

# Catégorie 3 BETHESDA

Atypies de signification indéterminée

Interprétation et conduite à tenir



**Dr Laetitia COLLIN**

Medipath Toulouse

[l.lacoste-collin@medipath.fr](mailto:l.lacoste-collin@medipath.fr)

**Dr Sébastien FONTAINE**

# Cas clinique

Mme P. 56 ans

Découverte fortuite sur Echo-doppler d'un nodule thyroïdien du lobe gauche.

Contexte de diabète de type 2, HTA, Dyslipidémie

Aucun ATCD familial notable

Biologie normale ; TSH = 1,34uU/ml

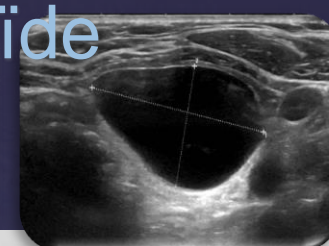
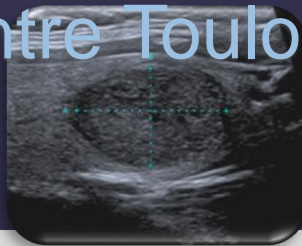
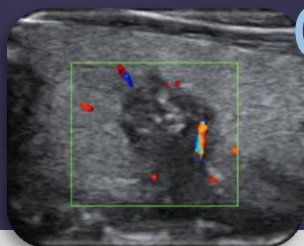
Mode de découverte (n = 962 nodules)		Cytologie maligne*
<b>Nodule palpé par le patient</b>	16%	6.5 %
<b>Nodule non palpé par le patient</b>	84%	4.5%
- Imagerie (doppler, TDM, IRM, TEP-FDG)	33%	
- Palpation / médecin	24%	
- Dysthyroïdie	14%	
- Autre	13%	

\* Cytoponction faite pour 66% des cas

Centre Toulouse Thyroïde



## Centre Toulouse Thyroïde



Forme non ovale  
Contours irréguliers  
Microcalcifications  
Hypoéchogénéité marquée

Modérément  
hypoéchogène

Entièrement  
Isoéchogène ou  
Hyperéchogène

Anéchogène  
ou entièrement  
spongiforme

Risque élevé  
EU-TIRADS 5

Risque  
intermédiaire  
EU-TIRADS 4

Risque faible  
EU-TIRADS 3

Bénin  
EU-TIRADS 2

Risque 26-87%  
4% des nodules

Risque: 6-17%  
28% des nodules

Risque 2-4%  
63% des nodules

Risque ≈ 0%  
5% des nodules

Dès 7-10 mm

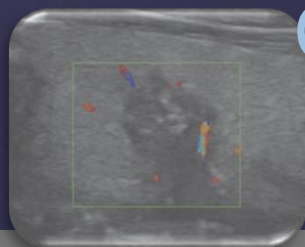
> 15 mm

> 20 mm

> 20 mm +  
compression

# Cas clinique

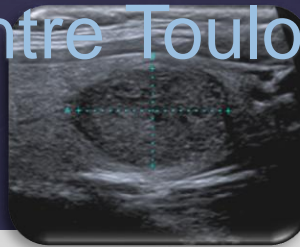
## Centre Toulouse Thyroïde



Forme non ovale  
Contours irréguliers  
Microcalcifications  
Hypoéchogénéité marquée

Risque élevé  
EU-TIRADS 5

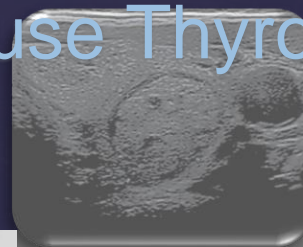
Risque 26-87%  
4% des nodules



Modérément  
hypoéchogène

Risque  
intermédiaire  
EU-TIRADS 4

Risque: 6-17%  
28% des nodules



Entièrement  
Isoéchogène ou  
Hyperéchogène

Risque faible  
EU-TIRADS 3

Risque 2-4%  
63% des nodules



Anéchogène  
ou entièrement  
spongiforme

Bénin  
EU-TIRADS 2

Risque ≈ 0%  
5% des nodules

> 15 mm

## 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Diagnostic Category	ROM if NIFTP not cancer	ROM if NIFTP is cancer	Management
<b>Nondiagnostic/unsatisfactory</b> Cyst fluid only Acellular specimen Other: Obscuring factors	5–10%	5–10%	Repeat fine needle aspiration under ultrasound guidance
<b>Benign</b> Benign follicular nodule Chronic lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis, in proper clinical setting Granulomatous (subacute) thyroiditis	0–3%	0–3%	Clinical and US follow-up until two negative
<b>Atypia of undetermined significance/ follicular lesion of undetermined significance</b>	6–18%	10–30%	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
<b>Follicular neoplasm/ suspicious for a follicular neoplasm</b> (Specify if Hürthle cell type)	10–40%	25–40%	Molecular testing, lobectomy
<b>Suspicious for malignancy</b>	45–60%	50–75%	Lobectomy or near-total thyroidectomy
<b>Malignant</b> Papillary thyroid carcinoma Medullary thyroid carcinoma Poorly differentiated carcinoma Undifferentiated (anaplastic) carcinoma Squamous cell carcinoma Carcinoma with mixed features Metastatic malignancy Non-Hodgkin lymphoma Other	94–96%	97–99%	Lobectomy or near-total thyroidectomy

