

Tumeurs papillaires de la thyroïde: intérêt du CD56 et de la Cytokératine 19

Papillary thyroid tumors: Diagnostic value of CD56 and Cytokeratin 19

Alia Zehani, Amine Bani, Ines Chelly, Salsabil Rejaibi, Ghazi, Besbes Slim Haouet, Nidhameddine Kchir

Service d'anatomo-pathologique-hôpital la Rabta / faculté médecine Tunis

R É S U M É

Introduction : La tumeur thyroïdienne vésiculaire non invasive avec des noyaux de type papillaire (NIFTP) est définie comme une tumeur non invasive constituée exclusivement de vésicules bordées de cellules comportant des caractéristiques nucléaires de carcinome papillaire. Le diagnostic morphologique pose souvent des problèmes diagnostiques notamment dans les formes où ces anomalies nucléaires sont focales. Dans ce contexte, l'adénome vésiculaire est le principal diagnostic différentiel.

Objectif : Etudier l'apport de l'étude immunohistochimique avec les anticorps anti CD56 et anti Cytokératine 19 dans le diagnostic du NIFTP.

Méthodes : Etude diagnostique, rétrospective portant sur 40 tumeurs de la thyroïde réparties en 15 NIFTP, 10 carcinomes papillaires classiques (CPC) et 15 adénomes vésiculaires (AV), colligés sur une période d'un an et demi (Décembre 2013-Mai 2015).

Résultats : Une négativité avec l'anti-CD56 était notée dans 16 cas : 9 cas de NIFTP et 7 cas de CPC. Un marquage diffus était noté dans 14 cas des AV. Pour la Cytokératine19, on a une positivité dans 38 cas : 14 NIFTP, 10 CPC et 14 AV. Pour le diagnostic du NIFTP, la sensibilité du CD56 était de 60% et la spécificité de 100%. La sensibilité de la Cytokératine 19 était de 93,3% et la spécificité de 33,3%.

Conclusion : Considérant la bonne sensibilité et spécificité du CD56, il est possible d'appliquer l'immunohistochimie pour le diagnostic de NIFTP et de le différencier des adénomes. La Cytokératine 19 n'est pas d'un grand apport pour faire la part entre lésion bénigne et maligne.

M o t s - c l é s

Carcinome papillaire; NIFTP; thyroïde ; immunohistochimie ; CD56 ; CK19

S U M M A R Y

Introduction: Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features (NIFTP) is a tumor composed exclusively of follicles lined by cells having nuclear characteristics of papillary carcinoma. Morphological diagnosis is often difficult especially in the cases in which these nuclear abnormalities are focal.

Aim: To investigate the contribution of the immunohistochemical study with anti CD56 and anti-cytokeratin 19 in the positive diagnosis of NIFTP.

Methods: This is a diagnostic, retrospective study of 40 thyroid specimens including 15 NIFTP, 10 classical form papillary carcinoma (CPC) and 15 vesicular adenomas (AV), collected over a period of eighteen months (December 2013-May 2015).

Results: Negativity with anti-CD56 was noted in 16 cases: 9 cases of NIFTP and 7 cases of CPC. A diffuse staining was noted in 14 cases of AV. Positivity with anti-Cytokeratin19 was noted in 38 cases: 14 NIFTP, 10 CPC and 14 AV. For the diagnosis of NIFTP, the sensitivity of CD56 was 60% and specificity of 100%. The sensitivity of the Cytokeratin 19 was 93,3 % and specificity of 33,3%.

Conclusions: Considering the good sensitivity and specificity of the CD56, it is possible to apply immunohistochemistry for definitive diagnosis of NIFTP and to differentiate it from adenoma. The cytokeratin 19 does not have a big contribution to distinguish between benign and malignant lesions.

