



Référentiels de prise en charge des cancers  
en région Centre

**Cancers de la thyroïde**

**2009**

# Groupe de travail

Participants au groupe de travail : MARIE-GAELLE BARRANDE, JEAN LOUIS BAULIEU, LAURENCE BERNARD, CELINE BOURBAO-TOURNOIS, EMMANUEL BOURGUIGNAT, CHRISTINE CHABROLLE, MARC CHAPET, VILIANA CHRISTOZOVA, LUC DALMASSO, MAURICE DE BOYSSON, LOIC DE CALAN, CAROLINE DEJEAN, PHILIPPE EMY, MARIE-CLAUDE FLEURY-GOYON, SABINE GAUVAIN, JEAN GILLOT, JEAN-JACQUES GIRARD, SERGE GUYETANT, ANNE HEITZMANN, EMMANUELLE LACHAUME, PIERRE LECOMTE, YVES MARBOEUF, HUBERT MASSOT, PATRICK MICHENET, ELISE MONGEOIS, SYLVAIN MORINIÈRE, CAROLINE MOR-MARTINEZ, PEGGY PIERRE, ARNAUD PIQUARD, OLIVIER SAINT-MARC, DOMINIQUE TASSY, ANDRE TROUILLET, ALAIN VILLENEUVE, AHMED WADJINNY.

## Sommaire

### QUALITE DES RCP

#### PROTOCOLE D'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENNES

- 1 DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES INDISPENSABLES
- 2 MODALITES DE PRELEVEMENT
- 3 COMPTE RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE
- 4 CYTOLOGIE PRE-OPERATOIRE
- 5 EXAMEN EXTEMPORANE

#### PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS PAPILLAIRES ET VESICULAIRES DE LA THYROÏDE

Critères de pronostic

1. PRISE EN CHARGE INITIALE DES MALADES AYANT UN CANCER THYROIDIEN
2. PRISE EN CHARGE DES MALADES AYANT UN CANCER DE BON PRONOSTIC
3. PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE MOINS BON PRONOSTIC
4. PRISE EN CHARGE DU MICRO CARCINOME PAPILLAIRE
5. PRISE EN CHARGE EN SECONDE INTENTION APRES LOBO-ISTHMECTOMIE
6. CANCERS THYROIDIENS FAMILIAUX NON MEDULLAIRES

**CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE** : voir le protocole national du Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine [www.endocrino.net](http://www.endocrino.net), cliquer sur « Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) » sur la page d'accueil puis sur « les protocoles (sommaire) » dans le menu et enfin « accéder à la page recommandation » (inscription nécessaire)

**Annexe 1** : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS THYROIDIENNES (OMS 2004)

**Annexe 2** : EXAMEN EXTEMPORANE

**Annexe 3** : CLASSIFICATION ADICAP

**Annexe 4** : SCHEMAS GANGLIONNAIRES

**Annexe 5** : PROTOCOLE rhTSH

**Annexe 6** : DOSAGES DANS LE LIQUIDE DE RINCAGE DE L'AIGUILLE DE PONCTION

**Annexe 7** : ANATOMIE-PATHOLOGIQUE : CAS PARTICULIER DU CARCINOME MEDULLAIRE (CMT)

**Annexe 8** : CLASSIFICATION ET STADES TNM POUR LE CANCER DE LA THYROÏDE

**Annexe 9** : BIBLIOGRAPHIE

### **Les Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)**

Un travail de réflexion a été réalisé pour déterminer les conditions optimales de fonctionnement des RCP régionales pour les cancers thyroïdiens, en tenant compte de l'existant.

Dans le contexte actuel, les compétences minimum requises pour le fonctionnement d'une RCP pour les cancers thyroïdiens (quorum) sont dès à présent et quels que soient les dossiers présentés :

- **un Endocrinologue**
- **un Chirurgien spécialiste d'organe** (chirurgien viscéral ou O.R.L.)
- **un Médecin Nucléariste**

La présence d'un Anatomopathologiste est recommandée

La présence du médecin référent est recommandée.

Compte tenu de la faible évolutivité relative de ces cancers, le rythme d'une RCP par mois est toléré.

Les RCP qui ne sont pas conformes sont invitées à prendre rapidement les mesures nécessaires pour atteindre cet objectif (regroupement des RCP, déploiement de la visio-conférence).

Tous les dossiers de cancer thyroïdien doivent être présentés en RCP. Ceux qui ne sont pas standards doivent être discutés.

Dans le cadre du Pôle Régional de Cancérologie de la région Centre, une RCP de recours doit être mise en place sur la région, ou en inter-régional. Cette RCP sera réalisée en collaboration avec le projet national RENATEN (**R**éseau **N**ational de prise en charge des **T**umeurs **E**ndocrines malignes rares sporadiques et héréditaires). Les modalités, le domaine d'expertise et le quorum spécifique sont à définir.

# PROCOLE D'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENNES

## **1. DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES INDISPENSABLES :**

- Antécédents personnels et familiaux de nodule ou de goitre multinodulaire.
- Antécédents de NEM en particulier type II.
- Antécédents d'intervention chirurgicale ou de cytoponction sur un nodule.
- Dosages biologiques : TSH, calcitonine, calcémie, éventuellement anticorps anti-thyroïdien.
- Données de l'échographie.
- Type d'intervention réalisé.

## **2. MODALITES DE PRELEVEMENT :**

La pièce est adressée intacte (de façon à préserver les limites de l'exérèse), orientée par le chirurgien, si possible à l'état frais (indispensable pour : examen extemporané, congélation en tumorothèque, réalisation d'appositions cytologiques).

