Hôpitaux Universitaires Paris Centre

COCHIN
BROCA
HÔTEL-DIEU

CLUB THYROÏDE
ILE DE FRANCE

Tumeur trabéculaire hyalinisante ou la fin d'un mystère

Beatrix Cochand-Priollet

beatrix.cochand-priollet@aphp.fr

En collaboration avec Gilles Russ

Les tumeurs de la Thyroïde

Adénome vésiculaire
Carcinome papillaire
Carcinome médullaire
Carcinome vésiculaire
Adénome/Carcinome oncocytaire

90%

Tumeurs vésiculaires encapsulées

- Tumeur vésiculaire PMI
- Tumeur vésiculaire bien différenciée PMI
- NIFT-P

Classification OMS 2017

Tumeur trabéculaire hyalinisante
Carcinome peu différencié
Carcinome anaplasique
Métastases
Lymphome

- Carcinome épidermoïde/mucoépidermoïde
- Carcinome mucineux
- Carcinome mixte médullaire et folliculaire
- Carcinome à cellules fusiformes à différenciation thymique (SETTLE)
- Carcinome à différenciation thymique (CASTLE)
- Teratome
- Angiosarcome
- Tumeurs musculaires lisses
- Tumeurs nerveuses
- Paragangliome
- Tumeur fibreuse solitaire
- Histiocytose X

Incidence non connue
1 à 2 TTH /structure d'ACP/an

Hôpitaux Universitaires Paris Centre

COCHIN
BROCA
HÔTEL-DIEU

CLUB THYROÏDE
ILE DE FRANCE

Tumeur trabéculaire hyalinisante ou un moment de culture générale

Beatrix Cochand-Priollet

beatrix.cochand-priollet@aphp.fr

En collaboration avec Gilles Russ

Etiologie

- Age moyen de survenue: 45-50 ans (21-81 ans)
- Prédominance chez la femme:5-6:1
- Facteurs prédisposants: non connus
- Association avec TLC/TMN/adénome
- Pas d’association avec cancers familiaux

