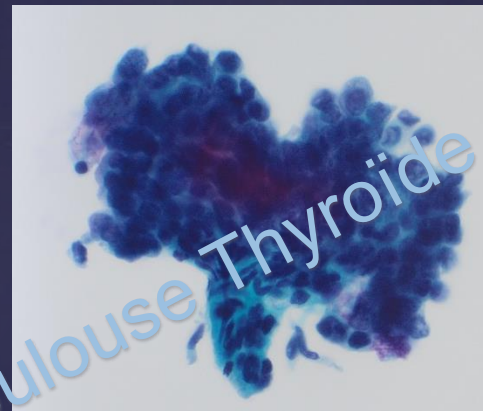


# Catégorie 4 BETHESDA

Tumeur Folliculaire et/ou oncocytaire

Signification anatomopathologique et prise en charge



**Dr Laetitia COLLIN**

Medipath Toulouse

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

**Dr Sébastien FONTAINE**

# Cas clinique

Mr M. 42 ans

Tuméfaction cervicale antérieure connue depuis 3 ans, indolore et sans gêne induite. Aucun ATCD connu.

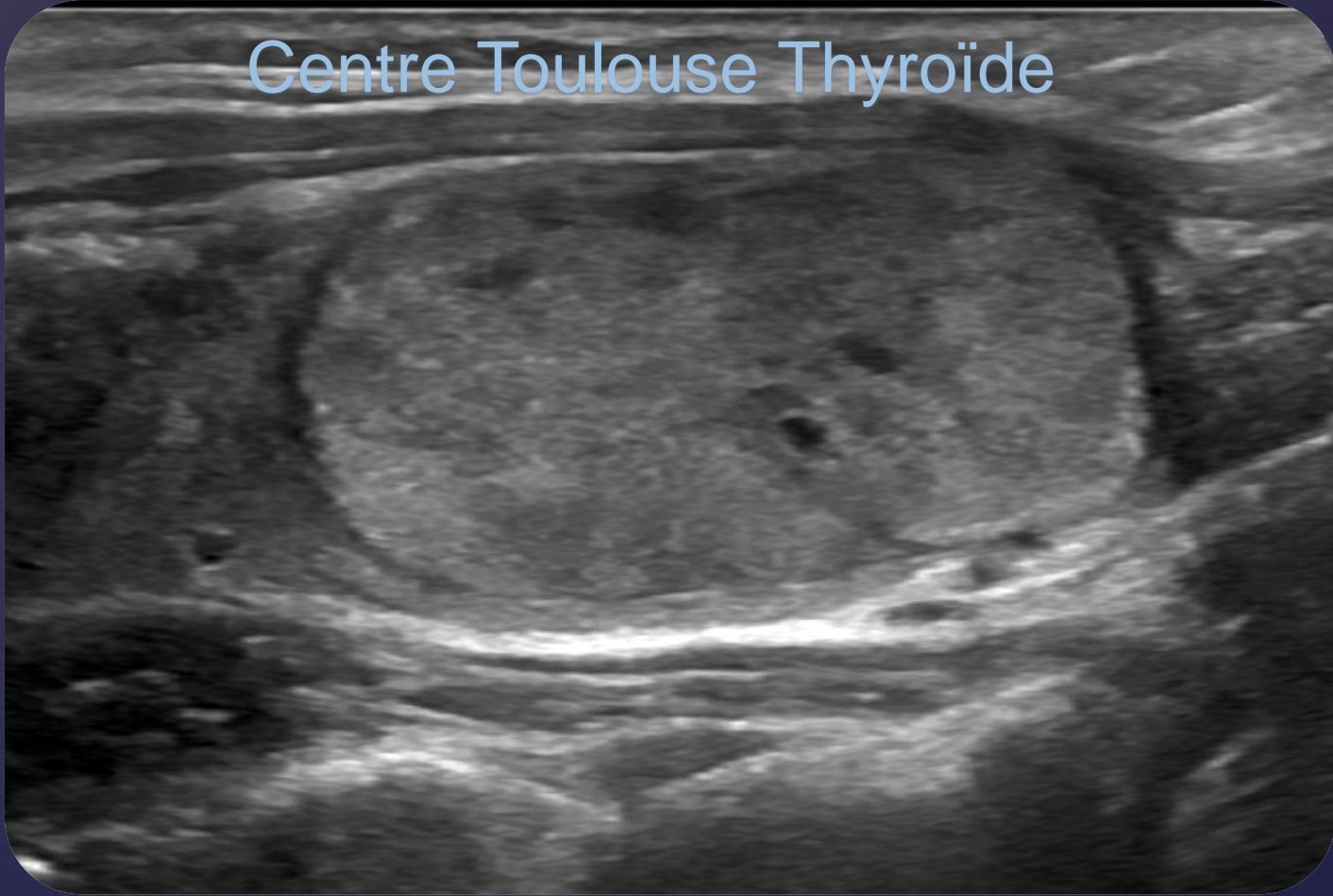
Biologie normale ; TSH = 1,78uU/ml

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%	

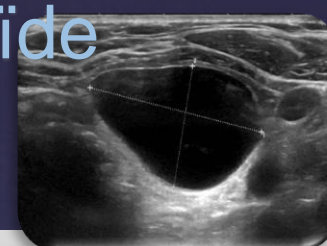
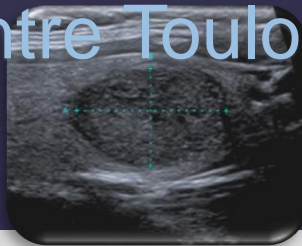
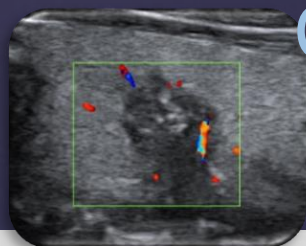
\* Cytoponction faite pour 66% des cas