- Cas particulier de l'examen extemporané : voir paragraphe 5.
- Après fixation
  - Coupes transversales préférables aux coupes frontales (voir cas particulier du carcinome médullaire). Section en tranches fines inférieures à 5 mm d'épaisseur.
  - Prélever toute lésion macroscopiquement visible et également le tissu sain (échantillonnage). Dans le cas des goitres multinodulaires, les nodules principaux de chaque lobe et tout nodule d'aspect macroscopique inhabituel doivent être prélevés.
  - Si lésion mal limitée, pas de technique particulière mais coupes permettant d'apprécier l'existence d'une extension extra-thyroïdienne.
  - Si nodule entièrement kystique, faire de nombreux prélèvements, surtout si paroi irrégulière et contenu hémorragique (carcinome papillaire kystique ?).
  - Cas particulier des tumeurs microvésiculaires : le diagnostic de bénignité impose l'inclusion en totalité des rapports tumeur/capsule tumorale. Une section médiane puis coupes des héli-nodules perpendiculaires à la capsule. Ces coupes doivent intéresser également une couronne de tissu sain extracapsulaire.

## **3. COMPTE RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE :**

### **3.1 Macroscopie :**

- Nature du prélèvement, sa taille (3 dimensions) et son poids, pièce fraîche ou fixée, son état à la réception (fragmentation ou sections éventuelles), la présence d'un repérage (fils ...)
- Description du ou des nodules :
  - \*situation dans le lobe, taille, consistance, teinte, éventuels remaniements, capsule (fine ou épaisse, continue ou discontinue, inexistante), calcifications éventuelles.
  - \*Extension à distance, intra ou extrathyroïdienne (franchissement de la capsule thyroïdienne).
- Aspect du tissu thyroïdien à distance (si anormal)
- Présence d'éventuels ganglions lymphatiques.
- Pour les curages : nombre de ganglions.

### 3.2 Examen extemporané :

- son résultat doit figurer dans le compte-rendu. Mentionner également la réalisation (et l'éventuel examen extemporané) d'appositions, la congélation pour tissuthèque de tissu tumoral et/ou non tumoral.

### 3.3 Microscopie :

- Type histologique exact (OMS 2004, voir **annexe 1**)
- Forme classique ou variante.
- Existence ou non d'un contingent peu différencié (et proportion).
- Présence ou non d'une capsule, intacte ou franchie.
- Emboles.
- Extension intra et extrathyroïdienne (franchissement de la capsule thyroïdienne).
- En cas de tumeur très invasive, préciser les limites de résection.
- Préciser le nombre de ganglions envahis, avec ou sans dépassement capsulaire.
- Etat du parenchyme non tumoral : goitre hyperplasique ou multinodulaire, thyroïdite, maladie de Basedow, hyperplasie des cellules C (en cas de CMT et/ou d'hypercalcitoninémie)...
- Résultats d'un éventuel immunomarquage.

#### Eléments devant figurer dans la conclusion

Type histologique du cancer (et éventuellement variante), taille (plus grand diamètre) et encapsulation de la tumeur.

Si possible : Extension extra-thyroïdienne et état des marges chirurgicales.  
Stade pTNM (6<sup>ème</sup> édition)

## 4. CYTOLOGIE PRE-OPERATOIRE

### 4.1 : Intérêts

- Permet une meilleure sélection des patients à opérer (diminution des indications opératoires de 25 à 50 %).
- Permet une meilleure approche diagnostique avant l'intervention :
  - \**Carcinome papillaire de forme vésiculaire* : analyse cytologique parfois plus fiable que l'examen extemporané.
  - \**Carcinome médullaire* : en cas de diagnostic différentiel difficile avec une tumeur vésiculaire, permet parfois une étude immunohistochimique.
  - \**Tumeur oncocytaire ou d'architecture micro-vésiculaire* : peut permettre d'affirmer la nature oncocytaire ou micro-vésiculaire d'une prolifération pour laquelle un examen extemporané n'apportera souvent pas de renseignement complémentaire.

### 4.2 : Compte rendu:

- ◆ Type de matériel examiné: liquide, matériel de cytoponction
- ◆ Techniques utilisées (étalement, cytocentrifugation, type de coloration)
- ◆ Nombre de lames examinées.
- ◆ Description.
  - Qualité étalement.
  - Aspect et nature du fond : hémorragique, nécrotique, colloïde.
  - Densité cellulaire / cellularité  
( < 6-8 amas sur l'ensemble des lames : prélèvement non contributif)

- Mode de regroupement.
- Caractéristiques morphologiques du type cellulaire dominant.
- Eléments associés (infiltrat inflammatoire, calcosphérites, amyloïde).

### Eléments devant figurer dans la conclusion:

#### 1) diagnostic cytopathologique:

- . absence de cellule épithéliale ou représentation épithéliale insuffisante
- . adénome (ou nodule adénomateux)
- . tumeur microvésiculaire (ou microfolliculaire)
- . tumeur à cellules oxyphiles (cellules oncocytaires ou cellules de Hürthle)
- . suspicion de carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome anaplasique, lymphome (sous type)
- . carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome anaplasique, lymphome (sous type si possible)
- . thyroïdite chronique lymphocytaire, thyroïdite subaiguë...

#### 2) et classement dans l'un des cadres suivants:

1. matériel non contributif
2. matériel bénin
3. matériel dont la bénignité ne peut pas être formellement assurée
4. matériel suspect de malignité
5. matériel malin

Recommandations thérapeutiques souhaitables : pour les groupes diagnostiques 3 et 4

### 5. EXAMEN EXTEMPORANE (voir tableau : annexe 2)

D'après l'ANDEM, « un examen anatomo-pathologique extemporané est un examen à la fois macroscopique et microscopique rapide après congélation d'un fragment tissulaire prélevé durant l'intervention chirurgicale. La réponse diagnostique est immédiate. **L'examen extemporané (EE) n'est justifié que s'il est susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical** (ANAES, 1997). La décision d'effectuer un EE doit être prise de façon concertée entre chirurgien et anatomo-cytopathologiste. La réponse doit rendre compte de la bénignité ou de la malignité de la lésion et si possible de son type histologique. Pour toute lésion dont le diagnostic est incertain, la réponse est différée jusqu'à l'examen histologique définitif. Le diagnostic final repose sur l'étude de coupes après fixation et inclusion. Elles sont effectuées de préférence à partir de fragments tissulaires qui n'ont pas été congelés. **C'est pourquoi l'EE doit préserver une quantité suffisante de tissu pour le diagnostic final** ».