Key - words

Papillary carcinoma; NIFTP; thyroid; immunohistochemistry; CD56; CK19

Le carcinome papillaire de la thyroïde est le plus fréquent des cancers de la thyroïde (90%) (1). Il est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé 2017 comme étant une tumeur épithéliale maligne d'architecture papillaire et vésiculaire, présentant des critères nucléaires caractéristiques (2). Le diagnostic morphologique est généralement facile (3,4). La tumeur thyroïdienne vésiculaire non invasive avec des noyaux de type papillaire (NIFTP) est une tumeur non invasive constituée exclusivement de vésicules bordées de cellules comportant des caractéristiques nucléaires de carcinome papillaire (5). Le diagnostic morphologique pose souvent des problèmes diagnostiques notamment dans les formes où ces anomalies nucléaires sont focales (6). Dans ce contexte, le principal diagnostic différentiel est représenté par l'adénome thyroïdien qui est une tumeur bénigne d'architecture vésiculaire (7). L'étude histologique standard et l'étude immunohistochimique ne sont souvent pas d'un grand apport dans ces cas difficiles (8). De nombreux anticorps sont encore à l'essai (9).

Notre propos était d'évaluer l'apport diagnostique de l'étude immunohistochimique utilisant les anticorps anti-CD 56 et anti-cytokératine 19 dans le diagnostic du NIFTP.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude diagnostique, rétrospective portant sur 40 tumeurs thyroïdiennes réparties en 10 carcinomes papillaires classiques (CPC), 15 NIFTP et 15 adénomes vésiculaires (AV). Ces tumeurs ont été colligées au service d'anatomie pathologique de l'hôpital La Rabta de Tunis, sur une période de 18 mois allant de décembre 2013 au mois de mai 2015. Elles ont été diagnostiquées sur des pièces de thyroïdectomies provenant du service d'oto-rhino-laryngologie de l'hôpital La Rabta.

Les tumeurs ont été classées selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé 2017. Nous avons inclus les tumeurs épithéliales de souche vésiculaire bien différenciées, encapsulées, de taille supérieure à un centimètre. Nous n'avons pas inclus les micro-carcinomes dont la taille était inférieure à 1cm, les tumeurs qui présentent une effraction capsulaire, les tumeurs vésiculaires de malignité incertaine, les carcinomes peu différenciés, les carcinomes vésiculaires ainsi que les tumeurs thyroïdiennes non épithéliales (tumeurs mésoenchymateuses, lymphoïdes). Nous avons exclus les patients dont les informations cliniques ou les blocs de paraffine n'étaient pas disponibles.

Le carcinome papillaire a été défini comme une tumeur épithéliale maligne comportant des papilles et des vésicules ainsi que des anomalies nucléaires caractéristiques : augmentation de la taille, clarification, incisures, irrégularité des contours, chevauchement, pseudo-inclusions. La tumeur thyroïdienne vésiculaire non invasive avec des noyaux de type papillaire a été

définie comme une tumeur non invasive composée exclusivement de vésicules et présentant des critères nucléaires du carcinome papillaire. L'adénome vésiculaire a été défini comme une tumeur bénigne montrant une différenciation cellulaire de type vésiculaire sans anomalies nucléaires.

Une fiche analytique complète a été établie pour chaque patient. Les données épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux d'hospitalisation des patients et à partir des comptes rendus anatomopathologiques définitifs. Tous nos prélèvements ont été fixés au formol puis inclus en paraffine. Ils ont été coupés à 4 microns puis colorés à l'hématoxyline-éosine. Les coupes histologiques ont été examinées au microscope optique conventionnel par deux anatomopathologistes. Une étude immunohistochimique a été pratiquée dans tous les cas en utilisant les anticorps suivants : anti-CD56 et anti-cytokératine 19 (tableau 1). Des coupes tissulaires de 3 à 4 microns d'épaisseur ont été confectionnées et montées sur des lames silanisées. La technique immunohistochimique utilisée était celle de la streptavidine-biotine complexe. La lecture de l'étude immunohistochimique a été réalisée au microscope optique par deux anatomopathologistes.

Tableau 1 : Caractéristiques des anticorps utilisés

Anticorps	Clone	Origine	Dilution	Cellules tumorales	Thyréocytes normaux
CK19	b 170	Leica Biosystems	1/100	Marquage cytoplasmique	Absence de marquage
CD56	1B6	Novocastra	1/50	Absence de marquage	Marquage membranaire

Nous avons fixé au vue des données de la littérature un seuil de positivité de marquage à 10% des cellules: un marquage membranaire pour l'anticorps anti-CD56 et un marquage cytoplasmique pour l'anticorps anti-cytokeratine 19 (CK19). Pour le CD56, c'est la perte d'expression du marquage qui a été considéré comme un résultat positif. Pour les cas positifs, une évaluation semi quantitative aussi bien pour l'intensité que la distribution du marquage a été réalisée (5). Un score a été obtenu en additionnant les chiffres attribués à l'intensité et à la distribution permettant de classer le marquage en bas grade: score ≤ 4 et en haut grade: score de 5 à 7 (tableau 2).