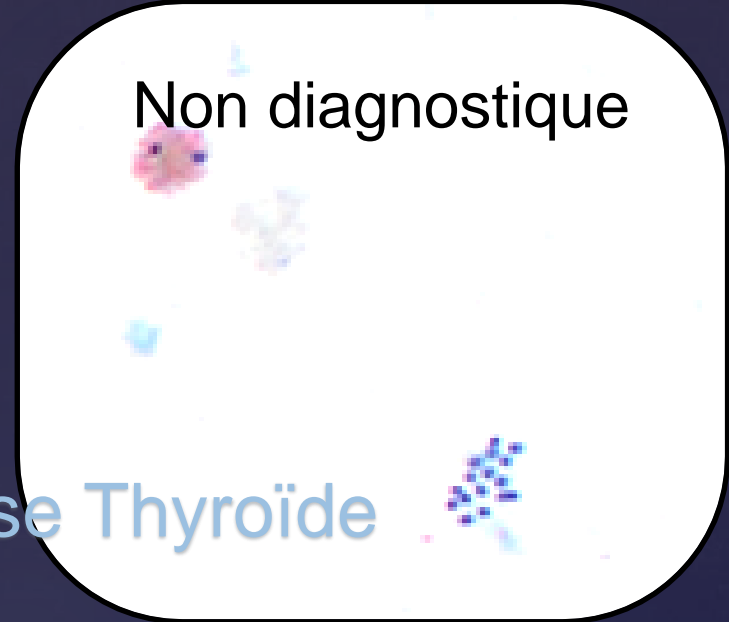
# 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

Diagnostic Category	ROM if NIFTP not cancer	ROM if NIFTP is cancer	Management
<b>Nondiagnostic/unsatisfactory</b> Cyst fluid only Acellular specimen Other: Obscuring factors	5–10%	5–10%	Repeat fine needle aspiration under ultrasound guidance
<b>Benign</b> Benign follicular nodule Chronic lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis, in proper clinical setting Granulomatous (subacute) thyroiditis	0–3%	0–3%	Clinical and US follow-up until two negative
<b>Atypia of undetermined significance/                      follicular lesion of undetermined significance</b>	6–18%	10–30%	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
<b>Follicular neoplasm/                      suspicious for a follicular neoplasm</b> (Specify if Hürthle cell type)	10–40%	25–40%	Molecular testing, lobectomy
<b>Suspicious for malignancy</b>	45–60%	50–75%	Lobectomy or near-total thyroidectomy
<b>Malignant</b> Papillary thyroid carcinoma Medullary thyroid carcinoma Poorly differentiated carcinoma Undifferentiated (anaplastic) carcinoma Squamous cell carcinoma Carcinoma with mixed features Metastatic malignancy Non-Hodgkin lymphoma Other	94–96%	97–99%	Lobectomy or near-total thyroidectomy

Atypies de SI



Non diagnostique



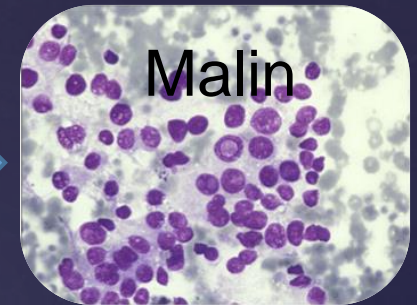
Centre Toulouse Thyroïde

- Correspond à un diagnostic cytologique +++
- Associé à un risque de malignité de 6 à 18%
- Regroupe plusieurs types de situation