Il n'y a pas actuellement de consensus national ou international sur les indications de l'EE en pathologie thyroïdienne. Il est recommandé de ne pas effectuer un EE sur une lésion de moins d'un centimètre de grand axe. Il est également recommandé de ne pas effectuer de diagnostic de malignité en EE sur une lésion d'architecture folliculaire (vésiculaire) encapsulée dépourvue de signes d'invasion (et dont les noyaux n'ont pas les caractéristiques des noyaux des carcinomes papillaires). La pratique d'apposition peut aider à ce dernier diagnostic. (*Ann Pathol 1999, 19 : 344-372*).

Ces recommandations doivent être interprétées en fonction des possibilités techniques et de l'expérience de l'équipe concernée. En particulier, la règle imposant de ne pas faire d'EE sur les microtumeurs de moins de 1 cm de diamètre est probablement trop stricte. Cependant, il est

conseillé de ne pas faire d'extemporané sur une lésion de trop petite taille si cela risque d'être préjudiciable pour le diagnostic définitif.

Voir également codification ADICAP (**annexe 3**)

## **PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS PAPILLAIRES ET VESICULAIRES DE LA THYROÏDE**

Les modalités de prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés (chirurgie, totalisation radio-isotopique, surveillance) reposent essentiellement sur des critères pronostiques.

### **Critères de bon pronostic**

Age supérieur à 18 ans et inférieur à 45 ans  
Unifocalité du cancer  
Taille tumorale inférieure à 20 mm (T1b)  
Absence d'invasion de la capsule thyroïdienne  
Absence d'extension extra thyroïdienne  
Absence d'invasion vasculaire sanguine  
Absence de métastase ganglionnaire (pN0)  
Absence de métastase à distance (M0)

### **Critères de pronostic moins favorable**

Deux critères de bon pronostic non remplis ou plus

Formes histologiques particulières :

#### **Carcinomes papillaires :**

- \* variante à cellules cylindriques
- \* variante diffuse sclérosante
- \* présence d'un contingent tumoral peu différencié (insulaire).

#### **Carcinomes vésiculaires :**

- \* carcinome vésiculaire largement invasif (ou avec  $\geq 4$  invasions vasculaires)
- \* présence d'un contingent tumoral peu différencié (insulaire).

NB : dans la très grande majorité des cas, ces formes histologiques particulières sont identifiées dans des tumeurs déjà associées à la perte de plusieurs des critères de bon pronostic listés ci-dessus.

#### **Cas particuliers :**

- \* microcarcinome papillaire multifocal : voir paragraphe 4
- \* carcinome à cellules oncocytaires, carcinome papillaire à cellules hautes : valeur pronostique péjorative intrinsèque discutée, surtout identifiée dans les tumeurs de stade avancé. Attitude à discuter en RCP pour les rares tumeurs non associées à d'autres critères de pronostic défavorable.

## **1. PRISE EN CHARGE INITIALE DES MALADES AYANT UN CANCER THYROÏDIEN**

**Geste initial recommandé :** thyroïdectomie totale avec curage récurrentiel (central) homo latéral à la lésion. Le curage est bilatéral si le cancer est isthmique.

En fonction de la clinique et des examens morphologiques, si des adénopathies jugulo carotidiennes existent, un curage jugulo carotidien pourra être réalisé d'emblée. (voir schémas ganglionnaires – **annexe 4**)

La pratique du picking ganglionnaire doit être abandonnée.

**Totalisation par iode 131** : réalisée dans les suites du geste chirurgical, indiquée en fonction des critères pronostiques.

La stimulation par la TSH peut être obtenue par sevrage en hormone thyroïdienne ou par injection de rhTSH.

Le sevrage consiste à ne pas donner de traitement par l'hormone thyroïdienne LT4 après la thyroïdectomie chirurgicale. La totalisation par iode 131 est pratiquée après 4 à 6 semaines de sevrage.

La stimulation par rhTSH permet de donner un traitement par hormone thyroïdienne au décours de la chirurgie. La totalisation par l'iode 131 est pratiquée dans un délai variable dans les suites de l'intervention chirurgicale (voir protocole rhTSH – **annexe 5**).

**Hormonothérapie thyroïdienne** pour amener et maintenir la TSH en dessous de la limite inférieure de la normale

## **2. PRISE EN CHARGE DES MALADES AYANT UN CANCER DE BON PRONOSTIC**

Pas de totalisation par iode 131

**Contrôle à 3 mois** : examen clinique, dosage de TSH, FT3, Tg et Ac anti Tg sous LT4.

Puis contrôle de la Tg et de la TSH sous traitement (objectif : TSH à la partie basse de la norme) à 12 mois, puis tous les ans pendant 5 ans. Une surveillance ultérieure reste souhaitable.

Si la Tg reste élevée ou s'élève, rechercher la cause : échographie cervicale +/- cyto-ponction +/- chirurgie ganglionnaire, et administration de 100mCi (3,7 GBq) d'iode 131.

## **3. PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE MOINS BON PRONOSTIC**

Totalisation à l'iode radioactif

### **Suivi à 3 mois**

- Examen clinique
- Dosages de TSH, FT3, Tg et Ac anti Tg sous traitement freinateur par LT4.

**Contrôle de la totalisation entre 6 et 12 mois sous Thyrogen** (voir protocole rhTSH – **annexe 5**).

Il comporte de façon obligatoire un examen clinique, une échographie cervicale, des dosages de TSH, FT3, Tg et Ac anti Tg et de façon optionnelle une scintigraphie à l'iode 131 (74 à 185 MBq) du cou et du corps entier

### **Critères échographiques de malignité ganglionnaire :**

- ganglions arrondis, hypoéchogènes
- perte d'échogénicité centrale (hile)
- vascularisation anarchique, périphérique ou absente
- micro calcifications
- kystisation

Si un de ces critères existe : réalisation d'une cytoponction avec si possible dosage de Tg dans le liquide (rinçage) – voir modalités **annexe 6**

**3.1** - si la Tg est indétectable (seuil de détectabilité variable selon la technique de dosage), la scintigraphie blanche (si effectuée) et s'il n'existe aucune anomalie clinique et échographique, on propose la diminution de la dose quotidienne de LT4 afin d'obtenir une TSH dans la zone basse de la normale.

