



- HISTOSÉMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2008 –

**« CORRÉLATIONS HISTOLOGIE/CYTOLOGIE
EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE »**

19 novembre 2008

Geneviève Belleannée, Hôpital Haut-lévêque, Bordeaux

Béatrix Cochand-Priollet, Hôpital Lariboisière, Paris

Antoine de Mascarel, Hôpital Haut-lévêque, Bordeaux

Hélène Trouette, Hôpital Haut-lévêque, Bordeaux

Coordination : Hélène Trouette et Geneviève Belleannée

Sommaire

- Cas N° 1**, Béatrix Cochand-Priollet p.3
Diagnostic cytologique : néoplasme vésiculaire.
Commentaires : **classification des cytoponctions de la thyroïde selon Bethesda/NCI2008**
- Cas N° 2**, Béatrix Cochand-Priollet p. 6
Diagnostic cytologique : lésion suspecte de malignité (carcinome insulaire / vésiculaire peu différencié).
Commentaires : **technique cytologique (monocouche versus étalement conventionnel)**
- Cas n°3**, Antoine de Mascarel p. 10
Diagnostic cytologique : suspicion de lymphome de bas grade (lymphome du MALT).
Commentaires : **lymphome versus thyroïdite**
- Cas n°4**, Geneviève Belleannée p. 14
Diagnostic cytologique : parathyroïde
Commentaires : **cytologie des parathyroïdes**
- Cas n°5**, Hélène Trouette p. 18
Diagnostic cytologique : tumeur vésiculaire avec inflexion oncocytaire dont le caractère très monotone et cellulaire rend souhaitable l'exérèse.
Commentaires : **particularités cytologiques des carcinomes papillaires vésiculaires**
- Cas n°6**, Geneviève Belleannée p. 22
Diagnostic cytologique : tumeur avec anomalies nucléaires suspectes, mais insuffisantes pour affirmer le diagnostic de papillaire en extemporané.
Commentaires : **cytologie des lésions thyroïdiennes remaniées et différence d'objectifs entre une ponction et un examen extemporané.**
- Cas n°7**, Hélène Trouette p.26
Diagnostic cytologique : aspect cytologique de tumeur vésiculaire avec inflexion oncocytaire, partiellement remaniée mais dont le caractère très monotone et cellulaire rend souhaitable l'exérèse.
Commentaires : **cytologie des lésions vésiculaires**
- Cas n°8**, Hélène Trouette p. 30
Diagnostic cytologique : suspicion de carcinome papillaire oncocytaire massivement infiltrant, multinodulaire, dans un contexte de thyroïdite lymphocytaire.
Commentaires : **oncocytes en cytologie**

Cas N° 1
Béatrix Cochand-Priollet

Renseignements cliniques

Femme de 58 ans. Goitre multinodulaire. Ponction de deux nodules hypo-échogènes, à contours réguliers, l'un lobaire inférieur droit, l'autre lobaire inférieur gauche.

Diagnostic cytologique

Néoplasme vésiculaire.

Description cytologique

La technique utilisée est la technique par recueil des cellules en milieu liquide (ThinPrep-Cytec).

Seule la cytoponction du nodule inférieur gauche fait ici l'objet d'une description cytologique. Il s'agit d'une ponction très cellulaire de belle qualité. Elle comporte majoritairement des macrophages, mais il existe néanmoins de nombreuses cellules vésiculaires. La plupart de ces cellules sont disposées en lambeaux ; leurs noyaux sont petits, réguliers, rétractés. Il existe cependant des cellules vésiculaires disposées en amas où l'on note une nette superposition nucléaire et ponctuellement des agencements micro-vésiculaires. D'un point de vue nucléaire, on observe au sein de ces amas des noyaux augmentés de taille avec une chromatine accentuée, parfois discrètement mottée et des petits nucléoles. Ces noyaux restent globalement arrondis, à contours réguliers. Il n'y a pas d'aspect franchement anguleux. A noter l'absence d'agencement papillaire, de noyau en verre dépoli ou d'inclusion cytoplasmique intra-nucléaire.

Commentaires : classification des cytoponctions de la thyroïde selon Bethesda/NCI2008

1- Le diagnostic de néoplasme vésiculaire a été porté ici sur deux critères essentiels : une accentuation de l'architecture micro-vésiculaire et une augmentation de taille des noyaux. Ces deux caractéristiques, l'une architecturale, l'autre cytonucléaire, doivent faire suspecter la possibilité d'un carcinome vésiculaire. Ces modifications peuvent néanmoins être présentes dans d'authentiques lésions bénignes qu'il s'agisse d'un adénome vésiculaire (variante micro-vésiculaire) ou d'un nodule vésiculaire bénin au sein d'un goitre multi-hétéro-nodulaire. En effet, ces lésions bénignes peuvent être majoritairement micro-vésiculaires expliquant l'architecture observée cytologiquement et peuvent présenter des modifications nucléaires en

particulier de taille. L'examen cytologique, en l'absence d'argument formel de bénignité ou de malignité (respect ou effraction de la capsule, existence ou non d'embolies tumorales), ne permet donc pas de trancher entre des lésions micro-vésiculaires bénignes et un carcinome vésiculaire bien différencié qui présente également une architecture micro-vésiculaire et le même type de modifications cytonucléaires. Il est donc légitime de donner un résultat de « néoplasme vésiculaire », ce qui implique un contrôle histologique. Dans la très grande majorité des cas (80 % des cas), le contrôle histologique de ce type de lésions met en évidence une lésion bénigne. Un diagnostic de malignité est porté dans seulement 20 % des cas.

Le caractère particulièrement régulier et arrondi des noyaux, l'absence de clarification chromatinienne, l'absence de « lambeaux rigides », d'inclusions cytoplasmiques intranucléaires, ne permettent pas de retenir ici l'hypothèse d'un carcinome papillaire variante folliculaire.

Une étude immunocytochimique complémentaire peut aider au diagnostic. Dans ce cas particulier, ont été étudiés la Cytokératine 19 et l'HBME1. Pour la CK 19, le marquage cytoplasmique intéressait moins de 10 % des cellules. Il n'y avait pas de marquage avec l'HBME1. L'étude immunocytochimique était donc en faveur de la bénignité.

Ici, *au contrôle histologique, il s'agissait d'un nodule vésiculaire bénin* dans un goitre multinodulaire.

2- Nouvelle classification (terminologie NCI/Bethesda 2008). En octobre 2007, une réunion concernant la cytoponction à l'aiguille fine des nodules thyroïdiens s'est tenue à Bethesda, Washington DC, en présence d'un large panel de pathologistes, d'endocrinologues et de chirurgiens. Le but de cette conférence était de faire le point sur les techniques, les critères diagnostiques, la terminologie et le suivi des cytoponctions thyroïdiennes. L'ensemble des conclusions de cette conférence ont été publiées dans *Diagnostic Cytopathology, 2008 ; 6 et sont disponibles en ligne (<http://www.cytojournal.com/content/5/1/6>)*. La terminologie proposée présente le double avantage d'être fondée sur des critères cytologiques précis qui feront l'objet d'un descriptif dans un Atlas de Cytologie prévu pour 2009 et d'être corrélée au risque de cancer. Cette terminologie et le risque associé sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Dans le cas présenté ici, la catégorie lésionnelle proposée était donc, selon la nouvelle terminologie : néoplasme vésiculaire. Le risque de cancer est de l'ordre de 20 à 30 %.

Terminologie Bethesda	Risque de cancer
Non satisfaisant pour le diagnostic	?
Bénin	< 1%
Lésion vésiculaire de signification indéterminée	5-10 %
Néoplasme folliculaire / cellules de Hürthle	20-30 %
Lésion suspecte de malignité (préciser)	50-75 %
Malin	100 %

Points importants à retenir :

- ✓ En 2008, une **nouvelle terminologie** est proposée, consensuelle, basée sur le risque de lésion maligne. Il s'agit de la terminologie NCI/Bethesda 2008, publiée et accessible en ligne <http://www.cytojournal.com/content/5/1/6>
- ✓ Le diagnostic cytologique de néoplasme vésiculaire correspond le plus souvent à une lésion bénigne au contrôle histologique.

