléaires sont typiques, plus faible dans les autres cas. Il s'agit d'un marqueur sensible quand le marquage est intense et diffus. Le marquage peut se voir en cas de thyroïdite, et aussi un marquage faible dans les zones régénératives. La thyroperoxydase (TPO) est une enzyme spécifique de la thyroïde, exprimée dans le tissu normal et bénin. La perte d'expression de TPO dans plus de 80% des cellules est un argument en faveur de la malignité, avec une sensibilité variant de 97% à 100% et une spécificité de 68% à 90%, surtout pour le carcinome papillaire. Le CD 56, marqueur décrit beaucoup plus récemment dans lésions thyroïdiennes, est exprimé dans le tissu thyroïdien normal, le carcinome vésiculaire et anaplasique. Il existe une perte d'expression dans plus de 90% des cancers papillaires, même dans les variantes d'architecture vésiculaire. L'association de plusieurs marqueurs est intéressante puisqu'aucun anticorps n'est suffisamment spécifique ou sensible pour un diagnostic formel. L'étude immunohistochimique avec un panel d'anticorps peut apporter une aide diagnostique, en complément de l'analyse morphologique.

Plusieurs publications [1,11] ont souligné que le profil moléculaire du carcinome CPV est plus proche du groupe adénome vésiculaire/carcinome vésiculaire que du carcinome papillaire. Les réarrangements de RET/PTC sont rares (3%) et les mutations de RAS beaucoup plus fréquentes (43%) comme dans le carcinome vésiculaire. Les mutations de BRAF sont absentes dans le carcinome vésiculaire et le CPV et fréquentes dans le carcinome papillaire classique. Les réarrangements de PAX8-PPAR gamma sont absents dans le carcinome papillaire classique et présents avec une fréquence assez similaire (33-45%) dans le carcinome vésiculaire, l'adénome et le CPV. Si ces anomalies moléculaires ne peuvent pas aider pour le diagnostic différentiel entre lésion maligne et bénigne, elles sont une preuve supplémentaire que le CPV encapsulé est beaucoup plus proche du groupe des lésions d'architecture vésiculaire (adénome/carcinome vésiculaire) que du groupe des carcinomes papillaires classiques.

#### **Points importants à retenir :**

- Devant une lésion thyroïdienne d'architecture vésiculaire, bien regarder les noyaux à la recherche d'un carcinome papillaire variante vésiculaire
- La présence, -même focale-, d'atypies de type carcinome papillaire dans un nodule doit faire classer toute la lésion en carcinome papillaire variante vésiculaire
- L'étude immunohistochimique peut apporter une aide pour conforter une hypothèse diagnostique microscopique
- Le carcinome papillaire variante vésiculaire encapsulé est beaucoup plus proche du groupe des lésions d'architecture vésiculaire (adénome/carcinome vésiculaire) que du groupe des carcinomes papillaires classiques.

#### **REFERENCES**

- [1] DeLellis RA, Williams ED, Pathology of the thyroid and parathyroid, in: R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, and Heitz PU (Eds.), Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs, IARC Press, Lyon, 2004, pp 57-66.
- [2] Chetty R. Follicular patterned lesions of the thyroid gland: a practical algorithmic approach. J Clin Pathol 2011;64:737-41.
- [3] Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. Am J Clin Pathol 2008;130:736-44.

- [4] Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1508-14.
- [5] Hofman V, Lassalle S, Bonnetaud C et al. Thyroid tumours of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. *Virchows Arch* 2009;455:21-33.
- [6] Liu J, Singh B, Tallini G, Carlson DL et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer*. 2006;107:1255-64.
- [7] Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1336-40.
- [8] Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G et al. Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinomas: The promising role of combined immunostaining using HBME-1 and CD56. *Pathol Res Pract* 2013;209:585-92
- [9] Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol* 2005;18:541-6.
- [10] Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2005;18:48-57.
- [11] Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J 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* 2010;23:1191-200.
- [12] Widder S, Guggisberg K, Khalil M, Pasiaka JL. A pathologic re-review of follicular thyroid neoplasms: the impact of changing the threshold for the diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2008;144:80-5.
- [13] Williams ED, Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *Int J Surg Pathol*. 2000;8:181-183.

## Cas N°02 Serge Guyétant

### CHRU de Tours

#### Renseignements cliniques

L'observation présentée concernait une femme âgée de 44 ans porteuse d'un nodule thyroïdien droit de 1,7 cm (découvert par la patiente). La cytoponction était en faveur d'une tumeur à cellules oncocytaires (classe 4 de Bethesda). Quatre mois après cette cytoponction, on réalisait une thyroïdectomie totale, sans examen extemporané.

#### Diagnostic

Adénome vésiculaire à cellules oncocytaires (d'architecture pseudo-papillaire)

#### Description macroscopique

La pièce de thyroïdectomie totale, adressée fixée dans le formol, pesait 25g et comportait un nodule unique du lobe droit de 1,7 cm. A la coupe, le nodule paraissait encapsulé, beige ou brunâtre, remanié par quelques secteurs kystiques. Il était inclus en paraffine en totalité.

#### Description histologique

Le nodule est une tumeur thyroïdienne à cellules oncocytaires, encapsulée, qui présente deux particularités morphologiques : une architecture papillaire ou pseudo-papillaire et une zone capsulaire remaniée faisant discuter une invasion tumorale ou une séquelle de cytoponction.

Les cellules tumorales ont des caractéristiques classiques de cellules oncocytaires : cytoplasme polyédrique, fortement éosinophile et granuleux ; noyau assez volumineux, ovoïde, à contour relativement régulier, souvent nettement nucléolé (pas d'aspect nucléaire de type papillaire). Les mitoses sont très rares. La tumeur est d'architecture pseudo-papillaire, ébranlée, sans nécrose. Elle est constamment encapsulée, sans invasion vasculaire ni dépassement capsulaire. Sur ce dernier point, il existe en bordure de la capsule de ce nodule une image de « pseudo-franchissement capsulaire en rapport avec la cytoponction » : deux petits îlots tumoraux sont présent en dehors de la capsule, cernés par une réaction inflammatoire contenant des macrophages et des cellules géantes, associée à une néogenèse capillaire accompagnée de quelques dépôts de pigment hémossidérinique (Perls +).

#### Commentaires

Les tumeurs à cellules oncocytaires de la thyroïde ont longtemps été considérées à part des autres tumeurs vésiculaires et font encore souvent l'objet de certaines interrogations, justifiées ou non : quelle est leur place par rapport aux tumeurs vésiculaires ? Les critères diagnostiques sont-ils les mêmes que ceux des tumeurs vésiculaires non oncocytaires ? Leur pronostic spontané (ou sous traitement) est-il différent ?

### **Tumeurs vésiculaires oncocytaires : définition et épidémiologie, classification actuelle.**

Dans la thyroïde (et dans d'autres organes), un oncocyte est une cellule dont le cytoplasme contient un très grand nombre de mitochondries, ce qui se traduit sous le microscope par un cytoplasme abondant, éosinophile et finement granuleux. Lorsque l'aspect oncocytaire est typique, il est aisément reconnu par le pathologiste. Dans la thyroïde, on observe des oncocytes dans un certain nombre de situations non tumorales, dont la plus courante est la thyroïdite chronique lymphocytaire (des oncocytes sont parfois identifiés au cours de la maladie de Basedow, dans les thyroïdites radiques ou chez le sujet sain, notamment âgé).

Par définition, une tumeur vésiculaire est dite « oncocytaire » si elle contient plus de 75% d'oncocytes [1]. En pratique, c'est habituellement la très grande majorité de la tumeur qui est oncocytaire et cette limite de 75% ne pose souvent pas de problème. L'appellation de cellules « oxyphiles » est autorisée comme synonyme. L'utilisation du terme « cellules de Hürthle », plus ancien et pouvant entraîner certaines confusions, est plutôt déconseillée (historiquement, Hürthle a décrit chez le chien des cellules correspondant vraisemblablement aux cellules C).

La place des tumeurs à cellules oncocytaires au sein des tumeurs de souche vésiculaire a longtemps été (et reste encore) débattue [2] : catégorie tumorale à part ou simple variante cytologique ? Depuis au moins 10 ans (classification OMS 2004) c'est la deuxième proposition qui a prévalu et l'on identifie donc une « variante oncocytaire » pour chacun des types principaux de tumeurs thyroïdiennes : carcinome papillaire ; carcinome vésiculaire (avec invasion minime ou invasion massive), carcinome vésiculaire peu différencié [1]. Une conséquence pratique immédiate de cette décision est l'unification des critères de diagnostic : les mêmes critères généraux sont appliqués pour porter un diagnostic de carcinome papillaire ou de carcinome vésiculaire, que la tumeur soit, ou non, « à cellules oncocytaires ». On pourra toutefois garder en mémoire qu'à ce jour, la caractérisation moléculaire des tumeurs oncocytaires de la thyroïde (contrairement à ce qui existe dans d'autres organes) n'a pas permis de clarifier définitivement ce problème de classification. Au delà des seuls aspects morphologiques, il est donc important d'identifier les variantes oncocytaires des tumeurs vésiculaires, compte tenu de leurs particularités évolutives et afin de pouvoir poursuivre l'exploration de leurs mécanismes moléculaires.

Les caractéristiques épidémiologiques des tumeurs oncocytaires sont mieux connues pour les carcinomes vésiculaires que pour les adénomes. Approximativement, on peut considérer qu'elles représentent environ 10-15% des adénomes et 20-25% des carcinomes vésiculaires, c'est-à-dire la variante morphologique la plus courante des tumeurs vésiculaires [2]. Elles

surviennent souvent à un âge plus avancé que celui des tumeurs non oncocytaires (âge moyen de 10 ans supérieur). Il n'est pas exceptionnel que la thyroïde contienne plusieurs tumeurs oncocytaires (20% des patients dans une série de 169 tumeurs oncocytaires, dont quelques cas familiaux), ce qui laisse penser qu'il existerait des circonstances favorisantes génétiques et/ou environnementales [3].

**Le pronostic** des carcinomes vésiculaires oncocytaires est depuis longtemps un sujet de controverse. Quelques éléments sont retrouvés dans la plupart des séries : les carcinomes vésiculaires oncocytaires seraient plus souvent associés à une extension locorégionale (en particulier à des métastases ganglionnaires lymphatiques) que les carcinomes vésiculaires non oncocytaires. En termes de survie, le pronostic des carcinomes vésiculaires à cellules oncocytaires est souvent considéré comme plus défavorable. En réalité, ceci ne se vérifie pas à stade égal et ce pronostic péjoratif serait peut-être plus en rapport avec un défaut de captation de l'iode radioactif par les tumeurs oncocytaires (les rendant moins sensibles à ce traitement) qu'à un véritable potentiel d'agressivité supérieur.

#### **Aspects morphologiques et immunohistochimiques.**

Malgré leur statut de « variante » des différents types de tumeurs thyroïdiennes, il reste indéniable que les tumeurs oncocytaires de la thyroïde conservent un certain nombre de particularités morphologiques, biologiques et peut-être pronostiques. Macroscopiquement, le caractère oncocytaire d'un nodule peut être suspecté devant une tumeur souvent encapsulée de couleur brune ou chamois, homogène ou friable. A l'examen histologique, les tumeurs vésiculaires oncocytaires sont moins souvent d'architecture vésiculaire que les autres tumeurs vésiculaires usuelles : elles adoptent souvent une architecture plus massive, trabéculaire ou cordonale. Cette particularité introduit plusieurs **difficultés diagnostiques** :

1) chaque fois que la tumeur ne forme pas de façon évidente des vésicules, à contenu colloïde, il est essentiel de se rappeler que toutes les tumeurs thyroïdiennes oncocytaires ne sont pas des tumeurs vésiculaires. Il faut donc exclure certains diagnostics différentiels rares mais qui peuvent constituer des pièges : les deux principaux sont le carcinome médullaire à cellules oncocytaires et les tumeurs parathyroïdiennes à cellules oxyphiles. L'immunohistochimie résoudra habituellement facilement cette question (thyroglobuline + / chromogranine - par exemple).

2) La question d'un carcinome peu différencié doit être posée par principe, mais ce diagnostic (ou celui de carcinome « moyennement différencié », catégorie qui n'existe pas dans la classification des tumeurs de la thyroïde) ne doit pas être porté par excès sur la seule

architecture « non vésiculaire » de la tumeur. Les critères diagnostiques qui s'appliquent ici sont les mêmes que ceux qui sont utilisés pour les tumeurs vésiculaires non oncocytaires [4] : un carcinome vésiculaire peu différencié à cellules oncocytaires doit comporter, outre une architecture trabéculaire, cordonale, insulaire ou massive, une activité mitotique élevée ( $\geq 3$  mitoses/  $2\text{mm}^2$ ) et/ou des territoires de nécrose de type tumoral (voir pour plus de détails l'observation N°05 de cet histoséminaire).

3) La question d'un carcinome papillaire dans une variante oncocytaire doit également systématiquement être envisagée. Là aussi, la règle est d'appliquer les mêmes critères diagnostiques que ceux utilisés dans les tumeurs non oncocytaires : présence ou absence de caractéristiques nucléaires de type papillaire. Les carcinomes papillaires à cellules oncocytaires sont rares (certainement moins de 1% des carcinomes papillaires). On connaît le cas particulier du carcinome papillaire à cellules oncocytaires dit « Whartin-like », en raison de sa ressemblance à la tumeur salivaire du même nom, mais cette tumeur semble de diagnostic exceptionnel en pratique courante. Le diagnostic de carcinome papillaire de variante oncocytaire est donc rare, à condition d'éviter certains pièges diagnostiques. a) Une architecture ébranlée, pseudo-papillaire ou même focalement papillaire (comme dans l'observation présentée ici) ne constitue pas un critère diagnostic de carcinome papillaire si les critères nucléaires sont absents. b) Des micro-calcifications ressemblant à des calcosphérites sont parfois présentes dans les tumeurs oncocytaires ; à la différence des calcosphérites rencontrées dans les carcinomes papillaires, celles-ci sont habituellement intra-vésiculaires (dans la colloïde) et elles ne doivent pas conduire à un diagnostic de carcinome papillaire. c) Le carcinome papillaire à cellules hautes [5] est fait de cellules ressemblant à des oncocytes : il faut bien connaître les caractéristiques cytologiques de cette variante agressive de carcinome papillaire, qui est certainement plus fréquente que le carcinome papillaire à cellules oncocytaires. Ici, les cellules (par définition deux ou trois fois plus hautes que larges) ont un cytoplasme souvent éosinophile mais d'aspect laqué, homogène, non granuleux, très bien délimité et les anomalies nucléaires de type papillaire sont évidentes (voir l'observation N°03 de cet histoséminaire).

