



**HAL**  
open science

# Cancer folliculaire oncocytaire de la thyroïde : revue d'une littérature controversée, prédiction du risque métastatique et de la survie dans une série multicentrique de 276 patients du réseau Tuthyref

Alexandre Boisson

## ► To cite this version:

Alexandre Boisson. Cancer folliculaire oncocytaire de la thyroïde : revue d'une littérature controversée, prédiction du risque métastatique et de la survie dans une série multicentrique de 276 patients du réseau Tuthyref. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01167225

**HAL Id: dumas-01167225**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01167225>**

Submitted on 24 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

---

Année 2015

Thèse n° 3028

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

**Par Alexandre-Xavier BOISSON**

Né le 19 mars 1986 à Nantes

Le 18 mai 2015

**CANCER FOLLICULAIRE ONCOCYTAIRE DE LA THYROIDE  
REVUE D'UNE LITTERATURE CONTROVERSEE, PREDICTION DU RISQUE METASTATIQUE  
ET DE LA SURVIE DANS UNE SERIE MULTICENTRIQUE DE 276 PATIENTS DU RESEAU  
TUTHYREF**

Directeur de thèse

**Madame le Docteur Françoise BONICHON**

Rapporteur de thèse

**Monsieur le Professeur Elif HINDIE**

Jury

<b>Madame le Professeur Frédérique SAVAGNER</b>	Président
<b>Madame le Professeur Laurence BORDENAVE</b>	Juge
<b>Madame le Professeur Françoise ARCHAMBEAUD</b>	Juge
<b>Monsieur le Docteur Yann GODBERT</b>	Juge
<b>Monsieur le Docteur Jacques GUILLET</b>	Juge



# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	3
REMERCIEMENTS .....	7
GLOSSAIRE .....	13
I. GENERALITES ET ANALYSE DE LA LITTERATURE .....	15
A. Définition anatomopathologique .....	15
1. La cellule oncocytaire .....	15
a) Définition .....	15
b) Historique .....	15
c) Caractéristiques morphologiques .....	16
d) Pathologies associées à la présence de cellules de Hürthle.....	17
2. Tumeur oncocytaire .....	18
a) Définition .....	18
b) Classification et caractéristiques .....	18
3. Cancer oncocytaire.....	18
a) Définition et caractéristiques histologiques.....	18
b) Catégorisation morphologique.....	20
4. Cytologie sur matériel de ponction .....	22
B. Epidémiologie .....	23
1. Incidence .....	24
2. Age.....	28
3. Sexe ratio.....	29
4. TNM.....	30
a) T.....	30
b) N.....	31
c) M.....	32
d) Stades TNM/AJCC/SEER.....	33
e) Distribution des métastases à distance.....	34
f) Métastases à distance de localisation inhabituelle.....	36
5. Données de pronostic : survie, récurrence .....	38
a) Récidive, DFS .....	38
b) Survie.....	39
c) Facteurs pronostiques.....	42

C.	Biologie moléculaire .....	44
1.	Mutations somatiques.....	45
a)	Concernant les DTC en général .....	45
b)	Concernant les tumeurs oncocytaires et notamment les HCC .....	47
2.	Dérégulation de miARN.....	49
3.	Modification de la dynamique de la chromatine .....	50
4.	Altération du pattern d'expression de gènes.....	50
D.	Données de traitement .....	51
1.	Concernant les DTC, sans considérer le type histologique .....	51
a)	Généralités .....	51
b)	Iode 131.....	51
c)	Cas des tumeurs réfractaires à l'iode 131 .....	55
2.	Concernant les HCC .....	58
E.	Imagerie métabolique .....	59
1.	I131.....	59
2.	TEP au 18-FDG .....	59
a)	Concernant les DTC .....	59
b)	Concernant les tumeurs oncocytaires en notamment les HCC.....	60
F.	Réseau TUTHYREF.....	63
1.	Contexte institutionnel.....	63
2.	Organisation .....	64
a)	Centre expert régional.....	64
b)	Centre expert national .....	64
G.	Problématiques .....	65
1.	Diagnostic bénin-malin.....	66
2.	Pronostic des patients non métastatiques au diagnostic .....	66
3.	Traitement des patients métastatiques / localement avancés.....	66
4.	Pronostic des patients métastatiques .....	67
II.	ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE.....	68
A.	Objectifs de l'étude .....	68
B.	Patients et Méthodes .....	68
1.	Type d'étude.....	68
2.	Origine de la série.....	68
3.	Sélection des patients .....	68

4.	Données recueillies .....	69
5.	Analyse statistique .....	70
a)	Caractéristiques au diagnostic.....	70
b)	Probabilités de survie, rechute, survenue de métastase à distance.....	70
c)	Facteurs pronostiques.....	70
C.	Résultats.....	71
1.	Descriptif de la série.....	71
a)	Données au diagnostic .....	71
b)	Prise en charge initiale .....	72
c)	Données de suivi.....	73
2.	Recherche de facteurs pronostiques.....	82
a)	Facteurs associés au statut métastatique au diagnostic.....	82
b)	Facteurs prédictifs d'apparition de métastase.....	82
c)	Facteurs prédictifs de survie .....	86
D.	Discussion.....	90
1.	Originalité .....	90
2.	Résultats .....	90
3.	Limites .....	95
4.	Perspectives.....	96
E.	Conclusion .....	97
III.	ANNEXES.....	99
A.	Classification OMS 2004 des tumeurs de la thyroïde.....	99
B.	Classification OMS 2004 des tumeurs de la thyroïde adaptée par Nikiforov .....	100
C.	Classification et stadification TNM 2009 du cancer de la thyroïde.....	101
D.	Classification Bethesda et estimation du risque de malignité .....	102
E.	Classification chirurgicale des lymphonœuds cervicaux .....	102
F.	Critères pronostiques AMES.....	103
G.	Classification ATA 2009 du risque initial de récurrence.....	103
H.	Fiches de recueil Clinique, 2012 .....	104
I.	Fiches de mise à jour du recueil clinique, 2014.....	108
IV.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	111
	SERMMENT MEDICAL .....	131
	RESUME.....	133



## REMERCIEMENTS

### **A Madame le Professeur Frédérique Savagner,**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de thèse. A la naissance de ce travail, votre idée d'explorer le phénotype d'expression des mi-ARN dans les tumeurs oncocytaires, d'étudier s'ils peuvent concourir au diagnostic ou au pronostic, et votre collaboration avec Madame le Docteur Françoise Bonichon. Recevez toute ma reconnaissance et mon profond respect.

### **A Madame le Docteur Françoise Bonichon,**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance et mon plus grand respect. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir guidé, accompagné tout au long de ce travail. Je ne saurai comment remercier la quantité impressionnante de travail que vous avez réalisé pour ma thèse, et tout le temps que vous y avez passé, avec la gentillesse, la patience et la passion qui vous caractérisent. Sans vous ce travail n'aurait pas vu le jour.

### **A Monsieur le Professeur Elif Hindie,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de ma thèse. Je vous suis reconnaissant d'avoir consenti à cette charge. Merci d'avoir consacré du temps à la lecture de cette thèse et à l'élaboration de votre rapport. Recevez mon profond respect et toute ma reconnaissance.

### **A Madame le Professeur Laurence Bordenave,**

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury de ma thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre soutien tout au long de ma formation.

### **A Madame le Professeur Françoise Archambeaud,**

Vous me faites l'honneur de participer au jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Merci pour le temps que vous m'offrez et pour votre expertise. Permettez-moi de vous témoigner mon profond respect et ma reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur Yann Godbert,**

Tu me fais l'honneur de participer au jury de thèse. Merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse, ton aide, ta motivation, la passion que tu as pour ton travail, ainsi que pour tout ce que j'ai pu apprendre à ton contact, au cours du stage que j'ai passé à l'IB et encore après. Merci pour ta confiance. Reçois toute ma reconnaissance et mon profond respect.

### **A Monsieur le Docteur Jacques Guillet,**

Mon Maître. Tu me fais l'honneur de participer au jury de thèse, et c'est un immense plaisir pour moi. Je n'aurai pas assez de mots pour exprimer toute ma reconnaissance, mais ... je vais quand même me permettre de faire une petite liste non exhaustive ! Merci d'avoir été là quand j'en avais le plus besoin. Merci de m'avoir accompagné tout au long de mon internat, d'avoir été disponible, attentif et à l'écoute dans mes moments de doute, de difficultés et de peine comme dans les meilleurs moments. Merci de m'avoir fait aimer mon travail, celui que tu exerces avec une immense gentillesse et un grand dévouement. Merci pour ton enthousiasme remarquable.



**A l'ensemble des médecins ayant participé au recueil de données**, sans lesquels aucun travail n'aurait été possible. Recevez mes remerciements sincères et toute ma reconnaissance :

- Mesdames les Docteurs Isabelle Soubeyran et Françoise Bonichon, Monsieur le Docteur Yann Godbert (Institut Bergonié, Bordeaux),
- Madame le Docteur Claire Schvartz (Institut Jean Godinot, Reims),
- Monsieur le Docteur Stéphane Bardet (Centre François Baclesse, Caen),
- Madame le Docteur Christine Do Cao (CHU Lille),
- Monsieur le Docteur Michel Toubeau (Centre Georges-François Leclerc, Dijon),
- Monsieur le Professeur Vincent Rohmer (CHU Angers),
- Madame le Docteur Danielle Benisvy (Centre Antoine Lacassagne, Nice),
- Monsieur le Docteur Antony Kelly (Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand),
- Madame le Docteur Marie-Luce Barge-Galerie (Centre Eugène Marquis, Rennes),
- Madame le Docteur Annie Prost (CH Le Mans),

**Aux équipes médicales et paramédicales de mes terrains de stage**, qui m'ont accompagné au cours de ma formation, qui m'ont transmis avec beaucoup de générosité leurs savoirs et savoir-faire et avec lesquelles j'ai passé de très bons moments. Je vous transmets ici mon respect, mon amitié.

En particulier,

**A toute l'équipe du service de médecine nucléaire d'Agen,**

A Monsieur le Docteur Christian Role. C'est avec un très grand plaisir que je te remercie. J'ai beaucoup aimé apprendre à ton contact. Merci en particulier pour ta bienveillance, ta grande gentillesse, ton humanité, ta disponibilité, et ton soutien.

A Monsieur le Docteur Luyen Nguyen. Je te remercie pour tes bons conseils, ta bienveillance, ton sens aigu de la diplomatie... ton lobbying anti-tabac fructueux, ton humour, et tes dons ostéopathiques soutenus par quelques frêles fibres musculaires.

A l'équipe d'encadrement, d'assistantes, de radioprotection et radiophysique médicale, de manipulateurs, de techniciens de laboratoire, d'AS, d'ASH, de radiopharmacie : Mesdames Lydie Role, Catherine Camus, Véronique Soubiran, Brigitte Felix, Martine Palu, Messieurs Patrick Perrin, Julien Deluc, Raphaël Fromi, Thierry Ghirard, Yann Gicquel, Michaël Vaillant, Alain Sens, Philippe Reignaut et Maxime Verdier, Monsieur le Docteur Jean-Christophe Rouy.

**A toute l'équipe du service de médecine nucléaire de Bayonne,**

A Madame le Docteur Claire Galy-Lacour. J'ai beaucoup apprécié apprendre auprès de toi, ta minutie et ta profonde gentillesse. Je te remercie infiniment pour l'écoute que tu offres, ton humanité rare, ta générosité et ton soutien.

A Monsieur le Docteur Benoit Scarwell. Je te remercie pour ta bienveillance, ton soutien, et pour ton calme rare, mais aussi pour nos moments granola, et nos séances cinématographiques empreintes de spiritualité.

A Monsieur le Docteur Marc Stegen. Je te remercie pour ton immense humanité, ton sens de la médecine, ta gentillesse. Ton contact a été d'un grand plaisir. Je te souhaite tout le bonheur que l'on puisse notamment dans ta nouvelle carrière.

A l'équipe de radiophysique médicale et radiopharmacie, d'assistantes, de manipulateurs, d'AS, d'ASH, de cardiologie : Mesdames Emilie Nogues, Corinne Simonet, Miren Saldubehere, Hélène Elissalde, Chloé Da Silva, Alice Quillevere, Charlotte Cazaux-Burgues, Pantxika Arburua, Pauline

Nogaledo, Laetitia Collet, Claudette Fois, Myriam Darraïdou, Myriam Sable, Loetitia Larrondo, Maïté Etcheverry, Mylène Buffetaud, Véronique Artiguebielle, Sandrine Lhospital, Danièle Arroupé, Marie-Christine Grebert, Marie-Expeditive Geneviève, Odiane Tovolahy Sango, et Messieurs Gaëtan Urbizu, Éric Salles Mazou, Messieurs les Docteurs Laurent Coudrier, Laurent Keros et Pierre Rigaud.

**A toute l'équipe du service de médecine nucléaire du CHU de Bordeaux,**

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Barat. Merci de m'avoir fait confiance pour intégrer la spécialité. Merci pour votre soutien, votre disponibilité et votre attention.

A Monsieur le Professeur Philippe Fernandez. Je te remercie avec reconnaissance pour ton enseignement en particulier concernant l'ORL qui nous passionne, ta bienveillance et d'avoir partagé ton expérience dans la gestion d'une unité.

A Monsieur le Docteur Henri de Clermont Galleran. J'ai beaucoup appris de toi sur mon métier, et tu en as changé mon point de vue le concernant même en dernier semestre. J'ai apprécié ton sens du devoir, ton analyse précise des images, ta gentillesse, ta passion pour l'enseignement, tes conseils bienfaisants.

A Monsieur le Docteur Paolo Zanotti. Merci pour ta gentillesse, ton enseignement notamment concernant la neurologie, et ton goût reconnu pour la gastronomie du self. Merci aussi d'avoir corrigé mon anglais défectueux.

A Madame le Docteur Clémence Houard, « chef », spécialiste bientôt mondiale de la lymphoscintigraphie des membres inférieurs. J'ai aimé partager nos doutes et nos bons moments, nos échanges de connaissances fructueux, nos échanges de points de vue sur l'interprétation et la physiologie, nos pauses café, ta générosité, et ton égard constant pour les patients.

A Madame le Professeur Michèle Allard,

A Madame le Docteur Martine Guyot,

A Monsieur le Docteur Éric Laffon,

A Monsieur le Docteur Éric Bullier,

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Pinaquy,

A Monsieur le Docteur Jean-Simon Arnould,

A l'équipe de secrétariat, d'encadrement, de techniciens de laboratoire, de radiopharmacie de radiophysique médicale, de manipulateurs, d'AS et ASH de l'unité Pellegrin : Mesdames Maylis Combet, Véronique Lacaze, Catherine Ferdin, Florence Hastoy, Priscilla Fuentes, Elisa Bittard, Joëlle Sapin, Lucie Cazaubon, Sandrine Grenereau, Prisca Lescarret, Helen Fouché, Djamen Saïdi, Madame le Docteur Nicole Barthe, Messieurs Eric Hamon, Thierry Blandin, Laurent Pastor, Monsieur le Docteur Jean-Pierre Brothier.

A l'équipe de secrétariat, d'encadrement, de radiopharmacie de radiophysique médicale, de manipulateurs, d'AS et ASH de l'unité Haut-Lévêque : Mesdames Nicole Boutolleau, Annick Cabrero, Sylvie Connes, Bertille Chenut, Anne-Lise Duchesne, Mounia Elgharbi, Perrine Folcher, Stéphanie Gans, Sophie Latoucne, Jessica Le Mabec, Aurélia Madrid, Elodie Prigent, Christine Quenin, Jessica Rossignol, Roxana Tallec, Nicole Lambourg, Christelle Tremoulinas, Marianne Alonso, Françoise Bordes, Christelle Collet, Marika Coelho, Stéphanie Videau, Samima Ziane, Florence Poyau, Angélique Gourault, Fathia Acker, Julie Courbin, Hajar Hirsane, Karine Tendero, Mesdames les Docteurs Julie Brossaud, Karine De-Bosredon, Messieurs Cyrille Caillon, Franck Gerling, Nicolas Kreissler, Rémi Laffon, Guillaume Martinez, Fabien Salesses, Nicolas Videau, Sébastien Buj, Messieurs les Docteurs Frédéric Debordeaux, Joachim Mazere.

**A toute l'équipe du service de médecine nucléaire de l'Institut Bergonié,**

A Monsieur Michel Merceron, pour lequel une statue à l'entrée du service ne serait qu'une petite reconnaissance à l'égard de tout ton travail, ta générosité, ton sens de l'équipe, ta gentillesse...

A Madame le Docteur Anne-Laure Cazeau. Je te remercie avec reconnaissance pour ton enseignement. J'ai apprécié ton sens de la diplomatie, ton sens de la précision, et ton calme.

A l'équipe d'encadrement, d'assistantes, d'ASH, de radiophysique médicale, et de manipulateurs, notamment : Mesdames Sandra Le Camus, Evelyne Potiez, Maître Guyl's Germain, Florence Lagurgue, Laure Bidart, Christelle Guilloteau, Marie-Laure Jolly-Loubes, Colette Germain, Madame le Docteur Barbara Lortal, et Messieurs Kamel Benamar, Paul Bolzonella (chouchou), Antony Chemin, Jérôme Caron.

**A toute l'équipe du service de radiologie de Pau,**

A Mesdames les Docteurs Catherine Tausin, Hedwige Waymel, Pauline Desblache, Célia Hugo, et Messieurs les Docteurs Régis Hubrecht, Alain Lippa, Paul Money, Mathieu Cannella, Antoine Borocco, Olivier Bonnefoy.

A l'équipe d'encadrement, d'assistantes, de manipulateurs, d'AS et ASH.

**A toute l'équipe du service de radiologie de l'Institut Bergonié,**

A Mesdames les Docteurs Gabrielle Hurtevent, Mariam Assad-Syed, Michèle Kind, et Messieurs les Docteurs Stéphane Ferron, Jean Palussière, François Cornelis, Edouard Descat.

A l'équipe d'AS, d'ASH, de manipulateurs, d'assistantes, d'informatique médicale et réseau.

**A l'équipe du service l'ORL et aux membres de la RCP d'oncologie ORL du CHU de Bordeaux,** dont j'ai beaucoup appris, recevez mon amitié.

**A Madame le Docteur Sophie Cosculuella-Jarrige.** Tu m'as fait l'honneur de me faire confiance pour mon premier remplacement. Mille fois merci pour ta présence rassurante à cette occasion. J'apprécie ton attention, ta générosité et ton égard pour les patients. Reçois ici mon amitié.

**A mes anciens collègues de stage, nous avons partagé des moments difficiles et de grande gloire d'internes, je vous embrasse,**

A Monsieur le Docteur Damien Momboisse, mon ami, spécialiste mondial du reflux vésico-rénal en MAG3, du technétium et du ti-punch. A Madame le Docteur Magali Momboisse et au bébé et jeune Docteur Gabriel Momboisse, dont j'espère qu'en plus des yeux il prendra aussi de sa mère le caractère.

A Monsieur le Docteur Damien Verdier, A Madame le Docteur Bénédicte Bullier, A Monsieur le Docteur Amaury Mouries.

A Monsieur le futur Docteur Adrien Rispal, mon ami, meilleur radiologue 1<sup>er</sup> semestre de France 2014-2015, et de loin, spécialiste de l'échographie en milieu hostile. J'ai aimé ta générosité et ton entraide, nos petites virées cinématographiques de haut niveau.

**A mes anciens co-internes, collègues et soutiens, auxquels j'ai pu aussi « soutirer » quelques conseils,** recevez mon amitié,

A Mesdames Isabelle Galinier, Marie Meyer, Axelle Dutertre, Marine Chicart, Mesdames les Docteurs Ghoufrane Tlili, Lucile janvier, Messieurs Paul Schwartz, Antoine Bigourdan, Julien Jacquin, Messieurs les Docteurs Charles Mesguich, Pierre Gordien, Jean-Baptiste Allard.

**A mes collègues et amis qui m'ont accueilli dans leur intimité avec une grande générosité lors de nos cours parisiens ou nancéens,**

A Madame Mélanie Buffet, basketteuse de haut niveau et spécialiste de la papillote saumon-carottes-crème-basilic.

A Madame Amélie Matray, grande spécialiste de la Normandie et bien évidemment du fameux rougail, et Monsieur Julien Barthélémy, spécialiste en stratégie numérique à distance.

A Monsieur Jules Tianyu Zhang-Yin, dont le cœur scintille.

A Monsieur Marc Bertaux, spécialiste du FIFA, ce dont le corps anesthésique se rappelle avec amertume.

A Monsieur le Docteur Erwan Gabiache, spécialiste des tablettes.

**A mes collègues de Saclay,** pour lesquels la radioactivité n'a plus de secrets, je vous embrasse.

**A Monsieur les Docteurs Patrick Vachette, et Jean-Noël Pham,** recevez ma considération et mon amitié.

**A mes amis,**

A Madame Cindy Beauvineau et Monsieur le Docteur Gwenaël Beauvineau, spécialiste de Demis Roussos et des singes, leur petite Jade et le petit Jado. Gwenaël, mon exemple et maître en médecine, je te dois une partie de ma réussite. Je te remercie pour nos discussions philosophiques tardives, et tout ce que nous avons partagé durant ces années.

A Madame Alexandra future Garnier et Monsieur le Docteur Christophe Garnier, spécialiste en insectes en tout genre, du bob, de la piraterie et de Michel Sardou. Merci pour tous ces agréables moments partagés qui font notre amitié. Après un enterrement de qualité, je vous souhaite un beau mariage pluvieux, et tout ça... et tout ça...

A Monsieur Dimitri et Madame Dorothee Bureau, spécialiste en impôts, déjà spécialiste en retraite, d'Agen, en statistiques et en salsa. Détentrice du record du nombre de formations effectuées de manière contemporaine. Merci pour ta bonne humeur, ton caractère spontané, ta générosité, et ton soutien. Et nos moments cubains ! C'est « énorme ! ».

A Monsieur Thanh Thanith Nguyen, grand spécialiste en restaurants et en thalassothérapie. Tu es le plus vieil « interne » que je connaisse ! J'espère que tu réussiras à te faire appeler Docteur avant moi... même si ça semble compromis ! Merci pour ton sourire constant, ton soutien, ta bonne humeur inébranlable, ta générosité et tous ces très bons moments.

A Madame Mélissa et Monsieur Raphael Vella, de cuba, spécialiste de la joie de vivre et de l'observation fine. Si la France pouvait se plier en deux, Aix-en-Provence serait à Agen (à quelques approximations près) ! Merci pour ces moments avignonnais, ton attention, ton déhanché, ton aide. Je te dois une fière chandelle.

A Monsieur Laurent Keros, Hélène et leurs 2 petits bouts, spécialistes du Hockey sur glace et de l'osso bucco. Tu fais partie des rencontres qui font énormément de bien. Merci d'avoir été et d'être là. Ton écoute, ta force intérieure, ta générosité sont précieuses. Mille fois merci.

A Madame Amandine et Monsieur Rémi Fournier, spécialistes du déménagement.

A Madame Karine Canciani et Monsieur Pierre Rankowski et leurs amis, maîtres du potager et du rhum vieux. C'est un vrai plaisir de vous avoir rencontré et de partager ces bons moments, autour d'un barbecue en toute saison ! Je vous embrasse.

Aux poches, spécialistes de [censuré].

A Madame le Docteur Isabelle et Monsieur Arnaud Borgeais, véliplanchistes hors pair, et à leur petite Chloélie.

A Monsieur Paul Bolzonella, spécialiste en quizz de culture générale (ou pas... !). Merci pour ces petits moments de détente, nos chambrages (surtout les tiens !) et ton amitié.

A tous ceux que j'oublie et avec qui j'ai partagé un bout de chemin et qui se reconnaîtront ici, merci.

**A ma famille**, je vous aime,

A toi mon Charlou, mon frère. Tu es mon repère, et sans toi la vie n'aurait pas le même sens. Tu sais toujours répondre présent, tu es tellement attentif et tu donnes sans compter. Je veux te dire à quel point tu es important pour moi... Et c'est pas fini ... !!

A toi mon Polo, mon petit frère (enfin, déjà grand !). Je te souhaite d'atteindre ton rêve de piloter. Nos parties de ping-pong, de console, nos balades à vélo... ces moments passés avec toi me manquent. Et même si je suis loin, sache que je serai toujours là pour toi.

A mes parents. Sans vous je n'en serais pas là. Vous avez su me donner toutes les chances pour réussir. Merci pour tous ces bons moments que nous avons passé, et ces découvertes que vous nous avez permises. Merci d'être là.

A mes grands-parents, et à Mamie Denise, si généreuse, qui me manque et qui est partie trop vite. Mamie, je pense à toi. Je te dédie ma thèse.

A toi ma sœur, qui manque. J'espère que nous nous retrouverons.

A ma belle-famille, Maillie, Monique, Cécile et Jean-Marie Lassus (dit ABP). Vous m'avez accueilli les bras ouverts, en toute simplicité. Merci pour ces moments que nous partageons et que j'aime, pour votre gentillesse et votre générosité. Et surtout... Merci pour votre premier chef-d'œuvre !

A la joyeuse famille Marius, Margaux, Valentine, Danielle et Claude. Vous êtes généreux et sans détour, pour le plus grand bonheur de vos proches. Merci. Margaux, tu es spontanée et bienveillante. Merci pour ta gentillesse, mais aussi pour ta perspicacité et ta répartie ! Si je sais bien te châtier, c'est parce que je t'apprécie beaucoup ! Je suis vraiment heureux que tu fasses partie de la famille.

A la petite Clochette, et au « Big ». Merci pour vos câlinous ronronnants.

**A toi ma chérie**, Claire, mon ange. C'est un bonheur d'avoir rencontré ta route. Je n'ai jamais été autant heureux et c'est grâce à toi. Merci d'avoir pris soin de moi dans ces moments délicats. De m'avoir écouté, donné du courage, soutenu, distrait, fait sourire et rire, et ... si souvent tiré du lit ! Sans oublier que sans toi beaucoup de coquilles seraient encore présentes dans la thèse. Merci d'être toi. J'aime ce que tu es. Je t'aime...

## GLOSSAIRE

AJCC	American Joint Comitee on Cancer
AMES	Score pronostique utilisé en cancérologie thyroïdienne: Age, Metastases, Extent of primary cancer, tumor Size
ATA	American Thyroid Association
ATC	Cancer thyroïdien anaplasique/indifférencié (Anaplastic thyroid carcinoma)
AUS	Atypie(s) de signification incertaine (Atypia of undetermined signifiacnce ; classe de résultat d'examen cytologique de cytoponction pour lésion thyroïdienne)
Ci	Invasion capsulaire (de la capsule du nodule tumoral)
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
DFS	Survie sans récidence (Disease free survival ; équivalent à RFS)
DSS	Survie spécifique (Disease specific survival)
DTC	Cancer thyroïdien différencié (Differentiated thyroid carcinoma ; par opposition aux PDTc et ATC)
FDG	Fluorodesoxyglucose : radiotracteur marqué au fluor 18, utilisé en imagerie TEP
FN	Néoplasie folliculaire ou à cellules de Hürthle (Follicular or Hürthle cell neoplasm ; classe de résultat d'examen cytologique de cytoponction pour lésion thyroïdienne)
FNA	Cytoponction à l'aiguille fine (Fine needle aspiration)
FLUS	Lésion folliculaire de signification incertaine (Follicular lesion of undetermined signifiacnce ; classe de résultat d'examen cytologique de cytoponction pour lésion thyroïdienne)
Francim	Association France Cancer Incidence Mortalité, regroupant les registres qualifiés de cancer français
FTC	Cancer thyroïdien de type folliculaire (Follicular thyroid carcinoma)
GBq	Giga Becquerel : unité de mesure de radioactivité
GLUT	Transporteur transmembranaire du glucose (Glucose transporter)
Gy	Gray : unité de mesure de dose, utilisée pour quantifier un rayonnement
HCC	Cancer folliculaire de la thyroïde à cellules de Hürthle (Hürthle cell thyroid carcinoma)
HCN	Néoplasie à cellules de Hürthle de la thyroïde (Hürthle cell thyroid neoplasm)
HPTC	Cancer papillaire oncocytaire de la thyroïde (Hürthle cell papillary thyroid cancer)
IM	Invasion minime (par opposition à LI : largement invasif)
INCa	Institut National du Cancer
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
ITK	Inhibiteurs de tyrosine kinases (thérapies ciblées)
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
mCi	Milli Curie : unité de mesure de radioactivité
NCDB	National Cancer Data Base : base de données américaine, programme commun de la Commission on Cancer et de l'American Cancer Society
ND	Non déterminé
NIS	Symporteur sodium-iodé (Natrium iodine symporter ; exprimé physiologiquement à la membrane des thyrocytes)
ODTC	Autres cancers thyroïdiens différenciés, par opposition aux HCC (Other differentiated thyroid carcinoma ; équivalent à DTC)

OFC	Autres cancers folliculaires de la thyroïde de type conventionnel, par opposition aux HCC (Other follicular thyroid carcinoma ; équivalent à FTC)
OMS	Organisation mondiale de la santé
OS	Survie globale (Overall survival)
miARN	Micro ARN
PDTC	Cancer thyroïdien peu différencié (Poorly differentiated thyroid carcinoma)
PFS	Survie sans progression (Progression free survival)
pN	Statut d'invasion ganglionnaire anatomopathologique (défini par le score TNM)
pT	Stade tumoral anatomopathologique (défini par le score TNM)
PTC	Cancer thyroïdien de type papillaire (Papillary thyroid carcinoma)
R0/R1/R2	Classification du résidu tumoral post-opératoire
RAI	Traitement par l'iode radioactif (Radioactive iodine therapy)
RECIST	Critères d'évaluation thérapeutique en oncologie utilisés pour estimer le niveau de réponse en imagerie (Response Criteria In Solid Tumors)
rhTSH	TSH recombinante humaine
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire en oncologie
RFS	Survie sans récurrence (Recurrence free survival ; équivalent à DFS)
RR	Rapport de risque
TDM	Tomodensitométrie
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results : base de données américaine, programme du National Cancer Institute
SFN	Suspect de néoplasie folliculaire ou à cellules de Hürthle (Suspicious for follicular or Hürthle cell neoplasm ; classe de résultat d'examen cytologique de cytoponction pour lésion thyroïdienne)
SNC	Système nerveux central
SUSP	Suspect de malignité (Suspicious for malignancy ; classe de résultat d'examen cytologique de cytoponction pour lésion thyroïdienne)
TEP	Tomographie par émission de positons
Tg	Thyroglobuline
TNM	Tumor node metastasis : classification de l'extension de la maladie, référence en oncologie
TSH	Thyréostimuline (Thyroid-stimulating hormone)
TUTHYREF	TUmeurs de la THYroïde REFractaire : Réseau national de prise en charge des cancers thyroïdiens réfractaires
UICC	Union for International Cancer Control
Vi	Invasion vasculaire
VPN/VPP	Valeur prédictive négative/positive

# **I. GENERALITES ET ANALYSE DE LA LITTERATURE**

## **A. Définition anatomopathologique**

### **1. La cellule oncocytaire**

#### ***a) Définition***

La cellule oncocytaire est une cellule épithéliale, ubiquitaire, disposant d'un cytoplasme acidophile riche en mitochondries(1)(2).

Nous nous intéressons, ici, plus particulièrement à la cellule de Hürthle, aussi nommée cellule oxyphile, ou d'Askanazy. Il s'agit d'une cellule oncocytaire d'origine folliculaire (2).

#### ***b) Historique***

En 1894, Karl Hürthle met en évidence une cellule acidophile « riche en cytoplasme » au sein du follicule thyroïdien normal chez le chien. Cette cellule est secondairement identifiée comme étant la cellule C ou parafolliculaire, produisant la calcitonine. Par ailleurs, elle avait déjà été décrite, auparavant, chez d'autres animaux de laboratoire par Baber en 1877.

En 1898, la cellule communément nommée actuellement cellule de Hürthle, est découverte par Max Askanazy, chez des patients porteurs d'une maladie de Basedow.

James Ewing décrit un carcinome thyroïdien formé de cellules contenant un cytoplasme éosinophile et finement granuleux. Celui-ci propose en 1928, par analogie à la description de Hürthle, de l'appeler « tumeur de Hürthle ». On notera toutefois que cette tumeur a déjà été mise en évidence par Langans en 1907.

Depuis 1928 cette cellule particulière, décrite pour la première fois par Askanazy, porte donc le nom inapproprié de Hürthle.

Le terme oncocyte voit le jour en 1931 : Hamperl l'utilise pour la description d'une cellule de morphologie presque identique, au sein des glandes salivaires.

Le terme de cellule oxyphile voit quant à lui le jour dans la description de cellules de parathyroïde, portée par Welsh.

Ce n'est que plus tard, en 1962, que Hamperl par référence morphologique propose le terme oncocytaire pour ces cellules thyroïdiennes, du fait de leur taille (la racine grecque d'oncocytaire, « Ογκος » signifie « volume », « grosseur »).

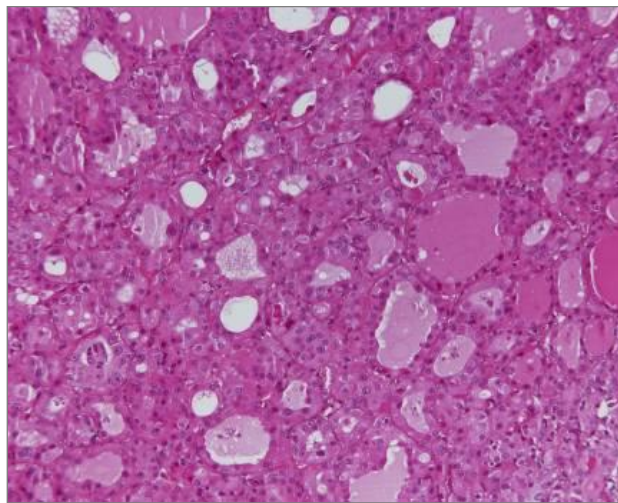
Ainsi, on emploie depuis les noms « cellule oxyphile », « cellule oncocytaire », « cellule de Hürthle » ou encore « cellule d'Askanazy » pour désigner le même type de cellules. Toutefois, à proprement parler, le terme cellule de Hürthle correspond à une cellule thyroïdienne d'origine folliculaire, même si on utilise aussi ce nom notamment pour les cancers médullaires oncocytaires.



### c) *Caractéristiques morphologiques*

L'aspect de la cellule de Hürthle, plus spécifiquement, est en général hautement caractéristique en microscopie optique en coloration HE (Hématoxyline Eosine, utilisée en routine ; Iconographie 1) (1–3) :

- Elle présente une grande taille (10-15 micromètres), une forme polygonale à carrée, des bords nets.
- Son noyau est arrondi ou ovalaire, d'assez grande taille, souvent excentré ou parfois central, souvent hyperchromatique, avec un nucléole proéminent. Il peut être anisocaryotique ou plus monotone. Certaines cellules sont pluri ou multi nucléés.
- Son cytoplasme est abondant, opaque, à limites parfois imprécises. Il est acidophile (coloré en rouge par l'éosine), et ponctué de fines granulations (contenu riche en mitochondries géantes altérées, visibles en microscopie électronique). La colloïde peut être présente.



*Iconographie 1. Aspect en microscopie optique et coloration HE (Hématoxyline Eosine) d'une tumeur oncocytaire d'architecture folliculaire*

En microscopie électronique, le cytoplasme est rempli de mitochondries altérées, larges souvent vacuolées et dilatées. Cette richesse explique les granulations cytoplasmiques et l'éosinophilie en microscopie optique. Leur nombre, très important, peut être supérieur à 5000 (2,4).

Tous les degrés d'inflexion oncocytaire existent entre une cellule folliculaire et une cellule de Hürthle typique(1).

Certaines cellules peuvent être trompeuses en cytologie, en raison de l'éosinophilie de leur cytoplasme.

#### Cellules riches en mitochondries et cellules oncocyte-like :

La dénomination de cellules « riches en mitochondries » supporte différentes significations. En effet pour certains elle renvoie aux cellules de Hürthle et pour d'autres elle renvoie à de cellules de Hürthle en devenir, avec une densité mitochondriale plus faible. Les cellules dites « riches en mitochondries » pour ces derniers sont différenciables des cellules de Hürthle par la distribution des organelles intracellulaires : dans la cellule de Hürthle, une quantité dense de mitochondries est regroupée dans les régions cytoplasmiques basales tandis que le réticulum endoplasmique et le noyau sont

typiquement déplacés en position apicale. Cette distribution n'est pas retrouvée dans les cellules « riches en mitochondries »(5).

Selon Montone *et al* et Cannon, toutes les cellules oncocytaires ne sont pas de vraies cellules de Hürthle. Les cellules oncocytaires non Hürthle, dites oncocyte-like, sont différenciables des cellules de Hürthle. Elles possèdent un cytoplasme éosinophile habituellement non granuleux, une taille un peu supérieure à celle d'une cellule folliculaire normale, sans posséder d'autres caractéristiques citées dans le paragraphe ci-dessus. Le caractère éosinophile de leur cytoplasme serait lié à la présence d'une accumulation de lysosomes, de granules neurosécrétoires, de réticulum endoplasmique lisse plus que de mitochondries. Elles seraient associées à un goitre nodulaire, des nodules adénomateux ou hyperplasiques (2,6).

#### ***d) Pathologies associées à la présence de cellules de Hürthle***

Dans la pathologie thyroïdienne, plusieurs populations cellulaires à caractéristiques oncocytaires peuvent entrer en jeu : de souche folliculaire ou parafolliculaire (ou cellules C, à calcitonine). Ces populations peuvent participer à différentes entités pathologiques néoplasiques ou non néoplasiques, listées en Figure 1 (1,2,6). La métaplasie oncocytaire n'est pas rare dans les cellules à haute activité métabolique et peut être associée au vieillissement cellulaire, à des processus dégénératifs ou inflammatoires (7).

- Métaplasie oncocytaire, présentation la plus commune des cellules oncocytaires, traduisant une réaction dystrophique des cellules lors d'une souffrance. Elle est formée d'îlots non encapsulés de cellules oncocytaires :
  - o Hyperplasie nodulaire oncocytaire dans le cadre d'une thyroïdite lymphocytaire ou de Hashimoto,
  - o Métaplasie oncocytaire dans une maladie de Basedow (ancienne active au long cours ou irradiée), thyroïde dystrophique, vieillissante ou irradiée,
  - o Goitre adénomateux ou multi nodulaire ancien avec métaplasie oncocytaire.
  
- Tumeurs oncocytaires, provenant de la prolifération d'un clone cellulaire :
  - o Adénome oncocytaire folliculaire,
  - o Carcinome folliculaire oncocytaire, habituellement dénommé carcinome oncocytaire (ou encore carcinome oxyphile ou carcinome à cellule de Hürthle) : le carcinome oncocytaire thyroïdien le plus fréquent et l'objet de ce travail,
  - o Carcinome papillaire oncocytaire (variante oncocytaire et variante pseudo-Whartin),
  - o Métastase thyroïdienne de cancer oncocytaire (notamment d'origine rénale), cancer médullaire oncocytaire de la thyroïde. Ces deux derniers éléments ne sont pas à proprement parler associés à la présence de cellules de Hürthle, mais de cellules oncocytaires d'origine non folliculaire.

*Figure 1. Entités pathologiques pouvant être associées à la présence de cellules oncocytaires au sein de la thyroïde.*

## **2. Tumeur oncocytaire**

### ***a) Définition***

Une tumeur oncocytaire se définit comme étant une tumeur composée de façon prédominante ou exclusive de cellules oncocytaires (8).

Ainsi, on considère une tumeur thyroïdienne oncocytaire comme étant une tumeur, habituellement encapsulée, formée de plus de 75% de cellules oncocytaires (1,7,9,10).

### ***b) Classification et caractéristiques***

Les tumeurs oncocytaires sont rares, et peuvent être présentes dans de nombreux organes au sein de tissus endocrines mais aussi non-endocrines : glandes salivaires, thyroïde, parathyroïdes, glandes surrénales, pancréas, reins, intestin, poumon (1,2,7,8).

Au sein de la thyroïde, les tumeurs oncocytaires rencontrées sont listées dans la Figure 1, située page précédente.

Dans la dernière classification de l'OMS, 2004 (voir *Annexes A/B*), ces tumeurs sont classées comme des variantes des tumeurs d'origine folliculaire (10) :

- Variant de l'adénome folliculaire pour l'adénome oncocytaire,
- Variant du carcinome vésiculaire ou papillaire : pour le cancer vésiculaire oncocytaire (communément appelé cancer oncocytaire de la thyroïde ou cancer à cellules de Hürthle, bien que cela soit source de confusion) ou le cancer papillaire oncocytaire, respectivement.

Ces tumeurs n'ont pas de caractéristiques spécifiques à l'examen clinique ou à l'échographie (11,12), n'ont pas de propriété sécrétoire particulière (par rapport aux FTC).

## **3. Cancer oncocytaire**

### ***a) Définition et caractéristiques histologiques***

Le diagnostic du cancer vésiculaire oncocytaire (que nous appellerons par commodité cancer *oncocytaire*) est anatomo-pathologique.

#### **(1) Macroscopiquement**

Il est caractérisé par une apparence brune acajou (le cancer vésiculaire non oncocytaire est de couleur gris-beige à brune) (10).

Peuvent comporter spontanément ou après cytoponction des modifications nécrotiques associant hémorragie, formations kystiques, ou zones cicatricielles(10).

De façon générale pour les tumeurs folliculaires, les formes à invasion minime ne se distinguent pas nettement des adénomes, exceptés du fait que leur capsule tend à être plus épaisse et irrégulière. Les formes largement invasives ont des bords irréguliers, et peuvent former des nodules satellites distincts résultant en une apparence multi nodulaire (10).

## (2) Microscopiquement

Les patterns architecturaux vont d'un aspect folliculaire bien formé à un aspect solide et/ou trabéculaire. Dans ces deux dernières formes, la colloïde peut être de faible quantité voire absente(10). L'architecture peut par ailleurs comporter quelques rares papilles.

Quand la colloïde est présente, elle a une tendance à être basophile, avec de fréquents anneaux de calcifications concentriques (ressemblant aux « psammoma bodies ») (10).

Les caractéristiques de la cellule oncocytaire sont développées plus haut, dans le paragraphe consacré.

Pour porter le diagnostic, les cellules oncocytaires ne doivent pas exprimer des caractéristiques papillaires :

- Aspect du noyau en verre dépoli (« ground glass »), avec une chromatine fine, dépolie,
- Contour nucléaire irrégulier pouvant aboutir à des invaginations cytoplasmiques : « pseudo inclusions » et « fentes » (« nuclear grooves »).

## (3) Définition histologique : critères diagnostiques

Il est communément admis que les critères diagnostiques histologiques du cancer oncocytaire sont les mêmes que celui du cancer folliculaire non oncocytaire (10) :

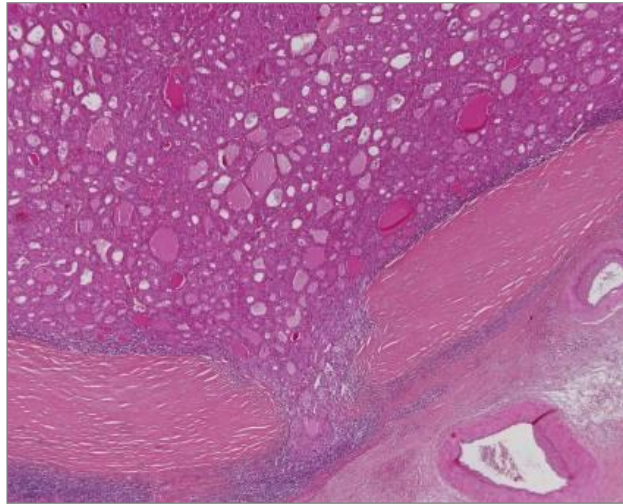
- Présence d'invasion capsulaire (pénétration tumorale à travers la capsule tumorale, sans lien avec une éventuelle biopsie ou cytoponction) (Ci),
- Présence d'invasion vasculaire (embolie ; présence de cellules tumorales en intravasculaire, soit couvertes par de l'endothélium, soit associées à un thrombus) (Vi), en intra-capsulaire ou au-delà de la capsule tumorale.

Ces critères sont stricts et des artéfacts liés à la préparation des tissus peuvent mimer une invasion capsulaire et vasculaire (13) :

- L'invasion vasculaire doit être différenciée notamment de regroupements sous-endothéliaux de cellules tumorales, d'artéfacts de déplacement (cellules déplacées au sein des vaisseaux par la technique histologique : non entourés de thrombi fibrineux et avec un endothélium intact) (14),
- L'invasion capsulaire (Iconographie 2) doit être différenciée par exemple d'un trajet de cytoponction, de déplacements cellulaires liés à la technique histologique, ou d'artéfacts de repli/rétraction de la capsule entourant des groupes de cellules tumorales, ainsi « piégées » et pouvant dépasser artéfactuellement la capsule (15).

La présence d'un de ces critères au sein d'une tumeur oncocytaire permet théoriquement de différencier adénome et cancer oncocytaire. Néanmoins, certaines de ces anomalies caractérisant la malignité peuvent être, d'une part discrètes (par exemple l'invasion capsulaire ou vasculaire peut être minime), d'autre part non échantillonnées dans les lames, et donc manquées (et ce notamment dans des centres non experts, du fait de la rareté du diagnostic).