Références

- Malle D, Valeri RM, Pazaitou-Panajiotou K, Kiziridou A, Vainas I, Destouni C. Use of a Thin-layer technique in thyroid Fine Needle Aspiration. Acta Cytol 2006 ; 50 : 23-7
- NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of Science Conference. Diagn Cytopathol 2008 ; 6 : 388-448

Cas N° 2

Béatrix Cochand-Priollet

Renseignements cliniques

Femme de 27 ans. Infirmière ayant découvert par auto-palpation un nodule cervical. Ponction d'un nodule thyroïdien unique de 33 mm, hypoéchogène, à vascularisation centrale en mode doppler couleur.

Diagnostic cytologique

Lésion suspecte de malignité (carcinome insulaire / vésiculaire peu différencié).

Description cytologique du cas

La technique utilisée est la technique par recueil des cellules en milieu liquide (ThinPrep-Cytec).

Il s'agit d'une ponction de très belle qualité, très riche avec une cellularité presque exclusivement représentée par des cellules vésiculaires. A des grossissements intermédiaires (G x 10 ou G x 25), les cellules vésiculaires apparaissent de morphologie normale, cubiques ou cubo-cylindriques, disposées majoritairement sous forme de lambeaux, parfois d'amas tridimensionnels. Il s'y associe néanmoins des modifications architecturales sous forme essentiellement de micro-vésicules et ponctuellement on observe un agencement trabéculaire. Les noyaux sont toujours bien arrondis, réguliers en taille, sans anisocaryose, sans aspect en verre dépoli et sans aspect d'inclusion cytoplasmique intra-nucléaire. Il n'y a pas non plus de noyau anguleux. En réalité, même si ces cellules présentent dans l'ensemble des noyaux très réguliers, ces noyaux sont augmentés de taille par rapport à des noyaux de cellules vésiculaires habituelles dans un nodule bénin. A un grossissement plus important (G x 40), on observe des membranes nucléaires accentuées et dans un assez grand nombre de noyaux, la présence de nucléoles augmentés de taille. A noter, qu'il n'y a pas de colloïde identifiable, pas de matériel nécrotique et pas de mitose.

Commentaires : technique cytologique (monocouche versus étalement conventionnel)

1- Un diagnostic de lésion suspecte de malignité (carcinome insulaire / vésiculaire peu différencié) a été porté devant cette ponction thyroïdienne très richement cellulaire, de « trop belle qualité », comportant une architecture micro-folliculaire et trabéculaire ainsi que des

cellules avec des noyaux ronds, réguliers, mais augmentés de taille. Devant un tel aspect, une lésion maligne est fortement suspectée. Plusieurs diagnostics peuvent être discutés :

- Un *carcinome médullaire* devant le caractère très régulier des cellules et le caractère arrondi des noyaux. Mais l'architecture micro-vésiculaire est inhabituelle ; il y a peu de cellules isolées ; il n'y a jamais de granulation cytoplasmique éosinophile ; il n'y a pas de net aspect plasmocytoïde des cellules ; il n'y a pas de substance éosinophile pouvant évoquer une substance amyloïde.

- Un *carcinome papillaire de variante vésiculaire*. Les anomalies nucléaires du carcinome papillaire sont souvent plus subtiles dans ce type de lésion, mais on recherche néanmoins des noyaux plus anguleux, plus irréguliers, une chromatine plus pâle, un certain degré d'anisocaryose. Tous ces éléments sont ici absents.

- Un *carcinome vésiculaire* en raison de l'architecture micro-vésiculaire et de la densité cellulaire. L'absence de colloïde est également un argument diagnostique additionnel. Les noyaux sont toutefois très réguliers et de taille intermédiaire.

- Enfin, un *carcinome insulaire ou carcinome vésiculaire peu différencié* devant la grande régularité des cellules observées et l'association d'une architecture non seulement micro-vésiculaire, mais également trabéculaire.

Il s'agit dans tous les cas d'une lésion très suspecte de malignité qui rend indispensable un contrôle histologique. Dans la terminologie NCI/Bethesda 2008 (cf commentaires cas n° 1), le diagnostic à retenir est celui de lésion suspecte de malignité (carcinome insulaire/vésiculaire peu différencié). Le risque de malignité est de l'ordre de 50 à 75 %.

Une étude immunocytochimique complémentaire a été effectuée. La totalité des cellules était CK 19 positives alors que l'HBME1 était négatif. Lorsqu'il s'agit de carcinomes vésiculaire ou papillaire bien différenciés, ces deux anticorps sont en général très fortement positifs avec un marquage pour plus de 70 % des cellules. L'apparente discordance entre ces deux marqueurs permettait d'évoquer plus vraisemblablement la possibilité d'un carcinome insulaire ou vésiculaire peu différencié. Ici, au contrôle histologique, il s'agissait d'un carcinome vésiculaire peu différencié.

2- La technique cytologique utilisée est une technique par recueil des cellules en milieu liquide, dont l'intérêt principal réside d'une part dans la parfaite conservation des éléments cellulaires, d'autre part dans la possibilité de pratiquer des examens complémentaires et en particulier des études immunocytochimiques à visée diagnostique, si nécessaire. Des modifications cellulaires sont néanmoins induites par cette technique, en comparaison avec les étalements conventionnels, et sont liées essentiellement à la présence d'un fixateur

alcoolique dans le milieu de recueil. L'aspect cytologique en milieu liquide de type Cytoc des ponctions thyroïdiennes est maintenant largement publié. Ces modifications doivent être connues par tout cyto-pathologiste qui choisit d'utiliser une technique par recueil de cellules en milieu liquide comportant un fixateur éolique. On note une excellente conservation des éléments cellulaires et par conséquent l'observation de détails nucléaires plus importants. Par contre, les noyaux apparaissent de petite taille, la chromatine est modifiée, la membrane nucléaire peut être excessivement visualisée, les nucléoles sont souvent visibles même pour des cellules normales, à un grossissement 25.

Points importants à retenir

- ✓ La cytologie thyroïdienne étudiée en milieu liquide présente d'importantes modifications architecturales et cytonucléaires par rapport à la cytologie en étalement conventionnel. Son apprentissage nécessite une formation spécifique et un entraînement à la lecture. Le recueil des cellules en milieu liquide, pour la cytopathologie thyroïdienne, permet la réalisation d'une étude immunocytochimique complémentaire.
- ✓ Certains carcinomes vésiculaires thyroïdiens présentent une grande régularité nucléaire. Le risque est d'évoquer à tort une lésion bénigne. Les éléments qui permettent d'orienter le diagnostic sont en général la richesse cellulaire, une architecture anormale micro-vésiculaire ou trabéculaire, une régularité nucléaire avec néanmoins une augmentation globale de taille pour ces mêmes noyaux.
- ✓ Une très forte positivité de l'anticorps CK 19 contrastant avec la négativité de l'anticorps HBME1 peut s'observer dans plusieurs lésions, en particulier dans les thyroïdites lymphocytaires, dans les carcinomes vésiculaires peu différenciés et les carcinomes anaplasiques. Ce résultat doit donc être interprété en fonction des modifications morphologiques observées.

Références

- Choi YL, Kim MK, Suh JW, Han J, Kim JH, Yang JH, Nam SJ. Immuno-expression of HBME1, High Molecular Weight Cytokeratin, Cytokeratin 19, Thyroid Transcription Factor-1 and E-Cadherin in thyroid carcinomas. J Korean Med Sci. 2005 ; 20 : 853-9
- Faquin WC. The thyroid gland. Recurring problems in histologic and cytologic evaluation. Arch Pathol Lab Med. 2008 ; 132 : 622-32

- Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, Shah JP, Singh B, Ghossein RA. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis. *Cancer* 2006 ; 106 : 1286-95
- Michael CI, Hunter B. Interpretation of fine-needle aspirates processed by the ThinPrep technique: cytologic artifacts and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2000 ; 23 : 6-13
- Prasad ML, Pellegata NS, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and Cytokeratin 19 immunohistochemistry is useful for the diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol* 2005 ; 18 : 48-57

Cas n°3

Antoine de Mascarel

Renseignements cliniques

Femme de 40 ans. Lobectomie thyroïdienne droite (7,3 g) adressée pour examen extemporané d'un nodule très suspect, de 2,2 cm, blanchâtre, ferme, d'aspect mamelonné.

Diagnostic cytologique extemporané

Suspicion de lymphome de bas grade (lymphome du MALT) (un fragment est cryo-conservé).