**L'immunohistochimie** des tumeurs oncocytaires comporte également quelques particularités. On ne reviendra pas sur son utilisation pour le diagnostic différentiel vis-à-vis de tumeurs oncocytaires non vésiculaires, qui a déjà été évoqué plus haut.

Pour le diagnostic de cellule oncocytaire, certains ont proposé d'utiliser un immunomarquage avec un anticorps anti-mitochondries. Il est vrai que la technique est facile à mettre au point

avec les anticorps actuellement disponibles et qu'elle fournit un marquage cytoplasmique intense et granuleux des tumeurs oncocytaires. Certains points doivent toutefois être soulignés, qui limitent son intérêt pratique : le diagnostic morphologique de cellule oncocytaire est souvent facile et sa confirmation immunohistochimique peut sembler superflue ; toutes les cellules vésiculaires contiennent des mitochondries et il faut donc prendre garde à ne retenir que les marquages cytoplasmiques intenses ; certaines cellules ressemblant à des oncocytes, telles que celles des carcinomes papillaires à cellules hautes, sont assez riches en mitochondries et seront donc assez intensément marquées.

Comme dans les autres organes contenant des tumeurs oncocytaires, on connaît depuis longtemps l'existence de marquages cytoplasmiques aberrants avec les tumeurs oncocytaires, pouvant être sources d'erreurs. Ces marquages, notamment attribués à des activités biotine endogène sont moins fréquents avec les nouveaux kits d'immunohistochimie mais n'ont pas disparu et il faut donc rester vigilants, en prêtant une attention supplémentaire aux témoins internes et en s'appuyant de préférence sur l'analyse de plusieurs anticorps mutuellement discriminants (thyroglobuline et calcitonine, par exemple). Les anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires (TTF1, PAX8) sont moins sujets à ce type de marquage aberrant.

Enfin, il faut souligner que les anticorps qui ont été proposés pour aider au diagnostic de carcinome papillaire ou vésiculaire (HBME1, cytokératine 19, thyroperoxydase, Galectine 3...) fournissent des résultats décevants et souvent discordants lorsqu'on tente de les utiliser sur une tumeur oncocytaire. Il semble actuellement préférable de ne pas y recourir.

### **Aspects moléculaires.**

La fréquence des tumeurs oncocytaires dans la thyroïde, leur pronostic controversé et l'intérêt du modèle expérimental qu'elles constituent pour l'étude des anomalies de la biogenèse mitochondriale ont conduit de nombreux auteurs à explorer les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu [6]. Les anomalies chromosomiques sont nombreuses, sans qu'on identifie d'anomalie spécifique ou prédominante. Les études qui ont porté sur les anomalies génétiques déjà connues dans les tumeurs thyroïdiennes non oncocytaires ont montré une prévalence et une répartition différentes de ces anomalies entre les tumeurs oncocytaires et non oncocytaires. Ainsi, les réarrangements PAX8-PPR $\gamma$  seraient rares ou absents dans les tumeurs oncocytaires et les mutations des oncogènes de la famille RAS [7] seraient également nettement plus rares. A l'inverse, deux études ont montré la présence fréquente d'un réarrangement RET/PTC dans les adénomes et les carcinomes vésiculaires oncocytaires [8, 9]. Quant aux anomalies de BRAF, elles sont habituellement absentes (en dehors du cas

particulier des carcinomes papillaire de type Whartin-like [10]. Même s'il existe certaines zones de recouvrement avec les anomalies génétiques observées dans les tumeurs non oncocytaires, il semble donc que les tumeurs oncocytaires de la thyroïde disposent de mécanismes oncogénétiques spécifiques. En faveur de ce postulat, figurent aussi l'existence de formes familiales de tumeurs oncocytaires. L'étude d'une famille a abouti à l'identification d'un locus de prédisposition (TCO, *Thyroid Carcinoma with cell Oxyphilia*) situé en 19p13.2 [11], liaison qui a été confirmée dans d'autres familles. Un gène candidat situé dans cette zone serait le gène NDUFA13, codant pour une protéine mitochondriale. Des résultats discordants font que son rôle véritable dans la genèse des tumeurs oncocytaires familiales reste à démontrer. De leur côté, les analyses transcriptomiques fournissent des résultats dont l'interprétation est complexe : de façon prévisible, une partie importante des gènes surexprimés code pour des protéines mitochondriales [12]. La surexpression de ces gènes, qui s'accorde avec la prolifération mitochondriale, n'est pas nécessairement liée à la transformation néoplasique des cellules et pourrait être un phénomène relativement indépendant. Le débat sur les mécanismes oncogénétiques mis en jeu dans les tumeurs oncocytaires - et par là même sur leur place au sein des tumeurs thyroïdiennes - reste donc largement ouvert.

### **Les anomalies morphologiques post-cytoponction.**

L'observation présentée avait la particularité de comporter une image de pseudo-invasion capsulaire en rapport avec la cytoponction pré-opératoire. Les modifications morphologiques post-cytoponction, qui ne sont pas spécifiques de la pathologie thyroïdienne ont parfois été regroupées dans la littérature anglo-saxonne sous l'acronyme « WHAFFT » : *worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the thyroid*. Dans une revue rédigée par Livolsi et al. les auteurs séparaient les lésions aiguës et les lésions chroniques [13]. Parmi les lésions aiguës (identifiées moins de 3 semaines après la ponction), ce sont les foyers d'hémorragie ou l'apparition d'un tissu de granulation avec ou sans sidérophages qui étaient les plus courants (plus de 90% des lésions). Parmi les lésions plus anciennes, ce sont les lésions de fibrose et/ou de distorsion capsulaire qui prédominaient, parfois associées à des stigmates d'hémorragie avec des sidérophages ou à un granulome inflammatoire. La lésion post-cytoponction la plus trompeuse est certainement représentée par la rupture capsulaire et/ou pseudo-invasion tumorale en rapport avec le trajet de l'aiguille de ponction. En faveur de ce diagnostic, on retient : l'importance des remaniements secondaires autour de la zone de rupture ou de franchissement (hémorragie, dépôts d'hémosidérine, fibrose, néogenèse

capillaire, réaction inflammatoire et macrophagique), l'aspect plutôt linéaire du franchissement (et non en « bouton de chemise »), le caractère le plus souvent unique de la lésion, et bien entendu l'absence de toute invasion vasculaire. Tous ces éléments sont habituellement absents au voisinage des véritables franchissements capsulaires néoplasiques. Une autre anomalie, plus souvent décrite dans les tumeurs oncocytaires est la nécrose tumorale post-cytoponction, qui peut, au maximum, aboutir à une nécrose complète de la tumeur. Cette nécrose de type ischémique, confluyente, ne doit pas être confondue avec la nécrose de type tumoral rencontrée dans des variantes tumorales agressives (carcinome peu différencié). Lorsqu'elle est complète, il peut être utile de retourner vers la cytologie préopératoire pour confirmer qu'il s'agissait bien d'une tumeur oncocytaire. L'inclusion en totalité de la lésion permettra parfois d'identifier un petit territoire oncocytaire non nécrosé. Dans les rares cas où l'ensemble de la tumeur est nécrosé, il est admis que le diagnostic définitif n'est pas possible et on conclura « nodule encapsulé totalement nécrosé, vraisemblablement oncocytaire (compte-tenu des éléments de la cytoponction préopératoire) ».

### Points importants à retenir

- Les tumeurs oncocytaires sont des variantes morphologiques des catégories principales de tumeurs thyroïdiennes : carcinome papillaire (variante oncocytaire), carcinome vésiculaire bien différencié ou peu différencié (variante oncocytaire), carcinome médullaire (variante oncocytaire).
- Conduite diagnostique devant une tumeur oncocytaire de la thyroïde :
  - Affirmer la **nature folliculaire de la tumeur** si la différenciation vésiculaire n'est pas évidente (thyroglobuline / chromogranine)
  - Rechercher les **anomalies nucléaires de type papillaire** : leur présence permet de porter le diagnostic de carcinome papillaire de variante oncocytaire, qui est une tumeur rare. Ne pas tenir compte d'une architecture papillaire ou pseudo-papillaire, ni des calcifications intra-vésiculaires fréquemment identifiées les tumeurs vésiculaires oncocytaires.
  - Rechercher des arguments en faveur d'un **carcinome peu différencié** : devant une tumeur oncocytaire d'architecture non vésiculaire (massive, insulaire, trabéculaire...), les critères du consensus de Turin (nécrose tumorale et/ou

≥ 3 mitoses/ 10 HPF) permettent de retenir le diagnostic de carcinome vésiculaire peu différencié de variante oncocytaire.

- Rechercher des **signes d'invasion minime** : franchissement(s) capsulaire(s) complet(s) et/ou invasion(s) vasculaire(s), qui conduiront au diagnostic de carcinome vésiculaire encapsulé avec invasion minime de variante oncocytaire, ou plus rarement **d'invasion massive** (tumeur manifestement infiltrante ou comportant plus de 4 invasions vasculaires) qui conduiront au diagnostic de carcinome vésiculaire avec invasion massive de variante oncocytaire. En l'absence de signe d'invasion, on portera le diagnostic d'adénome vésiculaire de variante oncocytaire.

## REFERENCES

- [1] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Third edition. WHO Classification of Tumours, Volume 8. IARC Press, Lyon 2004.
- [2] Nikiforov YE, Biddinger PW and Thompson LDR, eds. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
- [3] Harach HR, Williams ED, Katoh R. Solitary, multiple, and familial oxyphil tumours of the thyroid gland. J Pathol 1998;186:292-9.
- [4] Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma--diagnostic implications and outcome. Histopathology. 2012;60:1045-51.
- [5] Livolsi VA. Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): a review. Endocr Pathol 2010;21:12-5.
- [6] Gasparre G, Bonora E, Tallini G, Romeo G. Molecular features of thyroid oncocytic tumors. Mol Cell Endocrinol 2010;28;321:67-76.
- [7] Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2318-26.
- [8] Cheung CC, Ezzat S, Ramyar L, Freeman JL, Asa SL. Molecular basis of Hurthle cell papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:878-82.

- [9] Chiappetta G, Toti P, Cetta F, et al. The RET/PTC oncogene is frequently activated in oncocytic thyroid tumors (Hurthle cell adenomas and carcinomas), but not in oncocytic hyperplastic lesions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:364-9.
- [10] Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399-404.
- [11] Canzian F, Amat, P, Harach HR, et al. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet* 1998;63:1743-8.
- [12] Baris O, Savagner F, Nasser V, et al. Transcriptional profiling reveals coordinated up-regulation of oxidative metabolism genes in thyroid oncocytic tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:994-1005.
- [13] LiVolsi VA, Merino MJ. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the thyroid (WHAFFT). *Pathol Annu* 1994;29(Pt 2):99-120.

## Cas N°03 Emmanuelle Leteurtre

### CHRU de Lille.

#### Renseignements cliniques

Patient âgé de 35 ans, ne présentant pas d'antécédents personnels ni familiaux notables. Le médecin traitant découvre, lors de l'examen clinique, un volumineux nodule cervical droit. Une échographie thyroïdienne objective une hypertrophie du lobe thyroïdien droit avec un nodule de 5 cm de grand axe, hétérogène, hyperéchogène, de contours lobulés, hypervascularisé. Il existe de volumineuses adénopathies jugulocarotidiennes droites. Une cytoponction thyroïdienne est réalisée, dont l'interprétation cytologique conclut à une suspicion de carcinome papillaire. Le dosage sérique de la TSH est normal. Décision de thyroïdectomie totale avec curages jugulocarotidiens bilatéraux et curage central.

#### Diagnostic

Carcinome papillaire de la thyroïde, variante à cellules hautes.

#### Description macroscopique

La pièce de thyroïdectomie totale pesait 40 gr. Plusieurs nodules thyroïdiens s'individualisaient macroscopiquement, répartis dans les deux lobes thyroïdiens, avec un nodule principal lobaire droit de 5 cm. Ces nodules étaient charnus, de couleur beige homogène, non encapsulés.

#### Description microscopique

La tumeur était multifocale, bilatérale et infiltrante. Elle présentait une architecture majoritairement papillaire, focalement solide ou plus compacte. La majorité des cellules tumorales était deux à trois fois plus hautes que larges. Elles présentaient un cytoplasme abondant, éosinophile et d'aspect laqué avec des limites nettes. Les noyaux des cellules tumorales étaient volontiers ovalaires, avec une chromatine dépolie et marginée, la présence d'incisures et de nombreuses pseudo-inclusions intranucléaires. On observait quelques calcosphérites. Il n'existait pas de nécrose. L'activité mitotique était évaluée au maximum à deux mitoses pour 10 HPF (dix champs à fort grossissement X400). La tumeur dépassait en plusieurs points la capsule thyroïdienne et arrivait au contact des limites chirurgicales. Il existait de multiples métastases ganglionnaires lymphatiques centrales et jugulocarotidiennes bilatérales. Stade pT3N1b selon la classification TNM UICC 7<sup>ème</sup> édition.

## **Commentaires**

### **Epidémiologie**

La variante à cellules hautes représente 5 à 10% des cancers papillaires de la thyroïde [1]. Alors que l'incidence des carcinomes papillaires classiques a augmenté de 60% sur 20 ans, celle de la variante à cellules hautes a augmenté de 158% sur la même période [2].