Centre Toulouse Thyroïde

Centre Toulouse Thyroïde



## 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

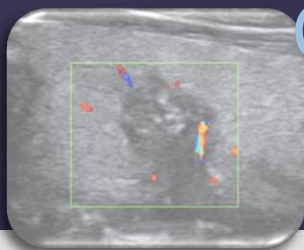
Dès 7-10 mm

> 15 mm

> 20 mm

> 20 mm +  
compression

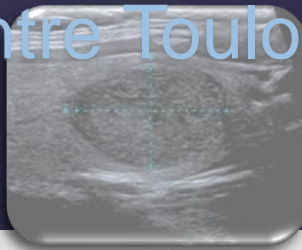
## Centre Toulouse Thyroïde



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

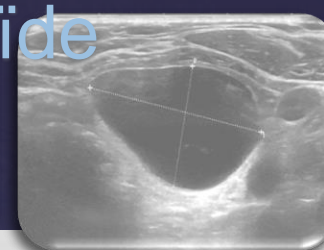
Risque: 6-17%  
28% des nodules



Entièrement  
Isoéchogène ou  
Hyperéchogène

Risque faible  
EU-TIRADS 3

Risque 2-4%  
63% des nodules



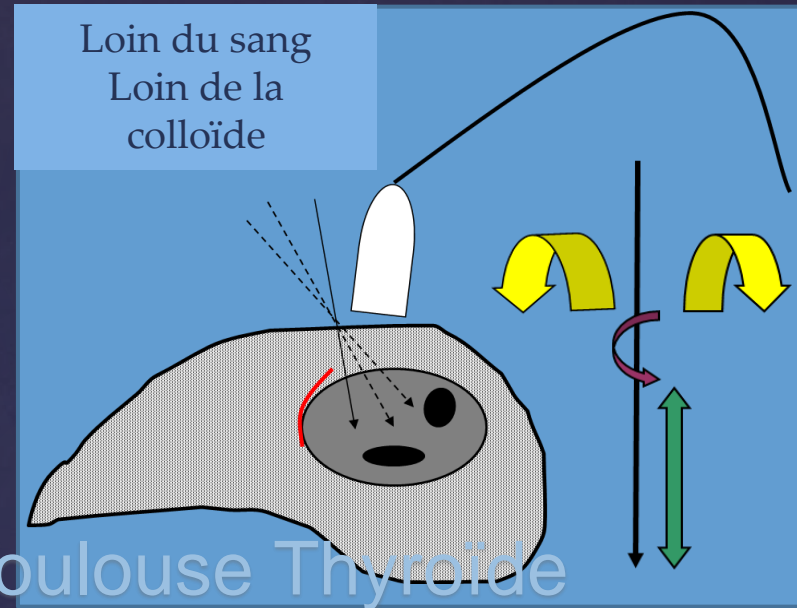
Anéchogène  
ou entièrement  
spongiforme

Bénin  
EU-TIRADS 2

Risque ≈ 0%  
5% des nodules

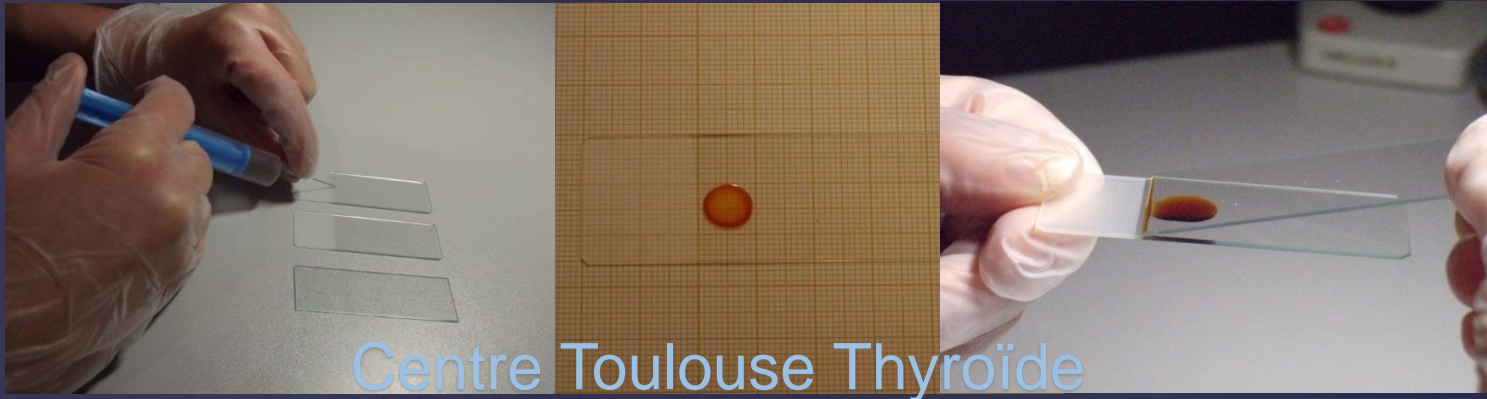
> 20 mm

# Cytoponction échoguidée : réalisation

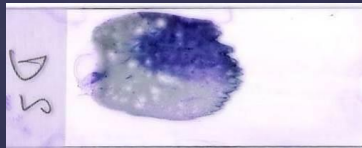
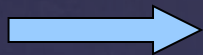


- \* Exploration radiaire
- \* Suivi continu de l'extrémité de l'aiguille
- \* 1 passage possible en binôme, 2 au moins si préleveur seul.

# Technique conventionnelle



Centre Toulouse Thyroïde



- Etalement direct du produit de ponction
- Séchage à l'air (au moins 24h) → MGG  
ou
- Fixation (laque, alcool 95°) →  
Papanicolaou
- Possibilité d'apprécier la qualité du  
matériel ponctionné

- Technique d'étalement doit être  
bien maîtrisée
- Hémorragie masquant les cellules
- De 2 à 6 lames : lecture peut être  
longue et fastidieuse

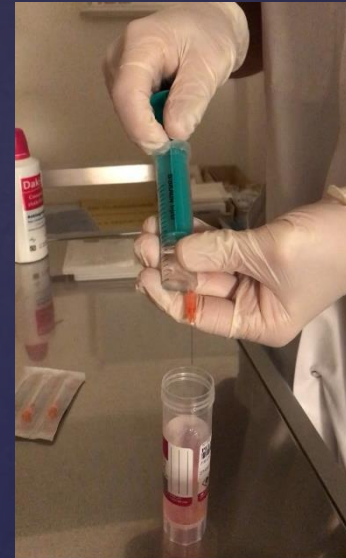
## Centre Toulouse Thyroïde



- Rinçage de l'aiguille de ponction avec une solution conservatrice alcoolique et hémolytique
- Simple pour le préleveur : pas d'étalement
- Conservation immédiate des cellules : pas d'artéfacts
- Intérêt dans les ponctions hémorragiques

- Pas de possibilité d'apprécier la qualité du matériel ponctionné
  - Transport au laboratoire doit être rapide
- Si le transport ne peut pas être réalisé dans les 72h il faut fixer d'emblée dans la solution de fixation*

## Technique en milieu liquide



2 passages  
par nodule



## 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

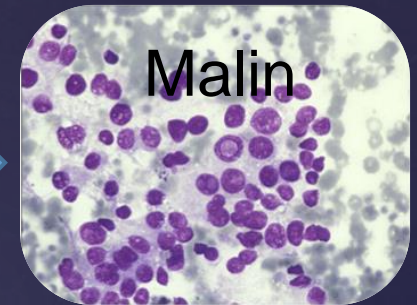
Diagnostic Category	ROM if NIFTP not cancer	ROM if NIFTP is cancer	Management
<b>Nondiagnostic/unsatisfactory</b> Cyst fluid only Acellular specimen Other: Obscuring factors	5–10%	5–10%	Repeat fine needle aspiration under ultrasound guidance
<b>Benign</b> Benign follicular nodule Chronic lymphocytic (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