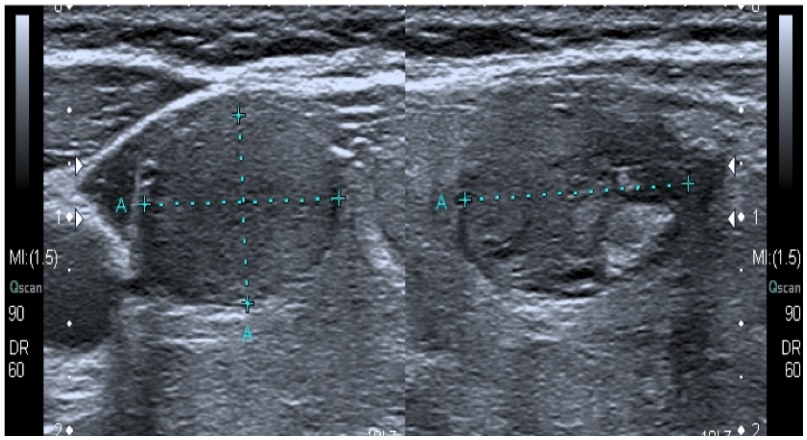
Contexte clinique

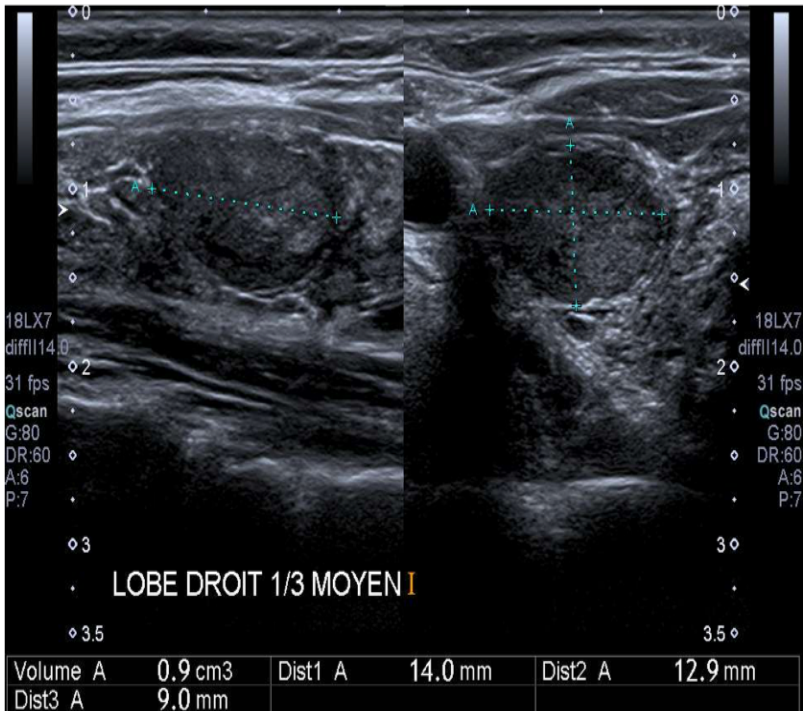
Clinique

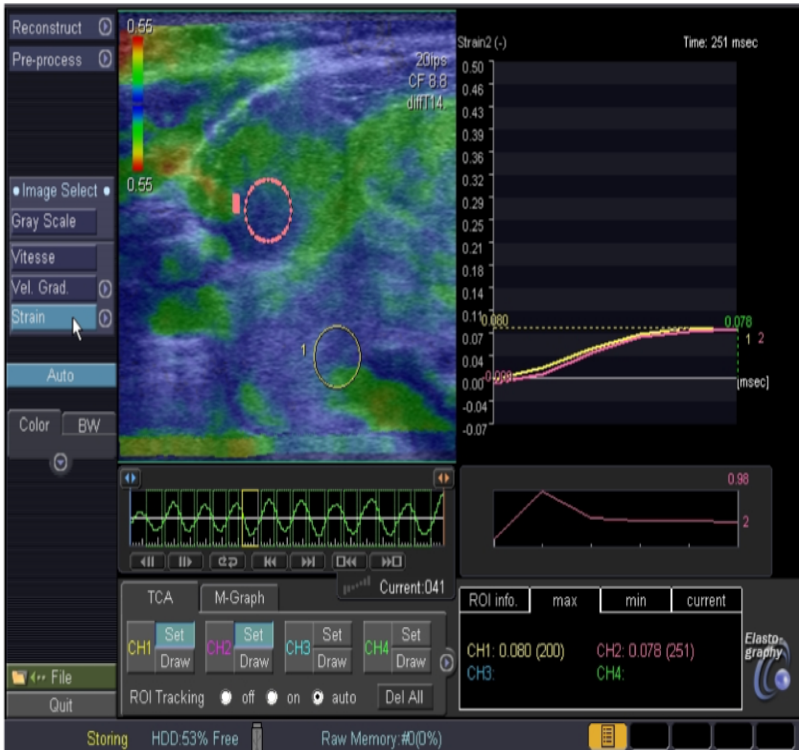
- **Nodule palpable/découverte fortuite**
- **Nodule unique**
- **Au sein d'une TMN**
- **Patients euthyroïdes**