Tableau 2: Score du marquage selon l'intensité et la distribution

	1	2	3	4
Intensité	Légère	Modérée	intense	
Distribution	[10%-25%]	[25%-50%]	[50%-75%]	75%

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel de Microsoft Office 2007 et analysées au moyen du logiciel de statistiques pour les sciences sociales (SPSS) version 20 et Epi info 6. Les fréquences absolues et des fréquences relatives (pourcentages) ont été calculées pour les variables qualitatives. Les moyennes, les médianes et les valeurs extrêmes ont été déterminées pour les variables quantitatives. Les comparaisons des moyennes ont été effectuées au moyen de test du Student. Les comparaisons des pourcentages ont été effectuées par le test du chi-deux Pearson. La valeur du test diagnostique (les marqueurs immunohistochimiques) par référence à un diagnostic (examen morphologique) a été étudiée en calculant la spécificité, la sensibilité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative. La courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) a été analysée pour la sélection de la valeur seuil des cellules marquées. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Epidémiologie et clinique :

La série était constituée de 5 hommes et de 35 femmes avec un sexe ratio (homme / femme) de 1/7 tout type histologique confondu. L'âge moyen des patients était de 47,15± 15,35 ans avec des extrêmes allant de 24 à 101 ans. L'âge médian était de 45 ans.

Cliniquement, 39 patients se sont présentés à la consultation suite à la découverte d'une tuméfaction basi-cervicale antérieure. Une seule patiente était déjà suivie pour un goitre multinodulaire et le nodule était découvert dans le cadre d'un contrôle régulier de sa maladie.

Le bilan biologique standard, incluant une numération de la formule sanguine, un bilan d'hémostase, une fonction rénale et un ionogramme sanguin, était normal chez tous les patients. Le bilan thyroïdien était perturbé chez 3 patients. On notait une hypothyroïdie chez deux patients ayant un NIFTP et un patient porteur d'un AV.

A l'échographie, les tumeurs étaient de siège isthmique dans 3 cas, lobaire droit dans 21 cas et lobaire gauche dans 16 cas. Le TIRADS (Thyroid Imaging-Reporting and Database System) était évalué chez 5 patients. Un patient, porteur d'un CPC, était classé TIRADS V. Deux patients, porteurs de NIFTP, étaient classés respectivement TIRADS IV A et IV B. Deux patients, ayant un AV, étaient classés respectivement TIRADS III et IV A.

Etude anatomopathologique :

Huit patients avaient eu une cytoponction à l'aiguille fine du nodule thyroïdien (3 NIFTP, 4 CPC et 1 AV). Pour les NIFTP: elle était maligne dans deux cas et de signification indéterminée dans le 3ème cas. La cytologie était maligne dans les 4 cas de CPC. Elle était non représentative pour l'AV.

Macroscopiquement, les pièces opératoires adressées

correspondaient à des pièces de thyroïdectomie totale dans 11 cas (27,5%), des pièces de lobo-isthmectomie gauche dans 12 cas (30%) et des pièces de lobo-isthmectomie droite dans 17 cas (42,5%). A l'ouverture des pièces, la tumeur était de siège basi-lobaire dans 15 cas, polaire supérieur dans 8 cas, toto-lobaire dans 11 cas et isthmique dans 6 cas. Toutes les tumeurs étaient encapsulées. La capsule était fine dans 18 cas et épaisse dans 22 cas. La taille tumorale variait entre 11 et 90 millimètres. La taille moyenne était de 21 millimètres pour les CPC, de 38 millimètres pour les NIFTP et de 36 millimètres pour les AV. Pour les CPC, la tumeur était d'aspect charnu (9 cas) ou colloïde (1 cas). Pour les NIFTP, l'aspect était charnu (12 cas), kystique (2 cas) ou colloïde (1 cas). Pour l'AV, l'aspect était colloïde (11 cas), charnu (2 cas) ou kystique (2 cas).