## Centre Toulouse Thyroïde



Atypies SI  
6 – 18%

T Foll  
10 à 40%

SM  
45 à 60%



Nouvelle cytoponction



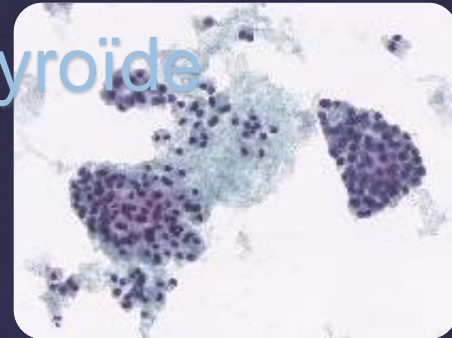
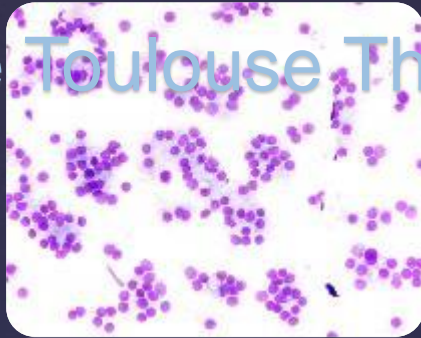
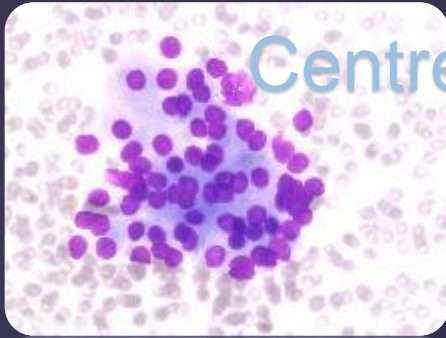
Microbiopsie



Biologie moléculaire



Chirurgie pour expertise anatopath définitive



## Catégorie « 3 » : Atypies de signification indéterminée

- Connaître les 6 sous-catégories : ce n'est pas une catégorie « fourre-tout »
- Critères cytologiques : compte-rendu
- CAT : nouvelle ponction dans 3 à 4 mois (bio moléculaire ?)

## Atypies de signification indéterminée ou lésion folliculaire de signification indéterminée AUS/FLUS

- Il faut choisir une terminologie : l'une ou l'autre car ce sont les mêmes
- AIS : Atypies de Signification indéterminée
- 6 sous-catégories :  
Ce sont le plus souvent des ponctions diagnostiques mais peu cellulaires
- Ne doivent pas représenter plus de 10% des ponctions. Or....
- Même diagnostic cytologique pour des situations différentes :  
discussion cytologique?
- 2<sup>ème</sup> ponction : autre catégorie dans plus de la moitié des cas et bénigne dans plus de la moitié des cas

# Atypies de signification indéterminée

## 6 sous-catégories

1. Atypies nucléaires « *suggérant un carcinome papillaire* »
2. Anomalies architecturales
3. Atypies nucléaires et anomalies architecturales (NIFT-P possible)
4. Prédominance d'oncocytes dans un goitre ou une TL ou prédominance d'oncocytes dans une ponction peu cellulaire
5. Atypies nucléaires sans autre précision
6. Cellules lymphoïdes atypiques

Centre Toulouse Thyroïde

# Atypies de signification indéterminée

## 6 sous-catégories

1. Atypies nucléaires *suggérant un carcinome papillaire* : focales, étendues mais incomplètes, cellules atypiques de bordure de kyste, cellules « histiocytoïdes »

\* *Focales* : 2 lésions adjacentes échantillonnées dans la même ponction ?

Aide de l'ICC : HBME1 > 30% et TPO < 80% en faveur de la malignité

Confrontation à l'aspect échographique.

Bio moléculaire ?

Microbiopsie : oui si même diag après ponction de contrôle

Centre Toulouse Thyroïde

# Atypies de signification indéterminée

## 6 sous-catégories

1. Atypies nucléaires *suggérant un carcinome papillaire* : focales, étendues mais incomplètes, cellules atypiques de bordure de kyste, cellules « histiocytoïdes »

\* *Etendues mais incomplètes* :

Aide de l'ICC

Bio moléculaire ?

Microbiopsie : oui si même diag après ponction de contrôle

Centre Toulouse Thyroïde

# Atypies de signification indéterminée

## 6 sous-catégories

1. Atypies nucléaires *suggérant un carcinome papillaire* : focales, étendues mais incomplètes, cellules atypiques de bordure de kyste, cellules « histiocytoïdes »

\* *Cellules atypiques de bordure de kyste* :

pour bien les reconnaître, importance de préciser le score EU-TIRADS

\* *Cellules « histiocytoïdes »* :