Description cytologique

La lame d'apposition est riche, pratiquement exclusivement constituée d'éléments lymphoïdes associant des petits lymphocytes à des cellules lymphoïdes pourvues d'un gros noyau plus clair, bien nucléolé et d'un cytoplasme basophile. Il n'existe pas sur l'empreinte de cellules épithéliales très évidentes.

Commentaire : lymphome/ thyroïdite

1- Le diagnostic de lymphome est suspecté ici d'abord macroscopiquement devant une masse ferme, blanche, mal limitée et la présence, sur l'empreinte d'examen extemporané, de nappes denses d'éléments lymphoïdes de petite et de grande taille, pratiquement sans cellules vésiculaires associées. Il pourrait éventuellement s'agir de l'empreinte d'un secteur de thyroïdite lymphocytaire très floride avec centres clairs germinatifs hyperplasiques. C'est pourquoi le diagnostic de lymphome n'a pas été affirmé et qu'un fragment lésionnel a été congelé.

Ici, au contrôle histologique, il s'agissait d'un lymphome du MALT survenant dans un contexte de thyroïdite lymphocytaire.

2- Le diagnostic différentiel entre une thyroïdite lymphocytaire floride (maladie d'Hashimoto) et un lymphome du MALT (de bas grade) est un problème diagnostique relativement fréquent et parfois très difficile à résoudre en histo-pathologie et, plus encore, en cytologie, d'autant que les lymphomes du MALT surviennent dans un contexte de thyroïdite et qu'il existe un continuum entre ces 2 entités. Chez le jeune, les thyroïdites lymphocytaires sont habituellement « florides ». Par contre, chez les patients âgés, les thyroïdites sont souvent au stade de fibrose : la présence d'un dense infiltrat lymphoïde devra

alors faire envisager le diagnostic de lymphome du MALT. Il est cependant impossible d'affirmer ce diagnostic sur le seul aspect cytologique. Ce diagnostic devra être étayé par des analyses immunocyto-chimiques (petits lymphocytes majoritairement CD20+, CD5-, bcl2+) et, plus encore, par la mise en évidence d'un réarrangement monoclonal des gènes qui codent pour les immunoglobulines (recherche par PCR à partir de l'ADN extrait d'un fragment fixé au Formol à 10% ou mieux congelé ou éventuellement par grattage d'une lame d'empreinte).

Le tableau cytologique classique de thyroïdite lymphocytaire floride associe :

- des cellules vésiculaires banales et des amas de cellules vésiculaires en métaplasie oncocytaire (grands cytoplasmes opaques et granuleux aux limites parfois floues ; noyaux anisocaryotiques parfois très nucléolés) (cf discussion du cas 8).
- des éléments lymphoïdes qui peuvent être très nombreux, associant des petits lymphocytes plus ou moins activés, des plasmocytes et des cellules centro-folliculaires de plus grande taille, parfois nombreuses et qui peuvent donc être inquiétantes. Les cellules centro-folliculaires ont des noyaux plus gros, plus pâles et un cytoplasme basophile dense souvent bien visible. Elles sont volontiers associées à des cellules réticulaire dendritiques (ou histiocytes centro-folliculaires) qui sont des cellules avec de grands noyaux allongés peu nucléolés, pourvus d'un vaste cytoplasme très pâle aux limites mal définies.

L'aspect cytologique d'un lymphome du MALT n'est pas très différent de celui d'une thyroïdite lymphocytaire floride. Les préparations sont polymorphes et associent des petits lymphocytes parfois un peu atypiques, des cellules monocytoïdes, des centrocytes, des immunoblastes, des plasmocytes. Les lésions lympho-épithéliales, habituellement nombreuses, sont difficiles à identifier cytologiquement.

En extemporané, devant une empreinte très riche en éléments lymphoïdes petits et grands, il n'est pas très important de trancher entre thyroïdite et lymphome du MALT puisqu'il n'y a pas d'indication à réaliser un curage. L'essentiel est d'évoquer, dans le temps de l'examen extemporané, la possibilité d'un lymphome du MALT pour penser à cryo-conserver un fragment lésionnel. Le diagnostic sera ensuite précisé sur la pièce opératoire, avec l'aide de techniques immunohistochimiques et/ou moléculaires. Ces dernières seront idéalement réalisées à partir de la congélation.

En ponction, le matériel est moins abondant et, contrairement à certaines ponctions d'organe, il n'existe en général pas de fragment tissulaire recueilli. Les techniques d'immuno-cytochimie sont limitées : sur étalements conventionnels, elles sont parfois délicates à maîtriser et,

à partir de cellules recueillies en phase liquide, seulement 2 à 3 lames « monocouches » supplémentaires peuvent être réalisées. Par contre, une analyse moléculaire est possible à partir des cellules en phase liquide et parfois même en grattant des lames d'étalements conventionnels. En cas de suspicion de lymphome du MALT, certains recommandent de réaliser une nouvelle ponction à analyser en cyto-métrie en flux pour réaliser un immunophénotypage des éléments lymphoïdes. Les translocations rapportées surtout dans les lymphomes gastriques, n'ont pas été retrouvées dans les lymphomes du MALT de la thyroïde. En pratique, il faut retenir que le diagnostic de lymphome du MALT est extrêmement difficile à affirmer à partir d'une cyto-ponction thyroïdienne.

3- Les autres types de lymphomes dans la thyroïde. Le plus souvent il s'agit d'un *lymphome diffus à grandes cellules B de la thyroïde*. Le diagnostic est en général facile à évoquer en cytologie devant des nappes de grandes cellules lymphoïdes très nucléolées (centroblastes ou immunoblastes avec souvent une différenciation plasmocytaire), surtout s'il s'agit cliniquement d'une masse cervicale qui augmente rapidement de volume. Il semble souvent s'agir de la transformation d'un lymphome du MALT en lymphome diffus à grandes cellules B. *Le lymphome folliculaire primitif de la thyroïde* est rare et doit être différencié de l'hyperplasie lymphoïde avec centres germinatifs florides de la thyroïdite d'Hashimoto. *Le lymphome de Hodgkin* et les *lymphomes T primitifs* de la thyroïde sont exceptionnels.

Points importants à retenir :

- ✓ Le diagnostic de lymphome du MALT est extrêmement difficile à affirmer à partir de matériel cytologique car il réalise un aspect très voisin de celui d'une thyroïdite d'Hashimoto, sur laquelle il se développe.
- ✓ En extemporané l'aspect de « tumeur » peut faciliter le diagnostic de lymphome.
- ✓ Les techniques complémentaires d'immuno-chimie sont utiles pour étayer le diagnostic de lymphome du MALT. La mise en évidence d'un réarrangement monoclonal des gènes qui codent pour les immunoglobulines signera le diagnostic de lymphome.
- ✓ Le diagnostic de lymphome à grandes cellules de la thyroïde est en général facile à évoquer cytologiquement mais c'est un diagnostic tout à fait exceptionnel.

Références

- DeLellis RA, Lloyd R, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon 2004.

- Derringer GA, Thompson LDR, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. Am J Surg Pathol. 2000 ; 24 : 623-39.
- Kocjan G. Fine needle aspiration cytology. Diagnostic principles and dilemmas 2006. Springer
- Orell S, Sterrett G, Walters M, Whitaker D. Manual and atlas of fine needle aspiration cytology. 3rd édition, 1999

Cas n°4

Geneviève Belleannée

Renseignements cliniques

Femme de 57 ans. Lobectomie thyroïdienne droite (4 x 3 x 2 cm) adressée pour examen extemporané d'un nodule centimétrique, beige-orangé, plein, découvert au décours de l'exploration d'une hyper-parathyroïdie primaire.

Diagnostic cytologique extemporané :

Parathyroïde

Description cytologique

La lame d'étalement est riche, majoritairement faite de cellules peu cohésives, éparpillées sur la lame et réduites à un noyau petit, rond et chromatique. Ces cellules confèrent un aspect « lymphocytaire » à la préparation, mais contrairement à d'authentiques lymphocytes, il s'agit de noyaux nus, parfois nettement anisocaryotiques. Lorsque les cellules se regroupent en amas épithéliaux, les cytoplasmes deviennent visibles avec des limites mal définies. Ils sont tantôt vastes, opaques, finement granuleux, d'allure oncocytaire, tantôt à peine colorés. Par endroits ces cellules se disposent autour d'une boule bleutée, dense qui peut en imposer pour de la colloïde. Enfin, existent de nombreuses micro-vacuoles situées sur le fond de la préparation mais aussi dans les cytoplasmes. Sur le montage aqueux réalisé pour le temps de l'examen extemporané, ces micro-vacuoles prennent un aspect brillant, huileux, encore plus facile à voir en basculant le condenseur du microscope.

