

# NIFTP

# UPDATE



**Abir AL GHUZLAN**

Gustave Roussy

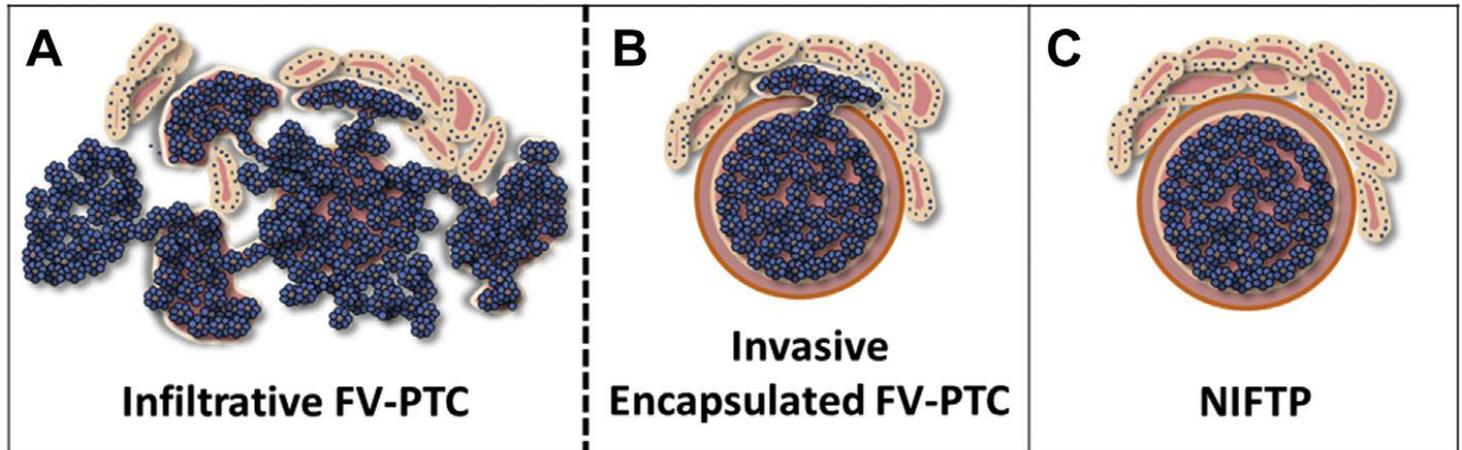
- Pas de conflit d'intérêt



# Plan

- Histoire
- Critères morphologiques de diagnostic
- Profil immunohistochimique
- Profil moléculaire
- Problèmes et limites
- Pronostic et management
- Conclusion

# L'origine de NIFTP: une reclassification d'une partie du carcinome papillaire variante folliculaire (FV-PTC)



Intranuclear pseudoinclusions	Relatively frequent	None to rare	
Molecular alterations	"BRAF-like"	"RAS-like"	
Low-magnification appearance	Infiltrative; no encapsulation	Well-circumscribed and/or encapsulated	
Invasion	Parenchymal infiltration ± vascular invasion	Capsular and/or vascular invasion	No
Clinical behavior	Similar to classical-type PTC	Similar to FTC	Indolent



Consensus of  
Boston, MA, USA

March 20-21, 2015

Encapsulated Follicular variant of  
PTC

## Conference Recommended New Terminology:

**“Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features” (NIFTP)**

***\*Adequate sampling of entire tumor capsule is required to establish this diagnosis***

**Note: This is a neoplasm of very low malignant potential. Studies indicate that no further surgery after complete excision or RAI therapy is required for the majority of these lesions based on prior studies of non-invasive encapsulated follicular variant of papillary carcinoma.**