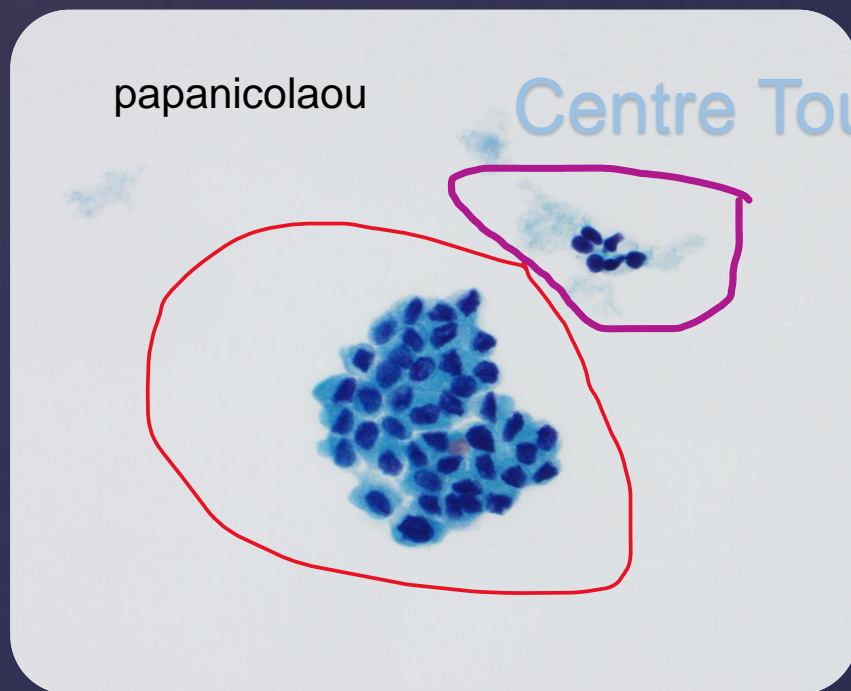
bien rechercher le fond lymphoïde, des cellules géantes.

Les deux dernières situations sont souvent diagnostiquée en catégorie « bénigne » d'autant plus si le score EU-TIRADS est de 3

# Atypies de signification indéterminée

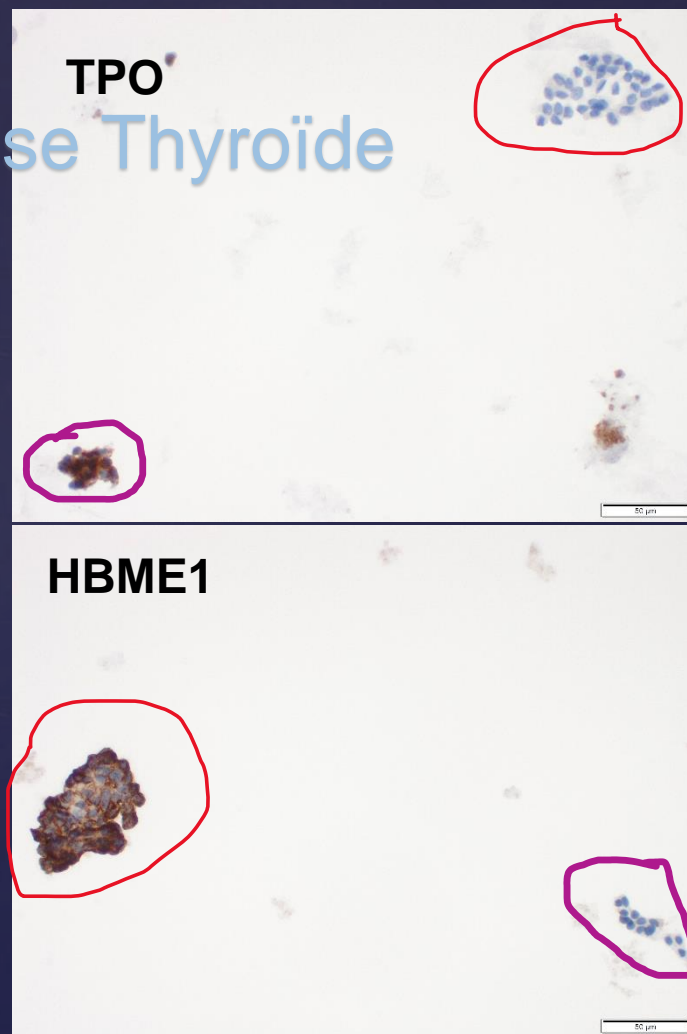
## 6 sous-catégories

### 1. Atypies nucléaires suggérant un carcinome papillaire : focales



En rouge : atypies nucléaires  
En rose : cellules folliculaires non atypiques

**HBME1 > 30% et TPO < 80% en faveur de la malignité**





# Atypies de signification indéterminée

## 6 sous-catégories

### 2. Anomalies architecturales :

quelques microvésicules dans une ponction peu cellulaire ou des microvésicules dans une ponction cellulaire mais en nombre insuffisant pour une TF

Aide de l'ICC : non

Bio moléculaire ?

### 3. Atypies nucléaires et anomalies architecturales (NIFT-P possible) :

Souvent peu cellulaires

Aide de l'ICC : oui

Bio moléculaire ?

Micro-biopsie : oui si la ponction de contrôle est à nouveau ASI.