Commentaire : cytologie des parathyroïdes

1- Le diagnostic cytologique de parathyroïde a été porté ici sur :

- un aspect de pluie de petits noyaux, chromatiques, d'allure lymphocytaire qui, contrairement à des lymphocytes, sont nus et sont, par endroits, nettement anisocaryotiques
- quelques regroupements en amas plus manifestement épithéliaux avec des cytoplasmes qui deviennent alors visibles, tantôt clairs, tantôt oncocytaires
- devant les nombreuses microvacuoles extra ou intra-cellulaires, d'aspect huileux sur le montage aqueux utilisé en extemporané mais optiquement vides sur le montage soumis ici
- il n'a pas été fait de coupe congelée.

Ici, *au contrôle histologique, il s'agissait d'un adénome parathyroïdien.*

2- La cythologie des parathyroïdes est en fait mal connue. Certains considèrent même qu'il n'existe pas de critères fiables pour distinguer cytologiquement une lésion parathyroïdienne d'une lésion vésiculaire. Il n'en est rien. Habituellement les préparations cytologiques réalisées à partir d'une parathyroïde sont riches, faites de nombreuses cellules isolées, réduites à l'état de petits noyaux nus, ronds et chromatiques, de la taille d'une hématie associées à quelques éléments beaucoup plus gros. Le cytoplasme devient analysable surtout lorsque les cellules se regroupent. Il est alors souvent mal visible car il est peu abondant, peu colorable et ses limites sont mal définies. Il existe souvent, et c'est un bon signe en faveur du diagnostic de parathyroïde, quelques secteurs où les cytoplasmes sont oncocytaires ce qui les rend aussi plus repérables. Lorsque les cellules se regroupent en amas cohésifs, il y a parfois une architecture micro-vésiculaire mais il n'y a pas la desquamation en lambeaux monostratifiés des lésions vésiculaires. Le fond de la préparation est habituellement dépourvu de colloïde et de macrophages Enfin, des micro-vacuoles lipidiques surchargent le fond de la lame et les cytoplasmes. Elles sont bien visibles sur un montage à l'eau, surtout si on pense à les rechercher et alors à basculer le condenseur ! En général, le contexte clinique et les données biologiques sont connus mais, parfois, la maladie parathyroïdienne n'est pas suspectée - ou pas signalée - et il s'agit d'une surprise d'extemporané.

En cyto-ponction, le diagnostic de parathyroïde se pose rarement car ces glandes, même lésionnelles, sont souvent trop postérieures et trop petites, pour être ponctionnées. C'est en tout cas un geste qui semble particulièrement technique (au mieux, un seul passage avec une aiguille très fine de 27G) et réservé à des ponctionneurs très expérimentés.

Par contre, *en examen extemporané*, il n'est pas rare d'être confronté à l'examen d'une parathyroïde. Il peut s'agir de l'exploration chirurgicale d'une hyper-parathyroïdie pour aider le chirurgien à localiser une glande parfois difficile à repérer puisque la position et le nombre des parathyroïdes sont extrêmement variables. Il peut aussi s'agir d'un « nodule de la thyroïde » dont la nature parathyroïdienne n'est à priori pas suspectée.

Plusieurs techniques extemporanées sont disponibles pour explorer les parathyroïdes :

- Un examen extemporané classique par empreinte et/ou coupe congelée
- Des colorations per-opératoires des graisses intra-cellulaires ou extra-cellulaires, utilisables en particulier lorsqu'il n'y a pas d'adipocytes évidents en coupe congelée
- Un dosage per-opératoire de la parathormone (PTH).

Les adipocytes sont facilement identifiés sur une coupe congelée, ce qui signe pratiquement le diagnostic de parathyroïde. Cependant, les fragments soumis sont parfois très exigus et peuvent être pratiquement dépourvus d'adipocytes. C'est souvent le cas chez l'enfant chez qui les adipocytes, de répartition très hétérogène, peuvent être particulièrement rares voire absents sur un micro-prélèvement ; c'est parfois le cas pour les parathyroïdes hyperplasiques et c'est pratiquement la règle pour les adénomes. De plus, assez fréquemment, ces derniers ont des zones d'architecture vésiculaire contenant un matériel éosinophile vacuolisé en périphérie, très piégeant car il ressemble à de la colloïde. La coupe congelée est alors difficile à interpréter et en impose pour du tissu thyroïdien. Par contre, sur préparations cytologiques montées à l'eau, le contenu lipidique des cellules parathyroïdiennes, invisibles sur coupe HES (congelées ou non), devient visible sous forme de gouttelettes brillantes, d'aspect huileux. Sur un montage définitif, les micro-vacuoles adipeuses sont dissoutes et deviennent optiquement vides, plus difficiles à étiqueter. Ces gouttelettes peuvent surcharger les quelques cytoplasmes intacts mais sont plus souvent libérées sur le fond de la préparation car la plupart des cytoplasmes parathyroïdiens sont lysés, réduits à l'état de noyaux nus. Le dosage per-opératoire de la PTH de pratique de plus en plus courante est réalisé en chimie. Il doit être programmé (calibrage assez long de l'automate). Le résultat est rendu dans les 30 – 45 minutes. Si la parathyroïdectomie est efficace, il montrera une chute significative du taux de PTH.

En pratique, les différentes techniques d'extemporané n'ont pas tout à fait le même intérêt. Un examen extemporané n'est pas systématiquement requis, notamment lorsque la lésion est unique et parfaitement localisée à l'imagerie. Un examen extemporané classique par empreinte (avec ou sans coupe congelée), reconnaît en général facilement la nature parathyroïdienne du prélèvement. C'est un examen rapide, surtout si l'on se contente d'empreintes. Par contre, il ne permet pas de trancher de façon fiable entre adénome et hyperplasie. C'est alors que le dosage de la PTH prend tout son intérêt : si 10 minutes après l'exérèse d'une grosse parathyroïde qui semble isolée, le taux de PTH n'a pas diminué de façon significative, c'est à dire d'au moins 50%, il s'agira d'une hyperplasie et il conviendra de continuer l'exploration chirurgicale. A contrario, lorsqu'il s'agit manifestement d'un adénome, unique par définition, bien repéré par l'imagerie pré-opératoire, un examen extemporané classique suffit pour valider l'exérèse et le dosage de la PTH n'est en règle pas programmé.

Points importants à retenir

- ✓ Les parathyroïdes adénomateuses sont habituellement dépourvues d'adipocytes et peuvent, de façon non exceptionnelle, arborer une architecture vésiculaire et contenir un matériel éosinophile d'allure colloïde, 2 paramètres très piégeants qui peuvent en imposer pour du tissu thyroïdien lors de l'examen d'une coupe congelée.
- ✓ Pour confirmer qu'un nodule réséqué est bien de nature parathyroïdienne, l'examen extemporané à partir d'empreintes est l'examen le plus sommaire mais le plus rentable, en particulier, en révélant la présence de micro-vacuoles adipeuses.
- ✓ Les micro-vacuoles adipeuses ont un aspect huileux, brillant, très net sur un montage aqueux surtout si on pense à basculer le condenseur.
- ✓ Les parathyroïdes, normales ou lésionnelles, sont parfois intra-thyroïdiennes
- ✓ Les empreintes extemporanées, comme les coupes congelées, ne permettent pas de trancher de façon fiable entre adénome et hyperplasie

Références

- Abraham D, Duick DS, Baskin HJ. Appropriate administration of FNA biopsy on selective parathyroid adenomas is safe. *Thyroid*. 2008 ; 18 : 581
- Anton R, Wheeler T. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 ; 129 : 1575-84
- Baloch ZW, LiVolsi VA. Intra-operative assessment of thyroid and parathyroid lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2002 ; 19 : 219-26
- Faquin W, Roth S. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 ; 130 : 1260
- Kocjan G. Fine needle aspiration cytology. Diagnostic principles and dilemmas. 2006. Springer
- Norman J, Politz D, Browarski E. Diagnostic aspiration of parathyroid adenomas causes severe fibrosis complicating surgery and final histologic diagnosis. *Thyroid*. 2007; 17: 1251-5
- Orell S, Sterrett G, Walters M, Whitaker D. Manual and atlas of fine needle aspiration cytology. 3rd édition, 1999. Churchill Livingstone
- Yao DX, Hoda SA, Yin DY, Kuhel WI, Harigopal M, Resetkova E et al. Interpretative problems and preparative technique influence reliability of intraoperative parathyroid touch imprints. *Arch Pathol Lab Med* 2003 ; 127 : 64-7

Cas n°5

Hélène Trouette

Renseignements cliniques

Femme de 52 ans. Cytoponction d'un nodule thyroïdien gauche de 3 cm, ferme.