L'examen extemporané était réalisé chez tous les patients. Pour les CPC, le résultat avait conclu à la malignité dans 9 cas et à la bénignité dans 1 cas. Pour les NIFTP, le résultat était différé dans 8 cas, avait conclu à la bénignité dans 5 cas et à la malignité dans 2 cas. Pour les AV, le résultat était bénin dans 11 cas et différé dans 4 cas.

L'examen histologique avait permis le diagnostic définitif. Toutes les tumeurs étaient encapsulées. Dans 27 cas (67,5%), le parenchyme thyroïdien adjacent était remanié par des lésions de thyroïdite lymphocytaire : 5 CPC, 9 NIFTP et 13 AV.

En immunohistochimie, une absence d'expression du CD56 (profil malin) était notée dans 16 cas (40%) : 9 cas de NIFTP et 7 cas de CPC. Un marquage diffus était noté dans 14 cas des AV (93,3 %). Le marquage était intense et diffus de score « haut grade » dans 21 cas (52,5%) : 15 cas des AV, 4 cas des NIFTP et 2 cas des CPC. Le marquage était peu intense et focal de score « bas grade » dans 1 cas de CPC et 2 cas de NIFTP.

Pour la Cytokératine 19, une positivité du marquage était notée dans 38 cas (95%) : 14 cas des NIFTP, 10 cas des CPC et 14 cas des AV. Une négativité était notée dans un cas d'AV (6,6 %) et un cas d'un NIFTP. Un marquage intense était noté dans 32 cas (80%) : 10 cas de NIFTP, 10 cas de CPC et 12 cas d'AV. Le score était classé « haut grade » dans 30 cas (75%) : 10 cas de CPC (100%), 14 cas des NIFTP (93,3%) et 6 cas des AV.

Pour le diagnostic du NIFTP, la sensibilité du CD56 était de 60%, la spécificité de 100%, la valeur prédictive positive de 100% et la valeur prédictive négative de 71,4%. Pour le diagnostic du CPC, la sensibilité était de 70%, la spécificité de 100%, la valeur prédictive positive de 100% et la valeur prédictive négative de 76,9% (tableau 3).

Si on considérait qu'un marquage de score « bas grade » comme résultat négatif (dépassant le seuil des 10% des cellules tumorales fixé initialement), la sensibilité du CD56 pour le diagnostic de NIFTP passait à 73,3% et la spécificité à 93,3%. Concernant le diagnostic du CPC, la sensibilité devenait 80% et la spécificité 70%.

Tableau 3: Etude du CD56 selon le type tumoral

	Carcinome papillaire classique	NIFTP	Adénome vésiculaire
Sensibilité	70%	60%	-
Spécificité	100%	100%	100%
Valeur prédictive positive	100%	100%	-
Valeur prédictive négative	76,9%	76,9%	-

Concernant la cytokératine 19, la sensibilité de cet anticorps pour le diagnostic du NIFTP était de 93,3%, la spécificité de 33,3%, la valeur prédictive positive de 58,3% et la valeur prédictive négative de 83,3% (tableau 4). Si on considérait le marquage de score « bas grade » comme résultat négatif, la sensibilité restait identique et la spécificité passait à 80%.

Tableau 4: Etude de la CK19 selon le type tumoral.

	Carcinome papillaire classique	NIFTP	Adénome vésiculaire
Sensibilité	-	93.3%	100%
Spécificité	-	33.3%	46.7%
Valeur prédictive positive	-	58.3%	65.2%
Valeur prédictive négative	-	83.3%	100%

Devant une tumeur d'architecture vésiculaire, pour faire la part entre un NIFTP et un AV, la sensibilité du CD56 était de 60% et la spécificité de 100%. Pour la CK 19, la sensibilité était de 93,3% et la spécificité de 46,7%.

L'analyse des courbes de ROC montrait un seuil de 15% de cellules tumorales marquées par le CD56 en deçà duquel la malignité est certaine (profil malin). Elle montrait un seuil de 40% des cellules marquées par la cytokératine 19 à partir duquel la malignité est certaine.