Centre Toulouse Thyroïde

# Atypies de signification indéterminée

## 6 sous-catégories

4. Prédominance d'oncocytes dans un goitre ou une TL ou prédominance d'oncocytes dans une ponction peu cellulaire :

Aide ICC : non

CR : colloïde ou fond lymphoïde

Bio moléculaire : non

5. Atypies nucléaires sans autre précision ?

Un réflexe : calcitonine en ICC

6. Cellules lymphoïdes atypiques

Aide de l'ICC : non

Confrontation échographique

Centre Toulouse Thyroïde

# Optimisation de la fiabilité du diagnostic pré-opératoire

## Cyto-ponction d'un nodule thyroïdien



Cytologie conventionnelle



Cytologie en phase liquide



Reste du matériel en milieu liquide

Immunocyto / histochimie

Inclusion en paraffine après fixation formol

Tests moléculaires

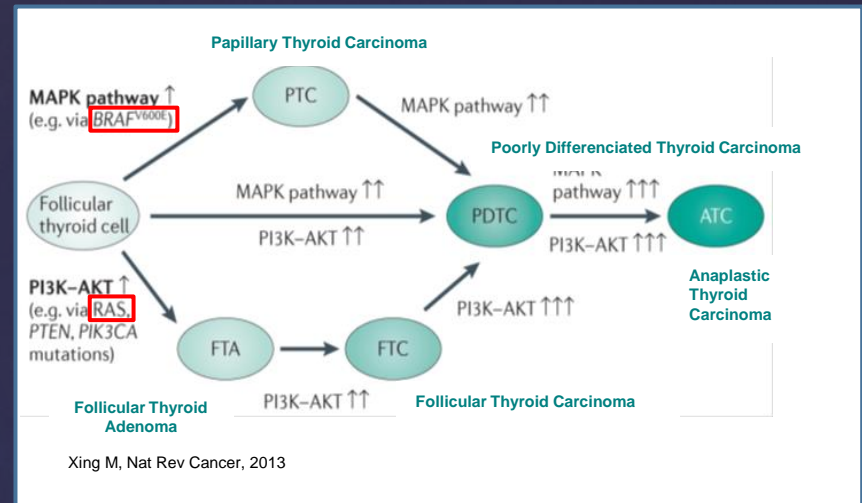
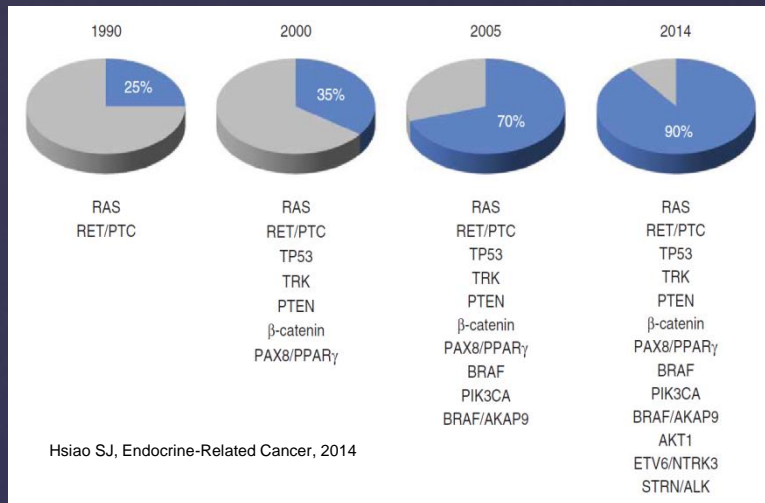
Passage dédié

Grattage et récupération des cellules d'intérêt



Discussion de diagnostic cytologique éclairée par les éléments cliniques, biologiques et échographiques

# Apport des marqueurs moléculaires



## Evènements causals (« drivers » :

- ✓ Tumorigénèse
- ✓ Types histologiques agressifs
- ✓ Risque de récidence
  - ➔ Intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique
  - ➔ Redéfinir le risque de malignité

# Apport des marqueurs moléculaires

Anomalies	Type histologique		
	Adénome vésiculaire	Carcinome vésiculaire	Carcinome papillaire
<b>BRAFV600E</b>	-	-	45%
<b>RAS</b> (KRAS12/13, NRAS61, HRAS61)	20-40%	40-50%	10-20% (variante vésiculaire encapsulée) <b>NIFTP++</b>
<b>RET/PTC</b>			10-20%
<b>PAX8/PPAR<math>\gamma</math></b>	2-10%	30-35%	-

Nikiforov YE, Endocrine Pathology, 2010

**BRAFV600E = marqueur spécifique du carcinome papillaire**

CP classique (70%), tall cell variant, 10 % des CP de variante vésiculaire (forme invasive +)