Du fait de la difficulté du diagnostic histologique, le diagnostic de malignité peut être redressé par la présentation clinique (métastases ganglionnaires ou à distance). Ainsi, des cas de métastases ou de décès de lésions oncocytaires apparemment bénignes, classées comme adénome au diagnostic initial, sont retrouvés dans la littérature (16–23).



Iconographie 2. En microscopie optique et coloration HE, image de pénétration capsulaire complète

### **b) Catégorisation morphologique**

On classe donc actuellement les tumeurs et cancers vésiculaires tout comme les oncocytaires en fonction de signes d'agressivité locaux.

#### **(1) Caractérisation bénin/malin des tumeurs oncocytaires**

La catégorisation bénin-malin des tumeurs oncocytaires comme folliculaires est sujette à controverse (24–26).

La présence d'une invasion capsulaire (Ci) complète ou d'embolies tumorales dans des vaisseaux de gros calibre au sein de la capsule ou en extra capsulaire fait consensus.

Par contre font débat :

- La présence de Ci sans effraction. Certains auteurs considèrent qu'isolée, sans invasion vasculaire, elle n'est pas un critère suffisant de malignité (27,28). D'autres considèrent qu'elle est un critère suffisant de malignité (24,25). La nécessité d'une invasion intéressant ou non toute l'épaisseur capsulaire (complète ou incomplète) est objet de débat concernant ces derniers,
- La présence d'embolies tumorales dans des vaisseaux intra tumoraux : ils n'auraient aucune importance diagnostique ou pronostique (24),
- La présence d'autres atypies : index mitotique et cellularité élevés, nécrose extensive spontanée (fréquent dans les tumeurs oncocytaires, notamment après cytoponction) (6,10).

Certains auteurs ont donc proposé une catégorie intermédiaire : « tumeurs indéterminées » ou « de pronostic incertain » (27,28), notamment en cas de Ci incomplète, ou d'atypie (sans Vi ni effraction capsulaire par ailleurs).

Nous utilisons donc la définition suivante concernant le diagnostic de malignité : Ci complète (de toute l'épaisseur capsulaire) ou Vi. Nous classons les tumeurs présentant une Ci incomplète ou d'importantes atypies (index mitotique élevé ou nécrose extensive), sans autre critère de malignité, comme lésions de pronostic incertain.

## (2) Patterns d'agressivité locale des cancers oncocytaires

Les cancers sont catégorisés en deux patterns selon les signes d'agressivité locaux en cancer à « invasion minimale » (IM) ou « largement invasifs » (LI). Cette classification ou catégorisation ne fait pas l'objet d'un consensus international.

Ainsi, la classification des cancers folliculaires par l'OMS (publiée en 2004) est imprécise : « les FTC à (IM) ont une invasion capsulaire et/ou vasculaire limitée et les (LI) ont une infiltration étendue du tissu thyroïdien adjacent et/ou des vaisseaux sanguins ».

En conséquence, des critères de classification différents sont retrouvés et utilisés dans les différentes études (29), par exemple :

- Dépendant du nombre de foyers d'invasion :
  - o IM :  $\leq 4$  foyers d'invasion capsulaire (Ci) sans extension extra capsulaire et  $< 4$  foyers d'invasion vasculaire (Vi) ; LI :  $\geq 4$  foyers de Vi et/ou  $> 4$  foyers de Ci et/ou extension extra capsulaire (30),
  - o IM : 1 foyer de Vi et/ou 1 foyer de Ci complète ; LI :  $> 1$  foyer de Vi et/ou  $> 1$  foyer de Ci complète (28),
- Dépendant de la présence d'angio-invasion :
  - o IM : Ci seule ; LI : Ci et Vi (31),
- Dépendant de l'étendue de l'invasion :
  - o IM : encapsulé, avec Ci microscopique, totalement cerné d'une capsule fibreuse, pouvant comporter des foyers de Ci ou de Vi ; LI : zones extensives d'invasion au niveau microscopique et macroscopique (9),
  - o Encapsulé : signes de Vi ou Ci uniquement microscopiques (32),
- Dépendant de l'étendue de l'invasion et de la présence d'angio-invasion :
  - o Invasion capsulaire minimale : pénétration tumorale à la face profonde de la capsule ou îlots tumoraux enchâssés dans la capsule. Ici non considéré comme malin de façon isolée. Invasion capsulaire large : interruption sur toute son épaisseur. Vi : invasion de vaisseaux de calibre veineux dans la capsule ou immédiatement en dehors (27),
- Une étude portée sur les cancers folliculaires (dont 39% comportaient une métaplasie oxyphile), propose d'autres critères d'IM/LI. IM : foyers uniques ou multiples de Vi de vaisseaux de petit à moyen calibre, foyers uniques ou multiples de Ci (incomplète ou complète, si elle reste accompagnée d'une capsule fibreuse) sans Vi de vaisseaux de grand calibre. « Non low grade » : zones multifocales de Ci complète, Vi quel que soit le calibre mais surtout de grand calibre, extension extra capsulaire non accompagnée d'une bande capsulaire fibreuse (26).

Pour faire la synthèse des différentes définitions ci-dessus, concernant les critères morphologiques d'agressivité :

- Les critères de LI concernant la Ci sont variables selon les auteurs,
- Concernant la Vi, la plupart des auteurs l'incluent dans la catégorisation LI/IM. Certains considèrent que le critère de classification en est le nombre, d'autres la taille des vaisseaux impliqués.

Nous utilisons la définition suivante, proposée par Rosai *et al*, la plus utilisée (9), équivalente à la définition reconnue par l'OMS (33) :

- IM : encapsulé, avec Ci microscopique, totalement cerné d'une capsule fibreuse, pouvant comporter des foyers de Ci ou de Vi [Ci ou Vi limitée selon l'OMS],
- LI : zones extensives d'invasion au niveau microscopique et macroscopique [infiltration étendue du tissu thyroïdien adjacent ou des vaisseaux selon l'OMS].

#### **4. Cytologie sur matériel de ponction**

Le diagnostic de malignité repose sur la démonstration d'invasion vasculaire ou capsulaire, qui ne peuvent être démontrées que sur des préparations histologiques (10).

La présence de cellules oncocytaires en cytoponction (FNA : Fine needle aspiration), ne signe pas la présence d'une tumeur oncocytaire ou d'un cancer oncocytaire : de nombreuses entités pathologiques comportent des cellules oncocytaires (voir Figure 1, page 17 « Entités pathologiques pouvant être associées à la présence de cellules oncocytaires au sein de la thyroïde »).

Le rendement diagnostique en FNA est faible en cas de suspicion de néoplasie oncocytaire (de façon similaire en cas de suspicion de néoplasie folliculaire : critères diagnostiques fiables indétectables en anatomo-pathologie). Dans deux catégories indéterminées de nodules selon la classification Bethesda (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (Annexe D)) comportant des lésions oncocytaires, les résultats en anatomopathologie sont les suivants :

- Pour la catégorie « Atypia of undetermined significance with Hürthle cell change (AUS-H) » : 62% de HCN et 7% de lésions malignes,
- Pour la catégorie « Hürthle cell neoplasm (HCN) » : 73% de HCN et 24% de lésions malignes (34).

Une autre étude a estimé le taux de malignité en cas de cellules en métaplasie oxyphile en FNA à 14% (35).

Des anomalies cyto-morphologiques ou architecturales permettraient selon certains auteurs de différencier lésions bénignes et malignes (hypercellularité, cellules larges d'architecture plus dispersive, dysplasie nucléaire et nucléole plus proéminent), mais de façon non complètement reproductible (36).

Des critères cliniques et échographiques ont été proposés afin de prédire la malignité notamment en cas de FNA indéterminée, mais ne sont pas discriminants. Ont été montrés corrélés à la malignité notamment : l'âge, le sexe masculin, la taille du nodule, et de façon controversée le caractère multifocal (27,37-47). Plus généralement, d'autres caractéristiques issues de l'échographie permettent d'affiner la probabilité de malignité notamment en cas de catégorie « Follicular neoplasm (FN) », mais sans toutefois permettre un diagnostic de certitude (48-54).

## Apport de la biologie moléculaire

- **De façon générale**

L'apport de la biologie moléculaire a été étudié notamment dans le cas de résultats de FNA classés dans des catégories indéterminées (atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance [AUS/FLUS], follicular or Hürthle cell neoplasm [FN], or suspicious for malignancy [SUSP]), afin d'optimiser la prise en charge chirurgicale, partant du constat qu'en cas de FNA classée AUS/FLUS ou FN/SFN 70-80% des chirurgies (essentiellement lobectomies) diagnostiques aboutissent à un résultat histologique définitif bénin. La recherche d'un panel de mutations (mutations ponctuelles de BRAF, RAS, réarrangements RET/PTC et PAX8/PPAR $\gamma$ ) permet un gain en sensibilité de 44 à 80%, avec une très bonne spécificité (VPP 100% si BRAF ou RET/PTC positifs, 74-87% si RAS positif donc moins bonne pour les HCC qui sont BRAF négatifs et souvent RET/PTC négatifs) mais il persiste entre 6 et 11% de lésions malignes avec un test négatif (55,56) : 6% environ si AUS/FLUS, 14% si FN/SFN et 28% si SUSP (57). L'utilisation de panels de recherche de mutations plus larges laisse espérer une amélioration de la sensibilité (57).

Des tests analysant l'expression de nombreux gènes, au niveau de l'ARNm (« Multigene expression (mRNA) markers / gene expression microarrays ») donnent par ailleurs des résultats encourageants, avec une meilleure sensibilité mais par contre une spécificité moins bonne. Ils pourraient permettre d'éviter 60 à 90% des lobectomies diagnostiques (56,57).

Une étude de coûts réalisée récemment aux USA, met en évidence le bénéfice médico-économique du screening moléculaire en cas de FNA classée FLUS/AUS ou FN (recherche de mutations ponctuelles BRAF V600E et K601E, NRAS codon 61, HRAS codon 61, et KRAS codon 12 et 13 ; recherche de réarrangements RET/PTC1, RET/PTC3, et PAX8/PPAR $\gamma$ ) : réduction du nombre de lobectomies diagnostiques, augmentation du nombre de thyroïdectomies totales mais diminution du nombre de totalisation de lobectomies avec un bénéfice économique global (58). Ces données confirment les résultats d'une étude précédente (utilisant le test AFFIRMA : évaluant les niveaux d'expression en ARNm de 142 gènes) (59).

- **Concernant les HCC/HCA**

A notre connaissance, il n'y a pas de données dans la littérature démontrant l'apport de la biologie moléculaire pour aider le diagnostic bénin/malin spécifiquement des HCN en FNA (60–62).

## **B. Épidémiologie**

Actuellement, peu de travaux à l'échelle de la population décrivent l'épidémiologie du cancer vésiculaire oncocyttaire. Sa rareté et sa classification par l'OMS comme un variant du cancer folliculaire, font qu'il n'est que peu souvent identifié comme tel dans les bases de données.



## 1. Incidence

La surveillance des cancers en France est coordonnée au niveau épidémiologique par l'InVS (Institut National de Veille Sanitaire), en association avec l'INCa (Institut National du Cancer), le réseau Francim (Association France Cancer Incidence Mortalité, regroupant les registres qualifiés de cancer français), et le Département des Biostatistiques des Hospices civils de Lyon.

Elle repose principalement par l'établissement de registres épidémiologiques de cancers, généraux et spécialisés, ainsi que la surveillance des bases de données médico-administratives (hospitalières et Assurance Maladie). Il existe en 2014 :

- 14 registres généraux couvrant environ 24% de la population dans 19 départements métropolitains (Bas-Rhin, Calvados, Doubs et territoire de Belfort, Gironde, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Loire-Atlantique et Vendée, Manche, Somme, Tarn, ainsi que la zone de proximité de Lille, les 4 départements de Poitou-Charentes et la Haute-Vienne), et 2 d'outre-mer (Guyane et Martinique),
- 9 registres spécialisés d'organes départementaux dont pour le cancer de la thyroïde le réseau Marne-Ardenne (créé en 1975),
- 2 registres nationaux du cancer de l'enfant.

En 2013, plusieurs publications de l'INCa et l'InVS en font une synthèse générale :

- L'incidence du cancer de la thyroïde, tous types pathologiques confondus, et la mortalité spécifique sont regroupés dans le Tableau 1 (63). Les taux d'incidence « standardisés monde » sont des taux standardisés sur la population mondiale (en éliminant l'effet « âge » : taux que l'on observerait dans notre population si elle avait la même structure d'âge que la population mondiale), exprimés pour 100 000 personnes-années,
- La part relative d'incidence et de mortalité spécifique sont isolés dans le Tableau 2 (64,65)

<b>HOMMES</b>					
	Taux d'incidence standardisé monde			Part (% des enregistrements tous cancers)	Rang (enregistrements tous cancers)
	Situation en 2012	Taux moyen annuel d'évolution		2012	2012
		1980-2012	2005-2012		
<b>Incidence</b>	5,5	5,2	5,4	1,2	14 <sup>e</sup>
<b>Mortalité</b>	0,2	-1,9	-2,7	0,2	10 <sup>e</sup>

<b>FEMMES</b>					
	Taux d'incidence standardisé monde			Part (% des enregistrements tous cancers)	Rang (enregistrements tous cancers)
	Situation en 2012	Taux moyen annuel d'évolution		2012	2012
		1980-2012	2005-2012		
<b>Incidence</b>	13,8	5,1	2,7	3,8	5 <sup>e</sup>
<b>Mortalité</b>	0,2	-3,4	-4,2	0,4	ND

Tableau 1. En France, données d'incidence et mortalité du cancer de la thyroïde, par sexe, tous types pathologiques confondus. Source : Inca 2013 (63).

2012	Incidence		Mortalité	
	Part (%)	Rang	Part (%)	Rang
	<b>Hommes</b>	1,2	14 <sup>e</sup>	0,2
<b>Femmes</b>	3,8	5 <sup>e</sup>	0,4	ND

2011	Incidence		Mortalité	
	Part (%)	Rang	Part (%)	Rang
	<b>Hommes</b>	0,8	18 <sup>e</sup>	0,2
<b>Femmes</b>	3,1	7 <sup>e</sup>	0,4	16 <sup>e</sup>

Tableau 2. En France, part dans l'incidence et la mortalité du cancer de la thyroïde par rapport à l'ensemble des cancers.  
Sources : INCa 2012 (64) et 2013 (65).

Plus détaillé en ce qui concerne notre sujet, le rapport de l'InVS « Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine. Bilan sur 25 ans » fait une synthèse de données épidémiologiques notamment : d'origine médico-administrative, provenant d'une étude spécifique d'estimation de l'incidence en Corse, et extraites du registre Marne-Ardenne, couvrant de 1975 à 2009 (66).

Sont répertoriés dans ce rapport des données épidémiologiques concernant les grands types anatomo-pathologiques de cancer thyroïdien (papillaire, vésiculaire, médullaire, anaplasique), sans prendre en compte la nature oncocytaire ou non des cancers. Dans le Tableau 3 sont extraites des données de ce rapport concernant l'incidence en fonction de chaque grand type pathologique.

Les données médico-administratives (nombre de patients opérés, issus du PMSI, et déclarations en ALD « cancer de la thyroïde ») ne comportent pas le type histologique, et n'apportent pas d'élément supplémentaire pour éclairer notre sujet.

HOMMES	Incidence		Taux moyen annuel d'évolution	
	Situation en 2002-2006	1982-2006	2002-2006	
	<b>Papillaire</b>	3	8,7	2,5
<b>Vésiculaire</b>	0,5	2,4	-6,4	
<b>Anaplasique</b>	0,1	-2,1	0,2	
<b>Médullaire</b>	0,3	4,9	0,4	

FEMMES	Incidence		Taux moyen annuel d'évolution	
	Situation en 2002-2006	1982-2006	2002-2006	
	<b>Papillaire</b>	10,6	8,2	1,1
<b>Vésiculaire</b>	1,2	0,7	-1,7	
<b>Anaplasique</b>	0,1	-2,7	1,9	
<b>Médullaire</b>	0,4	2,6	-1,7	

Tableau 3. Données d'incidence (taux standardisés monde) pour les différents types de cancers thyroïdiens à partir de 8 registres de cancer couvrant 9 départements. Source : InVS (66).

Les données d'incidence extraites du registre Marne-Ardennes prennent en compte le type histologique (papillaire, vésiculaire, autre : sans catégoriser les cancers oncocytaires), le TNM, la taille tumorale. Les Figures 2 et 3 en faisant une synthèse 'graphique' en sont extraites.

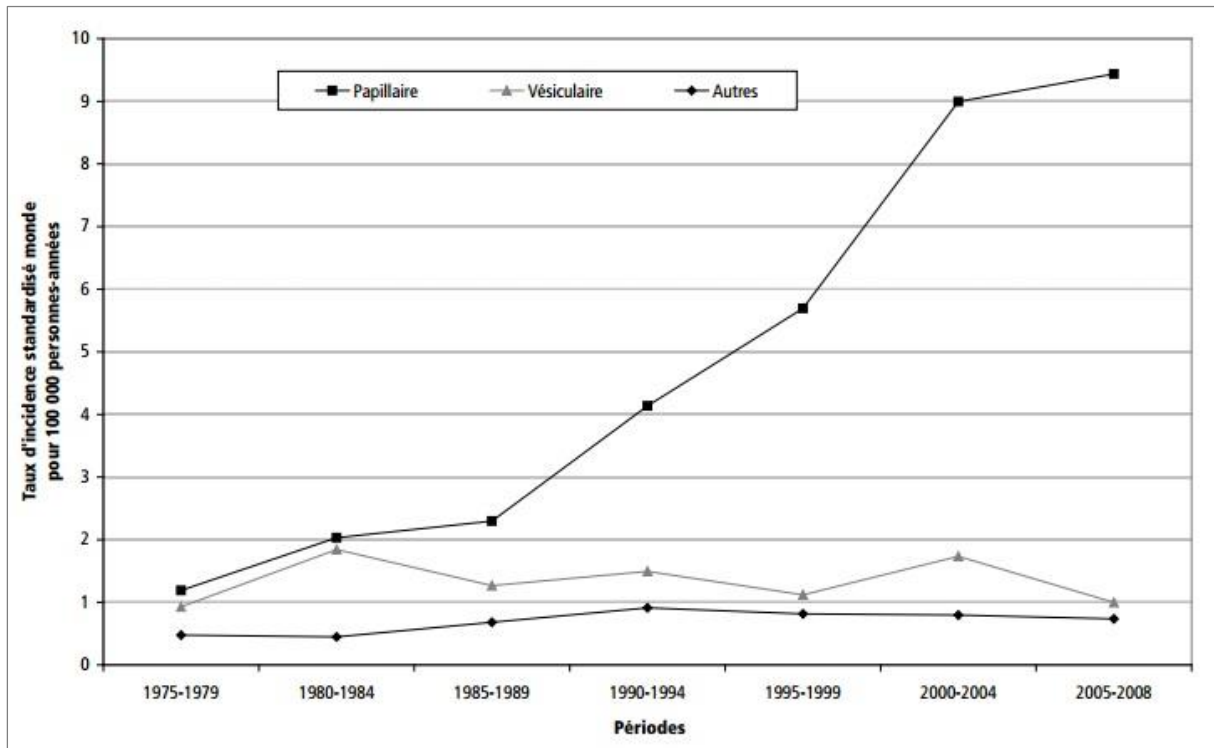


Figure 2. Evolution du taux d'incidence (standard monde) pour 100 000 personnes-années, en fonction du type histologique, tous sexes. Source : données du registre Marne-Ardennes, InVS (66).

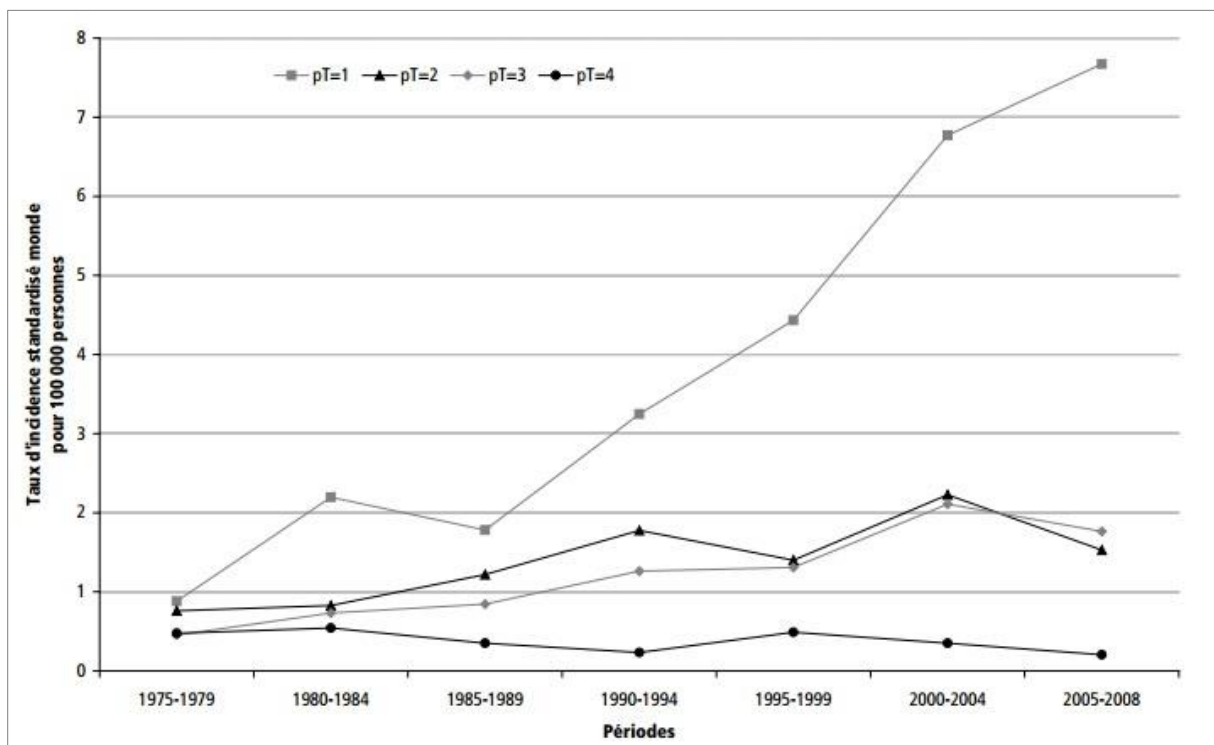


Figure 3. Evolution du taux d'incidence (standard monde) pour 1000 personnes-année, en fonction du stade (tous types histologiques). Source : données du registre Marne-Ardennes, InVS (66).

Concernant le cancer oncocytaire, peu de données d'incidence sont publiées en France. Dans les données de 1998-1999 provenant du registre Rhône-Alpin, le cancer oncocytaire représente 2,2% des cancers thyroïdiens (sur 836 patients) contre 8,13% pour les folliculaires non oncocytaires (67). Dans un spectre temporel plus étendu, la part des HCC dans l'incidence des cancers thyroïdiens se confirme, estimée à 1,9% entre 1998 et 2006 (sur 5367 patients) (68). La répartition des différents types histologiques de cancer thyroïdien est représentée dans la Figure 4 (67).

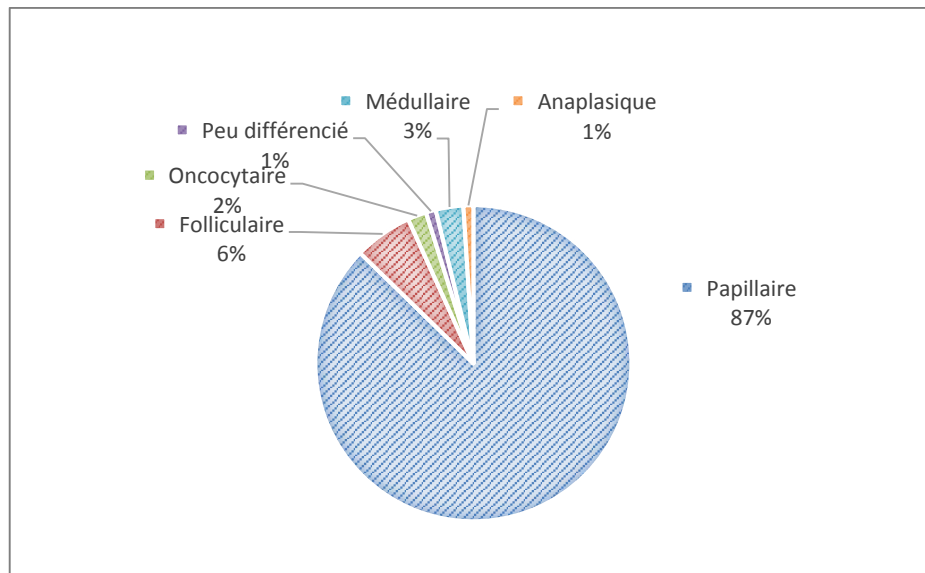


Figure 4. Diagramme. Part dans l'incidence des différents types histologiques de cancer thyroïdien en région Rhône-Alpes (1998-2006) (67)

En Europe, une étude publiée de données du registre de cancer de Parme met en évidence sur des données extraites de 1998 à 2009 (69) :

- Une part des HCC dans l'incidence des cancers thyroïdiens de 2,6% de 1998 à 2003 et de 4,6% de 2004 à 2009,
- Une incidence annuelle standardisée à la population européenne de 0,27 de 1998 à 2003 et de 0,84 de 2004 à 2009 : en augmentation statistique significative. Sur cette même population, l'incidence des cancers de type folliculaire est en augmentation non significative (1,26 contre 0,8).

Outre Atlantique, aux Etats-Unis, nous disposons de publications analysant la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results, programme du National Cancer Institute ; base de données alimentée par 17 registres « populationnels », collectant les données de patients diagnostiqués dans des zones géographiques définies ; elle couvre environ 28% de la population américaine) et la National Cancer Data Base (programme commun de la Commission on Cancer et de l'American Cancer Society ; base de donnée alimenté par les registres d'hôpitaux accrédités ; elle couvre actuellement plus de 75% des cas de cancers). Dans la première publication, sur une population de 59 585 patients atteints de cancer de la thyroïde, la part des HCC dans l'incidence des cancers thyroïdiens est de 5,6% sur une période 2007-2009. Elle a augmenté entre la fin des années 90 et 2009 de 3,8 à 5,7% (70). Dans une seconde publication d'envergure, plus ancienne, sur 53 836 patients, la part des HCC dans l'incidence des cancers thyroïdiens était de 2,7% en 1985-1990 et 3,1% en 1991-1995 (71).

De façon assez similaire au cancer folliculaire de type conventionnel, la présentation clinique du cancer oncocytaire est fréquemment une masse intra-thyroïdienne asymptomatique. Un enrouement, une dysphagie ou dysphonie sont rares au diagnostic, et peuvent survenir chez des patients porteurs de tumeurs invasives.

Le contenu des paragraphes suivants (Age, Sexe ratio, TNM, Données de pronostic) est en quasi-totalité tiré de séries de cas et pour le reste d'analyses de registres américains. Depuis 1980, on dénombre environ 80 séries de cas étudiant de façon rétrospective des patients atteints de cancer oncocytaire de la thyroïde (17–23,27,28,30–32,37–45,70–127), sans qu'il s'agisse d'essais thérapeutiques. Parmi l'ensemble de ces publications, 25 étudient 50 patients ou plus (22,28,30,32,41,42,44,70,71,76,84,88,96,99,103,110,111,117,121–127). Certaines sont très récentes, en dépit du fait que la 1<sup>ère</sup> description du cancer oncocytaire date de 1907. La raison de cette quantité de publications naît de la divergence des résultats concernant les caractéristiques cliniques et le pronostic. L'objectif étant en ligne de fond : faut-il diagnostiquer, traiter, suivre différemment le cancer oncocytaire du cancer folliculaire de type conventionnel.

## 2. Age

Le cancer oncocytaire tend à survenir chez des patients plus âgés que le cancer folliculaire conventionnel. Son pic d'incidence survient environ 10 ans après celui du cancer folliculaire de type conventionnel (10).

L'âge médian au diagnostic des patients dans les différentes séries oscille autour de 57 ans, avec une étendue globale de 9 à 94 ans (sur les données accessibles). Ces données de dispersion sont regroupées dans le Tableau 4.

Article	Har-El 1986 (75)	Ryan 1988 (76)	Janser 1989 (18)	Carcangiu 1991 (27)	Herrera 1992 (22)	Janser 1996 (85)	McDonald 1996 (87)	Chen 1998 (45)	Sanders 1998 (92)	Khafif 1999 (93)	Erickson 2000 (44)	Stojadinovic 2001 (28)	Sugino 2001 (20)	Mai 2002 (97)	Stojadinovic 2002 (96)	Battacharya 2003 (99)	Lopez-Penabad 2003 (42)	Kushchayeva 2004 (101)	Chao 2005 (102)	Ghossein 2006 (32)
Effectif	17	50	6	28	57	19	40	20	44	42	55	56	31	12	56	555	89	33	28	50
Age (ans)																				
Médiane <sup>1</sup>	53 <sup>2</sup>	55 <sup>1</sup>	50 <sup>2</sup>	47 <sup>1</sup>	62 <sup>1</sup>	57 <sup>2</sup>	53 <sup>1</sup>	56 <sup>1</sup>	55 <sup>1</sup>	58 <sup>1</sup>	60 <sup>2</sup>	56 <sup>1</sup>	52 <sup>2</sup>	45 <sup>2</sup>	56 <sup>1</sup>	56 <sup>2</sup>	52 <sup>2</sup>	55 <sup>2</sup>	49 <sup>1</sup>	52 <sup>2</sup>
(à défaut moyenne <sup>2</sup> )																				
Etendue	14-76	29-86						21-83		19-81		9-94			9-94			20-82	20-77	20-94
Article	Ozlem Kucuk 2006 (104)	Paunovic 2006 (41)	Ahmed 2008 (40)	Kushchayeva 2008 (108)	Sippel 2008 (39)	Zhang 2008 (38)	Barnabei 2009 (31)	Mills 2009 (110)	Guerrero 2010 (112)	Pisanu 2010 (37)	Yang 2010 (114)	Kutun 2011 (115)	Goffredo 2013 (70)	Kuo 2013 (124)	Samulski (123)	Sugino 2013 (122)	Petric / Besic 2014 (126)	Chindris 2014 (30)	Kim 2014 (127)	
Effectif	13	88	17	33	10	9	19	62	39	28	6	23	3331	193	119	73	108	173	80	
Age (ans)																				
Médiane <sup>1</sup>	48 <sup>2</sup>	48 <sup>2</sup>	45 <sup>1</sup>	55 <sup>2</sup>	51 <sup>2</sup>	66 <sup>2</sup>	49 <sup>2</sup>	59 <sup>1</sup>	59 <sup>2</sup>	48 <sup>1</sup>	47 <sup>1</sup>	51 <sup>1</sup>	58 <sup>2</sup>	53 <sup>2</sup>	56 <sup>1</sup>	58 <sup>1</sup>	62 <sup>1</sup>	62 <sup>1</sup>	49 <sup>2</sup>	
(à défaut moyenne <sup>2</sup> )																				
Etendue	29-84	13-74	23-79				15-72	20-91		32-79	18-72	24-75				10-84	19-87	18-85		

Tableau 4. Données de répartition en âge de séries de patients atteints de cancer oncocytaire.

Comparativement aux autres cancers thyroïdiens (sur données de publications analysant de façon séparée les caractéristiques démographiques en fonction du type histologique) :

Par rapport aux autres cancers différenciés de la thyroïde (ODTC), l'âge au diagnostic est plus avancé (70) : 57,6 versus 48,9 ans dans cette publication sur 59 585 ODTC et 3111 cancers oncocytaires (Hürthle Cell Cancer : HCC), issue de la base de données américaine SEER.

Par rapport au cancer folliculaire de type conventionnel (Other Follicular Cancer : OFC), on retrouve dans les publications une population plus âgée, souvent avec une différence statistique significative, de 2 à 10 ans de plus (92,103,108,122,124,125,127).

### 3. Sexe ratio

La répartition par genre des populations étudiées oscille autour de 31-32% d'hommes pour 68-69% de femmes (de 12 à 46%). Ces données sont regroupées dans le Tableau 5.

<b>Article</b>		Bondeson 1981 (72)	Har-El 1986 (75)	Ryan 1988 (76)	Sanders 1998 (92)	Khaff 1999 (93)	Erickson 2000 (44)	Stojadinovic 2001 (28)	Dahl 2002 (43)	Stojadinovic 2002 (96)	Bhattacharyya 2003 (99)	Lopez-Penabad 2003 (42)	Haigh 2005 (103)
<b>Effectif</b>		8	17	50	44	42	55	56	49	56	555	89	172
<b>Sexe ratio</b>	% hommes	38%	12%	32%	32%	38%	43%	39%	33%	39%	33%	33%	39%
<b>Article</b>		Ghossein 2006 (32)	Paunovic 2006 (41)	Mills 2009 (110)	Guerrero 2010 (112)	Goffredo 2013 (70)	Kuo 2013 (124)	Nagar 2013 (125)	Samulski 2013 (123)	Sugino 2013 (122)	Petric 2014 (126)	Chindris 2014 (30)	Kim 2014 (127)
<b>Effectif</b>		50	88	62	39	3331	193	1416	119	73	108	173	80
<b>Sexe ratio</b>	% hommes	42%	16%	39%	41%	31%	25%	30%	31%	34%	24%	46%	22%

Tableau 5. Données de répartition par genre des séries de patients atteints de cancer oncocytaire.

Comparativement aux autres cancers thyroïdiens (sur données de publications analysant de façon séparée les caractéristiques démographiques en fonction du type histologique) :

Par rapport aux ODTC, on retrouve une population comportant significativement plus d'hommes (70) : avec dans cette publication du SEER 31,1% contre 23% d'hommes.

Par rapport aux OFC, on retrouve également une population comportant une plus grande proportion d'hommes parfois jusqu'à 10%, non significative statistiquement, exception faite d'une publication (103).

#### 4. TNM

##### a) T

La répartition en taille de la lésion thyroïdienne primitive des populations étudiées oscille autour de 3,6 cm (en moyenne), avec une étendue de 0,4 jusqu'à plus de 18 cm(30,126).

Le taux d'extension extra thyroïdienne sur l'ensemble des populations étudiées est de 15%.

Le taux de caractère angio-invasif est de 48%. La proportion de lésions multifocales est de 19%. Les données disponibles sont regroupées dans le Tableau 6. Nous n'y faisons pas figurer les caractéristiques concernant l'invasion capsulaire de la tumeur : en effet, la description de la capsule lésionnelle est souvent incluse dans une classification IM/LI, dont les critères sont très disparates dans les différentes séries (Cf. ¶ A).

Article	Carcangiu 1991 (27)	Herrera 1992 (22)	Chen 1998 (45)	Evans 1998 (91)	Sanders 1998 (92)	Erickson 2000 (44)	Stojadinovic 2001, 2002 (28,96)	Mai 2002 (97)	Bhattacharyya 2003 (99)	Lopez-Penabad 2003 (42)	Kushchayeva 2004 (101)	Chao 2005 (102)	Haigh 2005 (103)	Freschi 2006 (105)	Ghossein 2006 (32)
<b>Effectif</b>	18	57	20	18	44	55	56	12	555	89	33	28	172	13	50
<b>Taille (cm)</b>															
médiante <sup>1</sup>	[6-10] <sup>1</sup>	4 <sup>2</sup>	4 <sup>2</sup>			4,8 <sup>2</sup>		3 <sup>2</sup>	3,5 <sup>2</sup>	4,3 <sup>2</sup>		3,6 <sup>2</sup>			3,2 <sup>2</sup>
à défaut, moyenne <sup>2</sup>															
<b>Extension extra thyroïdienne</b>	46%		7%	56%			34%			39%			17%	62%	4%
<b>Angio-invasion</b>	60%			28%		84%	77%	83%							64%
<b>Caractère multifocal</b>			15%				9%			33%	6%				

Article	Ozlem Kucuk 2006 (104)	Paunovic 2006 (41)	Ahmed 2008 (40)	Sippel 2008 (39)	Zhang 2008 (38)	Barnabei 2009 (31)	Mills 2009 (110)	Guerrero 2010 (112)	Pisanu 2010 (37)	Kutun 2011 (115)	Goffredo 2013 (70)	Samulski 2013 (123)	Petric 2014 (126)	Chindris 2014 (30)	Kim 2014 (127)
<b>Effectif</b>	13	88	17	10	9	19	62	39	28	23	3331	119	108	173	80
<b>Taille (cm)</b>															
médiante <sup>1</sup>		4,8 <sup>2</sup>	4,4 <sup>2</sup>	5,1 <sup>2</sup>	4,5 <sup>2</sup>	2,6 <sup>2</sup>			2,5 <sup>1</sup>	2,9 <sup>1</sup>	3,6 <sup>2</sup>	3,2 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>	3,5 <sup>1</sup>	3,4 <sup>2</sup>
à défaut, moyenne <sup>2</sup>															
<b>Extension extra thyroïdienne</b>	23%					16%	19%		4%	39%	14%	10%	22%		10%
<b>Angio-invasion</b>								59%	46%	17%		40%			34%
<b>Caractère multifocal</b>		25%	29%			11%	16%	18%	28%	17%					10%

Tableau 6. Caractéristiques de la lésion primitive, dans différentes séries de cas.

Comparativement aux autres cancers thyroïdiens (sur données de publications analysant de façon séparée les caractéristiques tumorales en fonction du type histologique) :

Par rapport aux ODT, les lésions primitives sont en moyenne plus grosses, et le stade plus avancé (70).

Par rapport aux OFC d'une part et aux adénomes oncocytaires d'autre part, la taille lésionnelle du cancer oncocytaire tend à être plus grande (10). Néanmoins, cette caractéristique par rapport aux OFC n'est pas retrouvée de façon constante. Parmi les dernières études : Kim n'a pas montré par rapport à la population d'OFC de différence de taille, de nombre de foyers lésionnels, d'atteinte extra thyroïdienne, mais plus d'angio-invasion (127) ; d'autres études n'ont pas montré de différence de taille (91–93,103,122), d'angio-invasion (tendance même inverse selon Evans) (91,95). Depuis 2000, seul les travaux de Kushchayeva mettent en évidence un stade T plus avancé (108). Concernant le pattern d'agressivité locale (catégorisation IM/LI), la proportion de lésions classées LI n'apparaît pas différente entre HCC et OFC dans 2 séries (45% des HCC versus 36,5% des OFC selon Asari (111) ; 30% des HCC versus 28% des OFC selon Kim (127)) et est même en défaveur des OFC dans la série de Sugino (7,2% HCC LI et 20,3% OFC LI) (122). On rappelle que ces séries n'ont pas les mêmes critères de stadification IM/LI.

### b) N

Le taux de patients porteurs, au diagnostic, de métastase ganglionnaire cervicale est d'environ 6% (8% pour les séries d'origine institutionnelle). Les données disponibles sont regroupées dans le Tableau 7.

Article	Bondeson 1981 (72)	Har-EI 1986 (75)	Carcangiu 1991 (27)	Herrera 1992 (22)	Shaha 1996 (88)	Evans 1998 (91)	Russo 1998 (90)	Sanders 1998 (92)	K'haff 1999 (93)	Goldstein 2000 (95)	Stojadinovic 2001,2002 (28,96)	Mai 2002 (97)	Bhattacharyya 2003 (99)	Lopez-Penabad 2003 (42)	Kushchayeva 2004 (101)	Chao 2005 (102)	Haigh 2005 (103)	Freschi 2006 (105)	Ghossein 2006 (32)
Effectif	8	17	18	57	59	18	11	44	42	25	56	12	555	89	33	28	172	13	50
LNM au diagnostic	13%	12%	17%	7%	9%	17%	0	6%	10%	36%	12%	0	3%	25%	3%	4%	5%	38%	0%

Article	Ozlem Kucuk 2006 (104)	Paunovic 2006 (41)	Ahmed 2008 (40)	Asari 2009 (111)	Kushchayeva 2008 (108)	Barnabei 2009 (31)	Millis 2009 (110)	Guerrero 2010 (112)	Pisanu 2010 (37)	Yang 2010 (114)	Kutun 2011 (115)	Bishop 2012 (118)	Goffredo 2013 (70)	Kuo 2013 (124)	Samulski 2013 (123)	Petric 2014 (126)	Chindris 2014 (30)	Kim 2014 (127)
Effectif	13	88	17	51	33	19	62	39	28	6	23	19	3331	193	119	108	173	80
LNM au diagnostic	23%	5%	18%	2%	3%	5%	18%	8%	11%	17%	4%	5%	5,3%	12%	6%	7%	9%	0

Tableau 7. Proportion d'envahissement ganglionnaire (LNM : lymph node metastasis) au diagnostic dans différentes séries de cas.



Comparativement aux autres cancers thyroïdiens (sur données de publications analysant de façon séparée les caractéristiques tumorales en fonction du type histologique) :

Par rapport aux ODTC, et notamment aux cancers papillaires qui en représentent la majorité, les HCC ont une plus faible proportion d'invasion ganglionnaire (5,3% contre 15,8% selon Goffredo sur 3311 HCC et 59 585 ODTC) (70,105).

Par rapport aux OFC : jusqu'aux années 2000, les données de la littérature mettaient en évidence tantôt une plus grande proportion de métastases ganglionnaires (128), mais ces séries comportaient peu de patients. Ainsi selon l'OMS en 2004 : « contrairement au cancer folliculaire conventionnel qui se présente typiquement comme une lésion uni focale avec envahissement ganglionnaire dans moins de 5% des cas, le cancer oncocytaire est associé à un envahissement ganglionnaire dans environ 30% des cas » (10). Depuis, la quasi-totalité des publications - comportant un nombre plus important de patients - ne mettent pas en évidence de différence statistique significative dans la proportion d'invasion ganglionnaire régionale des HCC versus OFC. Dans le Tableau 9 sont regroupées les données d'invasion ganglionnaire HCC versus OFC des séries recueillies.

### c) M

Le taux de patients porteurs de métastase à distance au diagnostic dans les différentes séries est regroupé dans le Tableau 8. Il est proche de 10% dans les séries institutionnelles (sans prendre compte les 3 études utilisant le SEER et la publication de Kuo traitant des MI) et de 6,5% en moyenne sur l'ensemble des données (en prenant en compte l'étude de Goffredo comportant 3288 patients stagés). Selon l'OMS : « occasionnellement, des patients peuvent se présenter avec des métastases à distance, intéressant le poumon et l'os » (10).

Article	Bondeson 1981 (72)	Har-El 1986 (75)	Arganini 1986 (17)	Carcangiu 1991 (27)	Herrera 1992 (22)	Janser 1996 (85)	Shaha 1996 (88)	Chen 1998 (45)	Russo 1998 (90)	Sanders 1998 (92)	Besic 1999 (94)	Khafif 1999 (93)	Erickson 2000 (44)	Stojadinovic 2001,2002 (28,96)	Sugino 2001 (20)	Lopez-Penabad 2003 (42)	Kushchayeva 2004,2008 (101,108)	Chao 2005 (102)	Haigh 2005 (103)
Effectif	8	17	7	18	57	19	59	20	11	44	34	42	55	56	31	89	33	28	172
Taux (%)	0	12	14	28	9	25	12	0	0	6	6	5	20	9	3	18	6	7	15

Article	Freschi 2006 (105)	Ozlem Kucuk 2006 (104)	Paunovic 2006 (41)	Ahmed 2008 (40)	Asari 2009 (111)	Zhang 2008 (38)	Barnabei 2009 (31)	Mills 2009(110)	Pisanu 2010 (37)	Kutun 2011 (115)	Goffredo 2013 (70)	Goffredo 2013 (121)	Kuo 2013 (124)	Nagar 2013 (125)	Sugino 2013 (122)	Petric 2014 (126)	Chindris 2014 (30)	Kim 2014 (127)
Effectif	13	13	88	17	51	9	19	62	28	23	3288	3080	193	1416	73	108	173	80
Taux (%)	39	8	0	18	16	0	0	15	0	0	4,7	3	2	4,7	4	11	11	3

Tableau 8. Taux de métastase au diagnostic dans différentes séries de patients.

Comparativement aux autres cancers thyroïdiens (sur données de publications analysant de façon séparée les caractéristiques tumorales en fonction du type histologique) :

Par rapport aux ODTC, notamment les cancers papillaires, la proportion de patients métastatique est supérieure (70,105,121) (4,7% des HCC contre 3,6% ODTC selon Goffredo (70)).

Par rapport aux OFC, les premières séries, non comparées, donnaient des résultats disparates, certains auteurs concluant que les HCC donnaient tantôt plus, tantôt moins de métastases. Les dernières études depuis 1996 seraient en faveur de l'absence de différence dans la proportion de patients métastatiques. Leurs résultats sont synthétisés dans le Tableau 9.

