

Item 239 (ex item 241) – Goitre, nodules thyroïdiens et cancers thyroïdiens

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie de la glande thyroïdienne.....	3
2. Cancers de la thyroïde.....	3
2.1. Types histologiques des cancers.....	3
2.2. Traitement chirurgical des cancers de la thyroïde et anatomie pathologique.....	6
3. Diagnostic d'un nodule thyroïdien.....	7
3.1. Cytologie sur ponction.....	8
3.2. Technique.....	8
4. Autres lésions thyroïdiennes.....	9
4.1. Goitres.....	9
4.2. Maladie de Basedow.....	9
4.3. Thyroïdites.....	10
4.4. Nodule toxique.....	10

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs.
- Connaître l'apport et la place de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et la thérapeutique.

1. Prérequis : histologie de la glande thyroïdienne

Les vésicules thyroïdiennes sont bordées par des thyrocytes avec présence de colloïde au centre des vésicules.

Au sein de l'épithélium vésiculaire, il existe en plus des thyrocytes des cellules C (cellules épithéliales provenant de la crête neurale sécrétant de la calcitonine).

2. Cancers de la thyroïde

2.1. Types histologiques des cancers

On distingue :

- les carcinomes bien différenciés issus des thyrocytes (carcinomes papillaires, carcinomes vésiculaires de la thyroïde) ;
- les carcinomes issus des cellules C (carcinome médullaire de la thyroïde) ;
- et les carcinomes très peu différenciés ou anaplasiques (tableau 1).

Tableau 1: Types histologiques des cancers de la thyroïde

	Fréquence	Terrain/clinique	Macroscopie	Microscopie	Évolution Pronostic
Carcinome papillaire	70 % environ	Jeune	Nodule non encapsulé Calcifications	Noyaux caractéristiques (= critère diagnostique +++) Architecture papillaire Calcosphérites	Extension lymphatique ++ Bon pronostic
Carcinome vésiculaire	20 % environ	40 ans	Nodule souvent encapsulé	Vésicules avec noyaux atypiques (mais ≠ des noyaux du cancer papillaire) Invasion/franchissement de la capsule, emboles vasculaires	Extension vasculaire et lymphatique Métastases viscérales (os, poumon) Adénopathies cervicales rares
Carcinome médullaire	5 % à 10 %	Forme familiale le plus souvent	Nodule blanc non encapsulé	Cellules tumorales épithéliales	Extension lymphatique fréquente

		(NEM 2) Diarrhée, flush	(souvent à l'U des 1/3 supérieur et moyen)	avec marqueurs neuroendocrines et expression de la calcitonine Stroma amyloïde (80 %)	et vasculaire
Carcinome anaplasique	< 5 %	> 60 ans	Tumeur très volumineuse, très infiltrante	Cellules tumORAles très atypiques et très peu différenciées Expression de cytokératines	Très mauvais Décès rapide Diagnostic différentiel : lymphome

1. Carcinome papillaire

Cancer thyroïdien le plus fréquent (60 à 80 % des cancers de la thyroïde).

Terrain : plutôt sujet jeune (F > H).

Il a une diffusion lymphatique régionale sous forme de métastases ganglionnaires, cervicales et sus-claviculaires. Les métastases systémiques sont rares.

- Macroscopie : nodule induré (souvent multiples nodules) non encapsulé avec des calcifications fréquentes (figure 1).
- Microscopie (figure 2) : le diagnostic repose sur des **anomalies nucléaires** pathognomoniques +++.
 - noyaux d'aspect « verre dépoli »,
 - incisures nucléaires (en grain de café),
 - empilement des noyaux (chevauchements),
 - **pseudo-inclusions nucléaires**,
 - **clarification des noyaux**.

Figure 1 : Aspect macroscopique de carcinome papillaire de la thyroïde : présence de deux nodules blanchâtres (flèches) sans capsule

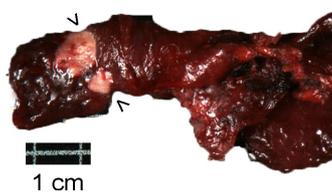
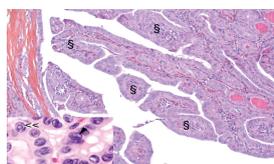


Figure 2 : 2 Aspect microscopique de carcinome papillaire de la thyroïde



Notez l'architecture papillaire de la tumeur (S = papilles) et des noyaux caractéristiques se chevauchant (flèche noire), présentant des incisures nucléaires (flèche noire) et des pseudo-inclusions nucléaires (double

tête de flèche).

L'architecture est le plus souvent papillaire. Des calcosphérîtes sont souvent présentes dans l'axe des papilles.