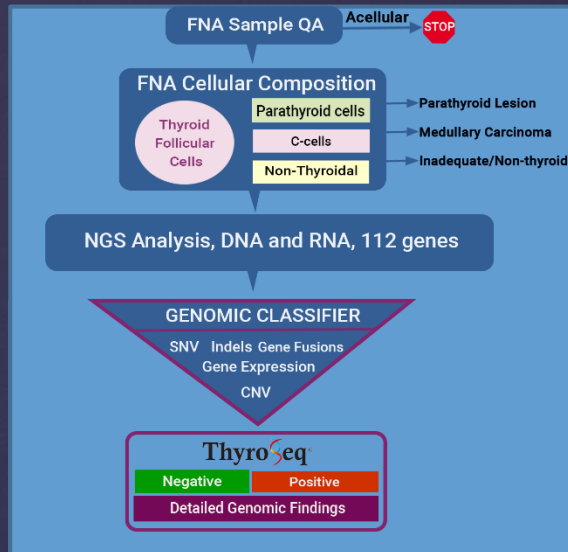
**Marqueur pronostique**

Centre Toulouse Thyroïde

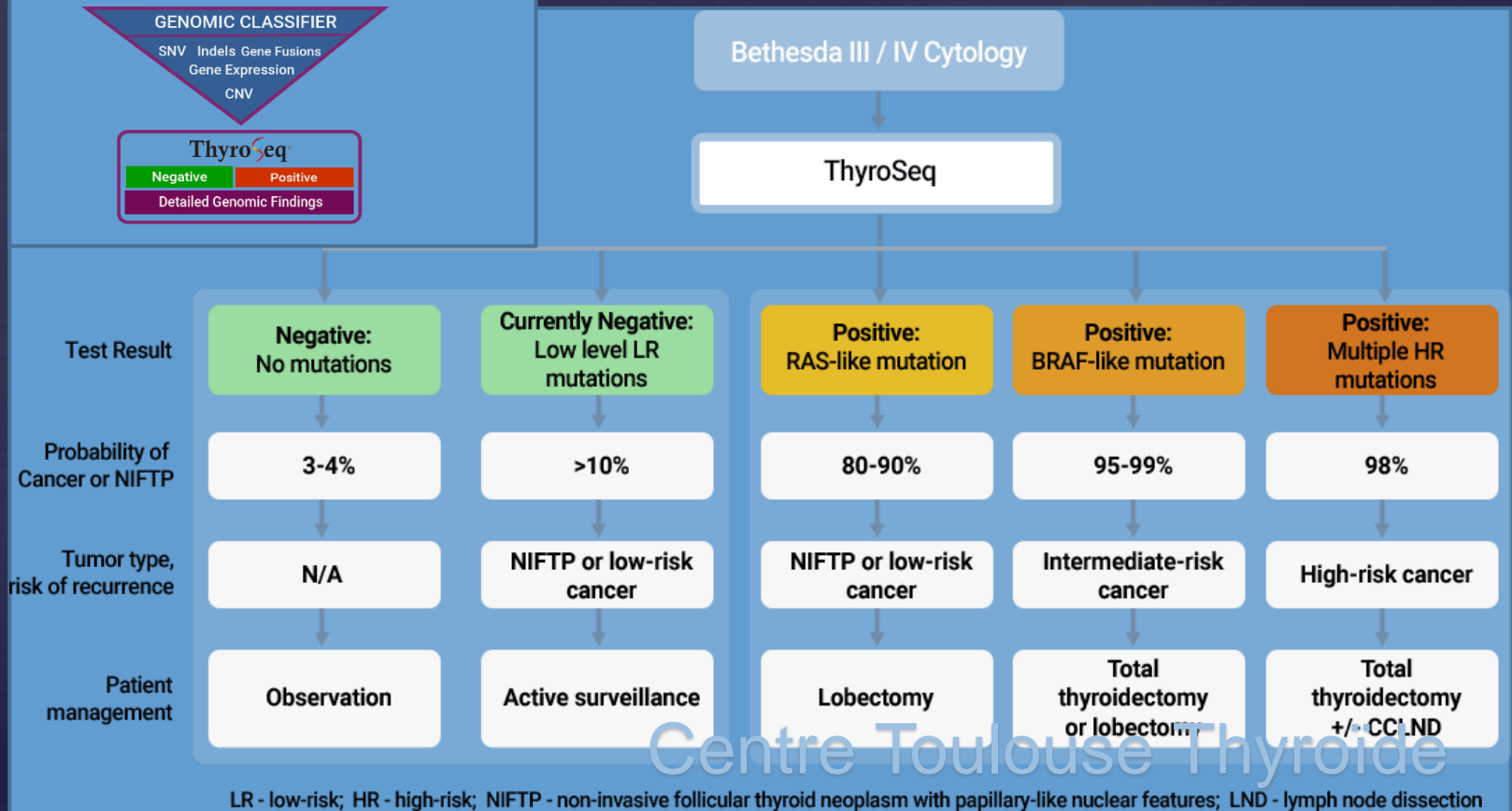
# Apport des marqueurs moléculaires

NOM	TECHNIQUE	PERFORMANCE*	INTERET
<b>ThyroSeq v2</b> (Biopsy Lab) Nikiforov YE 3200\$	ADN NGS 5 à 10 ng d'ADN 72 gènes Mutations : AKT1, BRAF, CTNNB1, GNAS, HRAS, KRAS, NRAS, PI3KCA, PTEN, RET, P53, TSHR, TERT, E1F1AX Gènes de fusion et expression de gènes : RET, PPAR $\gamma$ , NTRK1, NTRK3, ALK, IGF2BP3, BRAF, MET, CALCA, PTH, SLC5A5, TG, TTF1, KRT7, KRT20	AUS : VPN 97% FN : VPN 96% HCFN : non performant SM : VPP 95% VPN 72%	Rule out test  Rule in test Facteurs de mauvais pronostic (BRAFFV600E, TERT)
<b>Afirma GEC</b> (Veracyte) Alexander EK 4875\$ 975\$ (MTC seul) 475\$ (BRAF seul)	Microarray ARNm 167 gènes (2 étapes) 1 : Lésions rares (carcinome médullaire, tumeurs oncocytaires, métastase, tissu parathyroïdien) 2 : gènes ciblés thyroïde  - Bénin - Suspect	AUS : VPN 95% FN : VPN 94%  SM : VPN 85% non recommandé	Rule out test