### **Historique**

La variante à cellules hautes a été décrite pour la première fois par Hawks et Hazard en 1976, définie initialement comme un carcinome papillaire comportant plus de 30% de cellules hautes, les cellules présentant une hauteur double de leur largeur [3].

### **Définition**

Actuellement, cette variante est définie dans la classification OMS de 2004 portant sur les tumeurs endocrines, par la présence, au sein d'un carcinome papillaire, de plus de 50% de cellules tumorales dont la hauteur est au moins triple de la largeur [4]. Les cellules tumorales sont ainsi décrites comme étant majoritairement trois fois plus hautes que larges [4].

### **Aspect microscopique**

Cette tumeur est une variante microscopique du carcinome papillaire. Elle ne présente pas de particularité macroscopique. L'architecture tumorale est le plus souvent papillaire, trabéculaire ou en cordons, plus rarement folliculaire. Cette variante peut comporter des secteurs de nécrose et des mitoses (haut grade tumoral à partir de 5 mitoses pour 10 HPF et/ou à partir de 5% de nécrose tumorale, selon Hiltzik et Ghossein [5]) et présente souvent une extension extrathyroïdienne. Dans un carcinome papillaire à cellules hautes, les cellules tumorales présentent un cytoplasme abondant, éosinophile, dense et d'aspect laqué, aux limites nettes. Les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire sont nombreuses et nettes [1,6]. Les noyaux sont ovalaires, allongés selon le grand axe de la cellule tumorale, de contours volontiers irréguliers, anguleux avec une chromatine marginée et la présence d'un petit nucléole plaqué contre la membrane nucléaire. On observe de nombreuses pseudo-inclusions intranucléaires, invaginations du cytoplasme à l'intérieur des noyaux [1,6]. Ces pseudo-inclusions occupent habituellement au moins un tiers du volume nucléaire. Elles apparaissent bien limitées et cerclées, de même couleur et affinité tinctoriale que le cytoplasme cellulaire adjacent. Les rainures nucléaires sont fréquentes. Il existe une perte de la polarité cellulaire, les noyaux se positionnant à une hauteur variable au sein de la cellule tumorale. La variante à cellules hautes du carcinome papillaire peut être identifiée lors de l'interprétation cytologique d'un produit de ponction thyroïdienne. Les cellules

carcinomateuses sont décrites en forme de « tétard », peu cohésives ou disposées en amas ressemblant à un épithélium respiratoire et comme pouvant comporter de nombreuses pseudo-inclusions en « bulles de savon » [7,8].

### **Pronostic**

Comparativement au carcinome papillaire classique, la variante à cellules hautes s'observe chez des patients plus âgés, avec un dépassement plus fréquent de la capsule thyroïdienne et une survie spécifique plus faible à 5 ans (82% dans la variante à cellules hautes contre 98% dans les carcinomes papillaires classiques) [9]. Morris et al. ont observé un impact pronostic péjoratif, en terme de survie spécifique, de la variante à cellules hautes après avoir analysé une large série de 278 cas de carcinomes à cellules hautes appariés avec des formes classiques de carcinome papillaire selon l'âge, le sexe des patients, la présence ou non d'une extension extrathyroïdienne, la présence ou non de métastases régionales ou à distance, le type de chirurgie et de traitement adjuvant ainsi que sur l'année du diagnostic [9]. Ils ont ainsi observé que l'identification de la variante à cellules hautes constituait en elle-même, un marqueur de moindre survie spécifique des patients [9]. D'autres séries étudiées dans la littérature ne mettaient pas en évidence de valeur pronostique péjorative spécifique de la variante à cellules hautes, après analyse multivariée [10]. L'impact pronostic péjoratif de la variante à cellules hautes n'est pas démontré pour les micro-carcinomes papillaires [11]. Le comportement plus agressif de la variante à cellules hautes pourrait être rattaché à l'expression fréquemment augmentée de la mucine MUC1 ainsi qu'à la présence fréquente d'une mutation du gène *BRAF* [12]. La fréquence de la mutation *BRAF* est rapportée dans 80% ou plus des variantes à cellules hautes de carcinome papillaire [12]. De plus, la variante à cellules hautes est surreprésentée dans le groupe des carcinomes thyroïdiens réfractaires à un traitement par de l'iode 131 et qui présentent une fixation positive en TEP-FDG [12]. Elle constitue en effet 20% de ce sous-groupe de cancers thyroïdiens incurables [12].

### **Cas particulier de carcinomes papillaires comportant un contingent minoritaire de cellules hautes**

La définition actuellement retenue par l'OMS pour le diagnostic de la variante à cellules hautes repose sur la présence de plus de 50% de cellules hautes au sein du carcinome papillaire. Ce seuil diagnostique est encore discuté dans la littérature [11]. Les carcinomes papillaires comportant un contingent minoritaire de cellules hautes (entre 10% et 50%) présentent des caractéristiques histopathologiques et moléculaires comparables aux carcinomes papillaires-variante à cellules hautes, avec en particulier une plus grande

fréquence de mutation BRAF, d'extension extrathyroïdienne et de métastase ganglionnaire lymphatique comparativement aux carcinomes papillaires classiques (moins de 10% de cellules hautes) [13]. Il est recommandé de mentionner, dans le compte-rendu histopathologique, la présence d'un contingent de cellules hautes dans un carcinome papillaire et d'en préciser l'importance (% de cellules tumorales) [11].

### **Diagnostic différentiel**

La variante à cellules hautes se différencie de la variante « Warthin-like », de la variante à cellules oxyphiles et de la variante à cellules cylindriques du carcinome papillaire. La variante « Warthin-like » et la variante à cellules oxyphiles comportent toutes les deux des cellules tumorales au cytoplasme éosinophile abondant, granuleux, aux limites floues, avec des noyaux présentant des caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire d'identification difficile [1,6]. La variante « Warthin-like » comporte un stroma tumoral riche en lymphocytes et s'observe le plus souvent dans le contexte d'une thyroïdite chronique [11]. La variante à cellules cylindriques est une variante très rare de carcinome papillaire dont elle représente moins de 1% des cas [1]. Cette variante est caractérisée par la présence de cellules tumorales de forme cylindrique, avec une pseudo-stratification nucléaire marquée, un cytoplasme clair ou faiblement éosinophile comportant des vacuoles infra ou supra-nucléaires et ressemblant ainsi à un épithélium endométrial. Dans cette variante à cellules cylindriques, les noyaux sont ovalaires et hyperchromatiques [4].

### **Points importants à retenir**

La variante à cellules hautes du carcinome papillaire de la thyroïde est définie dans la classification OMS de 2004 par la présence de plus de 50% de cellules tumorales trois fois plus hautes que larges. Les cellules tumorales présentent un cytoplasme éosinophile laqué aux limites nettes et de nombreuses caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire. La variante à cellules hautes fait partie des formes agressives de carcinome papillaire. La présence et le pourcentage d'un contingent minoritaire de cellules hautes au sein d'un carcinome papillaire doit être mentionnée dans le compte-rendu histopathologique.

### **REFERENCES**

[1] Nikiforov YE and Ohori NP. Chapter 11, Papillary carcinoma. *In*: Nikiforov YE, Biddinger PW and Thompson LDR, eds. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams and Wilkins, 2012.

- [2] Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer : incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1874-80.
- [3] Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, Beierwaltes WH, Sisson JC. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:22-27.
- [4] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics: Tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2004.
- [5] Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer* 2006;106:1286-95.
- [6] Berger N and Borda A. Tumeurs thyroïdiennes malignes. *In* : Berger N and Borda A, eds. Pathologie thyroïdienne, para thyroïdienne et surrénalienne. Montpellier, Sauramps Medical, 2010.
- [7] Gamboa-Dominguez A, Candanedo-Gonzalez F, Uribe-Uribe NO, Angeles-Angeles A. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. A cytohistologic correlation. *Acta Cytol* 1997;41:672-6.
- [8] Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma ;the so called « real thyroid carcinomas ». *J Clin Pathol* 2013;66: 733-43.
- [9] Morris LG, Shaha AR, Tuttle RM, Sikora AG, Ganly I. Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival. *Thyroid* 2010;20:153-8.
- [10] Ganly I, Ibrahimasic T, Rivera M, et al. Prognostic implications of papillary thyroid carcinoma with tall cell features. *Thyroid* 2014;24:662-70.
- [11] Livolsi VA. Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): a review. *Endocr Pathol* 2010;21:12-5.
- [12] Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008;18:1179-81.
- [13] Oh WJ, Lee YS, Cho U, et al. Classic papillary thyroid carcinoma with tall cell features and tall cell variant have similar clinicopathologic features. *Korean J Pathol* 2014;48:201-8.

## Cas n°04 Frédérique Tissier

### AP-HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris

#### Renseignements cliniques

Patiente âgée de 28 ans. Pas d'antécédents personnels notables ; antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne chez une arrière-grand-mère paternelle (sans autre précision) et chez un frère (pathologie bénigne). Découverte en 2011 d'un nodule thyroïdien lobaire droit, suivi régulièrement par échographie, avec indication de chirurgie que la patiente a refusé à l'époque. En 2013, le nodule mesurait 37 mm de grand axe et était hétérogène ; une cytoponction thyroïdienne était réalisée, dont l'interprétation cytologique concluait à un aspect « douteux ». Le reste de la thyroïde présentait des nodules centimétriques à droite et infra-centimétriques à gauche. Il existait des adénopathies cervicales aspécifiques. Le dosage de la TSH sérique était normal. Devant la taille du nodule principal, le doute à la cytoponction et la présence de multiples nodules, l'indication chirurgicale était retenue.

#### Diagnostic

Goitre nodulaire, thyroïdite lymphocytaire et carcinome papillaire sclérosant diffus (ces deux dernières lésions étant illustrées par la lame de l'histoséminaire).

#### Description macroscopique et examen extemporané

La pièce de lobo-isthmectomie thyroïdienne droite pesait 27 g et mesurait 5,5 x 3,5 x 2,5 cm. A la coupe, il existait un nodule mesurant 3 x 2,5 cm, beige rosé, présentant des remaniements hémorragiques. L'examen extemporané effectué sur ce nodule n'avait pas montré de signe de malignité.

La pièce de lobectomie thyroïdienne gauche pesait 9,4 g et mesurait 5 x 2,5 x 2 cm. A la coupe, elle présentait de nombreuses plages mal limitées, blanc-grisâtres, mesurant jusqu'à 1,2 cm et un aspect inflammatoire.

#### Description microscopique

Le nodule lobaire droit était constitué par des vésicules de taille variée, petites à moyennes, plus rarement grandes, bordées par un épithélium cubique ou cubo-cylindrique, aux noyaux arrondis, réguliers. Ces vésicules étaient le plus souvent tassées les unes contre les autres ou parfois séparées par des remaniements œdémateux, hémorragiques ou fibreux, comportant des calcifications. La colloïde était abondante comportant quelques vacuoles de résorption. Ce nodule était incomplètement circonscrit par une condensation fibreuse parfois un peu épaissie mais régulière. Le reste du parenchyme thyroïdien lobaire droit présentait des lésions de thyroïdite lymphocytaire d'intensité marquée, sans métaplasie oxyphile des vésicules.

Les plages mal limitées blanc-grisâtres correspondaient d'une part à une thyroïdite lymphocytaire d'intensité marquée, sans métaplasie oxyphile des vésicules et d'autre part à une trentaine de foyers de carcinome papillaire. Ces foyers carcinomateux papillaires étaient souvent millimétriques ou mesuraient parfois jusqu'à 1,2 cm. Ils s'organisaient en papilles, en petits massifs ou en vésicules tapissées par un épithélium cubique ou cubo-cylindrique, modérément éosinophile ou oxyphile. Les noyaux, augmentés de volume, étaient clarifiés, arrondis, ovalaires ou aux contours irréguliers, comportant parfois des incisures ; ils présentaient une chromatine marginée et des nucléoles bien visibles. Le stroma était abondant, fibreux ; on notait de très nombreuses calcosphérites et d'intenses lésions de thyroïdite lymphocytaire. Des plages de métaplasie malpighienne étaient retrouvées. De nombreux foyers carcinomateux papillaires étaient intra-lymphatiques, souvent sous forme de micro-papilles. Ces foyers carcinomateux n'étaient pas circonscrits de condensations fibreuses. L'un d'entre eux infiltrait le tissu adipeux péri-thyroïdien. La découverte de ce carcinome papillaire sclérosant diffus ayant été histologique, seul un curage récurrentiel avait été effectué montrant que l'un des quatre ganglions lymphatiques retrouvés présentait une extension tumorale métastatique carcinomateuse papillaire mesurant 0,3 cm. La classification pTNM était pT3(m) N1a (7<sup>ème</sup> édition 2010).

### **Commentaires**

#### **Définition - Epidémiologie - Clinique**

Le carcinome papillaire sclérosant diffus (CPSD) est une variante rare de carcinome papillaire représentant de 0,3% à 6% des carcinomes papillaires selon les séries [1, 5, 10, 13]. Son incidence a augmenté de 126% durant les vingt dernières années [6]. Il est plus fréquent chez l'enfant et l'adulte jeune avec une prédominance féminine [5, 7, 10, 13]. Ce variant représente 9% des carcinomes du sujet jeune et 9% des carcinomes papillaires observés chez les enfants irradiés lors de l'accident nucléaire de Tchernobyl [2]. Cliniquement, un diagnostic erroné de thyroïdite de Hashimoto peut être porté d'autant que le goitre est diffus inflammatoire, associé à des adénopathies cervicales multiples et à un tableau biologique de thyroïdite [2].

#### **Macroscopie**

Il existe une augmentation diffuse du volume de l'un ou des deux lobes thyroïdiens, ceux-ci étant fermes [2]. A la coupe, le parenchyme comporte de multiples foyers blanc-grisâtres. Dans 50% des cas, il existe un nodule prédominant.

## Microscopie

L'aspect microscopique a été décrit par Vickery, Carcangiu, Johannessen et Sobrinho-Simoes en 1985 [15] et cette variante apparaît dans la classification OMS de 1988 [11].