## Centre Toulouse Thyroïde



Atypies SI  
6 – 18%

T Foll  
10 à 40%

SM  
45 à 60%



Nouvelle cytoponction



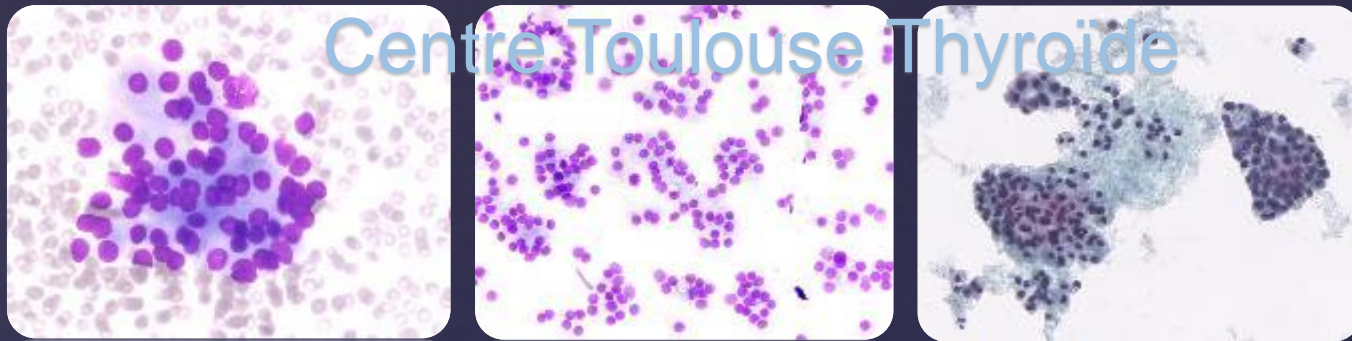
Microbiopsie



Biologie moléculaire



Chirurgie pour expertise anatopath définitive



## Catégorie « 4 » : Tumeur folliculaire et Tumeur folliculaire à cellules oncocytaires (cellules de Hürthle)

- Contexte lésionnel histologique (10-40% de risque de malignité)
- Critères cytologiques : compte-rendu
- CAT (biologie moléculaire ?)

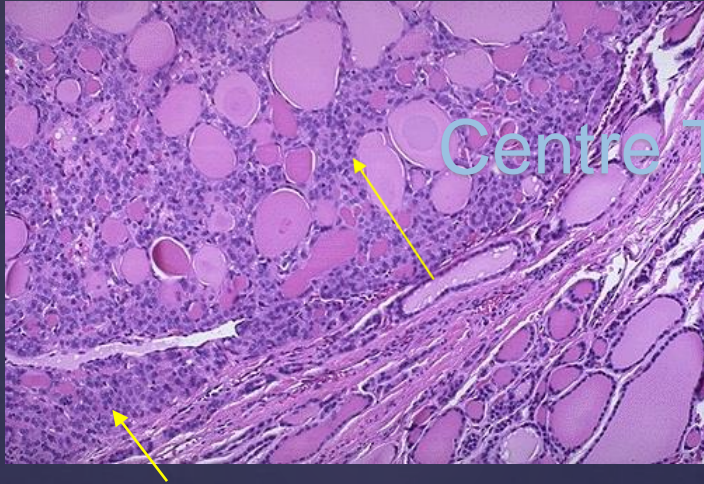
# Tumeur folliculaire ou suspect de néoplasme folliculaire

## 1 - Contexte lésionnel histologique

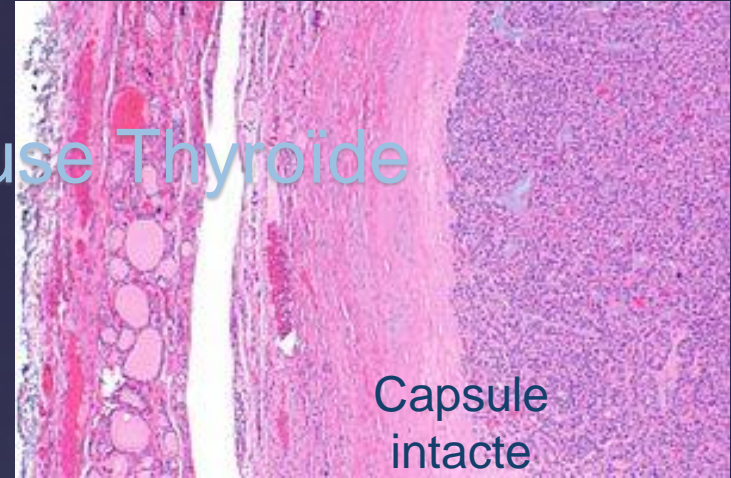
- Nodule colloïde dystrophique (goitre)

- Adénome folliculaire (nodule unique)

Bénigne



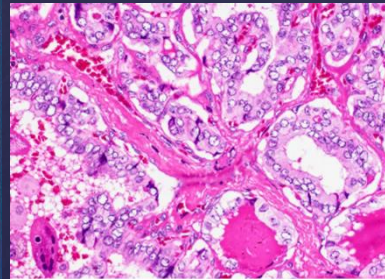
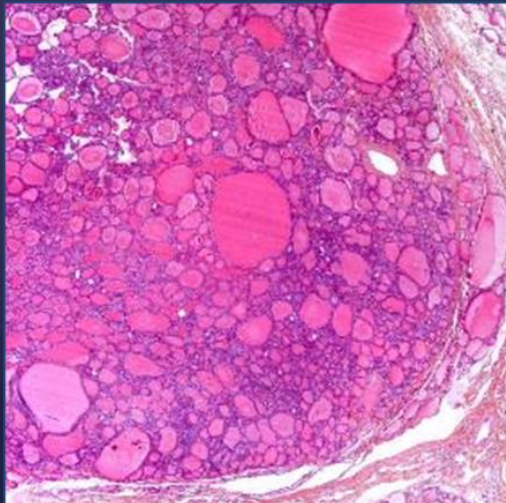
Centre Toulouse Thyroïde



Capsule  
intacte

- Tumeur non invasive d'architecture vésiculaire avec des noyaux de type papillaire » : NIFTP (OMS 2017)

Très faible potentiel de malignité



Anciennement variante folliculaire de carcinome papillaire encapsulé, non invasif

Tumeur à très faible potentiel de malignité

Lésion précurseur de CPV (mutations RAS)

Bien limitée (non invasive)

Anomalies nucléaires de carcinome papillaire (score nucléaire)

# Tumeur folliculaire ~~ou suspect de néoplasme folliculaire~~

## 1 - Contexte lésionnel histologique

### - Variante folliculaire de carcinome papillaire (OMS 2017)

CPV forme encapsulée avec invasion de la capsule +++

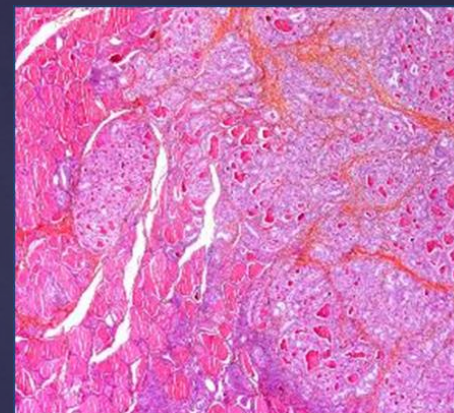
- Le plus fréquent
- Très bon pronostic

CPV invasif

- Plus rare
- Même pronostic que CP classique

### - Carcinome folliculaire invasif/ avec angio-invasion

Diagnostic impossible en cytologie : lobectomie pour étude histologique de la capsule à la recherche d'une invasion et d'embolies vasculaires tumorales : *un examen extemporané du nodule est contre-indiqué.*