La surveillance comportera alors annuellement, un dosage de TSH, FT3, Tg et Ac anti Tg sous LT4 et une échographie cervicale, ainsi qu' à 3 ans puis tous les 5 ans, un dosage de la Tg sous rhTSH, avec éventuellement une scintigraphie à l'iode 131 (74 à 185 MBq).

**3.2** - si la Tg est détectable ou si une scintigraphie à l'iode 131 objective un foyer résiduel de fixation ou en cas d'anomalies cliniques et échographiques : administration de 100 mCi d'iode 131 éventuellement associée à une chirurgie d'exérèse s'il existe des cibles accessibles.

**3.3** - si la Tg est détectable mais inférieure au seuil (2 ng/ml) sans aucune autre anomalie, on propose le dosage de Tg sous rhTSH tous les 6 mois pendant 1 an :

\* la Tg devient indétectable, on surveille le malade selon la proposition **3.1**

\* la Tg est détectable et dépasse le seuil et l'on applique alors la proposition **3.2**

### **Suivi au long cours**

**Annuellement** : examen clinique, dosages TSH, FT3, Tg et Ac anti Tg sous LT4, échographie cervicale.

si la Tg s'élève : iode 131 100 mCi (3,7 GBq) sous rhTSH

si scinti blanche : en l'absence de cible, on proposera un examen TEP-FDG avec ou sans stimulation par rhTSH

**3 ans après le contrôle de totalisation puis tous les 5 ans** : dosage de la Tg sous rhTSH.

*On peut de façon optionnelle associer une scintigraphie à l'iode 131 (74 à 185 MBq) sous rhTSH (par exemple dans les cas où la Tg est non interprétable par interférence d'anticorps anti-Tg) : si scinti positive, discussion en RCP pour indication chirurgie/iode 131*

La rhTSH est administrée par voie intra-musculaire et est contre indiquée sous traitement anticoagulant oral poursuivi. Si la rhTSH est indispensable, on propose un relais par héparine de bas poids moléculaire et une courte fenêtre pour permettre les 2 injections intra-musculaires.

## **4. PRISE EN CHARGE DU MICRO CARCINOME PAPILLAIRE**

Carcinome de moins de 10 mm (T1a) dont le mauvais pronostic est lié à la multifocalité, ou en cas d'adénopathie révélatrice.

En cas de thyroïdectomie totale et de découverte d'un foyer de micro carcinome papillaire la LT4 est administrée pour obtenir une TSH limite inférieure basse du laboratoire.

En cas de thyroïdectomie totale et de découverte de plus de 3 foyers de micro carcinome papillaire dans un lobe ou de plus de 2 foyers bilatéraux, on propose en comité multidisciplinaire, l'administration d'iode 131 puis la LT4 est administrée pour obtenir une TSH freinée. La surveillance est annuelle.

En cas de découverte d'un foyer de micro carcinome papillaire dans une pièce de lobectomie, on propose le traitement par LT4 pour obtenir une TSH freinée et un contrôle échographique annuel du lobe restant.

Plus de 2 foyers de micro carcinome papillaire dans une pièce de lobectomie incite à proposer la totalisation chirurgicale, en fonction de l'âge et du terrain (discussion de RCP).

Surveillance postopératoire des malades opérés de micro carcinomes papillaires par une loboisthmectomie: examen clinique, TSH et échographie +/- cytoponction tous les ans sur le lobe restant.

#### **5. PRISE EN CHARGE EN SECONDE INTENTION APRES LOBO-ISTHMECTOMIE**

Elle doit être discutée au cas par cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

#### **6. CANCERS THYROIDIENS FAMILIAUX NON MEDULLAIRES**

- Nécessite 3 cas apparentés dans la même famille
- Associé à :
  - Une Poly-Adénomatose Familiale
  - Un syndrome de Cowden (hamartomes multiples)
  - Un cancer du rein à cellules claires

## Annexe 1

# CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS THYROÏDIENNES (OMS 2004)

### **Carcinome thyroïdiens**

- Carcinome papillaire
- Carcinome folliculaire (vésiculaire)
- Carcinome peu différencié
- Carcinome indifférencié (anaplasique)
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome muco-épidermoïde
- Carcinome muco-épidermoïde sclérosant avec éosinophilie
- Carcinome mucineux
- Carcinome médullaire
- Carcinome mixte, médullaire et vésiculaire
- Tumeur à cellules fusiformes avec différenciation de type thyroïdienne (SETTLE)
- Carcinome avec différenciation de type thyroïdienne (CASTLE)

### **Adénomes thyroïdiens et tumeurs apparentées**

- Adénome folliculaire (vésiculaire)
- Tumeur trabéculaire hyalinisante

## **A - CARCINOMES PAPILLAIRES :**

### 1- FORME CLASSIQUE :

- Tumeur de souche vésiculaire, constituée de papilles et de vésicules en proportions variables et présentant des caractéristiques cyto-nucléaires propres. Les critères nucléaires ont une importance diagnostique supérieure à la structure papillaire elle-même. Peut comporter (rarement) des plages peu différenciées (insulaires) ou de carcinome anaplasique.

- Bon pronostic.
- Grading (Akslen) : peu utilisé. Doit être validé sur de plus grandes séries avec analyse multiparamétrique.

### 2 – VARIANTES MORPHOLOGIQUES :

#### a- Carcinome papillaire de forme vésiculaire.

- Tumeur présentant une architecture exclusivement ou presque exclusivement vésiculaire et dont le diagnostic repose essentiellement sur les caractéristiques cyto-nucléaires.
- Diagnostic différentiel parfois difficile avec un adénome vésiculaire ou un carcinome vésiculaire.
- Deux formes particulières : forme macro-vésiculaire, forme vésiculaire diffuse (rare).
- Pronostic comparable à celui de la forme classique.