En plus des critères nucléaires du carcinome papillaire, le diagnostic repose sur l'association de critères morphologiques non spécifiques pris isolément, mais devant être tous présents, à savoir :

- une infiltration diffuse d'au moins un lobe thyroïdien, le plus souvent sans foyer tumoral prédominant,
- un stroma fibreux,
- de nombreuses calcosphérites,
- des foyers extensifs de métaplasie malpighienne,
- un infiltrat lymphocytaire nodulaire ou diffus,
- des formations micro-papillaires multiples au sein d'espaces lymphatiques, alors dilatés.

Cette variante est souvent associée à une extension extra-thyroïdienne [1].

La thyroïde non tumorale est souvent le siège de lésions de thyroïdite lymphocytaire et les patients ont souvent un tableau biologique de maladie thyroïdienne auto-immune [4].

La présence de ces nombreuses formations micro-papillaires au sein de lymphatiques est le caractère distinctif majeur du CPSD. Ceci expliquerait d'une part la présence de nombreuses calcosphérites (conséquence de nécrose cellulaire intra-lymphatique) et d'autre part et surtout l'évolution agressive de ce variant. En effet, des métastases ganglionnaires lymphatiques sont en règle observées lors du diagnostic et les métastases pulmonaires sont communes à la présentation (25% des cas) [4].

## Diagnostic différentiel

Au plan épidémiologique, le CPSD est à différencier du carcinome papillaire de forme solide qui survient aussi chez le sujet jeune, en particulier quand il y a eu une exposition aux radiations ionisantes [4]. Il existe une très large prédominance féminine. Ce variant représente aussi 9% des carcinomes du sujet jeune mais plus de 30% des carcinomes papillaires observés chez les enfants irradiés lors de l'accident nucléaire de Tchernobyl [2].

Au plan histologique, le CPSD est à différencier des formes plurifocales de carcinome papillaire n'ayant pas les six critères morphologiques décrits précédemment, en particulier l'absence de thyroïdite et de fibrose [2]. D'autre part, le CPSD est à différencier des métastases intra-thyroïdiennes à type de lymphangite carcinomateuse diffuse, en particulier lorsqu'il survient chez un patient plus âgé, le principal piège étant représenté par le carcinome

bronchique qui peut montrer une architecture micro-papillaire, de nombreuses calcosphérites et une métaplasie malpighienne [2].

### **Pronostic**

Des données contradictoires ont été publiées concernant le pronostic du CPSD [11]. On le classe actuellement comme variant agressif [6, 10, 11, 13]. Certaines études concluent que son pronostic est similaire à celui du carcinome papillaire de forme classique tandis que d'autres montrent qu'il a un comportement plus agressif avec taux de mortalité spécifique de 3,6% comparé à 0,6% pour le carcinome papillaire de forme classique. D'autres études rapportent une survie à 5 ans et 10 ans de 95% et 93%, à savoir similaire au carcinome papillaire de forme classique ; en revanche, les récurrences sont décrites comme plus fréquentes [10]. L'étude de Regalbuto *et al* a montré que le pronostic des patients porteurs d'un CPSD était plus mauvais que celui des patients ayant un carcinome papillaire de forme classique à bas risque mais superposable à celui des patients ayant un carcinome papillaire de forme classique à haut risque, à savoir selon les critères de ces auteurs une tumeur de 4 cm au moins, un grade cytologique élevé (taille cellulaire, nombre de pseudo-inclusions nucléaires, pléomorphisme nucléaire, type de chromatine, soit G2-G4 [3]), une bilatéralité, une extension extra-thyroïdienne, ou des métastases locales ou à distance, si un traitement agressif était pratiqué [11].

### **Immunohistochimie**

L'étude de Koo *et al*. a montré que le CPSD exprime plus fréquemment p63 et EMA et moins fréquemment p53 et Galectine-3 que le carcinome papillaire de forme classique [8].

Le CPSD est plus souvent associé à des anomalies du complexe d'adhésion E-cadhérine/caténine que le carcinome papillaire de forme classique [11].

### **Biologie moléculaire**

Le CPSD est plus souvent associé à des réarrangements de RET/PTC et exceptionnellement à des mutations de *BRAF* [9, 14].

### **Points importants à retenir**

Le CPSD est classé parmi les variantes agressives du carcinome papillaire. En plus des critères nucléaires du carcinome papillaire, le diagnostic de CPSD repose sur la présence de l'ensemble des critères suivants : une infiltration diffuse d'au moins un lobe thyroïdien, un stroma fibreux, de nombreuses calcosphérites, des foyers extensifs de métaplasie malpighienne, un infiltrat lymphocytaire nodulaire ou diffus et des formations micro-

papillaires multiples au sein d'espaces lymphatiques. Il s'agit d'une variante du sujet jeune dont le pronostic reste bon mais dont les récurrences sont fréquentes.

## REFERENCES

- [1] Baloch Z, LiVolsi VA, Tandon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'. *J Clin Pathol* 2013;66:733-43.
- [2] Berger N and Borda A. Tumeurs thyroïdiennes malignes. *In* : Berger N and Borda A, eds. Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne. Montpellier, Sauramps Medical, 2010.
- [3] Damiani S, Dina R, Eusebi V. Cytologic grading of aggressive and nonaggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994;101:651-5.
- [4] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004. Lester LDR. Foundations in diagnostic pathology. Endocrine Pathology. Churchill Livingstone Elsevier. Philadelphia 2006.
- [5] Jung HK, Hong SW, Kim EK, Yoon JH, Kwak JY. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: sonography and specimen radiography. *J Ultrasound Med* 2013;32:347-54.
- [6] Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence, characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1874-80.
- [7] Koo JS, Hong S, Park CS. Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young. *Thyroid* 2009;19:1225-31.
- [8] Koo JS, Shin E, Hong SW. Immunohistochemical characteristics of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma: comparison with conventional papillary carcinoma. *APMIS* 2010;118:744-52
- [9] Koperek O, Kornauth C, Capper D et al. Immunohistochemical detection of the BRAF V600E-mutated protein in papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:844-50.
- [10] Kuo EJ, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with extrathyroidal spread and lymph-node metastases: a population-level analysis. *Thyroid* 2013;23:1305-11.

- [11] Regalbuto C, Malandrino P, Tumminia A, Le Moli R, Vigneri R, Pezzino V. A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases. *Thyroid* 2011;21:383-9.
- [12] Rocha AS, Soares P, Seruca R, et al. Abnormalities of the E-cadherin/catenin adhesion complex in classical papillary thyroid carcinoma and in its diffuse sclerosing variant. *J Pathol* 2001;194:358-66.
- [13] Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2013;25:33-8.
- [14] Sheu SY, Schwertheim S, Worm K, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: lack of BRAF mutation but occurrence of RET/PTC rearrangements. *Mod Pathol* 2007;20:779-87.
- [15] Vickery AL Jr, Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2:90-100.

## Cas N°05 Emmanuelle Leteurtre

### CHRU de Lille.

#### Renseignements cliniques

Patiente âgée de 77 ans qui consultait son médecin en raison d'un nodule thyroïdien gauche, récemment et rapidement évolutif. Cette patiente présentait un antécédent d'hyperparathyroïdie primaire, rattaché à un adénome parathyroïdien réséqué 40 ans auparavant. La cytoponction du nodule thyroïdien était interprétée comme un néoplasme folliculaire, classe IV selon Bethesda. Les dosages sériques de la TSH et de la calcitonine étaient normaux. Le nodule thyroïdien était mobile à l'examen clinique. Il n'existait pas d'adénopathie cervicale. L'échographie thyroïdienne objectivait le caractère vasculaire du nodule et la présence de quelques calcifications.

#### Diagnostic

Carcinome thyroïdien peu différencié.

#### Description macroscopique

La pièce de thyroïdectomie totale pesait 56 grammes. Le lobe thyroïdien gauche comportait un nodule de 5 cm de grand axe, d'aspect charnu, de consistance ferme, de contours polylobés.

#### Description microscopique

L'architecture tumorale était majoritairement solide, trabéculaire, microvésiculaire ou insulaire, focalement papillaire. Il existait quelques secteurs tumoraux nécrotiques. Les cellules tumorales étaient majoritairement de taille petite à moyenne, avec un rapport nucléocytoplasmique augmenté, des noyaux ronds avec une chromatine dense. L'activité mitotique était évaluée au maximum à 4 mitoses pour 10HPF. De façon focale, en particulier dans les secteurs d'architecture papillaire, les cellules tumorales comportaient les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire. Il existait de nombreux embols vasculaires ainsi qu'une extension carcinomateuse au-delà de la capsule thyroïdienne avec envahissement de la trachée et du larynx. Le lobe thyroïdien droit controlatéral au cancer principal, comportait un microcarcinome papillaire encapsulé de 0,6 cm. Il s'agissait au total d'un stade pT4(m) Nx selon TNM UICC 7<sup>ème</sup> édition.

#### Commentaires

#### Historique et évolution des critères diagnostiques

La dénomination de carcinome thyroïdien peu différencié fut introduite dans la littérature, quasiment simultanément en 1983 par Sakamoto *et al.* puis en 1984 par Carcangiu *et al.* Pour

ces deux équipes, il s'agissait de décrire des observations de cancers thyroïdiens dont l'évolution clinique était intermédiaire entre les carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire bien différenciés, qu'il s'agisse de carcinomes papillaires ou de carcinomes folliculaires, et les carcinomes indifférenciés de la thyroïde (autrement appelés carcinomes anaplasiques) [1-2]. Pour l'équipe de Sakamoto, les carcinomes peu différenciés étaient caractérisés par leur architecture solide, trabéculaire ou « squirreuse » [1-2]. Pour l'équipe de Carcangiu, les carcinomes peu différenciés étaient définis par une architecture insulaire ainsi que par l'aspect des cellules tumorales (cellules de petite taille, monomorphes), par la présence de nécrose tumorale et d'une activité mitotique élevée avec invasion capsulaire et vasculaire [2]. Au-delà de ces deux approches historiques, toutes deux basées sur des critères architecturaux et/ou cytologiques de faible différenciation tumorale, certains auteurs ont ensuite utilisé cette dénomination de carcinome peu différencié pour des carcinomes de comportement clinique agressif, tels que les carcinomes papillaires à cellules hautes, les carcinomes papillaires à cellules cylindriques, les carcinomes papillaires sclérosants diffus [1]. Cette utilisation plus large fut à l'origine d'une confusion dans la littérature quant à la définition du carcinome peu différencié de la thyroïde [1]. Les carcinomes thyroïdiens peu différenciés seront reconnus et définis comme entité distincte par l'OMS à partir de la classification de 2004, actuellement encore en vigueur [3]. Ils y sont définis comme étant des carcinomes de souche folliculaire qui occupent une place intermédiaire entre les carcinomes bien différenciés (papillaire ou folliculaire) et les carcinomes indifférenciés, tant sur le plan morphologique qu'en terme de comportement clinique. Dans cette dernière classification de l'OMS, les carcinomes papillaires à cellules hautes, carcinomes papillaires à cellules cylindriques, carcinomes papillaires sclérosants diffus sont exclus du groupe des carcinomes peu différenciés et classés en « variants » de carcinome papillaire. La définition proposée par l'OMS en 2004 est d'application délicate en pratique diagnostique car elle ne précise pas le seuil diagnostique de chaque critère ni le nombre de critères requis pour le diagnostic de carcinome peu différencié [3]. En particulier, le nombre de mitoses permettant un diagnostic de carcinome peu différencié n'est pas explicité par l'OMS. La pratique diagnostique s'est trouvée simplifiée depuis la publication des résultats d'un consensus établi à Turin en 2007 par plusieurs experts internationaux qui proposaient pour la première fois un algorithme diagnostique [4].

#### **Consensus de Turin [4]**

Le diagnostic de carcinome peu différencié de la thyroïde est retenu lorsque la tumeur présente :

- (1) une architecture tumorale majoritairement solide, trabéculaire ou insulaire
- (2) une majorité de cellules tumorales ne comportant pas les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire
- (3) au moins l'un des trois critères suivants : présence de noyaux convolutés, compte mitotique  $\geq 3$  mitoses pour 10HPF (dix champs au grossissement 400) ou nécrose.

Parmi les différents critères constituant cet algorithme, la présence de noyaux convolutés est d'identification difficile en pratique et non essentielle [5]. Ces noyaux convolutés sont décrits comme étant de petits noyaux, hyperchromatiques avec des contours irréguliers en « raisin sec » et rattachés à une dédifférenciation de carcinome papillaire [4].

### **Epidémiologie - Pathogénie**

Le carcinome thyroïdien peu différencié est rare. Son incidence est évaluée à <1% au Japon, à 1-2% aux Etats-Unis, à 4-7% en Italie du Nord [2]. Il survient surtout chez des patients entre 55 et 63 ans [2].

Le carcinome peu différencié peut survenir « de novo » ou à partir d'un carcinome thyroïdien bien différencié, qu'il s'agisse d'un carcinome papillaire ou d'un carcinome folliculaire [2].

### **Aspect macroscopique**

Le carcinome peu différencié est un nodule thyroïdien de taille variable, habituellement de couleur blanche/grise, d'aspect charnu, de consistance ferme, avec des secteurs nécrotiques et fréquemment une extension tumorale au-delà de la capsule lésionnelle, parfois au-delà de la capsule thyroïdienne [1].

### **Aspect microscopique**

L'architecture tumorale est majoritairement solide, trabéculaire ou insulaire selon qu'elle est caractérisée par de larges massifs, par des cordons d'aspect rubané ou par des nids à contours nets souvent creusés de microvésicules. Ces différents types d'architecture sont volontiers associés les uns aux autres [1]. La production de colloïde est faible [2]. Les cellules tumorales ne présentent pas les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire. Elles sont de petite taille, monotones, à cytoplasme peu abondant, au rapport nucléocytoplasmique élevé. Les noyaux sont ronds ou ovalaires, avec une chromatine dense, des contours réguliers, un nucléole peu visible [1]. Selon l'algorithme de Turin, on doit observer au moins l'un des trois critères suivants : noyaux convolutés, au moins trois mitoses pour 10 HPF ou nécrose tumorale [4]. La nécrose peut se présenter en petites plages ou de façon plus massive, réalisant alors souvent un aspect périthéliomateux par respect des plages tumorales situées au pourtour des vaisseaux [1]. L'extension carcinomateuse extrathyroïdienne et les embols sont

fréquents [3]. L'algorithme de Turin peut s'appliquer aux carcinomes peu différenciés à cellules oxyphiles, qui sont un sous-type de carcinome peu différencié selon l'OMS [3,6].

