

Classification anatomopathologique des cancers différenciés de la thyroïde : nouveautés

S. Abbaoui

Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Service d'Endocrinologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Agadir
* facoujda1@yahoo.fr

Le cancer de la thyroïde, tout type histologique confondu, représente seulement 1 % de tous les cancers, avec une incidence chez l'homme et la femme respectivement, de 3,1 et 10,2 pour 100 000 habitants [1]. La survie à 5 ans est de 95 %. Ces cancers ont bénéficié d'une meilleure caractérisation grâce aux avancées réalisées dans l'étude de leur signature moléculaire. Le constat est que, en dépit de toutes ces données, ces cancers restent actuellement surtraités, avec un coût pour l'économie de santé et une morbidité non négligeable pour les patients. Une révision de la classification histologique de ces tumeurs a été récemment réalisée par l'OMS en 2017. Elle apporte plus de précision quant aux critères de diagnostic pour permettre de mieux différencier ces tumeurs et elle a permis d'introduire de nouvelles entités.

Signature moléculaire des cancers bien différenciés de la thyroïde

L'étude des anomalies génomiques des cancers différenciés de la thyroïde, a permis de définir des signatures moléculaires spécifiques aux types histologiques majeurs des cancers de la thyroïde et de déterminer les voies de signalisation altérées dans ces cancers, ce qui permet de nouvelles perspectives thérapeutiques. C'est ainsi que grâce à l'Atlas Génomique des Cancers (TCGA), les altérations des gènes *BRAF*, *RAS* et les gènes de fusions sont retrouvés dans la majorité des cancers différenciés de la thyroïde [2]. C'est ainsi que pour le carcinome papillaire, le type le plus

fréquent de cancers différenciés de la thyroïde, les anomalies de *BRAF* V600E sont caractéristiques avec activation de la voie de l'axe RET/PTC-RAS-BRAF-ERK (Figure 1).

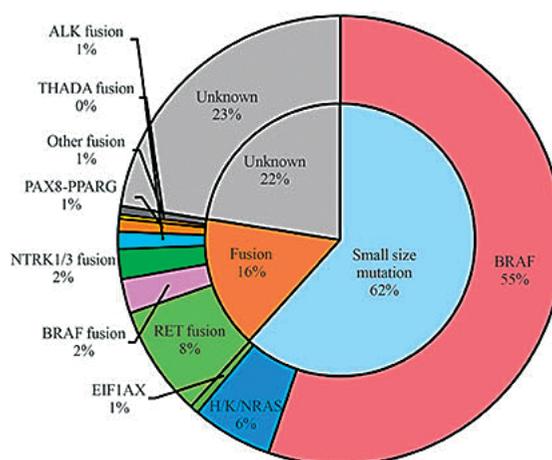


Figure 1 : Signature moléculaire du carcinome papillaire de la thyroïde (cPTC) [2]

Des réarrangements des gènes tels que *RET* (8,02 %), *BRAF* (2,47 %), *NTRK1/3* (2,16 %), *ALK* (1,23 %), *PAX8-PPARG* (0,93 %), *THADA* (0,31 %), *FGFR2* (0,31 %), et *LTK* (0,31 %) sont retrouvés dans le carcinome papillaire et sont mutuellement exclusifs, en association avec les mutations de *BRAF* (55,25 %), *H/K/NRAS*, (5,96 %) et *EIF1AX*[2]. Pour les carcinomes d'architecture folliculaire, incluant l'adénome folliculaire, le carcinome folliculaire à invasion

minime et la variante folliculaire du carcinome papillaire, les mutations les plus retrouvées sont les altérations de *H/K/NRAS* (38,18 %), *DICER1* (7,27 %), *EIF1AX* (5,45 %), *EZH1* (7,27 %), *SPOP* (3,65 %), *IDH1* (1,82 %), et *SOS1* (1,82 %) [2]. Les voies attendues également dans ce type de cancer sont les voies MAPK et PI3K (Figure 2).

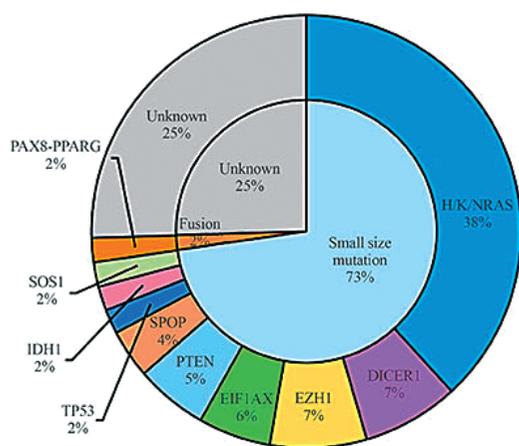


Figure 2 : Altérations moléculaires des tumeurs folliculaires [2]
FA : Adénome folliculaire ; FTC : carcinomes thyroïdien folliculaire

Cette meilleure connaissance des anomalies génomiques des cancers bien différenciés de la thyroïde a permis de proposer une classification moléculaire essentiellement pour le carcinome papillaire. Ainsi 2 types sont décrits : le carcinome papillaire BRAF-Like et RAS-Like.