Article	Comparé	Effectifs		Métastatiques à distance			Métastatiques ganglionnaires régionaux		
		HCC	OFC	Comparaison HCC/OFC :		HCC	OFC	Comparaison HCC/OFC :	
		n	n	résultat *	%	%	résultat *	%	%
Shaha 1996 (88)	OFC	59	169	=	12	11	ND	9	21
Sanders 1998 (92)	OFC	44	196	=	6	9	=	6	15
Besic 1999 (94)	OFC	34	82	-	6	28	ND	ND	ND
Haigh 2005 (103)	OFC	172	673	=	15	10	=	5	3
Asari 2009 (111)	OFC	51	156	=	16	19	=	2	10
Kushchayeva 2008 (108)	OFC	33	85	=	7	8	=	3	4
Goffredo 2013 (121)	OFC	3080	7193	-	3	8	ND	ND	ND
Kuo 2013 (124) <sup>1</sup>	OFC	193	371	-	2	5	=	12	8
Nagar 2013 (125)	OFC	1416	4973	ND	4,7	7	ND	ND	ND
Sugino 2013 (125)	OFC	73	485	-	4	13	ND	ND	ND
Kim 2014 (127)	OFC	80	483	=	3	8	=	0	3

Article	Comparé	Effectifs		Métastatiques à distance			Métastatiques ganglionnaires régionaux		
		HCC	ODTC	Comparaison HCC/ODTC :		HCC	ODTC	Comparaison HCC/ODTC :	
		n	n	résultat *	%	%	résultat *	%	%
Goffredo 2013 (70)	ODTC	3311	59585	+	4,7	3,6	-	5,3	15,8
Freschi 2006 (105)	ODTC	13	315	+	38	6	ND	38	60

\* : Statistiquement significatif. <sup>1</sup> : Population de micro carcinomes.

Tableau 9. Proportion de patients métastatiques ganglionnaires et à distance : séries de cas comparant HCC et OFC ou HCC et ODTC.

#### d) Stades TNM/AJCC/SEER

Les données comparant la distribution des patients en stade TNM ou AJCC des HCC et OFC/ODTC sont peu nombreuses dans la littérature :

- Stade TNM (voir en Annexe C) :
  - o Un stade au diagnostic plus élevé des HCC versus OFC, comportant plus grande proportion de patients T4 dans la série de Kushchayeva *et al* (26,7 versus 9%) (108),

- Stade pronostique AJCC/UICC (voir en Annexe C) :
  - o Un stade AJCC au diagnostic ayant tendance à être plus élevé pour les HCC versus ODTc et OFC (pas d'analyse statistique concernant cette différence) dans la série de Hundahl *et al* (Tableau ci-dessous) (71),

Type pathologique	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	ND
<b>Papillaire (37794 pts)</b>	56,9%	14,4%	10,3%	2,1%	16,4%
<b>Folliculaire (5271 pts)</b>	41,2%	26,7%	6,9%	7,2%	17,9%
<b>Oncocyttaire (1310 pts)</b>	20,8%	35,1%	9,3%	5,7%	29%

- Stade SEER (local, régional, distant) :
  - o Un stade SEER plus élevé pour les HCC versus ODTc selon Goffredo (Tableau ci-dessous) (70),

Type pathologique	Population		Stade SEER (%)			
	n		Localisé	Régional	Distant	ND
<b>Oncocyttaire</b>	3288		51,4	40,3	4,7	2,8
<b>ODTC</b>	59578		64,3	29,9	3,6	2,2

- o Un stade SEER différent pour les HCC versus OFC selon Nagar (plus de stade régional mais moins de stade distant ; Tableau ci-dessous) (125).

Type pathologique	Population		Stade SEER (%)		
	n		Localisé	Régional	Distant
<b>Oncocyttaire</b>	1364		53,2	42	4,8
<b>OFC</b>	4830		56,4	36,5	7,1

### e) Distribution des métastases à distance

Les données de distribution des métastases à distance sont peu nombreuses dans la littérature, et sont issues de séries de cas à petits effectifs, les registres de cancer américains comme le SEER ne disposant pas de données de localisation sur les métastases.

Dans le Tableau 10 sont regroupées les données recueillies concernant les sites de distribution des métastases à distances dans le cancer oncocyttaire. Ces dernières sont synthétisées dans la Figure 5.

Séries		Sites métastatiques (%)										
Référence	Effectif (n)	Poumon	Os	Foie	Médiastin	SNC*	Colon / Intestin	Rein	Cutané	Surrénale	Plusieurs organes	Plusieurs métastases
Carcangiu 1991 (27)	15	53	27	7	13	27	7			7	20	
Evans 1998 (91)	10	80	70	20				10			ND	
Stojadinovic 2001,2002(28,96)	20	90	35	15			5				ND	
Lopez 2003 (42)	22	33	41	9	23	5			9		ND	
Ghossein 2006 (32)	7	71	29	14	29						ND	
Kushkayeva 2008 (108)	12	67	17			17					ND	67
Mills 2009 (110)	9										33	
Samulski 2013 (123)	12	100	17	8			8				ND	
Petric 2014 (126)	12	67	25					8			0	
<b>Total</b>	<b>119</b>	<b>62,2</b>	<b>30,3</b>	<b>8,4</b>	<b>7,6</b>	<b>5,9</b>	<b>2,5</b>	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>	<b>0,8</b>		

Tableau 10. Répartition des métastases à distance par organe dans des séries de cas. Pourcentages totaux estimés pour l'ensemble des 119 cas. \*SNC : système nerveux central

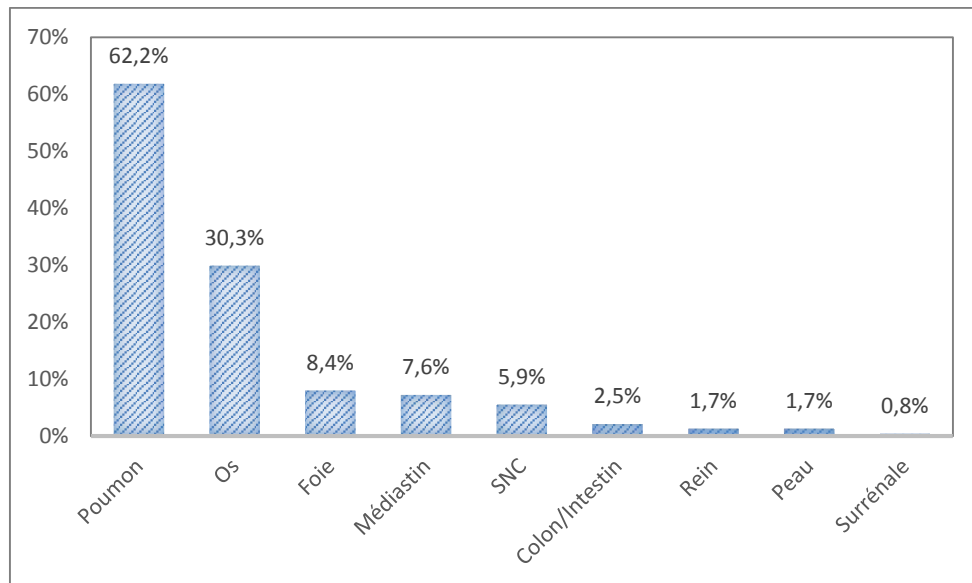


Figure 5. Distribution des sites de métastase à distance du cancer oncocytaire, sur 119 patients de la littérature.

#### Comparativement aux autres cancers thyroïdiens :

Par rapport aux OFC : ces derniers ont une distribution des sites de métastases plus équilibrée entre os et poumon, comme le souligne Kushchayeva (108), et semblent moins disséminer au médiastin, et à des localisations inhabituelles (Cf. Figure 6).

Par rapport aux PTC : ces derniers donnent volontiers plus de métastases pulmonaires, moins de métastases osseuses, semblent disséminer avec une proportion semblable au médiastin, mais comptent moins d'autres localisations inhabituelles (Cf. Figure 6).

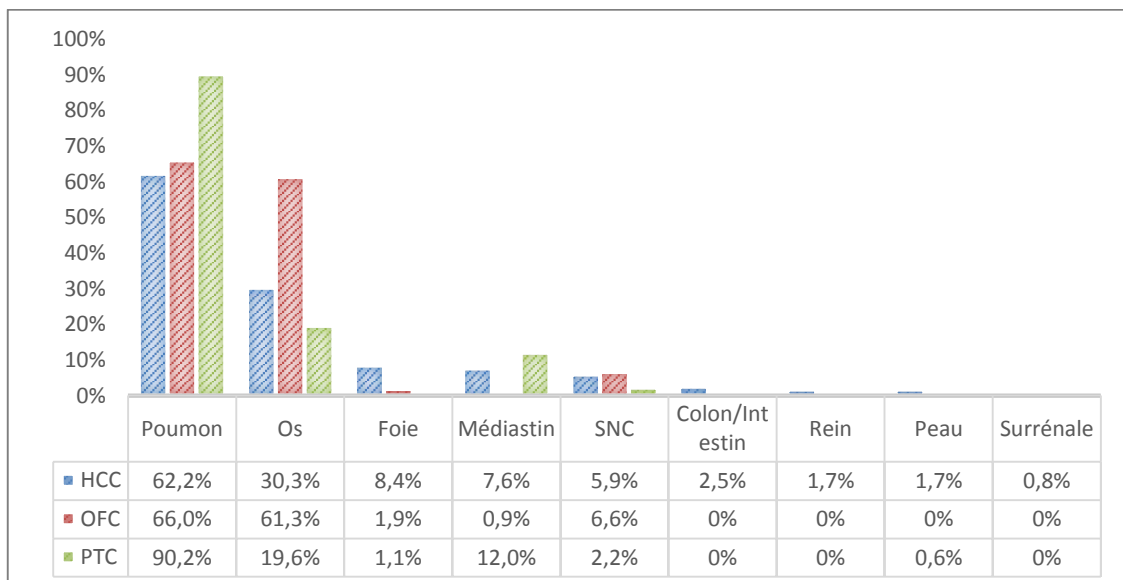


Figure 6. Distribution des sites de métastase à distance chez les patients métastatiques : HCC (revue de la littérature (119 patients)), OFC (106 patients (129)), PTC (184 patients (130–132)).

### **f) Métastases à distance de localisation inhabituelle**

Il semble que des localisations secondaires inhabituelles sont retrouvées plus fréquemment dans les cancers oncocytaires. Nous avons extraits dans la littérature des publications de cas de localisations secondaires atypiques :

- Encéphaliques,
  - o Cérébrales (27,42,108,110,133,134),
  - o Méningée (135),
  - o Pituitaires (108,136,137),
  - o Du plexus choroïde (138),
- De la région orbitaire,
  - o Au sein de la graisse orbitaire (139),
  - o Orbitaires (140) dont Uvée (141),
- Cervico-Thoraciques,
  - o Médiastinales,
    - Trachéale (142),
    - Endo-bronchiques (143–145),
    - Ganglionnaires médiastinales : notamment sous-carinaire (146),
    - Cardiaques (147,148),
    - Œsophagienne (149),
  - o Pleurale (150,151),
  - o Mammaires (108,152),
  - o Axillaires (ganglions) (152,153),
- Abdominales,
  - o Rénales (91,126,154–156),
  - o Hépatiques (27,32,42,72,91,93,96,115,123,156–160),
  - o Péritonéales (161,162),
  - o Coliques (96,123,163,164), Grêlique (27),
  - o Surréaliennes (27,30,162,163,165),
  - o Utérine (132),
- Cutanées (42,166,167).

Nous avons retrouvé dans la littérature 2 articles traitant des métastases de localisations atypiques dans le cancer différencié de la thyroïde :

- Madani *et al* (168) ont réalisé une méta-analyse des publications incluant des cas de métastases à distance non osseuses et non pulmonaires.
  - o Leur recueil de données comporte 239 publications incluant 445 patients classés par type histologique dont 255 PTC (57%), 172 OFC (39%) et 18 HCC (4%),
  - o Sont exclues de leur analyse les publications comportant des patients n'ayant des métastases qu'osseuses ou pulmonaires. Il n'est pas précisé si certaines publications incluses ne séparent pas dans leurs données HCC et OFC, ce qui est malheureusement souvent le cas,
  - o Ainsi la fréquence absolue des différentes localisations, par histologie, n'est pas disponible. Y est analysée par localisation : la fréquence relative des différents types histologiques dans les données recueillies,

- Sur l'ensemble des DTC, les localisations atypiques sont du plus fréquent au moins fréquent :

- SNC (cérébrale, cérébelleuse, et pituitaire notamment),
- Cutanées,
- Hépatiques,
- Rénales,
- Des tissus mous (muscle, tissu sous-cutané),
- Surréaliennes,
- Orbitaires,
- Pancréatiques,
- Spinales,
- Endo-bronchiques,
- Mammaires,
- Méningées,
- Du tube digestif,
- Ovariennes,
- Vasculaires,
- Thymiques,
- Parotidiennes,
- Submandibulaires,
- Pleurales,
- Spléniques.

- Les HCC semblent :

- Surreprésentés dans la population des localisations :
  - Surréaliennes,
  - Endo-bronchiques,
  - Mammaires,
  - Du tube digestif,
  - Pleurales.
- Normo-représentés dans la population des localisations :
  - Du SNC,
  - Cutanées,
  - Hépatiques.
- Sous-représentés dans les autres localisations (orbitaires, pancréatiques, spinales, méningées, ovariennes...).

Toutefois le faible nombre de patients inclus notamment du type HCC au regard de la rareté des localisations impose la prudence quant aux conclusions à tirer de ces résultats.

- Song *et al* (169) ont réalisé une revue illustrée de localisations secondaires atypiques de DTC.

## 5. Données de pronostic : survie, récurrence

### a) Récidive, DFS

Les données de récurrence ont été extraites des séries de cas et sont présentées dans le Tableau 11. Quand disponibles, sont renseignées le pourcentage de récurrence pendant la durée de suivi, le pourcentage de métastase ganglionnaire (LNM) ou à distance (DM) cumulé sur l'ensemble du suivi, ainsi que la DFS (disease free survival) principalement estimée à 10 ans.

Le taux de récurrence est en moyenne de 20 à 30% sur l'ensemble des séries, avec un suivi de 4 à plus de 12 ans (médiann ou moyen selon disponibilité). Le taux cumulé de métastase ganglionnaire y est de 15% en moyenne et le taux cumulé de métastase à distance y est de 20% en moyenne. Le taux de DFS à 10 ans, peu disponible dans les publications, varie de 40,5 à 98%.

Article	Patients (n)	Suivi (années)	Age (ans)	Récurrences %	LNM* % cumulé	DM** % cumulé	DFS %
Har-El 1986 (75)	17	7,9 <sup>2</sup>	52,6 <sup>2</sup>		17,6	41	
Ruegemer 1988 (77)	29	ND	ND			34	
Ryan 1988 (76)	50	12,8 <sup>2</sup>	55 <sup>1</sup>	34			
Carcangiu 1991 (27)	28	9 <sup>1</sup>	47 <sup>1</sup>		25	54	
Herrera 1992 (22)	57	ND	62 <sup>1</sup>				72 <sup>4</sup>
McDonald 1996 (87)	40	9 <sup>1</sup>	53 <sup>1</sup>	22		12,5	
Shaha 1996 (88)	59	ND	ND	38	21	33	
Chen 1998 (45)	20	4,16 <sup>2</sup>	56 <sup>1</sup>	10		5	
Evans 1998 (91)	18	> 9	ND		22	56	
Sanders 1998 (92)	44	12 <sup>1,3</sup>	55 <sup>1</sup>	31			
Khafif 1999 (93)	42	7 <sup>2</sup>	57,9 <sup>1</sup>		9,5	9,5	
Erickson 2000 (44)	55	10,1 <sup>2</sup>	60 <sup>2</sup>			34,5	
Stojadinovic 2001, 2002 (28,96)	56	8 <sup>1</sup>	56 <sup>1</sup>	43		37,5	76 <sup>4</sup>
Kushchayeva 2004, 2008 (101,108)	33	5,5 <sup>2</sup>	55,2 <sup>2</sup>	24	12	27	40,5 <sup>4</sup>
Chao 2005 (45)	28	5,9 <sup>2</sup>	51,2 <sup>2</sup>	10,7	3,6	10,7	
Paunovic 2006 (41)	88	6,5 <sup>1,3</sup>	47,9 <sup>2</sup>	5,3			
Ahmed 2008 (40)	17	5,3 <sup>2</sup>	44,6 <sup>2</sup>	17,6		17,6	
Asari 2009 (111)	51	9,7 <sup>2,3</sup>	ND	16			
Barnabei 2009 (31)	19	5,16 <sup>2,3</sup>	49,3 <sup>2</sup>	5,3	0	5,3	
Mills 2009 (110)	62	4,83 <sup>1</sup>	59 <sup>1</sup>			27,5	43 <sup>4</sup> 17 <sup>6</sup>
Pisanu 2010 (37)	28	5,51 <sup>2,3</sup>	49,6 <sup>2</sup>	10,7		3,6	89 <sup>5</sup>
Kutun 2011 (115)	23	4,1 <sup>1</sup>	51 <sup>1</sup>	30	8,7	26	
Kollecker 2012 (117)	87	ND	ND	21	12,6	3,4	
Samulski 2013 (123)	119	6,03 <sup>1</sup>	55 <sup>2</sup>		16,8	16	
Sugino 2013 (122)	73	4,83 <sup>2,3</sup>	58 <sup>1</sup>			5,5	
Petric 2014 (126)	108	9,75 <sup>2</sup>	62 <sup>1</sup>	24		24	78 <sup>5</sup> 68 <sup>4</sup> 65 <sup>6</sup>
Kim 2014 (127)	80	6 <sup>1</sup>	49 <sup>2</sup>				97 <sup>4</sup>

1 : médian. 2 : moyen. 3 : données recueillies sur une cohorte plus large,  
4 : 10-ans DFS. 5 : 5-ans DFS. 6 : 20-ans DFS. \* : Lymph node metastasis. \*\*: Distant metastasis.

Tableau 11. Données de séries de cas relatifs au risque de récurrence dans les HCC.

Le délai avant récurrence est variable, autour de 4 ans mais s'étend jusqu'à plus de 20 ans (27,87,110).

## Par rapport aux OFC

Selon l'OMS : « comparativement au type conventionnel, le cancer oncocytaire a une plus grande propension à récidiver dans les tissus cervicaux et à entraîner le décès par invasion locale » (10).

La différence de taux de récurrence entre OFC et HCC apparaît variable d'une série à l'autre, et atteint rarement la significativité statistique (voir Tableau 12). En revanche plusieurs séries mettent en évidence un taux de récurrence locale plus important pour les HCC (91,93,108), ainsi qu'un taux de récurrence ganglionnaire plus important pour les HCC (91,108,122), ce qui n'est néanmoins pas confirmé dans une autre série comparative rétrospective (88). Par ailleurs, ces données concernent des séries avec un nombre limité de patients (entre 18 et 73 HCC).

Article	Effectif		Suivi (HCC, an)	Récurrences			LNM : taux cumulé %		DM : taux cumulé %	
	HCC	OFC		HCC %	OFC %	HCC/OFC	HCC	OFC	HCC	OFC
<b>Ruegger 1988 (77)</b>	29	100	ND			ND			34	19
<b>Shaha 1996 (88)</b>	59	169	ND	38	30	ND	21	30	33	22
<b>Evans 1998 (91)</b>	18	33	> 9			=	22	3	56	64
<b>Sanders 1998 (92)</b>	44	196	12 <sup>1,3</sup>	14	23	=				
<b>Khafif 1999 (93)</b>	42	153	7 <sup>2</sup>			ND	9,5	13,4	9,5	15,7
<b>Ito 2007, 2013 (107,120)</b>	12	67	9,7 <sup>2,3</sup>			=				
<b>Kushchayeva 2008 (108)</b>	33	85	5,5 <sup>2</sup>	24,3	8,2	+	13,3	2,7	27,2	12,2
<b>Asari 2009 (111)</b>	51	156	9,7 <sup>2,3</sup>	15,6	9,6	=				
<b>Sugino 2013 (122)</b>	73	485	4,83 <sup>2,3</sup>			-			5,5	21,9
<b>Kim 2014 (127)</b>	80	483	6 <sup>1</sup>			=				

1 : médian. 2 : moyen. 3 : données recueillies sur une cohorte plus large. LNM : lymph node metastasis. DM : distant metastasis

Tableau 12. Données de récurrence, extraites de séries de cas comparant HCC et OFC.

### **b) Survie**

La survie spécifique des patients atteints de cancer oncocytaire de la thyroïde a été extraite des séries de cas -quand disponible en valeur chiffrée- ou estimée à partir des courbes de Kaplan-Meier. Les valeurs extraites sont synthétisées dans le Tableau 13.

- Dans les publications comportant plus de 50 patients analysés, les valeurs de DSS (disease specific survival) sont à 5 ans de 80 à 96%, oscillant autour de 90% pour les publications comportant plus de 100 patients,
- A 10 ans, dans 2 les publications récentes comportant plus de 100 patients, la DSS est estimée à 88 et 91% (Cf. Tableau 13),
- Les données à 15 et 20 ans sont limitées,
- Les taux de décès spécifique sont très disparates selon les séries. Ils sont estimés de 2,2% à plus de 39% selon les séries.



Série		Suivi		Métastase distante	Survie ** selon Kaplan--Meier (%)				Décès (%)
Référence	Effectif	Position*	Etendue (an)	Taux cumulé (%)	5 ans	10 ans	15 ans	20 ans	spécifique
Har-El 1986 (75)	17	7,9 <sup>2</sup>	1,3 - 20	41	ND	63,7 <sup>4</sup>	25 <sup>4</sup>	ND	35,3
Ryan 1988 (76)	50	12,8 <sup>2</sup>	0,1 - 37	ND	92 <sup>4</sup>	72 <sup>4</sup>	ND	57 <sup>4</sup>	22
Carcangiu 1991 (27)	28	9 <sup>1</sup>	5 - 20	53	ND	37 <sup>4</sup>	25 <sup>4</sup>	25 <sup>4</sup>	54
Herrera 1992 (22)	57	ND	ND	ND	ND	82 <sup>4</sup>	ND	ND	ND
Shaha 1996 (88)	59	ND	ND	33	81 <sup>5</sup>	ND	ND	65 <sup>5</sup>	ND
Hundahl 1998 (71)	1585	ND	ND	ND	ND	76 <sup>5</sup>	ND	ND	ND
Sanders 1998 (92)	44	12 <sup>1,3</sup>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	15,9
Khafif 1999 (93) <sup>6</sup>	42	72	1 - 32 <sup>3</sup>	9,5	90,5 <sup>5</sup>	ND	ND	ND	9,5
Stojadinovic 2001, 2002 (28,96)	56	8 <sup>1</sup>	ND	36	ND	73 <sup>4</sup>	ND	ND	32,1
Bhattacharyya 2003 (99)	555	4,1 <sup>2</sup>	ND	0 <sup>***</sup>	85,1 <sup>5</sup>	71,1 <sup>5</sup>	ND	ND	ND
Lopez-Penabad 2003 (42)	89	8,1 <sup>1</sup>	ND	ND	80 <sup>4</sup>	65 <sup>4</sup>	60 <sup>4</sup>	60 <sup>4</sup>	39,2
Kushchayeva 2004, 2008 (101,108)	33	5,5 <sup>2</sup>	1 - 16	27	74 <sup>4</sup>	49 <sup>4</sup>	ND	ND	24,2
Passler 2004 (100)	39	8,2 <sup>1,3</sup>	ND	ND	ND	54 <sup>4</sup>	ND	ND	ND
Haigh 2005 (103)	172	9,4 <sup>1,3</sup>	0,1 - 12 <sup>3</sup>	ND	ND	73 <sup>5</sup>	ND	ND	ND
Paunovic 2006 (41)	88	6,5 <sup>1,3</sup>	1 - 18 <sup>3</sup>	ND	ND	ND	ND	ND	2,2
Mills 2009 (110)	62	4,8 <sup>1</sup>	0,2 - 52,4	27,5	ND	64 <sup>5</sup>	ND	37 <sup>5</sup>	27,4
Pisanu 2010 (37)	28	5,51 <sup>2,3</sup>	1,3 - 11,8	3,6	96 <sup>4</sup>	ND	ND	ND	3,5
Kutun 2011 (115)	23	4,1 <sup>1</sup>	0,8 - 20,3	26	ND	ND	ND	ND	8,7
Goffredo 2013 (70)	3331	ND	ND	ND	95 <sup>4</sup>	92 <sup>4</sup>	87 <sup>4</sup>	87 <sup>4</sup>	5,9
Nagar 2013 (125)	1416	ND	ND	ND	86,8 <sup>5</sup>	77,1 <sup>5</sup>	ND	ND	ND
Sugino 2013 (122)	73	4,8 <sup>2,3</sup>	ND	5,5	ND	93,1 <sup>3,4</sup>	92 <sup>3,4</sup>	83,5 <sup>3,4</sup>	5,5
Petric 2014 (126)	108	8,75 <sup>1</sup>	0,1 - 28,1	32,8	96 <sup>4</sup>	88 <sup>4</sup>	ND	67 <sup>4</sup>	18,5
Chindris 2014 (30)	173	5,82 <sup>1</sup>	0,01 - 33,3	ND	85 <sup>5</sup>	ND	ND	ND	ND

\* : médian<sup>1</sup>, moyen<sup>2</sup>. <sup>3</sup> : estimée sur cohorte plus large. \*\* : spécifique<sup>4</sup>, globale<sup>5</sup>. \*\*\* : définition. ND : non déterminé. <sup>6</sup> : méthode actuarielle

Tableau 13. Données de survie des patients atteints de cancer oncocytaire de la thyroïde, tout stade confondu.

### Comparativement aux autres cancers thyroïdiens :

Par rapport aux OFC,

- Dans certaines publications jusqu'en 1996, était mis en évidence une survie moins bonne des HCC par rapport aux OFC (83,84,88,170,171). Parmi ces publications, une analyse statistique multifactorielle a été seulement utilisée et/ou possible dans celle de Shaha (84,88),
- Depuis lors, aucune publication mettant en jeu soit une analyse statistique multifactorielle, soit une comparaison stratifiée (stade), ou encore une analyse en sous-groupe (âge, AMES) n'a mis en évidence de différence statistique en termes de survie,
- Sur les échantillons étudiés, dans leur globalité (tous stades et âges confondus), la différence en terme de survie est probablement expliquée par le fait que la population de cancers oncocytaires est plus âgée, comporte à la marge plus d'hommes et des lésions plus volumineuses. Ces éléments sont des facteurs pronostiques majeurs du DTC, démontrés également pour l'HCC (Voir ci-dessous le ¶ *Facteurs pronostiques*),
- L'ensemble des données recueillies est synthétisé dans le Tableau 14. Les valeurs de survie - spécifique si disponible, à défaut globale- ont été soit recueillies chiffrées, soit estimées à partir de courbes de Kaplan-Meier. En l'absence de donnée de survie disponible pour chaque population (HCC, OFC ou ODT), figure « ND » pour non déterminé. Est symbolisée par « - »

une moins bonne survie des HCC. Les résultats d'analyse unifactorielle et multifactorielle (quand disponible) ont été détaillés si différents dans la même série publiée.

Par rapport aux ODTC, représentant principalement les PTC, la survie des HCC est reconnue sans controverse moins bonne, d'environ une dizaine de pourcents à 20 ans.

Séries		Effectif		Survie									Critère étudié
Référence	Comparé	HCC n	OFC n	Comparaison HCC/OFC		HCC (%)			OFC (%)				
				Analyse statistique	Résultat *	5 ans	10 ans	20 ans	5 ans	10 ans	20 ans		
Shaha 1995 (84)	FTC	59	228	Multifactorielle	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	OS	
Shaha 1996 (88)	FTC	59	169	Multifactorielle	-	87		81	81		65	OS	
Evans 1998 (91)	FTC	18	33	Unifactorielle (W)	=	67	39	39	85	55	36	OS	
Hundahl 1998 (71)	FTC	1310	5271	Non	ND	<sup>1</sup> 91	76		91	85		OS	
Sanders 1998 (92)	FTC	44	196	Unifactorielle (LR)	=			35/95 <sup>3</sup>			37/97 <sup>3</sup>	ND	
Besic 1999 (94)	FTC	34	82	Multifactorielle (Cox)	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	OS	
Khafif 1999 (99)	FTC	42	153	Unifactorielle (Chi <sup>2</sup> )	=	90,5			84,3			OS	
Bhattacharyya 2003 (99)	FTC	411	411	Unifactorielle (LR)	=	<sup>4</sup> 85,1	71,1		89,2	56,7		OS	
Passler 2004 (100)	FTC	39	129	Unifactorielle (LR)	-		54			75		DSS	
				Multifactorielle (Cox)	=								
Haigh 2005 (103)	FTC	172	673	Unifactorielle (LR)	-		73			83		OS	
				Multifactorielle (Cox)	=								
Ito 2007 (107)	FTC	56	385	Multifactorielle (Cox)	=	ND	ND	ND	ND	ND	ND	DSS	
Asari 2009 (111)	FTC	51	156	Unifactorielle (LR)	=	ND	ND	ND	ND	ND	ND	DSS	
Kushchayeva 2008 (108)	FTC	33	85	Unifactorielle (Chi <sup>2</sup> )	=	73,8	49		88	80		DSS	
Ito 2013 (120)	FTC	12	67	Multifactorielle (Cox)	=	ND	ND	ND	ND	ND	ND	DSS	
Kuo 2013 <sup>5</sup> (124)	FTC	193	371	Unifactorielle (LR)	=	97	96	92	98	94	94	DSS	
Nagar 2013 (125)	FTC	1416	4973	Unifactorielle (LR)	=	91,3	80,9		89,1	83,9		OS	
Sugino 2013 (122)	FTC	73	485	Unifactorielle (LR)	=	ND	ND	ND	ND	ND	ND	DSS	
Goffredo 2013 <sup>6</sup> (121)	FTC	95	522	Multifactorielle (Cox)	=	ND	ND	ND	ND	ND	ND	DSS	

Séries		Effectif		Survie									Critère étudié
Référence	Comparé	HCC n	OFC n	Comparaison HCC/OFC		HCC (%)			OFC (%)				
				Analyse statistique	Résultat *	5 ans	10 ans	20 ans	5 ans	10 ans	20 ans		
Freschi 2006 (105)	ODTC	13	315	Unifactorielle (LR)	-	68	68		98	93		OS	
Goffredo 2013 (70)	ODTC	3311	59585	Unifactorielle (LR)	-	95	92	87	98	96	94	DSS	
Goffredo 2013 <sup>6</sup> (121)	ODTC	95	673	Multifactorielle (Cox)	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	DSS	

\* : Statistiquement significatif. <sup>1</sup> : Stratifié selon le stade. <sup>2</sup> : Analyse de par sous-groupe de risque AMES (haut/bas<sup>3</sup>)  
<sup>4</sup> : Populations appariées avec les mêmes caractéristiques. <sup>5</sup> : population de micro carcinomes. <sup>6</sup> : populations de patients métastatiques  
 LR : Test de Log Rank. Cox : Modèle de Cox. W : Test de Wilcoxon. Chi<sup>2</sup> : Test du chi-deux. ND : Non déterminé.

Tableau 14. Etudes comparant la survie des HCC et des OFC/ODTC.

### c) Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques ont été déterminés dans des séries rétrospectives en analysant les facteurs associés à la survenue de différents évènements :

- Métastase ganglionnaire (112),
- Métastase à distance (27,44),
- Récidive (27,28,30,32,37,93,96,101,108,110,115,126),
- Décès (Survie) (27,28,30,42,70,76,92,93,96,99,101,108,110,115,122,125,126).

#### (1) Survie

- Caractéristiques des patients
  - o En analyse univariée, sont significatifs de moins bonne survie : situation maritale célibataire (70), sexe féminin (27), sexe masculin (70,99,101,108,115,125,126), âge supérieur (42,70,125,126),
  - o En analyse multivariée, sont significatifs de moins bonne survie : **situation maritale célibataire** (70), **sexe masculin** (99,101), **âge** supérieur (70,99,126).
- Caractéristiques tumorales
  - o En analyse univariée, sont significatifs de moins bonne survie : aneuploïdie de l'ADN (76), taille tumorale (42,70,96,115,125,126), caractère multifocal (42), grade (110), pattern de croissance solide (28), invasion capsulaire nodulaire (42), caractère LI (28,96),
  - o En analyse multivariée, sont significatifs de moins bonne survie : **taille tumorale** (70,99), caractère **multifocal** (42).
- Extension de la maladie
  - o En analyse univariée, sont significatifs de moins bonne survie : stade pT (110,126), extension extra-thyroïdienne (28,42,70,96,99,101,108), invasion ganglionnaire régionale (28,42,70,96,110,126), métastases à distance (42,96,108,110,115,122,126), stade pTNM (42), stade SEER (local, régional, distant) (70,125),
  - o En analyse multivariée, sont significatifs de moins bonne survie : **extension extra-thyroïdienne** (42,70), stade **pT** (101), **invasion ganglionnaire** régionale (28), **métastases** à distance (42,70,115,122,126).
- En lien avec les traitements entrepris
  - o En analyse univariée, sont significatifs de moins bonne survie : thyroïdectomie non totale (42,101,108,110,115,126), absence de chirurgie tumorale thyroïdienne (70), reliquat tumoral local post-chirurgical (R+) (28,126), traitement par radiothérapie (42,126), traitement par chimiothérapie (42,126), traitement par irathérapie (70), traitement par irathérapie en dehors de l'ablation (42),
  - o En analyse multivariée, sont significatifs de moins bonne survie : **thyroïdectomie non totale** (110), **absence de chirurgie tumorale thyroïdienne** (70), **reliquat tumoral** local post-chirurgical (126).
- Évolution de la maladie
  - o En analyse univariée, est significatif de moins bonne survie la présence d'une récurrence (96,115).

- Caractéristique composite (patient, tumeur, extension de la maladie)
  - o En analyse univariée, est pronostique le score AMES (92) (Cf. Annexe F).

## (2) Récurrence/RFS

- Caractéristiques des patients
  - o En analyse univariée, sont significatifs d'une plus grande probabilité de récurrence : sexe masculin (30,101,108,115,126), âge supérieur à 45 ans (37,126),
  - o En analyse multivariée, sont significatifs d'une plus grande probabilité de récurrence : sexe masculin (30,115,126), âge supérieur à 45 ans (126).
- Caractéristiques tumorales
  - o En analyse univariée, sont significatifs d'une plus grande probabilité de récurrence : taille élevée (37,96), présence de mitoses (32), pattern de croissance solide/trabéculaire (28,32), Ci (37,115), Vi (32,115), LI (28,96),
  - o En analyse multivariée, sont significatifs d'une plus grande probabilité de récurrence : taille élevée (37).
- Extension de la maladie
  - o En analyse univariée, sont significatifs d'une plus grande probabilité de récurrence : stade pT (110,126), extension extra thyroïdienne (28,96,101,108,115), invasion ganglionnaire régionale (28,96,110,126), métastase à distance (110), stade TNM (30,37),
  - o En analyse multivariée, sont significatifs d'une plus grande probabilité de récurrence : stade pT (110), extension extra thyroïdienne (28), invasion ganglionnaire régionale (28,110,126), métastase à distance (110), stade TNM (30).
- En lien avec les traitements entrepris
  - o En analyse univariée, sont significatifs d'une plus grande probabilité de récurrence : thyroïdectomie non totale (27,101,108,115,126), reliquat tumoral local post-chirurgical (28,126), traitement par radiothérapie (126), traitement par iode 131 (110), ablation par iode 131 (126),
  - o En analyse multivariée, est significatif d'une plus grande probabilité de récurrence : reliquat tumoral local post-chirurgical (126).
- Caractéristique composite (patient, tumeur, extension de la maladie)
  - o En analyse univariée, est pronostique le score AMES (92) (Cf. Annexe F).

## (3) Métastase

- A distance :

En analyse univariée ont été montrés significativement associés à la présence de métastase(s) (présence au diagnostic ou survenue dans le suivi) : sexe masculin, taille tumorale, Vi et Ki67 (44).
- Ganglionnaire régionale :

Seraient prédictifs d'adénopathies régionales au diagnostic : âge, taille, caractère multifocal, étendue de l'invasion locale (Vi, Ci et caractère LI) (112).

Le pronostic est -comme présenté précédemment- dépendant de facteurs comme l'âge, la taille tumorale, la présence de métastases, incluses dans les stadifications pronostiques usuellement utilisées (dont le stade AJCC/TNM, le score AMES). En effet pour exemples :

- Concernant l'influence de l'âge : la DSS à 20 ans est de 90% pour les patients de plus de 45 ans contre 100% pour les plus jeunes dans la série de Sugino *et al* (122), de 60% versus 100% dans la série de Petric *et al* (126),
- Concernant la taille tumorale : La DSS à 8 ans est de 93% pour les lésions de moins de 4 cm, et de 60% pour les plus grosses dans la série de Stojadinovic *et al* (96), de 100% versus 80% à 20 ans dans la série de Sugino *et al* (122),
- Concernant la présence de métastase à distance au diagnostic : La DSS à 8 ans est de 77% contre 30% dans la série de Stojadinovic *et al* en cas de statut M0 versus M1, avec une survie après le diagnostic de métastase de 1 à environ 10 ans (96). Dans la série de Chindris *et al* elle est à 5 ans respectivement de 91% contre 24% (30). A 20 ans dans la série de Petric *et al* elle est respectivement de 80% contre 0%. La survie des patients métastatiques au diagnostic est de 0,1 à 16,75 années avec une médiane de 11,75 années (126),
- Concernant la valeur pronostique des scores :
  - o Stadification AJCC : La DSS à 5 ans des stades I à IV est respectivement de 95, 94, 76, 49% dans la série de Hundahl *et al* (71). La probabilité cumulée de décès ou récurrence à 5 ans est de 10% pour les stades I-II contre 75% pour les stades III-IV dans la série de Chindris *et al* (30),
  - o Score AMES : la DSS à 20 ans est de 89% dans le groupe à bas risque contre 35% dans le groupe à haut risque dans la série de Sanders *et al* (92).

Le caractère IM/LI (présenté dans le paragraphe IA), a également une influence pronostique non négligeable, mais ne fait pas partie du stade pronostique AJCC : dans la série de Stojadinovic *et al*, selon le caractère IM (23 patients ; défini par 1 foyer de Ci complète et/ou 1 foyer de Vi) les risques de récurrence et de décès étaient de 0%, contre respectivement 73% et 55% en cas de caractère LI (33 patients ; plus d'un foyer de Vi et/ou de Ci complète). Toutefois les patients LI étaient plus âgés, avaient des lésions plus volumineuses avec plus d'extension extra thyroïdienne (96). Le caractère peu agressif des IM est confirmé par les séries plus récentes de Ghossein *et al* (32) et Chindris *et al* (30), Kim *et al* (127), cependant le caractère IM n'exclut pas une évolution péjorative : plusieurs patients sont métastatiques dans la série de Goldstein *et al* (95).

## C. Biologie moléculaire

La biologie moléculaire est une discipline en plein essor. La compréhension croissante au niveau moléculaire des mécanismes de l'oncogenèse, du fonctionnement de la cellule cancéreuse et de son environnement permet d'importantes avancées au niveau diagnostique, pronostique et thérapeutique (172).

Ces connaissances en pleine explosion depuis la fin de XX<sup>ème</sup> siècle (173) et leurs applications constituent une révolution en oncologie. Au niveau conceptuel, nous sommes passés d'une conception à l'échelle de la population à une vue à l'échelle de l'individu : il n'y a plus un cancer du type X de

l'organe Y, mais des cancers ayant chacun des caractéristiques biologiques différentes. La prise en charge de nombreux cancers en est modifiée, avec notamment au plan thérapeutique le développement de nouvelles thérapies ciblées innovantes (174), au résultat parfois spectaculaire (175).

En cancérologie thyroïdienne, la « vitrine » de l'apport de la biologie moléculaire est le développement des thérapies ciblées, nouvelles possibilités thérapeutiques (utilisées dans le cas des cancers métastatiques réfractaires à l'iode 131 et progressifs) (176), mais les apports et espoirs intéressent tout autant le champ du diagnostic (par exemple la caractérisation des néoplasies folliculaires notamment en cytologie ou quand l'aspect morphologique microscopique ne permet pas de trancher entre adénome et cancer) et du pronostic (173,177).

L'initiation et la promotion du cancer thyroïdien se fait par altérations génétiques et épigénétiques incluant : des mutations somatiques activatrices ou inactivatrices pouvant être mutuellement exclusives (BRAF/RAS), une dérégulation de microARNs (miRNAs), une modification de la dynamique de la chromatine (par méthylation aberrante), l'ensemble résultant en une altération du pattern d'expression de gènes (173).

Parmi ces altérations, la plupart des données acquises concernent les mutations somatiques dont beaucoup sont précoces et essentielles dans la cancérogénèse (173).

Dans ce paragraphe, nous ferons une revue des principales anomalies moléculaires associées aux cancers thyroïdiens différenciés et oncocytaires.

## **1. Mutations somatiques**

### ***a) Concernant les DTC en général***

La plupart des mutations impliquées dans l'oncogénèse des cancers thyroïdien entraînent une dérégulation des voies de signalisation des MAP kinases (*Mitogen-activated protein kinase*) et PI3K(*Phosphatidylinositol-3 kinase*)/AKT (Figure 7) (172,173). La voie des MAP kinases a un rôle majeur dans la régulation de la croissance, la tumorigénèse (initiation), et la progression des cancers thyroïdiens. La voie PI3K/AKT régule l'apoptose, la prolifération et la migration cellulaires, et a un rôle particulier dans le processus de dédifférenciation (172).

Ces anomalies génétiques sont présentes de façon variable selon le type histologique du cancer ou le degré de dédifférenciation :

- Anomalies génétiques activant la voie des MAP kinases :
  - o Mutations activatrices ponctuelles de BRAF (+- petites délétions ou insertions ne modifiant pas le cadre de lecture, réarrangements chromosomiques) : 98% des anomalies du gène BRAF sont des mutations V600E, intéressant 45% des PTC, 20-40% des PDTC et 30-40% des ATC (173). Ces mutations seraient un évènement précoce prédisposant à la dédifférenciation et sont associées à des cancers de mauvais pronostic (plus d'extension extra thyroïdienne, plus de métastases ganglionnaires, surmortalité et augmentation du risque de récurrence) bien que ce soit remis en cause par de récentes études multivariées. Il est constaté une plus grande fréquence de ces mutations en cas de cancer réfractaire à l'iode 131 (172,173,178),

- Anomalies activant la voie PI3K/AKT (apparaissent plus fréquentes dans les PDTC et ATC par rapport aux DTC, donc signes d'agressivité tumorale (179)) :
  - o Mutations inactivatrices de PTEN (gène suppresseur de tumeurs) : moins de 10% des FTC, 5-15% des PDTC et ATC (173) mais aussi détectées dans des adénomes (57),
  - o Mutations de PI3K Ca (sous-unité catalytique de la PI3K): moins de 10% des FTC, 5-10% des PDTC, 10-20% des ATC (173),
  - o Mutations de AKT1 : 5-10% des PDTC et ATC (173).
- Anomalies activant les 2 voies MAPK et PI3K/AKT :
  - o Réarrangements RET/PTC : réarrangement clonal dans 10-20% des PTC (particulièrement fréquent en cas d'antécédent d'exposition aux rayonnements ionisants, et chez les sujets jeunes) , conduisant à une activation de la voie de signalisation (induit l'expression et une dimérisation ligand-indépendante de la protéine chimérique RET/PTC) (57,173),
  - o Réarrangements TRK (récepteur TK NTRK1) : moins de 5% des PTC (173) (plus fréquemment en cas d'antécédent d'exposition aux rayonnements ionisants) (57),
  - o Mutations ponctuelles de RAS (gènes HRAS, NRAS, KRAS) : mutations activatrices intéressant 10-20% des PTC (variant folliculaire), 45% des FTC, 20-40% des PDTC et ATC (et 20-40% des adénomes folliculaires, de même que des cancers médullaires) (57,173).
- Autres anomalies :
  - o Translocations PAX8-PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) : 30-35% des FTC et une proportion plus faible d'adénomes folliculaires (2-11%) et de variants folliculaires de PTC (13%) (173,178,179),
  - o Mutations de TP53 : TP53 est un suppresseur de tumeur qui joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN (57). La mutation de TP53 est un évènement gouvernant la dédifférenciation tumorale, retrouvée dans 25% des PDTC (poorly differentiated thyroid carcinoma) et 50-80% des ATC (anaplastic thyroid carcinoma) (173). Elles ont été retrouvées dans des DTC et HCC, et pourraient être liées à un caractère agressif et à un potentiel de dédifférenciation (57,172),
  - o Mutations de CTNNB1 (beta-catenin) : pourraient être également liées à un caractère agressif (57),
  - o Réarrangement de ALK : intéresse 9% des PDTC, 4% des ATC et 1-2% des PTC (57),
  - o Mutations du promoteur de la *telomerase reverse transcriptase* (TERT) : non présente dans le tissu sain, mais fréquemment retrouvée dans le tissu tumoral (entraînant l'expression du gène TERT, nécessaire à l'immortalisation des cellules). Ces mutations sont associées à un phénotype plus agressif dans les DTC, de façon indépendante (risque de récurrence, métastase, mortalité) (172). Elles sont retrouvées avec une plus grande prévalence dans les oncocytaires invasifs et dans les anaplasiques (57),
  - o Mutations du TSHR (récepteur de la TSH) : surviennent fréquemment dans le cas de nodules autonomes, mais ont été également retrouvées dans les cancers thyroïdiens (FTC ou variants folliculaires de PTC) (57,180).