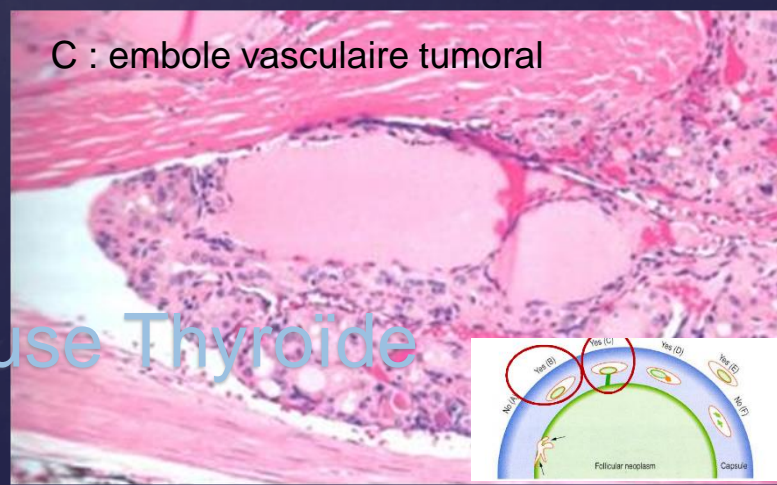


Maligne

H : franchissement complet de la capsule



C : embole vasculaire tumoral



Centre Toulouse Thyroïde

# Tumeur folliculaire ~~ou suspect de néoplasme folliculaire~~

## 2 – Critères cytologiques : compte-rendu

### ✓ Critères architecturaux

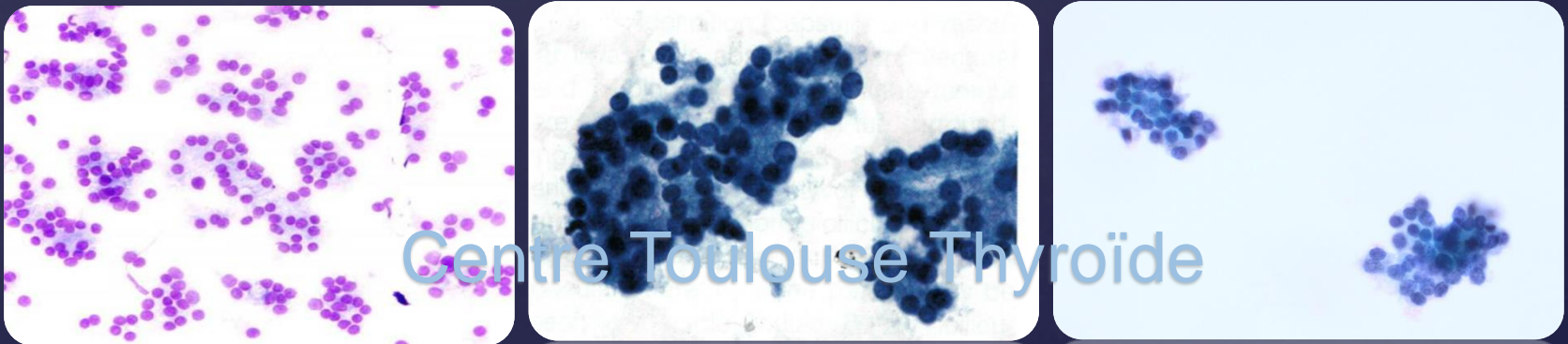
Cellules vésiculaires agencées en placards denses 3D (« crowded ») avec chevauchements nucléaires et/ou des structures micro-vésiculaires et cellules isolées

### ✓ Richesse cellulaire au moins modérée

→ Une faible cellularité permet de l'exclure : AUS/FLUS (AIS)

### ✓ Absence d'atypies nucléaires suspectes ou évocatrices de carcinome papillaire

→ leur présence : catégorie : Suspecte de malignité ou Maligne

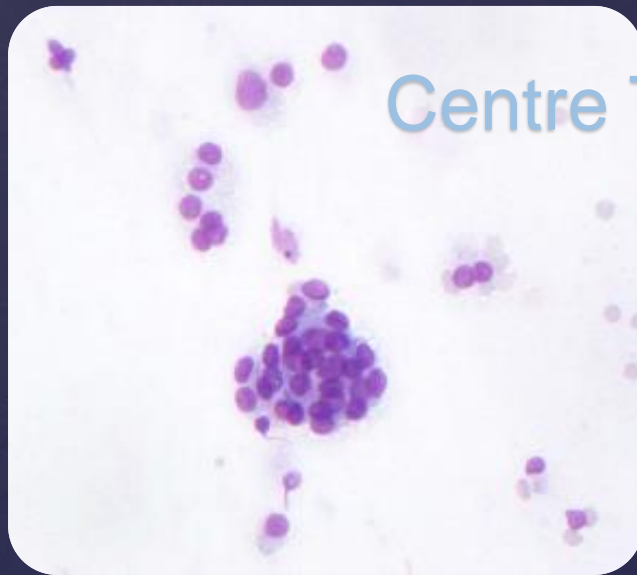


Structure micro-vésiculaire : groupe dense plan de moins de 15 cellules vésiculaires arrangées en cercle sur au moins 2/3 de la circonférence : l'arrangement en microvésicule ne suffit pas il faut les chevauchements nucléaires  
Noyaux légèrement augmentés de taille, ronds, parfois petit nucléole  
Diagnostic différentiel : adénome parathyroïdien (immunocytochimie chromogranine A)

# Critères

✓ Si anomalies nucléaires évocatrices d'un carcinome papillaire

- Contours nucléaires irréguliers
- Clarifications de la chromatine
- Pseudo-inclusions nucléaires