# ThyroSeq (CBLPath)



ThyroSeq v.3 Nikiforova et al. Cancer, 2018

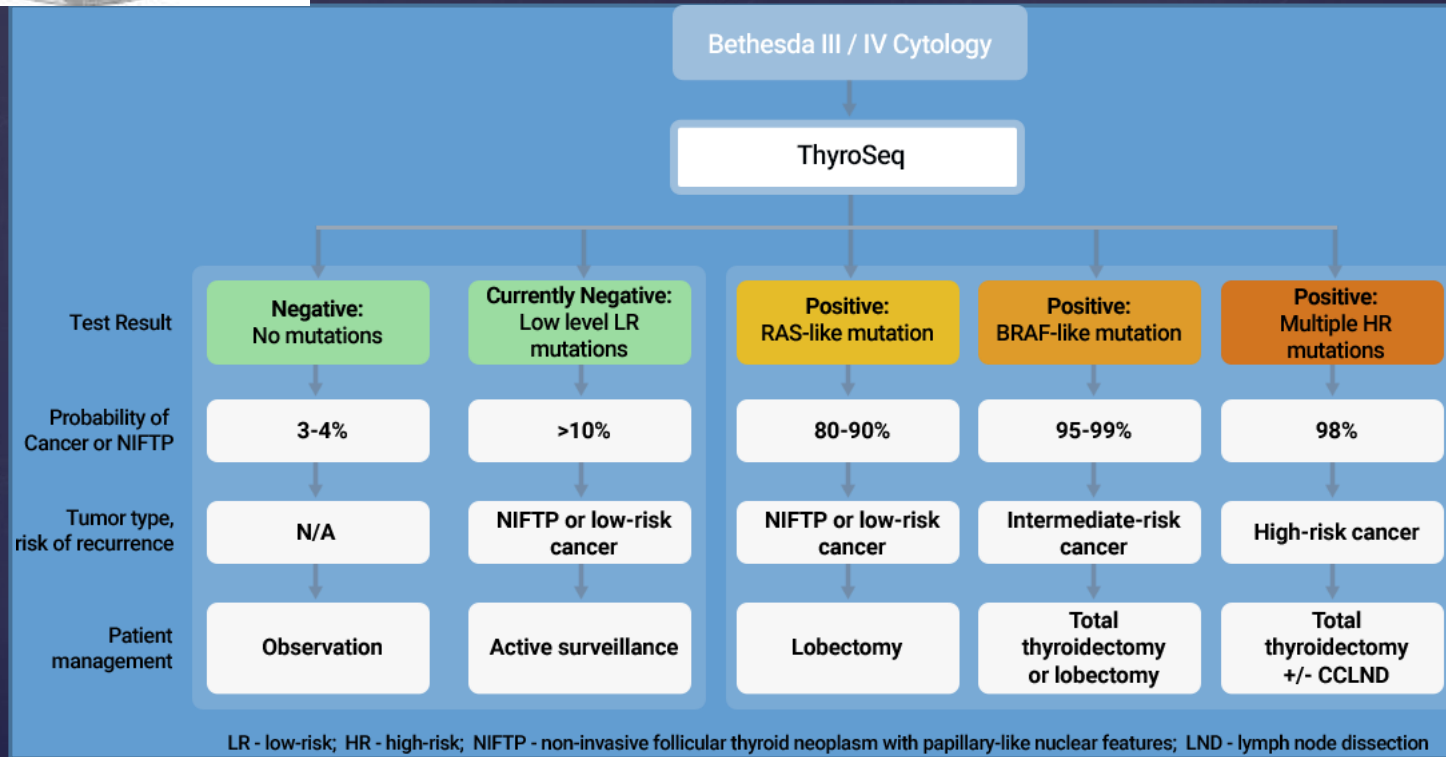




## Approche moléculaire européenne

### Cibles : RAS/BRAF RET/PTC PAX8/PPARG au moins

### Stratification du risque







Recommandation BETHESDA

- **Nouvelle Cyto à 3-4 mois**
- Discussion Microbiopsie si peu cellulaire

- A confronter aux données échographiques et cliniques +++

Importance de l'intégration des données Echo + Cyto



Recommandation BETHESDA

- Persistance d'ASI sur plusieurs Cyto avec suspicion de Tumeur pouvant être invasive

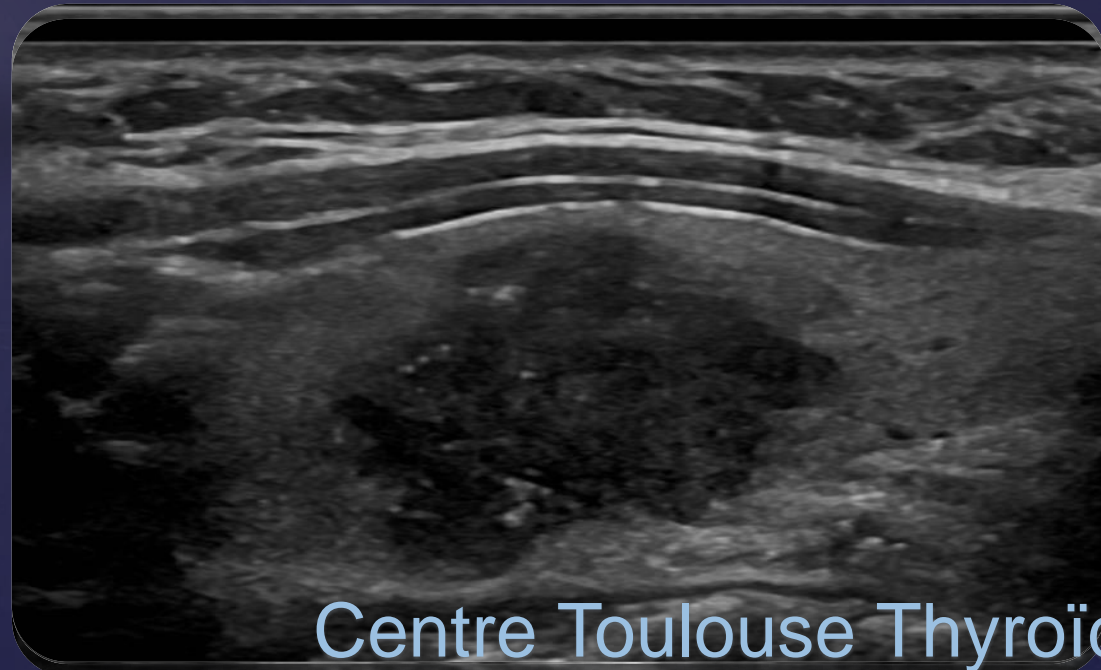
Centre Toulouse Thyroïde



Recommandation BETHESDA

- **Nouvelle Cyto à 3-4 mois**
- Discussion Microbiopsie si peu cellulaire

- A confronter aux données échographiques et cliniques +++



# Conclusion – Take Home Messages

- ASI n'est pas une catégorie lésionnelle « fourre tout », correspond à la présence d'anomalies cytologiques bien définies et doivent être correctement interprétées et appliquées
- La présence d'ASI peut être expliquée par différents types de situation (6 groupes)
- Conduite à tenir la plus courante : Cytoponction. L'ICC et/ou les tests moléculaires peuvent aider au diagnostic pour préciser le caractère bénin ou malin dans certaines circonstances
- Chirurgie discutée en cas de persistance et en fonction de l'ensemble des paramètres Cliniques/Echographie/Cytologie
- Discussion possible des résultats dans le cadre des Réunions CytoDiagnostic pour optimiser la prise en charge

Centre Toulouse Thyroïde

# Réunion CytoDiagnostique

Discussion de dossier de Cas Patient entre Endocrinologue et Cytologiste

Transmettre : CR Echographie  
CR de Cytologie

Contexte : Gêne cervicale ressentie, ATCD de Chirurgie thyroïdienne, Thyroïdite connue, Autre cancer, irradiations,...

Soumettre le dossier à Virginie PANIAGUA

[thyroide@clinique-rivegauche.fr](mailto:thyroide@clinique-rivegauche.fr)

Fax : 05 61 77 36 91

Centre Toulouse Thyroïde