#### b- Variante onconcytaire (à cellules oxyphiles) :

- Constituée de plus de 75% de cellules oxyphiles.
- Les noyaux doivent avoir les caractéristiques d'un carcinome papillaire (dans le cas contraire, la tumeur est classée parmi les tumeurs "folliculaires" à cellules oxyphiles, selon les mêmes critères de malignité (invasion ou non).
- Fréquemment associée à un infiltrat lymphocytaire abondant (carcinome papillaire "pseudo-Whartin")

- Pronostic comparable à celui de la forme classique.

c- Variante à cellules claires :

- Peut être d'architecture papillaire ou folliculaire.
- Parfois intriquée avec des cellules oxyphiles, ou faite de cellules mi-claires, mi-oxyphiles.
- Peut poser des problèmes d'identification sur des métastases.

d- Variante diffuse sclérosante :

- Sujets jeunes.
- Envahissement massif d'un ou deux lobes, souvent sans masse tumorale clairement définie. S'il existe un nodule prédominant, ce dernier a l'aspect d'un carcinome papillaire classique.
- Prolifération papillaire diffuse, souvent endolymphatique, avec métaplasie malpighienne, fibrose importante et infiltrat lymphocytaire. Nombreux calcosphérites.
- Lymphophilie ++, 25% de métastases pulmonaires au moment du diagnostic.
- Diagnostic différentiel : lymphangite carcinomateuse d'un cancer régional surtout bronchique.

e- Variante à cellules hautes :

- Rare. Survient surtout sur le sujet âgé, de sexe masculin.
- Cellules trois fois plus hautes que larges, au cytoplasme éosinophile, abondant. Noyaux semblables à ceux d'un carcinome papillaire classique, avec souvent beaucoup de rainures et d'inclusions intra-nucléaires.
- Tumeur souvent volumineuse, avec invasion locale, nécrose, mitoses.
- Aspect plus compact.
- Pronostic serait plus agressif que la forme classique.

f- Variante à cellules cylindriques :

- Très rare.
- Cellules cylindriques pseudostratifiées, cytoplasme clair (parfois vacuole cytoplasmique supra ou infra-nucléaire). Noyaux hyperchromatiques : les anomalies nucléaires "classiques" de carcinome papillaire sont rares. La morphologie rappelle un carcinome endométrial ou colique métastatique.
- Tumeur plus agressive que la forme classique, souvent évoluée localement au moment du diagnostic.

g- Forme solide :

- Plus fréquent chez l'enfant, éventuellement dans un contexte d'irradiation (forme décrite initialement chez les enfants exposés à l'accident de Tchernobyl).
- Massifs pleins ou épaisses travées séparées par un fin stroma fibreux, constitué de cellules ressemblant à des cellules malpighiennes.
- Les noyaux sont ceux d'un carcinome papillaire classique.
- Pronostic controversé, serait proche de celui du type classique.
- Problème de diagnostic différentiel avec un carcinome peu différencié.

h- Autres formes rares

- Variante cribriforme (associée à la polypose adénomateuse colique).
- Variante à stroma fasciite-like.
- Variante avec contingent insulaire focal (signification inconnue).
- Variante avec contingent de carcinome épidermoïde (tumeur composite, plus agressive, à ne pas confondre avec la présence banale de foyers de métaplasie malpighienne dans un carcinome papillaire).

- Variante à cellules fusiformes et à cellules géantes (présence d'un contingent "minime ou focal" d'aspect indifférencié).
- Variante mixte, papillaire et médullaire.

i- microcarcinome papillaire

- Définition : taille inférieure ou égale à 1 cm de diamètre.
- Le plus fréquent des carcinomes papillaires.
- Très bon pronostic.

## B - CARCINOMES FOLLICULAIRES (VESICULAIRES) :

Par définition : tumeur maligne vésiculaire (folliculaire) différenciée, n'ayant pas les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire.

Le diagnostic de malignité repose sur la mise en évidence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire, qui ne peut être identifiée que par l'examen histologique (pas de diagnostic cytologique).

Classiquement, ces tumeurs sont divisées en deux catégories principales en fonction du degré d'invasion :

⇒ **carcinome folliculaire avec invasion minime**

pronostic bon, risque de décès à long terme dans 3 à 5% des cas.

⇒ **carcinome folliculaire (vésiculaire) largement invasif**

pronostic nettement plus réservé, risque de décès à long terme de l'ordre de 50%, et risque de métastases à distance beaucoup plus important.

- invasion capsulaire : nécessité d'une traversée **complète** de la capsule (en "bouton de chemise").

- invasion vasculaire : le placard de cellules tumorales visible dans la lumière vasculaire doit être recouvert de cellules endothéliales ou associé à un thrombus. Il doit être situé dans un vaisseau capsulaire ou au-delà. La probabilité d'une évolution agressive est liée principalement à l'existence et à l'importance de l'invasion vasculaire.

- **Le diagnostic différentiel** entre adénome vésiculaire et carcinome vésiculaire avec invasion minime reste **difficile**, et tous les travaux ont montré une reproductibilité médiocre ou mauvaise intra et inter-observateurs pour ce diagnostic. Certains auteurs ont proposé le terme de "*tumeur folliculaire de potentiel de malignité indéterminé*" pour les tumeurs où il n'était pas possible de trancher entre la présence et l'absence d'invasion. Appellation à utiliser avec la plus grande parcimonie.

- Le diagnostic différentiel peut parfois être difficile entre un carcinome vésiculaire et un carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire, si les anomalies nucléaires sont minoritaires. La classification OMS recommande d'utiliser alors le terme de "**carcinome bien différencié sans autre précision**".

### - VARIANTES MORPHOLOGIQUES :

a- Variante oncocytaire (à cellules oxyphiles) :

- Par définition : plus de 75% de cellules oxyphiles.
- Les carcinome vésiculaires oncocytaires sont plus souvent associés à des métastases ganglionnaires cervicales que les carcinomes vésiculaires classiques (30% vs 5%). Ils auraient également un pronostic un peu plus agressif, point de vue qui n'est pas accepté par tous (le pronostic serait identique à celui de la forme classique si les patients sont stratifiés en fonction du stade).