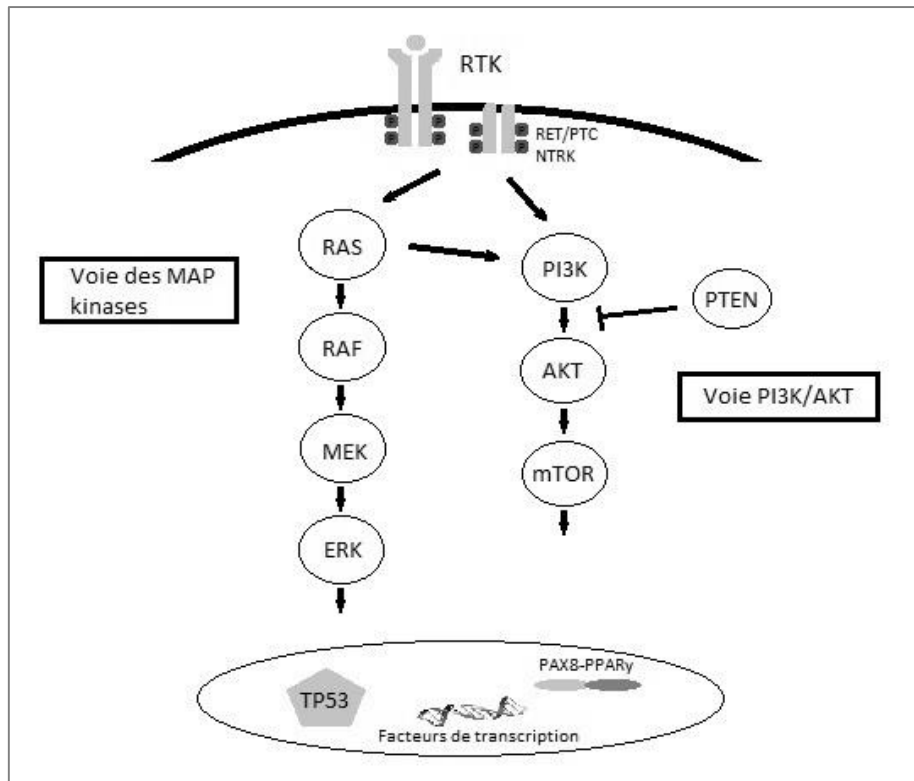


Figure 7. Principales voies de signalisations en jeu dans l'oncogenèse thyroïdienne. Adapté de Hsiao et Nikiforov (57).

### b) Concernant les tumeurs oncocytaires et notamment les HCC

La pathogénie des tumeurs oncocytaires est complexe et débattue. Cette complexité naît notamment du fait que les mitochondries contiennent un ADN propre. Les mitochondries sont des organites cellulaires essentiels à la régulation du métabolisme énergétique cellulaire, à travers la phosphorylation oxydative (OXPHOS) : utilisant la chaîne respiratoire (formée de 4 complexes) et des protéines assurant le transfert d'électrons entre les différents complexes (coenzyme Q10, cytochrome C) pour permettre *in fine* la synthèse d'ATP. Ces protéines labiles sont également impliquées dans le mécanisme d'apoptose (4).

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que le phénotype oncocyttaire soit une caractéristique additionnelle au phénotype des différents types pathologiques cellulaires sous-jacents (notamment PTC, FTC, PDTC), pouvant être acquise au cours ou après les altérations oncogéniques en étant caractéristiques. Cette théorie permet d'expliquer que des tumeurs bénignes ou malignes puissent être entièrement oncocytaires ou composées d'un contingent oncocyttaire. Cette théorie était supportée par le fait que ces différents types de tumeurs thyroïdiennes ont un variant oncocyttaire, et que différentes anomalies génétiques somatiques étaient jusqu'à récemment décrites dans une proportion similaire entre un type tumoral et son variant oncocyttaire (notamment réarrangement RET/PTC et mutations de BRAF dans les HPTC) (181). Cela reste vrai pour les HPTC, avec une même proportion des anomalies moléculaires et un pronostic semblable, mais cela n'est pas vrai pour les HCC : des travaux récents rapportent que les caractéristiques tumorales notamment les profils de mutations de l'ADN nucléaire sont différentes entre HCC et FTC, suggérant que ceux-ci sont des entités distinctes (108,182–184).



### Anomalies mitochondriales

Une synthèse d'ATP défectueuse a été rapportée dans les tumeurs oncocytaires (185), suggérant l'induction d'une hyperplasie mitochondriale par un mécanisme compensatoire (4). Cette théorie permet d'expliquer le développement d'une « métaplasie » oxyphile (qui reste toujours en deçà de la définition des tumeurs oncocytaires [ $> 75\%$  de cellules oncocytaires]) dans des conditions non néoplasiques (notamment inflammatoires, le stress oxydant induisant une métaplasie, comme dans la maladie de Hashimoto ; dans le goitre multi nodulaire). Cette théorie peut permettre également d'expliquer le développement d'un contingent oncocytaire au sein d'une tumeur non oncocytaire (4).

De fréquentes mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt) sont retrouvées dans les tumeurs oncocytaires dont les HCC, affectant des gènes codant pour des protéines participant aux complexes (notamment I) de la chaîne respiratoire, et pouvant induire une dysfonction mitochondriale. Leur rôle dans la tumorigenèse (initiation) et dans la progression tumorale demeure peu compris (173,181). Ces anomalies pourraient contribuer à une prédisposition pour la nécrose et une sous-régulation de l'apoptose observée dans les cellules oncocytaires, et pourraient également contribuer par l'activation de la voie de signalisation HIF1alpha (hypoxia-inductible factor 1 alpha) à l'angiogenèse, à une modification du métabolisme glucidique, et à la motilité notamment (181). Toutefois ces mutations semblent ne pas avoir d'impact pronostique (4) et des mutations de l'ADNmt sont retrouvées avec une fréquence semblable dans les OFC et PTC (186).

### Autres anomalies

Des mutations de l'ADN nucléaire (ADNn) ont également été identifiées dans les tumeurs oncocytaires, notamment :

- Des mutations du gène NDUFA13 (GRIM-19), codant pour une protéine participant au complexe I de la chaîne respiratoire (une des 48 sous-unités), et impliquée dans la régulation la croissance cellulaire, de la mort cellulaire et la promotion de l'apoptose (187). Des mutations non-sens ont été trouvées dans 10-20% des HCC et dans des variants oncocytaires de PTC (HPTC) (173),
- Des mutations du gène TIMM44 (Translocase of inner mitochondrial membrane 44 homolog), codant pour un transporteur situé sur la membrane mitochondriale interne, impliqué dans l'import de protéines codées par l'ADNn (188).

Concernant les mutations somatiques de l'ADNn associées à la tumorigenèse des DTC non oncocytaires : jusqu'à récemment, il était considéré que les HCC tendaient à posséder les mêmes anomalies que les OFC (177,179), ce qui a été remis en cause par des travaux récents. Ce qui est connu actuellement concernant les HCC :

- Il n'y a pas de BRAF muté (ce qui est le cas également des OFC) (181,183),
- Il n'y a pas de réarrangements de RET dans la série de Ganly *et al* (comme les OFC) (183), mais ils sont retrouvés à 35% (sur 98 patients) dans les travaux de De Vries *et al* (189),
- Ils arborent avec une prévalence moindre les mutations ponctuelles de RAS (0-4% des HCA et 15-25% des HCC contre 40-45% des OFC) (177,179,183). Peu de travaux détaillent les différentes mutations NRAS/HRAS/KRAS dans les HCC : les mutations de NRAS apparaissent moins fréquentes dans les HCC (180,189), ceci pourrait être le cas également des mutations de HRAS (180), tandis que les mutations de KRAS seraient plus fréquentes dans les tumeurs à

phénotype oncozytaire (ici non différenciées selon le type histologique (190), ceci restant à démontrer pour les HCC),

- Ils arborent également avec une moindre prévalence les translocations PAX8-PPAR $\gamma$  (0% sur 27 patients pour Ganly *et al* contre 25-60% des OFC) (177,179,183), les mutations ponctuelles de PIK3CA et PTEN (0% contre 10-30% des OFC selon Ganly *et al* (183)).

## 2. Dérégulation de miARN

La découverte relativement récente des miARN a remis en cause le dogme central de la biologie moléculaire (qui décrit la relation entre l'ADN stockant l'information génétique sous forme de gènes individuels, leur transcription en ARN messager [ARNm], et la traduction en protéine) (191).

Les miARN sont des petits ARN non codants (non traduits en protéines), régulant négativement l'expression de gènes codants pour des protéines, au niveau post-transcriptionnel. Ils peuvent avoir un impact sur la différenciation cellulaire, la prolifération et la survie, tous les processus cellulaires fondamentaux impliqués dans la carcinogenèse (179,191).

Après transcription des « séquences codantes miARN » de l'ADN en miARN primaire, différentes étapes enzymatiques entrent en jeu pour produire d'abord un miARN précurseur puis mature. En cas d'appariement avec un ARNm cible, ce miARN mature induit un clivage de l'ARNm ou une répression de la traduction en protéine (Figure 8). Un miARN peut potentiellement réguler l'expression de plus de 200 gènes, et certains ARNm peuvent interagir avec de multiples miARN (191).

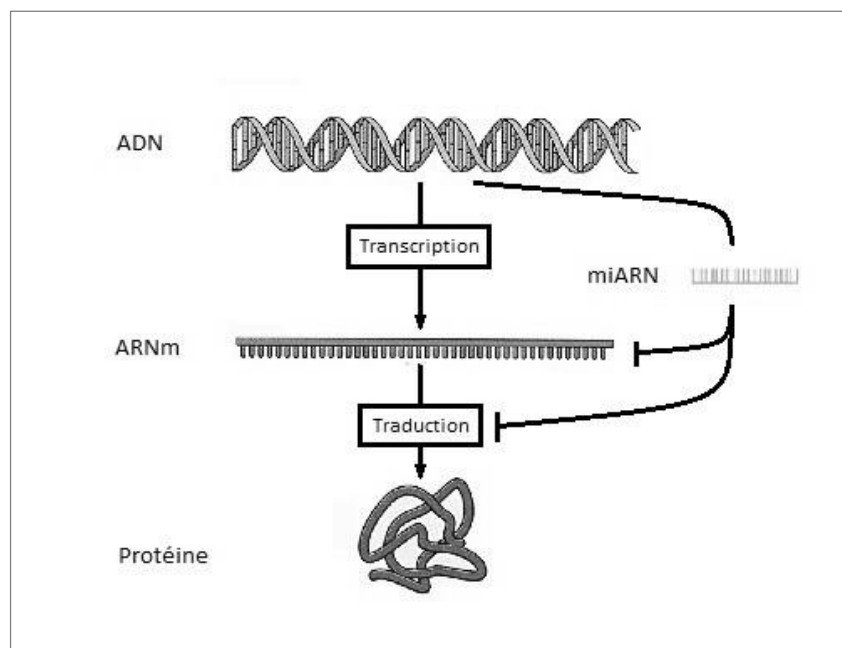


Figure 8. Régulation de l'expression de gènes par miARN. Voie dite ARNi (ARN interférence). Adapté de Nikiforova *et al* (191)

La dérégulation de nombreux miARN participe à l'oncogenèse et est une caractéristique commune des cancers dont les cancers thyroïdiens. La surexpression d'un miARN peut entraîner une régulation négative de gènes suppresseurs de tumeurs et une sous-expression des miRNAs peut conduire à une régulation positive des oncogènes : ces dérégulations peuvent impacter les processus de prolifération cellulaire, d'apoptose, angio-invasion... Les mécanismes conduisant à cette dérégulation sont mal connus, et feraient appel à des anomalies génomiques, des modifications épigénétiques (notamment

hypo/hyper méthylation des promoteurs), et à une dérégulation des différentes étapes de synthèse des miARN (191).

Des signatures particulières d'expression de miARNs sont décrites dans différents cancers (191). Les profils d'expression des miARN sont d'une part caractéristiques des tissus et d'autre part apparaissent différents entre PTC, FTC et d'autres tumeurs thyroïdiennes notamment bénignes (adénomes, nodules hyperplasiques) (173,191).

D'après Nikiforova *et al* (191,192) les patterns d'expression sont différents entre OFC et HCC. Les mi-ARN les plus surexprimés sont :

- Pour les FTC : miR-187, -224, -155, -222, et -221,
- Pour les HCC : miR-187, -221, -339, -183, -222, et -197.

Des travaux plus récents ont mis en évidence d'autres surexpressions de mi-ARN dont le ratio de surexpression apparaît caractéristique du phénotype oncocytaire : miR-874, -885-5p (182).

### **3. Modification de la dynamique de la chromatine**

Des altérations d'expression de gènes, en raison de la méthylation aberrante de régions promotrices ou d'anomalies au niveau d'histones, peuvent conduire :

- à une altération d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs et ainsi contribuer à l'activation de voies de signalisations tel MAPK ou PI3K/AKT,
- à une altération d'expression de gènes spécifiques au thyrocyte (173).

Les différentes séries ne permettent pas d'affirmer une différence entre les HCC et ODTC concernant la méthylation de gènes (181).

### **4. Altération du pattern d'expression de gènes**

Des altérations de l'expression de gènes sont observées dans les cancers thyroïdiens. Elles incluent la régulation négative de l'expression de gènes codant pour des fonctions spécialisées d'organe (hormonosynthèse), la régulation positive de l'expression de gènes impliqués dans l'adhésion et la mobilité cellulaire, les interactions intercellulaires, et différents patterns de dérégulation d'expression de gènes encodant des protéines impliquées dans la réponse immunitaire et l'inflammation (dont des cytokines) (173).

Les profils d'expression de gènes apparaissent très différents entre HCC, FTC et PTC (183). Par ailleurs ont été mis en évidence dans les tumeurs oncocytaires une surexpression de gènes codant pour des protéines mitochondriales, notamment impliqués dans la biogenèse mitochondriale (193,194).

## D. Données de traitement

### 1. Concernant les DTC, sans considérer le type histologique

#### a) Généralités

Le traitement initial repose sur une thyroïdectomie totale (sauf pour les micro-cancers, infra centimétriques, pour lesquels une lobectomie peut être proposée), suivie dans certains cas par l'administration d'iode 131 (195), avec une guérison dans la majorité des cas.

En cas de récurrence cervicale, le traitement par chirurgie, iode 131 et parfois radiothérapie permet une rémission complète pour 2/3 des patients.

En cas de métastase à distance :

- Les traitements locaux (voir paragraphe dédié page 56) sont potentiellement utiles en cas de patient avec peu de métastases, notamment lorsque la maladie est peu évolutive, ou lorsqu'elles sont symptomatiques ou menaçantes (196),
- Les traitements généraux (voir paragraphes dédiés ci-dessous) comprennent :
  - o L'iode 131, permettant une mise en rémission complète chez 1/3 de ces patients,
  - o En cas de caractère réfractaire (groupe de pronostic sombre : survie à 10 ans d'environ 10%) : le maintien d'opothérapie par L-thyroxine à visée suppressive et la surveillance en cas de maladie stable ou lentement progressive (196), l'introduction d'une thérapie systémique en cas de progression (progression de lésions mesurables documentée pendant un intervalle déterminé [entre 6 et 15 mois] établie selon les critères Response Criteria In Solid Tumors [RECIST] (197)) (176).

#### b) Iode 131

##### (1) Notions fondamentales

Ce qui sous-tend l'utilisation de l'iode 131 : l'iode est un élément essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Son entrée dans le thyrocyte à travers la membrane cellulaire baso-latérale est catalysée par le NIS (Natrium Iodide Symporter, transporteur actif, d'expression membranaire régulée par la TSH (198)), ce qui permet l'accumulation d'iode dans le cytoplasme. Au pôle apical du thyrocyte, l'iode est ensuite organifiée, liée aux précurseurs d'hormones thyroïdiennes et stockée dans la substance colloïde. Les hormones sont ainsi disponibles pour être mobilisées (par endocytose) et être sécrétées dans la circulation sanguine.

L'iode 131 est utilisée à titre diagnostique et thérapeutique, contrairement à l'iode 123 qui ne peut être utilisée qu'à des fins diagnostiques (spectre d'émission essentiellement  $\gamma$ ).

Sa période physique est de 8 jours, et ses émissions de transition puis de désexcitation nucléaires sont principalement des rayonnements  $\beta^-$  d'énergie  $E_{\max} = 603,3$  keV (permettant la radiothérapie métabolique) et  $\gamma$  de 364 keV (permettant l'imagerie par scintigraphie, de résolution spatiale faible).

La captation de l'iode par la cellule est donc étroitement liée à l'expression (et à la fonction) du NIS, à la membrane des cellules cancéreuses est variable et dépend :

- Du type anatomopathologique : l'expression membranaire est réduite dans les cellules cancéreuses (199), et plus particulièrement les oncocytaires (117),
- De la différenciation cellulaire : les cellules cancéreuses réduisant ou perdant l'expression du NIS au cours de leur dédifférenciation. La perte de captation de l'iode par les cellules cancéreuses est associée à une aggravation du pronostic (200).

L'accumulation d'iode 131 dans le tissu thyroïdien dépend étroitement de l'entrée cellulaire, par le biais du NIS. L'expression membranaire du NIS est régulée positivement par la TSH, il est donc indispensable de réaliser un bilan diagnostique ou un traitement par iode 131 soit sous stimulation exogène par rhTSH (TSH recombinante humaine), soit en sevrage hormonal (stimulation endogène) (201).

## (2) Indications

L'iode 131 est administrée dans plusieurs situations dans le cadre de DTC :

- En post-opératoire. Dans cette situation, l'iode 131 peut avoir plusieurs objectifs :
  - o Ablatif, visant à détruire le reliquat de parenchyme thyroïdien résiduel :
    - Facilite le suivi biologique par dosage sanguin de thyroglobuline (améliore les performances de la Tg en tant que marqueur tumoral, notamment sa spécificité) (172,195,202),
    - Améliore les performances d'une scintigraphie ultérieure à l'iode 131 dans la détection de maladie récurrente ou métastatique (202),
  - o Adjuvant, visant à détruire d'éventuels foyers microscopiques de maladie résiduelle, améliorant le taux de récurrences et la survie (172,195,202),
  - o Diagnostique, permettant d'effectuer le bilan d'extension de la maladie par réalisation d'une scintigraphie corps entier (2 à 7 jours après la prise d'iode 131) (172,195),
  - o Thérapeutique, visant à traiter des métastases ou la persistance d'une maladie locale (par exemple dans le cas de résidu post-chirurgical),
- Pour le diagnostic positif de maladie persistante ou récurrente (associée à la scintigraphie) et son traitement (RAI : RadioActive Iodine Therapy ») (172).

### Indications de l'administration de l'iode 131 en post-opératoire

Le bénéfice de l'administration d'iode 131 en post-opératoire dépend étroitement du risque de récurrence et d'altération du pronostic en termes de survie auquel le cancer expose le patient (195). La classification de l'ATA (American Thyroid Association), recommandée et actuellement en cours de mise à jour (pour intégrer les avancées de la biologie moléculaire, et les données de nouvelles études pronostiques), est exposée en Annexe G.

Les patients dans cette situation sont classés en 3 groupes (172,195) :

- Très faible risque de rechute (pT1aN0) : aucun bénéfice attendu. Pas d'ablation recommandée,
- Risque faible ou intermédiaire de rechute : administration, lorsque recommandée, de l'activité la plus faible possible et avec la méthode de stimulation thyroïdienne la mieux tolérée (rhTSH ou sevrage) :
  - o Faible risque : les données de la littérature ne permettent pas de mettre en évidence un bénéfice dans ce groupe. Si ce traitement est prescrit, il a un objectif ablatif. 2 études prospectives sont en cours pour évaluer une désescalade,
  - o Risque intermédiaire : bénéfice en termes de survie dans ce groupe pour les patients âgés N1 (objectif adjuvant),
- Maladie résiduelle (exérèse incomplète ou métastases à distance) ou haut risque de rechute (grande taille tumorale, infiltration de la capsule thyroïdienne et des tissus péri-thyroïdiens, envahissement ganglionnaire important) : bénéfice établi en termes de PFS et survie. Administration recommandée, de préférence avec une forte activité et en sevrage (objectif curatif).

Les FTC et HCC sont considérés au moins à risque intermédiaire (histologie à haut risque), et l'ablation est recommandée par avis d'experts. Cas particulier des petites lésions avec uniquement Ci sans Vi (« IM » selon l'ATA), pour lesquelles l'ablation peut ne pas être nécessaire (203).

Après traitement initial, en fonction de la réponse clinique, morphologique ou biologique, la stratification du risque de récurrence évolue (Tableau 15) (204).

		Classification du risque initial (ATA 2009)		
		Faible	Intermédiaire	Haut
<b>Risque initial de récurrence ou maladie persistante</b>		3%	18%	66%
<b>Risque réévalué sur la réponse au traitement initial</b>	<b>Excellente réponse</b> (Tg stimulée < 1 ng/mL, échographie cervicale négative, et imagerie en coupe ou nucléaires négatifs si réalisés)	2%	2%	14%
	<b>Réponse acceptable / indéterminée</b> (Tg sous traitement < 1 ng/mL et Tg stimulée >1 et < 10 ng/mL, et/ou anomalies non spécifiques ou ganglions centimétriques stables en échographie, et/ou anomalies non spécifiques mais pas tout à fait normales en imagerie en coupe ou nucléaire)	0%	0%	0%
	<b>Réponse incomplète</b> (Tg sous traitement > 1 ng/mL, ou Tg stimulée > 10 ng/mL, et/ou rising Tg, et/ou persistance ou apparition de maladie en imagerie de coupe ou nucléaire)	13%	41%	79%

Tableau 15. Réponse au traitement initial et re-stratification du risque de récurrence. D'après Tuttle et al (204)

### Autres indications d'administration

Bilan diagnostique localisateur et traitement empirique (si négatif) devant :

- La persistance d'une Tg détectable en post-ablation,
- Une élévation de la Tg dans le suivi, l'apparition ou l'augmentation du taux d'anticorps anti-Tg (195).

Cette indication semble remise en cause par les meilleures performances de la TEP-FDG (voir Paragraphe I.E) en termes de sensibilité et de localisation, de prédiction du caractère réfractaire, le traitement empirique pourrait être alors réservé aux patients FDG- (195). En effet fixation en iode 131 et en TEP-FDG sont en général antinomiques. Actuellement, la

séquence de réalisation des examens d'imagerie pour localiser la récurrence en cas de récurrence biologique est la suivante : scintigraphie iode 131, et en cas de négativité de cette dernière TEP-FDG.

Traitement des patients métastatiques (172,195). L'iode 131 est le traitement de choix des patients métastatiques d'un DTC (pouvant éventuellement être associé aux traitements locaux), dont les métastases sont iodofixantes et dont le caractère réfractaire n'est pas établi (voir paragraphe « Cas des tumeurs réfractaires à l'iode 131 » plus bas) :

- L'administration d'iode 131 actuellement est le seul traitement curatif systémique pouvant permettre d'obtenir une guérison en cas de métastase à distance, et dont l'impact sur la survie a été démontré. En effet l'impact pronostique sur la survie du caractère fixant ou non des lésions secondaires à distance est majeur (200,205),
- L'efficacité est intimement liée au site métastatique, à la taille des métastases et à la présence d'autres facteurs pronostiques. En effet :
  - o En cas d'atteinte osseuse, la réponse à l'iode 131 et son impact sur la survie est moins bonne qu'en cas d'atteinte pulmonaire. La réponse est moins bonne en cas d'atteinte visible en radiographie ou d'atteinte multiple (200,205,206),
  - o En cas d'atteinte pulmonaire, la réponse est meilleure si l'atteinte est micronodulaire (infra centimétrique) ou non visible sur le cliché thoracique par rapport à une atteinte macro nodulaire (200,205,207),
  - o quelle que soit la localisation, la réponse et le pronostic après traitement sont meilleurs si le patient est jeune (< 45 ans), si le taux de thyroglobuline est faible (corrélé à la masse tumorale), et si l'histologie est papillaire (versus folliculaire) (200,205).

### (3) Effets secondaires (208)

- Nausée,
- Douleur locale (loge thyroïdienne) en cas de reliquat post-opératoire important,
- Toxicité salivaire (sialadénite et risque d'hyposialie secondaire),
- Toxicité lacrymale (dacryocystite et risque de sécheresse oculaire secondaire),
- Toxicité gonadique potentielle (réduction de la spermatogénèse, possibilité d'anomalies génétiques ou de mésappariements chromosomiques),
- Toxicité médullaire : risque de pan cytopénie modérée transitoire,
- Augmentation de volume de localisations secondaires critiques : cérébrales, médullaires, para trachéales (par stimulation thyroïdienne),
- Risque de second cancer notamment leucémique (activité cumulée > 500 mCi).

### (4) Notions diagnostiques et thérapeutiques concernant les DTC

- Les valeurs diagnostiques de la scintigraphie à l'iode 131 :
  - o 45 à 75% de sensibilité (en fonction des circonstances de réalisation du test) et de 96 à 100% de spécificité (209),
  - o La sensibilité est corrélée à la valeur de la Tg (210),
  - o La sensibilité est meilleure après administration d'une dose thérapeutique d'I131 par rapport à une dose diagnostique (211). Toutefois ceci a été démontré dans les années

1980, dans des conditions d'examen différentes (gamma-caméras moins performantes, reliquat chirurgical habituellement plus important qu'actuellement, non disponibilité de l'échographie cervicale, du TDM ou de la TEP-FDG) (195),

- Le taux de récurrences et/ou métastases fixant l'iode 131 est d'environ 75% (128), similaire dans les OFC et PTC selon Filesi (210) avec respectivement 78% et 78,9% des métastases iodofixantes,
- Le taux de métastases ganglionnaires iodofixantes est plus élevé que celui des métastases à distance : respectivement 90,5% et 74,7% (210),
- La présence de métastases non iodofixantes (habituellement associées à une élévation de la Tg) peut s'expliquer par 3 phénomènes :
  - o Taille tumorale trop petite, en dessous de la sensibilité de la scintigraphie,
  - o Perte de la capacité à capter ou métaboliser l'iode : dissociation de la captation iodée et de la synthèse de Tg (212), en faveur d'une différenciation, associée à un moins bon pronostic (200) : altération de l'expression ou de la fonction du NIS et/ou de la TPO (thyropéroxydase) (201) → Caractère réfractaire,
  - o Mauvaises conditions de réalisation de l'examen (stimulation thyroïdienne endogène ou exogène insuffisante, surcharge iodée), ou intense captation par un résidu de tissu thyroïdien (201),
- En contexte thérapeutique (maladie résiduelle ou métastatique) :
  - o L'efficacité est liée à la dose délivrée aux lésions (pas de réponse tumorale en dessous de 35 Gy),
  - o La captation de l'iode 131 par le tissu tumoral est supérieure en cas de sevrage hormonal par rapport à l'administration de rhTSH (213) : dans le cas de patients métastatiques, la stimulation thyrotrope par sevrage hormonal est préférée (195),
  - o Le traitement est répété tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans tant que la maladie métastatique capte l'iode. Au-delà de 600 mCi cumulés, les bénéfices sont modérés et le risque de second cancer et de leucémie augmente significativement (195). Le taux de guérison est d'environ 50% des atteintes iodofixantes, avec une meilleure réponse des petites lésions, d'histologie non agressive (bien différenciés), et chez les patients jeunes (200).

### ***c) Cas des tumeurs réfractaires à l'iode 131***

Chez certains patients, la maladie résiduelle ou métastatique ne répond pas au traitement par iode 131. Cette maladie est dite « réfractaire à l'iode ». Ces patients sont en général âgés, porteurs d'un cancer différencié, avec de volumineuses métastases très hypermétaboliques en TEP-FDG (196,214).

L'incidence en France des cancers réfractaires de la thyroïde (comprenant entre autres les cancers différenciés localement avancés non accessibles au traitement chirurgical ou avec métastases à distance ET réfractaires à l'iode 131 (196)), tous types pathologiques confondus (comprenant aussi les cancers médullaires réfractaires et les cancers anaplasiques) est estimée à 350 nouveaux cas par an (196) pour 7000 nouveaux cas (195).



## (1) Définition

Sont considérés comme réfractaires à l'iode les patients dont la maladie résiduelle ou métastatique

- Ne fixe pas l'iode (au moins une lésion métastatique non fixante, d'emblée ou au cours du suivi),
- *Ou* persiste après une activité cumulée d'iode 131 supérieure à 22 GBq (600 mCi),
- *Ou* progresse dans les mois qui suivent un traitement par iode 131 (172,195,196).

## (2) Options thérapeutiques

La prise en charge combine (195,196) :

- Le maintien d'une suppression de stimulation thyroïdienne (hormonothérapie L-thyroxine à visée frénatrice),
- Les traitements locaux, à visée oncologique (particulièrement utiles en cas de maladie paucimétastatique de progression lente, ou avec peu de lésions progressives) ou symptomatique :
  - o Radiofréquence,
  - o Cryothérapie,
  - o Radiothérapie externe,
  - o Embolisation et chimio-embolisation,
  - o Chirurgie,
  - o Alcoolisation,
  - o Cimentoplastie,
- Des traitements généraux en cas de maladie rapidement progressive (habituellement définie par une progression selon les critères RECIST en moins d'un an), menaçante, diffuse ou symptomatique, et non accessible à des traitements locaux (172). Jusqu'en 2005, les options thérapeutiques générales étaient peu efficaces et souvent toxiques, peu d'essais étaient disponibles et l'abstention thérapeutique (surveillance) était souvent pratiquée. Depuis, de nouveaux traitements ciblés -les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK)- sont disponibles, et utilisés de préférence dans le cadre d'essais thérapeutiques (196).
  - o Chimiothérapie : résultats décevants de la doxorubicine seule ou associée au cisplatine, des taxanes (176),
  - o ITK :
    - De nombreux ITK ont été testés dans des essais thérapeutiques, mettant en évidence une meilleure efficacité par rapport aux résultats obtenus avec la chimiothérapie conventionnelle, au détriment néanmoins d'effets secondaires invalidants (voir ci-dessous) (172,176,196). Ces molécules agissent à la fois au niveau de la cellule tumorale et au niveau de la cellule endothéliale (action inhibitrice sur l'activité TK d'un récepteur membranaire ou sur un (des) effecteur(s) de voies de signalisations impliquées dans l'oncogenèse ou l'angiogenèse [principalement sur la voie des MAPK]). Plusieurs facteurs sont impliqués dans la promotion de l'angiogenèse péri tumorale, notamment :
      - Le VEGF (vascular endothelial growth factor), chef de file. Son action s'effectue par liaison à des récepteurs à activité TK (appelés VEGFR) puis par l'activation de la voie des MAPK,
      - Le PDGF (platelet derived growth factor), se liant au PDGFR sur les cellules endothéliales,

- Le FGF (fibroblast growth factor),
- L'EGF (epidermal growth factor),
- Ont été testées notamment dans le DTC les ITK suivants (172,176,195) :
  - Motesanib (inhibiteur de VEGFR, PDGFR, RET et c-KIT [récepteur du SCF {stem cell factor}],
  - Sorafenib (inhibiteur de VEGFR, PDGFR, RET et BRAF),
  - Sunitinib (inhibiteur de VEGFR et RET),
  - Axitinib (inhibiteur de VEGFR),
  - Vandetanib (inhibiteur de VEGFR, EGFR et RET),
  - Pazopanib (inhibiteur de VEGFR, PDGFR, et c-KIT),
  - Lenvatinib (inhibiteur de VEGFR, FGFR, PDGFR, c-KIT, et RET),
  - Cabozantinib (inhibiteur de VEGFR, c-MET [récepteur affiné pour l'HGF {hepatocyte growth factor}], RET et c-KIT),
  - Selumetinib (inhibiteur de MEK),
- Les résultats de différents essais (essentiellement de phase II ; 2 essais randomisés de phase III contre placebo publiés, évaluant le sorafenib et le lenvatinib) ont mis en évidence (172,195,214) :
  - Des réponses partielles (RECIST) chez 0 à 60% des patients selon les molécules, plus importantes sous Pazopanib, Lenvatinib et Cabozantinib (autour de 50%),
  - Une efficacité semblant meilleure sur les métastases situées dans les ganglions lymphatiques, le foie et les poumons que dans les os,
  - Une amélioration de la survie sans progression (essais prospectifs randomisés contre placebo) pour le vandetanib (phase II : allongement de la PFS de 5,9 à 11,1 mois), le sorafenib (phase III randomisée contre placebo « DECISION » : allongement de la PFS de 5,8 à 10,8 mois (215)), le lenvatinib (phase III randomisée contre placebo « SELECT » : allongement de la PFS de 3,6 à 18,3 mois (216)),
- Les effets secondaires des ITK sont fréquents et invalidants : altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement), toxicité cutanéomuqueuse (folliculite, photosensibilisation, syndrome main-pied...), troubles digestifs (nausée, diarrhée), manifestations hémorragiques, manifestations cardiovasculaires (HTA, allongement du QTc), augmentation des besoins en thyroxine (modification du métabolisme de la thyroxine) (172,176). Ces effets secondaires imposent une réduction des doses chez environ 30 à 50% des patients, et un arrêt chez 7 à 25% des patients. Par ailleurs, contre placebo, l'introduction d'un ITK entraîne une surmortalité (1-2%) (172),
- Un autre inconvénient des ITK est leur coût, très élevé. Hors essai thérapeutique ils ne sont prescrits qu'après discussion et validation en réunion pluridisciplinaire d'experts (réseau TUTHYREF),

- Actuellement :
  - Après les essais de phase III évaluant l'efficacité du lenvatinib et du sorafenib, d'autres essais de phase III sont en cours d'inclusion (évaluant le pazopanib notamment) ou d'analyse (buparlisib-BKM120),
  - Le sorafenib est en cours d'AMM, et le lenvatinib est désormais accessible dans le cadre d'une ATU.

## 2. Concernant les HCC

Le taux de patients ayant des métastases iode 131 positives est variable selon les différentes séries disponibles. La sensibilité de l'iode 131 apparaît d'environ 35% sur 192 patients (issus de 15 séries) (27,30,31,37,40,42,72,75,101,110,117,156,217–219). Contrairement aux DTC en général, la plus faible proportion de fixation de l'iode 131 par les cancers oncocytaires n'est pas forcément lié à une dédifférenciation mais apparaît être une caractéristique liée au phénotype oncocytaire.

La proportion de lésions secondaires à distance captant l'iode 131 apparaît plus faible que celle des métastases locorégionales (42,117) : selon Lopez dans 9% des métastases osseuses (sur 33 patients), 7% des métastases pulmonaires (sur 27 patients) (42), également selon Chindris dans 7% des métastases pulmonaires (sur 27 patients) (30).

Des cas de réponse allant jusqu'à la rémission sont anecdotiques dans la littérature, mais justifient l'administration d'au moins une dose d'iode 131 chez les patients métastatiques d'HCC. Elles concernent à distance essentiellement des patients porteurs de métastases pulmonaires (45,75,156,217).

Par ailleurs, une étude met en évidence un bénéfice en termes de survie de l'ablation par iode 131 (42).

Concernant les thérapeutiques ciblées, peu d'essais séparent les HCC des OFC dans l'analyse de la réponse. Sont disponibles les résultats suivants :

- Motesanib (phase II) (220) : 17% de PR (réponses partielles) sur 17 HCC (et 12% de PR sur 15 OFC),
- Sorafenib (phase II) (221) : 4 PR, 3 SD (maladie stable) et 3 PD (maladie progressive) sur 10 patients (2 SD et 2 PD sur 4 OFC),
- Pazopanib (phase II) (222) : PR chez 5/11 HCC (PR chez 8/11 OFC),
- Sorafenib versus placebo (phase III randomisée DECISION) (215) : 37 HCC dans chaque bras, bénéfique en termes de PFS, non statistiquement différent de la cohorte entière (bénéfice non démontré pour les OFC mais faible puissance : 13 patients dans le bras Sorafenib et 19 dans le bras placebo),
- Lenvatinib versus placebo (phase III randomisée SELECT) (216) : 48 HCC sous ITK et 22 HCC sous placebo, bénéfique en termes de PFS (également dans la population d'OFC).

Ces résultats sont insuffisants pour affirmer que la réponse aux ITK est différente dans les HCC et OFC.

## **E. Imagerie métabolique**

### **1. I131**

Cf. ¶ B. / Données de traitement.

### **2. TEP au 18-FDG**

Le 18-FDG (<sup>18</sup>F-fluoro-2-désoxyglucose) est le radiotracer le plus couramment utilisé en imagerie TEP (tomographie par émission de positons). Cette technique d'imagerie permet d'étudier la distribution du 18-FDG -analogue du glucose- dans les tissus, et donc l'activité du métabolisme glucidique des tissus. L'augmentation de la consommation de glucose est une caractéristique associée à de nombreux cancers, et est en partie liée à l'augmentation de l'expression du transporteur transmembranaire du glucose (GLUT) et de l'activité de l'hexokinase (1<sup>ère</sup> étape enzymatique de la glycolyse : phosphoryle le glucose en glucose-6-phosphate) (223).

Ce qui sous-tend l'intérêt du 18-FDG dans les cancers thyroïdiens : l'expression du transporteur GLUT 1 est associée à un comportement biologique plus agressif dans les cancers thyroïdiens (224). Les cellules différenciées, sans considérer le type histologique, expriment le NIS et captent l'iode 131. Au fur et à mesure de l'évolution tumorale vers une dédifférenciation, l'expression du NIS est perdue et le métabolisme glucidique est activé (225). Cette évolution est souvent appelée « flip-flop phenomenon » (226–228).

#### **a) Concernant les DTC**

Les indications reconnues sont :

- Bilan de récurrence ou poursuite évolutive biologique, après thyroïdectomie et traitement ablatif par I131 (Tg élevée [généralement supérieure à 10 ng/mL] et scintigraphie à l'iode 131 négative) : sensibilité 70-95% (228,229),
- Evaluation pronostique des patients métastatiques, pour adaptation thérapeutique : une TEP positive est associée à une moins bonne survie, l'intensité SUV max est corrélée inversement à la survie et à la captation d'iode 131 (230–233), et à l'inefficacité de l'irathérapie (231,232). L'impact pronostique en termes de survie d'une TEP positive est majeur, quel que soit le résultat de la scintigraphie à l'iode 131 (230,233),
- Suivi de la réponse thérapeutique, notamment sous traitements ciblés dans le cadre d'essais.

Des indications sont débattues :

- Staging des DTC à haut risque (faible impact sur le plan de traitement) (228,229,234),
- Caractérisation des nodules indéterminés en FNA : valeur prédictive négative, pouvant diminuer le nombre de thyroïdectomies inutiles (229,234–236). La SUV max est corrélée avec la malignité à l'échelle d'une population de patients (237–239), mais avec un chevauchement en SUV max des lésions bénignes et malignes (240). Par ailleurs, les foyers hypermétaboliques thyroïdiens incidentaux ne sont pas rares en TEP-FDG. Ils sont observés sur 1 à 4% des examens. La proportion de lésions malignes est estimée à 30-40% (rapporté de 14 à 68%)

(234,241). Les lésions bénignes objectivées sont des adénomes folliculaires, adénomes oncocytaires, nodules hyperplasiques, goitres multi nodulaires.

Les performances de la TEP-FDG sont influencées notamment par les paramètres suivants :

- Thyroglobulinémie. La sensibilité est corrélée à la thyroglobulinémie (242–248), et à son temps de doublement (249). Un temps de doublement court a été montré associé à la présence de lésions FDG+ et iode 131- (250),
- Métastase pulmonaire. La présence de lésions pulmonaires expose à un risque de faux négatif (251–253), ce qui est également valable pour les HCC (30) (en lien avec le processus d'acquisition des données et de reconstruction en image : résolution spatiale imparfaite [effet de volume partiel], « épandage » vertical du foyer hypermétabolique par les mouvements respiratoires, sous-corrrection de l'atténuation des photons lors de la reconstruction de l'image [superposition imparfaite de l'image TEP et CT majorée par la respiration : biais dans le processus de reconstruction]),
- Niveau de thyrostimulation. La thyrostimulation par sevrage hormonal ou administration de TSH recombinante humaine (rhTSH) augmente la captation de FDG par les thyrocytes : sous stimulation par la TSH (endogène ou exogène), le métabolisme des thyrocytes augmente et l'expression des transporteurs GLUT est up-réglée (254,255). La sensibilité de la TEP-FDG est améliorée sous rhTSH par rapport à un examen en sevrage hormonal ou sous hormonosuppression (256–259). L'impact d'un examen sous rhTSH sur le plan de traitement resterait modeste (de 6% versus sous thyrosuppression par lévothyroxine selon Leboulleux (257), de 9% selon Ma (259)). Le coût est toutefois non négligeable pour un bénéfice clinique à démontrer : son rapport coût-bénéfice n'a pas été évalué (260), de même que son impact pronostique.

### ***b) Concernant les tumeurs oncocytaires en notamment les HCC***

#### **(1) Thyroïde en place, cytoponction douteuse : caractérisation**

La fixation des lésions apparaît également liée à l'activité mitochondriale, et non uniquement à l'agressivité / la dédifférenciation de la tumeur. En effet les adénomes oncocytaires sont hypermétaboliques, parfois intensément, probablement en raison de l'activité enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale (261–266), ce qui ne permet pas à titre diagnostique de trancher en TEP-FDG entre lésion oncocytaire bénigne ou maligne (en cas de ponction à l'aiguille fine dont l'analyse cytologique est en classée « Follicular Neoplasm, oncocytic or Suspicious for a Follicular Neoplasm, oncocytic ») (265,267).

#### **(2) Bilan post-opératoire, lésions à haut risque**

Il n'y a pas d'étude publiée étudiant l'apport de la TEP-FDG dans cette indication concernant les HCC.

#### **(3) Suspicion de récurrence (clinique ou biologique)**

En excluant les « case reports », peu d'études publiées analysent l'apport de la TEP au 18-FDG spécifiquement ou de façon séparée des autres DTC :

- Plotkin, 2002, TEP-FDG (268) :

**Excellente sensibilité en situation de recherche de récurrence** (dont élévation de la Tg).  
Série de 17 patients dont 3 PTC.

- 14 patients dont 12 HCC (10 évaluables) avec élévation de la Tg : SUV médian 15,6 (3,4 à 20,5). Chez les HCC :
  - Apport diagnostique :
    - Tous positifs en TEP-FDG dont 1 considéré faux positif (ganglion cervical réactionnel à une infection),
    - Mise en évidence de lésions non diagnostiquées par les imageries précédentes chez 4/10 patients (3/4 si on considère uniquement les patients iodonegatifs [4 patients n'ayant pas bénéficié de scintigraphie à l'iode 131 du fait d'antécédent de récurrence iodonegative, 2 patients iodopositifs avec distribution TEP-FDG quasi-superposable manquant 1 ganglion cervical]),
  - Modification de la prise en charge chez 4/12 patients (2 patients iodonegatifs [sur 6 explorés] et 2 patients non explorés en scintigraphie à l'iode 131 du fait d'antécédent de récurrence iodonegative),
- 4 patients dont 2 HCC Tg- (mais avec suspicion de récurrence en TDM ou à l'échographie cervicale) :
  - Apport diagnostique : 1/2 positif en TEP-FDG considéré faux positif, négatif en scintigraphie à l'iode 131,
  - Pas de modifications du plan de traitement.

Analyse de la littérature (recherche de récurrence) comportant 35 patients (dont 15 patients de leur série, avec des PTC inclus) : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, exactitude de 92, 80, 92, 80 et 89% respectivement.

- Lowe, 2003, TEP-FDG (219) :

Série de 12 patients (11 patients pour recherche de récurrence et 1 au staging initial ; 14 TEP-FDG dont 10 pour caractérisation d'anomalies morphologiques, 2 sans signe clinique biologique ou iconographique suspect, 1 pour caractérisation d'anomalies cliniques et 1 pour élévation de la Tg).

**Intense captation des récurrences du HCC. Amélioration du staging et de la prise en charge par rapport à l'imagerie conventionnelle :**

- Sensibilité dans la détection de maladie de 92% (1 faux négatif en raison de fixation cervicale non spécifique, probablement graisseuse),
- Apport diagnostique : mise en évidence de maladie non diagnostiquée par les imageries précédentes (Echographie systématique, TDM dans 13 cas/14, scintigraphie I131 dans 7 cas/14 [6 négatives et 1 indéterminée]) dans 50% des cas (7 cas/14, dont : 3 étant des lésions non détectées, 4 étant des lésions classées comme indéterminées),
- Modification du plan de traitement dans 50% des cas (7/14).

- Pryma, 2006, TEP-FDG ou TEP/TDM-FDG (217) :

Série de 44 patients (22 sans maladie connue avec facteurs histologiques de haut risque de récurrence, 20 pour suspicion clinique ou biologique de maladie évolutive, 1 en staging du fait d'Ac anti Tg, 1 pour anomalies TDM suspectes). 25 ont bénéficié d'une étude standard TAP (thorax abdomen pelvis), 17 acquis du cou jusqu'en mi abdomen, et 2 avec un champ de vue limité (cou-thorax pour 1, pelvis-fémurs pour l'autre). 42/44 étaient sous traitement hormonal supprimeur.