DISCUSSION

L'étude immunohistochimique, utilisant les anticorps anti CD56 et anti CK19, peut apporter une aide pour les lésions d'architecture vésiculaire de diagnostic difficile. Le CD56 permet de différencier la NIFTP de l'adénome vésiculaire. La sensibilité était nettement meilleure en considérant seul le score « haut grade » comme un résultat négatif (73,3% versus 60%) ainsi un score semi-quantitatif basé sur la distribution et l'intensité du marquage par le CD56 améliore nettement la sensibilité. On devrait exiger un marquage dépassant les 10% des cellules tumorales pris comme seuil de référence à partir de la littérature. Dans notre étude, l'analyse des courbes ROC avait permis de sélectionner un seuil de cellules marquées de 15%. D'autre part, on a remarqué que la Cytokératine 19 n'est pas d'un grand apport pour faire la part entre lésion bénigne et maligne. La sensibilité était bonne mais la spécificité était très diminuée mais légèrement améliorée avec le système de score de

marquage proposé.

Les carcinomes papillaires de la thyroïde représentent 87% de tous les cancers thyroïdiens (10). Le carcinome papillaire se voit à tout âge. Il touche essentiellement l'adulte jeune entre 20 et 40 ans (11,12,13). L'âge moyen dans notre série était de 46,5. Sur le plan clinique, la majorité des patients consultent pour un nodule thyroïdien isolé (67%) sans signes de dysthyroïdie (14). Les 40 patients de notre étude présentaient le même motif de consultation. Il s'agissait d'une tuméfaction basi-cervicale antérieure dans tous les cas. Sur le plan biologique, l'étude de la fonction thyroïdienne n'est d'aucun apport (15, 16).

A l'examen macroscopique, la NIFTP se présente habituellement comme une tumeur solitaire, solide, charnue, assez homogène, de forme ronde ou ovoïde, à surface bombée et dont la couleur varie du blanc-grisâtre au brun. Elle est souvent entourée d'une capsule épaisse (13). La taille moyenne des nodules est de 16,3mm. Dans notre étude, la taille moyenne était de 38 mm.

Histologiquement, la dernière classification de l'OMS 2017 exige des critères pour le diagnostic de NIFTP : inclusion de la lésion en totalité, absence de dépassement capsulaire, architecture vésiculaire prédominante ou exclusive et des critères nucléaires du carcinome papillaire. De nombreux auteurs ont décrit les difficultés diagnostiques, le manque de reproductibilité pour diagnostiquer un noyau de carcinome papillaire. Les critères les plus fiables sont l'augmentation de la taille des noyaux et l'irrégularité de leurs contours, alors que les incisures et les pseudo-inclusions sont rarement présentes (17). Ces atypies nucléaires sont souvent inégalement réparties dans le nodule, alors que dans le CPC ces atypies sont évidentes partout (18). La NIFTP est difficile à distinguer d'un adénome vésiculaire (13).

Pour pallier aux lacunes de l'étude morphologique, plusieurs études se sont intéressées à l'analyse immunohistochimique et la recherche d'anticorps pour le diagnostic précis des tumeurs thyroïdiennes (5). Plusieurs marqueurs ont été proposés tel que la Fibronectin 1, la Thyropéroxydase, la P63 et l'E-Cadhérine, mais ces derniers n'étaient pas discriminatifs entre le carcinome papillaire et les tumeurs bénignes (13). D'autres études ont étudié l'intérêt d'autres marqueurs immuno-histochimiques notamment le CD56, la Cytokératine 19, l'HBME-1 et la Galectine 3 (19,20). Elles ont montré que ces anticorps sont l'objet de plusieurs controverses quant à leurs sensibilités et à leurs spécificités et qu'aucun marqueur immunohistochimique, utilisé seul, n'est suffisamment sensible ou spécifique pour un diagnostic formel (21). Pour le diagnostic des carcinomes papillaires classiques, la biologie moléculaire présente un intérêt important en mettant en évidence une mutation de BRAF.