This Issue

Views **445,203** | Citations **482** | Altmetric **1281** | Comments **1**



Download PDF



More ▾



Cite This



Permissions

## Original Investigation



August 2016

# Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

## A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors

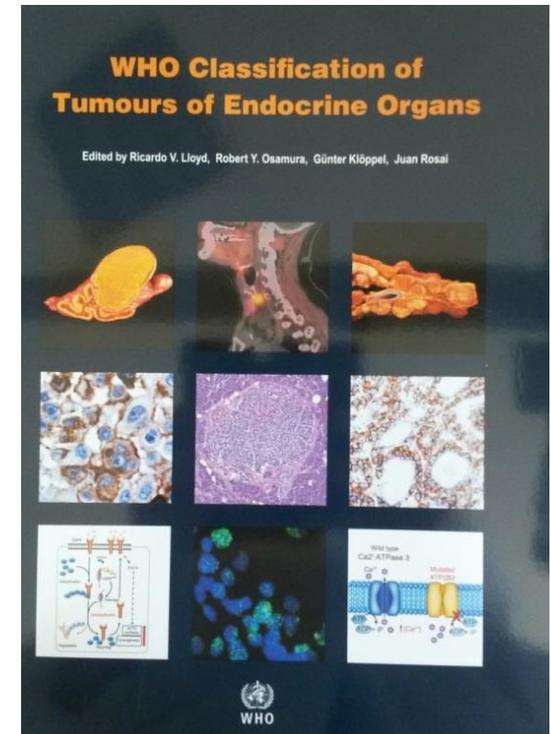
Yuri E. Nikiforov, MD, PhD<sup>1</sup>; Raja R. Seethala, MD<sup>1</sup>; Giovanni Tallini, MD<sup>2</sup>; Zubair W. Baloch, MD, PhD<sup>3</sup>; Fulvio Basolo, MD<sup>4</sup>; Lester D. R. Thompson, MD<sup>5</sup>; Justine A. Barletta, MD<sup>6</sup>; Bruce M. Wenig, MD<sup>7</sup>; Abir Al Ghuzlan, MD<sup>8</sup>; Kennichi Kakudo, MD, PhD<sup>9</sup>; Thomas J. Giordano, MD, PhD<sup>10,11</sup>; Venancio A. Alves, MD, PhD<sup>12,13</sup>; Elham Khanafshar, MD, MS<sup>14</sup>; Sylvia L. Asa, MD, PhD<sup>15</sup>; Adel K. El-Naggar, MD<sup>16</sup>; William E. Gooding, MS<sup>17</sup>; Steven P. Hodak, MD<sup>18</sup>; Ricardo V. Lloyd, MD, PhD<sup>19</sup>; Guy Maytal, MD<sup>20</sup>; Ozgur Mete, MD<sup>15</sup>; Marina N. Nikiforova, MD<sup>1</sup>; Vania Nosé, MD, PhD<sup>21,22</sup>; Mauro Papotti, MD<sup>23</sup>; David N. Poller, MB, ChB, MD, FRCPath<sup>24</sup>; Peter M. Sadow, MD, PhD<sup>21,22</sup>; Arthur S. Tischler, MD<sup>25</sup>; R. Michael Tuttle, MD<sup>26</sup>; Kathryn B. Wall<sup>27</sup>; Virginia A. LiVolsi, MD<sup>3</sup>; Gregory W. Randolph, MD<sup>28</sup>; Ronald A. Ghossein, MD<sup>29</sup>

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

*JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023-1029. doi:10.1001/jamaoncol.2016.0386