Ces anomalies nucléaires étant caractéristiques, elles permettent à elles seules de faire le diagnostic de carcinome papillaire expliquant le grand intérêt de la cytologie dans le diagnostic des nodules thyroïdiens.

N.B : l'architecture papillaire peut être absente. Les cellules tumorales peuvent aussi s'organiser en vésicules, mimant un carcinome vésiculaire. Il faut rechercher les anomalies nucléaires qui sont toujours présentes dans les carcinomes papillaires. On parle alors de carcinome papillaire d'architecture vésiculaire (cela reste un carcinome papillaire).

2. Carcinome vésiculaire

C'est le deuxième cancer thyroïdien en fréquence (environ 20 % des cancers thyroïdiens).

Terrain : autour de 40 ans (H > F).

Diffusion par voie sanguine avec métastases osseuses et pulmonaires. Les adénopathies cervicales métastatiques sont rares.

- Macroscopie : nodule avec souvent une capsule épaisse. Il est charnu, plein, beige.
- Microscopie : la tumeur est formée de vésicules de petite taille.

Le diagnostic de malignité par rapport à un nodule bénin (adénome ou nodule toxique) se fait sur les critères suivants :

- les **noyaux atypiques** sans les aspects caractéristiques des noyaux des carcinomes papillaires ;
- des images d'invasion/franchissement de la capsule ;
- des embolies tumorales vasculaires.

Le diagnostic différentiel peut donc être difficile avec un adénome vésiculaire.

Les anomalies nucléaires sont beaucoup plus discrètes et moins caractéristiques. Le diagnostic de malignité se fait assez souvent lorsqu'un des deux critères est présent. Ceux-ci ne peuvent être appréciés que sur l'histologie (pièce opératoire) et pas sur les prélèvements cytologiques.

En cytologie, il est très difficile de différencier un adénome vésiculaire d'un carcinome vésiculaire.

3. Carcinome médullaire

Terrain : les formes familiales prédominent, association à une néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 2.

Diffusion par voie lymphatique et sanguine.

- Macroscopie : la tumeur est souvent localisée à l'union des tiers supérieur et moyen. Elle est blanche, non encapsulée.
- Microscopie : les cellules tumorales expriment les marqueurs neuroendocrines (synaptophysine, chromogranine A) et la calcitonine. Absence d'expression de la thyroglobuline. Le stroma est abondant, fibreux avec fréquemment des dépôts de substance amyloïde (contenant de la calcitonine altérée déposée en feuillets bêta plissés, antiparallèles) et des calcifications.

4. Carcinome anaplasique

Touche le sujet âgé.

Évolution rapide avec invasion locale

- Macroscopie : tumeur très volumineuse, envahissant souvent les tissus adjacents. Les remaniements, notamment nécrotiques, sont fréquents.
- Microscopie : les cellules sont très peu différenciées voire indifférenciées, fusiformes. Les atypies nucléaires sont majeures. La nature carcinomateuse de la lésion sera identifiée par la mise en évidence d'une positivité en immunohistochimie du marquage par les cytokératines des cellules tumorales.

Diagnostic différentiel : le lymphome dont le pronostic est plus favorable.

2.2. Traitement chirurgical des cancers de la thyroïde et anatomie pathologique

Le traitement d'un cancer de la thyroïde inclut une chirurgie.

Stade pTNM (édition 2010)

Tumeur

- Tx non évalué
- T1 ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
 - T1a : < 1 cm
 - T1b : 1 cm à 2 cm
 - T1m : tumeur multifocale
- T2 : 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne
- T3 : > 4 cm ou avec extension extrathyroïdienne minime (muscle sterno-cléido-mastoïdien, tissus périthyroïdiens)
- T4 : dépassant largement la capsule thyroïdienne :
 - T4a : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent
 - T4b : vers aponévrose prévertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide

Adénopathies

- Nx : non évalué
- N0 : absence de métastase dans les ganglions voisins
- N1a : adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou
- N1b : adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni-, bi- ou controlatérales ou médiastinales supérieures

Métastases

- Mx : la présence ou l'absence des métastases distantes ne peut pas être établie
- M0 : pas de métastases distantes
- M1 : métastases distantes

En cas d'absence de certitude diagnostique préopératoire, un examen extemporané peut être demandé. La lésion doit être assez grande (en général > 1 cm) pour permettre un examen extemporané sur la lésion et la conservation d'une partie de la tumeur qui ne sera pas congelée.