NB : Les tumeurs à cellules oxyphiles encapsulées sont plus souvent malignes (20-30% des cas ?) que les tumeurs vésiculaires non oncocytaires (2 à 3% des cas).

b- Variante à cellules claires :

- Cellules claires pouvant contenir des lipides, des mucines, du glycogène, des mitochondries géantes. Parfois cellules en bague à chaton.
- Contingent plus fréquent dans les tumeurs oncocytaires.

### **C - CARCINOMES PEU DIFFERENCIÉS :**

Trois formes morphologiques sont définies selon la classification OMS 2004 : insulaire, trabéculaire et solide. Le diagnostic repose sur l'identification de cette architecture particulière, associée à un mode d'infiltration agressive, avec importante invasion vasculaire et nécrose.

Valeur incertaine de l'existence d'un contingent peu différencié minoritaire au sein d'un carcinome bien différencié. Le pronostic serait plus péjoratif pour les tumeurs comportant un contingent peu différencié représentant plus de 10% de l'ensemble.

Pronostic : survie à 5 ans de l'ordre de 50% dans la plupart des séries.

### **D - CARCINOMES INDIFFERENCIÉS OU ANAPLASIQUES :**

Tumeur hautement maligne dont une partie exprime une différenciation épithéliale. Classiquement, trois variantes morphologiques : épithélioïde, sarcomatoïde, à cellules géantes, parfois intriquées.

L'expression de cytokératines est retrouvée dans environ 80% des cas en immunohistochimie. L'absence d'expression de la thyroglobuline et de TTF1 est pratiquement constante.

**E - CARCINOMES MEDULLAIRES OU A CELLULES C :** (voir chapitre VII du fascicule du GETC/GTE) (et Annexe 7).

### **F - AUTRES TUMEURS EPITHELIALES THYROIDIENNES PRIMITIVES :**

- rares, non détaillées ici.

### **G - TUMEURS NON EPITHELIALES :**

- Lymphome, sarcome.

### **H - METASTASES**

**Annexe 2 : EXAMEN EXTEMPORANE**

1- <u>Nodule isolé</u>	Cytologie non faite Cytologie non contributive Cytologie suspecte Cytologie maligne	→	Adresser la pièce fraîche et intacte Extemporane indispensable
	Cytologie en faveur d'une tumeur microvésiculaire ou à cellules oxyphiles  Cytologie bénigne	→	Adresser la pièce fraîche et intacte Extemporane possible : attitude à définir selon les équipes (résultat souvent différé)
2- <u>Goitre multinodulaire</u>		→	Adresser la pièce fraîche et intacte Utilité d'un examen extemporane macroscopique, à compléter par un examen extemporane microscopique s'il existe un nodule suspect
3- <u>Goitre non nodulaire</u> (Basedow - thyroïdite)		→	Extemporane inutile

**THYROÏDE / codification adicap**

**ET 0200 : goitre (SAI)**

ET 0220 : " nodulaire  
 ET 0224 : " plurinodulaire  
 ET 0225 : " plurinodulaire remanié  
 ET 0246 : " basedowifié

**A0A0 : adénome**

**A0G0 : adénome vésiculaire (SAI)**

A0G2 : " micro-vésiculaire  
 A0G4 : " macro-vésiculaire

A0L2 : adénome à cellules oncocytaires

A0K2 : adénome à cellules claires

ET A0M0 : adénome toxique

ET A0M1 : adénome toxique traité (ATS)

**ET 0240 : maladie de Basedow (SAI)**

ET 0241 : maladie de Basedow traitée (SAI)

ET 0242 : Basedow en involution iodée

**ET 7513 : thyroïdite de Hashimoto**

(thyroïdite lymphocytaire)

ET 7440 : thyroïdite de De Quervain

(thyroïdite granulomateuse)

ET 7769 : thyroïdite de Riedel

(thyroïdite fibreuse)

**ET 6734 : hyperplasie des cellules C**

**A7A0 : adénocarcinome**

**A7D0 : carcinome papillaire (SAI)**

A7D8 : micro-carcinome papillaire

A7D1 : c. papillaire encapsulé

A7D7 : c. papillaire à cellules oxyphiles

A7D3 : c. papillaire variante vésiculaire

A7D9 : c. papillaire sclérosant diffus

**A7G0 : adénocarcinome vésiculaire (SAI)**

A7G1 : " avec invasion minime

A7G2 : " largement invasif

A7G9 : adénocarcinome v. de type insulaire

A7G3 : adénocarcinome v. à cellules oncocytaires

**X7E0 : carcinome peu différencié**

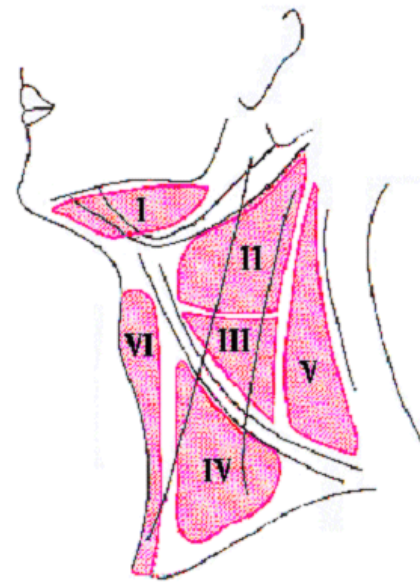
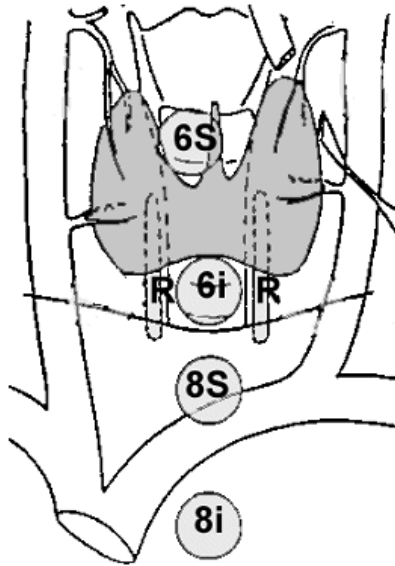
**X7E0 : carcinome indifférencié (SAI)**