# OMS 2017

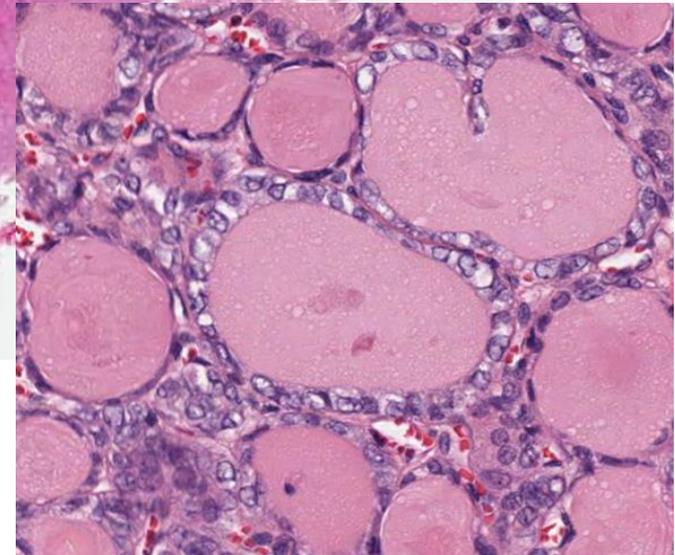
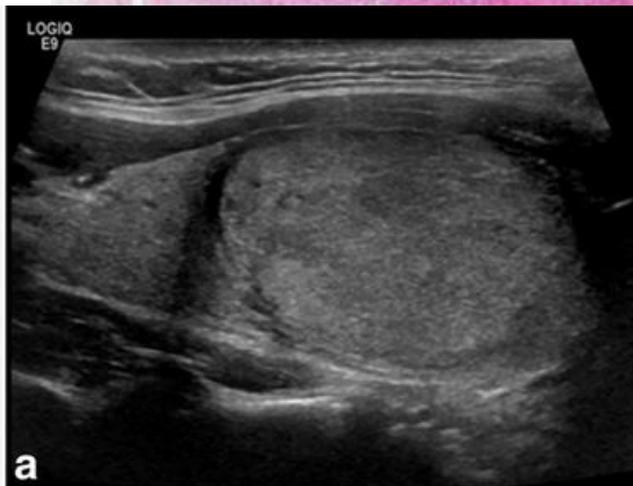
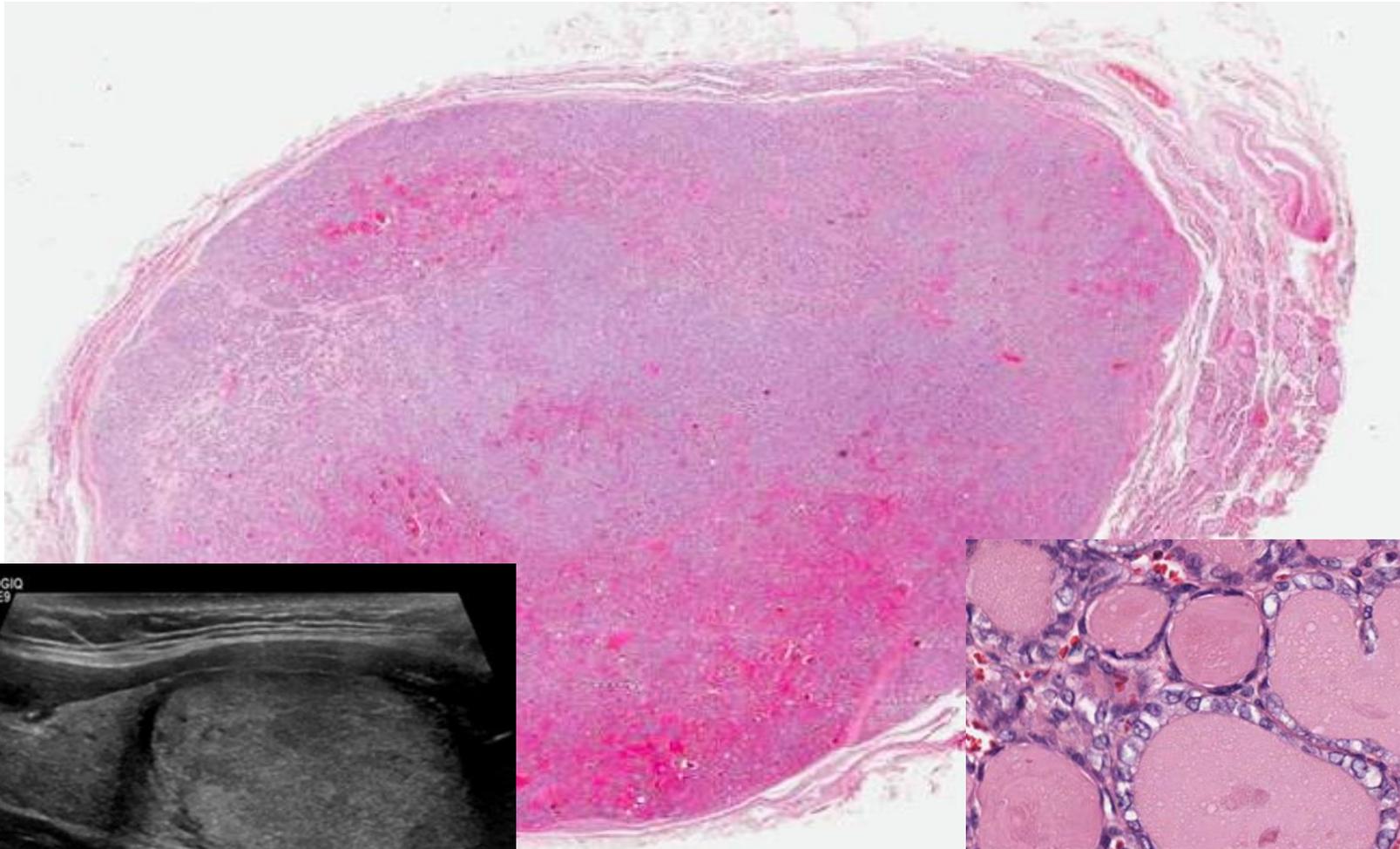
<b>Follicular adenoma</b>	8330/0
<b>Hyalinizing trabecular tumour</b>	8336/1*
<b>Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours</b>	
Follicular tumour of uncertain malignant potential	8335/1*
Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential	8348/1*
Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	8349/1*
<b>Papillary thyroid carcinoma (PTC)</b>	
Papillary carcinoma	8260/3
Follicular variant of PTC	8340/3
Encapsulated variant of PTC	8343/3
Papillary microcarcinoma	8341/3
Columnar cell variant of PTC	8344/3
Oncocytic variant of PTC	8342/3
<b>Follicular thyroid carcinoma (FTC), NOS</b>	
FTC, minimally invasive	8330/3
FTC, encapsulated angioinvasive	8335/3
FTC, widely invasive	8339/3*
FTC, widely invasive	8330/3
<b>Hürthle (oncocytic) cell tumours</b>	
Hürthle cell adenoma	8290/0
Hürthle cell carcinoma	8290/3
<b>Poorly differentiated thyroid carcinoma</b>	8337/3
<b>Anaplastic thyroid carcinoma</b>	8020/3