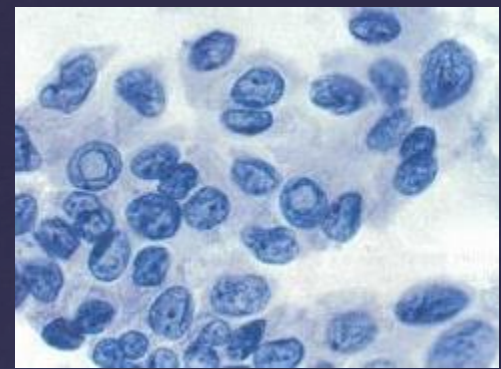
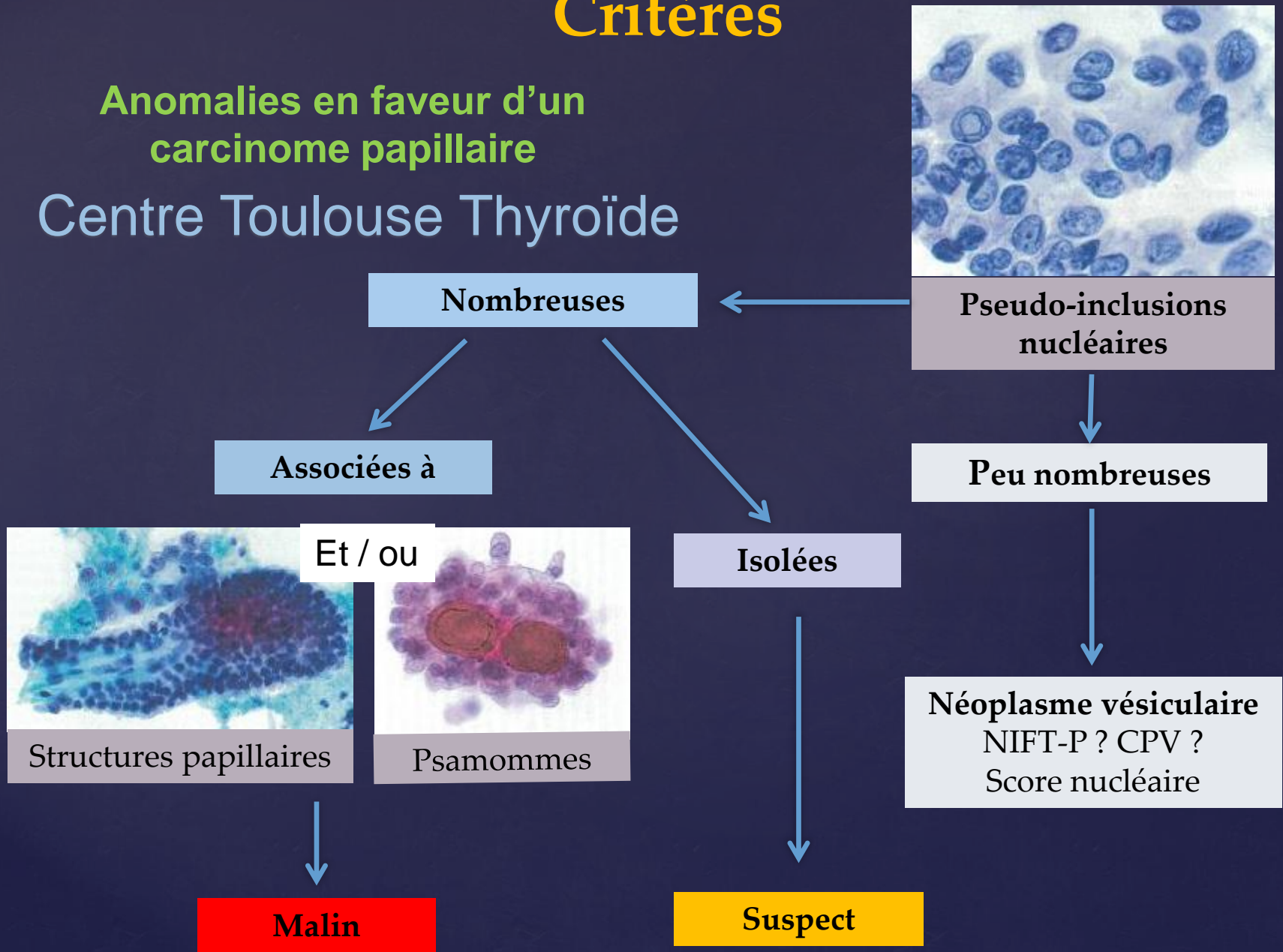
→ On recherche attentivement des critères de carcinome papillaire



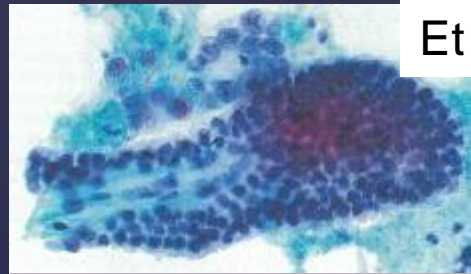
# Critères

Anomalies en faveur d'un  
carcinome papillaire

Centre Toulouse Thyroïde



Pseudo-inclusions nucléaires



Structures papillaires



Psamomes

Et / ou

Malin

Isolées

Suspect

Peu nombreuses

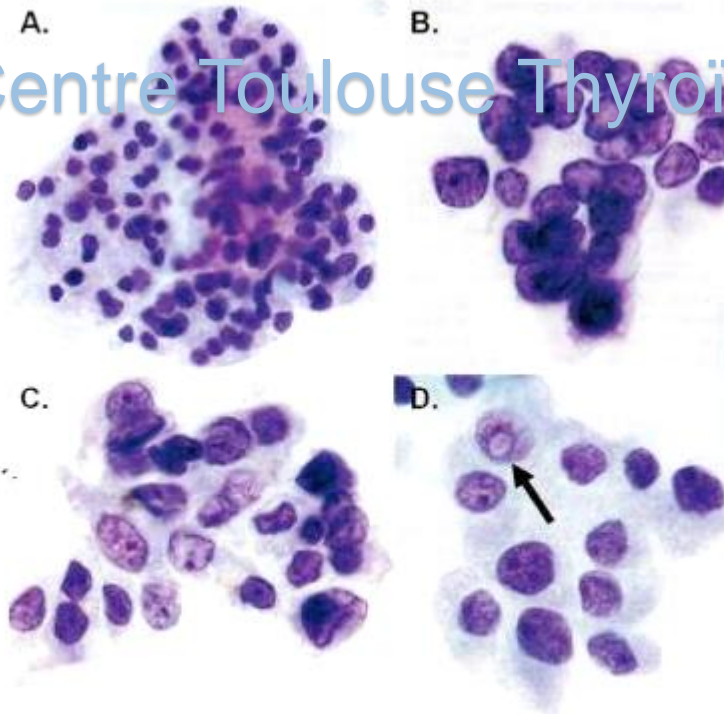
Néoplasme vésiculaire  
NIFT-P ? CPV ?  
Score nucléaire

# Critères

## Score nucléaire appliqué en cytologie thyroïdienne

Décrit en milieu liquide : Strickland et al. Cancer Cytopathology, 2018

### Centre Toulouse Thyroïde



**Figure 2.** Cytologic features of benign nodules and noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). (A) Histologically benign nodule. This follicular group illustrates a microfollicular pattern lacking the cytologic features of NIFTP. (B) Histologically benign nodule. In a few cases, histologically benign nodules exhibited groups with fine chromatin and irregular nuclear contours. (C) NIFTP. Groups tended to demonstrate pale nuclei with fine chromatin, nuclear membrane irregularities, and distinct nucleoli. (D) NIFTP. Only a single case of NIFTP demonstrated a rare nuclear pseudoinclusion (arrow).

### Score de 0 à 3

- Noyaux pâles
- Irrégularités nucléaires
- Nucléole visible

# Critères

## Score nucléaire appliqué en cytologie thyroïdienne

Décrit en milieu liquide : Strickland et al. Cancer Cytopathology, 2018

**TABLE 2.** Nuclear Scores of Each Category of Histologic Diagnosis

	Nuclear Score				Total
	0	1	2	3	
Benign	29 (22%)	14 (11%)	10 (8%)	13 (10%)	66 (51%)
NIFTP	2 (2%)	1 (1%)	4 (3%)	28 (22%)	35 (27%)
Follicular carcinoma	7 (5%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	9 (7%)
IFVPTC	0 (0%)	0 (0%)	3 (2%)	6 (5%)	9 (7%)
Other PTC	0 (0%)	6 (5%)	2 (2%)	3 (2%)	11 (8%)
Total	38 (29%)	22 (17%)	19 (15%)	51 (39%)	130 (100%)

Abbreviations: IFVPTC, invasive/infiltrative follicular variant of papillary thyroid carcinoma; NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features; PTC, papillary thyroid carcinoma.