Le CD56 est une molécule d'adhésion cellulaire de la superfamille des immunoglobulines qui est normalement

exprimée à la surface des neurones, de la glie, du muscle strié squelettique et des cellules natural killer (22). Il est exprimé par les cellules épithéliales et vésiculaires de la glande thyroïde normale. La sensibilité et la spécificité du CD56 varie de 58% à 100% et de 46% à 100% respectivement selon les études (3,23). Dans une étude, colligeant 101 carcinomes papillaires, la sensibilité du CD56 était de 91,1% et la spécificité de 91,7% (5). *Nechifor et al*, ont montré également que le CD56 est un marqueur hautement sensible du carcinome papillaire (21). En effet le CD56 présentait un profil malin avec une absence d'expression dans 84.8% des carcinomes papillaires avec un marquage membranaire positif dans le tissu thyroïdien normal. *El Demellawy et al* ont suggéré que le CD56 est extrêmement utile dans le diagnostic des carcinomes papillaires, y compris dans leur variante vésiculaire avec une sensibilité et une spécificité de 100% (3). Dans notre étude, la sensibilité et la spécificité du CD56 étaient de 60% et 100 % respectivement si on considère le seuil à 10% des cellules tumorales. La sensibilité était améliorée à 73,3% et la spécificité était bonne à 70% si on augmentait le seuil des cellules positives. On remarque qu'un score prenant en considération à la fois la distribution et l'intensité du marquage améliore nettement la sensibilité. Peu d'études se sont intéressées à la valeur de l'intensité du marquage des cellules tumorales. Dans le score qu'on propose dans cette étude on a intégré intensité du marquage à la distribution cellulaire afin de donner à chaque tumeur un score d'expression de l'anticorps correspondant. L'analyse des courbe ROC avait permis de retrouver un seuil de 15% des cellules tumorales marquées comme indicateur de malignité. On devrait ainsi exiger un marquage dépassant les 10% des cellules tumorales pris comme seuil de référence à partir de la littérature. Concernant la cytokératine 19, sa surexpression serait corrélée avec une transformation néoplasique. En effet, l'expression est forte si les atypies sont typiques. Dans les adénomes, ce marqueur est rarement positif avec une expression faible et focale. Le marquage peut se voir également dans les thyroïdites (24). Cependant, les cellules épithéliales thyroïdiennes normales n'expriment pas cette protéine. Les études ont montré que la sensibilité de la CK-19 varie de 45% à 100% et sa

spécificité varie largement de 32% à 100% (25,27,30). En effet des études ont montré des résultats contradictoires quand à l'utilité de la CK-19 comme marqueur diagnostique des lésions thyroïdiennes (24). Ces résultats indiquent que la CK-19 ne peut pas être utilisée seule pour établir le diagnostic de carcinome papillaire de la thyroïde, bien qu'une forte et diffuse expression de la CK-19 doit augmenter la suspicion de carcinome papillaire. Le seuil de positivité de la CK-19 dans la plupart des études a été fixé à 10%. Ce seuil a été mis en question dans certaines études, mais aucune autre valeur seuil n'était proposée. Dans notre étude, la sensibilité de la CK19 était de 93,3% et la spécificité de 33,3%. L'analyse des courbe ROC avait permis de retrouver un seuil de 40% des cellules tumorales comme indicateur de malignité.

Des associations d'immuno-marqueurs ont ainsi été proposées pour améliorer la sensibilité et la spécificité (25). Selon *Nechifor et al*, la combinaison la plus spécifique de marqueurs associe l'HBME-1 avec CK19/Gal-3. Ils ont démontré que la sensibilité du CD56 utilisé seul est de 83% et elle passe à 100% s'il est associé à l'HBME1 (27). Selon *Alshenawy et al*, l'association de CD56, HBME-1, Gal-3 et CK-19 améliore la sensibilité et la spécificité. Ce panel est capable de discriminer les lésions bénignes des lésions malignes (25). D'après ces auteurs, la combinaison de l'HBME-1 et de Gal-3 dans le diagnostic du CPV versus adénome est une association de choix avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 100%.

CONCLUSIONS

Considérant la bonne sensibilité et spécificité du CD56, il est possible d'appliquer l'immunohistochimie pour le diagnostic définitif de NIFTP et de le différencier des adénomes tout en augmentant le seuil de cellules positives à 15%. La Cytokératine 19 n'est pas d'un grand apport pour faire la part entre lésion bénigne et maligne. Cependant, notre travail présentait certaines limites notamment le faible effectif limitant l'analyse statistique.