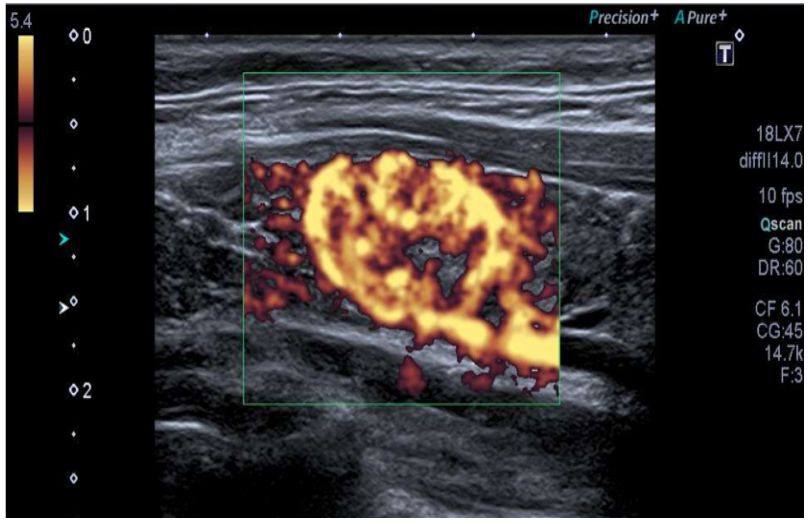
Critères radiologiques

- **Nodule « froid » en scintigraphie**
- **US: EU-TIRADS 4**
  - ***Nodule de forme ovale***
  - ***Aux contours réguliers***
  - ***Sans halo***
  - ***Solide exclusivement***
  - ***Modérément hypoéchogène mais proche de l'échogénicité des muscles***
  - ***Hétérogène***
  - ***Richement vascularisé***