Score 0 – 1 : pas de suspicion de variante vésiculaire de carcinome papillaire ou de NIFT-P

« Catégorie tumeur folliculaire avec score nucléaire 0-1 sans argument en faveur d'une variante vésiculaire de carcinome papillaire ou d'une NIFTP »

Score 2 – 3 : suspect de variante vésiculaire de carcinome papillaire et NIFT-P

« Catégorie tumeur folliculaire avec score nucléaire 2-3 pouvant faire suspecter d'une variante vésiculaire de carcinome papillaire ou d'une NIFTP »

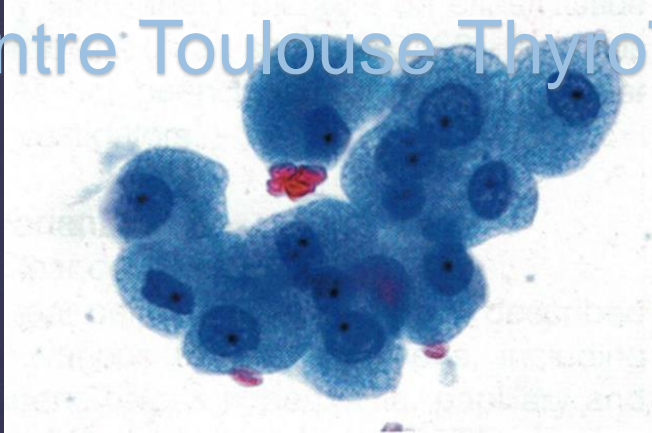
➔ **Lobectomie quel que soit le score**

# Tumeur folliculaire à cellules oncocytaires ~~ou suspect de...~~

## 1 - Contexte lésionnel histologique

Cellule de Hürthle (1894) = oncocyte (Azkanazi en 1898)

## Centre Toulouse Thyroïde



Cellule de souche folliculaire à cytoplasme abondant et finement granuleux riche en mitochondries

Noyau augmenté de taille rond ou ovale souvent doté d'un nucléole proéminent

## Très large spectre de lésions renfermant des cellules de Hürthle

- Métaplasiques : lésions dystrophiques : goitre multinodulaire, thyroïdite lymphocytaire
- Tumeurs individualisées dans l'OMS 2017
  - Bénignes : adénome oncocytaire
  - Malignes : carcinome oncocytaire (très rares, 20% des carcinomes vésiculaires)

## Critères histologiques de malignité identiques à ceux des tumeurs folliculaires.

- Variante oncocytaire du carcinome papillaire (rarissime)

## Elles se distinguent des tumeurs folliculaires par

- Leur aspect morphologique différent
- Leurs anomalies génétiques différentes :

Réarrangement PAX8/PPARY rarement retrouvé (26-53% des carcinomes vésiculaires)

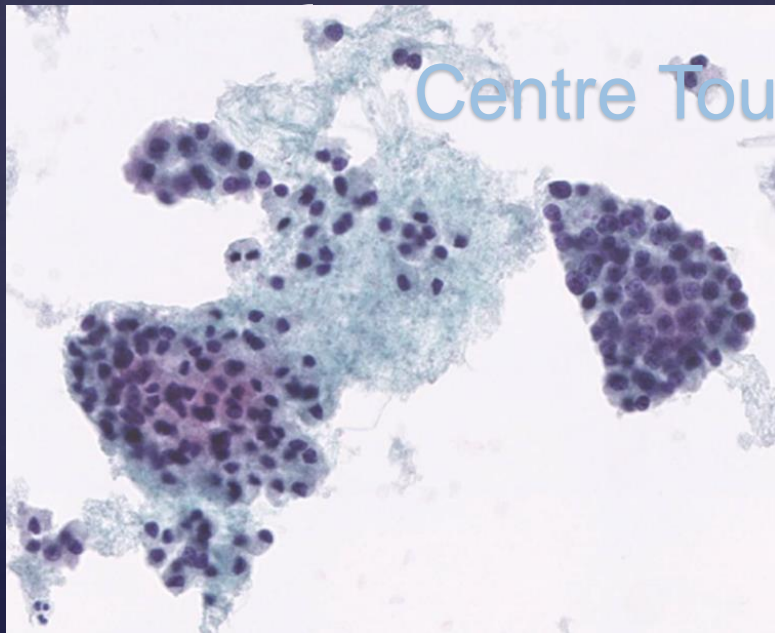
Anomalies de gènes impliqués dans la phosphorylation oxydative

Signature microARN diagnostique et pronostique (Savagner, Ann Endocr, 2013)

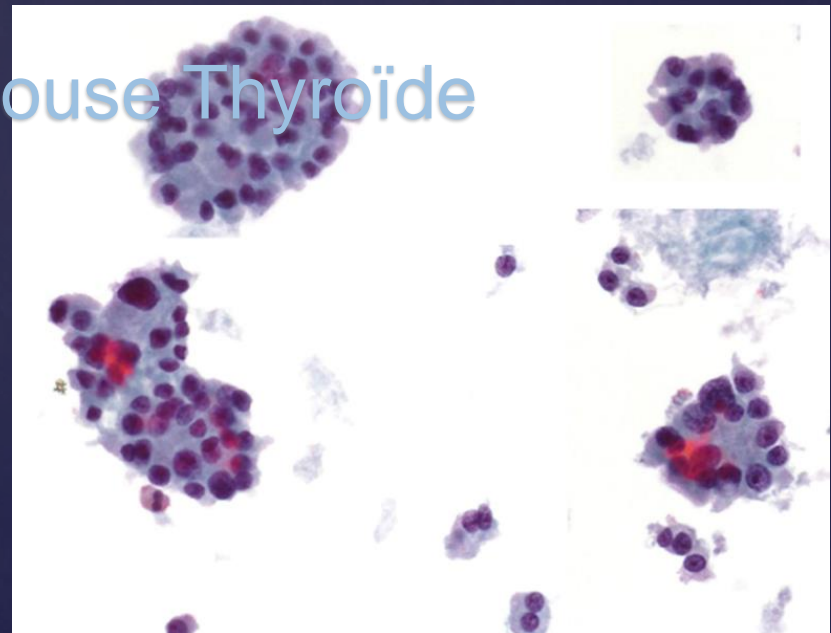
# Tumeur folliculaire à cellules oncocytaires ou suspect de...

## 2 – Critères cytologiques : compte-rendu

- ✓ Richesse au moins modérée, exclusivement ou presque exclusivement constituée de cellules oncocytaires
- ✓ Anomalies architecturales : cellules agencées en placards denses 3D (« crowded »), en cellules isolées ou en structures micro-vésiculaires
- ✓ Une faible cellularité permet de l'exclure → AUS/FLUS (AIS)



Centre Toulouse Thyroïde



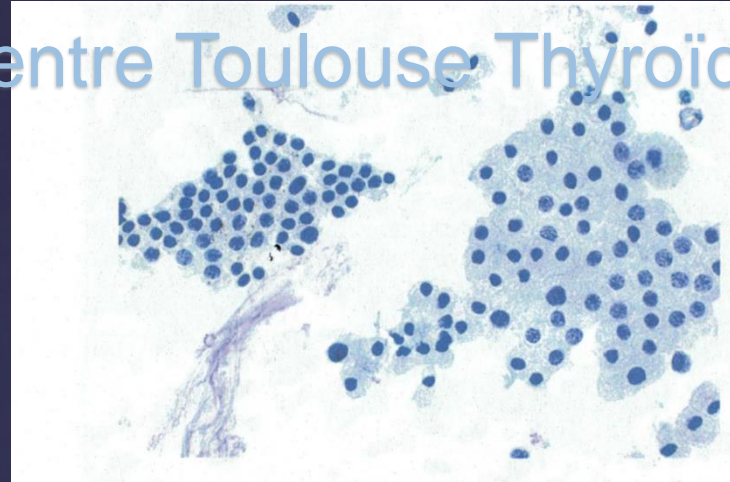
# Commentaires

- ✓ Un faible nombre de cellules vésiculaires bénignes peuvent s'observer (tissu adjacent)
- ✓ Des cellules oncocytaires même en nombre important mais sans anomalies architecturales