Diagnostic cytologique

Tumeur vésiculaire avec inflexion oncocytaire dont le caractère très monotone et cellulaire rend souhaitable l'exérèse.

Description cytologique

La lame d'étalement comporte sur un fond hématique sans colloïde, d'assez nombreux amas, relativement cohésifs, aux limites nettes, constitués de cellules au cytoplasme relativement abondant. Les cellules ont des noyaux tous augmentés de volume, peu anisocaryotiques, le plus souvent arrondis ou ovalaires. On note de rares noyaux déformés ou présentant quelques incisures. Absence d'inclusion cytoplasmique intranucléaire. Absence de colloïde dans les amas. Absence de contexte inflammatoire.

Trois mois plus tard, la patiente est opérée. Le lobe thyroïdien gauche est le siège d'un nodule de 16 mm qui est constitué par des vésicules le plus souvent de petite taille à lumière virtuelle, séparées par un stroma fibreux. Les vésicules sont bordées par des cellules dont les noyaux se chevauchent souvent, sont augmentés de taille, clarifiés et sont presque constamment clivés. Le nodule est entouré par une capsule fibreuse qui semble, sur certains blocs, dépassée.

Au contrôle histologique, il s'agit donc d'un carcinome papillaire d'architecture vésiculaire (CPV).

Commentaires : particularités cytologiques des CPV

Le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire (CPV) est la variante la plus fréquente des carcinomes papillaires (environ 20%).

Si le diagnostic cytologique de carcinome papillaire dans sa forme classique est facile, le CPV est plus rarement détecté : le CPV représente la majorité des faux négatifs cytologiques des carcinomes papillaires. Ces divergences cytologiques sont en partie aggravées par la subjectivité et les discordances du diagnostic histologique lui-même. Trois diagnostics cytologiques sont proposés dans ces tumeurs : carcinome papillaire, tumeur vésiculaire ou parfois même nodule bénin. S'il n'est pas nécessaire en cytoponction de différencier un

carcinome papillaire classique d'un carcinome papillaire d'architecture vésiculaire, il est bien sûr important de le différencier d'une tumeur vésiculaire et a fortiori d'un nodule bénin.

1- Aspect cytologique de tumeur vésiculaire, quand suspecter un CPV ?

Le diagnostic cytologique de tumeur vésiculaire est évoqué devant l'association de plusieurs critères cytologiques :

- Cellularité importante, monotone.
- Architecture micro-vésiculaire, desquamation de petites vésicules entières ou d'amas d'aspect syncytial.
- Noyaux ronds ou ovales, plus ou moins augmentés de volume, anisocaryose modérée possible, sans anomalie de type papillaire.
- Cytoplasmes variables.
- Colloïde peu abondante.

Parmi les tumeurs classées cytologiquement en tumeur vésiculaire (follicular neoplasm), 20 à 30 % sont malignes en histologie et les deux tiers de ces tumeurs malignes correspondent à un CPV. On suspectera un carcinome papillaire, ou au moins demandera une exérèse chirurgicale, devant de petits signes cytologiques supplémentaires parfois focaux, en faveur du diagnostic de CPV :

- des noyaux tous augmentés de volume,
- la présence de noyaux incisurés,
- une chromatine claire (sur la coloration de Papanicolaou),
- une architecture micro folliculaire formant des rosettes tridimensionnelles,
- une colloïde épaisse en balle dans les amas.

2- Aspect cytologique de nodule bénin ou de « lésion folliculaire de signification indéterminée », quand suspecter un CPV ?

Cytologiquement une lésion présentant un fond colloïde, sur lequel se détachent des macrophages et des amas de cellules épithéliales est classée en « lésion folliculaire de signification indéterminée » quand elle présente quelques signes plus inquiétants : des amas cellulaires qui peuvent être par endroits plus cohésifs, des cellules épithéliales qui présentent des noyaux légèrement augmentés de volume mais peu déformés et rarement incisurés... Ces lésions, quand elles sont opérées, sont exceptionnellement malignes (< 5 %).

Il faudra s'inquiéter devant une cellularité plus importante et le caractère monotone des cellules épithéliales alors qu'un nodule dystrophique est souvent hétérogène.

3- Importance de faire ce diagnostic en cytologie ? Quelles conséquences de le rater ?

2 groupes de CPV s'opposent. Le CPV encapsulé, non invasif, est le CPV le plus fréquent. La majorité des CPV encapsulés sont sans signe d'invasion et de pronostic excellent. C'est pour ce type de tumeur que le consensus diagnostique est le moins bon : les noyaux ne sont pas toujours tout à fait typiques ou seuls des foyers présentent des atypies nucléaires. Il n'existe d'ailleurs absolument pas de consensus diagnostique pour savoir où se situe la limite entre un CPV et un adénome ou une tumeur de potentiel de malignité indéterminé, présentant quelques aspects nucléaires suspects. Le CPV invasif est moins fréquent. Certaines de ces tumeurs présentent des atypies cytonucléaires évidentes. Pour d'autres, les anomalies cytonucléaires sont moins nettes et ce type de lésion est alors parfois classé en carcinome de souche folliculaire bien différencié, SAI. Le diagnostic cytologique de ces carcinomes papillaires est donc difficile. Les signes cliniques et échographiques orientant vers la malignité sont ici important pour indiquer une exérèse.

La forme encapsulée est la plus fréquente et son pronostic est excellent. Les faux négatifs sont moins donc graves que pour un CPV invasif dont le pronostic est identique à un CP classique. Les CPV donnent bien moins souvent des métastases ganglionnaires, ils envahissent 2 fois moins souvent la capsule thyroïdienne et les limites chirurgicales sont en générales saines alors qu'il s'agit de tumeurs souvent plus volumineuses.

4- Peut-on s'aider de techniques complémentaires ?

Des techniques complémentaires, immunohistochimiques ou moléculaires, pourraient aider au diagnostic de malignité. Elles sont réalisées sur préparations monocouches ou mieux, à partir de matériel inclus en bloc de paraffine Elles nécessitent des prélèvements **suffisamment abondants** pour ne pas nuire à l'analyse cytologique. Parmi les résultats les plus prometteurs, on retiendra l'association de plusieurs marqueurs en immunohistochimie (galectine 3 + HBME1 + CK19), la recherche de mutation de BRAF ou de translocations telles que RET/PTC. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations concernant l'utilisation de ces techniques complémentaires et plusieurs questions se posent : quand faire une technique complémentaire ? que faire d'une cytologie suspecte et d'un marquage négatif ? De plus, ces techniques sont moins performantes dans les CPV (marquages immunohistochimiques sont hétérogènes et anomalies géniques souvent différentes des CP classiques).

Points importants à retenir :

- ✓ Le carcinome papillaire d'architecture vésiculaire (CPV) est la variante la plus fréquente des carcinomes papillaires, mais c'est une entité dont les limites histologiques sont mal définies (CPV / tumeur de potentiel de malignité indéterminé).
- ✓ Le CPV est de diagnostic cytologique difficile, souvent confondu avec une tumeur vésiculaire ou même avec une « lésion folliculaire de signification indéterminée ». De petits signes cytologiques tels que des noyaux tous augmentés de volume, des incisures, une colloïde en balle dans des amas tridimensionnels peuvent être des signes d'alerte.
- ✓ Le pronostic de ces lésions souvent encapsulées non invasives est excellent. Ceci permet de relativiser la gravité de faire un faux négatif.
- ✓ Certaines techniques complémentaires immunohistochimiques et de biologie moléculaire sont en cours d'évaluation. Elles exigeront de toute façon des prélèvements conséquents.