**Captation intense de la maladie. Excellente précision diagnostique de la TEP-FDG, avec valeur additionnelle fréquente par rapport au bilan conventionnel (et probablement l'imagerie la plus précise pour la localisation des récurrences en cas d'élévation de la Tg). Valeur pronostique (mais biais dans l'analyse).**

- SUV max médian 17,6 [2,1 – 64,9],
- Valeur diagnostique globale (quelle que soit l'indication) : Se 95,8%, Sp 95%, Précision 95,5% (23 VP, 1 FP [ganglion : granulome associé à *M. Avium*], 19 VN, 1 FN [atteinte pulmonaire et de la paroi thoracique : positif en I131]),
- Apport / TDM (15 patients étudiés en TDM cervical ou thoracique) : même taux de positivité mais mise en évidence chez 30% des patients de sites métastatiques additionnels (os 4 patients et ganglion 1) ; 3 FP en TDM contre 1 en TEP-FDG,
- Apport / I131 (24 scintigraphies post-thérapeutiques, 9 diagnostiques) : résumé dans le tableau ci-contre ; bénéfice diagnostique supérieur de l'I131 pour 1 patient, à l'inverse, bénéfice diagnostique supérieur du FDG chez 16 patients,
- Valeur pronostique : SUV > 10 → survie globale à 5 ans de 64%, SUVmax < 10 → survie globale à 5 ans de 92%. Mais...
  - Ont été inclus dans le groupe de bon pronostic les patients avec TEP normale (20 sur les 28 SUVmax < 10, sachant que certains patients ont été étudiés sans suspicion de maladie évolutive, avec Tg négative), la différence aurait-elle été significative sans ces 20 patients ?
  - Les effectifs sont faibles (8 vs 16 patients TEP+), la différence peut-elle être due au hasard ?
  - On ne sait pas si les 2 effectifs de patients ont par ailleurs des caractéristiques comparables (âge, sexe, autres facteurs pronostiques).
  - Ainsi, la valeur pronostique de la SUVmax reste à confirmer. La mortalité augmenterait de 6% toutefois à chaque point de SUVmax supplémentaire.

Résultat des examens		N patients
TEP-FDG	I131	
+	+	6 (sites additionnels en TEP chez 3)
+	-	10
-	+	1
-	-	16

- Dong, 2009, TEP-FDG ou FDG-TEP/TDM (269),

Méta-analyse de 17 études, poolant 31 patients ayant un HCC avec suspicion de récurrence biologique (Tg +), mais avec scintigraphie I131 négative. Valeurs diagnostiques : Se 89,8%, Sp 77,8%.

## **F. Réseau TUTHYREF**

Le réseau TUTHYREF, dont l'acronyme signifie Tumeurs de la THYroïde REFractaire, est un réseau national de prise en charge des cancers thyroïdiens réfractaires, créé par le Professeur Martin Schlumberger.

Les cancers thyroïdiens réfractaires sont :

- les cancers différenciés (qu'ils soient papillaires, vésiculaires, peu différenciés), localement avancés ou métastatiques, et réfractaires au traitement par iode 131 (tels qu'étant définis par au moins une de ces caractéristiques : absence de captation iodée d'une lésion cible, progression de la maladie dans les 12 mois suivant un traitement par iode 131, maladie persistante après administration d'une activité cumulée de 22 GBq),
- les cancers indifférenciés (anaplasiques),
- les cancers médullaires localement avancés ou métastatiques, non accessibles à un traitement standard (270).

### **1. Contexte institutionnel**

Sa création a eu lieu en 2009. Elle répond un appel à projets l'INCa (Institut National du Cancer) avec le soutien de la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). Cet appel à projets, en accord avec l'application du Plan Cancer 2009-2013 (notamment de l'Action 23.1 : « Labelliser les centres de référence pour les cancers rares »), avait pour objectif de structurer l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares (271).

A l'origine de cette action du plan cancer, se trouvent des problèmes particuliers soulevés par les cancers rares, liés à leur rareté :

- La difficulté du diagnostic (la rareté étant source de diagnostic erroné ou d'errance diagnostique),
- Des problèmes de prise en charge (notamment peu de référentiels de bonnes pratiques ; expertise et accès aux thérapeutiques spécifiques souvent limitées à certains établissements),
- L'insuffisance d'accès aux essais cliniques,
- Sentiment de solitude du patient ou de son entourage, conséquence des 2 premiers problèmes (272).

Comme pour 22 autres réseaux cancers rares ayant bénéficié de cet appel à projets, l'offre de soins pour les patients atteints de cancers réfractaires de la thyroïde s'est organisée autour de la compétence de centres experts régionaux ou interrégionaux coordonnés par un centre expert national (272).

Les missions des centres experts tels que définis par l'INCa sont de :

- Contribuer à promouvoir la recherche à travers des études multicentriques d'envergure nationale ou internationale, de recherche fondamentale, translationnelle ou clinique,
- Participer à l'élaboration ou actualisation des recommandations de bonnes pratiques cliniques,
- Contribuer à la surveillance épidémiologique et l'observation des cancers, en mettant en place une base de données et en recensant tous les cas,
- Participer à la formation des soignants,



- Participer à l'information des patients et de leur entourage, par des relations avec les associations de patients, et en participant à la communication grand public,
- Participer au suivi de cette organisation spécifique mise en place,
- Faire le lien avec le pathologiste référent national pour intégrer la double lecture dans cette structuration (272).

Le but de cette structuration est que le patient atteint de cancer rare puisse « bénéficier d'une prise en charge dans l'établissement de son choix tout en étant assuré d'un diagnostic de certitude grâce à la double lecture anatomopathologique de sa tumeur, d'une discussion de son dossier en RCP de recours, d'un choix d'une stratégie thérapeutique adaptée, souvent innovante dans le cadre d'un essai clinique, et de l'appui des associations de patients » (272).

## **2. Organisation**

Ainsi, le réseau TUTHYREF comprend :

- 34 centres experts « régionaux », un par région en métropole, un par département ou territoire d'outre-mer, et un par groupe hospitalier en Ile-de-France,
- 1 centre expert « national », coordonnateur, l'Institut Gustave Roussy (IGR) à Villejuif (270).

Chaque centre expert associe un endocrinologue, un médecin nucléaire et un chirurgien, auxquels se joignent un oncologue, un imageur, un biologiste, un radiothérapeute, et un anatomo-pathologiste (270).

### ***a) Centre expert régional***

Conformément aux missions définies par l'INCa, un centre expert régional prend en charge les patients à l'échelon de sa région. Une RCP régionale, organisée par chaque centre, planifie leur prise en charge. De plus, cette RCP régionale permet d'une part, d'identifier et d'enregistrer -déclarer- les patients atteints de tumeur réfractaire de la thyroïde dans les bases de données TUTHYREF, et d'autre part d'organiser -après consentement- la collecte d'échantillons tumoraux.

Chaque centre définit sa politique de participation aux études proposées par le réseau (273).

### ***b) Centre expert national***

Le centre expert national organise avec un rythme bimensuel une RCP nationale sous forme de web-conférences, à laquelle participent les médecins des centres régionaux. Au cours de celle-ci sont discutés les dossiers des cas les plus difficiles présentés par les centres régionaux. Il gère par ailleurs une base de données cliniques, alimentée par les déclarations anonymisées des centres régionaux (données médicales concernant les patients présentés en RCP régionale ou nationale) (270).

Par ailleurs, le centre expert national coordonne les actions conduites par le réseau :

- Il assure un contrôle des enregistrements des centres régionaux dans la base de données, coordonne la définition des protocoles thérapeutiques, l'établissement de recommandations,
- Il propose et coordonne les études prospectives menées dans le cadre du réseau,
- Il coordonne les actions d'information et de formation en lien avec les associations de malades,
- Il évalue l'activité des centres experts, le fonctionnement du réseau, et transmet un rapport à l'INCa (270).

## G. Problématiques

L'intérêt à l'égard du cancer oncocytaire est croissant, comme l'illustre la Figure 9. Cet intérêt résulte des avancées successives de la recherche clinique démontrant -de façon toutefois controversée- leur singularité notamment par rapport aux cancers folliculaires non oncocytaires, desquels ils ne sont pas dissociés jusqu'alors. L'intégration aux recommandations de quelques sociétés savantes de ces particularités est aussi récente :

- En France :
  - La SFE (Société Française d'Endocrinologie) : dans le consensus de 2007 l'HCC y est décrit comme une histologie à pronostic défavorable. Seule différence de prise en charge : un traitement hormono-suppresseur post-opératoire initial y est conseillé avec une cible de TSH < 0,1mU/l pour les HCC quel que soit le stade, alors que pour les OFC classés T1/T2 N0-Nx M0 la cible de TSH est relevée à 0,1-0,5 mU/l (274),
  - L'HAS (Haute Autorité de Santé) ne fait pas figurer de recommandations particulières concernant les HCC dans son guide « Cancer de la thyroïde » édité en 2010 (275),
- A l'international :
  - L'ATA (American Thyroid Association) ne différencie pas fondamentalement les HCC des OFC dans ses guidelines publiées en 2009. Seule différence : en sus de l'indication classique devant l'élévation de la Tg et scintigraphie à l'iode 131 négative commune avec les ODTC, la « TEP peut avoir un bénéfice clinique dans le bilan initial et dans le suivi des HCC invasifs ou métastatiques ». Une mise à jour de ces guidelines est en cours de rédaction (203),
  - La NCCN (National Comprehensive Cancer Network), associant 25 « comprehensive cancer centers » aux Etats-Unis (centres anti-cancer), propose en 2014 des recommandations concernant le cancer oncocytaire. Ces recommandations soulignent les singularités du cancer oncocytaire. En termes de prise en charge, celles-ci ne sont pas différentes de celles des OFC (276),
  - L'ESMO (European Society for Medical Oncology) ne différencie pas les HCC des OFC dans ses guidelines éditées en 2012 (277),
  - L'ETA (European Thyroid Association) ne propose pas de recommandations pour la prise en charge des HCC,
  - Et l'AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) et l'AAES (American Association of Endocrine Surgeons) n'ont pas mis à jour leurs guidelines depuis 2001 (278).

Les cancers oncocytaires soulèvent encore plusieurs problématiques, dans différentes phases de la prise en charge:

### **1. Diagnostic bénin-malin**

Première problématique, concernant particulièrement les formes à invasion minime. Comme énoncé précédemment, le diagnostic pathologique de malignité y est difficile et peut être manqué : les signes de malignité sont discrets, et l'échantillonnage des tumeurs ne peut en pratique être complet (contraintes techniques et de lecture).

Les méthodes d'imagerie (échographie, TEP) ne permettent de trancher (en TEP la captation du FDG est constante et intense même dans les adénomes oncocytaires).

Les explorations en biologie moléculaire n'ont pas montré à ce jour pouvoir permettre de trancher mais les espoirs diagnostiques se concentrent dans ce domaine (utilisation mi-ARN ?).

Comme énoncé dans les généralités, cette problématique de diagnostic manqué expose au risque de sous-surveillance, de récurrence prise en charge tardivement, et en conséquence d'aggravation potentielle du pronostic.

### **2. Pronostic des patients non métastatiques au diagnostic**

L'analyse des facteurs (démographiques, cliniques et histologiques) influençant le pronostic des patients non métastatiques au diagnostic est relativement peu documentée dans des séries avec un nombre de patients conséquent d'une part, avec des données histologiques précises d'autre part (notamment degré d'atteinte de la capsule tumorale) et avec un recul important.

### **3. Traitement des patients métastatiques / localement avancés**

Le cancer oncocytaires a, comme nous l'avons vu précédemment, probablement une histoire naturelle différente du cancer folliculaire non oncocytaires. Son profil clinique paraît différent notamment concernant les métastases, de répartition topographiquement différente de celles des OFC, et avec une réponse moindre au traitement par iode 131 (de nombreuses séries corroborent la faible captation des lésions et le peu de réponses tumorales).

La prise en charge cancer oncocytaires avancés souffre d'un manque de recommandations au sein des sociétés savantes notamment européennes et françaises, des guidelines n'existant que pour les cancers folliculaires dans leur ensemble : il n'y a pas de recommandations spécifiques aux cancers oncocytaires. Ainsi elle est soumise à d'importantes variations de pratiques (279). Bien que cette prise en charge soit coordonnée en France, grâce au réseau TUTHYREF (voir ¶ D), peu de données de la littérature n'appuient une conduite à tenir concernant les traitements locaux et généraux. Etant rare, en terme relatif, et souvent lentement progressif, les patients sont rarement incluables dans les essais thérapeutiques impliquant les ITK (inhibiteurs de tyrosine kinase). En conséquence il n'est que trop peu souvent évalué dans un groupe différent de la population des cancers folliculaires.

#### 4. Pronostic des patients métastatiques

La TEP n'a pas démontré à notre connaissance, actuellement, de valeur pronostique. Il nous semble important pour la pratique clinique quotidienne d'identifier différents facteurs pronostiques chez les patients métastatiques, afin de déterminer selon l'évolutivité envisagée la surveillance adéquate et les traitements à proposer.

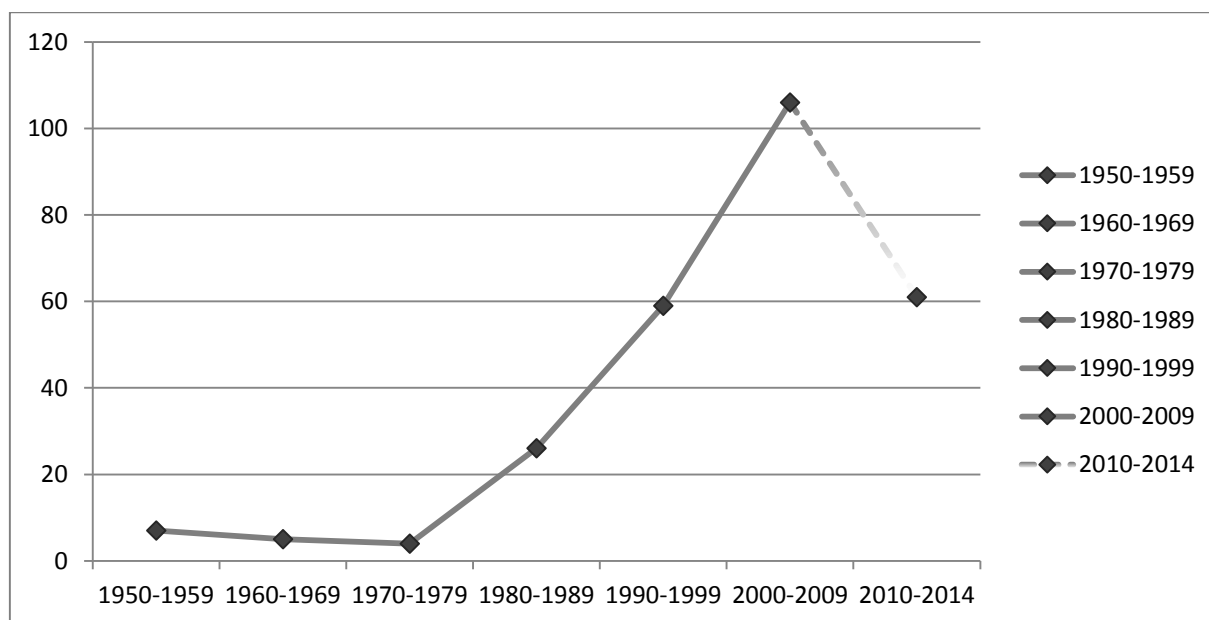


Figure 9. Publications relatives aux tumeurs oncocytaires référencées dans PubMed (NCBI), classées par date. Equation de recherche, restrictive au titre: “((hurthle [Title] OR oxyphilic [Title] OR oxyphil [Title] OR oncocyte [Title] OR oncocytic [Title]) AND (cancer [Title] OR carcinoma [Title] OR neoplasm [Title] OR tumor [Title]) AND thyroid [Title]) OR (hurthle [Title] AND (cancer [Title] OR carcinoma [Title] OR neoplasm [Title] OR tumor [Title]))”.

## **II. ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE**

### **A. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les facteurs pronostiques cliniques et histologiques d'évolutivité du cancer folliculaire oncocytaire de la thyroïde.

- Au diagnostic : quels sont les facteurs prédisant une évolution péjorative (cible : récurrence, métastase à distance, survie)
- Après métastase à distance : quels sont les facteurs pouvant prédire une survie courte versus longue.

L'objectif secondaire est de consolider la littérature concernant l'histoire naturelle et le pronostic du cancer oncocytaire de la thyroïde.

### **B. Patients et Méthodes**

#### **1. Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique, adaptée à la faible incidence du cancer oncocytaire. Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive et analytique de schéma observationnel.

#### **2. Origine de la série**

A la naissance de ce travail, le projet du Professeur F. Savagner ayant pour objectif d'étudier les mi-ARN des tumeurs oncocytaires : afin de déterminer s'ils permettent de différencier adénome et cancer oncocytaire d'une part et s'ils sont pronostiques dans les cancers oncocytaires d'autre part.

A cette fin ont été collectés des cas de patients porteurs de tumeurs oncocytaires parmi les centres participant au réseau TUTHYREF et volontaires. Les centres suivants ont participé à l'étude :

- Angers – CHU d'Angers,
- Caen – CLCC François Baclesse,
- Clermont-Ferrand – CLCC Jean Perrin,
- Dijon – CLCC Georges-François Leclerc,
- Le Mans – CH du Mans,
- Lille – CHRU de Lille,
- Nice – CLCC Antoine-Lacassagne,
- Reims – CLCC Institut Jean Godinot,
- Rennes – CLCC Eugène Marquis,
- Bordeaux – CLCC Institut Bergonié.

#### **3. Sélection des patients**

Le recueil de données a été effectué dans chaque centre par revue des dossiers cliniques, au moyen d'un questionnaire, lequel est adossé en Annexe H/I. Les données recueillies ont été centralisées et traitées à l'Institut Bergonié.

Dans chaque centre les cas de patients porteurs de tumeurs oncocytaires ont été recueillis de façon rétrospective :

- Par recherche dans des bases de données patients locales quand disponibles et actives,
- Par interrogation des fichiers anatomo-pathologiques.

Nous avons enfin sélectionné les patients porteurs de cancer oncocytaire selon les critères cliniques et pathologiques définis dans le paragraphe I. A.

Nous avons ainsi identifié 276 patients pris en charge pour un cancer folliculaire oncocytaire, dont la date du diagnostic est étendue du 05/04/1968 au 30/03/2014, répartis au sein des différents centres comme suit :

- Bordeaux – CLCC Institut Bergonié	77 patients (27,9%)
- Reims – CLCC Institut Jean Godinot	40 patients (14,5%)
- Caen – CLCC François Baclesse	34 patients (12,3%)
- Lille – CHRU de Lille	28 patients (10,1%)
- Dijon – CLCC Georges-François Leclerc	27 patients (9,8%)
- Angers – CHU d’Angers	25 patients (9,1%)
- Nice – CLCC Antoine-Lacassagne	16 patients (5,8%)
- Clermont-Ferrand – CLCC Centre Jean Perrin	14 patients (5,1%)
- Rennes – CLCC Eugène Marquis	10 patients (3,6%)
- Le Mans – CH du Mans	5 patients (1,8%)

#### **4. Données recueillies**

Le suivi clinique était disponible pour 276 patients. Le recul médian était pour la population globale de 8 ans (0 à 28,12 ans).

Ont été recueillis :

- Au diagnostic :
  - o Patient : Age, Sexe,
  - o Tumeur :
    - Analyse anatomopathologique thyroïdienne (date, caractéristiques tumorales dont taille, présence de nécrose, invasion locale de la capsule du nodule, angio-invasion, extension extra thyroïdienne, lésions associées),
    - Présence de métastase(s) (localisation, caractère multifocal),
    - Classification TNM et stade AJCC actuel (2009, Cf. Annexe C ; reformulée si nécessaire),
    - Prise en charge initiale :
      - Chirurgie thyroïdienne (date, type de thyroïdectomie, résidu R0/R1/R2) et ganglionnaire (date, type de chirurgie [fonctionnelle, radicale], localisation récurrentielle [loge VI] ou latérale [loges II-III-IV-V] {Cf. Annexe E}),
      - Irathérapie (date, dose injectée, résultat),
      - Thyroglobulinémie post-chirurgicale.

- Pendant le suivi :
  - Patient :
    - Date des dernières nouvelles et état,
  - Tumeur :
    - Rechute : présence, date de la 1<sup>ère</sup>, nature,
    - Poursuite évolutive : présence éventuelle,
    - Métastase : présence, dates du diagnostic et sièges, traitements (date, type),
    - Thyroglobulinémie si non nulle,
    - Caractère iodoréfractaire,
    - Examen TEP-FDG (indication, résultat).

## 5. Analyse statistique

### a) *Caractéristiques au diagnostic*

L'association avec la présence de métastase au diagnostic a été testée pour les données des patients et de leurs tumeurs au diagnostic, ainsi pour que les données de prise en charge initiale : pour les variables quantitatives continues en utilisant le test de Wilcoxon, et pour les variables qualitatives en utilisant le test exact de Fisher. Une P-value  $\leq 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les P-values sont exprimées, quand significatives, arrondies au millième, et quand  $<0,001$  arrondies au dix-millième.

### b) *Probabilités de survie, rechute, survenue de métastase à distance*

Les probabilités de survie globale ou spécifique -en fonction du temps- ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier :

- Sur l'échantillon complet (à partir de la date du diagnostic),
- Sur le groupe de l'ensemble des patients métastatiques au terme du suivi (à partir de la date de la 1<sup>ère</sup> métastase).

Les probabilités de rechute et d'apparition de métastase à distance dans le suivi -en fonction du temps- ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, sur le groupe de patients non métastatiques au diagnostic.

### c) *Facteurs pronostiques*

Concernant l'échantillon complet (276 patients) :

- L'association des caractéristiques des patients ou de leurs tumeurs avec la probabilité de survie globale a été testée en analyse unifactorielle par le test de Log-rang,
- Les facteurs statistiquement associés à la probabilité de survie globale ont été ensuite testés en analyse multifactorielle à l'aide du modèle de Cox pas à pas. N'ont pas été incluses dans l'analyse multifactorielle les variables statistiquement peu significatives en analyse unifactorielle et comportant des données manquantes nombreuses. Le modèle de Cox final n'incluait que les variables sélectionnées à l'aide du modèle pas à pas, afin de maximiser le nombre de patients (en raison de données manquantes).

Concernant le groupe de patients M0 au diagnostic (266 patients) :

- L'association des caractéristiques des patients ou de leurs tumeurs avec la probabilité de survenue de métastase au cours du suivi a été testée en analyse unifactorielle par le test de Log-rang,
- Les facteurs statistiquement associés ont été ensuite testés en analyse multifactorielle à l'aide du modèle de Cox pas à pas. N'ont pas été incluses dans l'analyse multifactorielle les variables statistiquement peu significatives en analyse unifactorielle et comportant des données manquantes nombreuses. Le modèle de Cox final n'incluait que les variables sélectionnées à l'aide du modèle pas à pas, afin de maximiser le nombre de patients (en raison de données manquantes).

Une P-value  $\leq 0,05$  était considérée comme statistiquement significative. Les P-values sont exprimées arrondies au dix-millième. L'ensemble des analyses statistiques a été effectué à l'aide des logiciels SAS (version 9.3 ; SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA) et Medlog (Medlog Systems, Inc., Cristal Bay, Nevada, USA). Le programme PHREG du logiciel SAS a été utilisé pour l'analyse multidimensionnelle (modèle de Cox).

## **C. Résultats**

### **1. Descriptif de la série**

#### ***a) Données au diagnostic***

La cohorte de 276 patients était composée de 77,7% de femmes. La distribution en âge au diagnostic était étendue de 16,5 à 89,1 ans (médiane 55,1). Une maladie métastatique à distance était présente chez 10 patients (3,6%) au diagnostic. Une extension ganglionnaire clinique était présente chez 10 patients (3,6%). La taille médiane de la lésion primitive était de 3 cm (0,4 à 12 cm). 35,3% avaient une invasion large de la capsule du nodule et 73,3% étaient angio-invasives. Le nombre de foyers d'invasion capsulaire et d'angio-invasion, ainsi que le caractère peu différencié n'étaient pas disponibles (en attente de relecture par un panel d'experts anatomo-pathologistes du réseau TUTHYREF). Le Tableau 16 regroupe les caractéristiques des patients et des tumeurs au diagnostic.



Caractéristiques au diagnostic	Patients renseignés	Tous HCC (276 patients)	HCC non métastatiques (266 patients)	HCC métastatiques (10 patients)	P Value
<b>Patient</b>					
Sexe masculin – n (%)	276	89 (32.3)	86 (32.3)	3 (30)	NS <sup>2</sup>
Age au diagnostic – an : médian (étendue), moyen (SD)	276	55.1 (16.5 – 89.1), 55.8 (15.7)	54.3 (16.5 – 89.1), 55.1 (15.6)	73.5 (46.6 – 81.2), 70 (11.7)	0.003 <sup>1</sup>
Age > 45 ans – n (%)		205 (74.3)	195 (73.3)	10 (100)	NS <sup>2</sup>
<b>Tumeur</b>					
<b>Tumeur primitive</b>					
Taille tumorale (cm)	262				0.014 <sup>1</sup>
Médiane (étendue), moyenne (SD)		3 (0.4 – 12), 3.68 (22.1)	3 (0.4 – 11), 3.59 (20.9)	6.25 (1.4 – 12), 6.67 (37.2)	
Taille tumorale > 4 cm – n (%)		83 (31.7)	78 (30.7)	5 (62.5)	0.023 <sup>2</sup>
Multifocalité – n (%)	200	27 (13.5)	26 (13.5)	1 (12.5)	NS <sup>2</sup>
Emboles vasculaires : Présence – n (%)	266	195 (73.3)	187 (73)	8 (80)	NS <sup>2</sup>
Nécrose tumorale : Présence – n (%)	195	35 (17.9)	32 (16.8)	3 (60)	0.041 <sup>2</sup>
Atteinte de la capsule du nodule – n (%)	254				0.001 <sup>2</sup>
Non		7 (2.8)	7 (2.9)	0 (0)	
Invasion minime		160 (63)	159 (65.2)	1 (10)	
Invasion large		87 (35.3)	78 (32)	9 (90)	
Extension extra thyroïdienne – n (%)	260	35 (13.5)	28 (11.1)	7 (77.8)	< 0.0001 <sup>2</sup>
Extension ganglionnaire clinique	276				0.046 <sup>2</sup>
Adénopathies palpées – n (%)		10 (3.6)	8 (3)	2 (20)	
Stade TNM – n (%)	276				
T1a		13 (4.7)	13 (4.7)	0	< 0.0001 <sup>2</sup>
T1b		48 (17.4)	47 (17.7)	1 (10)	
T2		101 (36.6)	101 (38)	0	
T3		92 (33.3)	89 (33.5)	3 (30)	
T4a		13 (4.7)	9 (3.4)	4 (40)	
T4b		3 (1.1)	1 (0.4)	2 (20)	
Tx		6 (2.2)	6 (2.3)	0	
N0		88 (31.9)	87 (32.7)	1 (10)	0.0003 <sup>2</sup>
N1a		9 (3.3)	7 (2.6)	2 (20)	
N1b		15 (5.4)	11 (4.1)	4 (40)	
Nx		164 (59.4)	161 (60.5)	3 (30)	
M0		266 (96.4)	-	-	-
M1		10 (3.6)	-	-	-

1 : Test de Wilcoxon. 2 : Test exact de Fisher. NS : non statistiquement significatif. SD : Déviation Standard

Tableau 16. Caractéristiques cliniques et tumorales au diagnostic des 276 patients inclus.

### **b) Prise en charge initiale**

Pour l'ensemble des 276 patients pris en charge, une chirurgie thyroïdienne a été pratiquée. 246 patients (89,1%) ont eu une thyroïdectomie totale, dont 190 patients (68,8%) en un temps. 26 patients (9,4%) ont eu une lobectomie et 4 patients une énucléation seule (1,4%). Un reliquat post-opératoire était présent chez 11 patients (130 données manquantes). Une chirurgie ganglionnaire initiale a été pratiquée chez 90 patients (32,5%) et 24 étaient positives (8,7% des patients). 209 patients (75,7%) ont reçu une administration post-chirurgicale d'iode 131 (dose médiane 100 mCi) dont 199 étaient non métastatiques. 10 patients (3,6%) ont bénéficié d'une radiothérapie cervicale post-opératoire. Les données de prise en charge initiale sont regroupées dans le Tableau 17.

Prise en charge initiale	Nombre de patients renseignés	Tous HCC (276 patients)	HCC non métastatiques (266 patients)	HCC métastatiques (10 patients)	P Value
<b>Chirurgie</b>					
Chirurgie thyroïdienne – n (%)	276				
<b>Chirurgie initiale</b>					
Thyroïdectomie totale première		190 (68.8)	180 (67.7)	10 (100)	0.033 <sup>2</sup>
Lobectomie première		80 (29)	80 (30.1)	0	
Enucléation première		6 (2.2)	6 (2.3)	0	
<b>2<sup>de</sup> chirurgie</b>					
Totalisation de thyroïdectomie		56 (20.3)	56 (21.1)	0	
<b>Cumulé</b>					
Thyroïdectomie totale		246 (89.1)	236 (88.7)	10 (100)	NS <sup>2</sup>
Lobectomie		26 (9.4)	26 (9.8)	0	
Enucléation		4 (1.4)	4 (1.5)	0	
<b>Reliquat post-opératoire local – n (%)</b>					
R0	146	136 (92.5)	132 (95)	2 (40)	0.002 <sup>2</sup>
R1/R2		11 (7.5)	7 (5)	3 (60)	
<b>Chirurgie ganglionnaire initiale – n (%)</b>					
Non	276	186 (67.4)	181 (68)	5 (50)	NS <sup>2</sup>
Adénectomie		12 (4.3)	10 (3.8)	2 (20)	
Curage latéral		71 (25.7)	68 (25.6)	3 (30)	
Curage récurrentiel		7 (2.5)	7 (2.6)	0	
<b>Iode 131</b>					
<b>Administration initiale – n (%)</b>					
Dose en mCi – médiane (étendue)	276	209 (75.7)	199 (74.8)	10 (100)	NS <sup>2</sup>
> 1 Dose – n (%)		100 (20 – 300)	100 (20 – 200)	125 (100 – 300)	
		21 (7.6)	17 (6.4)	4 (40)	
<b>Radiothérapie</b>					
Radiothérapie cervicale initiale – n (%)	276	10 (3.7)	10 (3.8)	0	NS <sup>2</sup>

1: Test de Wilcoxon. 2 : Test exact de Fisher. NS : non statistiquement significatif.

Tableau 17. Prise en charge initiale des 276 patients inclus (classés selon le caractère métastatique au diagnostic)

### c) Données de suivi

Le suivi a été adapté au contexte clinique et au risque de récurrence. Il comportait outre l'examen clinique régulier et le dosage de la thyroglobuline sérique (Tg), éventuellement stimulée (par TSH recombinante), différentes méthodes d'imagerie, dont l'échographie en premier rang, mais aussi en cas de suspicion de récurrence la TDM thoracique, la scintigraphie à l'iode 131, la TEP-TDM au 18-FDG (pour les patients les plus récents en cas d'atteinte métastatique ou d'élévation de la thyroglobuline). Les valeurs maximales de Tg par patient étaient étendues de 0 à 64 407 ng/ml (médiane 3,78). 16 patients (5,8%) étaient pendant le suivi en poursuite évolutive (dont 10 patients métastatiques au diagnostic), et 55 patients ont eu au moins une récurrence (20,7% des patients M0 au diagnostic). Le caractère récidivant ou métastatique était défini : soit par un prélèvement lésionnel (biopsique ou chirurgical) analysé en anatomo-pathologie, soit de fait de données d'imagerie (TDM, IRM, échographie, ou TEP-FDG) « fortement suspects » de récurrence(s) locale(s) et/ou métastase(s), en contexte d'élévation de la Tg, sans diagnostic différentiel avéré, et confirmées par le suivi. Les données principales concernant l'évolution de la maladie et le statut aux dernières nouvelles sont synthétisées dans le Tableau 18.

Données de suivi	Tous HCC (276 patients)	HCC non métastatiques (266 patients)	HCC Métastatiques (10 patients)
<b>Evolution de la maladie</b>			
Poursuite évolutive	16 (5.8)	6 (2.3)	-
Rechute – n (%)	55 (19.9)	55 (20.7)	-
<b>Métastases</b>			
Métastase(s) à distance au diagnostic / cumulé - n (%)	10 (3.6) / 58 (21)	- / 48 (18)	- / -
<b>Etat aux dernières nouvelles</b>			
Vivant – n (%)	218 (79)	216 (81.2)	2 (20)
Sans cancer	184 (66.7)	184 (69.2)	0
Avec cancer	23 (8.3)	22 (8.3)	1 (10)
Avec autre cancer	4 (1.5)	4 (1.5)	0
SAI	7 (2.5)	6 (2.3)	1 (10)
Décédé – n (%)	56 (20.3)	48 (18)	8 (80)
Du cancer	34 (12.3)	27 (10.2)	7 (70)
D'un autre cancer	5 (1.8)	5 (1.9)	0
De phénomène intercurrent	12 (4.4)	11 (4.1)	1 (10)
SAI	5 (1.8)	5 (1.9)	0
Perdus de vue – n (%)	2 (0.7)	2 (0.8)	0

Tableau 18. Données de suivi clinique des 276 patients inclus (classés selon le caractère métastatique au diagnostic)

### (1) Données de survie

La survie globale de l'ensemble de l'échantillon (276 patients) est représentée en Figure 10. La survie estimée à 1, 2, 5, 10 et 20 ans est respectivement de 99%, 97,7%, 90,3%, 82,2%, 54,6%. 56 patients sont décédés au terme du suivi (20,3%).

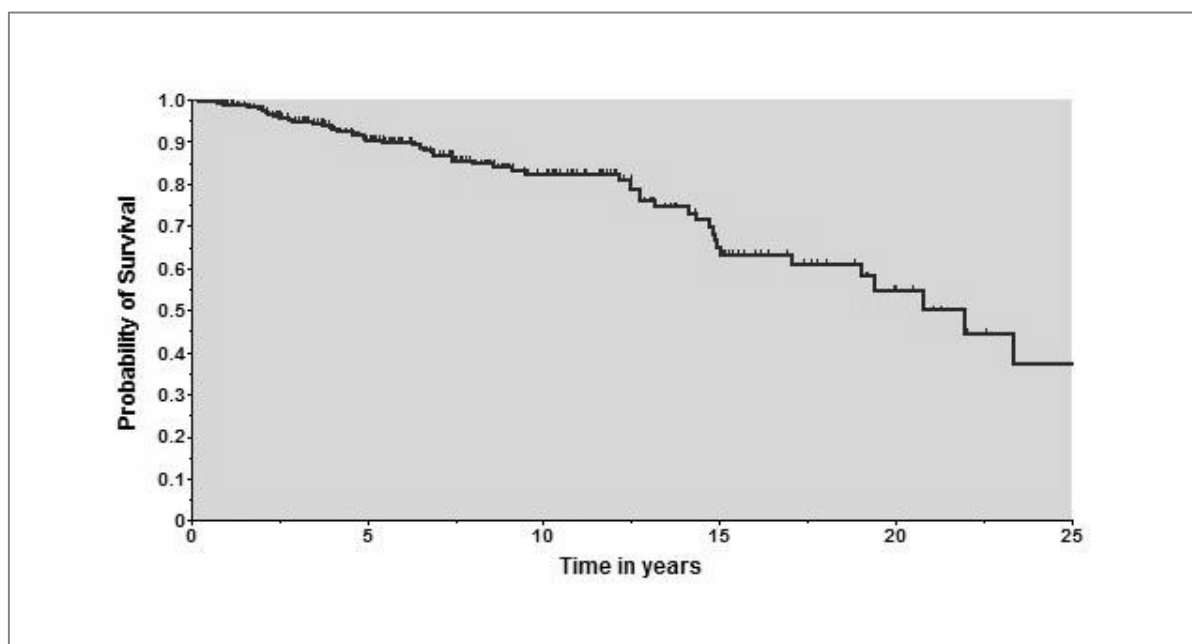


Figure 10. Courbe de survie globale (ensemble des patients) : probabilité de survie en fonction du temps.

La survie spécifique de l'ensemble de l'échantillon (276 patients) est représentée Figure 11. La survie spécifique estimée à 5 ans et 10 ans est respectivement de 92,5 et 86,3%. 34 patients sont décédés du cancer au terme du suivi (12,3%).

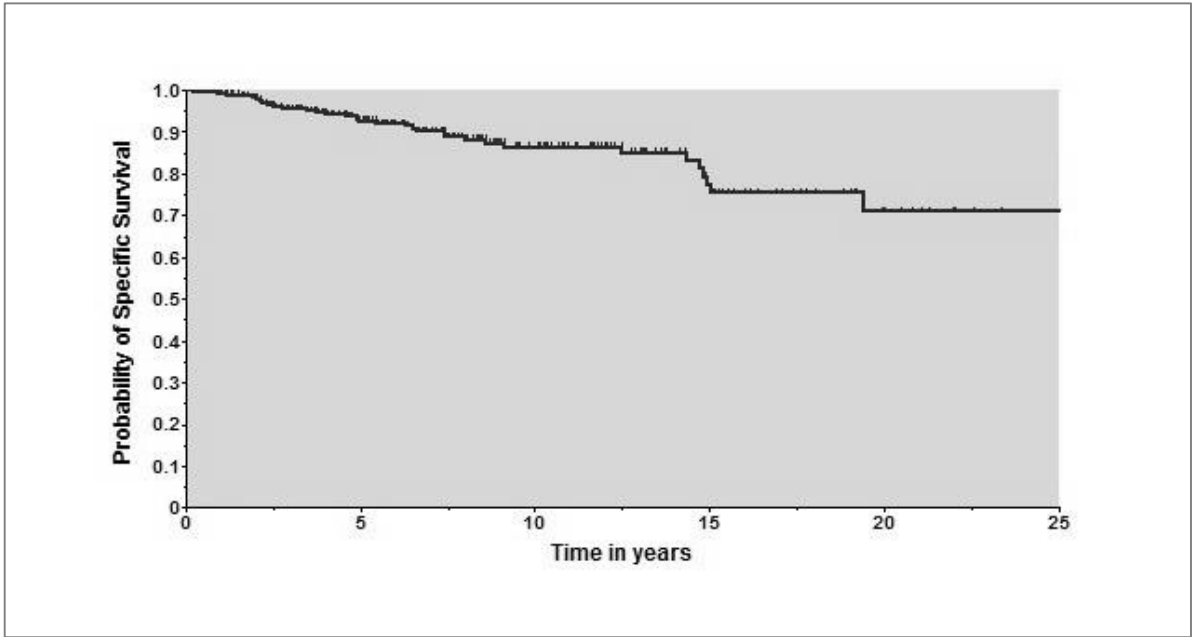


Figure 11. Courbe de survie spécifique (ensemble des patients) : probabilité de survie en fonction du temps.

(2) Données de récurrence

Ce paragraphe traite des 266 patients non métastatiques au diagnostic.

Toutes rechutes

61 patients étaient en rechute ou poursuite évolutive au terme du suivi (22,9%). La répartition en nature des rechutes (de la première rechute d'une part et cumulée d'autre part) est disponible Figure 12. Sur les 25 patients ayant eu une rechute locale première, 11 (44%) ont développé au moins une métastase à distance dans le suivi.

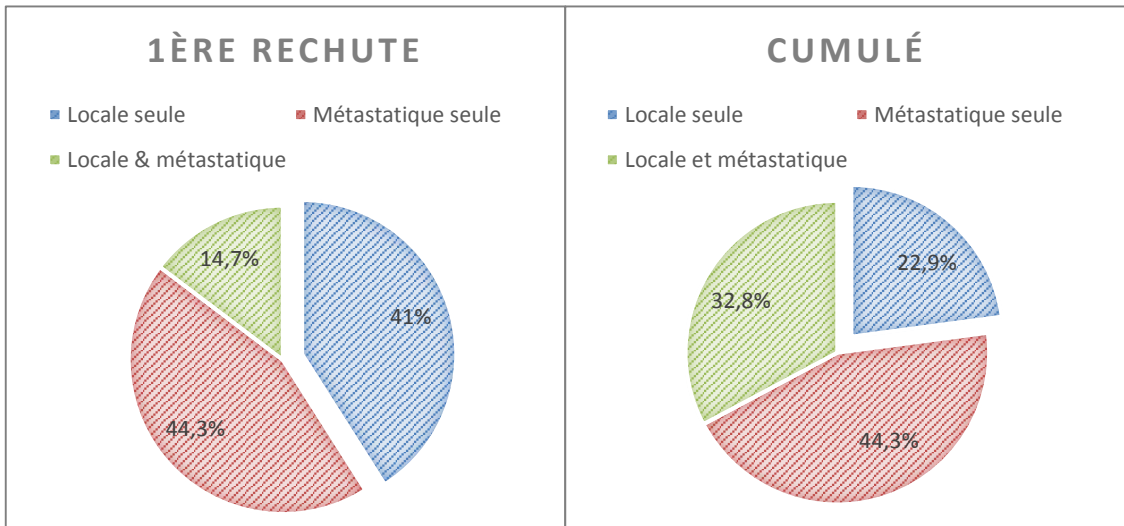


Figure 12. Répartition des rechutes (61 patients sur 266 patients non métastatiques au diagnostic)

Le délai avant rechute est réparti comme suit : médiane 3,13 ans, moyenne 5,04 ans, étendue 0,6–18,5 ans. La probabilité de rechute ou poursuite évolutive chez les patients non métastatiques au diagnostic est respectivement à 1, 2, 5 et 10 ans de 3,2%, 7,4%, 16,3% et 26,2% (Figure 13).

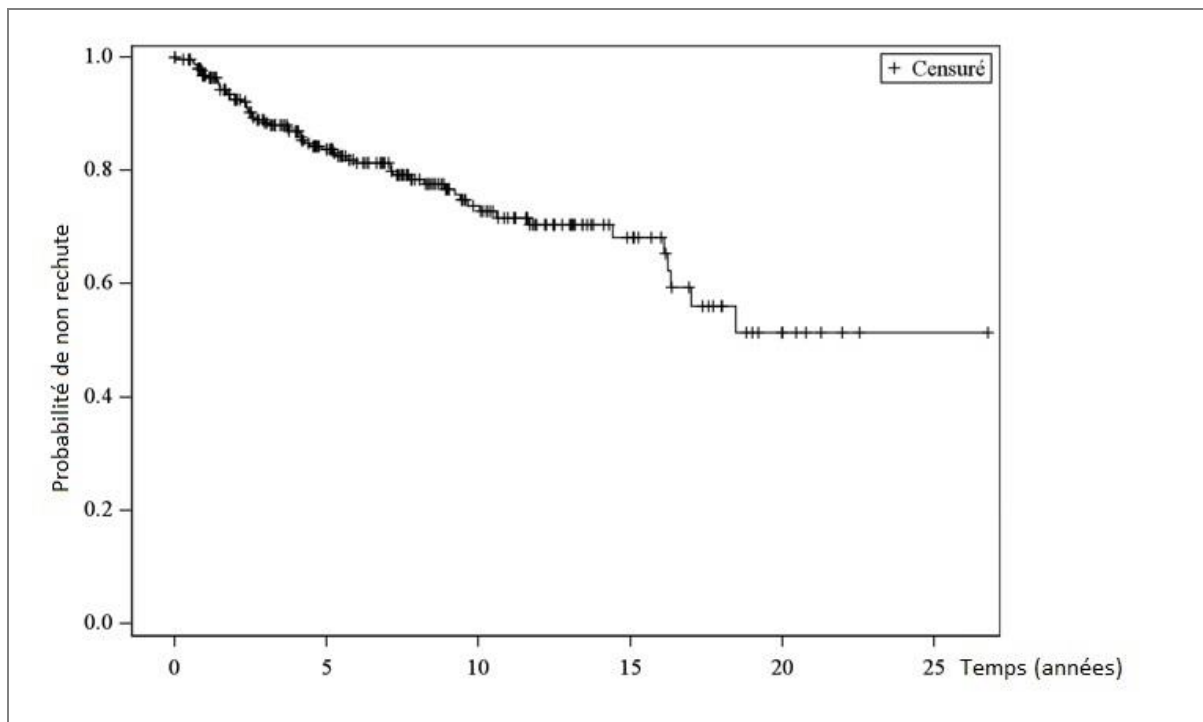


Figure 13. Courbe d'apparition des rechutes : probabilité de non rechute en fonction du temps (266 patients).

#### Apparition des métastases dans le suivi

48 des 266 patients non métastatiques au diagnostic ont développé au moins une métastase à distance (18%) au cours du suivi. Le délai avant apparition de métastase est réparti comme suit : médiane 6,51 ans, moyenne 7,71 ans, étendue 0,9 – 18,5 ans (écart-type 5,81). La courbe d'apparition des métastases établie selon la méthode de Kaplan-Meier est représentée Figure 14. La probabilité d'apparition de métastase chez les patients M0 au diagnostic est à 1, 2, 5, et 10 ans de respectivement 1,2%, 5%, 12,7% et 19,4%.