# NIFTP: critères morphologiques de diagnostic



**NIFTP**: lésion encapsulée ou bien limitée, sans invasion, d'architecture folliculaire avec des noyaux de type papillaire (ou papillaire-like)



# Score nucléaire

## Taille et forme de noyaux

- Augmentation de taille
- Allongement
- Chevauchement

## Membrane nucléaire

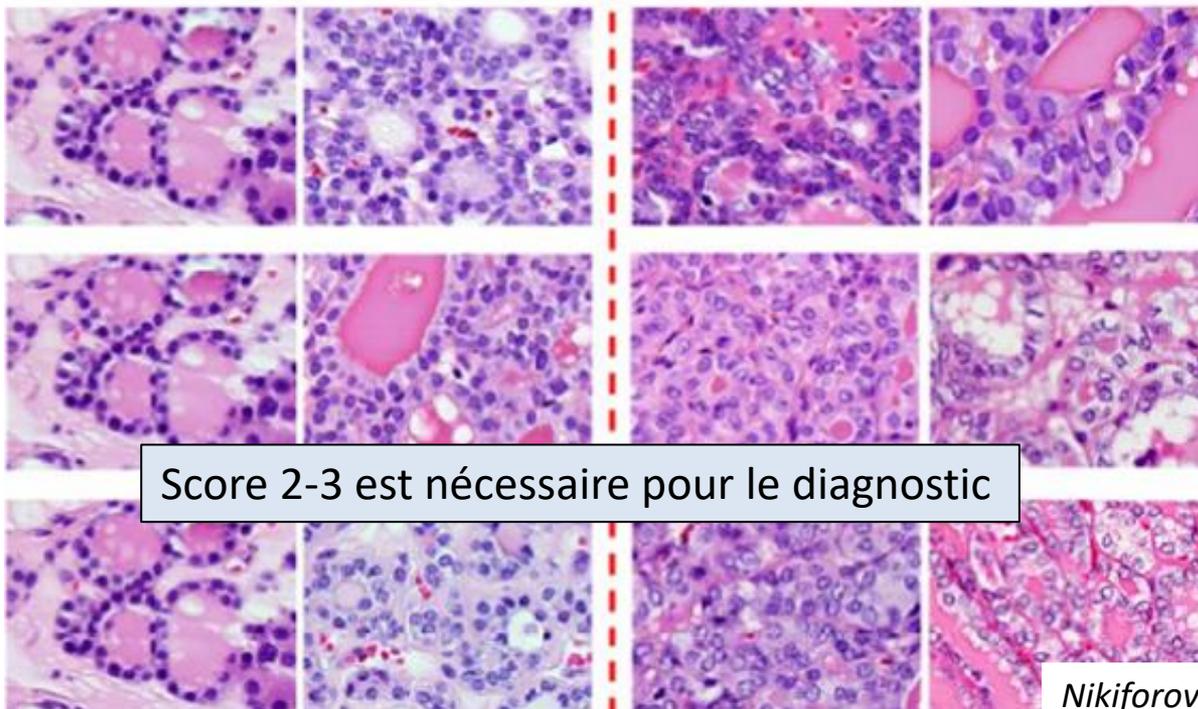
- Irrégularité de contours
- Incisures
- Pseudo-inclusions

## Chromatine

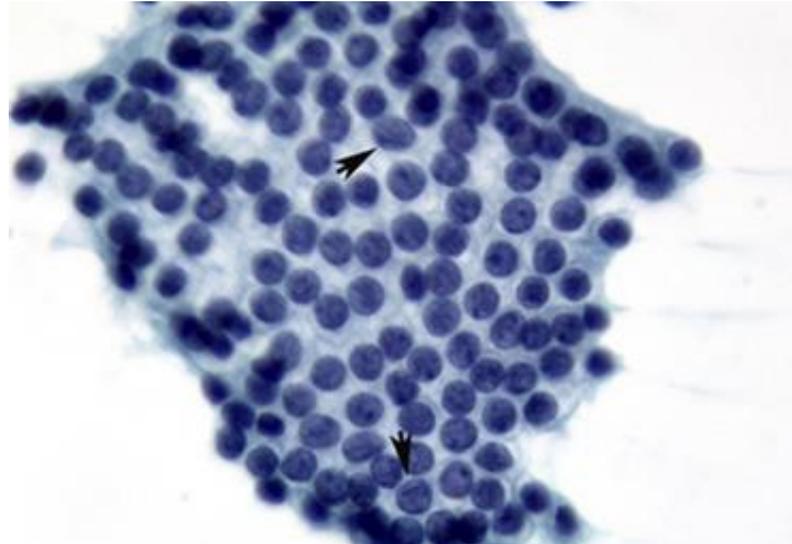
- Clarification
- Margination
- Verre dépoli

Absent/insufficiently expressed (0)

Present/Sufficient (1)



# NIFTP en cytologie



# Classification de Bethesda

		Fréquence	Terminologie US
I	Non diagnostique	<15%	
II	Benin	60%	
III	Atypies de significativité indéterminée	<7%	<b>AUS/FLUS</b>
IV	Suspicion de néoplasme folliculaire	6-11%	<b>FN/SFN</b>
V	Suspicion de malignité	2-8%	
VI	Malin	5-8%	