Références

- NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of Science Conference. Diagn Cytopathol 2008 ; 6 : 388-448.
- Aron M, Mallik A, Verma K. Fine needle aspiration cytology of follicular variant of papillary carcinoma of the thyroid: Morphologic pointers to its diagnosis. Acta Cytol. 2006 ; 50 : 663-8.
- Jain M, Khan A, Patwardhan N, Reale F, Safran M. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a comparative study of histopathologic features and cytology results in 141 patients. Endocr Pract. 2001; 7 : 79-84.
- Logani S, Gupta PK, LiVolsi VA, Mandel S, Baloch ZW. Thyroid nodules with FNA cytology suspicious for follicular variant of papillary thyroid carcinoma: follow-up and management. Diagn Cytopathol. 2000 ; 23 : 380-5.
- Powari M, Dey P, Saikia UN. Fine needle aspiration cytology of follicular variant of papillary carcinoma of thyroid. Cytopathology. 2003 ; 14 : 212-5.

Cas n°6

Geneviève Belleannée

Renseignements cliniques

Homme de 26 ans. Lobectomie thyroïdienne gauche (16,9 g) adressée pour examen extemporané. Lobe occupé par un nodule de 30 mm, très hémorragique, plein, bien limité et expansif.

Diagnostic cytologique extemporané

Tumeur avec anomalies nucléaires suspectes, mais insuffisantes pour affirmer le diagnostic de papillaire en extemporané.

Description cytologique

La lame d'étalement présente un fond surchargé par de nombreux histiocytes au cytoplasme parfois pigmenté. Il existe aussi du matériel cristallin, peu colorable et épais, qui n'a pas les caractéristiques des calcosphérites car il est rectangulaire, très allongé. Les cellules épithéliales recueillies sont nombreuses, volontiers agencées en amas tridimensionnels et cohésifs. Les noyaux sont alors gros, anguleux et souvent incisurés. Associés à ces éléments existent des lambeaux moins cohésifs, faits de cellules aux noyaux plus petits et plus ronds. Le caractère très remanié de la lésion et le mélange d'éléments de type papillaire et de type vésiculaire nous ont conduit à envisager le diagnostic de carcinome papillaire mais à différer le diagnostic au lendemain pour permettre, le cas échéant, une reprise chirurgicale dans le temps de la même hospitalisation.

Ici, au contrôle histologique, il s'agissait d'un carcinome papillaire très remanié.

Commentaires : cytologie des lésions thyroïdiennes remaniées et différence d'objectifs entre une ponction et un examen extemporané.

1- Les objectifs sont différents entre une ponction et un examen extemporané ce qui explique pourquoi les anomalies nucléaires ont été considérées suspectes, mais insuffisantes pour affirmer le diagnostic de carcinome papillaire. La réticence à affirmer le diagnostic de carcinome papillaire repose sur le fait qu'il s'agit d'un examen extemporané. En effet, si l'intérêt de l'examen extemporané est de permettre une chirurgie optimale en 1 temps, il faut savoir être très exigeant sur les critères de malignité pour ne pas faire réaliser à tort une

thyroïdectomie totale avec curage. L'objectif de l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne est donc de ne pas faire de faux-positifs, tout en essayant bien sûr d'avoir le moins possible de diagnostics différés et surtout de faux négatifs. L'objectif de la cytoponction est fondamentalement différent : il s'agit de ne faire aucun faux-négatifs car la cytoponction est une méthode de tri qui doit sélectionner toutes les lésions qui sont à coup sûr bénignes pour leur éviter la chirurgie. L'aspect cytologique du cas présenté est suffisamment inquiétant et aurait probablement été rangé dans la catégorie « suspect de malignité » de la terminologie NCI/Bethesda 2008 dont il est dit que 50 à 75 % correspondent à des lésions malignes, le plus souvent des carcinomes papillaires d'architecture vésiculaire.

2- La cytologie des lésions thyroïdiennes remaniées est un peu particulière. Les lésions remaniées de la thyroïde sont en très grande majorité des *nodules dystrophiques*, c'est à dire des nodules de goitres multi-nodulaires, surtout anciens, sièges de fibrose, calcifications, nécrose, kystisation... Le revêtement épithélial, au contact des zones de remaniement, est souvent remplacé par un tissu de granulation. Lorsqu'il persiste, il peut être extrêmement dystrophique, en métaplasie malpighienne, ce qu'on ne remarque même pas sur coupe HES, mais qui peut être très alarmant en cytologie. La cytologie d'un nodule goitreux remanié montrera soit un fond colloïde fluide, soit un fond granuleux constitué par de la colloïde altérée, des débris cellulaires et des histiocytes et/ ou par du sang altéré et des sidérophages. Les cellules épithéliales, qui peuvent être très peu nombreuses, correspondent à des amas de cellules vésiculaires banales ou, parfois dystrophiques, d'allure malpighienne avec des noyaux qui peuvent être extrêmement dysmorphiques, voire monstrueux.

Même si les véritables tumeurs ont volontiers un aspect charnu, homogène, une minorité de tumeurs sont remaniées. Tous les types de tumeur thyroïdienne peuvent être plus ou moins remaniés mais il s'agit le plus souvent de carcinomes papillaires qui sont une source importante de faux négatifs de cytoponction : parmi les 10% de carcinomes papillaires au moins en partie kystiques, jusqu'à 60% d'entre eux sont manqués en ponction car il est souvent difficile, voire impossible, de repérer des amas cohésifs présentant des atypies cytologiques caractéristiques au milieu de cellules vésiculaires dystrophiques. On fera porter l'examen extemporané, par empreinte ou par coupe, sur les éventuels secteurs les plus charnus ou sur les petites touffes papillaires. Les tumeurs vésiculaires peuvent être le siège d'une nécrose extensive. Il s'agit le plus souvent de tumeurs oncocytaires qui sont volontiers le siège d'un infarctus total ou partiel, spontané ou, plus souvent, secondaire à une ponction (WHAFFT ou Worrisome Histologic Alterations following FNA of Thyroid). Cet

infarcissement est probablement en rapport avec l'intense activité métabolique des oncocytes, et avec la délicate vascularisation de ces tumeurs qui peut facilement devenir inadéquate après un traumatisme comme une ponction. La cytologie présente un aspect tumoral en ramenant de nombreux oncocytes avec des cytoplasmes bien identifiables mais dépourvus de noyaux. Il s'agit plus exceptionnellement de carcinomes anaplasiques avec nécrose tumorale. Deviner la nature tumorale de la ponction d'un carcinome anaplasique nécrosé ne pose en règle pas de problème diagnostique en cytologie.

La cyto-ponction d'une lésion remaniée ramène souvent un matériel très abondant. Selon la conférence de Bethesda, les critères de représentativité d'une ponction dépendent de la nature intrinsèque de la lésion mais les conclusions proposées sont un peu ambiguës. Ainsi, d'un côté, « l'interprétation d'un nodule colloïde qui ramène exclusivement une colloïde abondante ne requière pas un minimum de cellules vésiculaires » mais de l'autre « un kyste thyroïdien avec peu ou pas de cellules vésiculaires devrait être interprété comme « liquide kystique seulement » et rangé dans la catégorie « non diagnostic (non satisfaisant) ». De façon optionnelle, on peut ajouter un commentaire pour corréler ce résultat à la taille, à la complexité et aux caractères échographiques de la lésion. En pratique, s'il n'y a à examiner que de la colloïde plus ou moins altérée et/ou du sang altéré avec nombreux sidérophages, ces lésions sont surveillées : si elles ne récidivent pas après ponction, elles correspondent à des nodules dystrophiques kystisés. Sinon, il peut s'agir d'une authentique tumeur.

L'examen extemporané des lésions remaniées portera préférentiellement sur les zones les plus charnues, les moins remaniées. Il s'agit le plus souvent des zones sous-capsulaires, périphériques.

Points importants à retenir

- ✓ La majorité des lésions remaniées et/ ou kystiques correspondent à des nodules dystrophiques.
- ✓ Les lésions remaniées méritent tout de même notre attention car certaines sont quand même des carcinomes.
- ✓ En extemporané, sur coupe ou sur matériel cytologique, l'analyse des cellules bordant une lésion kystique, quelle que soit sa nature, est souvent peu informative, voire déroutante : cellules laminées, avec des noyaux petits et sombres ou alors dystrophiques, en métaplasie malpighienne, avec des noyaux parfois monstrueux.