**S7S4 : carcinome médullaire à cellules C (SAI)**

S7S5 : carcinome à stroma amyloïde

**A7S0 : carcinomes multiples**

**Annexe 4** : schémas ganglionnaires



## Protocole d'utilisation pour la totalisation isotopique des reliquats

Pour la totalisation isotopique<sup>(1,3)</sup>

<b>0h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>	Les experts recommandent de réaliser une scintigraphie post-thérapeutique entre 72h et 168h après <u>l'administration de l'iode</u>
Thyrogen® intramusculaire 0,9 mg	Thyrogen® intramusculaire 0,9 mg	3,7 Gbq (100 mCi iode <sup>131</sup> ) (dosage éventuel de la TSH)	

## Protocoles d'utilisation pour la surveillance

Pour la surveillance avec scintigraphie<sup>(2,3)</sup>

<b>0h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>	<b>72h</b>	<b>96h</b>	<b>96h à 120h</b>
Thyrogen® intramusculaire 0,9 mg	Thyrogen® intramusculaire 0,9 mg	≥ 148 MBq (4 mCi iode <sup>131</sup> ) (dosage éventuel de la TSH)		Dosage de la thyroglobuline (Tg)	Scintigraphie

Pour la surveillance sans scintigraphie<sup>(3)</sup>

<b>0h</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>	<b>72h</b>	<b>96h</b>
Thyrogen® intramusculaire 0,9 mg	Thyrogen® intramusculaire 0,9 mg	dosage éventuel de la TSH		Dosage de la thyroglobuline (Tg)

- (1) Pacini F et Al. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma : Results of an International, Randomized, Controlled Study. J Clin Endocrin Metab. March 2006 ; 91 (3) : 926-932.
- (2) Schlumberger M et Al. Follow-up of low risk patients with differentiated thyroid carcinoma : a European perspective. Eur J Endocrinology 2004 ; 89 : 3668-3676.
- (3) Schlumberger M, Pacini F, Thyroid Tumors. Nucléon 2004 ; 9 : 171-172.

**Dosages de Thyroglobuline (Tg), de Calcitonine (CT), de Parathormone (PTH) dans le liquide de rinçage de l'aiguille de ponction de nodules ou d'adénopathies**

**Utilisation**

- Dans le suivi des cancers différenciés de la thyroïde
- Pour distinguer une lésion d'origine thyroïdienne ou parathyroïdienne
- Pour identifier un nodule sécréteur de CT au sein d'une thyroïde nodulaire
- Pour identifier un ganglion suspect

**Réalisation pratique**

- Entente préalable avec le laboratoire qui effectue le dosage
- Prélèvement veineux pour dosages de TSH, Tg, CT, PTH selon les objectifs : idéal mais pas toujours réalisable
- Repérage échographique
- Ponction sous échographie (aiguille 23 ou 25g)
- Dépôt du matériel obtenu par ponction sur une lame et étalement, ou en phase liquide
- Rinçage par **1ml** de salé isotonique de l'aiguille de ponction (certains font 2 ou 3 rinçages). Mettre ce ou ces ml dans un tube recueil qui sera acheminé immédiatement vers le laboratoire réalisant les dosages de Tg, et/ou CT, et/ou PTH
- En cas de lésion kystique, on peut réaliser le dosage sur le liquide

**Résultats**

Les résultats peuvent être exprimés en ng/ml, en ng /ponction pour la Tg, en pg /ml ou pg/ponction pour la CT.

Les seuils d'interprétation donnés dans la littérature sont différents si le patient a une thyroïde en place ou s'il a été thyroïdectomisé.

Il apparaît plus simple de comparer le résultat obtenu à celui du taux sérique mesuré. Sont considérés comme positifs les résultats pour lesquels le taux de Tg mesuré dans le liquide de rinçage de l'aiguille de ponction est supérieur à la concentration de Tg sérique.

**Performances**

- Sensibilité supérieure à celle de la cytologie : 84% versus 76%, si couplage cyto+ Tg sensibilité de 92 à 100%
- Meilleure VPN que la cytologie
- Pas de perturbation en présence d'anticorps anti-thyroglobuline
- Si contamination par du sang ; peu d'effet sur le résultat

**Anatomie-Pathologique : CAS PARTICULIER DU CARCINOME MEDULLAIRE (CMT)**

d'après B. FRANC et groupe du GETC. *Arch Anat cytol Path* 1998;1-2:100-111

**ELEMENTS PARTICULIERS DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE :**

**Macroscopie**

- Pièce **orientée** par le chirurgien
- prélever la thyroïde **en totalité** en faisant des coupes étagées du pôle supérieur au pôle inférieur (blocs tissulaires selon un plan antéro-postérieur)
- Congélation tumorale et tissu non tumoral : si possible.

**Recherche systématique d'une hyperplasie des cellules C (HCC) sur les colorations standards et par immunohistochimie** (chromogranine A ou calcitonine). Elle prédomine souvent :

- autour de la tumeur (++++)
- dans la zone de jonction du 1/3 supérieur et du 1/3 moyen (++++)

• **Critères diagnostiques de l'HCC :**

- habituellement > 50 cellules C par champ au grossissement X100 (objectif X10) pour 3 champs au moins.
- Diagnostic différentiel parfois difficile entre un microcarcinome médullaire (nodule < à 1 cm de grand axe comportant un stroma) et une hyperplasie nodulaire. Les arguments en faveur du cancer sont l'existence d'un aspect infiltrant, d'un stroma fibreux, ou amyloïde.
- Une hyperplasie des cellules C peut être observée en dehors d'un contexte de CMT familial chez des patients porteurs de tumeurs thyroïdiennes bénignes ou malignes, ou d'affections non-tumorales (thyroïdite chronique ...), et chez le sujet sain, surtout de sexe masculin, en dehors de toute affection thyroïdienne.