\* avec un contexte de colloïde abondante : bénin, nodule dystrophique

\* associées à des lymphocytes : bénin, thyroïdite lymphocytaire

Centre Toulouse Thyroïde

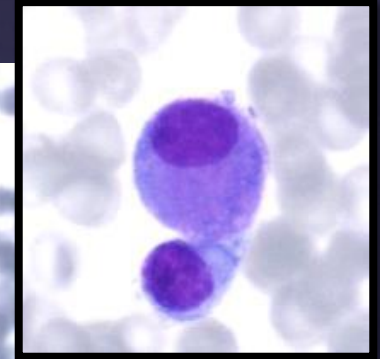
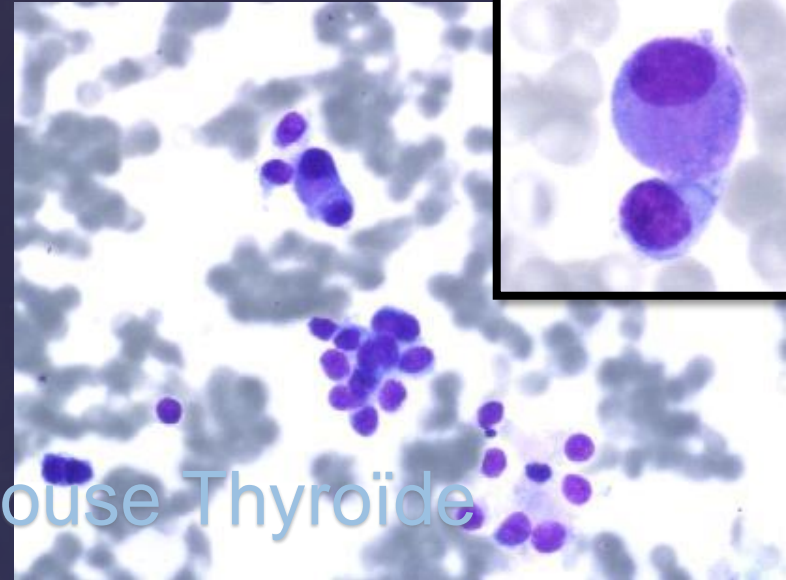
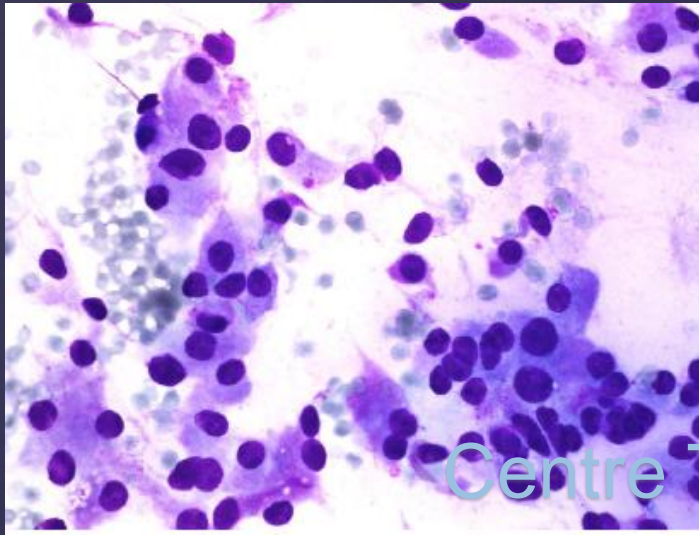


## Diagnostic difficile : critères minimaux nécessaires

- ✓ Richesse cellulaire sans colloïde (ou peu) sans lymphocytes sans plasmocytes
- ✓ Oncocytes exclusifs ou quasi-exclusifs (si // avec histologie au moins 75%)
- ✓ Anomalies architecturales (amas 3D, syncytiaux, cellules isolées, microvésicules)

Si doute : Atypies de Signification indéterminée

# Diagnostiques différentiels



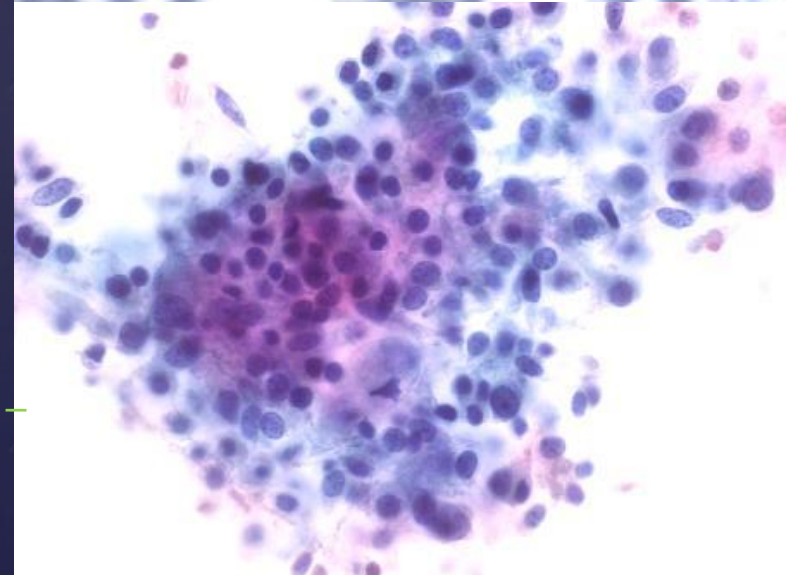
Centre Toulouse Thyroïde

Ce n'est pas une tumeur oncocytaire mais un **carcinome médullaire** !