- ✓ Les objectifs d'une ponction et d'un examen extemporané sont différents :
- Un examen extemporané doit permettre une chirurgie optimale en un temps, mais il faut savoir être très exigeant sur les critères de malignité pour ne pas faire réaliser à tort une thyroïdectomie totale avec curage. Il faut donc éviter les faux positifs
 - une cyto-ponction thyroïdienne est une méthode de tri qui doit sélectionner toutes les lésions qui sont à coup sûr bénignes pour leur éviter la chirurgie. Il s'agit donc de ne pas faire de faux-négatifs.

Références

- DeLellis RA, Lloyd R, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon 2004
- Kocjan G. Fine needle aspiration cytology. Diagnostic principles and dilemmas 2006. Springer
- LiVolsi VA, Merino MJ. Worrisome Histologic Alterations following FNA of Thyroid. Pathol Annu 1994 ; 29 : 99-120
- NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of Science Conference. Diagn Cytopathol 2008 ; 6 : 388-448 ou <http://www.cytojournal.com/content/5/1/6>
- Orell SR, Sterett GF, Walters MNI, Whitaker D. Manual and atlas of fine needle aspiration cytology. 3rd edition Churchill Livingstone

Cas n°7

Hélène Trouette

Renseignements cliniques

Femme de 64 ans. Cytoponction d'un nodule thyroïdien gauche de 2 cm.

Diagnostic cytologique

Aspect cytologique de tumeur vésiculaire avec inflexion oncocytaire, partiellement remaniée mais dont le caractère très monotone et cellulaire rend souhaitable l'exérèse.

Description cytologique

La lame d'étalement comporte sur un fond hématique sans colloïde, d'assez nombreux amas, plus ou moins cohésifs, constitués de cellules au cytoplasme relativement abondant. Les cellules ont des noyaux augmentés de volume, modérément anisocaryotiques, le plus souvent arrondis ou ovalaires. Absence d'incisures. Absence d'inclusion cytoplasmique intranucléaire. Absence de colloïde dans les amas. Présence d'exceptionnels histiocytes, plus nombreux sur une deuxième lame et associés à quelques cellules géantes et à quelques amas plus lâches de cellules vésiculaires banales.

Trois mois plus tard, la patiente est opérée. Le lobe thyroïdien gauche est le siège d'un nodule de 14 mm.

Au contrôle histologique, il s'agit d'un nodule vésiculaire, remanié bénin avec inflexion oncocytaire partielle.

Commentaires : cytologie des lésions vésiculaires

Les lésions vésiculaires présentent un large spectre, allant du nodule colloïde goitreux, au carcinome vésiculaire. La conférence de Bethesda propose une classification cytologique des lésions afin d'utiliser la même terminologie et de permettre une meilleure compréhension entre les pathologistes et les cliniciens. Cette observation nous permet de discuter le spectre des lésions vésiculaires à faible risque ou à risque intermédiaire de malignité, classées en lésion bénigne, lésions vésiculaires de signification indéterminée ou en tumeur vésiculaire. Nous n'aborderons pas ici des lésions suspectes de malignité dont l'exérèse n'est pas discutable.

1- Lésions vésiculaires cytologiquement bénignes

Il s'agit des nodules vésiculaires dystrophiques ou colloïdes ou hyperplasiques. Ils sont classés dans la catégorie « lésion bénigne » avec un risque de malignité < 1%.

Ils sont identifiés cytologiquement par la triade :

- colloïde fluide,
- cellules vésiculaires aux petits noyaux ronds chromatiques, agencées en amas monocouches lâches
- et contexte macrophagique plus ou moins prononcé.

Bien que la cytoponction soit un examen de dépistage, il ne faut pas inquiéter outre mesure les cliniciens et leurs patients devant quelques anomalies minimales que l'on peut observer dans ces lésions :

- une cellularité plus élevée (à confronter avec les performances du préleveur) est à contrebalancer avec la présence d'histiocytes, un aspect hétérogène des lésions et une colloïde fluide.
- des cellules oncocytaires ou des cellules en métaplasie « malpighienne » peuvent être focalement présentes mais contrebalancées par la présence d'amas cellulaires d'aspect plus banal.
- une anisocaryose est possible mais il doit exister un contingent de cellules présentant des petits noyaux (de la taille d'une hématie ou moins). Si tous les noyaux sont volumineux, il faut privilégier le diagnostic de « tumeur ».

Ces patients sont suivis cliniquement et échographiquement avec éventuellement cytoponctions répétées, en particulier si le nodule grossit.

2- Lésions folliculaires de signification indéterminée/ atypies de signification indéterminée

Sur le plan cytologique, ce sont des lésions qui présentent de façon partielle, à la fois des aspects de nodule dystrophique (contexte colloïde fluide avec quelques macrophages et de larges amas monocouches) et des aspects de tumeur vésiculaire avec focalement :

- des amas cohésifs
- des microvésicules
- des entassements et chevauchement nucléaires focaux
- des secteurs de colloïde épaisse

Certaines lésions sont classées dans cette catégorie en raison d'un prélèvement peu satisfaisant (faible cellularité, altérations liées à une mauvaise fixation, hématies masquant des amas...). Le risque de malignité étant faible (5 à 10%), ce groupe peut bénéficier d'une nouvelle cytoponction (dans les 3 à 6 mois) et bien sûr d'une confrontation avec la

présentation clinique et échographique. 50% des lésions « indéterminées » sont classées dans une catégorie diagnostique plus précise après une deuxième ponction. Si le doute persiste ou si l'aspect cytologique est plus inquiétant, une lobectomie peut être envisagée. Cette catégorie de lésion est optionnelle et ne devrait qu'être rarement utilisée. Selon les dernières recommandations de la conférence de Bethesda, elles devraient représenter moins de 7% de l'ensemble des cytodiagnostics.

3- Tumeurs vésiculaires ou folliculaires :

Ce terme regroupe à la fois des lésions bénignes (adénome) et des lésions malignes (carcinome). Cytologiquement, ces tumeurs vésiculaires ou folliculaires présentent les caractéristiques suivantes :

- hypercellularité
- population monotone de cellules vésiculaires
- pas ou peu de colloïde dense
- amas groupés, en trois dimension ; microvésicules avec chevauchements nucléaires
- atypies nucléaires (anisocaryose, nucléoles...) possibles, sans anomalies de type papillaire.

Le risque de malignité de ces lésions est faible à intermédiaire (20%). La plupart de ces patients vont subir une lobectomie.

La conférence de Bethesda qui précise les cadres cytologique avec une volonté d'homogénéiser les terminologies est une avancée importante. Séparer ces lésions folliculaires en 2 groupes : tumeur vésiculaire et lésion folliculaire de signification indéterminée permet d'individualiser 2 types de lésions de risque différent, l'un justifiant une exérèse, l'autre, une nouvelle ponction. Jusqu'alors, ces deux groupes étaient moins bien définis, et des termes tels que « suspects » ou « atypiques » étaient ambigus et expliquaient en partie les variations selon les équipes, en terme de risque de malignité ou de prise en charge des patients. Cependant, la différence entre ces 2 catégories reste parfois difficile à faire en pratique quotidienne et peut varier selon l'observateur, son inquiétude et ses expériences... De plus, il existe un certain chevauchement entre ces deux groupes puisque certaines de ces lésions classées en « tumeurs vésiculaires » sont finalement des nodules dystrophiques au contrôle histologique. L'observation rapportée ici illustre ce cas de figure : la lésion, finalement bénigne, avait été classée cytologiquement en « tumeur vésiculaire » ; même si sur une deuxième lame, des amas plus rassurant et un contexte macrophagique apparaissaient, il restait difficile de négliger l'importance de cette population cohésive, inquiétante.

Points importants à retenir

- ✓ Les lésions vésiculaires présentent un large spectre cytologique qu'il faut essayer de classer selon les dernières recommandations internationales pour permettre une meilleure compréhension pathologistes-cliniciens.
- ✓ Les lésions bénignes peuvent présenter quelques aspect cytologiques particuliers, hétérogènes, qui doivent être connus pour ne pas inquiéter outre mesure le cytopathologiste.
- ✓ Le terme de « lésion folliculaire de signification indéterminée » ne devrait qu'être rarement utilisé, réservé à des anomalies pouvant bénéficier d'un meilleur échantillonnage cytologique pour être reclassées.
- ✓ Le groupe des tumeurs vésiculaires reste de risque de malignité relativement bas, mais correspond à des lésions qui seront finalement opérées.