Conflits d'intérêt : aucun

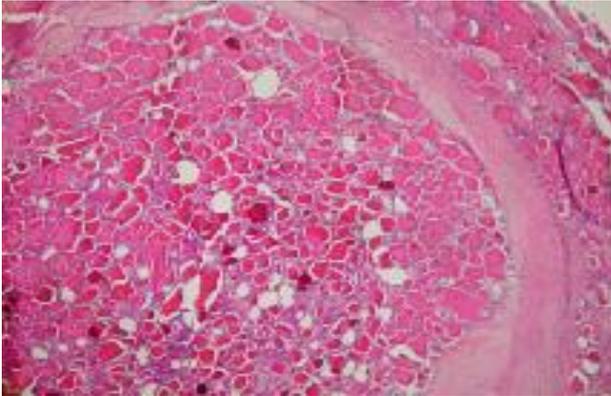


Figure 1 : tumeur thyroïdienne vésiculaire non invasive avec des noyaux de type papillaire (NIFTP) (Hématoxyline-éosine x 10) : prolifération tumorale d'architecture vésiculaire limitée par une capsule épaisse.

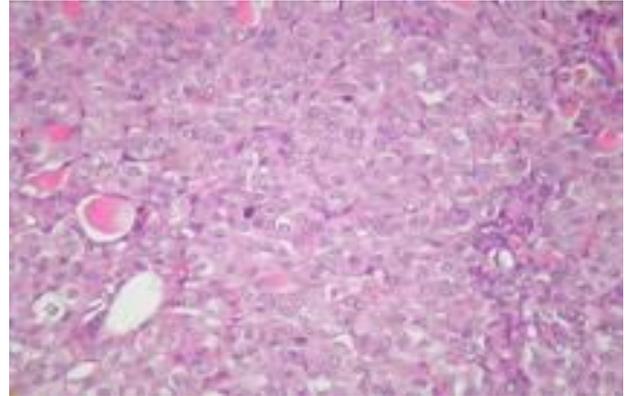


Figure 2 : tumeur thyroïdienne vésiculaire non invasive avec des noyaux de type papillaire (NIFTP) (Hématoxyline-éosine x 400) : Microvésicules bordées de cellules ayant les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire.

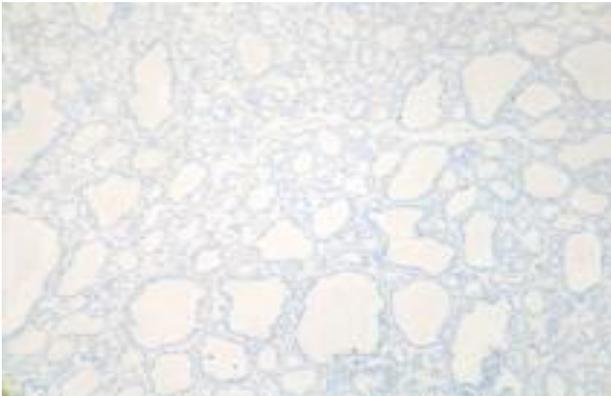


Figure 3 : tumeur thyroïdienne vésiculaire non invasive avec des noyaux de type papillaire (NIFTP) (Immunohistochimie x 100) : Absence d'expression du CD56 (profil malin)

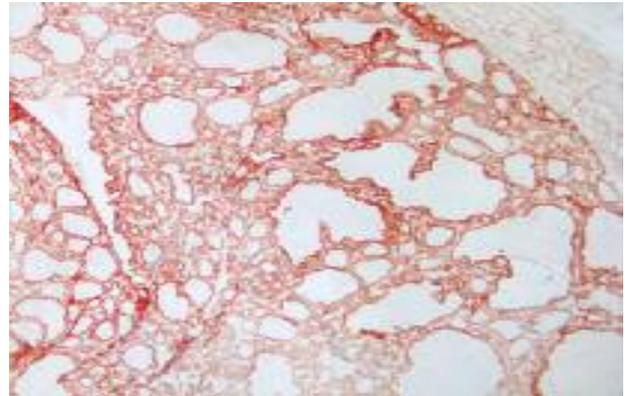


Figure 4 : tumeur thyroïdienne vésiculaire non invasive avec des noyaux de type papillaire (NIFTP) (Immunohistochimie x 100) : Expression intense et diffuse de la Cytokératine 19 score haut grade.