En cas de tumeur maligne, l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire doit préciser les éléments suivants (items minimaux, recommandations de l'INCa 2011) :

- type de prélèvement ;
- localisation de la tumeur dans l'organe ;
- type histologique (classification OMS en vigueur) ;
- embolies vasculaires tumorales présents (oui/non) ;
- état de la capsule péri tumorale si présente ;
- taille de la tumeur ;
- multifocalité (oui/non) ;
- envahissement du tissu périthyroïdien ;
- marge chirurgicale/caractère complet de l'exérèse ;
- nombre de ganglions régionaux envahis ;
- pTN (préciser l'année d'édition).

N.B : il n'y a pas de grade histopronostique pour les cancers de la thyroïde car le type histologique de tumeur est à lui seul d'une très grande valeur histopronostique.

3. Diagnostic d'un nodule thyroïdien

Un nodule thyroïdien correspond à une lésion palpable dans la thyroïde.

On retrouve les nodules thyroïdiens dans 4 à 5 % de la population, mais seuls 5 à 10 % d'entre eux sont des cancers.

La stratégie diagnostique idéale (qui n'existe pas encore) devrait permettre :

- le diagnostic de tous les cancers ;
- la reconnaissance de toutes les lésions bénignes (pas de chirurgie).

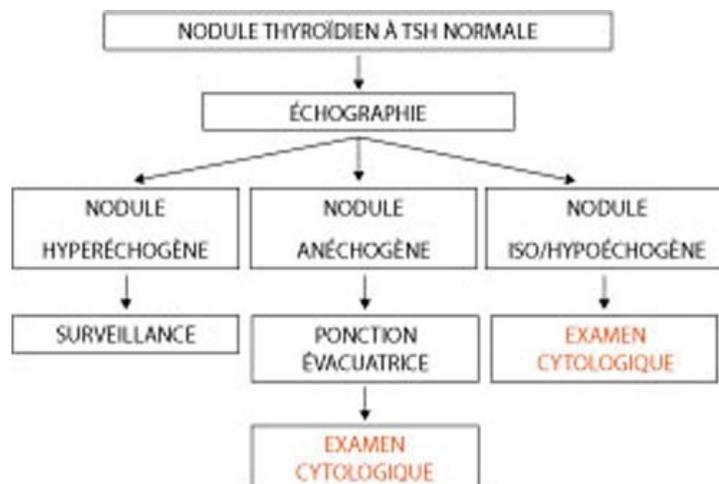
La stratégie diagnostique fait intervenir :

- le dosage de la TSH ;
- l'échographie thyroïdienne ;
- la cytoponction de la lésion (au mieux sous échographie).

Si la TSH est basse → hyperthyroïdie → scintigraphie. La stratégie n'est pas la même car ces nodules « toxiques » (avec hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes entraînant par rétrocontrôle une baisse de la TSH) sont exceptionnellement des cancers.

En cas de nodule avec TSH normale, la stratégie diagnostique est la suivante (figure 3) :

Figure 3 : Stratégie diagnostique d'un nodule thyroïdien à TSH normale



3.1. Cytologie sur ponction

Cytologie sur ponction (kyste/nodule) = examen clé ++.

Tout nodule (hors goitre) avec TSH normale supérieur à 1 cm doit être ponctionné.

La cytoponction est un examen peu invasif, peu coûteux, qui possède une valeur prédictive forte pour le diagnostic de cancer.

3.2. Technique

- Palpation ou repérage sous échographie.
- Ponction par aiguille fine montée sur une seringue, en dépression, avec une dizaine d'allers et retours dans le nodule.
- Étalement immédiat sur lame puis fixation/coloration, associés à une analyse après cyto centrifugation des cellules.

Les résultats de cytoponctions thyroïdiennes sont codifiés par un système dit système de Bethesda (publié en 2010) et qui remplace l'ancien système (ininterprétable/bénin/malin/douteux) (tableau 2).

Tableau 2 : Réponses possibles (codifiées selon le système de Bethesda, 2010) et conduite habituelle

Réponse	Risque de malignité	Conduite habituelle (dépend également d'autres facteurs : clinique, échographie...)
Prélèvement non contributif (pas de matériel, non interprétable...)	?	Refaire la ponction
Lésion bénigne	< 1 %	Surveillance
Atypies de signification indéterminée	5–15 %	Refaire la ponction
Suspicion de tumeur vésiculaire	15–30 %	Chirurgie (lobectomie). Si malin à l'examen extemporané : thyroïdectomie totale + évidement compartiment central zone VI
Suspicion de tumeur maligne	60–75 %	Chirurgie (lobectomie ou thyroïdectomie subtotale) Les recommandations européennes et américaines sont thyroïdectomie totale et évidement compartiment central ou zone VI Dans le cas des micro-cancers : loboisthmectomie
Malin	97–99 %	Chirurgie : thyroïdectomie subtotale : dans les microcancers Sinon, thyroïdectomie totale + évidement du compartiment central ou zone VI