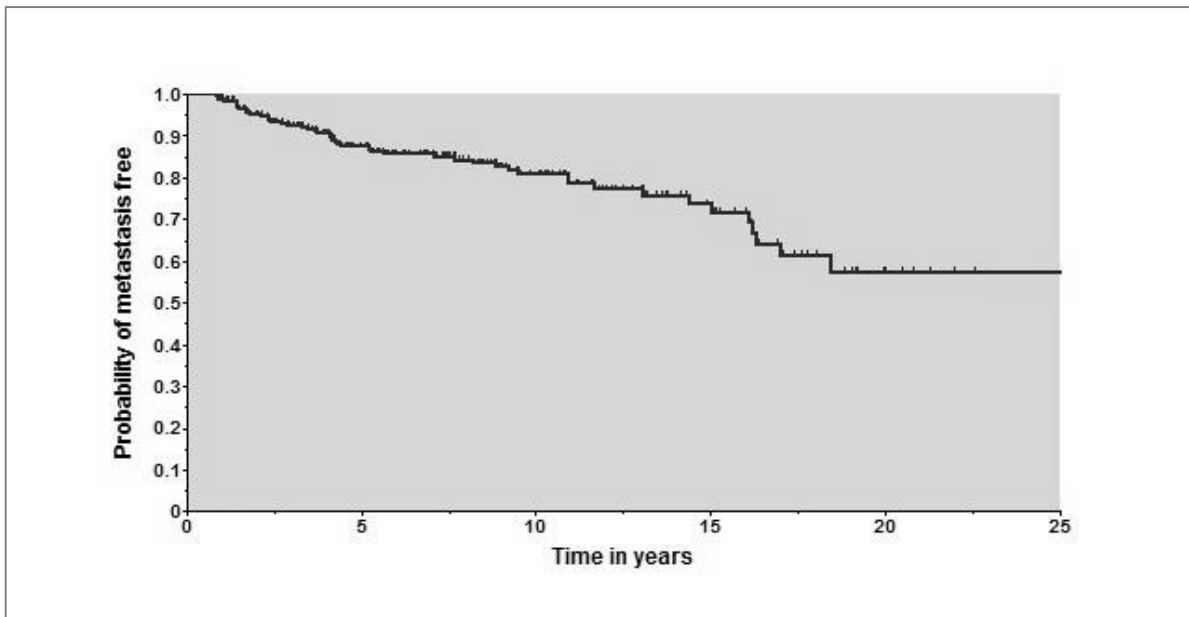


Figure 14. Courbe d'apparition des métastases chez les 266 patients M0 au diagnostic : probabilité de ne pas avoir de métastase en fonction du temps.

### (3) Patients métastatiques

Les paragraphes suivants s'intéressent plus particulièrement aux 58 patients métastatiques (21% ; métastatiques au diagnostic ou ayant développé au moins une métastase à distance au cours du suivi).

#### Répartition des métastases

Une extension métastatique intéresse 58 patients sur l'ensemble du suivi (21%) dont 10 patients au diagnostic (3,6%). Concernant les sites métastatiques habituels des DTC :

- Atteinte osseuse :
  - o 5 patients sont métastatiques osseux au diagnostic (1,8%),
  - o Et 24 sur l'ensemble du suivi (8,7%),
  - o 41,4% des patients métastatiques (initiaux et dans le suivi) ont eu au moins une atteinte osseuse,
- Atteinte pulmonaire :
  - o 7 patients sont métastatiques pulmonaires au diagnostic (2,5%),
  - o Et 42 sur l'ensemble du suivi (15,2%),
  - o 72,4% des patients métastatiques (initiaux et dans le suivi) ont eu au moins une atteinte pulmonaire,
- Atteinte multi-organe :
  - o 4 patients sont métastatiques multi-organe au diagnostic (1,4%),
  - o Et 19 sur l'ensemble du suivi (6,9%),
  - o 38,8% des patients métastatiques (initiaux et dans le suivi) ont eu une atteinte touchant au moins 2 organes à distance.

La répartition cumulée des métastases par patient est synthétisée dans le Tableau 19 et la Figure 15.

Répartition des métastases							
N patients (% des patients métastatiques)				Métastase(s) pulmonaire(s)		Totaux	
				Oui	Non		
Métastase(s) osseuses(s)	Oui	Autre métastase	Oui	5 (8.6)	4 (6.9)	9 (15.5)	24 (41.4)
			Non	5 (8.6)	10 (17.2)	15 (25.9)	
	Non	Autre métastase	Oui	4 (6.9)	2 (3.4)	6 (10.3)	34 (58.6)
			Non	28 (48.3)	-	28 (48.3)	
Total				42 (72.4)	16 (27.6)	58 (100)	

Tableau 19. Répartition des organes cibles de métastases à distance par patient (cumulé durant le suivi ; 58 patients)

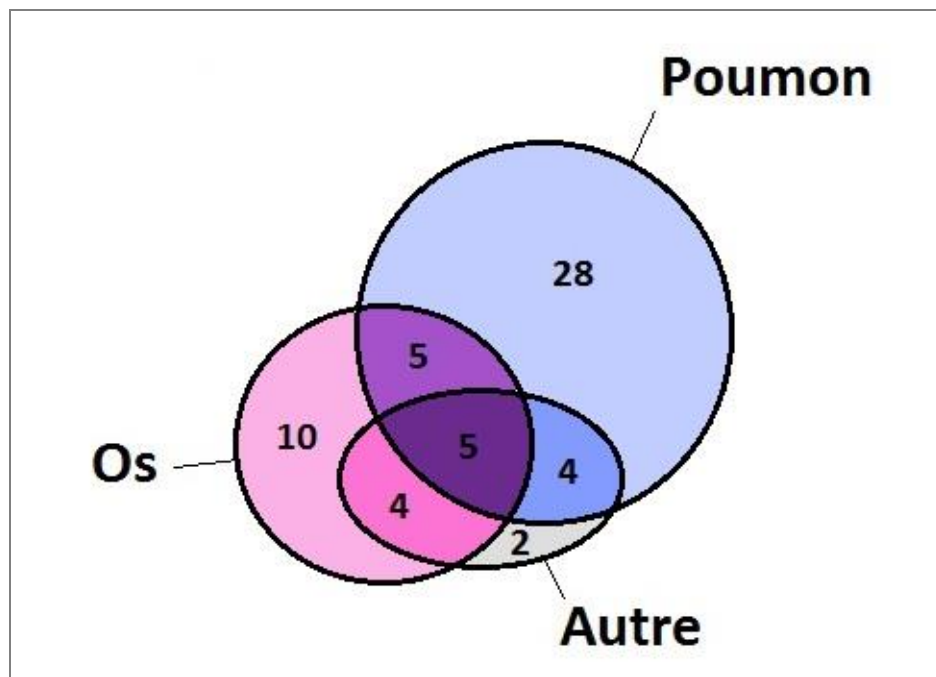


Figure 15. Schéma : distribution des organes cibles de métastases à distance par patient (cumulé durant le suivi, 58 patients)

Concernant les métastases de siège atypique (« Autre » dans la Figure 15 : hors poumon, ganglions médiastinaux et os) :

- 3 patients sont métastatiques de siège atypique au diagnostic (1 cérébral, 1 hépatique, 1 hépatique et pleural) (1,1%), et 15 patients au terme du suivi (5,4% des 276 patients, 25,9% des patients métastatiques),
- Les métastases atypiques au terme du suivi sont réparties comme suit, en nombre de patients (en % des patients métastatiques) :
  - Pleurales : 5 (8,6%),
  - Hépatiques : 5 (8,6%),
  - Musculaires : 2 (3,4%),
  - Péritonéales : 2 (3,4%),
  - Des voies respiratoires :
    - Trachée : 1 (1,7%),
    - Trachéostome : 1 (1,7%),
    - Endo-bronchique : 1 (1,7%),
  - Cérébrale : 1 (1,7%),
  - Œsophagienne : 1 (1,7%),
  - Gastrique : 1 (1,7%),
  - Cutanée : 1 (1,7%),
  - Rénale : 1 (1,7%),
  - Pancréatique : 1 (1,7%).

La répartition des principaux organes cibles de métastases (plus de 5% des patients) est synthétisée dans la Figure 16.

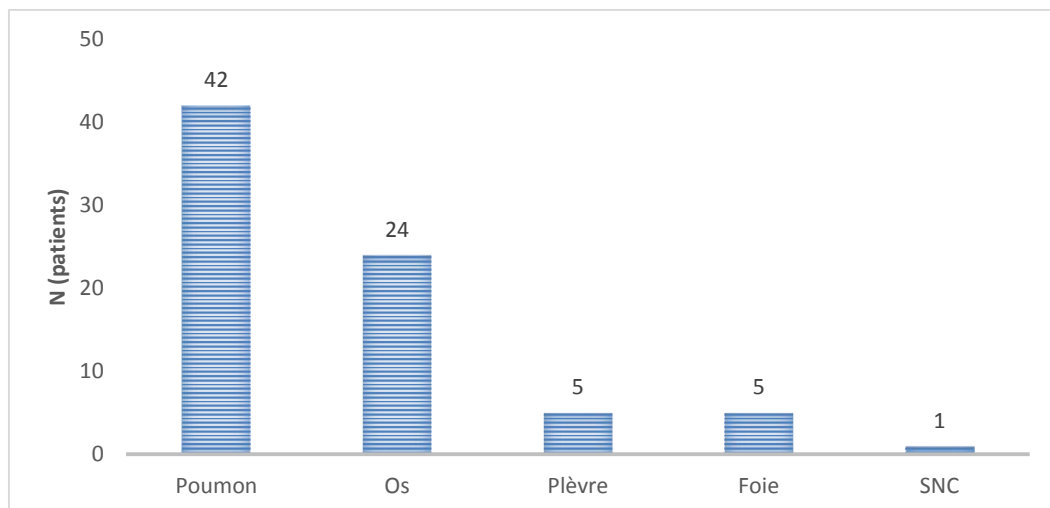


Figure 16. Principaux organes cibles de métastases (58 patients métastatiques au diagnostic et dans le suivi)



### Résultats de la scintigraphie à l'iode -131 :

Concernant les patients métastatiques à distance, les résultats -disponibles- de scintigraphies réalisées 5 jours après administration d'iode 131 sont les suivants :

- Fixation de(s) métastase(s) pulmonaire(s) : 6 patients sur 20 (30%),
- Fixation de(s) métastase(s) osseuse(s) : 6 patients sur 15 (40%).

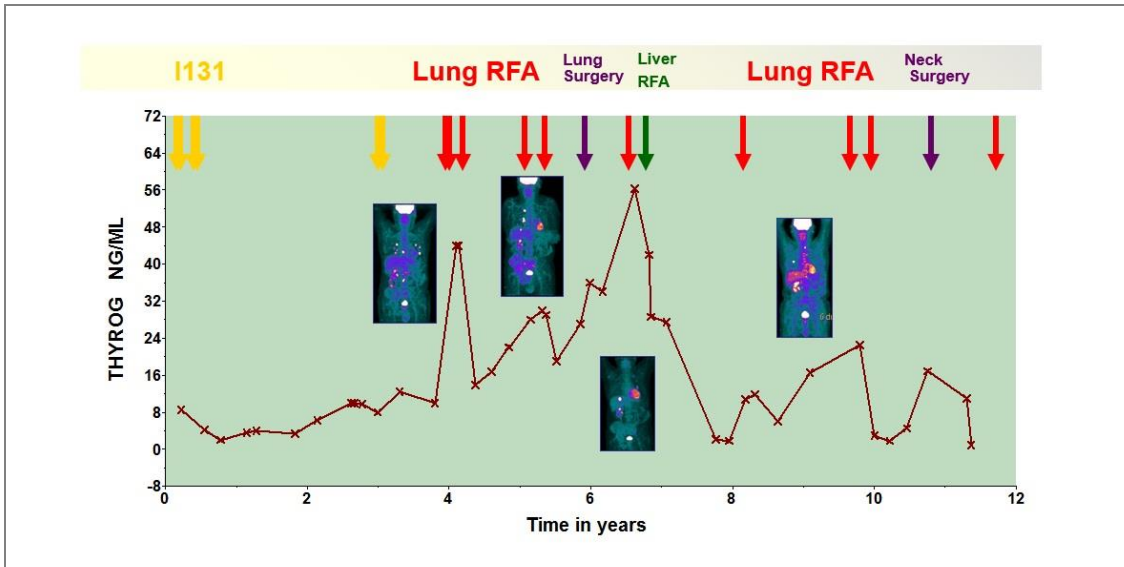
### Traitement des métastases

Concernant les 58 patients métastatiques :

- Chirurgie : 7 patients en ont bénéficié (12,1% des patients),
- Radiothérapie : 16 patients en ont bénéficié pour métastase(s) osseuse(s) (66,7% des patients métastatiques osseux),
- Concernant les traitements effectués par radiologie interventionnelle :
  - o Radiofréquence :
    - 3 patients ont été traités pour métastase(s) pulmonaire(s) (7,1% des patients métastatiques pulmonaires ; dont 1 patient avec 21 nodules traités au cours de 11 sessions),
    - 1 patient a été traité pour métastase(s) osseuse(s) (4,2% des patients métastatiques osseux),
  - o Cryothérapie : 3 patients ont été traités pour métastase(s) osseuse(s) (12,5% des patients métastatiques osseux),
  - o Cimentoplastie : 3 patients ont été traités pour métastase(s) osseuse(s) (12,5% des patients métastatiques osseux),
- Chimiothérapie : 6 patients en ont reçu (10,3% des patients),
- Inclusion dans un essai thérapeutique : 8 patients en ont bénéficié (13,8%) :
  - o 2 patients ont été inclus dans l'essai TepARF (280),
  - o 6 patients ont été inclus dans des essais d'ITK (10,3% des patients).

L'ensemble des patients ayant reçu un traitement local (notamment par radiologie interventionnelle) semble en avoir eu un bénéfice sur la progression de la maladie, avec une qualité de vie préservée, exception faite d'un patient restant progressif malgré radiothérapie et cryothérapie.

Exemple de l'utilisation des traitements locaux, le cas d'un patient de 68 ans au diagnostic, métastatique hépatique et pulmonaire après 3 ans de suivi, d'emblée réfractaire à l'iode et fixant le FDG, avec une Tg lentement progressive : traité par multiples RF pulmonaires (9), une RF hépatique, une chirurgie pulmonaire, une chirurgie cervicale, il a actuellement 80 ans et vit normalement (OMS 0). La courbe d'évolution de la Tg et les traitements locaux réalisés sont détaillés dans l'Iconographie 3.



Iconographie 3. Traitements locaux de métastases pulmonaires, hépatiques et thyroglobulinémie. Cas d'un patient de 68 ans au diagnostic, pT3(9cm)pNxMo avec embolies vasculaires multiples, traité initialement par chirurgie et iode 131. Auteur : Dr F. Bonichon

### Survie des patients métastatiques après apparition de la première métastase

La survie après métastase a été calculée pour les 58 patients métastatiques. Pour les 10 patients métastatiques au diagnostic, la date de diagnostic de la métastase est confondue à celle du diagnostic. 36 patients sont décédés au terme du suivi. La survie des patients métastatiques estimée selon Kaplan-Meier s'étend de 0 à 10,79 ans (médiane 4,75 ans), avec un taux de survie globale de 81%, 71%, 47%, 10% à respectivement 1, 2, 5 et 10 ans. La courbe de survie des patients métastatiques établie est représentée Figure 17.

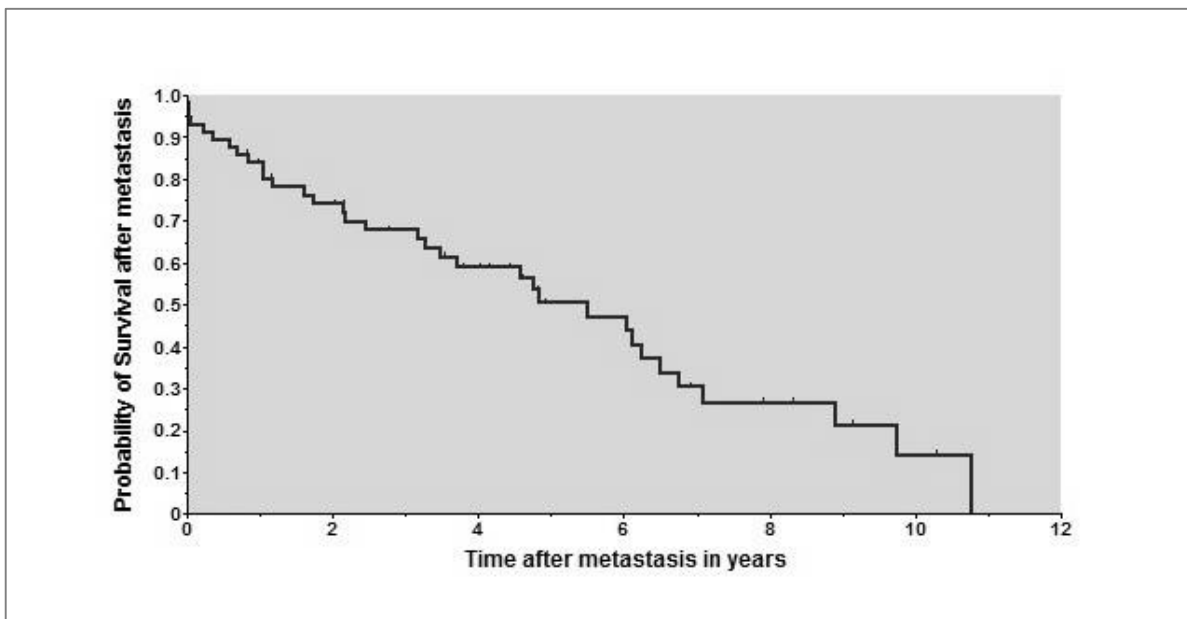


Figure 17. Courbe de survie : probabilité de survie globale après métastase en fonction du temps (58 patients), estimée par méthode de Kaplan-Meier.

## 2. Recherche de facteurs pronostiques

### a) Facteurs associés au statut métastatique au diagnostic

Les facteurs statistiquement associés à la présence de métastase(s) au diagnostic (analyse unifactorielle non paramétrique) sont : la présence d'une extension extra thyroïdienne, le stade pT, le stade pN, le degré d'atteinte de la capsule tumorale, l'âge au diagnostic, la taille tumorale, la présence de nécrose tumorale et enfin la présence d'adénopathie clinique (Tableau 16).

### b) Facteurs prédictifs d'apparition de métastase

#### (1) Analyse unifactorielle

Nous avons cherché à évaluer le risque d'apparition de métastase pour les patients non métastatiques d'emblée.

Sont regroupées dans le Tableau 20 les résultats statistiques suivant les modalités de chaque variable étudiée (Khi-deux du test Log-Rang et P-Value), le taux de patient non métastatique à distance à 1, 2, 5 et 10 ans du diagnostic.

En analyse unifactorielle, sont significativement associés à l'apparition de métastase(s) dans le suivi : l'âge, la taille tumorale, le caractère multifocal de la tumeur primitive, la présence de nécrose tumorale, le degré d'atteinte de la capsule du nodule, la présence d'extension extra thyroïdienne, les stades pT et pN. Le sexe et la présence d'embolies vasculaires tumoraux ne sortent pas significatifs.

Les courbes d'apparition de métastase sont détaillées pour chaque variable étudiée en fonction de ses modalités Figure 18A/18B.

Facteurs étudiés			Association avec apparition de métastase		Patients sans métastase (%) à			
Variable	Modalité	Effectif	Khi-2 (LR)	P-value	1 an	2 ans	5 ans	10 ans
<b>Patient</b>								
Sexe	Féminin	180	0.986	0.3207	99.4	95.6	89.8	82
	Masculin	86			97.6	93.8	82.3	78
Âge	< 45 ans	71	10.026	<b>0.0015</b>	100	100	96.3	92.2
	≥ 45 ans	195			98.4	93.2	84	76.1
<b>Tumeur</b>								
Taille tumorale	≤ 4 cm	176	13.342	<b>0.0003</b>	99.4	98.8	94.4	86.5
	> 4 cm	78			97.3	88.7	76.9	71.4
Multifocalité	Non	166	5.444	<b>0.0196</b>	100	95.2	88.2	80.5
	Oui	26			100	92	81.5	56
Emboles vasculaires	Absence	67	3.266	0.0707	100	98.3	94.1	83
	Présence	189			98.3	94.1	85.4	79.6
Nécrose tumorale	Absence	158	7.680	<b>0.0056</b>	100	96.3	90.7	81.7
	Présence	32			100	89.3	66.8	66.8
Atteinte de la capsule du nodule	Invasion minimale	166	38.702	< <b>0.0001</b>	100	99.3	96.1	90.3
	Invasion large	78			95.9	84.6	65.7	57.9
Atteinte extra thyroïdienne	Absence	223	43.828	< <b>0.0001</b>	99.5	98.5	94.8	86.4
	Présence	28			92.6	70.4	49.4	49.4
Extension ganglionnaire	pN0	87	7.532	<b>0.0061</b>	98.8	95	86.8	81.6
	pN1a/N1b	18			94.1	82.3	62.3	43.6
Stade pT	pT1/T2	161	24.5859	< <b>0.0001</b>	100	100	97.7	89.2
	pT3/T4	99			96.8	86.8	70.2	65.8

Tableau 20. Analyse unifactorielle : association de facteurs au développement de métastase dans le suivi et probabilités de non métastase en fonction du temps estimés selon la méthode de Kaplan-Meier (266 patients). En gras les P-Values significatives

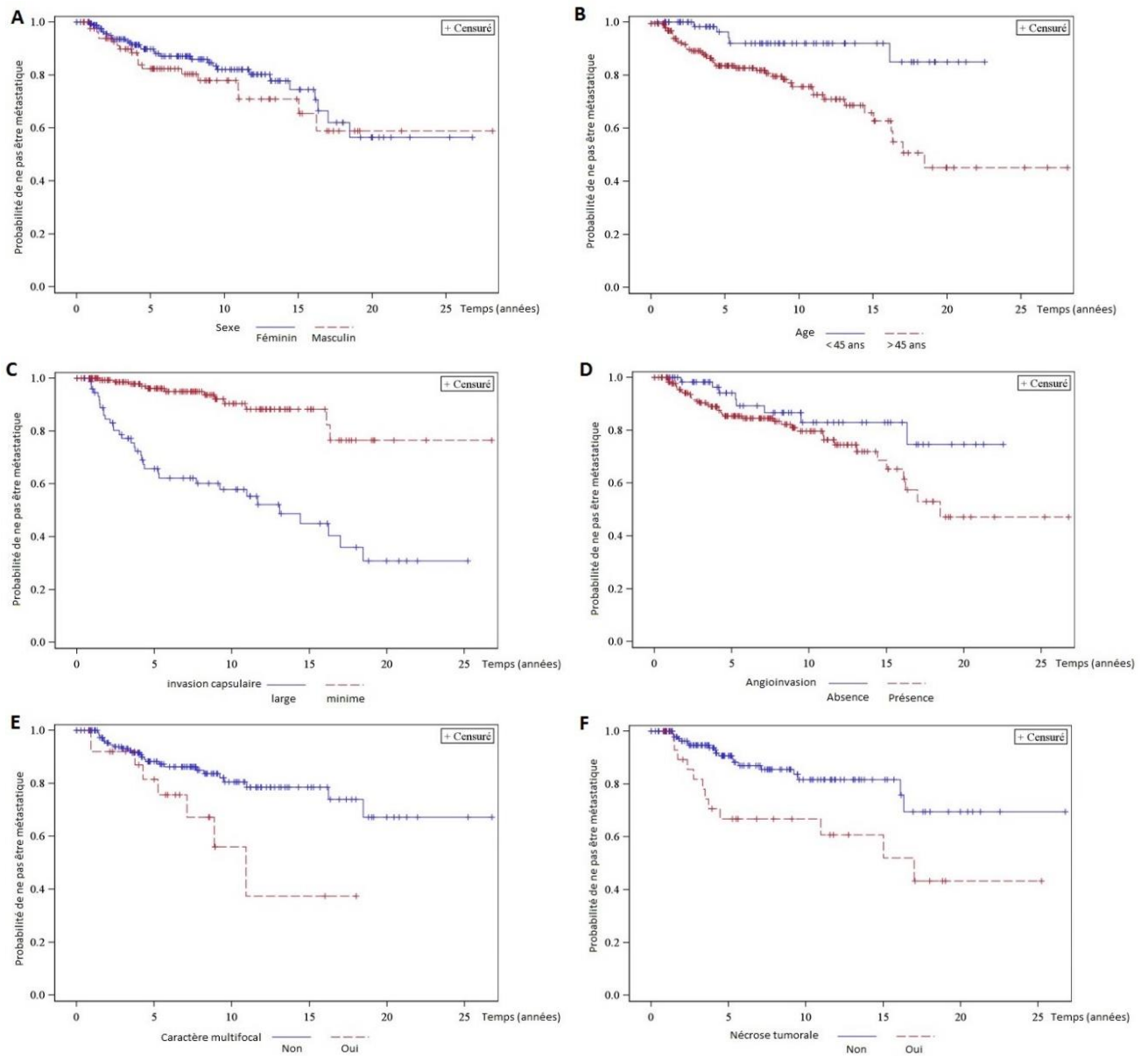


Figure 18A. Courbes d'apparition du caractère métastatique chez les patients M0 au diagnostic (probabilité de ne pas être métastatique en fonction du temps), selon : **A** le sexe (180 femmes et 86 hommes), **B** l'âge (71 patients < 45 ans et 195 patients > 45 ans), **C** l'invasion de la capsule du nodule (166 patients avec invasion minime et 78 patients avec invasion large), **D** l'angioinvasion de la tumeur primitive (67 patients sans, 189 patients avec), **E** le caractère multifocal de la tumeur primitive (166 patients avec tumeur mono centrique et 26 patients avec tumeur multicentrique), **F** le caractère nécrotique de la tumeur primitive (32 patients avec et 158 patients sans)

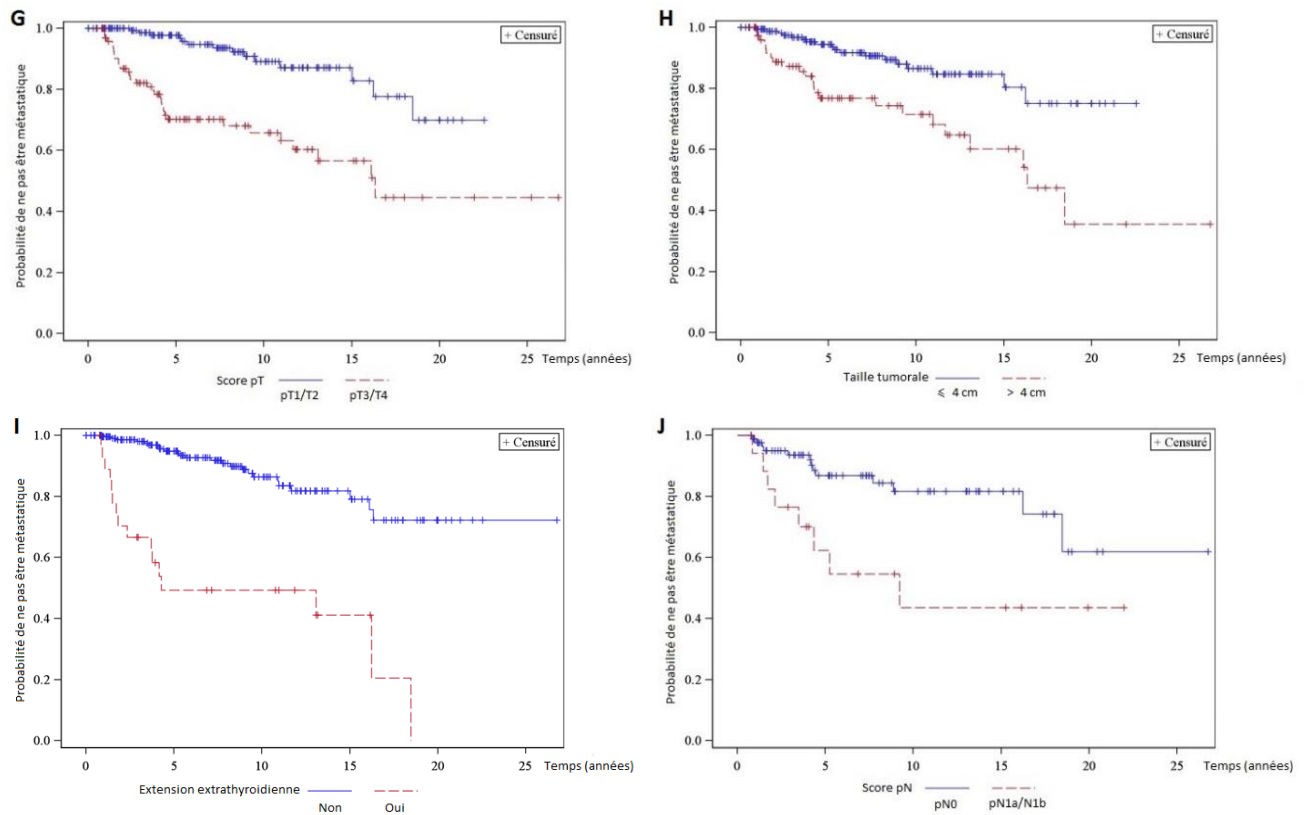


Figure 18B. Courbes d'apparition du caractère métastatique chez les patients M0 au diagnostic (probabilité de ne pas être métastatique en fonction du temps), selon : **G** le score pT (161 patients pT1/T2 et 99 patients pT3/T4), **H** la taille de la tumeur primitive (176 patients avec lésion mesurant jusqu'à 4 cm, 78 patients avec lésion de plus de 4 cm), **I** l'extension extra thyroïdienne de la tumeur primitive (28 patients avec, 223 patients sans), **J** le statut ganglionnaire initial (87 patients pN0 et 18 patients pN1a/N1b)

## (2) Analyse multifactorielle

Ont été inclus dans l'analyse multifactorielle les facteurs significativement associés au développement de métastase(s) dans le suivi, et ne comportant pas un nombre trop important de données manquantes. Ont donc été exclus de l'analyse : le caractère multifocal, la nécrose tumorale, le stade pN en raison de données manquantes. L'analyse s'intéresse à 228 patients.

Restent significatifs en analyse multifactorielle et sont indépendamment associés au développement de métastase(s) dans le suivi : le degré d'atteinte de la capsule du nodule et la présence d'une invasion extra thyroïdienne (les données significatives sont disponibles Tableau 21). Ces deux facteurs permettent de définir trois groupes de patients avec effectifs >10 dont les probabilités de non métastase sont significativement très différentes (Figure 19 et Tableau 22). Ne sont pas significatifs : l'âge, la taille tumorale, le stade pT.

Facteurs étudiés		Association avec apparition de métastase	
Variable	Modalité	Rapport de risque (IC à 95%)	P-value
Atteinte de la capsule du nodule	Invasion minimale	1	0.0008
	Invasion large	3.817 (1.739 – 8.403)	
Extension extra thyroïdienne	Absence	1	0.0004
	Présence	3.708 (1.796 -7.654)	

Tableau 21. Analyse multifactorielle (modèle de Cox) : association de facteurs au développement de métastase dans le suivi (232 patients inclus). IC : intervalle de confiance

Groupes pronostiques		Probabilité de non métastase à			
Caractéristiques tumorales	Effectif	1 an	2 ans	5 ans	10 ans
Invasion minimale sans extension extra thyroïdienne	159	100	99.3	97.5	91.4
Invasion large sans extension extra thyroïdienne	49	93.7	91.3	80.4	66.9
Invasion large et extension extra thyroïdienne	28	71.1	48.6	32.1	32.1

Tableau 22. Probabilité de non métastase en fonction du temps, selon 3 groupes issus de l'analyse multifactorielle

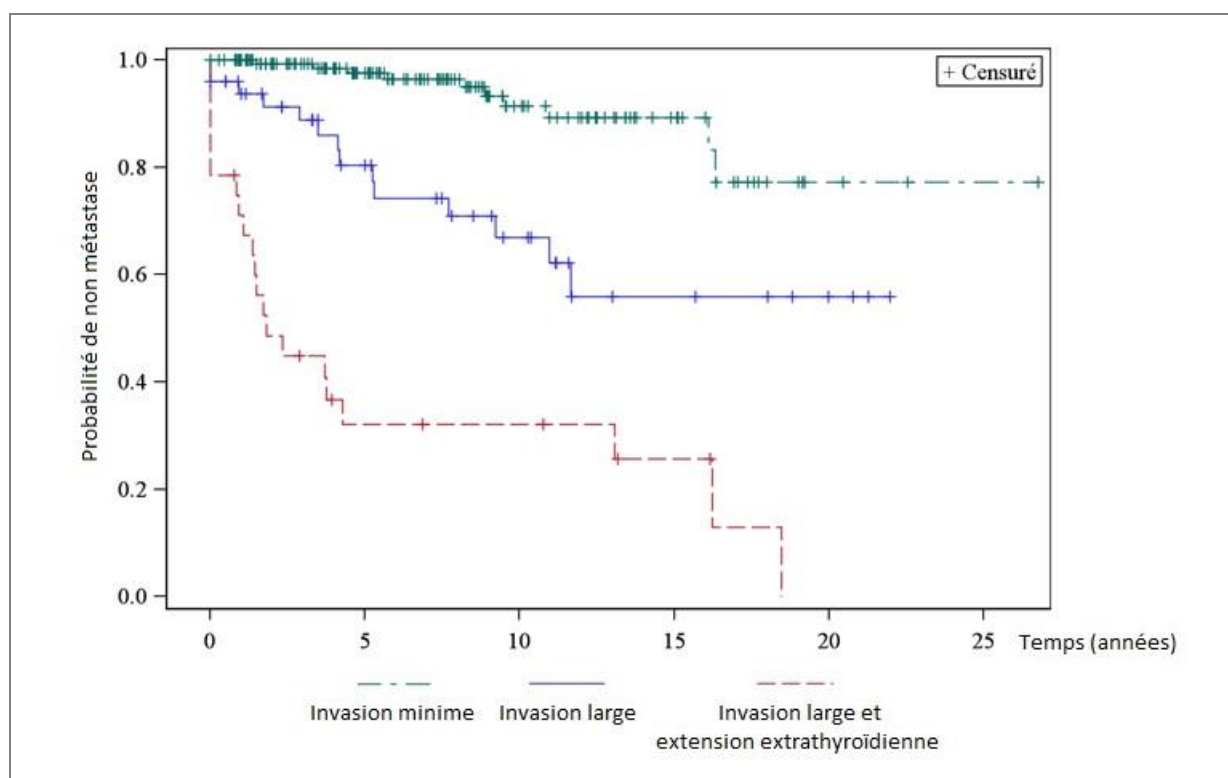


Figure 19. Courbes d'apparition des métastases : probabilité de non métastase en fonction du temps, selon 3 groupes issus de l'analyse multifactorielle (236 patients)

### c) Facteurs prédictifs de survie

#### (1) Analyse unifactorielle

Sont regroupées dans le Tableau 23 les données suivant les modalités de chaque variable étudiée, les taux de patients vivants à 1, 2, 5 et 10 ans du diagnostic, ainsi les données statistiques de l'analyse unifactorielle (Khi-deux du test Log-Rang et P-Value). En analyse unifactorielle, sont significativement associés à la probabilité de survie globale : l'âge, la présence de nécrose tumorale, le degré d'atteinte de la capsule du nodule, la présence d'extension extra thyroïdienne, les stades pT, pN et M au diagnostic. Le sexe, la taille tumorale, le caractère multifocal de la tumeur primitive et la présence d'emboles vasculaires tumoraux ne sortent pas significatifs.

Ensuite, les courbes de survie sont détaillées pour chaque variable étudiée en fonction de ses modalités (Figure 20A/20B).

Facteurs étudiés			Association avec survie globale		Survie (%) à			
Variable	Modalité	Effectif	Khi-2 (LR)	P-value	1 an	2 ans	5 ans	10 ans
<b>Patient</b>								
<b>Sexe</b>	Féminin	187	0.546	0.4599	98.9	97.1	89.4	85.3
	Masculin	89			98.8	98.8	92	76.1
<b>Âge</b>	< 45 ans	71	11.286	<b>0.0008</b>	100	100	98.2	95.8
	≥ 45 ans	205			98.5	96.9	87.6	77.3
<b>Tumeur</b>								
<b>Taille tumorale</b>	≤ 4 cm	179	1.798	0.1799	98.9	97.6	93.2	85.8
	> 4 cm	83			100	98.7	89.5	80.7
<b>Multifocalité</b>	Non	173	2.618	0.1056	99.4	98.1	91.4	84.5
	Oui	27			92.6	92.6	78.7	65.6
<b>Emboles vasculaires</b>	Absence	68	1.236	0.2663	100	100	95.8	89.9
	Présence	198			98.4	96.7	87.8	79.9
<b>Nécrose tumorale</b>	Absence	160	6.774	<b>0.0092</b>	99.4	98.7	94.2	84.8
	Présence	35			97	97	82.9	68.2
<b>Atteinte de la capsule du nodule</b>	Invasion minime	167	31.618	<b>&lt;0.0001</b>	100	100	99.2	95.2
	Invasion large	87			96.4	92.7	75.1	59.5
<b>Atteinte extra thyroïdienne</b>	Absence	225	33.725	<b>&lt;0.0001</b>	99.6	99.6	95.9	93
	Présence	35			94.3	85.7	70.6	44.6
<b>Extension ganglionnaire</b>	pN0	88	23.612	<b>&lt;0.0001</b>	100	100	93.6	87.5
	pN1a/N1b	24			87.5	83.3	56.8	45.5
<b>Stade pT</b>	pT1/T2	162	20.841	<b>&lt;0.0001</b>	99.4	99.4	96.8	91.7
	pT3/T4	108			98.1	95.1	80.6	67.4
<b>Stade M au diagnostic</b>	M0	266	97.772	<b>&lt;0.0001</b>	99.6	99.2	92.9	85.1
	M1	10			80	60	26.7	13

Tableau 23. Analyse unifactorielle : association de facteurs à la survie globale (276 patients). En gras les P-values significatives

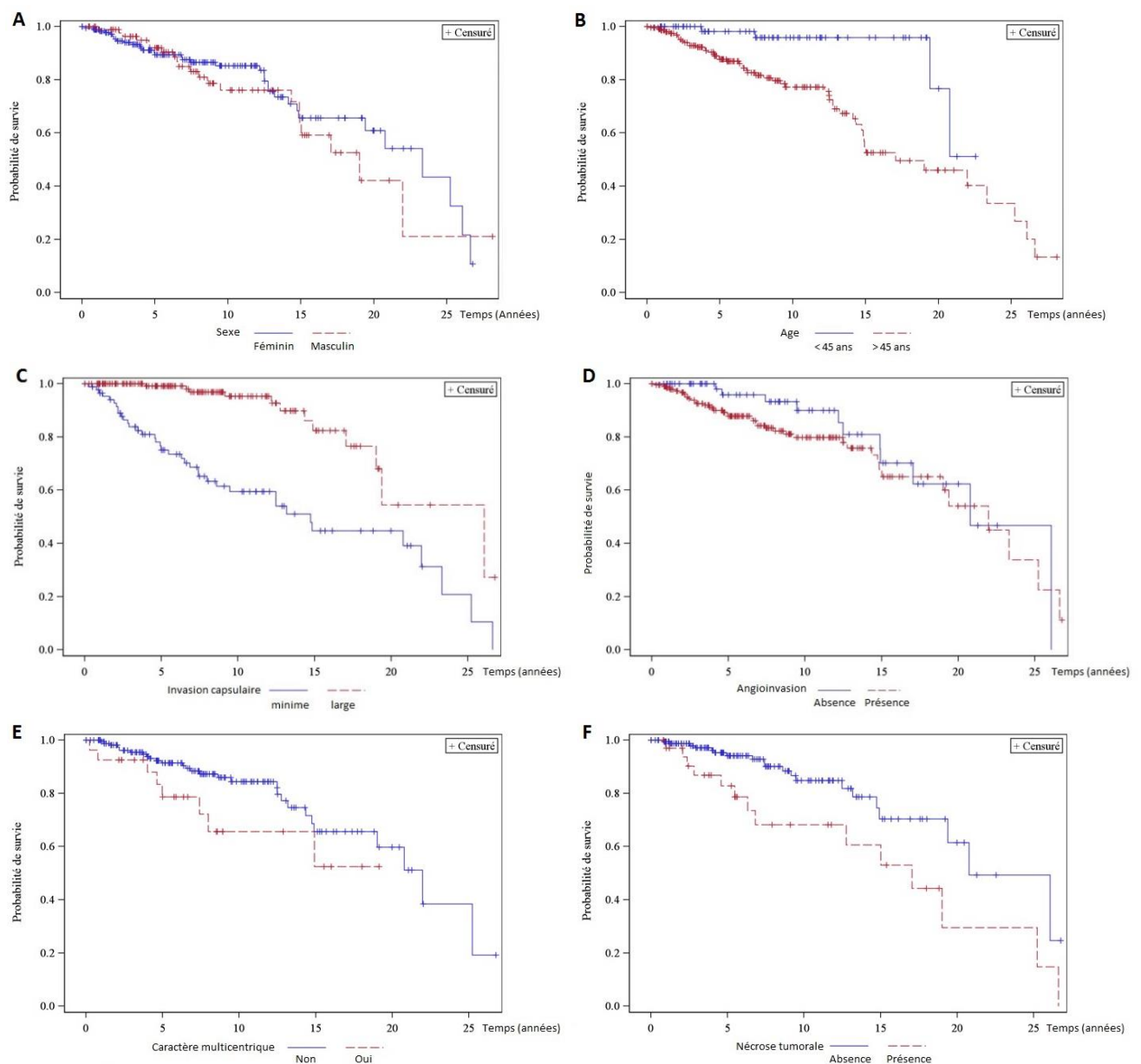


Figure 20A. Courbes de survie globale. Probabilité de survie en fonction du temps selon : **A** le sexe (89 hommes et 187 femmes), **B** l'âge (71 patients <45 ans et 205 patients > 45 ans), **C** l'invasion de la capsule du nodule (167 patients avec invasion minime et 87 patients avec invasion large), **D** l'angio-invasion de la tumeur primitive (68 patients sans, 198 patients avec), **E** le caractère multifocal de la tumeur primitive (173 patients avec tumeur mono centrique et 27 patients avec tumeur multicentrique), **F** le caractère nécrotique de la tumeur primitive (35 patients avec et 160 patients sans)



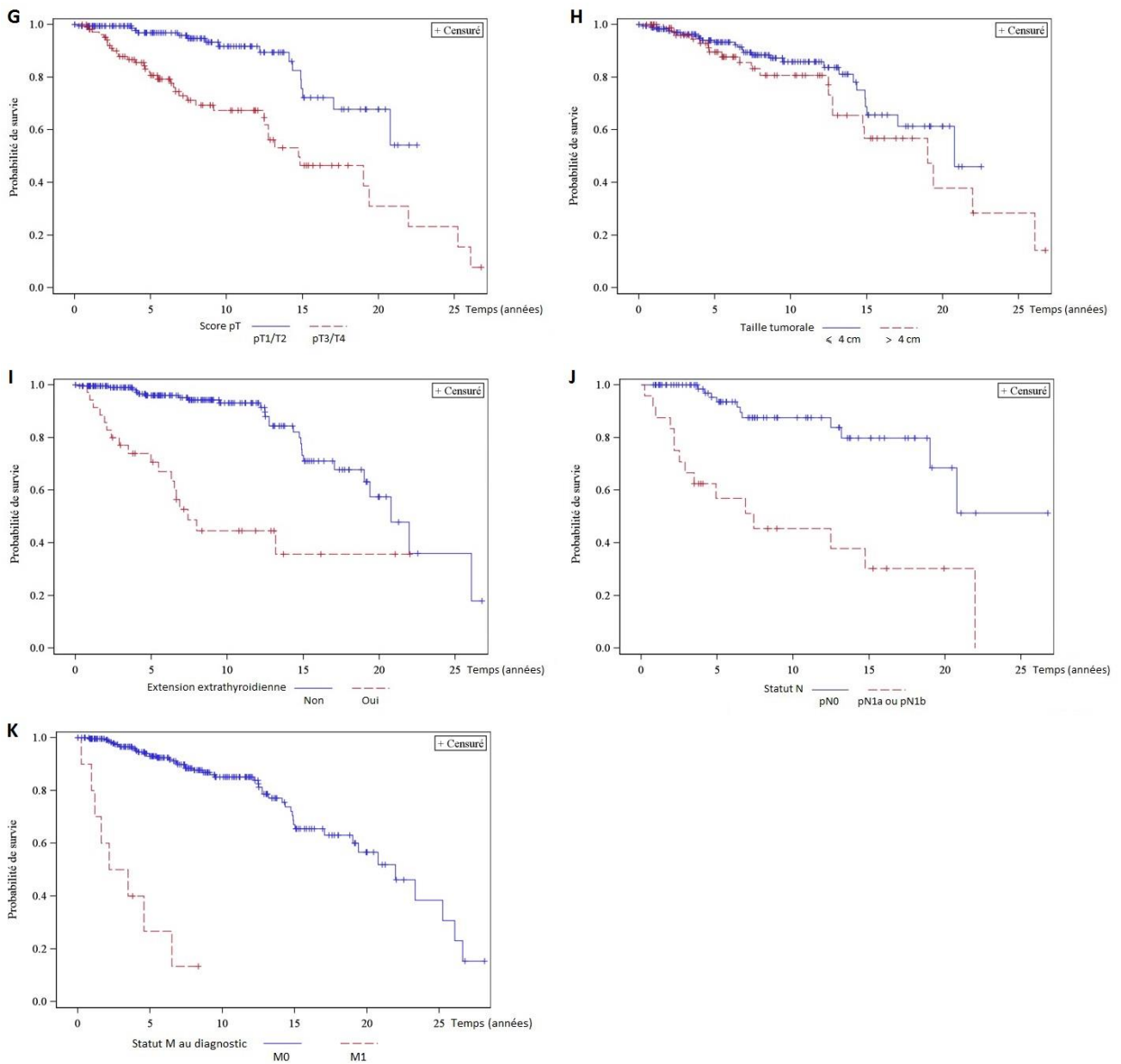


Figure 20B. Courbes de survie globale (probabilité de survie en fonction du temps), selon : **G** le score pT (162 patients pT1/T2 et 108 patients pT3/T4), **H** la taille de la tumeur primitive (179 patients avec lésion mesurant jusqu'à 4 cm, 84 patients avec lésion de plus de 4 cm), **I** l'extension extra thyroïdienne de la tumeur primitive (35 patients avec, 225 patients sans), **J** le statut ganglionnaire initial (88 patients pN0 et 24 patients pN1a/N1b), **K** le statut M initial (10 patients M1 et 266 patients M0)

## (2) Analyse multifactorielle

Ont été inclus dans l'analyse multifactorielle les facteurs significativement associés à la survie globale, et ne comportant pas un nombre trop important de données manquantes. Ont donc été exclus de l'analyse : la présence de nécrose tumorale, le stade pN en raison de données manquantes. L'analyse s'intéresse à 235 patients.