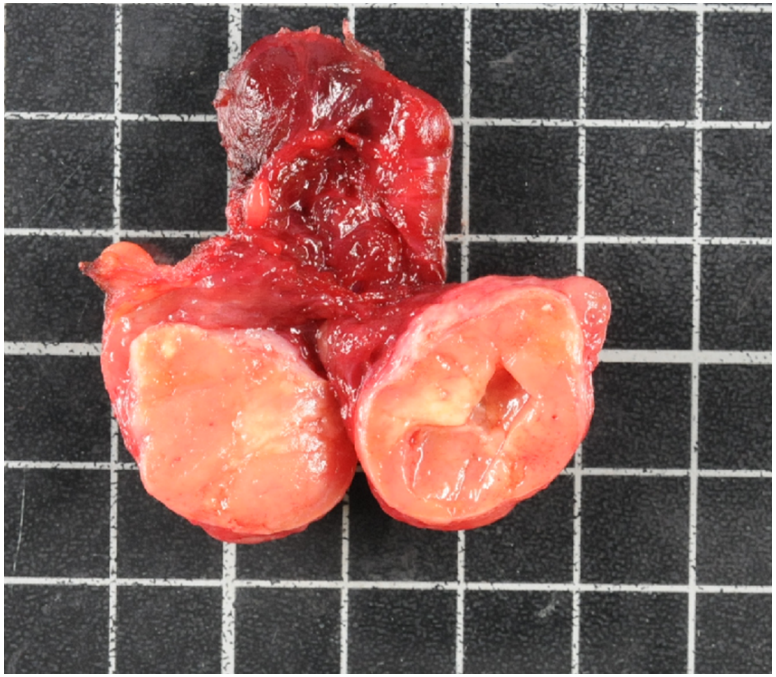

MI:(1.5)
Qscan
90
DR
60

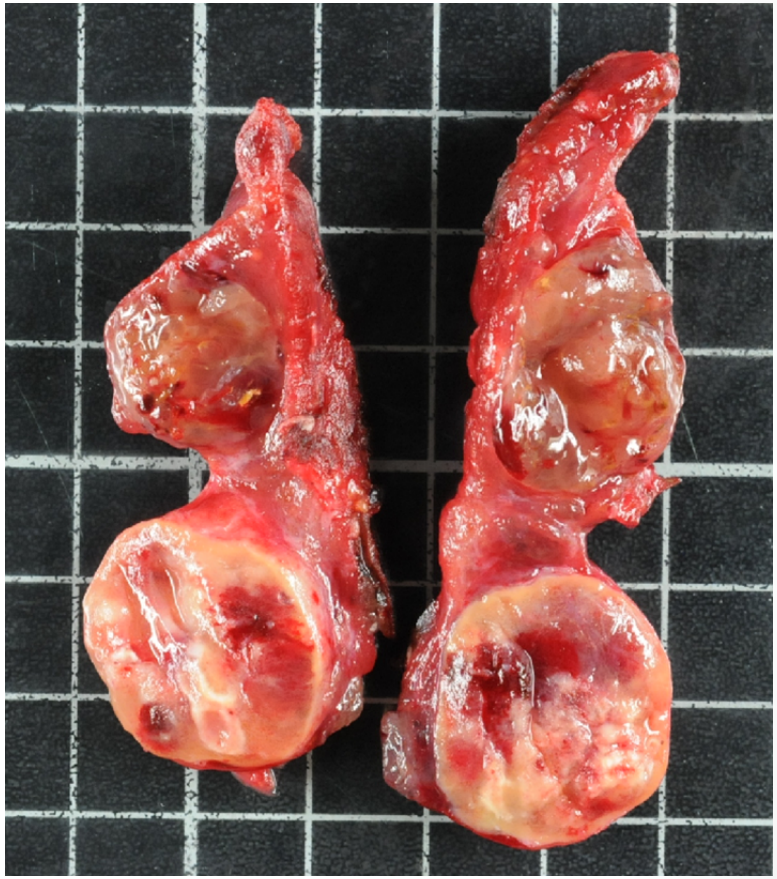

18LX7
diffII14.0
31 fps
Qscan
G:80
DR:60
A:6
P:7
LOBE DROIT 1/3 MOYEN I
Volume A 0.9 cm3
Dist1 A 14.0 mm
Dist2 A 12.9 mm
Dist3 A 9.0 mm


Reconstruct
Pre-process
Image Select
Gray Scale
Vitesse
Vel. Grad.
Strain
Auto
Color
BW
File
Quit
Strain2 (-)
Time: 251 msec
TCA
M-Graph
CH1
CH2
CH3
CH4
Set
Draw
ROI Tracking
off
on
auto
Del All
ROI info.
max
min
current
CH1: 0.080 (200)
CH2: 0.078 (251)
CH3:
CH4:
Elastography
Storing
HDD:53% Free
Raw Memory:#0(0%)


Precision+
APure+
18LX7
diffII14.0
10 fps
Qscan
G:80
DR:60
CF 6.1
CG:45
14.7k
F:3