### **Immunohistochimie**

L'immunohistochimie peut être utile pour confirmer la nature primitivement thyroïdienne et l'origine folliculaire des carcinomes peu différenciés de la thyroïde. A ce titre, les cellules tumorales présentent un marquage cytoplasmique modéré avec un anticorps anti-thyroglobuline, un marquage nucléaire avec un anticorps anti-TTF1 ou anti-PAX8 et n'expriment ni la calcitonine ni la chromogranine A [1,7].

### **Biologie moléculaire**

Les carcinomes peu différenciés présentent dans 30% des cas une mutation du gène *RAS*, dans 15% des cas une mutation du gène *BRAF*, ces deux types de mutations étant également observées respectivement pour des carcinomes bien différenciés folliculaires ou papillaires, à partir desquels peuvent se développer les carcinomes peu différenciés [2]. Ils peuvent par ailleurs présenter des mutations additionnelles des gènes TP53 (30% des cas) ou  $\beta$ -caténine (CTNNB1) (25% des cas) qui sont également observées dans les carcinomes indifférenciés de la thyroïde [2].

### **Diagnostic différentiel**

La variante solide du carcinome papillaire présente une architecture solide, trabéculaire et/ou insulaire mais les cellules tumorales ont des noyaux caractéristiques du carcinome papillaire [1]. Elle est surtout décrite chez des sujets jeunes [1]. Le carcinome folliculaire peut présenter une architecture solide, trabéculaire et/ou insulaire mais ne comporte pas de nécrose ni un nombre de mitoses  $\geq 3$  pour 10HPF [1]. Certains carcinomes thyroïdiens présentent des noyaux de carcinome papillaire avec de la nécrose et/ou un nombre augmenté de mitoses. C'est le cas en particulier de certains carcinomes papillaires à cellules hautes. Ces carcinomes ne peuvent pas être classés en carcinomes peu différenciés selon les propositions de Turin, en raison de la présence de caractéristiques nucléaires de carcinome papillaire, mais sont classés en haut grade dès lors qu'ils présentent de la nécrose (dans plus de 5% de la tumeur) et/ou  $\geq 5$  mitoses pour 10HPF [5,8]. Certains carcinomes thyroïdiens, majoritairement bien différenciés, comportent un contingent tumoral minoritaire peu différencié. La présence de ce contingent peu différencié doit être mentionnée dans le compte-rendu car il est rattaché à un plus mauvais pronostic [9]. Le carcinome indifférencié comporte des cellules pléomorphes riches en atypies, parfois immunoréactives avec un anticorps anti-PAX8, très peu immunoréactives avec un anticorps anti-CK, anti-TTF1 et non immunoréactives avec un

anticorps anti-thyroglobuline [1,7]. Le carcinome médullaire de la thyroïde peut être d'architecture solide et exprime TTF1 [1]. Il se distingue du carcinome peu différencié par l'expression immunohistochemique de la chromogranine A et de la calcitonine et l'absence d'expression de la thyroglobuline [1]. Les tumeurs parathyroïdiennes intra-thyroïdiennes expriment la chromogranine A et la parathormone mais n'expriment ni TTF1 ni la thyroglobuline [1]. Les métastases intra-thyroïdiennes se distinguent du carcinome peu différencié par l'absence d'expression conjointe de la thyroglobuline, de TTF1 et de PAX8. Les métastases intra-thyroïdiennes des adénocarcinomes pulmonaires peuvent exprimer TTF1 mais n'expriment ni la thyroglobuline ni PAX8 [10]. De rares cas de carcinomes neuroendocrines pulmonaires ont été décrits comme exprimant PAX8 [11]. Les métastases intra-thyroïdiennes d'un carcinome rénal peuvent exprimer PAX8 mais n'exprimeront pas la thyroglobuline ni TTF1 [12].

### **Points importants à retenir**

Le carcinome peu différencié est un carcinome de souche folliculaire qui occupe une place intermédiaire entre les carcinomes bien différenciés (papillaire ou folliculaire) et les carcinomes indifférenciés, tant sur le plan morphologique qu'en terme de comportement clinique. Le diagnostic du carcinome peu différencié de la thyroïde est actuellement retenu lorsque la tumeur présente les trois caractéristiques suivantes :

- (1) une architecture tumorale majoritairement solide, trabéculaire ou insulaire
- (2) une majorité de cellules tumorales ne présentant pas les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire
- (3) au moins l'un des trois critères suivants : présence de noyaux convolutés, compte mitotique  $\geq 3$  mitoses pour 10HPF (dix champs au grossissement 400) ou nécrose.

Ce diagnostic est conforté par une étude immunohistochemique qui permet d'en affirmer la nature primitivement thyroïdienne et l'origine folliculaire par une expression conjointe de la thyroglobuline, du TTF1 et de PAX8. La présence d'un contingent minoritaire de carcinome peu différencié au sein d'un carcinome thyroïdien bien différencié doit être mentionnée dans le compte-rendu histopathologique.

## REFERENCES

- [1] Berger N and Borda A. Tumeurs thyroïdiennes malignes. *In* : Berger N and Borda A, eds. Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne. Montpellier, Sauramps Medical, 2010.
- [2] Nikiforov YE. Chapter 12, Poorly differentiated carcinoma. *In*: Nikiforov YE, Biddinger PW and Thompson LDR, eds. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
- [3] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics: Tumours of endocrine organs. WHO classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2004.
- [4] 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* 2007;31:1256-64.
- [5] 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;64:263-73.
- [6] Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma--diagnostic implications and outcome. *Histopathology* 2012;60:1045-51.
- [7] Nonaka D, Tang Y, Chiriboga L, Rivera M, Ghossein R. Diagnostic utility of thyroid transcription factors Pax8 and TTF-2 (FoxE1) in thyroid epithelial neoplasms. *Mod Pathol* 2008;21:192-200.
- [8] Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer* 2006;106:1286-95.
- [9] Decaussin M, Bernard MH, Adeleine P et al. Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1007-15.
- [10] Ye J, Hameed O, Findeis-Hosey JJ et al. Diagnostic utility of PAX8, TTF-1 and napsin A for discriminating metastatic carcinoma from primary adenocarcinoma of the lung. *Biotech Histochem* 2012;87:30-4.

[11] Weissferdt A, Tang X, Wistuba II, Moran CA. Comparative immunohistochemical analysis of pulmonary and thymic neuroendocrine carcinomas using PAX8 and TTF-1. *Mod Pathol* 2013;26:1554-60.

[12] Cimino-Mathews A, Sharma R, Netto GJ. Diagnostic use of PAX8, CAIX, TTF-1, and TGB in metastatic renal cell carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2011;35:757-61.

## **Cas N°06 Myriam Decaussin-Petrucci** **Groupement hospitalier sud, HCL, Université Lyon 1, Lyon**

### **Renseignements cliniques**

Homme de 61 ans, présentant un goitre thyroïdien très ancien. Cytoponction il y a plus de 20 ans en faveur d'un goitre bénin. Euthyroïdie. Récemment augmentation de taille du nodule avec dysphonie, douleurs et blindage cervical. Thyroïdectomie totale.

### **Diagnostic**

Carcinome indifférencié (= anaplasique) de la thyroïde développé sur un carcinome papillaire.

### **Description macroscopique**

Le lobe droit de la thyroïde pèse 65g, il est déformé par une volumineuse tumeur totolobaire de 7 cm de grand axe. A la coupe, il s'agit d'une tumeur blanchâtre, mal limitée, avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques.

### **Description histologique**

Il existe deux aspects dans la tumeur : tout d'abord une prolifération mal limitée, très infiltrante, de nappes de cellules. Ces cellules sont de grande taille, globuleuses, à contours irréguliers ou fusiformes. Le cytoplasme est abondant éosinophile, l'anisocytose et l'anisocaryose sont marquées. Le noyau est volumineux, fortement nucléolé. Les mitoses sont nombreuses, avec parfois des mitoses atypiques. 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. L'autre contingent minoritaire est d'architecture vésiculaire ou trabéculaire. Les vésicules sont irrégulières, étirées. Les cellules ont un cytoplasme assez abondant. Le noyau est augmenté de taille, clarifié, ovoïde, avec de nombreuses incisures, des déformations en demi-lune. La prolifération tumorale indifférenciée est étroitement intriquée avec le contingent mieux différencié.

### **Commentaires**

#### **Caractéristiques cliniques**

Le carcinome anaplasique (CA) ou indifférencié est selon la définition de l'OMS une tumeur thyroïdienne hautement maligne composée en partie ou en totalité de cellules indifférenciées qui présentent des critères immunohistochimiques et ultrastructuraux de différenciation épithéliale [4].

Le CA est une tumeur rare, représentant 1 % de l'ensemble des tumeurs thyroïdiennes. Il survient chez le sujet âgé, avec moins de 25% des patients qui ont moins de 60 ans au moment

du diagnostic. Le sexe ratio est de 1,5 femmes / 1 homme. Il s'agit d'un cancer agressif avec une survie médiane de 5 mois et un taux de survie à 1 an de 20%. Le plus souvent le CA se développe sur un carcinome bien ou peu différencié [4].

Le tableau clinique est celui d'une masse cervicale de croissance très rapide avec parfois un contexte de nodule thyroïdien ancien, connu et stable pendant de nombreuses années qui se modifie brutalement. Des signes de compression peuvent s'associer : dysphonie, dysphagie, dyspnée, paralysie récurrentielle, douleur cervicale.

### **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. Le geste chirurgical se limite parfois à une biopsie diagnostique, voire même à une simple cytoponction.

Microscopiquement [1,3], le CA est composé d'un mélange de cellules fusiformes, pléomorphes, géantes et épithélioïdes, en proportion variable. Le CA à cellules fusiformes est le type cellulaire le plus fréquent, représentant 50% des cas, avec un aspect de sarcome de haut grade. L'architecture peut être fasciculée ou storiforme. Les cellules sont allongées, éosinophiles, à limites imprécises, avec un noyau hyperchromatique et de nombreuses mitoses. Le stroma est parfois richement vascularisé avec des cellules présentant un arrangement pseudo-hemangiopéricytaire, ou mimant des cavités anastomotiques comme dans l'angiosarcome. Le CA à cellules géantes/pléomorphes est formé de cellules de grande taille, avec un noyau volumineux, très irrégulier, hyperchromatique ; les cellules sont souvent plurinucléées. Le cytoplasme est abondant, éosinophile. Les cellules perdent leur cohésion cellulaire avec des plages de cellules très atypiques. Le CA à cellules squamoïdes (ou épidermoïdes) est composé de cellules en amas souvent mélangées avec un contingent plus fusiforme. Les cellules sont 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. Ces différents types ne sont pas utiles à différencier en pratique, ils n'ont pas d'influence pronostique, mais ils sont importants à connaître car dans les formes pures, le diagnostic de CA peut être difficile. En pratique, le plus souvent les différents contingents sont mélangés, en proportion variable. Les cellules, très atypiques, présentent de nombreuses mitoses. Il s'y 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 ne

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.

Quelques variantes de CA ont été décrites : la variante ostéoclastique, riche en cellules multinucléées non tumorales, d'origine histiocytaire. Elle doit être différenciée des véritables contingents osseux ou cartilagineux caractéristiques d'un carcinosarcome. Deux autres variantes rares ont été décrites : la variante paucicellulaire composée de rares cellules fusiformes englobées dans une fibrose dense, et la variante lymphoépithéliale ressemblant à un carcinome du nasopharynx EBV négatif.

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. En effet, selon la carcinogénèse du carcinome anaplasique, la majorité des CA proviennent d'une dédifférenciation d'un carcinome thyroïdien préexistant, alors que le CA de novo est exceptionnel. Ce contingent bien différencié peut correspondre à un carcinome papillaire ou vésiculaire, avec souvent des zones de transition entre les plages différenciées et indifférenciées. Il peut aussi s'agir d'un contingent de carcinome peu différencié. Il faut distinguer ce contingent différencié de vésicules thyroïdiennes entrappées dans la prolifération tumorale, correspondant à des résidus de parenchyme thyroïdien normal. Lorsqu'un contingent de carcinome mieux différencié est retrouvé, il semble intéressant de mentionner dans le compte rendu la proportion de chaque contingent [9] (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 [5,8].

Pour affirmer l'origine épithéliale, les cytokératines sont positives dans un nombre très variable de cas selon les séries (40 à 100%). Le cocktail AE1-AE3 est positif dans 80% des cas, EMA dans 30-50% et ACE dans moins de 10%.

Pour affirmer l'origine thyroïdienne, 3 marqueurs peuvent être intéressants : thyroglobuline, TTF1 et PAX8. La thyroglobuline est très peu utile car elle n'est exprimée que très rarement. Dans le faible nombre de cas positifs, il est toujours difficile de savoir s'il s'agit d'un véritable marquage, ou d'une diffusion à partir de vésicules thyroïdiennes normales résiduelles entrappées. 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. PAX8 est un facteur de transcription exprimé dans les noyaux du tissu normal et tumoral d'origine thyroïdienne, rénale, et mullérienne. Dans la thyroïde, PAX8 est exprimé constamment dans les carcinomes thyroïdiens différenciés, et souvent dans les formes indifférenciées (60-76%). Dans le CA, la positivité est variable, mais elle est souvent faible et focale. Cette positivité a un double intérêt : elle permet de prouver l'origine thyroïdienne, et élimine les diagnostics différentiels, notamment les sarcomes ou carcinomes épidermoïdes peu différenciés qui sont toujours négatifs pour PAX8. En faveur de la malignité, la protéine p53 et l'index de prolifération (Ki67) sont élevés dans le CA, alors qu'ils sont faibles dans les carcinomes bien différenciés de souche vésiculaire.