*Baloch ZW 2008, Cochand Priollet 2012*

→ **75% des NIFTP sont dans la zone grise (review de 915 cas de NIFTP)**

*Massimo B et al, Thyroid 2019*

# NIFTP: impact sur la cytologie

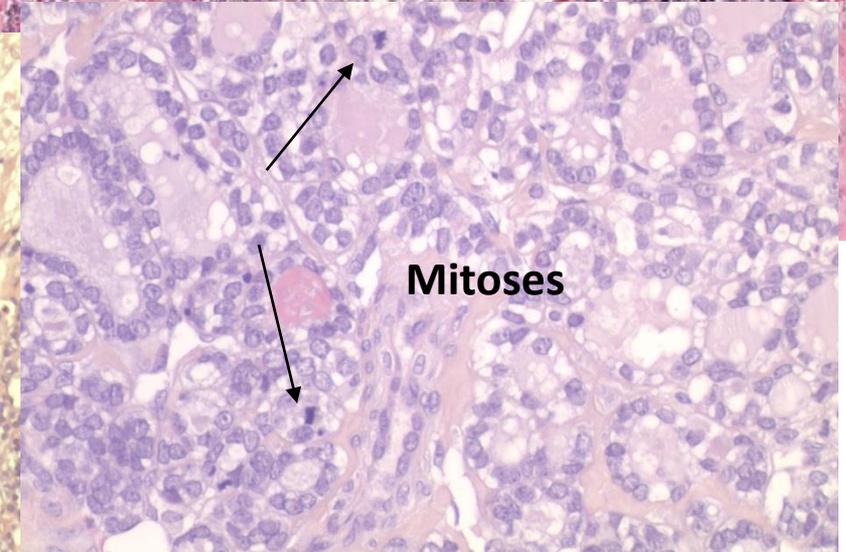
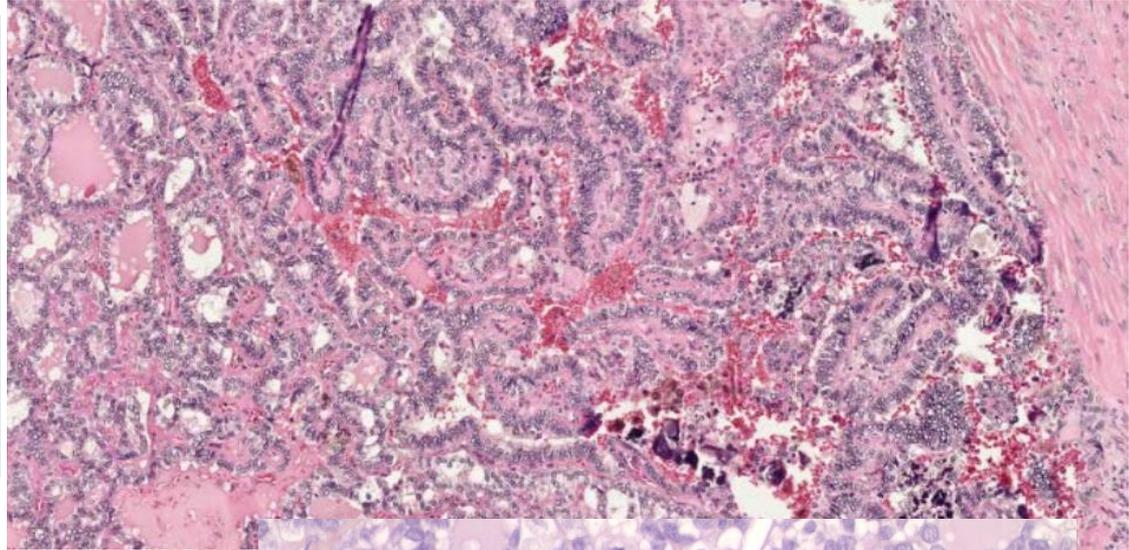
## The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