REFERENCES

1. Nechifor-Boila A, Borda A, Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Borson-Chazot F, Lifante JC, et al. Immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinomas: The promising role of combined immunostaining using HBME-1 and CD56. *Pathol Res Pract.* 2013; 209: 585-92.
2. Lam AK. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews & Reports* 2017; 22: 209-16.
3. El Demellawy D, Nasr AL, Babay S, Alowami S. Diagnostic utility of CD56 immunohistochemistry in papillary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract.* 2009;205:303-9.
4. Shahebrahimi K, Madani SH, Fazaeli AR, Khazaei S, Kanani M, Keshavarz A. Diagnostic value of CD56 and nm23 markers in papillary thyroid carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2013; 56:2-5.
5. Ceyran AB, Şenol S, Şimşek BÇ, Saçiroğlu J, Aydın A. Role of cd56 and e-cadherin expression in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma and suspected follicular-patterned lesions of the thyroid: the prognostic importance of e-cadherin. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:3670-80.
6. Guerra A, Marotta V, Deandrea M, Motta M, Limone PP, Caleo A, et al. BRAF (V600E) associates with cytoplasmic localization of p27kip1 and higher cytokeratin 19 expression in papillary thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2013;44:165-71.
7. Wu G, Wang J, Zhou Z, Li T, Tang F. Combined staining for immunohistochemical markers in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Improvement in the sensitivity or specificity? *J Int Med Res.* 2013;41:975-83.
8. Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular-derived thyroid nodules. *Diagn Pathol.* 2010;5:9.
9. Nakamura N, Erickson LA, Jin L, Kajita S, Zhang H, Qian X, et al. Immunohistochemical separation of follicular variant of papillary thyroid carcinoma from follicular adenoma. *Endocr Pathol.* 2006;17:213-23.
10. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype--papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol.* 2007;18:1-7.
11. Passler C, Prager G, Scheuba C, Niederle BE, Kaserer K, Zettinig G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up. *Arch Surg.* 2003;138: 1362-6.
12. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer.* 2003;97:1181-5.
13. Berger N. Pathologie thyroïdienne, parathyroïdienne et surrénalienne.

- Montpellier: Sauramps medical; 2010.
14. Basu S. Bilateral axillary and infrahilar nodal metastases in follicular variant of papillary thyroid carcinoma (transformed into poorly differentiated subtype) in the setting of elevated thyroglobulin and negative radioiodine scintigraphy. *J Cancer Res Ther.* 2016;12:423-4.
 15. Yang J, Gong Y, Yan S, Shi Q, Zhu J, Li Z, et al. Comparison of the clinicopathological behavior of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma and classical papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2015;3:753-64.
 16. Yoon JH, Kim E-K, Youk JH, Moon HJ, Kwak JY. Better understanding in the differentiation of thyroid follicular adenoma, follicular carcinoma, and follicular variant of papillary carcinoma: a retrospective study. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:321595.
 17. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 2:1023-9.
 18. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JKC, DeLellis RA, Heffess CS, LiVolsi VA, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2008;130:736-44.
 19. Nasr MR, Mukhopadhyay S, Zhang S, Katzenstein AL. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: Utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Mod Pathol.* 2006;19:1631-7.
 20. El Demellawy D, Nasr A, Alowami S. Application of CD56, P63 and CK19 immunohistochemistry in the diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid. *Diagn Pathol.* 2008;3:5.
 21. Nechifor-Boilă A, Cătană R, Loghin A, Radu TG, Borda A. Diagnostic value of HBME-1, CD56, Galectin-3 and Cytokeratin-19 in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumors of uncertain malignant potential. *Romanian J Morphol Embryol.* 2014;55:49-56.
 22. Zeromski J, Lawniczak M, Galbas K, Jenek R, Golusiński P. Expression of CD56/N-CAM antigen and some other adhesion molecules in various human endocrine glands. *Folia Histochem Cytobiol.* 1998;36:119-25.
 23. Dunderović D, Lipkovski JM, Boričić I, Soldatović I, Božić V, Cvejić D, et al. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagn Pathol.* 2015;10:196.
 24. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2001;14:338-42.
 25. Alshenawy HA. Utility of immunohistochemical markers in diagnosis of follicular cell derived thyroid lesions. *Pathol Oncol Res.* 2014;20:819-28.