Toujours penser au carcinome médullaire devant une lésion inhabituelle

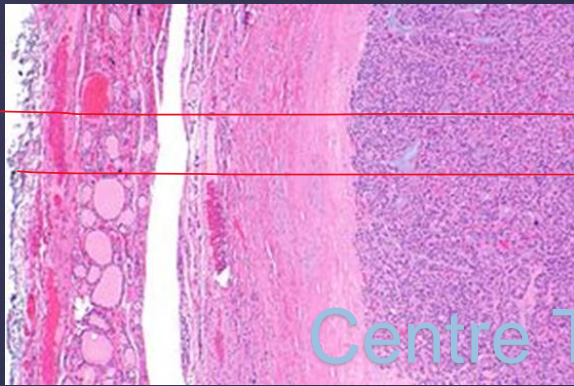
Immunocytochimie :  
chromogranine + calcitonine + Thyroglobuline - TTF1 -

Dosage de la calcitoninémie



# Comment préciser le diagnostic pour la prise de décision de contrôle chirurgical ?

- ✓ Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic différentiel et comme alternative à la biologie moléculaire dans les NVF : calcitonine, PTH
- ✓ Microbiopsie : non  
Absence d'analyse histologique de la totalité de la capsule

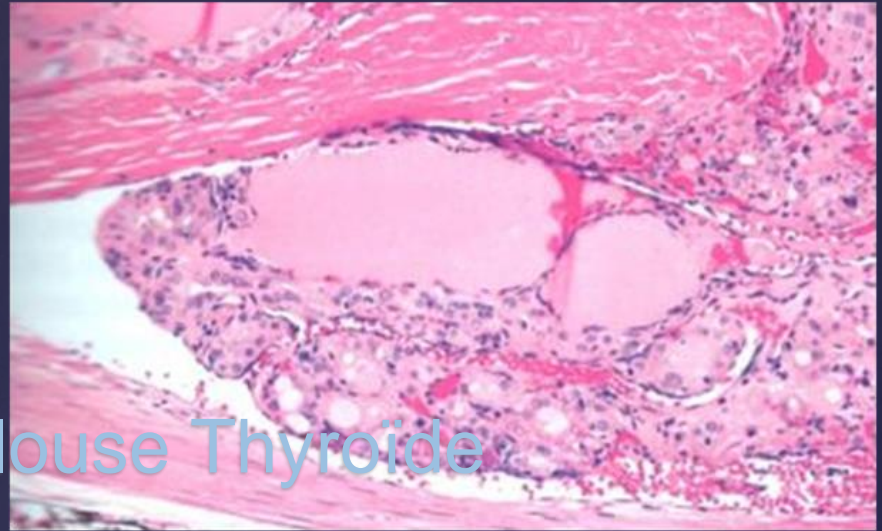
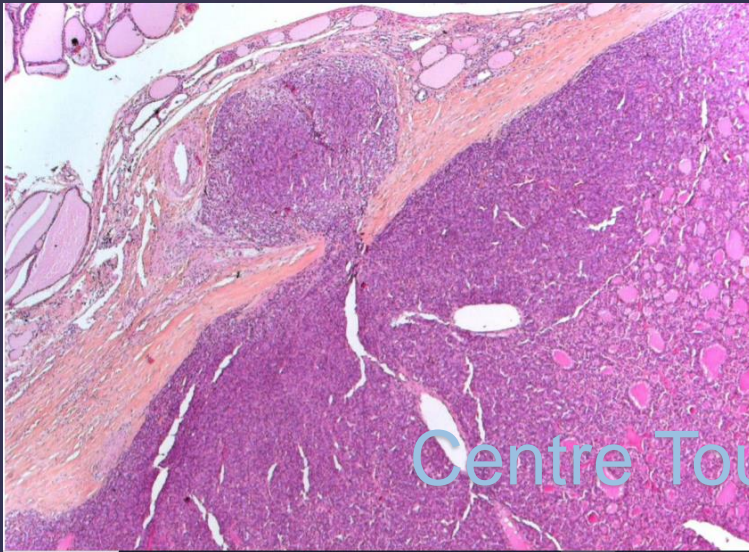


Centre Toulouse Thyroïde

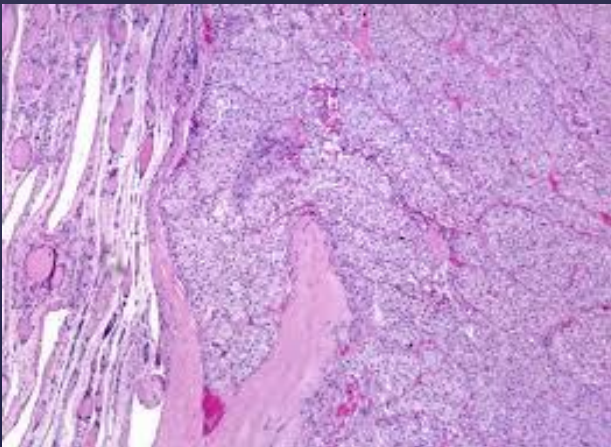
- ✓ Biologie moléculaire intégrée dans les recommandations Bethesda 2017 selon le rapport ATA 2015
  - « Rule out test » (AFIRMA Gene Expression Classifier, Thyroseq v.2) : VPN de 94% et 96% dans la catégorie NF  
permet d'éviter une chirurgie dans 1/3 des cas.
  - « Rule in test » (Thyroseq v.2, MirInform, ThyGenX) : mise en évidence d'une anomalie moléculaire  
VPP de 87% dans la catégorie NF : rule in test



## Architecture folliculaire



Carcinome folliculaire avec invasion capsulaire franche et/ou angio-invasion



Carcinome papillaire de variante folliculaire encapsulé avec invasion



Discutable si :

- Patient(e) réfractaire à la chirurgie d'emblée
- Tumeur de petit volume
- Faible grade TIRADS
- Bio Moléculaire favorable (si réalisable)



Recommandation de 1<sup>ère</sup> intention

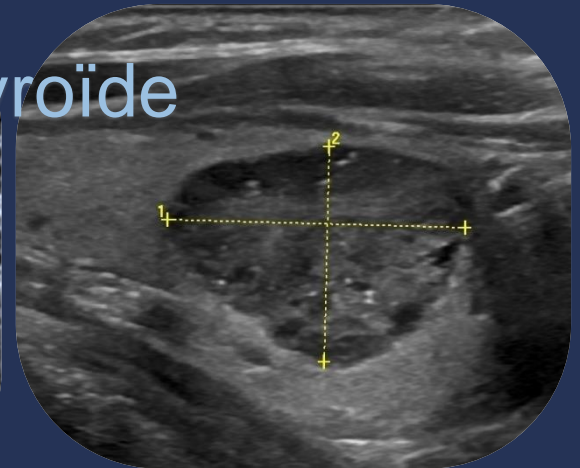
- Chirurgie de lobectomie pour expertise anatomopathologique définitive



Discutable si :

- Patient(e) réfractaire à la chirurgie d'emblée
- Tumeur de petit volume
- Faible grade TIRADS
- Bio Moléculaire favorable (si réalisable)

Caractéristiques du nodule : Taille, TIRADS - Recherche adénopathie suspecte



Centre Toulouse Thyroïde

## Conclusion – Take Home Messages

- ✓ Cette catégorie s'individualise par le type de lésions qu'elle permet de mettre en évidence
- ✓ Ce n'est pas une catégorie « entre » les ASI et Suspect de malignité
- ✓ Le diagnostic repose sur des critères bien précis (richesse cellulaire, architecturaux et de type cellulaire).
- ✓ L'immunohistochimie est utile dans le diagnostic différentiel avec un carcinome médullaire ou une lésion parathyroïdienne
- ✓ L'examen extemporané est inutile et même proscrit
- ✓ La biologie moléculaire est indiquée et performante dans les NF pour sa valeur prédictive négative permettant d'éviter une chirurgie inutile.

## Conclusion – Take Home Messages

- Tumeur Folliculaire : Lésion à risque de malignité
- Agressivité dépend de l'invasion capsulaire
- Pas d'intérêt de nouvelle cytoponction ou biopsie
- Conduite à tenir de première intention : Chirurgie et anapath
- Solution alternative : Biologie Moléculaire ...

Centre Toulouse Thyroïde