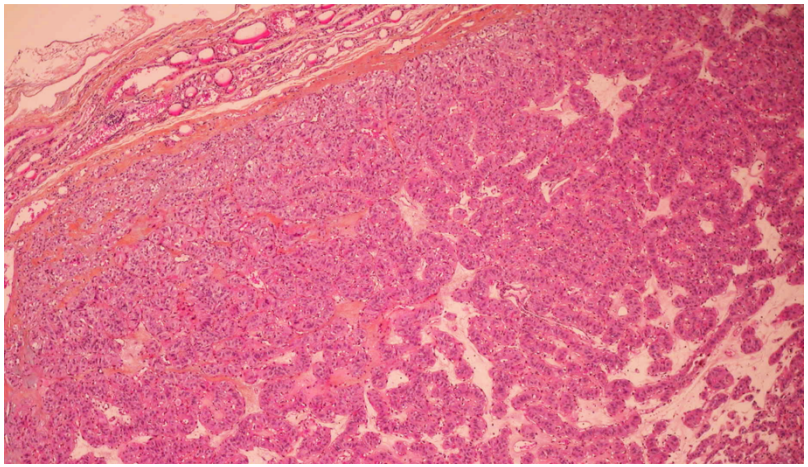
Macroscopie

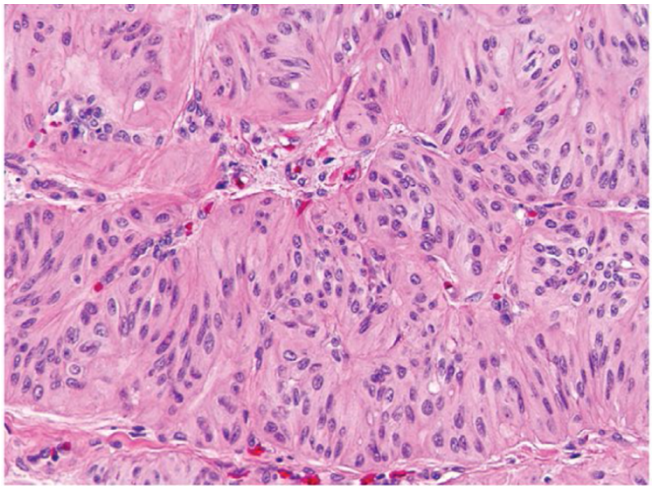


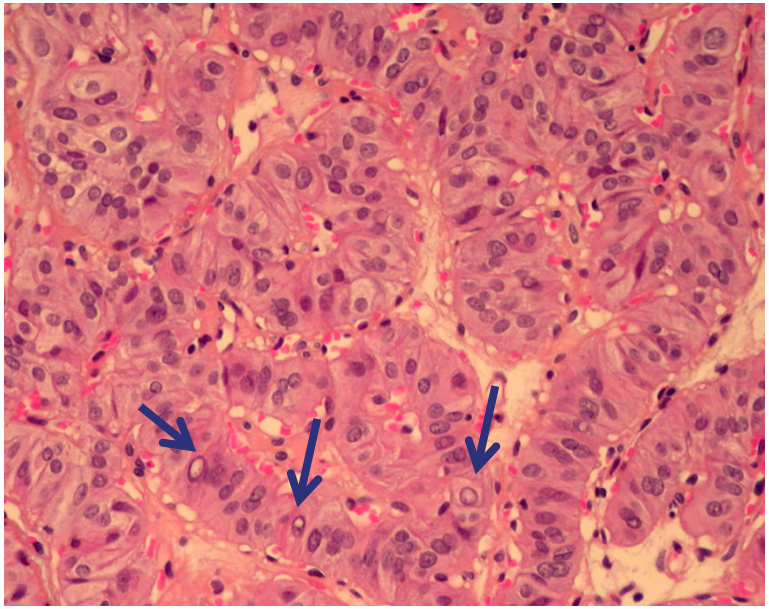


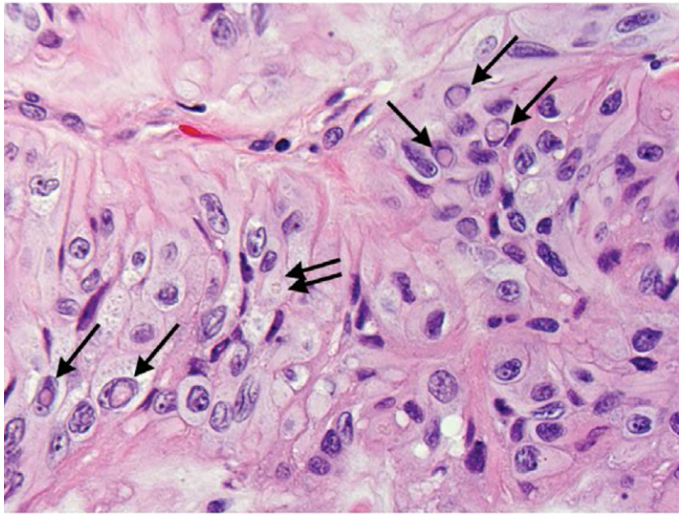
Rien de vraiment particulier …..mais

Histologie





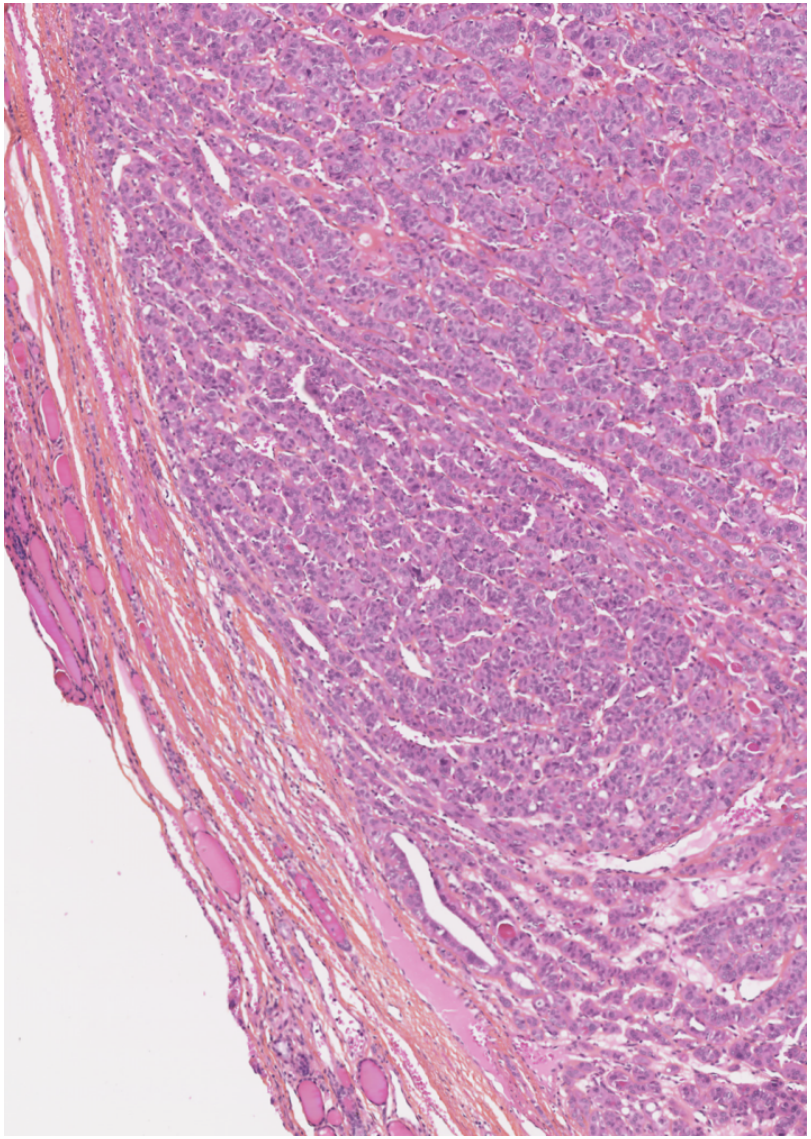




LRB

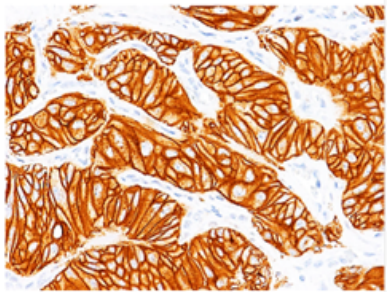
Article Nikiforova 2019

Diagnostics différentiels



1. Carcinome papillaire (forme compacte et trabéculaire)
2. Carcinome médullaire (architecture lobulaire et un stroma fibreux)
3. Adénome vésiculaire d'architecture trabéculaire
4. NIFT-P

- Morphologie: travées; fibrose; cellules perpendiculaires
- Périphérie du nodule : absence de signes d'invasion
- IHC: Ac anti galectine3; HBME1; Calcitonine; Ki67
- Recherche de mutations: BRAFV600E;RAS neg



Historique et controverses

- **1922 : Pierre Masson**
- **1987: série de 11 cas : tumeurs bénignes**
- **1991: série de 9 cas dont 1 cas avec métastases**
- **1994-2008: cas malins publiés**
- **2000 : 2 publications* avec mutations RET/PTC**
- **2010 : série de 18 cas** sans mutation RET/PTC (RT-PCR)**
- **2005-2011: plusieurs séries pas de mutation BRAF ou RAS**

* *Cheung CC Am J Surg Pathol 2000;24: 1622-26*
Papotti M Am J Surg Pathol 2000;24: 1615-21
** *Sheu SY Histopathology 2010; 56: 632-40*

.