**Eléments devant figurer dans la conclusion du compte-rendu :**

- diagnostic de carcinome médullaire ()
  - caractère uni ou bilatéral de la tumeur
  - unique ou multiple, taille (de chaque lésion)
- Etat de la population des cellules C
  - cellules C vues ou non vues
  - hyperplasie des cellules C
    - . absente ou présente (si possible architecture focale, diffuse ou nodulaire)
    - . uni ou bilatérale
    - . douteuse (avec un microCMT, avec un contingent cellulaire "normal")
- pathologie thyroïdienne associée
- envahissement ganglionnaire cervical
  - . nombre de ganglions envahis et localisation des métastases
  - . rupture capsulaire ou non

**Facteurs pronostiques : essentiellement cliniques et biologiques**

- **STADE**
- **Calcitonine post-opératoire**
- **Les critères anatomo-pathologiques sont beaucoup plus discutés et perdent souvent leur intérêt en analyse multivariée.**

## Annexe 8

### Classification clinique T et pathologique pT

(T)	Tumeur primitive	(N)	Adénopathies régionales	(M)	Métastase à distance
TX, pTx	La tumeur primitive ne peut être évaluée	NX, pNX	Ne peuvent être évaluées	MX	Indéterminé
T0, pT0	La tumeur primitive n'est pas décelable	N0, pN0*	Pas d'adénopathie régionale métastatique	M0	Pas de métastase à distance
T1, pT1	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension, limitée à la thyroïde	N1a, pNa	Métastase au niveau VI (ganglions prétrachéaux et paratrachéaux, y compris préaryngés)	M1	Métastase à distance
T2, pT2	Tumeur de plus de 2 cm, ne dépassant pas 4 cm dans sa plus grande dimension limitée à la thyroïde	N1b, pN1b	Autres métastases ganglionnaires cervicales unilatérales, bilatérales ou controlatérales ou médiastinales supérieures/inférieures		
T3, pT3	Tumeur de plus de 4 cm dans sa plus grande dimension, limitée à thyroïde ou tumeur avec extension extrathyroïdienne minimale (p.ex. extension au muscle sterno-thyroïdien ou aux tissus mous péri-thyroïdiens)				
T4a, pT4a	Tumeur s'étendant au-delà de la capsule thyroïdienne et envahissant l'une des structures suivantes : tissus mous sous-cutanés, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent				
T4b, pT4b	Tumeur envahissant le fascia prévertébral, les vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide				
Carcinomes indifférenciés (tous sont classés en T4)					
T4a, pT4a	Tumeur (de toute taille) limitée à la thyroïde, considérée comme chirurgicalement résecable				
T4b, pT4b	Tumeur (de toute taille) s'étendant au-delà de la capsule thyroïdienne, considérée comme chirurgicalement non résecable				

Note : Les tumeurs multifocales doivent être codées (m) (la plus grosse détermine la classification), p.ex. T2(m).

TNM Atlas, 5<sup>e</sup> édition. UICC, 2005.

\* L'examen histologique du curage cervical sélectif doit porter sur six ou plus ganglions.

Si les ganglions lymphatiques examinés sont négatifs, mais que le nombre habituellement résecqué n'est pas atteint, classer en pN0.

## Stades TNM

### Cancer thyroïdien papillaire ou folliculaire

STADE	< 45 ans	≥ 45 ans
I	tout T, tout N, M0	T1, N0, M0
II	tout T, tout N, M1	T2, N0, M0
III	-	T1 ou T2, N1a, M0 T3, N0 ou N1a, M0
IVA	-	T1 ou T2 ou T3, N1b, M0 T4a, N0 ou N1a ou N1b, M0
IVB	-	T4b, tout N, M0
IVC	-	tout T, tout N, M1

AJCC, 2002.

**BIBLIOGRAPHIE**

- Delellis RA Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press : Lyon 2004
- AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition. Springer-Verlag, New York
- Examens anatomo-pathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne (ANAES).  
Ann Pathol 1999, 19 : 344-372
- Arch. Anat Cytol path, 1998, 46 (numéro special entièrement consacré à la pathologie thyroïdienne)
- Fascicule du GETC/GTE sur le cancer médullaire : <http://www.sf-endocrino.net>
- Follicular and Hurthle Cell carcinoma of the thyroid : a comparative study.  
Am.J. Surg. Pathol 1998, 22 : 1512-20
- Follicular thyroïde cancer.  
Endocrinol. Metab. Clin North Am 1995, 24 : 761-801
- S O R pour la rédaction d'un compte rendu d'anatomie et de cytologie pathologiques en cancérologie. 16/12/99
- La Cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine.  
Arch anat cytol path, 1998, 46, n° 1-2, 128-140
- Thyroid nodules : rational management.  
World J Surg. 2000 ; 24 : 934-4.
- Solid variant of papillary thyroid carcinoma.  
Am J surg pathol 2001 ; 25 : 1478-1484.
- Follicular thyroid carcinoma : histology and prognosis.  
Cancer 2004 ; 10 : 1123-9.
- Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma.  
Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 964-74.
- Guest Editorial : two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. Williams ED, on behalf of the Tchernobyl Pathologists group.  
Int J Surg Pathol 2000 ; 8 : 181-3.
- Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma.  
Hum Pathol 2003 ; 34 : 1092-1100.
- Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma.  
Am J Surg Pathol 2004 ; 28 : 1336-40.
- « Consensus Européen pour la prise en charge des patients avec cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire » F.Pacini, M.Schlumberger, H.Dralle, R.Elisei, J.W.A.Smit, W.Wiersinga and the European Thyroid Cancer Taskforce. European Journal of Endocrinology (2006)**154** 787-803

**Pour le dosage dans le liquide de ponction :**

- Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1992 ;74:1401-4.
- Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, Mariotti S. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007 ; 92:2115-8.

- Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ;91:1364-9.
- Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 1999 ;9:105-11.
- Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, Giorgino. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid.* 2003;13:1163-7.
- Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid.* 2004;14 :959-63.
- T. Uruno. Poster ATA 2003
- C. Bournaud Poster SFE Montpellier 2006
- AL Borel Communication orale SFE Marseille 2007