Restent significatifs en analyse multifactorielle et sont indépendamment associés à la survie globale : le stade M au diagnostic, le degré d'atteinte de la capsule du nodule, et le stade pT (les données sont disponibles Tableau 24). N'étaient pas significatifs l'âge > 45 ans, l'extension extra thyroïdienne. Le degré d'atteinte de la capsule du nodule et la présence de métastase au diagnostic nous permettent de définir trois groupes de patients dont les probabilités survie sont significativement très différentes (Tableau 25 et Figure 21).

Facteurs étudiés		Association avec survie globale	
Variable	Modalité	Rapport de risque (IC à 95%)	P-value
Stade M au diagnostic	M0	1	<0.0001
	M1	8.54 (3.51 – 20.75)	
Atteinte de la capsule du nodule	Invasion minime	1	<0.0001
	Invasion large	4.35 (2.13 – 8.33)	
Stade pT	pT1/T2	1	0.0075
	pT3/T4	2.6 (1.29 – 5.2)	

Tableau 24. Analyse multifactorielle (modèle de Cox) : association de facteurs à la survie globale (249 patients inclus). IC : intervalle de confiance de Wald

Groupes pronostiques		Probabilité de survie à			
Caractéristiques	Effectif	1 an	2 ans	5 ans	10 ans
M0 au diagnostic ET Invasion capsulaire minime	166	100	100	99.2	95.2
M0 au diagnostic ET Invasion capsulaire large	78	98.7	97.3	82.1	66.4
M1 au diagnostic ET Invasion capsulaire large	9	77.8	55.6	16.7	0

Tableau 25. Probabilité de survie en fonction du temps, selon 3 groupes issus de l'analyse multifactorielle

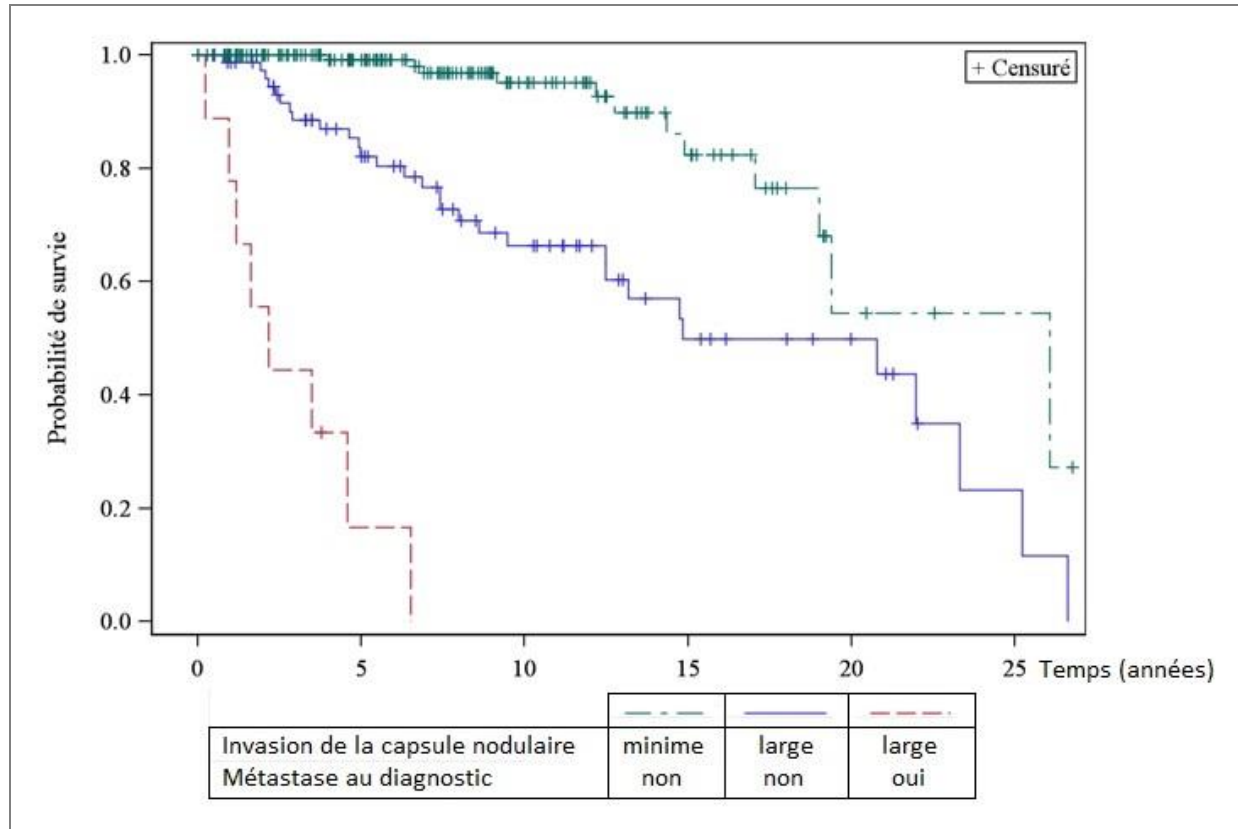


Figure 21. Courbes de survie globale : probabilité de non métastase en fonction du temps, selon 3 groupes issus de l'analyse multifactorielle (253 patients)

## D. Discussion

### 1. Originalité

Notre étude est la plus grande série mondiale de cancers oncocytaires avec détail des données anatomo-pathologiques, des traitements initiaux et à la rechute ; le réseau de tumeurs rares Tuthyref a permis la réalisation de cette étude française multicentrique de grande taille pour une pathologie aussi rare. Ces conditions favorables ont permis la réalisation d'études de facteurs pronostiques permettant de façon uni mais aussi multifactorielle d'évaluer les risque de survenue de rechute, de métastase et de décès après le diagnostic initial. En effet, les travaux étudiant un nombre de patients plus important exploitent des bases de données américaines (70,99,121,125), et ne comportent pas de données avec une description détaillée des métastases (leur délai de survenue notamment), des détails histologiques et des traitements. Concernant les séries d'origine institutionnelle, peu de publications intéressent plus de 100 patients (30,123,126), la plus grande série -proposée par Chindris *et al*- comportant 173 patients (30).

### 2. Résultats

Les résultats de notre étude comportant 276 patients pris en charge pour cancer oncocyttaire de la thyroïde sont comparés à ceux des séries institutionnelles comportant un nombre relativement important de patients (en général > 80), ainsi qu'à ceux des grandes séries populationnelles publiées.

#### Caractéristiques des patients et tumeurs, données générales de pronostic

Notre population a été diagnostiquée à un âge médian de 55,1 ans, et comportait 67,7% de femmes, ce qui est comparable aux données de la littérature (Cf. Paragraphes I.B.2 et I.B.3), et notamment à la série populationnelle de Goffredo *et al* (70). La taille tumorale moyenne était de 3,68 cm, 27% des lésions étaient multifocales, ce qui est similaire à la moyenne des données publiées (Cf. Paragraphe I.B.4.a). Concernant l'extension capsulaire, 35% des tumeurs étaient largement invasives, cependant ce résultat est difficilement confrontable à la littérature, du fait de critères de classifications variables. 13,5% des lésions étaient étendues en extra thyroïdien, ce qui correspond également à la moyenne des publications disponibles (Cf. Paragraphe I.B.4.a).

Au diagnostic, 8,7% de nos patients étaient métastatiques ganglionnaires locorégionaux, ce qui est habituellement retrouvé (Cf. Paragraphe I.B.4.b). 3,6% des patients sont métastatiques à distance au diagnostic. Cela est un peu en dessous de la moyenne observée dans les différentes séries (Cf. Paragraphe I.B.4.c) mais comparable aux dernières données américaines d'origine populationnelle (70,125). Au niveau institutionnel, les séries de Petric *et al*, Chindris *et al*, et Kim *et al* se composent respectivement de 11%, 11% et 3% de patients métastatiques au diagnostic (30,126,127). Nos données, quand à la proportion de patients métastatiques ganglionnaires régionaux ne sont pas très différentes de celles disponibles dans la littérature pour les cancers folliculaires de type conventionnel (OFC), et pourraient être expliquées par la présence de lésions peu différenciées dans notre cohorte (Cf. Limites, page 95). Notre proportion de patients métastatiques à distance au diagnostic est faible, ce qui semble confirmer la tendance des dernières séries comparatives publiées : les HCC pourraient peut-être donner moins de métastases que les OFC (Cf. Paragraphe I.B.4.c).

Le traitement initial consistait en une thyroïdectomie totale ou subtotale pour 89,1% des patients, une chirurgie ganglionnaire pour 32,5% des patients (curage latéral pour 25,7%), et enfin une administration d'iode 131 (dose médiane 100 mCi) pour 75,7% des patients.

Au terme du suivi, 19,9% des patients ont eu au moins une rechute de la maladie. Le taux de maladie persistante ou récurrente était de 25,7%. La probabilité de rechute ou poursuite évolutive chez les patients M0 au diagnostic était à 5 et 10 ans respectivement de 16,3 et 26,2%. Le taux de rechute apparaît analogue à ce qui est observé dans la littérature (Cf. Paragraphe I.B.5.a), notamment la série récente de Petric *et al* [24%, 108 patients, suivi médian 8,75 ans] (126). Le délai avant rechute est étendu de 6 mois à 18,5 ans (en moyenne 5 ans), ce qui conforte les données publiées précédemment (27,31,87,110). Au terme du suivi, 12,8% des patients ont rechuté localement, ce qui s'accorde avec les données déjà publiées (88,96,110,123,126). Quand la première rechute était locale, elle était accompagnée de façon plus tardive par une rechute métastatique dans 44% des cas. Au terme du suivi également, 21,4% des patients sont ou ont été atteints d'au moins une métastase distante. Cela est retrouvé en moyenne dans la littérature (Cf. Paragraphe I.B.5.a), comparable notamment par rapport aux séries de Samulski *et al* [16%, suivi médian 6 ans], et Petric *et al* [24%, suivi médian 8,7 ans] (123,126). La proportion de patients métastatiques à distance n'apparaissent pas différentes des données connues concernant les OFC (77,88,93,122).

La survie globale des patients à 5, 10 et 20 ans était estimée respectivement de 90,3%, 82%, 53,6%. Notre recul médian était de 8 ans.

- Dans les séries de type populationnel, tirées de bases de données, la survie globale à 10 ans était de 76% dans la série de Hundahl (NCDB) [1585 patients, suivi médian non disponible] (71), à 5 ans de 86,8% et à 10 ans de 77% dans la série de Nagar (SEER) [1416 patients, suivi médian non disponible] (125) et enfin à 10 ans de 82% dans la série de Goffredo *et al* (SEER) [3331 patients, suivi médian non disponible] (70), ce qui est similaire à nos données,
- Dans les séries de type institutionnel, émanant de centres anti-cancéreux, la survie globale à 10 ans était de 55% dans la série de Lopez *et al* [89 patients, suivi médian 8,1 ans] (42) et à 5 ans de 85% dans la série de Chindris *et al* [173 patients, suivi médian 5,8 ans] (30). Nos données semblent équivalentes à cette dernière.

La survie spécifique des patients à 5, 10 et 20 ans était estimée respectivement à 92,5%, 86,3% et 72%.

- Dans la série populationnelle de Goffredo *et al*, à 5, 10 et 20 ans elle était respectivement de 95, 92% et 87% (70) [3331 patients, suivi médian non disponible],
- Dans la série institutionnelle de Petric *et al* la survie spécifique était de 88% à 10 ans et 67% à 20 ans [108 patients, suivi médian 8,7 ans] (126). Nos données sont semblables.

Ces données de survie globale et spécifique ne semblent pas différentes de celles disponibles dans la littérature pour les cancers folliculaires de type conventionnel (71,108,125).

## Patients métastatiques

### Distribution des métastases à distance (cumulée) :

- 41,4% des patients métastatiques ont une atteinte osseuse. Ceci conforte les faibles données de la littérature (30,3% sur 119 patients métastatiques, donnée issue de notre revue Cf. paragraphe I.B.4.f), et confirme la différence de comportement par rapport aux OFC,
- 72,4% des patients métastatiques ont une atteinte pulmonaire. Ceci conforte les données de la littérature également (62,2% sur 119 patients (Cf. paragraphe I.B.4.f)). Cette proportion est comparable à celle observée dans les OFC,
- 8,6% des patients métastatiques ont une atteinte hépatique, et 8,6% ont une atteinte pleurale. Les métastases hépatiques sont rares dans les DTC (158,169,281). Leur fréquence dans les HCC a été retrouvée dans notre étude de la littérature (119 patients, 8,4%) et confirmée par notre série. Les métastases pleurales semblent également plus fréquentes dans les HCC (168), ce que semble confirmer notre série, mais n'était pas retrouvée dans notre revue de la littérature (Cf. Paragraphe I.B.4.f). Peuvent-elles associées à la présence d'un contingent peu différencié ?
- Nous observons dans notre série un panel relativement large de localisations atypiques, peu souvent observées dans les DTC (œsophage, estomac, muscle, pancréas, péritoine, trachée/bronches) (168) : 25,9% des patients métastatiques ont eu au moins une localisation autre qu'osseuse ou pulmonaire (7,5% dans le cas des FTC (129)). Etonnamment à ce que nous attendions au rapport des données de la littérature, nous n'avons qu'un seul cas de métastase endo-bronchique. Il est possible qu'ils aient été classés pulmonaires par défaut. Nous avons retrouvé 2 cas de métastases digestives (3,4%), ce qui semble relativement rare dans le cas des OFC (168). Enfin, il est intéressant de remarquer que 2 patients sont métastatiques sans lésions osseuse ou pulmonaire (1 patient au niveau pancréatique et 1 au niveau hépatique, trachéal et œsophagien),
- 38,8% des patients métastatiques ont eu au moins 2 organes atteints. Seulement 3 séries précisent cette information pour les HCC, intéressant 15, 9 et 12 patients (respectivement 20%, 33% et 0% de patients métastatiques multi-organe) (27,110,126). Cette proportion est équivalente dans le cas des OFC : 30,2% selon Sugino *et al* (106 patients) (129).

### Prise en charge des métastases :

- Le taux de fixation en scintigraphie iode 131 est de 30% des lésions pulmonaires et 40% des lésions osseuses. Cela correspond aux données moyennes issues de notre revue de la littérature (Cf. Paragraphe I.D.2.), mais est possiblement surestimé (biais déclaratif ? patients les plus graves ne bénéficiant pas d'administration d'iode 131 ?). Ces valeurs sont supérieures à ce qui est observé dans les séries de Lopez *et al* d'une part et Chindris *et al* d'autre part, concernant la fixation des métastases pulmonaires. Dans ces 2 séries la maladie semblait en moyenne plus agressive (Lopez *et al* : 39% d'extension extra thyroïdienne, 25% de N+ au diagnostic, 18% de M+ au diagnostic, et une survie spécifique à 10 ans de 65% ; Chindris *et al* : plus de lésions étaient largement invasives [73%], 11% de M+ au diagnostic, et la survie globale uniquement disponible à 5 ans était de 85%) (30,42),
- En cas de caractère réfractaire, ont été utilisés des traitements locaux ou généraux. Les traitements locaux étaient de préférence utilisés en cas de progression lente (RECIST >1 an). La radiothérapie est le traitement le plus utilisé dans le traitement des métastases osseuses (pour 66,7% des patients métastatiques osseux). Les traitements radio-interventionnels ont

été utilisés pour des métastases osseuses (cryothérapie et cimentoplastie, pour 12,5% des patients métastatiques osseux respectivement ; radiofréquence, 4,2%), pulmonaires (radiofréquences pour 7,1% des patients métastatiques pulmonaires) ou hépatiques (pour 1 patient). Les traitements généraux étaient réservés au cas de progression rapide (RECIST < 1 an) et se composaient de chimiothérapie (10,3% des métastatiques) ou l'inclusion dans des essais d'ITK, pour les patients les plus récents, quand ceux-ci sont devenus disponibles (10,3% des patients ; BKM120, Pazothyridine ou Nintedanib).

#### Survie des patients métastatiques :

- 62% des patients métastatiques sont décédés au terme du suivi. La probabilité de survie après la première métastase à 5 ans et 10 ans est respectivement de 47% et 10% (survie médiane 4,75 ans, étendue de 0 à 10,8 ans). Ceci s'accorde avec les quelques données publiées concernant la survie de patients métastatiques au diagnostic (Chindris *et al* : survie à 5 ans 24% ; 19 patients (30) ; Stojadinovic *et al* : survie à 8 ans 30%, 5 patients (96) ; Petric *et al* : survie à 10 ans 60% et à 15 ans 20%, 12 patients (126)),
- La survie des patients métastatiques est extrêmement variable, et peut atteindre plus de 10 ans tout comme moins d'un an. Il semble indispensable pour la pratique de pouvoir prédire cette évolution. Nous n'avons pas pu étudier cet objectif en raison de trop peu d'évènements chez les patients métastatiques.

#### Facteurs associés à la présence de métastase au diagnostic :

- Les facteurs dont l'association avec la présence de métastase au diagnostic étaient : la présence d'une extension extra thyroïdienne, le stade pT, le stade pN, le degré d'atteinte de la capsule tumorale, l'âge au diagnostic, la taille tumorale, la présence de nécrose tumorale et enfin la présence d'adénopathie clinique (Tableau 16),
- Ces données ont été obtenues en analyse unifactorielle, au moyen de tests non paramétriques, du fait de la petite taille du groupe des patients M1 au diagnostic (10 patients). Ainsi il est important de prendre en compte les risques statistiques inhérents à cette analyse (notamment le manque de puissance), et de non représentativité de ce petit échantillon.

#### Facteurs pronostiques de l'apparition du caractère métastatique dans le suivi :

- A notre connaissance, un seul article publié par Erickson *et al* étudie les facteurs pronostiques associés à l'apparition de métastase (44) : ont été démontrés statistiquement significatifs en analyse unifactorielle le sexe masculin, la taille tumorale, la présence d'angio-invasion et le Ki67 (19 patients). Nous avons retrouvés statistiquement associés en analyse unifactorielle : l'âge > 45 ans, la taille tumorale (>4 cm), le caractère multifocal de la tumeur primitive, la présence de nécrose tumorale, le degré d'atteinte de la capsule du nodule, la présence d'extension extra thyroïdienne, les stades pT et pN. Le sexe et la présence d'angio-invasion ne sortent pas significatifs. Nous ne disposons pas encore des données issues des relectures anatomo-pathologiques, cela fera partie des données intéressantes à analyser (notamment l'effet pronostique du nombre d'embolies vasculaires),
- En étude multifactorielle (modèle de Cox), sont significatifs le degré d'invasion capsulaire ( $p=0,0071$ ) et la présence d'extension extra thyroïdienne ( $p=0,0171$ ). Le stade pT et la taille tumorale ne sont pas significatifs et y sont probablement corrélés. L'âge n'est pas significatif. Nous avons ainsi pu définir 3 populations au comportement très différent : invasion minime sans extension extra thyroïdienne, invasion large sans extension extra thyroïdienne et invasion

large avec extension extra thyroïdienne. Leur probabilité de développement de métastase est très différente, mais on constate toutefois qu'elle est non nulle pour le groupe invasion minime. Le délai d'apparition des métastases en cas d'invasion minime apparaît plus long qu'en cas de cancer infiltrant, et un long recul semble nécessaire pour pouvoir observer que le risque métastatique est non nul. Cela explique probablement les données récemment proposées par Chindris *et al* (30), où aucune lésion classée à invasion minime n'avait d'évolution métastatique. On note cependant que les critères définissant l'invasion minime étaient différents, et il semble également utile d'analyser ce point avec les résultats des relectures anatomo-pathologiques, afin peut-être de pouvoir définir des critères histologique d'évolution bénigne avec un risque d'évolution métastatique proche de 0, pour mieux adapter la surveillance des patients.

Facteurs pronostiques de survie globale :

- Nous avons choisi d'analyser la survie globale et non la survie spécifique devant l'incertitude sur certaines causes de décès. Ceci nous permet d'avoir un nombre d'évènements plus important pour proposer une analyse multifactorielle,
- De nombreux facteurs pronostiques ont été établis dans des études de survie dans le cancer oncocytaire de la thyroïde (Cf. Paragraphe I.B.5.c). En analyse monofactorielle, nous retrouvons associés à une altération de la survie globale : l'âge, la présence de nécrose tumorale, le degré d'atteinte de la capsule du nodule, la présence d'extension extra thyroïdienne, les stades pT, pN et M au diagnostic. La présence de nécrose tumorale n'a -à notre connaissance- jamais été mis en évidence dans la littérature. Les autres facteurs sont concordants avec la littérature. Tout comme en prédiction du risque de métastase, la présence d'angio-invasion n'est pas significative,
- En analyse multifactorielle sont significatifs le stade M au diagnostic, le degré d'invasion de la capsule du nodule et le stade tumoral (pT) :
  - o Le statut métastatique au diagnostic est de loin le facteur pronostic le plus fort observé, avec un RR (rapport de risque) de 8,54. Précédemment le stade M au diagnostic avait été déterminé comme facteur pronostic de survie le plus significatif dans les séries de Kutun *et al* (RR non publié ; 23 patients), Sugino *et al* (RR 14 ; 73 patients), Lopez *et al* (RR 4,8 ; 89 patients), Goffredo *et al* (RR 11,75 ; 3331 patients), Chindris *et al* (RR non publié ; 173 patients). Il s'agissait d'un facteur pronostic majeur dans la série de Petric *et al* (RR non publié ; 108 patients),
  - o L'étendue de l'invasion de la capsule du nodule (invasion minime [IM] ou large) est le 2<sup>nd</sup> facteur pronostic avec un RR de 4,4. Il n'a jamais été démontré significatif en analyse multivariée portant sur la survie dans la littérature (ni même une classification d'invasion comprenant l'invasion capsulaire et les embolies vasculaires). Les patients dont les lésions sont classées en « invasion minime » (IM) ont un meilleur pronostic : dans les séries de Stojadinovic *et al*, Chindris *et al*, aucun patient classé IM (dichotomie de classe à 4 foyers d'invasion capsulaire et/ou vasculaire pour Chindris, et à 1 foyer pour Stojadinovic) n'a eu de métastase ou n'est décédé du cancer (28,30). Dans la série de Petric *et al*, des cas de récurrences sont observées dans les tumeurs à IM (classification selon Rosai) (126) ; dans la série de Carcangiu, plus ancienne, des cas de métastases ont été observés (27). Sous-réserve du résultat des relectures anatomo-

- pathologiques, 12 patients classés IM ont développé au moins une métastase à distance, et 5 sont décédés du cancer. Nous étudierons avec attention ces cas,
- Le stade tumoral est le 3<sup>ème</sup> et dernier facteur pronostique positif en multifactoriel, avec un RR de 2,6. Il avait été montré pronostique en analyse univariée dans 2 publications (110,126), et en analyse multifactorielle dans la série de Kushchayeva (33 patients, RR non publié) (101). La composante « extension extra thyroïdienne » était significative en unifactoriel à contrario de la taille tumorale. Il est possible que cette composante soit responsable de l'impact pronostique du pT. L'extension extra thyroïdienne et la taille tumorale avaient été démontrés significatifs en unifactoriel dans de nombreuses études (Cf. Paragraphe I.B.4.c) et l'extension extra thyroïdienne était ressortie significative en multifactoriel dans 2 séries : celle de Goffredo *et al* (3331 patients ; RR 3,05) et celle de Lopez *et al* (89 patients ; RR 4,38).

### 3. Limites

Les limites associées à notre étude sont principalement liées au caractère rétrospectif de notre recueil de données.

Le biais d'information semble le biais majeur de cette étude. En effet, le recueil de données repose sur la déclaration de données rétrospectives, avec par ailleurs des données manquantes.

On pourrait également supposer un biais de recrutement, les centres participant au recueil de données étant des centres de référence principalement de recours, aggravant artificiellement le pronostic par sélection des cas les plus graves. Cependant les recommandations actuelles notamment d'administration d'iode 131 -réalisée principalement dans les centres experts, disposant de chambres plombées et de la logistique associée nécessaire- peuvent nous assurer un recrutement assez large, pouvant toutefois minorer en proportion les petites lésions sans facteur pronostique histologique défavorable. Malgré ce, fort est de constater que nous avons la plus large proportion de lésions à invasion minimale dans l'ensemble des études de plus de 100 patients.

Une autre limite potentielle est liée au caractère multicentrique du recueil, avec d'une part toujours un biais d'information pouvant être lié à une déclaration différente selon les centres, et d'autre part une prise en charge différente selon le centre. Toutefois, les pratiques s'homogénéisent du fait de la coordination par le réseau national TUTHYREF. Citons également les différences potentielles d'interprétation anatomo-pathologique selon les centres de recueil, du fait de critères non consensuellement définis (invasion minimale par exemple), et d'analyse pouvant être réalisée en « externe ». Un corollaire pouvant être l'inclusion ou non des lésions peu différenciées. Les composantes associées, dont les lésions peu différenciées, n'ont pas pu être bien analysées dans notre série et la relecture anatomo-pathologique toujours en cours par des anatomo-pathologistes experts de réseau TUTHYREF sera probablement très utile.

Un biais de sélection est possible, notamment pour les centres n'ayant pas de base de données ou de registre anatomo-pathologique, l'ensemble des cas pouvant ne pas être inclus.



Les limites en termes de facteurs de confusion concernent notamment :

- les thérapeutiques mises en place peuvent être en relation avec les facteurs pronostiques et interagir avec la survie,
- la différence de bilan d'extension et en termes de surveillance en fonction des facteurs pronostiques : cela peut interagir avec le diagnostic de métastases.

Enfin, une autre limite notable concerne le spectre temporel exploré, large de plus de 40 ans pour une des séries. La prise en charge n'est donc pas uniforme pour tous les patients.

#### **4. Perspectives**

Les perspectives et espoirs d'avancées dans la prise en charge du cancer oncocytaire de la thyroïde sont nombreux. Citons les travaux en cours en biologie moléculaire (associés au recueil de données source de ce travail) conduits par le Professeur Savagner, étudiant les apports -diagnostiques, pronostiques de développement de métastases, et pronostiques d'évolutivité chez les patients métastatiques- d'une exploration de l'expression des mi-ARN par les cellules tumorales. Les études génomiques par technique NGS (séquençage nouvelle génération) sont envisagées et pourraient nous permettre de trouver éventuellement des anomalies spécifiques aux cancers oncocytaires pouvant déboucher sur des thérapeutiques mieux ciblées.

Concernant ce travail, il est amené à être continué afin de mieux préciser le pronostic des patients métastatiques, et de déterminer les facteurs d'évolutivité. La base de données est « vivante », et pourra être mise à jour concernant ces patients métastatiques notamment, pour en améliorer le recul. De plus, une analyse plus fine sera réalisée avec l'apport de des relectures anatomo-pathologiques, toujours en cours.

Un travail sur l'apport de la TEP-TDM dans les cancers oncocytaires est actuellement en cours de réalisation. Les résultats préliminaires montrent -contrairement à ce qu'avait annoncé Pryma (217)- qu'une valeur temporelle ponctuelle d'intensité métabolique en FDG (estimée par SUVmax) ne peut permettre à elle seule la pronostication des patients, ce qui est valable pour les DTC non oncocytaires (230,232,233). L'évolution de l'intensité métabolique (évaluée par la SUVmax) semble par contre intéressante : son augmentation semble associée à une accélération de la maladie, probablement en lien avec une étape oncogénique majorant le niveau de dédifférenciation et de prolifération tumorale.

## **E. Conclusion**

Nous avons établi des données originales concernant le cancer oncocytaire de la thyroïde :

- Après le caractère métastatique au diagnostic, les facteurs pronostiques majeurs sont le degré d'invasion capsulaire de la tumeur primitive puis présence éventuelle d'une extension tumorale au tissu péri-thyroïdien. L'extension extra thyroïdienne et la présence de métastases au diagnostic avaient déjà été montrés éléments pronostiques majeurs, mais jamais le degré d'invasion capsulaire, peut-être en raison d'un manque de puissance. Notre série est la plus large étudiant cette caractéristique. Les facteurs démographiques n'ont pas été montrés indépendamment associés au pronostic dans notre série et paraissent donc en retrait des éléments anatomo-pathologiques. L'importance pronostique de l'examen anatomo-pathologique en est soulignée. De plus, au vu de nos résultats, la classification AJCC TNM 2009 ne semble pas adaptée à la classification pronostique des cancers oncocytaires,
- Nous avons la plus grande cohorte de patients métastatiques avec des informations temporelles, de localisation précise, et de traitement. Nos données de distribution des métastases mettent en évidence une haute fréquence de métastases non osseuses et non pulmonaires, habituellement rares dans le cancer folliculaire de type conventionnel, et confirment la singularité clinique du cancer oncocytaire comparativement à ce dernier.



### III. ANNEXES

#### A. Classification OMS 2004 des tumeurs de la thyroïde

##### Thyroid carcinomas :

Papillary carcinoma  
Follicular carcinoma  
Poorly differentiated carcinoma  
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma  
Squamous cell carcinoma  
Mucoepidermoid carcinoma  
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma  
with eosinophilia  
Mucinous carcinoma  
Medullary thyroid carcinoma  
Mixed medullary and follicular cell  
carcinoma  
Spindle cell tumor with thymus-like  
differentiation (SETTLE)  
Carcinoma showing thymus-like  
differentiation (CASTLE)

##### Thyroid adenomas and related tumors:

Follicular adenoma  
Hyalinizing trabecular tumor

##### Other thyroid tumors:

Teratoma  
Primary lymphoma and plasmacytoma  
Ectopic thymoma  
Angiosarcoma  
Smooth muscle tumors  
Peripheral nerve sheath tumors  
Paraganglioma  
Solitary fibrous tumor  
Follicular dendritic cell tumor  
Langerhans cell histiocytosis  
Secondary tumors of the thyroid

*A. Classification OMS 2004 des tumeurs de la thyroïde (33)*

## B. Classification OMS 2004 des tumeurs de la thyroïde adaptée par Nikiforov

### I Primary

#### 1. Epithelial

##### A. Follicular cell origin

##### A.1. Benign

- Follicular adenoma
  - a. Conventional type
  - b. Oncocytic type

##### A.2. Uncertain malignant potential

- Hyalinizing trabecular tumor

##### A.3. Malignant

- Papillary carcinoma
- Follicular carcinoma
  - a. Conventional type
  - b. Oncocytic type
- Poorly differentiated carcinoma
- Anaplastic (undifferentiated) carcinoma

##### B. C-cell origin

- Medullary carcinoma

##### C. Mixed follicular and C-cell origin

- Mixed medullary and follicular carcinoma
- Mixed medullary and papillary carcinoma

##### D. Epithelial tumors of different or uncertain cell origin

- Mucoepidermoid carcinoma
- Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia
- Squamous cell carcinoma
- Mucinous carcinoma
- Spindle cell tumor with thymus-like differentiation (SETTLE)
- Carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE)
- Ectopic thymoma

### II Secondary (metastatic)

#### 2. Nonepithelial

- Primary lymphoma and plasmacytoma
- Angiosarcoma
- Teratoma
- Smooth muscle tumors
- Peripheral nerve sheath tumors
- Paraganglioma
- Solitary fibrous tumor
- Follicular dendritic cell tumor
- Langerhans cell histiocytosis
- Rosai–Dorfman disease
- Granular cell tumor

B. Classification de l'OMS 2004 des tumeurs de la thyroïde adaptée par Nikiforov (282)

## C. Classification et stadification TNM 2009 du cancer de la thyroïde

### Classification TNM

#### Primary tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor is found
T1	Tumor size ≤ 2 cm in greatest dimension and is limited to the thyroid
T1a	Tumor ≤ 1 cm, limited to the thyroid
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumor size > 2 cm but ≤ 4 cm, limited to the thyroid.
T3	Tumor size >4 cm, limited to the thyroid or any tumor with minimal extrathyroidal extension (eg, extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)
T4a	Moderately advanced disease; tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4b	Very advanced disease; tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessel
Anaplastic carcinoma :	
T4a	Intrathyroidal anaplastic carcinoma
T4b	Anaplastic carcinoma with gross extrathyroid extension

#### Regional lymph nodes (N)

Regional lymph nodes are the central compartment, lateral cervical, and upper mediastinal lymph nodes:

NX	Regional nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N1a	Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
N1b	Metastases to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)

#### Distant metastasis (M)

M0	No distant metastasis is found
M1	Distant metastasis is present

### Stadification pronostique

Separate stage groupings are recommended for papillary or follicular (differentiated), medullary, and anaplastic (undifferentiated) carcinoma

Stade	T	N	M
Papillary and follicular thyroid cancer (age < 45y)			
I	Any T	Any N	M0
II	Any T	Any N	M1
Papillary and follicular; differentiated (age ≥ 45y)			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T1-3	N1a	M0
	T4a	Any N	M0
IVB	T1-3	N1b	M0
	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1
Anaplastic carcinoma (all anaplastic carcinomas are considered stage IV)			
IVA	T4a	Any N	M0
IVB	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1
Medullary carcinoma (all age groups)			
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
III	T1-T3	N1a	M0
IVA	T4a	Any N	M0
	T1-T3	N1b	M0
IVB	T4b	Any N	M0
IVC	Any T	Any N	M1

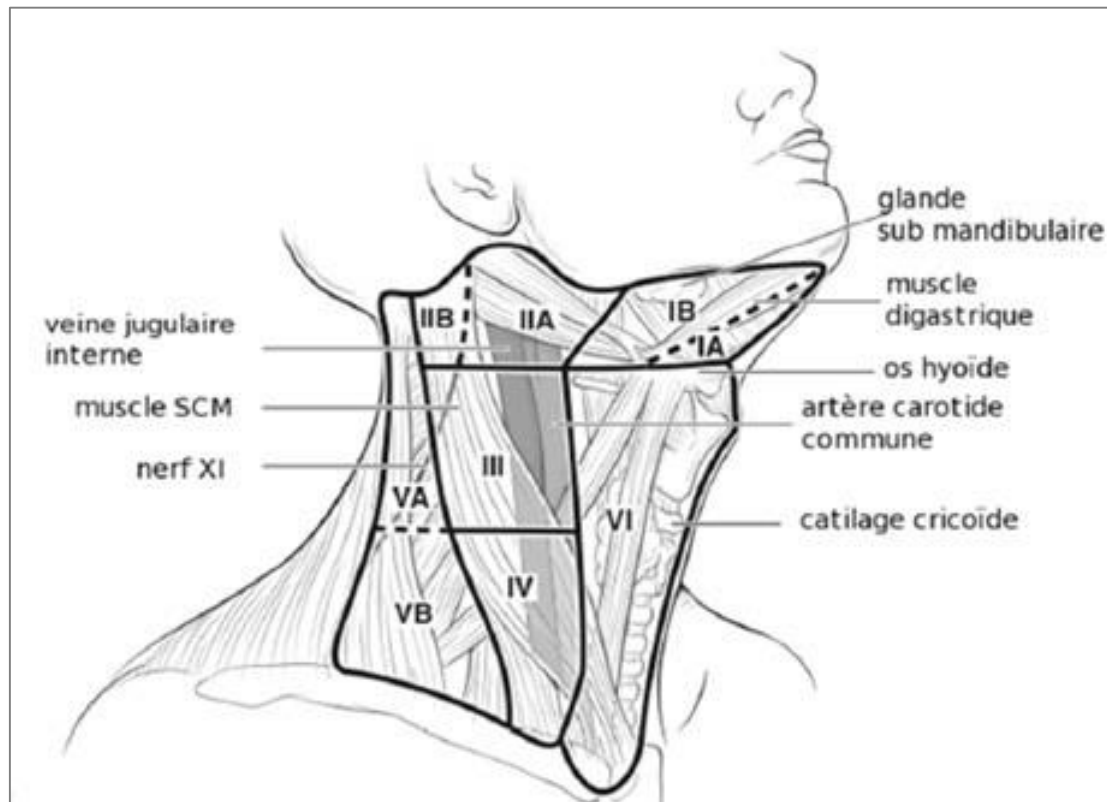
C. Classification et stadification TNM 2009 du cancer de la thyroïde, AJCC 7ème édition (American Joint Committee on Cancer) (283)

## D. Classification Bethesda et estimation du risque de malignité

Catégories cytologiques	Risque de malignité
<b>I</b> « Non-diagnostic / Unsatisfactory »	
<b>II</b> « Benign » : nodule dystrophique, thyroïdite	<3%
<b>III</b> « Follicular lesion of undetermined significance » FLUS / Atypia of undetermined significance (AUS) » dont oncocytaires	5–15%
<b>IV</b> « Follicular or Hürthle cell Neoplasm (FN) / Suspicious for follicular neoplasm »	15–30%
<b>V</b> « Suspicious for Malignancy » (SUSP) : suspecte de carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome indifférencié, lymphome, métastase ou autre	60–75%
<b>VI</b> « Malignant » : carcinome papillaire, carcinome médullaire, carcinome indifférencié, lymphome, métastase, autre	97-99%

*D. Classification Bethesda et estimation du risque de malignité d'après Baloch et al (284)*

## E. Classification chirurgicale des lymphonœuds cervicaux



*E. Schéma: Classification chirurgicale des lymphonœuds cervicaux selon de Robbins et al (285)*

## F. Critères pronostiques AMES

### Low-risk patients

All women <51 years and all men <41 years of age without distant metastases

All older patients with tumors smaller than 5 cm and no extrathyroidal extension of tumor if papillary and major capsular invasion if follicular

### High-risk patients

All patients with distant metastases

All women > 51 years of age and all men > 41 years with tumors 5 cm or larger or extrathyroidal extension of tumor if papillary and major capsular invasion if follicular

*F. Critères pronostiques AMES (Age, Métastase, Extension extra-thyroïdienne, Taille tumorale "Size") (92,286,287)*

## G. Classification ATA 2009 du risque initial de récurrence

### Low-risk patients

#### Have all of the following :

No local or distant metastases

All macroscopic tumor has been resected

There is no tumor invasion of locoregional tissues or structures

The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, insular, columnar cell carcinoma) or vascular invasion

And, if 131I is given, there is no 131I uptake outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan (RxWBS)

### Intermediate-risk patients

#### Have any of the following:

Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues at initial surgery

Cervical lymph node metastases or 131I uptake outside the thyroid bed on the RxWBS done after thyroid remnant ablation

Tumor with aggressive histology or vascular invasion

### High-risk patients

#### Have any of the following:

Macroscopic tumor invasion

Incomplete tumor resection

Distant metastases, and possibly

Thyroglobulinemia out of proportion to what is seen on the posttreatment scan

*G. Classification ATA 2009 du risque initial de récurrence, d'après Cooper et al (203)*



## H. Fiches de recueil Clinique, 2012



### Etude tumeurs oncocytaires 2012 Fiche clinique (version 12 juillet 2012) Frédérique Savagner, Françoise Bonichon

Initiales du patient: ... .. Numéro dossier dans le centre :.....

Date de naissance: ...../...../.....

Sexe:  M  F

Suivi par : Dr..... (adresse, mail, fax)

Centre :

Numéro référence anatomo-pathologique :

S'AGIT-IL D'UN ADENOME ONCOCYTAIRE  Non  Oui

D'UN CANCER ONCOCYTAIRE (>75% cellules oncocytaires)  Non  Oui

\* Date du diagnostic : ...../...../.....(date prélèvement histologique)

#### SI CANCER ONCOCYTAIRE:

##### • Anatomopathologie:

- lésions associées ?  Non  Oui  
Si oui, lésions associées : .....
- Taille tumorale en cm :.....
- Capsule du nodule : Invasión minime  Non  Oui
- Capsule thyroïdienne :  Non atteinte  Envahie  Dépassée
- Emboles vasculaires :  Non  Oui
- Nécrose  Non  Oui

#### CLASSIFICATION pTNM(classification 2010 jointe) AU DIAGNOSTIC:

pT.....N.....M..... Age : .....

Existe-t-il des métastases associées au moment du diagnostic ?

- |                 |   |                     |   |
|-----------------|---|---------------------|---|
| - Pulmonaires : | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Si oui, multiples : | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| - Osseuses :    | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Si oui, multiples : | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |
| - Autres :      | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | Si oui, multiples : | <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non |

Si autre, siège : .....

.....  
.....

F Bonichon:f.bonichon@bordeaux.unicancer.fr F Savagner : frederique.savagner@univ-angers.fr

**TNM 2010**

TUMEUR « T »	GANGLIONS « N »
<p><b>Tx</b> : non évalué</p> <p><b>T1</b> : ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne</p> <p>- <b>T1a</b> : &lt; 1 cm</p> <p>- <b>T1b</b> : 1 cm à 2 cm</p> <p>- <b>T1m</b> : tumeur multifocale</p> <p><b>T2</b> : 2 à 4 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne</p> <p><b>T3</b> : &gt; 4 cm ou avec extension extra-thyroïdienne minime (muscle sterno-cléido-mastoidien, tissus péri-thyroïdiens)</p> <p><b>T4</b> : dépassant largement la capsule thyroïdienne</p> <p>- <b>T4a</b> : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent</p> <p>- <b>T4b</b> : vers aponévrose pré-vertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide</p>	<p><b>Nx</b> : non évalué</p> <p><b>N0</b> : absence de métastase dans les ganglions voisins</p> <p><b>N1a</b> : adénopathies métastatiques régionales dans le compartiment central du cou</p> <p><b>N1b</b> : adénopathies métastatiques régionales, cervicales uni-, bi- ou controlatérales ou médiastinales supérieures</p>
	MÉTASTASES « M »
	<p><b>Mx</b> : La présence ou l'absence des métastases distantes ne peut pas être établie</p> <p><b>M0</b> : Pas de métastases distantes</p> <p><b>M1</b> : Métastases distantes</p>

**TRAITEMENT TUMEUR PRIMITIVE**

**CHIRURGIE**  Non  Oui

Nature Chirurgie thyroïde et date : .....

Nature chirurgie ganglionnaire et date : .....

Résultats de la chirurgie **R** : .....

- **Rx** : résidu tumoral inconnu
- **R0** pas de résidu tumoral
- **R1** résidu tumoral microscopique
- **R2** résidu tumoral macroscopique

**RADIOTHERAPIE EXTERNE**  Non  Oui

Cibles et date :

**IODE 131**  Non  Oui

Date : ...../...../..... Dose en mCi : ..... Siège(s) de fixation : .....

Date : ...../...../..... Dose en mCi : ..... Siège(s) de fixation : .....

Date : ...../...../..... Dose en mCi : ..... Siège(s) de fixation : .....

**DOSAGE THYROGLOBULINE POST-CHIRURGICALE (EN GENERAL AU MOMENT DE L'ABLATION PAR I131)**

**DATE** : ...../...../..... Valeur Tg ng/ml : ..... TSH microU/ml : .....

**F Bonichon**:f.bonichon@bordeaux.unicancer.fr **F Savagner** : frederique.savagner@univ-angers.fr

**EVOLUTION**

- **Date dernières nouvelles** : ...../...../.....
- **Etat dernière nouvelles** : Vivant  Décédé du cancer  Décès autre cause
- Si autre cause, nature : .....
- **RECHUTE** : Non  , Poursuite évolutive  Rechute
- **DATE 1ERE RECHUTE** (ou poursuite évolutive) : ...../...../.....
- **SI OUI, NATURE 1ERE RECHUTE** : locale  , métastatique  , locale+métastatique

**S'AGIT-IL D'UNE TUMEUR THYROIDIENNE REFRACTAIRE ?**  Oui  Non

Sur quel argument ?

.....  
.....

**DATE CANCER REFRACTAIRE** : ...../...../.....

**DATE 1ERE METASTASE** : ...../...../.....

**SIEGE DE TOUTES LES METASTASES ET DATES** :

.....  
.....  
.....  
.....

**SI THYROGLOBULINE >0 (en dehors de tout traitement local ou général et en tsh freinée <0,1 microU/ml) :**

<b>DATE</b> : ...../...../.....	Valeur Tg ng/ml : .....	Ac-antiTg : .....
<b>DATE</b> : ...../...../.....	Valeur Tg ng/ml : .....	Ac-antiTg : .....
<b>DATE</b> : ...../...../.....	Valeur Tg ng/ml : .....	Ac-antiTg : .....
<b>DATE</b> : ...../...../.....	Valeur Tg ng/ml : .....	Ac-antiTg : .....

Commentaires : .....