Références

- NCI Thyroid Fine Needle Aspiration State of Science Conference. Diagn Cytopathol 2008 ; 6 : 388-448.
- Clary KM, Condel JL, Liu Y, Johnson DR, Grzybicki DM, Raab SS. Interobserver variability in the fine needle aspiration biopsy diagnosis of follicular lesions of the thyroid gland. Acta Cytol. 2005 ; 49 : 378-82.
- Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA and Baloch ZW. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-Up. CytoJournal 2006 ; 3 : 1-6
- Redman R, Yoder BJ, Massoll NA: Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists. Thyroid 2006 ; 16 : 1003-8.

Cas n°8

Hélène Trouette

Renseignements cliniques

Femme de 57 ans, goitre multinodulaire ; cytoponction douteuse.

Thyroïdectomie totale. Examen extemporané.

Diagnostic cytologique extemporané

Suspicion de carcinome papillaire oncocytaire massivement infiltrant, multinodulaire, dans un contexte de thyroïdite lymphocytaire.

Description

Macroscopie : Lésion macroscopique multifocale, dense, faisant suspecter une lésion massivement infiltrante ou de multiples nodules denses.

Cytologie (empreintes) : La lame d'étalement comporte des territoires présentant des aspects de thyroïdite lymphocytaire (zones mixtes, inflammatoires riches en lymphocytes mêlés à des amas épithéliaux mal visibles et hétérogènes) et des zones plus monotones, d'aspect tumoral, riches en cellules oncocytaires. Ces zones présentent sur un fond hématique sans colloïde, d'assez nombreux amas, relativement cohésifs, constitués de grandes cellules au cytoplasme abondant. Les cellules ont des noyaux modérément anisocaryotiques, souvent déformés avec quelques incisures. Absence d'inclusion cytoplasmique intranucléaire. Les cytoplasmes relativement abondants sont bien visibles mais mal limités. Présence d'éléments lymphoïdes souvent associés aux amas épithéliaux.

Contrôle histologique : la pièce est déformée par de multiples nodules vésiculaires oncocytaires bénins dans un contexte de thyroïdite lymphocytaire marquée. Absence de lésion maligne.

Commentaires : oncocytes en cytologie

Une lésion d'aspect oncocytaire en cytologie comme en histologie est aspécifique et peut concerner des cellules de diverses natures, folliculaires ou non folliculaires, hyperplasiques ou néoplasiques. Un carcinome médullaire, une tumeur (adénome ou carcinome) parathyroïdienne ou certaines métastases peuvent être constitués par de larges cellules éosinophiles d'aspect oncocytaire mais les lésions thyroïdiennes oncocytaires les plus fréquentes intéressent les cellules folliculaires.

Le terme d'oncoocyte, de cellules oxyphiles, de cellules de Hürthle ou plus rarement de cellules d'Askanazy regroupe classiquement des cellules de nature vésiculaire présentant :

- un large cytoplasme éosinophile finement granuleux très riche en mitochondries
- un noyau volumineux, chromatique nucléolé et anisocaryotique

Ces aspects cytologiques sont plus ou moins prononcés et tous les degrés d'inflexion oncocytaire plus ou moins marqués existent entre une cellule folliculaire normale et une cellule de Hürthle typique.

La présence d'oncoocyte peut traduire une réaction dystrophique des cellules lors d'une souffrance (métaplasie oncocytaire dans un nodule ou dans une thyroïdite par exemple). Elle peut au contraire être de nature clonale, secondaire à une ou plusieurs mutations impliquant en particulier des gènes du métabolisme oxydatif.

Ainsi, une cytologie riche en oncocytes peut correspondre à :

- un nodule goitreux en métaplasie oncocytaire partielle ou complète. Il faudra s'aider du contexte de nodule vésiculaire remanié et rechercher, en plus de la population oncocytaire :

- La présence d'une deuxième population de cellules vésiculaires normales
- Des histiocytes
- Une colloïde abondante et fluide ou remaniée

- un nodule oncocytaire dans le cadre d'une thyroïdite lymphocytaire. La cytologie d'une thyroïdite lymphocytaire est constituée par un fond inflammatoire, lymphoïde polymorphe sur lequel se détachent parfois quelques amas vésiculaires hétérogènes ; certains amas épithéliaux présentent une inflexion oncocytaire plus ou moins marquée mais d'autres amas épithéliaux sont constitués de cellules plus atrophiques ou plus petites.

Dans ces thyroïdites, des *nodules hyperplasiques* peuvent se développer. Ils sont souvent denses, oncocytaires mais le plus souvent bénins. Sur le plan cytologique, ces nodules « hyperplasiques » sont très difficiles à différencier d'une véritable tumeur. Il s'agit d'une population monotone de cellules oncocytaires, agencées en amas, en microvésicules ou en cellules plus isolées dans un contexte lymphocytaire. Le critère le plus important pour différencier ces lésions d'une tumeur oncocytaire est la présence de lymphocytes dans la plupart des amas épithéliaux.

La difficulté cytologique vient également du fait que les cellules épithéliales agressées par les lymphocytes présentent des *dystrophies nucléaires suspectes*, avec incisures, augmentations des diamètres nucléaires, clarifications... Ces lésions peuvent facilement être prises pour des carcinomes papillaires, comme l'illustre le cas que nous rapportons.

Ces nodules sont souvent multiples dans la thyroïde, réalisant un *aspect macroscopique suspect*, trompeur, comme illustré ici en examen extemporané. Ceci d'autant que la forme multinodulaire massivement invasive, mimant des nodules multiples est classique dans les carcinomes à cellules de Hürthle.

- une tumeur oncocytaire. Une tumeur oncocytaire est cytologiquement caractérisée par :

- Une cellularité importante
- Des cellules monotones, oncocytaires (>90% de la population cellulaire)
- Sans contexte colloïde
- Sans contexte inflammatoire macrophagique ou lymphoïde

Les cellules oncocytaires sont agencées en amas, en microvésicules ou en cellules indépendantes. Les noyaux peuvent être anisocaryotiques ou plus monotones, parfois nucléolés mais arrondis ou ovales (la présence d'atypies de type papillaire fait basculer le diagnostic vers un carcinome papillaire de type oncocytaire). Certains auteurs ont essayé mettre en évidence des signes cytologiques corrélés à la malignité : ils rapportent des petits signes d'intérêt pratique limité (tels que la présence de dysplasie à petite ou à grande cellules, de chevauchements nucléaires, de cellules oncocytaires isolées plus nombreuses). La mise en évidence de certains marqueurs moléculaires est à l'étude. 20% à 45% de ces tumeurs oncocytaires sont malignes.

Points importants à retenir :

- ✓ Toute lésion oncocytaire n'est pas obligatoirement de nature folliculaire. Un carcinome médullaire, une tumeur parathyroïdienne ou une métastase peuvent prendre cet aspect cytologique.
- ✓ Devant une lésion oncocytaire en cytologie, la présence de lymphocytes dans les amas cellulaires, de macrophages et de colloïde fluide sont des arguments en faveur de la bénignité.
- ✓ Les nodules oncocytaires dans le cadre d'une thyroïdite sont un piège diagnostique en raison de leur caractère cellulaire « tumoral » et de la présence d'anomalies nucléaires associées à l'inflammation.

Références

- Elliott DD, Pitman MB, Bloom L, Faquin WC. Fine-needle aspiration biopsy of Hurthle cell lesions of the thyroid gland: A cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer*. 2006 Apr 25 ; 108 : 102-9.

- Montone K, Baloch Z, LiVols V. The Thyroid Hürthle (Oncocytic) Cell and Its Associated Pathologic Conditions. A Surgical Pathology and Cytopathology Review. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132 : 1241-50
- Rosai J, Kuhn E et Carcangiu M L. Pitfalls in thyroid tumour pathology. Histopathology. 2006 ; 49 : 107–120.
- Wu HH, Clouse J, Ren R. Fine-needle aspiration cytology of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. Diagn Cytopathol. 2008 ; 36 :149-54.