Du point de vue moléculaire [6], le CA est un carcinome aneuploïde avec un caryotype complexe comportant de nombreuses anomalies chromosomiques. Les mutations somatiques les plus fréquentes concernent les gènes p53 (55%) et beta caténine (38%), qui sont rares dans les cancers thyroïdiens bien différenciés. Les mutations de BRAF et RAS sont présentes respectivement dans 23% et 20% des cas de CA mais elles sont aussi présentes dans les formes bien différenciées, montrant qu'il s'agit plutôt d'évènements précoces dans la carcinogénèse thyroïdienne. Les mutations des gènes PIK3CA (24%) et PTEN (16%) sont plus rares. Par contre les réarrangements RET/PTC sont extrêmement rares, et les réarrangements PAX8/PPAR $\gamma$  ne sont pas présents dans le CA. Ces anomalies moléculaires ne sont pas actuellement utilisées en routine pour le diagnostic et la prise en charge du patient, mais elles offrent une voie d'avenir pour de nouveaux facteurs pronostiques et de nouvelles cibles thérapeutiques.

### **Stadification**

La classification TNM 2009 du CA est très particulière puisqu'elle ne reconnaît que le stade pT4 [2] :

- pT4 a (carcinome anaplasique seulement) : tumeur (quelle que soit la taille) limitée à la thyroïde
- pT4 b (carcinome anaplasique seulement) : tumeur (quelle que soit la taille) étendue au-delà de la capsule de la thyroïde

### **Diagnostic différentiel**

Dans les formes à cellules fusiformes [1], 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. L'échantillonnage de la lésion est primordial. L'étude

immunohistochimique pourra être utile : la positivité des marqueurs épithéliaux, de TTF1 et de PAX8 orientera vers un CA. A l'inverse, la positivité de CD 31, CD 34, actine, desmine, ou PS100 orientera plutôt vers un sarcome. La vimentine n'est pas discriminante.

Parmi les autres carcinomes thyroïdiens, il existe des carcinomes médullaires avec des secteurs à cellules fusiformes, mais dans les zones mieux différenciées associée, on trouve des cellules d'allure endocrine, avec un cytoplasme abondant finement granuleux, un noyau ovalaire monotone peu nucléolé. En cas de doute l'immunohistochimie permettra facilement de redresser le diagnostic.

Le carcinome papillaire comporte des variantes à cellules fusiformes, à cellules géantes, voir avec métaplasie épidermoïde [7]. Le diagnostic différentiel sera orienté par les éléments suivants : les carcinomes différenciés ont une architecture conservée, un pléomorphisme cellulaire moins marqué, un index mitotique bas, et il n'y a pas de nécrose ni de stroma inflammatoire. En immunohistochimie, les cellules expriment les marqueurs épithéliaux, les marqueurs d'origine thyroïdienne (TTF1, thyroglobuline, PAX8), et p53 et Ki67 sont faibles.

Parmi les autres diagnostics différentiels plus rares, il faut citer le SETTLE (spindle cell tumor with thymus-like differentiation) et le CASTLE (carcinoma showing thymus-like differentiation). Le SETTLE survient chez les sujets jeunes, il s'agit d'une tumeur biphasique avec un contingent glandulaire et un autre fusiforme. Le CASTLE correspond à tumeur agressive, avec de larges massifs squamoïdes. L'immunophénotype est celui d'un carcinome thymique (notamment CD5+).

Dans les formes purement squamoïdes, le carcinome épidermoïde peu différencié doit être éliminé. Il peut s'agir d'une forme primitive thyroïdienne, ou plus souvent d'une extension locorégionale ou métastatique d'un carcinome épidermoïde d'une autre origine. Là encore le diagnostic sera étayé par la recherche de zones de carcinome mieux différencié. Le TTF1 et le PAX8 ne sont pas exprimés dans le carcinome épidermoïde.

Il faudra bien sûr éliminer aussi une tumeur métastatique d'une autre origine, notamment un mélanome ou un carcinome sarcomatoïde.

Parmi les autres lésions thyroïdiennes, il faudra éliminer un carcinome peu différencié, dont le pronostic et la prise en charge sont différents. Dans le carcinome peu différencié, l'architecture reste conservée, la nécrose est souvent focale et il n'y a pas de stroma inflammatoire associé. L'immunohistochimie montrera une conservation des marqueurs épithéliaux, du TTF1 et de la thyroglobuline.

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.

### **Évolution**

La proportion de CA a une influence pronostique variable selon les séries. La présence d'un faible contingent de CA s'accompagne d'une survie plus prolongée. Quelle que soit la proportion, la présence d'un CA devra être mentionnée dans le compte rendu, en précisant si possible le pourcentage de ce contingent.

Le CA est une tumeur très agressive avec souvent une lésion localement avancée au moment du diagnostic, rendant l'exérèse initiale souvent difficile. Environ 50% des patients présentant un CA vont avoir des métastases. Le plus souvent, le pronostic vital est engagé en dehors du stade métastatique, en raison de troubles de compression locale. La survie globale moyenne est inférieure à 6 mois. L'évolution est meilleure si une exérèse chirurgicale initiale complète est possible. Les autres traitements possibles sont la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Les thérapies ciblées sont parfois utilisés dans le cadre de protocoles d'évaluation [6,9].

### **Points importants à retenir :**

- Le carcinome anaplasique est une tumeur rare très agressive.
- Il faut rechercher un contingent thyroïdien bien différencié associé au carcinome anaplasique pour affirmer l'origine thyroïdienne.
- Intérêt du PAX8 en immunohistochimie pour confirmer l'origine thyroïdienne, qui reste exprimé dans plus de 50% des cas de carcinome anaplasique.
- Tous les carcinomes anaplasiques doivent être classés pT4.

### **REFERENCES**

- [1] Berger N and Borda A. Tumeurs thyroïdiennes malignes. *In* : Berger N and Borda A, eds. Pathologie thyroïdienne, para thyroïdienne et surrénalienne. Montpellier, Sauramps Medical, 2010.
- [2] Brierley J. Thyroid Gland. In Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds. /TNM Classification of Malignant Tumours/. Seventh Edition ed. NJ: Wiley-Blackwell; 2009. 58-62
- [3] Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985;83:135-58.

- [4] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz U, et al. World Health Organization Classification of Tumors : Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARCPress; 2004.
- [5] Fabbro D, Di Loreto C, Beltrami CA, et al. Expression of thyroid-specific transcription factors TTF-1 and PAX-8 in human thyroid neoplasms. *Cancer Res* 1994;54:4744-9.
- [6] Guerra A, Di Crescenzo V, Garzi A, Cinelli M, Carlomagno C, Tonacchera M, Zeppa P, Vitale M. Genetic mutations in the treatment of anaplastic thyroid cancer: a systematic review. *BMC Surg* 2013;13 Suppl 2:S44.
- [7] Hommell-Fontaine J, Borda A, Ragage F, Berger N, Decaussin-Petrucci M. Nonconventional papillary thyroid carcinomas with pleomorphic tumor giant cells: a diagnostic pitfall with anaplastic carcinoma. *Virchows Arch* 2010;456:661-70.
- [8] Miettinen M, Franssila KO. Variable expression of keratins and nearly uniform lack of thyroid transcription factor 1 in thyroid anaplastic carcinoma. *Hum Pathol* 2000;31:1139-45.
- [9] Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-39.

## Cas N°07 Serge Guyétant

### CHRU de Tours

#### Renseignements cliniques

L'observation présentée concernait une femme âgée de 45 ans, suivie pour une maladie d'Hashimoto ancienne. Au cours du suivi, on identifiait un nodule thyroïdien de taille centimétrique. La cytoponction était en faveur d'un néoplasme folliculaire (classe 4 de Bethesda). Le traitement réalisé consistait en une thyroïdectomie totale avec curage récurrentiel droit d'emblée en raison de la présence de plusieurs ganglions satellites, sans examen extemporané.

#### Diagnostic

Thyroïde : thyroïdite chronique lymphocytaire avec dystrophies nucléaires pseudo-papillaires (métaplasie canalaire) contenant un adénome oncocytaire de 1cm et un microcarcinome papillaire de 3 mm.

Curage : nodule thyroïdien satellite (thyroïde latérale aberrante) remanié par la thyroïdite.

#### Description macroscopique

La pièce de thyroïdectomie totale intéressait une petite glande thyroïde de 10 grammes, d'aspect atrophique, fibreuse et hétérogène à la coupe. Elle contenait un petit nodule centimétrique bien limité, beige-rosé. Le curage récurrentiel contenait plusieurs petites formations (ganglions ?) de 0,3 cm à 0,9 cm.

#### Description histologique

La thyroïde présente un aspect classique de thyroïdite chronique lymphocytaire, dans une forme atrophique : infiltrat inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire contenant des follicules lymphoïdes secondaires ; importante fibrose parenchymateuse pseudonodulaire ; altérations dystrophiques et transformation oncocytaire de l'épithélium vésiculaire. Au fort grossissement, on remarque la présence fréquente de petits groupes de vésicules thyroïdiennes « atypiques » englobées dans la thyroïdite, avec des chevauchements nucléaires et une chromatine clarifiée, réalisant des anomalies dystrophiques « pseudo-papillaires » telles qu'on peut en observer au sein d'une thyroïdite chronique.

Deux tumeurs sont visibles dès le faible grossissement. La première correspond au nodule de 1cm ayant motivé l'intervention, qui est un petit adénome vésiculaire à cellules oncocytaires, sans particularité. La seconde mesure 3 mm et est un microcarcinome papillaire d'aspect classique : micronodule assez bien délimité, d'architecture papillaire et ponctué de quelques

calcosphérites ; anomalies nucléaires de type papillaire avec notamment des noyaux nettement irréguliers et quelques inclusion cytoplasmiques intra-nucléaires.

Deux nodules présents dans le curage récurrentiel ne sont pas des ganglions lymphatiques mais des nodules thyroïdiens « satellites » remaniés par des lésions de thyroïdite chronique. Il n'y a pas de caractéristique morphologique en faveur de ganglions lymphatiques (malgré l'hyperplasie lymphoïde en rapport avec la thyroïdite) et les vésicules thyroïdiennes présentent des anomalies cytologiques et nucléaires qui sont les mêmes que celles identifiées dans la thyroïde (et qui ne doivent pas faire porter un diagnostic de métastase ganglionnaire de carcinome papillaire).

### **Commentaires**

Cette observation a pour objectif d'évoquer deux difficultés diagnostiques : les anomalies nucléaires de type papillaire dans un contexte de thyroïdite chronique ; les nodules cervicaux extra-thyroïdiens contenant des vésicules thyroïdiennes. Les deux autres lésions classiques identifiées dans cette thyroïde (adénome à cellules oncocytaire et microcarcinome papillaire) ne seront pas commentées.

### **Les anomalies nucléaires de type papillaire dans la thyroïde**

(en dehors du cas particulier des macro-nodules / voir observation N°01).

Le « *gold standard* » du diagnostic de carcinome papillaire est encore actuellement représenté par la mise en évidence d'anomalies nucléaires « caractéristiques ». Malheureusement, il n'est pas rare d'identifier des anomalies nucléaires non typiques mais néanmoins « douteuses » au sein de lésions microscopiques de la thyroïde [1]. La discussion est un peu différente selon que l'on se trouve devant une lésion isolée, ou devant des lésions diffuses dans la glande.

Devant une petite lésion unique, la question est celle du diagnostic de micro-carcinome papillaire et de ses diagnostics différentiels. Il faut certainement garder à l'esprit qu'un microcarcinome papillaire de découverte fortuite est une lésion de pronostic excellent (mais qui va tout de même inquiéter le patient et parfois poser quelques problèmes vis-à-vis des assurances) et en conséquence ne porter ce diagnostic, en particulier devant une micro-lésion de quelques millimètres de diamètre de découverte fortuite, que sur des aspects typiques, en évitant un diagnostic par excès devant quelques irrégularités nucléaires et/ou noyaux vésiculeux. En dehors de ce cas, trois micro-lésions peuvent prêter à discussion et méritent d'être connues : le « *solid cell nest* », le microcarcinome médullaire et la « thyroïdite fibreuse focale ». Le *solid cell nest* [1, 2, 3] est un petit reliquat embryonnaire provenant du corps ultimo-branchial, qui accompagne les cellules C lors de leur migration vers l'ébauche de

chaque lobe thyroïdien. Il s'agit d'une structure de taille millimétrique que l'on découvre fortuitement, souvent dans la région du tiers supérieur ou moyen d'un lobe. Elle est facilement identifiée dès lors que l'on a appris à la reconnaître : le *solid cell nest* se présente habituellement sous la forme de quelques petits massifs cellulaires arrondis et plus ou moins anastomosés, formés de cellules basaloïdes, sans atypie ni mitose. Ces cellules basaloïdes peuvent comporter des rainures nucléaires, mais les autres caractéristiques du carcinome papillaire sont absentes (clarifications, irrégularités de contours, pseudo-inclusions...). De plus, l'architecture lobulée et la présence fréquente de micokystes sont évocateurs. Ces cellules expriment classiquement la protéine p63 et non la thyroglobuline, mais il est rare que l'immunohistochimie soit nécessaire pour les reconnaître [1, 4]. Il est très rare d'identifier fortuitement un **microcarcinome médullaire** de la thyroïde (c'est-à-dire en dehors d'un contexte familial de CMT) [5]. En cas de doute et devant une micro-tumeur évoquant une tumeur neuro-endocrine, l'immunohistochimie résoudra aisément le problème (thyroglobuline / calcitonine, par exemple, en gardant en mémoire que TTF1 peut être exprimé dans un CMT). Une lésion moins souvent décrite dans la littérature mais qui pose également quelques difficultés est la « **thyroïdite fibreuse focale** » [1]. Il s'agit d'un petit foyer de fibrose rétractile formant une cicatrice stellaire, parfois identifié dès la macroscopie et qui peut faire discuter un microcarcinome papillaire de type « sclérosant occulte ». L'examen microscopique montre que la fibrose, parfois légèrement inflammatoire, contient des vésicules atrophiques ou dystrophiques comportant souvent un certain degré de chevauchements nucléaires et des noyaux légèrement clarifiés et/ou un peu irréguliers. Une description de qualité de cette lésion (dans sa forme multifocale / *multifocal fibrosing thyroiditis*) figure depuis longtemps dans l'atlas de l'AFIP [6], mais elle peut aussi se présenter sous la forme d'une lésion unique [1]. L'immunohistochimie ne sera d'aucun secours. C'est dans ce type de situation qu'il faut exiger des critères nucléaires typiques de carcinome papillaire (à rechercher notamment en périphérie de la lésion et en dehors des zones de fibrose) et ne pas porter par excès un diagnostic de micro-carcinome papillaire.