La signature moléculaire de type BRAF-Like sont des cancers avec une architecture papillaire, où les mutations de *BRAF V600E* avec activation de la voie MAP-kinase, avec des gènes de fusions de *BRAF*, *RET*, et *NTRK1/3* sont volontiers retrouvés. Dans la signature moléculaire de type RAS-Like, on retrouve des cancers avec une architecture folliculaire avec une mutation de *RAS* et jamais une mutation du gène *BRAF V600E*, associée à des gènes de fusion de *PAX8-PPARG*, *FGFR2*, et *THADA* [2].

Nouvelle classification OMS 2017 des tumeurs thyroïdiennes [4]

La classification histologique OMS des tumeurs thyroïdiennes a été revisitée en 2017 depuis la dernière version de 2004 (Tableau I).

Tableau I : Classification OMS 2017 des tumeurs thyroïdiennes [4]

Follicular adenoma	8330/0	Paraganglioma and mesenchymal/stromal tumours	
Hyalinizing trabecular tumour	8336/1*	Paraganglioma	8693/3
Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours		Peripheral nerve sheath tumours (PNSTs)	
Follicular tumour of uncertain malignant potential	8335/1*	Schwannoma	9560/0
Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential	8348/1*	Malignant PNST	9540/3
Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	8349/1*	Benign vascular tumours	
Papillary thyroid carcinoma (PTC)		Haemangioma	9120/0
Papillary carcinoma	8260/3	Cavernous haemangioma	9121/0
Follicular variant of PTC	8340/3	Lymphangioma	9170/0
Encapsulated variant of PTC	8343/3	Angiosarcoma	9120/3
Papillary microcarcinoma	8341/3	Smooth muscle tumours	
Columnar cell variant of PTC	8344/3	Leiomyoma	8890/0
Oncocytic variant of PTC	8342/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Follicular thyroid carcinoma (FTC), NOS	8330/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
FTC, minimally invasive	8335/3	Hematolymphoid tumours	
FTC, encapsulated angioinvasive	8339/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
FTC, widely invasive	8330/3	Rosai-Dorfman disease	
Hürthle (oncocytic) cell tumours		Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Hürthle cell adenoma	8290/0	Primary thyroid lymphoma	
Hürthle cell carcinoma	8290/3	Germ cell tumours	
Poorly differentiated thyroid carcinoma	8337/3	Benign teratoma	9080/0
Anaplastic thyroid carcinoma	8020/3	Immature teratoma	9080/1
Squamous cell carcinoma	8070/3	Malignant teratoma	9080/3
Medullary thyroid carcinoma	8345/3	Secondary tumours	
Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma	8346/3		
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3		
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8430/3		
Mucinous carcinoma	8480/3		
Ectopic thymoma	8580/3		
Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation	8588/3		
Intrathyroid thymic carcinoma	8589/3		

The first four digits indicate the specific histological term; the fifth digit after the slash (/) is the behavior code, including /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours

* These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O

Cette nouvelle classification a apporté des modifications intéressantes, avec l'introduction de 2 nouveaux chapitres : les autres tumeurs thyroïdiennes folliculaires encapsulées et les tumeurs oncocytaires. De nouveaux sous-types ont également été rajoutés pour le carcinome vésiculaire et le carcinome papillaire.

Les autres tumeurs thyroïdiennes folliculaires encapsulées

Le premier nouveau chapitre introduit à la 4^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs thyroïdiennes intitulé "les autres tumeurs thyroïdiennes folliculaires encapsulées", renferme :

- ▶ Les tumeurs folliculaires avec un potentiel malin incertain ;
- ▶ Les tumeurs bien différenciées de potentiel de malignité incertain et les néoplasmes folliculaires non invasifs avec noyaux de type papillaire (NIFT). Ces lésions sont classées en tumeurs borderlines. En effet, le terme de tumeurs borderlines a été proposé pour des carcinomes thyroïdiens indolents [5].