		<p>Si présence d'adénopathies cervicales : évidements cervicales bilatérales</p> <p>Si carcinome médullaire : thyroïdectomie totale + évidement compartiment central + évidement cervical bilatéral systématique</p>
--	--	--

Pour la catégorie « suspicion de tumeur vésiculaire », le risque de malignité est modéré mais non nul. Les principaux critères de diagnostic de malignité sur ce type de tumeur sont les emboles et l'invasion ou l'effraction de la capsule périlésionnelle nécessitant donc une étude histologique de la lésion dans sa totalité (chirurgie).

4. Autres lésions thyroïdiennes

4.1. Goitres

1. Goitre simple

Il s'agit d'une hyperplasie diffuse de la glande (augmentation de volume sans modification de l'histologie).

2. Goitre multihétéronodulaire

Les indications chirurgicales sont dictées principalement par les complications : goitre multinodulaire toxique ou goitre plongeant compressif ou suspicion de carcinome (figure 4).

- Macroscopie : la thyroïde est augmentée de volume (goitre), bosselée, avec de nombreux nodules, de taille variable, le plus souvent colloïdes (à contenu gélatineux). Des remaniements hémorragiques ou fibreux avec calcifications sont possibles.
- Microscopie : les vésicules thyroïdiennes de taille très variable, remaniements inflammatoires, nécrotiques, œdémateux ou fibreux.

Figure 4 : Aspect macroscopique d'un goitre multihétéronodulaire thyroïdien. Parenchyme thyroïdien contenant de multiples nodules colloïdes parfois remaniés



N.B : il n'est pas rare de trouver des micro-cancers (< 1 cm) sur des pièces opératoires de goitre (5 % des pièces environ). Ces cancers sont d'excellent pronostic, et un traitement complémentaire n'est en général pas nécessaire.

4.2. Maladie de Basedow

Macroscopie : la thyroïde est augmentée de volume, brune/rouge, et homogène à la coupe.

Microscopie : bandes de fibrose fines et inflammatoires, les vésicules sont hyperplasiques.

4.3. Thyroïdites

Le traitement est rarement chirurgical.

1. Thyroïdite de Hashimoto

Macroscopie : la thyroïde est de taille augmentée, ferme, blanchâtre, et élastique à la coupe.

Microscopie : des plages ou bandes fibreuses larges très inflammatoires délimitent des nodules contenant des vésicules atrophiques massivement infiltrées de lymphocytes.

Elle peut se compliquer d'un lymphome ou d'un carcinome papillaire (apparition d'un nodule), mais la fréquence des carcinomes papillaires n'est pas augmentée par rapport à la population générale. Il n'y a pas d'indication à une chirurgie prophylactique.

2. Thyroïdite de Riedel

Macroscopie : parenchyme très dur, avec d'importantes adhérences.

Microscopie : sclérose intense. Disparition des vésicules thyroïdiennes.

3. Thyroïdite de De Quervain

Macroscopie : la thyroïde est de taille augmentée, ferme, jaunâtre, et élastique à la coupe.

Microscopie : destruction du parenchyme thyroïdien. Flaques de colloïde avec granulomes tuberculoïdes d'âges différents.

4.4. Nodule toxique

Le nodule toxique est un nodule avec hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes. Il induit une baisse de la TSH et apparaît comme « chaud » à la scintigraphie à l'iode (hyperfixation du nodule et extinction du reste du parenchyme).

Il s'agit quasiment toujours d'un adénome vésiculaire (lésion maligne exceptionnelle, d'où l'absence habituelle de cytoponction dans la prise en charge des nodules toxiques).

Points essentiels

- Dépistage cytologique par ponction de tout nodule supérieur à 1 cm avec TSH normale.
- Les résultats d'une cytologie thyroïdienne sont codifiés comme suit (Bethesda 2010) : non contributif/bénin/atypies de signification indéterminée/suspect de tumeur vésiculaire/suspect de malignité/malin.
- Contrôle histologique obligatoire (chirurgie) de toute lésion dont la cytologie conclut à :
 - « tumeur vésiculaire ou suspicion de tumeur vésiculaire » ;
 - « suspect de malignité » ;
 - ou « malin ».
- Carcinome papillaire : diagnostic = atypies cytologiques caractéristiques ++, en général associées à une architecture papillaire.
- Carcinome vésiculaire : diagnostic = images d'invasion-franchissement de la capsule/emboles tumoraux vasculaires/atypies cytologiques (différentes de celles du carcinome papillaire), architecture en général vésiculaire.