Devant des anomalies diffuses, il s'agit plutôt de connaître les affections de la thyroïde s'accompagnant d'anomalies nucléaires « dystrophiques » pseudo-papillaires et de savoir éliminer les formes rares (mais agressives) de carcinome papillaire de caractère multifocal ou diffus. La situation la plus courante (observation présentée ici) est celle des dystrophies nucléaires rencontrées au cours des **thyroïdites chroniques lymphocytaires** (maladie d'Hashimoto) [1]. Les anomalies nucléaires les plus trompeuses ont été décrites relativement

récemment sous le nom de « métaplasie canalaire » par B Caillou [7]. Il s'agit de structures tubuleuses à lumière indistincte bordées par des cellules cubo-cylindriques au rapport nucléocytoplasmique élevé, avec des chevauchements nucléaires et des noyaux un peu vitreux. Un critère de bénignité important est la prédominance de ces lésions au contact de l'infiltrat lymphocytaire et leur caractère diffus dans la glande. L'immunohistochimie n'a pas beaucoup d'intérêt en pratique (on peut mentionner une expression fréquente de p63 dans cette lésion, mais dont la valeur diagnostique différentielle reste à préciser). Des dystrophies nucléaires sont parfois identifiées dans d'autres thyroïdites (granulomateuse, ou radique) ou dans la maladie de Basedow. Là encore, l'élément le plus rassurant est la distribution diffuse des lésions dans la thyroïde [1]. En effet, s'il arrive qu'une glande thyroïde contienne plusieurs foyers de carcinome papillaire (carcinome papillaire multifocal), les foyers tumoraux y sont bien définis et souvent de diagnostic évident. Le seul cas de carcinome papillaire de caractère véritablement diffus est donc un diagnostic différentiel important à connaître : il s'agit du carcinome papillaire sclérosant diffus [8], variante tumorale rare mais agressive (une description détaillée en a été donnée dans l'observation N°04 de cet histoséminaire). S'il partage effectivement quelques éléments en commun avec les dystrophies pseudo-papillaires des thyroïdites chroniques (caractère diffus, contexte de thyroïdite chronique), il s'en distingue devant la mise en évidence de caractéristiques nucléaires typiques, d'une importante infiltration endo-lymphatique avec de fréquents calcosphérîtes, d'une importante métaplasie malpighienne.

### **Les nodules cervicaux extra-thyroïdiens contenant des vésicules thyroïdiennes.**

Il est assez courant d'identifier du tissu thyroïdien en dehors de la thyroïde, à différents endroits du cou. Ces « ectopies » de tissu thyroïdien sont souvent situées le long de l'axe médian et ne posent habituellement pas de problème de diagnostic. Ce n'est toutefois pas toujours le cas, en particulier lorsque ce tissu thyroïdien est identifié chez un patient porteur d'un cancer de la thyroïde ou dans une topographie qui le rend suspect de correspondre à une métastase, notamment dans un ganglion lymphatique ou dans une structure ressemblant à un ganglion lymphatique.

**Le tissu thyroïdien le long de l'axe médian.** Il est courant d'identifier des ilots de tissu thyroïdien ectopique (jusqu'à 7% de la population selon certaines séries) le long du trajet du tractus thyro-glosse : depuis la base de la langue jusqu'à l'emplacement normal de la thyroïde et quelquefois plus bas dans le médiastin [6, 9]. Ces ilots sont le plus souvent microscopiques et de découverte fortuite, mais se traduisent parfois par une masse tissulaire :

thyroïde ectopique de la base de la langue, sub-linguale ou encore en regard de l'os hyoïde (isolée ou faisant partie d'un kyste de tractus thyro-glosse). Ce tissu thyroïdien ne présente habituellement pas d'anomalie morphologique et les véritables tumeurs thyroïdiennes développées aux dépens de ce tissu ectopique sont très rares (les moins rares étant les carcinomes papillaires développés en regard de l'os hyoïde, qui peuvent mimer cliniquement un kyste du tractus thyro-glosse ou lui être associés).

**Le tissu thyroïdien latéro-cervical.** Plusieurs situations différentes peuvent aboutir à la présence de tissu thyroïdien dans un prélèvement de siège latéral à la thyroïde ou récurrentiel : nodule thyroïdien satellite (« thyroïde latérale aberrante »), inclusion thyroïdienne ganglionnaire bénigne ; métastase ganglionnaire.

Les nodules thyroïdiens satellites sont inconstamment reliés par un fin tractus à la thyroïde. Ils sont souvent identifiés dans un contexte de goitre multinodulaire et ne sont morphologiquement pas différents des nodules et pseudo-nodules présents dans la glande elle-même. Ils ne sont pas uniquement latéro-cervicaux et peuvent également être retrouvés au-dessus ou au-dessous de l'isthme de la thyroïde, y compris dans le médiastin supérieur [6, 9].

**Un piège doit néanmoins être connu : le nodule thyroïdien satellite remanié par des lésions de thyroïdite chronique lymphocytaire,** qui peut en imposer pour une métastase ganglionnaire lymphatique (comme dans l'observation présentée ici). Au caractère pseudo-ganglionnaire que peut donner une importante thyroïdite chronique à ce nodule satellite, s'associent de fréquentes anomalies cytologiques et nucléaires des cellules bordant les vésicules thyroïdiennes : transformation oncocytaire ou, plus ambiguës, clarifications et irrégularités nucléaires pseudo-papillaires (identiques à celles identifiées dans la thyroïde). La situation peut être rendue encore plus confuse si un véritable carcinome (souvent de type papillaire) a été identifié dans la thyroïde. Il faudra s'attacher à reconnaître que la structure identifiée n'est pas un ganglion lymphatique et faire le constat que les anomalies cellulaires identifiées dans ce nodule satellite sont identiques à celles qui sont visibles dans la thyroïde [1].

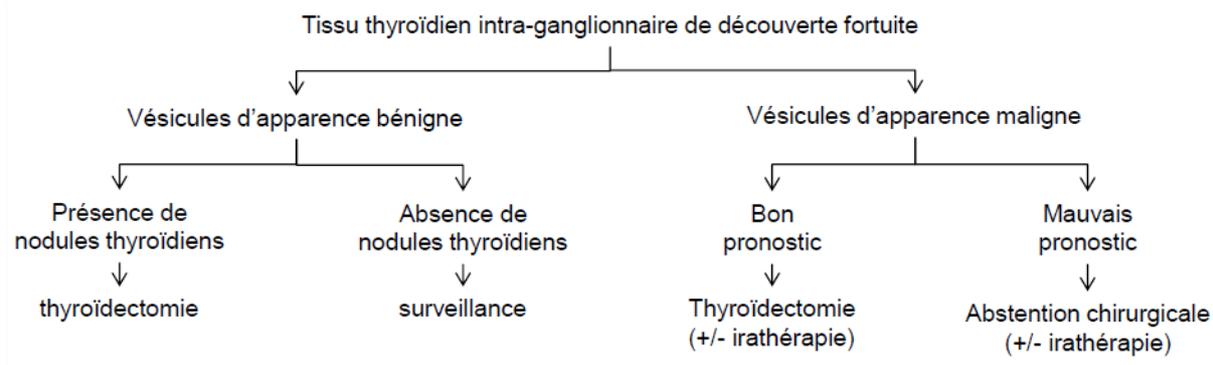
Le second problème diagnostique est celui de la mise en évidence de **tissu thyroïdien dans un véritable ganglion lymphatique : inclusion bénigne ou métastase ?** Il s'agit d'un sujet qui a longtemps été débattu mais sur lequel un certain nombre de principes sont maintenant admis, qui permettront le plus souvent de trancher entre les deux hypothèses.

Il est souvent aisé, chez un patient porteur d'un carcinome papillaire de la thyroïde d'affirmer le diagnostic de métastase ganglionnaire, dès lors que la lésion comporte, au moins

partiellement, des caractéristiques morphologiques de type papillaire. A cet égard, il est utile de rappeler que le seul stigmate de métastase ganglionnaire est parfois uniquement constitué par la présence de calcosphérites, qui dans un contexte de carcinome papillaire connu, doivent être considérés comme des équivalents de métastase ganglionnaire.

La difficulté s'installe lorsque le tissu thyroïdien intra-ganglionnaire est fait de vésicules d'aspect normal. Deux notions contradictoires mais maintenant toutes deux admises vont s'affronter : 1) une métastase de cancer thyroïdien (souvent de type papillaire) peut être constituée de vésicules d'aspect normal ; 2) il est possible d'identifier des inclusions de tissu thyroïdien bénin dans des ganglions lymphatiques (comme c'est le cas pour d'autres types de tissus). Pour trancher entre ces deux hypothèses, un certain nombre de critères morphologiques ont été proposés par Meyer en 1969 [10], puis par Rosai en 1992 [6] insistant sur la taille de la lésion, le nombre de ganglions (un seul pour certains auteurs), la topographie intra-ganglionnaire des vésicules et dont l'utilité pratique a été confirmée [11]. Des données immunohistochimiques [12, 13] et moléculaires [9] ont été ajoutées plus récemment. En faveur de la bénignité on retrouve : l'aspect bénin des vésicules et des noyaux, sans stroma ni calcosphérite, la taille « normale » du ganglion, la topographie capsulaire ou sous-capsulaire des vésicules, le siège interne du ganglion par rapport au trajet de la veine jugulaire, l'absence de marquage avec HBME-1 (ou avec la galectine-3), l'absence de réarrangement RET/PTC, de mutation de BRAF ou de RAS [9]. Certains de ces critères sont discutés et considérés comme trop stricts. Surtout, ils ne doivent pas faire oublier de prendre en considération l'ensemble du contexte anatomo-clinique.

Lorsque le tissu thyroïdien intra-ganglionnaire est identifié chez un patient ayant fait l'objet d'une thyroïdectomie, il est relativement aisé de s'assurer de la présence ou de l'absence d'un carcinome papillaire dans la thyroïde, constatation qui a un poids certain dans la discussion (même si l'hypothèse théorique d'une involution complète de la tumeur thyroïdienne reste toujours envisageable). La situation est différente lorsque le tissu thyroïdien intra-ganglionnaire est identifié en dehors d'une thyroïdectomie, souvent à l'occasion d'une chirurgie pour un cancer ORL ou pour une hyperparathyroïdie. La décision de réaliser une thyroïdectomie reposera sur plusieurs éléments : présence de critères de malignité dans le tissu thyroïdien intra-ganglionnaire ; état général du patient et pronostic de la maladie ayant entraîné la réalisation du curage ; présence de nodules thyroïdiens (pouvant éventuellement faire l'objet d'une cytoponction). L'algorithme ci-dessous, proposé par Fliegelman et al. [14] peut aider à guider la prise en charge.



### Points importants à retenir

Ne retenir le diagnostic de micro-carcinome papillaire que lorsque les caractéristiques nucléaires sont typiques (et laisser de côté les micro-nodules vésiculaires comportant des anomalies nucléaires non typiques).

Connaître les micro-lésions thyroïdiennes qui représentent des diagnostics différentiels de microcarcinome papillaire : *solid cell nest* ; micro-CMT ; thyroïdite fibreuse focale.

La thyroïdite d'Hashimoto peut s'accompagner de dystrophies nucléaires « pseudo-papillaires », dont la plus trompeuse est la métaplasie canalaire. Le caractère diffus des lésions est en faveur de la bénignité. Le diagnostic différentiel important est représenté par le carcinome papillaire sclérosant diffus.

La présence de tissu thyroïdien dans le cou, en dehors des limites de la thyroïde, peut correspondre à trois situations bénignes qu'il faut évoquer avant de conclure à une métastase :

- une ectopie, habituellement médiane, située sur le trajet du tractus thyro-glosse ou dans le médiastin supérieur

- un nodule thyroïdien satellite (qui peut poser des problèmes de diagnostic lorsqu'il est remanié par des lésions de thyroïdite chronique le faisant passer pour un ganglion lymphatique)

- une inclusion de tissu thyroïdien bénin dans un ganglion lymphatique.

### REFERENCES

- [1] Pitfalls in thyroid tumour pathology. Rosai J, Kuhn E, Carcangiu ML. *Histopathology* 2006;49:107-20.
- [2] Bellevicine C, Ippolito S, Arpaia D, et al. Ultimobranchial body remnants (solid cell nests) as a pitfall in thyroid pathology. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2209-10.
- [3] Harach HR. Solid cell nests of the thyroid. *J Pathol* 1988;155:191-200.