Le terme de "tumeurs thyroïdiennes de potentiel de malignité incertain" a été proposé en premier par Williams, pour toutes les tumeurs thyroïdiennes encapsulées d'architecture folliculaire. Liu et al. [2] ont proposé le terme de tumeurs bien différenciées de potentiel de malignité incertain qui regroupe les tumeurs bien différenciées, les "tumeurs thyroïdiennes de potentiel de malignité incertain" et la variante folliculaire du carcinome papillaire encapsulé non invasif. Ce dernier a été renommé NIFT. Les critères pour diagnostiquer ces tumeurs sont purement morphologiques et portent sur deux éléments essentiels :

- ▶ La présence ou non d'invasion de la capsule tumorale
- ▶ La présence ou non de noyau de type papillaire comme le montre le tableau II

Il faut cependant préciser que pour les NIFT, d'autres critères, toujours histologiques, sont suffisants mais nécessaires pour porter ce diagnostic comme le montre le tableau III. Ces tumeurs borderlines sont des tumeurs indolentes sur le plan biologique et peuvent être traitées de manière plus conservatrice que le carcinome folliculaire.

Tableau III : Critères diagnostiques de la NIFT [4]

- ▶ Lésion encapsulée ou bien délimitée
- ▶ Architecture folliculaire avec :
 - <1 % de papilles
 - Pas de psamomes
 - <30 % d'architecture solide/trabéculaire/insulaire
- ▶ Score nucléaire de 2-3
- ▶ Absence d'invasion vasculaire ou capsulaire
- ▶ Absence de nécrose
- ▶ Activité mitotique faible

Les tumeurs oncocytaires

Le deuxième chapitre concerne ce type de tumeurs. Dans ce chapitre, on regroupe toutes les tumeurs dues à une prolifération de cellules oncocytaires qu'elle soient bénignes, de potentiel de malignité incertain ou malignes. Dans les tumeurs malignes ou carcinomes oncocytaires, on décrit le carcinome encapsulé à invasion minime, encapsulé et angioinvasif et le largement invasif. Ces tumeurs sont caractérisées par un profil génomique particulier avec atteinte de la voie Pi3/AKT/mTOR et Wnt/ B caténine et les critères de malignités sont déterminés par l'apparition de métastases. Il est cependant important de noter que la présence de plus de 4 signes d'angio-invasion à l'histologie est un facteur de mauvais pronostic.

Tableau II : Nouvelle définition des néoplasmes folliculaires, NIFT et de la variante folliculaire du carcinome papillaire [5]

Aspect nucléaire du CP	Invasion capsulaire/ invasion vasculaire		
	Présente	Incomplète/douteuse	Absente
Présent	Variante folliculaire du CP	Tumeur bien différenciée de potentiel de malignité incertain	NIFT
Incomplet/douteux	Carcinome bien différencié		
Absent	Carcinome folliculaire	Tumeur folliculaire de potentiel de malignité incertain	Adénome folliculaire

CP : carcinome papillaire ; NIFT : néoplasmes folliculaires non invasifs avec noyaux de type papillaire

Nouvelles variantes

La classification OMS 2017 des tumeurs thyroïdiennes a également apporté de nouvelles variantes. Concernant le carcinome folliculaire, on a le carcinome folliculaire à invasion minimale (que capsulaire), le carcinome vésiculaire encapsulé avec angio-invasion et le carcinome vésiculaire à invasion massive : ≥ 4 angio-invasions. Ces variantes ont des pronostics différents, mais également une prise en charge qui dépend de la présence ou non d'angio-invasion. Cette dernière, si elle est présente, détermine l'ajout d'un traitement à l'iode en association avec la chirurgie. Il faut également noter qu'une angio-invasion même minimale peut être à l'origine de métastases.

Pour ce qui est du carcinome papillaire, on a vu l'introduction de la variante en clou de tapissier et micropapillaire. C'est une variante très agressive du carcinome papillaire, avec une prédominance féminine, des micropapilles et des cellules en clou de tapissiers à l'histologie, et dans lequel la mutation du *BRAF* est souvent retrouvée.

Conclusion

Les cancers bien différenciés de la thyroïde ont bénéficié d'une révision intéressante au cours de la classification OMS 2017 des tumeurs de la thyroïde. De nouvelles dénominations ont vu leur apparition au sein de cette classification avec apparition de la notion des tumeurs *bordelines* qui rend la prise en charge de ces lésions moins agressive, malgré les difficultés rencontrées pour les reconnaître, vu leur nouveauté mais également la difficulté de la reproductibilité. En effet, les critères de diagnostic sont purement morphologiques, mais grâce aux avancés en matière de génomique de ces tumeurs, la recherche de certaines anomalies moléculaires peut être d'une précieuse aide.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Young Shin Song et al. Genomic Characterization of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab* 2019; 34:1-10. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.1>
3. Gianoukakis AG et al. Well differentiated follicular thyroid neoplasia: impact of molecular and technological advances on detection, monitoring and treatment. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;332:9-20.
4. Bychkov A. World Health Organization (WHO) classification. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html>. Accessed June 25th, 2019.
5. Kakudo K et al. How to handle borderline/precursor thyroid tumors in management of patients with thyroid nodules. *Gland Surg.* 2018;7(Suppl 1):S8-S18.