**POUR LES PATIENTS METASTATIQUES OU EN RECHUTE LOCALE: CF PAGE SUIVANTE**



# I. Fiches de mise à jour du recueil clinique, 2014



## Etude tumeurs oncocytaires 2012 Fiche clinique MAJ 2014 Frédérique Savagner, Françoise Bonichon

Initiales du patient: ... .. Numéro dossier dans le centre :.....  
Date de naissance: ...../...../.....  
Sexe:  M  F  
Suivi par : Dr..... (adresse, mail, fax)

Centre :

### MISE A JOUR

<b>Date de dernières nouvelles :</b> ...../...../.....
<b>Etat aux dernière nouvelles :</b>
Vivant - sans cancer..... <input type="checkbox"/>
- avec cancer ..... <input type="checkbox"/>
Décédé - du cancer..... <input type="checkbox"/>
- d'une autre cause... <input type="checkbox"/> si autre cause, nature : .....

**S'AGIT-IL D'UNE TUMEUR THYROIDIENNE REFRACTAIRE ?**  Oui  Non

Sur quel argument ?

.....  
.....

**DATE CANCER REFRACTAIRE :** ...../...../.....

### EVENEMENTS ONCOLOGIQUES (DEPUIS LES DERNIERES NOUVELLES)

**RECHUTE :** Non  Poursuite évolutive  Rechute

**SI OUI, NATURE 1ERE RECHUTE :** locale  métastatique  locale+métastatique

**DATE 1ERE RECHUTE (ou poursuite évolutive) :** ...../...../.....

**DATE 1ERE METASTASE :** ...../...../.....

**DATES ET SIEGES DE LA RECHUTE LOCALE OU DES METASTASES :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**F Bonichon:** f.bonichon@bordeaux.unicancer.fr **F Savagner :** frederique.savagner@univ-angers.fr

## IMAGERIE PAR TEP FDG

DATE : ...../...../.....

POSITIVE : Oui  Non

SUV MAX : .....

INDICATION : Suspicion de récurrence  Si oui, Clinique  Biologique  Préciser.....  
Bilan évolutif  Si oui, Pronostique  Evaluation thérapeutique  Préciser.....

DATE : ...../...../.....

POSITIVE : Oui  Non

SUV MAX : .....

INDICATION : Suspicion de récurrence  Si oui, Clinique  Biologique  Préciser.....  
Bilan évolutif  Si oui, Pronostique  Evaluation thérapeutique  Préciser.....

DATE : ...../...../.....

POSITIVE : Oui  Non

SUV MAX : .....

INDICATION : Suspicion de récurrence  Si oui, Clinique  Biologique  Préciser.....  
Bilan évolutif  Si oui, Pronostique  Evaluation thérapeutique  Préciser.....

DATE : ...../...../.....

POSITIVE : Oui  Non

SUV MAX : .....

INDICATION : Suspicion de récurrence  Si oui, Clinique  Biologique  Préciser.....  
Bilan évolutif  Si oui, Pronostique  Evaluation thérapeutique  Préciser.....

DATE : ...../...../.....

POSITIVE : Oui  Non

SUV MAX : .....

INDICATION : Suspicion de récurrence  Si oui, Clinique  Biologique  Préciser.....  
Bilan évolutif  Si oui, Pronostique  Evaluation thérapeutique  Préciser.....

## DOSAGES BIOLOGIQUES (DEPUIS LES DERNIERES NOUVELLES)

DATE : ...../...../..... Tg ng/mL: ..... Ac-antiTg: ..... TSH mUI/mL: .....

DATE : ...../...../..... Tg ng/mL: ..... Ac-antiTg: ..... TSH mUI/mL: .....

DATE : ...../...../..... Tg ng/mL: ..... Ac-antiTg: ..... TSH mUI/mL: .....

DATE : ...../...../..... Tg ng/mL: ..... Ac-antiTg: ..... TSH mUI/mL: .....

DATE : ...../...../..... Tg ng/mL: ..... Ac-antiTg: ..... TSH mUI/mL: .....

DATE : ...../...../..... Tg ng/mL: ..... Ac-antiTg: ..... TSH mUI/mL: .....

DATE : ...../...../..... Tg ng/mL: ..... Ac-antiTg: ..... TSH mUI/mL: .....

DATE : ...../...../..... Tg ng/mL: ..... Ac-antiTg: ..... TSH mUI/mL: .....

Commentaires : .....

F Bonichon:f.bonichon@bordeaux.unicancer.fr F Savagner : frederique.savagner@univ-angers.fr



#### IV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Asa SL. My approach to oncocytic tumours of the thyroid. *J Clin Pathol.* 2004;57(3):225-32.
2. Cannon J. The significance of hurthle cells in thyroid disease. *The Oncologist.* 2011;16(10):1380-7.
3. Elliott DD, Pitman MB, Bloom L, et al. Fine-needle aspiration biopsy of Hurthle cell lesions of the thyroid gland: A cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer.* 2006;108(2):102-9.
4. Mete O, Asa SL. Oncocytes, oxyphils, Hürthle, and Askanazy cells: morphological and molecular features of oncocytic thyroid nodules. *Endocr Pathol.* 2010;21(1):16-24.
5. Tsybrovskyy O, Rössmann-Tsybrovskyy M. Oncocytic versus mitochondrion-rich follicular thyroid tumours: should we make a difference? *Histopathology.* 2009;55(6):665-82.
6. Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: a surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1241-50.
7. Tallini G. Oncocytic tumours. *Virchows Arch Int J Pathol.* 1998;433(1):5-12.
8. Baloch ZW, LiVolsi VA. Oncocytic lesions of the neuroendocrine system. *Semin Diagn Pathol.* 1999;16(2):190-9.
9. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumors of the thyroid gland. 3rd éd. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1992. 343 p.
10. Sobrinho Simões M, Asa SL, Kroll TG, et al. Follicular carcinoma. *Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs.* DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU & Eng C. Lyon, France: IARC Press; 2004 : 67-76.
11. Maizlin ZV, Wiseman SM, Vora P, et al. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: sonographic appearance and histologic characteristics. *J Ultrasound Med.* 2008;27(5):751-7.
12. Lee SK, Rho BH, Woo S-K. Hürthle cell neoplasm: correlation of gray-scale and power Doppler sonographic findings with gross pathology. *J Clin Ultrasound.* 2010;38(4):169-76.
13. Chebib I, Opher E, Richardson ME. Vascular and capsular pseudoinvasion in thyroid neoplasms. *Int J Surg Pathol.* 2009;17(6):449-51.
14. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol.* 2011;24(12):1545-52.



15. Tavergnier C. Etude pronostique des nodules thyroïdiens de cytologie indéterminée a suspecte [Internet]. Université Toulouse III Paul Sabatier; 2013. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/129/1/2013TOU31530.pdf>
16. Boronat M, Cabrera JJ, Perera C, et al. Late bone metastasis from an apparently benign oncocytic follicular thyroid tumor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2013;2013:130051.
17. Arganini M, Behar R, Wu TC, et al. Hürthle cell tumors: a twenty-five-year experience. *Surgery*. 1986;100(6):1108-15.
18. Janser JC, Pusel J, Rodier JF, et al. [Hürthle cell tumor of the thyroid gland. Analysis of a series of 33 cases]. *J Chir (Paris)*. 1989;126(11):619-24.
19. Krayenbühl JC, Hedinger C. [Large-cell eosinophilic tumors of the thyroid gland]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1985;115(15):512-22.
20. Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. Hürthle cell tumor of the thyroid: analysis of 188 cases. *World J Surg*. 2001;25(9):1160-3.
21. Gundry SR, Burney RE, Thompson NW, et al. Total thyroidectomy for Hürthle cell neoplasm of the thyroid. *Arch Surg*. 1983;118(5):529-32.
22. Herrera MF, Hay ID, Wu PS, et al. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg*. 1992;16(4):669-75.
23. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, et al. Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet*. 1974;139(4):555-60.
24. Baloch ZW, LiVolsi VA. Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol*. 2007;60(3):244-50.
25. Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol*. 2002;117(1):143-50.
26. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, et al. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer*. 2001;91(3):505-24.
27. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, et al. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*. 1991;68(9):1944-53.
28. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, et al. Hürthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2616-25.
29. Ghossein R. Update to the College of American Pathologists Reporting on Thyroid Carcinomas. *Head Neck Pathol*. 2009;3(1):86-93.
30. Chindris A-M, Casler JD, Bernet VJ, et al. Clinical and molecular features of hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):55-62.

31. Barnabei A, Ferretti E, Baldelli R, et al. Hurthle cell tumours of the thyroid. Personal experience and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol.* 2009;29(6):305-11.
32. Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL, et al. Prognostic factors of recurrence in encapsulated Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer.* 2006;106(8):1669-76.
33. DeLellis RA, Williams ED. Tumours of the Thyroid and Parathyroid. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU & Eng C. Lyon, France: IARC Press; 2004: 49-56.
34. McKee S, Wu H, Wang X, et al. Hürthle cell neoplasms diagnosed by fine needle aspiration are not associated with an increased risk of malignancy. *Acta Cytol.* 2014;58(3):235-8.
35. Hudak K, Mazeh H, Sippel RS, et al. Hürthle cell metaplasia on fine-needle aspiration biopsy is not by itself an indication for thyroid surgery. *Am J Surg.* 2012;203(3):287-91.
36. Rossi ED, Martini M, Straccia P, et al. The cytologic category of oncocytic (Hurthle) cell neoplasm mostly includes low-risk lesions at histology: an institutional experience. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):649-55.
37. Pisanu A, Di Chiara B, Reccia I, et al. Oncocytic cell tumors of the thyroid: factors predicting malignancy and influencing prognosis, treatment decisions, and outcomes. *World J Surg.* 2010;34(4):836-43.
38. Zhang YW, Greenblatt DY, Replinger D, et al. Older age and larger tumor size predict malignancy in hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2842-6.
39. Sippel RS, Elaraj DM, Khanafshar E, et al. Tumor size predicts malignant potential in Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *World J Surg.* 2008;32(5):702-7.
40. Ahmed M, Bin Yousef H, Greer W, et al. Hurthle cell neoplasm of the thyroid gland. *ANZ J Surg.* 2008;78(3):139-43.
41. Paunovic I, Krgovic K, Tatic S, et al. Surgery for thyroid Hürthle cell tumours--a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(4):458-61.
42. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer.* 2003;97(5):1186-94.
43. Dahl LD, Myssiorek D, Heller KS. Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *The Laryngoscope.* 2002;112(12):2178-80.
44. Erickson LA, Jin L, Goellner JR, et al. Pathologic features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Mod Pathol.* 2000;13(2):186-92.
45. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg.* 1998;227(4):542-6.

46. Lee KH, Shin JH, Ko ES, et al. Predictive factors of malignancy in patients with cytologically suspicious for Hurthle cell neoplasm of thyroid nodules. *Int J Surg.* 2013;11(9):898-902.
47. Strazisar B, Petric R, Sesek M, et al. Predictive factors of carcinoma in 279 patients with Hürthle cell neoplasm of the thyroid gland. *J Surg Oncol.* 2010;101(7):582-6.
48. Choi YJ, Yun JS, Kim DH. Clinical and ultrasound features of cytology diagnosed follicular neoplasm. *Endocr J.* 2009;56(3):383-9.
49. Chng C-L, Kurzawinski TR, Beale T. Value of sonographic features in predicting malignancy in thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm on cytology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014.
50. Zhang J-Z, Hu B. Sonographic features of thyroid follicular carcinoma in comparison with thyroid follicular adenoma. *J Ultrasound Med.* 2014;33(2):221-7.
51. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, et al. The frequency of malignancy and the relationship between malignancy and ultrasonographic features of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocrine.* 2014;45(1):37-45.
52. Ginat DT, Butani D, Giampoli EJ. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Q.* 2010;26(3):171-8.
53. Parikh PP, Allan BJ, Lew JI. Surgeon-performed ultrasound predictors of malignancy in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *J Surg Res.* 2013;184(1):247-52.
54. Sillery JC, Reading CC, Charboneau JW, et al. Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *Am J Roentgenol.* 2010;194(1):44-54.
55. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2092-8.
56. Witt RL, Ferris RL, Pribitkin EA, et al. Diagnosis and management of differentiated thyroid cancer using molecular biology. *The Laryngoscope.* 2013;123(4):1059-64.
57. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(5):T301-13.
58. Yip L, Farris C, Kabaker AS, et al. Cost impact of molecular testing for indeterminate thyroid nodule fine-needle aspiration biopsies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1905-12.
59. Li H, Robinson KA, Anton B, Saldanha IJ, et al. Cost-effectiveness of a novel molecular test for cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):E1719-26.
60. Liou M-J, Chan E-C, Lin J-D, et al. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression in FNA samples from thyroid neoplasms. *Cancer Lett.* 2003;191(2):223-7.

61. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*. 2014;120(23):3627-34.
62. Harrell RM, Bimston DN. Surgical utility of Afirma: effects of high cancer prevalence and oncocyctic cell types in patients with indeterminate thyroid cytology. *Endocr Pract*. 2014;20(4):364-9.
63. Colonna M, Guizard A-V, Dabakuyo S, et al. Thyroïde. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 Partie 1 - Tumeurs solides [Internet]. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Saint-Maurice, France: InVS; 2013. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/696-estimation-nationale-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012-partie-1-tumeurs-solides>
64. INCa, Ouvrage collectif. ©La situation du cancer en France en 2012. Boulogne-Billancourt; 2012. Report No.: ISSN : 1959-6324.
65. INCa, Ouvrage collectif. ©Les cancers en France en 2013. Boulogne-Billancourt; 2014. Report No.: ISSN: 1959-6324.
66. Rogel A, Colonna M, Uhry Z, et al. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine - Bilan sur 25 ans. [Internet]. Saint-Maurice, France: InVS; 2010 p. 55. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr>.
67. Ménégos F, Sassolas G. Epidémiologie du cancer thyroïdien : données des registres des cancers et données actuelles du registre spécialisé Rhône alpin. *Médecine nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique*. 2003;27(3).
68. Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, et al. Thyroid cancer: is the incidence rise abating? *Eur J Endocrinol*. 2009;160(1):71-9.
69. Ceresini G, Corcione L, Michiara M, et al. Thyroid cancer incidence by histological type and related variants in a mildly iodine-deficient area of Northern Italy, 1998 to 2009. *Cancer*. 2012;118(22):5473-80.
70. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer*. 2013;119(3):504-11.
71. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638-48.
72. Bondeson L, Bondeson AG, Ljungberg O, et al. Oxyphil tumors of the thyroid: follow-up of 42 surgical cases. *Ann Surg*. 1981;194(6):677-80.
73. Gosain AK, Clark OH. Hürthle cell neoplasms. Malignant potential. *Arch Surg*. 1984;119(5):515-9.
74. Rosen IB, Luk S, Katz I. Hürthle cell tumor behavior: dilemma and resolution. *Surgery*. 1985;98(4):777-83.

75. Har-El G, Hadar T, Segal K, et al. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. A tumor of moderate malignancy. *Cancer*. 1986;57(8):1613-7.
76. Ryan JJ, Hay ID, Grant CS, et al. Flow cytometric DNA measurements in benign and malignant Hürthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg*. 1988;12(4):482-7.
77. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):501-8.
78. Cooper DS, Schneyer CR. Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19(3):577-91.
79. Caplan RH, Abellera RM, Kiskan WA. Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland: reassessment of functional capacity. *Thyroid*. 1994;4(3):243-8.
80. Grant CS. Operative and postoperative management of the patient with follicular and Hürthle cell carcinoma. Do they differ? *Surg Clin North Am*. 1995;75(3):395-403.
81. Azadian A, Rosen IB, Walfish PG, et al. Management considerations in Hürthle cell carcinoma. *Surgery*. 1995;118(4):711-5.
82. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, et al. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(10):2946-53.
83. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24(4):761-801.
84. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*. 1995;118(6):1131-8.
85. Janser JC, Solis C, Rodier JF, et al. [Oncocytic cancers of the thyroid. Hürthle cell cancers]. *Chir Mém Académie Chir*. 1996;121(1):28-36.
86. Papotti M, Torchio B, Grassi L, et al. Poorly differentiated oxyphilic (Hurthle cell) carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(6):686-94.
87. McDonald MP, Sanders LE, Silverman ML, et al. Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment. *Surgery*. 1996;120(6):1000-5.
88. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*. 1996;172(6):692-4.
89. Grossman RF, Clark OH. Hurthle Cell Carcinoma. *Cancer Control*. 1997;4(1):13-7.
90. Russo F, Barone Adesi TL, Di Lorenzo N, et al. [Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland]. *G Chir*. 1998;19(3):103-8.
91. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(12):1512-20.

92. Sanders LE, Silverman M. Follicular and Hürthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. *Surgery*. 1998;124(6):967-74.
93. Khafif A, Khafif RA, Attie JN. Hürthle cell carcinoma: A malignancy of low-grade potential. *Head Neck*. 1999;21(6):506-11.
94. Besic N, Auersperg M, Golouh R. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid--a multivariate survival analysis. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(6):599-605.
95. Goldstein NS, Czako P, Neill JS. Metastatic minimally invasive (encapsulated) follicular and Hurthle cell thyroid carcinoma: a study of 34 patients. *Mod Pathol*. 2000;13(2):123-30.
96. Stojadinovic A, Hoos A, Ghossein RA, et al. Hürthle cell carcinoma: a 60-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(2):197-203.
97. Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hürthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology (Phila)*. 2002;34(3):239-44.
98. Gerenova J, Preumont V, Rahier J. [Hurthle cell thyroid carcinoma: report of 13 cases]. *Acta Clin Belg*. 2002;57(3):148-53.
99. Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(2):207-10.
100. Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11(1):131-9.
101. Kushchayeva Y, Duh Q-Y, Kebebew E, et al. Prognostic indications for Hürthle cell cancer. *World J Surg*. 2004;28(12):1266-70.
102. Chao T-C, Lin J-D, Chen M-F. Surgical treatment of Hurthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg*. 2005;29(2):164-8.
103. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery*. 2005;138(6):1152-8.
104. Ozlem Küçük N, Kulak H, Tokmak E, et al. Hürthle cell carcinoma: a clinicopathological study of thirteen cases. *Nucl Med Commun*. 2006;27(4):377-9.
105. Freschi G, Landi L, Castagnoli A, et al. Advanced thyroid carcinoma: an experience of 385 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(5):577-82.
106. Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(3):603-23.
107. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: importance of postoperative pathological examination. *World J Surg*. 2007;31(7):1417-24.

108. Kushchayeva Y, Duh Q-Y, Kebebew E, et al, Clark OH. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg*. 2008;195(4):457-62.
109. Brownlie B, Mercer P, Turner J, et al. Thyroid malignancies: a New Zealand South Island thyroid clinic experience 1995-2006. *N Z Med J*. 2008;121(1279):36-45.
110. Mills SC, Haq M, Smellie WJB, et al. Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(3):230-4.
111. Asari R, Koperek O, Scheuba C, et al. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg*. 2009;249(6):1023-31.
112. Guerrero MA, Suh I, Vriens MR, et al. Age and tumor size predicts lymph node involvement in Hürthle Cell Carcinoma. *J Cancer*. 2010;1:23-6.
113. Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Karanikas M, E et al. Epidemiology and survival of patients with well-differentiated thyroid cancer subjected to total thyroidectomy in Thrace area, Northern Greece: a 20-year experience. *Minerva Chir*. 2010;65(2):137-43.
114. Yang X, Hu C, Yang L, et al. [Hurthle cell thyroid tumor: an analysis of 28 cases]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2010;45(11):908-11.
115. Kutun S, Turanli S, Kavlakoglu B, et al. The predicting factors for clinical outcomes in patients with Hürthle cell carcinoma: how we do it. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(1):73-7.
116. Besic N, Auersperg M, Gazic B, et al. Neoadjuvant chemotherapy in 29 patients with locally advanced follicular or Hürthle cell thyroid carcinoma: a phase 2 study. *Thyroid*. 2012;22(2):131-7.
117. Kolleyer I, von Wasielewski R, Langner C, et al. Subcellular distribution of the sodium iodide symporter in benign and malignant thyroid tissues. *Thyroid*. 2012;22(5):529-35.
118. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, et al. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid*. 2012;22(7):690-4.
119. Sugino K, Kameyama K, Ito K, et al. Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22(8):798-804.
120. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al. Distant metastasis at diagnosis and large tumor size are significant prognostic factors of widely invasive follicular thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2013;60(6):829-33.
121. Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Differentiated thyroid cancer presenting with distant metastases: a population analysis over two decades. *World J Surg*. 2013;37(7):1599-605.
122. Sugino K, Kameyama K, Ito K, et al. Does Hürthle cell carcinoma of the thyroid have a poorer prognosis than ordinary follicular thyroid carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2944-50.

123. Samulski TD, Bai S, LiVolsi VA, et al. Malignant potential of small oncocytic follicular carcinoma/Hürthle cell carcinoma: an institutional experience. *Histopathology*. 2013;63(4):568-73.
124. Kuo EJ, Roman SA, Sosa JA. Patients with follicular and Hurthle cell microcarcinomas have compromised survival: a population level study of 22,738 patients. *Surgery*. 2013;154(6):1246-54.
125. Nagar S, Aschebrook-Kilfoy B, Kaplan EL, et al. Hurthle cell carcinoma: an update on survival over the last 35 years. *Surgery*. 2013;154(6):1263-71.
126. Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer*. 2014;14:777.
127. Kim WG, Kim TY, Kim TH, et al. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid in iodine-sufficient area: retrospective analysis of Korean multicenter data. *Korean J Intern Med*. 2014;29(3):325-33.
128. Yutan E, Clark OH. Hürthle cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2(4):331-5.
129. Sugino K, Kameyama K, Nagahama M, et al. Follicular thyroid carcinoma with distant metastasis: outcome and prognostic factor. *Endocr J*. 2014;61(3):273-9.
130. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan. *Endocr J*. 2010;57(6):523-31.
131. Machens A, Dralle H. Correlation between the number of lymph node metastases and lung metastasis in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4375-82.
132. Benbassat CA, Mechlis-Frishi S, Morgenstein S. Hurthle cell carcinoma metastatic to uterus. *Thyroid*. 2005;15(11):1309-10.
133. Orsolon P, Bagni B, Cattaruzzi E, et al. A brain metastasis, with no uptake of <sup>99m</sup>Tc-ECD, secondary to Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Minerva Endocrinol*. 1995;20(4):233-6.
134. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003;98(2):356-62.
135. Stucchi CM, Vaccaro V, Magherini A, et al. Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland presenting with diffuse meningeal carcinomatosis and evolving to anaplastic carcinoma. *J Clin Pathol*. 2007;60(7):831-2.
136. Fabiano AJ, Qiu J, Rigual N. Thyroid Hürthle cell carcinoma metastatic to the pituitary gland. *Thyroid*. 2012;22(4):442.



137. Matyja E, Zieliński G, Witek P, et al. Pituitary metastases from the oncocytic variant of follicular thyroid carcinoma: a case report and diagnostic dilemmas. *Folia Neuropathol.* 2013;51(3):261-8.
138. Healy AT, Otvos B, Schroeder J, et al. Hurthle cell carcinoma presenting as a single choroid plexus metastasis. *J Clin Neurosci.* 2014;21(8):1448-50.
139. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Hürthle cell carcinoma presenting with retroorbital metastasis. *J R Soc Med.* 1992;85(8):493-4.
140. Besic N, Luznik Z. Choroidal and orbital metastases from thyroid cancer. *Thyroid.* 2013;23(5):543-51.
141. Dutton JJ, Barbour HL. Hürthle cell carcinoma metastatic to the uvea. *Cancer.* 1994;73(1):163-7.
142. Noordally SO, Sohawon S, Duttmann R, et al. A delayed fatal metastatic Hürthle cell carcinoma. *Acta Medica Hradec Král.* 2011;54(2):87-9.
143. Mitani A, Saku N, Hironaka M, et al. [A case of metastatic lung tumor from an occult thyroid oncocytic carcinoma growing into the bronchial lumen]. *Nihon Kokyūki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc.* 2003;41(11):822-6.
144. Lossos IS, Breuer R. Endobronchial metastasis from Hurthle cell thyroid carcinoma. *Chest.* 1990;97(3):768.
145. Hanta I, Akcali S, Kuleci S, et al. A rare case of Hurthle cell carcinoma with endobronchial metastasis. *Endocr J.* 2004;51(2):155-7.
146. Safdar Khan A, Crowe DR, et al. The oncocyte that went places: diagnosis with EUS-guided FNA. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(11):977-9.
147. Kim G, Fallon J, Batheja N. Images in thyroidology. Hürthle cell carcinoma with cardiac metastasis. *Thyroid.* 2000;10(5):443-4.
148. Giovanella L, Treglia G, Ceriani L, et al. Left atrial metastasis of Hürthle-cell thyroid carcinoma mimicking myxoma. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(2):406-7.
149. Akyildiz M, Ozutemiz O, Gunsar F, et al. Esophageal metastasis of hurthle cell thyroid carcinoma eight years after a subtotal thyroidectomy that mimicked esophageal hemangioma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(10):1628-9.
150. Bagherzadegan N, Feller-Kopman D, Ernst A, et al. An unusual case of hürthle cell carcinoma presenting as metastatic pleural disease 16 years after thyroidectomy. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2009;16(3):204-6.
151. Hsu K-F, Hsieh C-B, Duh Q-Y, et al. Hürthle cell carcinoma of the thyroid with contralateral malignant pleural effusion. *Onkologie.* 2009;32(1-2):47-9.
152. Al-Abed Y, Gray E, Wolfe K, et al. Metastatic Hurthle Cell Carcinoma of the thyroid presenting as a Breast Lump: A Case Report. *Int Semin Surg Oncol.* 2008;5:14.

153. Chiofalo MG, Losito NS, Fulciniti F, et al. Axillary node metastasis from differentiated thyroid carcinoma with Hürthle and signet ring cell differentiation. A case of disseminated thyroid cancer with peculiar histologic findings. *BMC Cancer*. 2012;12:55.
154. Marino G, Cocimano V, Taraglio S, et al. [Metastasis of thyroid carcinoma. A rare case of secondary renal tumor]. *Minerva Urol*. 1991;43(2):85-8.
155. Djekidel M, Gordon M, Shah RB, et al. Renal metastasis from Hurthle cell thyroid carcinoma and its evaluation with hybrid imaging. *Thyroid*. 2010;20(4):429-33.
156. Besic N, Vidergar-Kralj B, Frkovic-Grazio S, et al. The role of radioactive iodine in the treatment of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13(6):577-84.
157. Lachachi F, Descottes B, Sodji M, et al. [Malignant oncocytoma of the thyroid presenting with hepatic metastasis]. *Ann Chir*. 1998;52(3):301-4.
158. Salvatori M, Perotti G, Rufini V, et al. Solitary liver metastasis from Hürthle cell thyroid cancer: a case report and review of the literature. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(1):52-6.
159. Oreel MA, Tiel-van Buul MMC, de Bruin PC, et al. Hürthle cell carcinoma with a giant cystic liver metastasis imaged with 18F-labeled fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Thyroid*. 2006;16(2):195-6.
160. Zhang H, Zeng L, Liang C, et al. Successful treatment of Hurthle cell thyroid carcinoma with lung and liver metastasis using docetaxel and cisplatin. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(11):1086-90.
161. Al-Khatib K, Sieunarine K, Lindsay I, et al. Metastatic Hurthle cell carcinoma in the abdomen masquerading as a primary ovarian tumor: a case report. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(1):429-32.
162. Namwongprom S, Núñez RF, Yeung HW, et al. Unusual adrenal metastasis and abdominal carcinomatosis secondary to Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(10):694-6.
163. Orsolon P, Bagni B, Geatti O, et al. An unusual adrenal metastasis secondary to Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med*. 1996;21(4):312-5.
164. Arnous W, Beltran S, Berger N, et al. Hürthle cell thyroid carcinoma metastatic to the sigmoid colon. *Thyroid*. 2007;17(2):169-73.
165. Girelli ME, Casara D, Rubello D, P et al. Metastatic thyroid carcinoma of the adrenal gland. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(2):139-41.
166. Shon W, Ferguson SB, Comfere NI. Metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid presenting as ulcerated scrotum nodules. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(4):392-4.
167. Quinn TR, Duncan LM, Zembowicz A, et al. Cutaneous metastases of follicular thyroid carcinoma: a report of four cases and a review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(4):306-12.

168. Madani A, Jozaghi Y, Tabah R, et al. Rare metastases of well-differentiated thyroid cancers: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):460-6.
169. Song H-J, Xue Y-L, Xu Y-H, et al. Rare metastases of differentiated thyroid carcinoma: pictorial review. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(5):R165-74.
170. Crile G, Pontius KI, Hawk WA. Factors influencing the survival of patients with follicular carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;160(5):409-13.
171. Schröder S, Baisch H, Rehenning W, et al. [Morphology and prognosis of follicular thyroid cancer--a clinico-pathologic and DNA cytometric study of 95 tumors]. *Langenbecks Arch Für Chir*. 1987;370(1):3-24.
172. Abeillon-du Payrat J, Caron P, Borson-Chazot F. [What's new in follicular thyroid cancer management in 2014?]. *Ann Endocrinol*. 2014;75 Suppl 1:S2-12.
173. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-80.
174. Bauvet F, Awada A, Gil T, Hendlisz A. [Therapeutic consequences of molecular biology advances in oncology]. *Bull Cancer (Paris)*. 2009;96(1):59-71.
175. Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, et al. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;
176. Schlumberger M. [Management of refractory thyroid cancers]. *Ann Endocrinol*. 2011;72(2):149-57.
177. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1351-61.
178. Cassol CA, Asa SL. Molecular pathology of thyroid cancer. 2011;17(3):124-39.
179. Nikiforov YE. Molecular analysis of thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S34-43.
180. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1852-60.
181. Máximo V, Lima J, Prazeres H, et al. The biology and the genetics of Hurthle cell tumors of the thyroid. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(4):R131-47.
182. Dettmer M, Vogetseder A, Durso MB, et al. MicroRNA expression array identifies novel diagnostic markers for conventional and oncocytic follicular thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):E1-7.
183. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):E962-72.

184. Sugishita Y, Kammori M, Yamada O, et al. Biological differential diagnosis of follicular thyroid tumor and Hürthle cell tumor on the basis of telomere length and hTERT expression. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2318-25.
185. Savagner F, Franc B, Guyetant S, et al. Defective mitochondrial ATP synthesis in oxyphilic thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4920-5.
186. Yeh JJ, Lunetta KL, van Orsouw NJ, et al. Somatic mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in papillary thyroid carcinomas and differential mtDNA sequence variants in cases with thyroid tumours. *Oncogene*. 2000;19(16):2060-6.
187. Máximo V, Botelho T, Capela J, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hürthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1892-8.
188. Bonora E, Evangelisti C, Bonichon F, et al. Novel germline variants identified in the inner mitochondrial membrane transporter TIMM44 and their role in predisposition to oncocytic thyroid carcinomas. *Br J Cancer*. 2006;95(11):1529-36.
189. De Vries MM, Celestino R, Castro P, et al. RET/PTC rearrangement is prevalent in follicular Hürthle cell carcinomas. *Histopathology*. 2012;61(5):833-43.
190. Radkay LA, Chiosea SI, Seethala RR, et al. Thyroid nodules with KRAS mutations are different from nodules with NRAS and HRAS mutations with regard to cytopathologic and histopathologic outcome characteristics. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(12):873-82.
191. Nikiforova MN, Chiosea SI, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. *Endocr Pathol*. 2009;20(2):85-91.
192. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1600-8.
193. Jacques C, Fontaine J-F, Franc B, et al. Death-associated protein 3 is overexpressed in human thyroid oncocytic tumours. *Br J Cancer*. 2009;101(1):132-8.
194. Savagner F, Mirebeau D, Jacques C, et al. PGC-1-related coactivator and targets are upregulated in thyroid oncocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;310(3):779-84.
195. Leboulleux S, Deandreis D, Lombroso J, et al. [Thyroid cancer and administration of radioactive iodine]. *Med Nucl*. 2014;38(Suppl 1):172-8.
196. Schlumberger M, Chougnet C, Baudin E, et al, pour le réseau Tuthyref. [Refractory thyroid cancers]. *Presse Médicale*. 2011;40(12 Pt 1):1189-98.
197. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.

198. Lakshmanan A, Scarberry D, Shen DH, et al. Modulation of sodium iodide symporter in thyroid cancer. *Horm Cancer*. 2014;5(6):363-73.
199. D'Agostino M, Sponziello M, Puppini C, et al. Different expression of TSH receptor and NIS genes in thyroid cancer: role of epigenetics. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(2):121-31.
200. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892-9.
201. Ma C, Kuang A, Xie J, et al. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and 131I whole-body scanning. *J Nucl Med*. 2005;46(9):1473-80.
202. Intenzo CM, Jabbour S, Dam HQ, et al. Changing concepts in the management of differentiated thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2005;35(4):257-65.
203. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
204. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.
205. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996;37(4):598-605.
206. Qiu Z-L, Shen C-T, Luo Q-Y. Clinical management and outcomes in patients with hyperfunctioning distant metastases from differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine therapy. *Thyroid*. 2015;25(2):229-37.
207. Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48(1):12-9.
208. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338(5):297-306.
209. Lind P, Kohlfürst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2006;36(3):194-205.
210. Filesi M, Signore A, Ventroni G, et al. Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med*. 1998;39(9):1542-6.

211. Waxman A, Ramanna L, Chapman N, et al. The significance of I-131 scan dose in patients with thyroid cancer: determination of ablation: concise communication. *J Nucl Med.* 1981;22(10):861-5.
212. Fatourechi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. *Semin Nucl Med.* 2000;30(2):107-14.
213. Pötzi C, Moameni A, Karanikas G, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(4):519-23.
214. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet.* 2013;381(9871):1058-69.
215. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-28.
216. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30.
217. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med.* 2006;47(8):1260-6.
218. Yen TC, Lin HD, Lee CH, et al. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. *Eur J Nucl Med.* 1994;21(9):980-3.
219. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, et al. 18F-FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2003;44(9):1402-6.
220. Sherman SI, Wirth LJ, Droz J-P, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(1):31-42.
221. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(6):923-31.
222. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):962-72.
223. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):328-54.
224. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D, et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid.* 2002;12(9):747-54.

225. Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, et al. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2012;37(2):121-7.
226. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al, Müller-Schauenburg W. [18FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of 18FDG and 131I]. *Nucl Nucl Med*. 1995;34(4):127-34.
227. Treglia G, Annunziata S, Muoio B, et al. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:856189.
228. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer--indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med*. 2011;41(2):121-38.
229. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Diagnostic utility of PETCT in thyroid malignancies: an update. *Ann Nucl Med*. 2013;27(8):681-93.
230. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498-505.
231. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid*. 2001;11(12):1169-75.
232. Wang W, Larson SM, Fazzari M, , et al. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1107-13.
233. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, et al. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(1):159-69.
234. Lang BH-H. The Role of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Prognostication, Diagnosis, and Management of Thyroid Carcinoma. *J Thyroid Res*. 2012;2012:198313.
235. Wong KK, Dvorak RA, Marzola MC, G et al. Molecular imaging in the management of thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(5):541-59.
236. De Geus-Oei L-F, Pieters GFFM, Bonenkamp JJ, et al. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med*. 2006;47(5):770-5.
237. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, et al. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2009;30(9):742-8.

238. Zhai G, Zhang M, Xu H, et al. The role of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography whole body imaging in the evaluation of focal thyroid incidentaloma. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(3):151-5.
239. Pagano L, Samà MT, Morani F, et al. Thyroid incidentaloma identified by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with CT (FDG-PET/CT): clinical and pathological relevance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(4):528-34.
240. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose-PET/CT useful for the presurgical characterization of thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration cytology? *Thyroid.* 2012;22(2):165-72.
241. Marcus C, Whitworth PW, Surasi DS, et al. PET/CT in the management of thyroid cancers. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(6):1316-29.
242. Shamma A, Degirmenci B, Mountz JM, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2007;48(2):221-6.
243. Bertagna F, Bosio G, Biasiotto G, et al. F-18 FDG-PET/CT evaluation of patients with differentiated thyroid cancer with negative I-131 total body scan and high thyroglobulin level. *Clin Nucl Med.* 2009;34(11):756-61.
244. Schlüter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative <sup>131</sup>I scan. *J Nucl Med.* 2001;42(1):71-6.
245. Giovanella L, Ceriani L, De Palma D, S et al. Relationship between serum thyroglobulin and <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT in <sup>131</sup>I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head Neck.* 2012;34(5):626-31.
246. Na SJ, Yoo IR, O JH, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative (<sup>131</sup>I) whole body scan: evaluation by thyroglobulin level. *Ann Nucl Med.* 2012;26(1):26-34.
247. Trybek T, Kowalska A, Lesiak J, et al. The role of <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in patients with suspected recurrence or metastatic differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin and negative I-131 whole body scan. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2014;17(2):87-93.
248. Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, et al. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative <sup>131</sup>I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med.* 2012;37(10):953-9.
249. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive <sup>18</sup>F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):874-80.



250. Kelders A, Kennes LN, Krohn T, et al. Relationship between positive thyroglobulin doubling time and 18F-FDG PET/CT-positive, 131I-negative lesions. *Nucl Med Commun.* 2014;35(2):176-81.
251. Li S, Zhao B, Wang X, et al. Overestimated value of (18)F-FDG PET/CT to diagnose pulmonary nodules: Analysis of 298 patients. *Clin Radiol.* 2014;69(8):e352-7.
252. Veronesi G, Travaini LL, Maisonneuve P, et al. Positron emission tomography in the diagnostic work-up of screening-detected lung nodules. *Eur Respir J.* 2014;
253. Agate L, Bianchi F, Giorgetti A, et al. Detection of metastases from differentiated thyroid cancer by different imaging techniques (neck ultrasound, computed tomography and [18F]-FDG positron emission tomography) in patients with negative post-therapeutic <sup>131</sup>I whole-body scan and detectable serum thyroglobulin levels. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(10):967-72.
254. Filetti S, Damante G, Foti D. Thyrotropin stimulates glucose transport in cultured rat thyroid cells. *Endocrinology.* 1987;120(6):2576-81.
255. Hosaka Y, Tawata M, Kurihara A, et al. The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin. *Endocrinology.* 1992;131(1):159-65.
256. Chin BB, Patel P, Cohade C, et al. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):91-5.
257. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1310-6.
258. Petrich T, Börner AR, Otto D, et al. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(5):641-7.
259. Ma C, Xie J, Lou Y, et al. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):177-83.
260. Molinaro E, Viola D, Passannanti P, et al. Recombinant human TSH (rhTSH) in 2009: new perspectives in diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53(5):490-502.
261. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery.* 2003;133(3):294-9.
262. Rohren EM. Intense FDG uptake in a benign Hurthle cell adenoma. *Clin Nucl Med.* 2004;29(10):664-6.

263. King DL, Stack BC, Spring PM, et al. Incidence of thyroid carcinoma in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid incidentalomas. *Otolaryngol--Head Neck Surg.* 2007;137(3):400-4.
264. Zandieh S, Pokieser W, Knoll P, et al. Oncocytic adenomas of thyroid-mimicking benign or metastatic disease on 18F-FDG-PET scan. *Acta Radiol.* 2014;
265. Muñoz Pérez N, Villar del Moral JM, Muros Fuentes MA, et al. Could 18F-FDG-PET/CT avoid unnecessary thyroidectomies in patients with cytological diagnosis of follicular neoplasm? *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(5):709-16.
266. Are C, Hsu JF, Schoder H, et al. FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):239-47.
267. Kim JM, Ryu J-S, Kim TY, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1630-4.
268. Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, et al. Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hürthle cell thyroid cancer. *Thyroid.* 2002;12(2):155-61.
269. Dong M-J, Liu Z-F, Zhao K, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2009;30(8):639-50.
270. TUTHYREF. Le Projet - Le réseau [Internet]. Disponible sur: <http://www.tuthyref.com/p-le-projet>
271. INCa. Dossier Cancer de la thyroïde - La prise en charge des formes rares de cancer [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-thyroïde/prise-en-charge-des-formes-rares>
272. INCa. Cancers rares de l'adulte : une organisation spécifique en France [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancers-rares/une-nouvelle-organisation>
273. TUTHYREF. Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) [Internet]. Disponible sur: <http://www.tuthyref.com/p-les-reunions-de-concertation-pluridisciplinaires-rcp->
274. Borson-Chazot F, Bardet S, Bournaud C, et al. Recommendations for the management of differentiated thyroid carcinoma of vesicular origin. *Ann Endocrinol.* 2007;68(Suppl 2):S53-90.
275. Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer de la thyroïde. Guide Affection de longue durée - ALD n°30 [Internet]. 2010. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ald\\_30\\_gm\\_cancer\\_\\_thyroïde\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/ald_30_gm_cancer__thyroïde_web.pdf)
276. Tuttle RM, Haddad RI, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. Version 2.2014. NCCN. 2014;120.

277. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):vii110-9.
278. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. Endocr Pract.* 2001;7(3):202-20.
279. Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Have 2006 ATA practice guidelines affected the treatment of differentiated thyroid cancer in the United States? *Thyroid.* 2014;24(3):463-71.
280. Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(12):1817-27.
281. Shah DH, Samuel AM. Metastasis to the liver in well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 1996;6(6):607-11.
282. Nikiforov Y. *Thyroid Tumors : Classification, Staging and General Considerations. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid.* 2nd éd. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
283. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al. (Eds.). *AJCC cancer staging manual.* 7th éd. New York: Springer; 2010. 649 p.
284. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, L et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *CytoJournal.* 2008;5:6.
285. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(5):536-8.
286. Ríos A, Rodríguez JM, Ferri B, et al. Are prognostic scoring systems of value in patients with follicular thyroid carcinoma? *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):821-7.
287. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 1988;104(6):947-53.

# SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



# RESUME

**Contexte** Le cancer folliculaire oncocytaire de la thyroïde (à cellules de Hürthle ; HCC) est un cancer thyroïdien différencié de souche folliculaire relativement rare. Son comportement clinique est controversé : il apparaît tantôt décrit comme plus agressif que le cancer folliculaire conventionnel (FTC), tantôt considéré indissociable.

**Patients et méthode** Revue de la littérature. Série rétrospective multicentrique du réseau TUTHYREF, de 276 patients (recul médian 8 ans).

**Résultats** Classé de façon discutée comme variant du FTC par l'OMS, il a un profil clinique et biologique différent du FTC selon notre revue : diagnostiqué à un âge plus avancé, il pourrait survenir plus fréquemment chez les hommes. Contrairement à ce qui est généralement admis, la proportion de métastases ganglionnaires ou à distance n'apparaît pas différente des FTC, cependant la distribution des organes cibles l'est. Contrairement à ce qui est aussi souvent admis, le taux de récurrences et la survie ne sont pas différents de ceux des FTC. Les profils de mutations et d'expression de gènes semblent différents. L'expression du NIS est moindre que dans le cas des FTC, occasionnant la particularité la plus consensuelle des HCC, leur faible captation iodée même en étant bien différenciés. Dans notre série, les facteurs pronostiques indépendants par ordre d'importance sont le caractère métastatique au diagnostic, le degré d'invasion capsulaire de la tumeur primitive puis la présence d'une extension extra thyroïdienne. Nos données de distribution des métastases mettent en évidence une haute fréquence de métastases non osseuses et non pulmonaires, habituellement rares dans le FTC.

**Conclusion** Nos résultats soulignent l'importance pronostique de l'examen anatomo-pathologique aux dépens de facteurs démographiques (âge notamment), et la singularité des HCC. La classification AJCC TNM 2009 ne semble pas adaptée à la classification pronostique des cancers oncocytaires.

---

**Hürthle Cell Carcinoma of the Thyroid: reviewing a controversial literature, prognostic factors for metastatic evolution and survival in a multicentric study with 276 patients from the Tuthyref network**

**Context** Oncocytic follicular thyroid cancer (Hürthle cell cancer, HCC) is a rare type of follicular-patterned differentiated thyroid cancer. Notably, HCC is considered by the WHO's classification system as an oxyphilic variant of FTC. The clinical outcome of HCC is somewhat controversial in the literature, as it is alternatively described as worse, better or similar than that of the conventional FTC.

**Patients and methods** Literature review and retrospective multicentric study from the TUTHYREF network, including 276 patients (8-year median follow-up).

**Results** According to our review, the clinical and biological features of HCC are different from those of FTC: the age at diagnosis is more advanced and it may be more frequent in men. In addition, genomic mutations and expression profiles seem to be different. The expression of sodium-iodide symporter is lower in HCC, which explains its well-known feature of low iodine uptake capability, even in case of well differentiated lesions. Notably, contrarily to some findings in the literature, the frequency of lymph-node and distant metastases (but not the organs involved), as well as the recurrence and survival rates, are similar between HCC and FTC.

In our analysis of 276 patients, prognostic factors independently associated to the prognosis were: first, the presence of metastases at diagnosis; then, invasion of the tumor capsule, and finally extrathyroidal extension. In addition, our patients had a higher rate of extra-osseous and extra-pulmonary metastases, which is rare in FTC patients.

**Conclusion** Our results underscore the higher prognostic importance of histopathologic over demographics features (as the age). Moreover our results highlight some HCC singularities. The current 2009 AJCC TNM staging system may not be suitable for HCC prognostic classification.

---

DISCIPLINE : Médecine Nucléaire

---

MOTS-CLES : Thyroïde, cancer, oncocytaire, Hürthle, folliculaire, survie, métastase, modèle de Cox.

---

U.F.R.: Faculté de Médecine Victor Segalen – U.F.R. des Sciences Médicales – Université de Bordeaux