- [4] Reis-Filho JS, Preto A, Soares P, et al. p63 expression in solid cell nests of the thyroid: further evidence for a stem cell origin. *Mod Pathol* 2003;16:43-8.
- [5] Guyétant S, Dupré F, Bigorgne JC, et al. Medullary thyroid microcarcinoma: a clinicopathologic retrospective study of 38 patients with no prior familial disease. *Hum Pathol* 1999;30:957-63.
- [6] Armed forces institute of pathology, atlas of tumor pathology: 3rd Series. Tumors of the thyroid gland. J. Rosai, M. L. Carcangiu and R. A. DeLellis. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1992.
- [7] Ductal metaplasia in chronic lymphocytic thyroiditis as a manifestation of phylogenic regression to an exocrine structure. Caillou B. *Am J Surg Pathol* 2006;30:774-81.
- [8] Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'. *J Clin Pathol* 2013;66:733-43.
- [9] Biddinger PW. Chapter 2, Embryology and developmental lesions. *In: Nikiforov YE, Biddinger PW and Thompson LDR, eds. Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams and Wilkins, 2012.*
- [10] Meyer JS, Steinberg LS. Microscopically benign thyroid follicles in cervical lymph nodes. Serial section study of lymph node inclusions and entire thyroid gland in 5 cases. *Cancer* 1969;24:302-11.
- [11] Ansari-Lari MA, Westra WH. The prevalence and significance of clinically unsuspected neoplasms in cervical lymph nodes. *Head Neck* 2003;25:841-7.
- [12] Cabibi D, Cacciatore M, Guarnotta C, Aragona F. Immunohistochemistry differentiates papillary thyroid carcinoma arising in ectopic thyroid tissue from secondary lymph node metastases. *Thyroid* 2007;17:603-7.
- [13] Wang Z, Qiu S, Eltorky MA, Tang WW. Histopathologic and immunohistochemical characterization of a primary papillary thyroid carcinoma in the lateral cervical lymph node. *Exp Mol Pathol* 2007;82:91-4.
- [14] Fliegelman LJ, Genden EM, Brandwein M, Mechanick J, Urken ML. Significance and management of thyroid lesions in lymph nodes as an incidental finding during neck dissection. *Head Neck* 2001;23:885-91.

## Cas n°08 Frédérique Tissier

### AP-HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris

#### Renseignements cliniques

Patiente âgée de 64 ans. Antécédents personnels d'hypercholestérolémie avec hypertension artérielle, de cancer du sein opéré, radiothérapie et chimiothérapie. Découverte d'un goitre multinodulaire surveillé régulièrement par échographie avec présence d'adénopathies sous-angulo-maxillaires bilatérales d'allure banale. Le dosage de la TSH sérique était normal. Une cytoponction d'un nodule lobaire gauche supra-centimétrique était réalisée, dont l'interprétation cytologique concluait à un carcinome papillaire. Découverte sur le bilan pré-anesthésique d'un tableau d'hyperparathyroïdie primaire avec hypercalcémie à 2,75 mmol/l et augmentation de la PTH à 71pg/ml. L'indication chirurgicale d'une thyroïdectomie totale avec curages ganglionnaires (central, récurrentiel et pré-trachéal gauche et curage jugulo-carotidien gauche) et explorations des sites parathyroïdiens était retenue. Une volumineuse parathyroïde P4 droite était retrouvée, les autres parathyroïdes étaient normales.

#### Diagnostic

Carcinome papillaire thyroïdien et double adénome parathyroïdien, sous forme d'un adénome parathyroïdien P4 droit à cellules oxyphiles et d'un adénome parathyroïdien intra-thyroïdien à cellules principales (ce dernier étant la lésion illustrée par la lame de l'histoséminaire).

#### Description macroscopique

La pièce de lobo-isthmectomie thyroïdienne gauche pesait 5,5 g et mesurait 3,5 x 2,3 x 1 cm ; à la coupe, il existait un nodule beige induré mesurant 1,3 x 0,6 cm et un nodule brunâtre mesurant 0,5 cm. La pièce de lobectomie droite pesait 3 g et était parvenue en deux fragments mesurant 2 x 1,3 x 0,4 cm et 2,7 x 1,7 x 1,2 cm, sans nodule macroscopique. La pièce de parathyroïdectomie P4 droite pesait 0,13 g et mesurait 0,6 x 0,7 x 0,3 cm.

#### Description microscopique

La parathyroïde P4 droite était le siège d'un adénome parathyroïdien à cellules oxyphiles. Le nodule thyroïdien lobaire gauche de 1,3 cm correspondait à un carcinome papillaire de forme oxyphile. Un autre foyer carcinomateux papillaire de forme oxyphile, lobaire droit, mesurant 0,2 cm, était retrouvé. Ces foyers étaient circonscrits par une condensation fibreuse. Il n'était mis en évidence ni d'extension extra-thyroïdienne, ni embole tumoral vasculaire, ni métastase ganglionnaire lymphatique. La classification TNM (7<sup>ème</sup> édition) était pT1b(m) N0. Le nodule lobaire gauche de 0,5 cm (lame de l'histoséminaire) correspondait à une lésion qui s'organisait en nids au sein d'un tissu interstitiel peu abondant, bien vascularisé. Les cellules

constituant de ce nodule avaient des cytoplasmes faiblement éosinophiles, correspondant à des cellules principales parathyroïdiennes ; leurs noyaux étaient arrondis, réguliers. Il n'était mis en évidence ni mitose, ni nécrose. Cette lésion était vaguement circonscrite par une fine condensation fibreuse. Il n'était pas observé d'îlots de parathyroïde normale au-delà de la condensation fibreuse périphérique. Il n'était noté ni infiltration capsulaire, ni embole tumoral vasculaire. Un diagnostic d'adénome parathyroïdien à cellules principales était porté. L'immunohistochimie à l'aide d'un anticorps anti-parathormone, non réalisée lors du diagnostic, a montré une positivité de la lésion.

## Commentaires

### Étiologie - Épidémiologie

L'étiologie la plus fréquente de l'hyperparathyroïdie primaire est l'adénome parathyroïdien unique (80-85% des cas), suivie par l'hyperplasie parathyroïdienne (10-15% des cas), par l'adénome parathyroïdien double (2-5% des cas) et le carcinome parathyroïdien (1% des cas) [14].

Les ectopies parathyroïdiennes sont expliquées par des anomalies de migration des ébauches embryonnaires des parathyroïdes : le tissu parathyroïdien va alors partager la localisation d'un tissu avec lequel il partage un point commun embryonnaire [7, 14]. Les études ont montré que 6% à 16% des parathyroïdes se trouvent en position ectopique et que la glande ectopique peut être l'une des quatre parathyroïdes ou une parathyroïde surnuméraire [14]. Dans les séries autopsiques, on retrouve une parathyroïde ectopique de localisation intra-thyroïdienne dans 0,5% des cas [7, 18].

L'incidence des adénomes parathyroïdiens intra-thyroïdiens (APIT) est de 0,7% à 6,7% [7, 8, 10]. Cette large fourchette semble lier à l'absence de consensus concernant la définition d'un APIT. En effet, certains auteurs y incluent les adénomes parathyroïdiens partiellement intra-thyroïdiens tandis que d'autres considèrent que l'adénome parathyroïdien doit être complètement situé dans le parenchyme thyroïdien [10]. Les APIT semblent intéresser de façon inexplicée les parathyroïdes inférieures [7]. La localisation thyroïdienne représente le deuxième site ectopique après le site thymique et médiastinal [9]. Dans la série d'adénomes parathyroïdiens ectopiques de Roy *et al*, les localisations parathyroïdiennes intra-thyroïdiennes représentaient 18% des cas, après les localisations thymiques et rétro-oesophagiennes mais devant les localisations médiastinales [14]. Les APIT peuvent être difficiles à identifier d'une part pour les imageurs et d'autre part pour les chirurgiens, en particulier dans un contexte de goitre nodulaire [8].

Dans l'étude de Vandebulcke *et al*, la présence d'un double adénome parathyroïdien survenait chez 6,6% des patients présentant une hyperparathyroïdie sporadique tandis qu'une hyperplasie ne survenait que dans 2,4% des cas ; le ratio femme/homme était de 4,8 et l'âge moyen était de 63 ans [17]. Dans l'étude de Blanchard *et al*, la présence d'un double adénome parathyroïdien survenait chez 4,14% des patients présentant une hyperparathyroïdie sporadique tandis qu'une hyperplasie survenait dans 5,74% des cas [2]. Dans l'étude plus ancienne de Tezelman *et al*, la présence d'un double adénome parathyroïdien survenait chez 11,8% des patients présentant une hyperparathyroïdie sporadique tandis qu'une hyperplasie survenait dans 13,9% des cas ; le ratio femme/homme était de 6 et l'âge moyen était de 61 ans [17].

### **Diagnostic histologique et immunohistochimie**

Au plan histologique, l'adénome parathyroïdien à cellules principales s'organise le plus souvent en nids, en cordons, en vésicules ou en acini ; des aspects papillaires ou pseudo-papillaires peuvent être observés [5]. La lumière des vésicules et des acini peut contenir un matériel éosinophile. Les adipocytes sont absents ou alors peu nombreux. Le tissu interstitiel est bien vascularisé, peu abondant ; des remaniements œdémateux ou fibreux peuvent être observés, avec ou sans dépôts d'hémosidérine, ainsi qu'un infiltrat inflammatoire. De petits kystes bordés par des cellules principales peuvent être mis en évidence. Des remaniements kystiques plus volumineux peuvent être observés dans les adénomes parathyroïdiens survenant dans le cadre du syndrome « hyperparathyroïdie – tumeur de la mandibule » [3]. Les cellules principales de l'adénome parathyroïdien sont plus volumineuses que celles constituant le croissant de parathyroïde normale en périphérie de la lésion ; elles ont des cytoplasmes faiblement éosinophiles ou clarifiés [5]. Leurs noyaux sont arrondis, parfois de taille variée, à chromatine dense, parfois pourvus d'un petit nucléole. Quelques cellules oxyphiles peuvent être mises en évidence. De rares mitoses peuvent être observées.

Au plan immunohistochimique, l'adénome parathyroïdien exprime la parathormone et la chromogranine A ; le TTF1 est négatif [5] ; il est à noter que PAX8 peut être exprimé [12, 13]. Le marqueur de prolifération Ki-67 est généralement bas [1, 19, 20].

### **Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel inclut l'hyperplasie parathyroïdienne à cellules principales, le carcinome parathyroïdien et certaines lésions thyroïdiennes : le nodule vésiculaire hyperplasique, l'adénome vésiculaire, le carcinome papillaire (en cas d'architecture papillaire) et le carcinome médullaire. L'immunohistochimie anti-PTH, anti-paraïfibromine (souvent

éteinte dans les tumeurs parathyroïdiennes reliées au syndrome « hyperparathyroïdie – tumeur de la mandibule » et dans les carcinomes parathyroïdiens sporadiques), anti-TTF1, anti-thyroglobuline ou anti-calcitonine peut alors apporter une aide [5, 6, 16].

### **Biologie moléculaire**

Au plan moléculaire, des réarrangements somatiques du locus de la PTH en 11p15.3–15.1, contenant le gène codant la cycline D1, ont été observés dans les adénomes parathyroïdiens mais il est à noter que des taux élevés de cycline D1 ont été rapportés dans les carcinomes parathyroïdiens [20]. Il n'a pas été identifié de surexpression de p53 en tumorigenèse parathyroïdienne. Le séquençage de l'exome des adénomes parathyroïdiens a montré peu de variants somatiques ; il a confirmé le rôle de la perte d'hétérozygotie du chromosome 11 et des altérations du gène *MEN1* [4, 11].

Au plan germlinal, des adénomes parathyroïdiens sont retrouvés dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 et le syndrome « hyperparathyroïdie - tumeur de la mandibule » [5].

### **Points importants à retenir**

Moins de 7% des adénomes parathyroïdiens sont intra-thyroïdiens mais cette localisation représente presque 20% des cas ectopiques. Le diagnostic différentiel inclut d'autres lésions parathyroïdiennes (hyperplasie parathyroïdienne à cellules principales, carcinome parathyroïdien) et certaines lésions thyroïdiennes (nodule vésiculaire hyperplasique, adénome vésiculaire, carcinome papillaire et carcinome médullaire) pour lesquelles l'immunohistochimie (PTH, TTF1, thyroglobuline, calcitonine) pourra apporter une aide. La survenue d'un double adénome parathyroïdien sporadique n'est pas si rare (jusqu'à un peu moins de 12% des cas selon les séries).

### **REFERENCES**

- [1] Arvai K, Nagy K, Barti-Juhász H, et al. Molecular profiling of parathyroid hyperplasia, adenoma and carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2012;18:607-14.
- [2] Blanchard C, Mirallié E, Mathonnet M. Sporadic primary hyperparathyroidism. *J Visc Surg* 2010;147:e285-95.
- [3] Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002;32:676-80.

- [4] Cromer MK, Starker LF, Choi M, et al. Identification of somatic mutations in parathyroid tumors using whole-exome sequencing. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:e1774-81.
- [5] DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. IARC Press: Lyon 2004. Lester LDR. Foundations in diagnostic pathology. Endocrine Pathology. Churchill Livingstone Elsevier. Philadelphia 2006.
- [6] Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, et al. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1140-9.
- [7] Guinier D, Delroeux D, Viennet G, Manton GA. Intrathyroidal parathyroid adenoma. Study of a case. *Ann Endocrinol (Paris)* 2004;65:221-4.
- [8] Heller MT, Yip L, Tublin ME. Sonography of intrathyroid parathyroid adenomas: are there distinctive features that allow for preoperative identification? *Eur J Radiol* 2013;82:e22-7.
- [9] Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 1996;224:308-20.
- [10] Mazeh H, Kouniavsky G, Schneider DF, et al. Intrathyroidal parathyroid glands: small, but mighty (a Napoleon phenomenon). *Surgery* 2012;152:1193-200.
- [11] Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1995-2005.
- [13] Ordonez NG. Value of PAX 8 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2012;19:140-51.
- [14] Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, et al. PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2011;24:751-64.
- [15] Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg* 2013;37:102-6.
- [16] Tezelman S, Shen W, Shaver JK, et al. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *Ann Surg* 1993;218:300-7.
- [17] Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD, Lennard TW, Aspinall SR. Parafibromin, Galectin-3, PGP9.5, Ki67, and Cyclin D1: Using an Immunohistochemical Panel to Aid in the Diagnosis of Parathyroid Cancer. *World J Surg* 2014;38:2845-54.

- [18] Vandebulcke O, Delaere P, Vander Poorten V, Debruyne F. Incidence of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *B-ENT* 2014;10:1-6.
- [19] Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183:271-5.
- [20] Westin G, Björklund P, Akerström G. Molecular genetics of parathyroid disease. *World J Surg* 2009;33:2224-33.
- [21] Carlson D. Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1639-44.