Historique et controverses

OMS 2004 : « tumeur trabéculaire hyalinisante »

Prognosis and predictive factors

The great majority of the lesions have behaved as benign neoplasms and should be treated as such. Occasional tumours associated with lymph node metastases have been reported but the precise classification of these cases is controversial [1456,1917]. In view of these observations and the molecular biological evidence of a close relationship to papillary carcinoma, the term "hyalinizing trabecular tumour" is preferred to "hyalinizing trabecular adenoma".

OMS 2017 : « tumeur trabéculaire hyalinisante »

Tumeur classée à part comme tumeur « borderline » mais avec faible risque de malignité

2019: série de 14 cas ***sans mutation RET/PTC ni RAS ni BRAF (NGS)

****** Nikiforova MN Thyroid. 2019;29:161-73***

2 questions

- **La TTH est elle vraiment une tumeur borderline ?**

- **Existe-t-il un marqueur moléculaire de cette tumeur ?**

Matériel et méthodes

Pour isoler la mutation driver dans des TTH :

- **Séquençage complet du génome par NGS**
- **RNA-Seq**

Pour confirmer la mutation driver dans des TTH :

- **FISH**
- **RT-PCR des transcrits de fusion**
- **Séquençage ciblé sur les gènes impliqués dans le réarrangement**

Pour tester la spécificité de la mutation driver :

- **RT-PCR des transcrits de fusion**
- **RNA-Seq**
- **Séquençage ciblé sur les gènes impliqués dans le réarrangement**

Etude 2019

- **3 TTH: séquençage de tout l'exome plus RNA-seq**
  - ⟹ absence de mutations connues
  - ⟹ fusion PAX8-GLIS3 ou 1
- **Confirmation des fusions sur 14 TTH par Sanger et FISH**

Table 1. Characteristics of tumors initially diagnosed as HTT

Study Number	Sex	Age (yr)	Initial Path Diagnosis	Tumor Size (cm)	Gene Alterations Detected	Consensus Path Diagnosis
S01-HTT	F	50	HTT	1.1	PAX8/GLIS3	HTT
S02-HTT	F	55	HTT	1.3	PAX8/GLIS3	HTT
S03-HTT	F	44	HTT	0.7	PAX8/GLIS3	HTT
S04-HTT	F	70	HTA	2.5	PAX8/GLIS3	HTT
S05-HTT	F	60	HTT	0.6	PAX8/GLIS3	HTT
S06-HTT	F	44	HTT	0.7	PAX8/GLIS3	HTT
		32	HTT	3.5	PAX8/GLIS3	HTT
			HTT	0.8	PAX8/GLIS1	HTT
			HTT	3.2	PAX8/GLIS3	HTT
			HTT	1.0	PAX8/GLIS3	HTT
			HTT	2.3	PAX8/GLIS3	HTT
			HTT	2.0	PAX8/GLIS3	HTT
			HTT	0.9	PAX8/GLIS3	HTT
			HTT	1.4	PAX8/GLIS3	HTT
			HTT	1.0	Multiple CNA	Follicular adenoma with spindle cells
			HTT	5.5	HRAS p.Q61R	Hurthle cell adenoma
			HTT	0.4	Multiple CNA	PTC, solid variant

F, female; M, male; HTT, hyalinizing trabecular tumor; PTC, papillary thyroid carcinoma; CNA, copy number alterations

Table 2. Prevalence of *PAX8-GLIS3* and *PAX8-GLIS1* fusions in the current study and TCGA cohort

Fusion Type	HTT, Current study (n=14)	Papillary Thyroid Carcinomas			
		TCGA study[1] (n=484)	Current study, unselected PTC (n=111)	Current study, aggressive PTC (n=109)	Total
PAX8-GLIS3	13/14 (93%)	0/484	0/111	0/109	0/704 (0.0%)
PAX8-GLIS1	1/14 (7%)	0/484	1*/111	0/109	1/704 (0.1%)

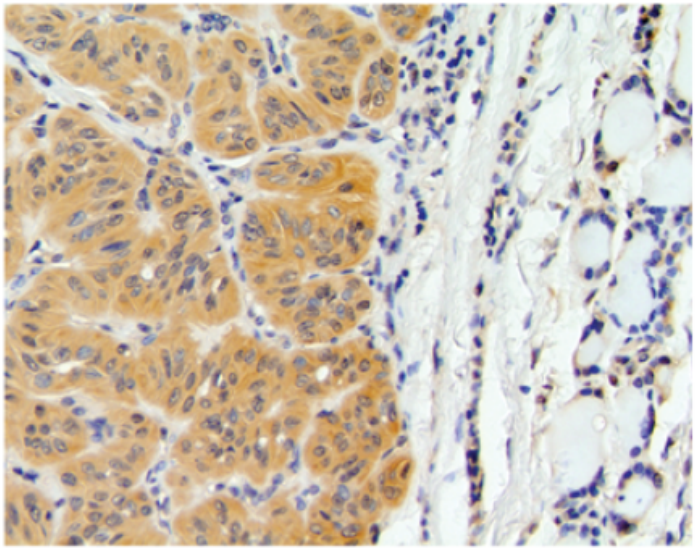
[1]As reported in reference (56)

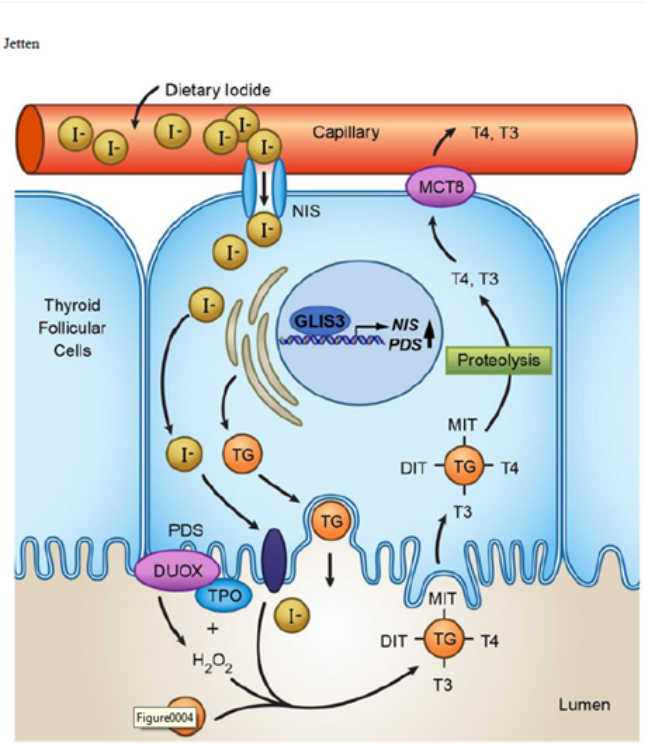
Thyroid Gland (DOI: 10.1089/thy.2018.0791)
roof correction. The final published version may differ from this proof.

Fin du mystère

GLIS-rearranged hyalinizing trabecular adenoma."

Adénome trabéculaire hyalinisant avec réarrangement de GLIS





anti-GLIS3, 1:50, NBP2-33787, Novus Biologicals