FNA Dx	CA risk (%) if NIFTP=CA	CA risk (%) if NIFTP≠CA	Suggested management
<b>I. Non-diagnostic</b>	5-10	5-10	Repeat FNA with U/S
<b>II. Benign</b>	0-3	0-3	Clinical & U/S follow-up
<b>III. Atypia of Undetermined Significance</b> (Follicular Lesion of Undetermined Significance)	10-30	 6-18	Repeat FNA, molecular testing, or lobectomy
<b>IV. Follicular Neoplasm</b> (Suspicious for Follicular Neoplasm) (± Hürthle-cell/Oncocytic Features)	25-40	 10-40	Molecular testing, lobectomy
<b>V. Suspicious for Malignancy</b>	50-75	 45-60	Total thyroidectomy or lobectomy
<b>VI. Malignant</b>	97-99	94-96	Total thyroidectomy (lobectomy)

# NIFTP: critère d'exclusion (2015)

## Critères d'exclusion:

- .Nécrose tumorale
- .Activité mitotique élevée
- .Autres variantes (oncocytaire, cellules hautes,..)
- .Vraies papilles > 1%



# NIFTP: évolution

- Plus de 200 articles ont été publiés sur des centaines de NIFTP:
    - qui confirment le très faible risque de récurrence de cette tumeur.
    - mais qui montrent aussi qu'il ne s'agit pas d'une tumeur bénigne **avec quelques rares cas associés à des métastases.**
- Les critères de diagnostic de NIFTP ont été révisés

# Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-like Nuclear Features

## Box.

### Revised Diagnostic Criteria for NIFTP

#### Primary

- Encapsulation or clear demarcation<sup>a</sup>
- Follicular growth pattern with:
  - No well-formed papillae
  - No psammoma bodies
  - <30% solid/trabecular/insular growth pattern
- Nuclear score 2-3<sup>b</sup>
- No vascular or capsular invasion<sup>c</sup>
- No tumor necrosis or high mitotic activity<sup>d</sup>

#### Secondary<sup>e</sup>

- Lack of *BRAF* V600E mutation detected by molecular assays or immunohistochemistry
- Lack of *BRAF* V600E-like mutations or other high-risk mutations (TERT, TP53)

Abbreviation: NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features.

<sup>a</sup>Thick, thin, or partial capsule or well circumscribed with a clear demarcation from adjacent thyroid parenchyma.

<sup>b</sup>Typically nuclear score 2 (moderately expressed nuclear features of papillary thyroid carcinoma). In tumors with florid nuclear features of papillary thyroid carcinoma (nuclear score 3), the entire tumor should be examined to exclude the presence of papillae. Molecular testing for *BRAF* V600E and other mutations or immunohistochemistry for *BRAF* V600E is advisable but not required for tumors with nuclear score 3.

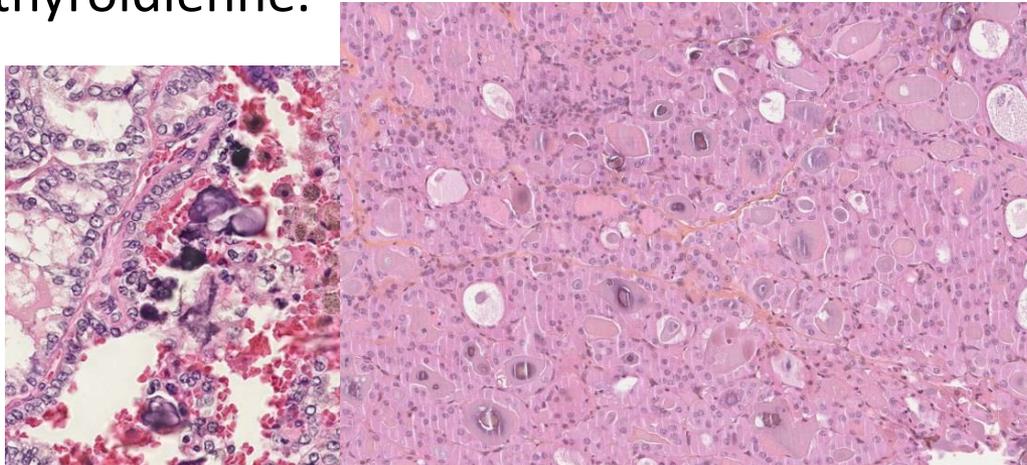
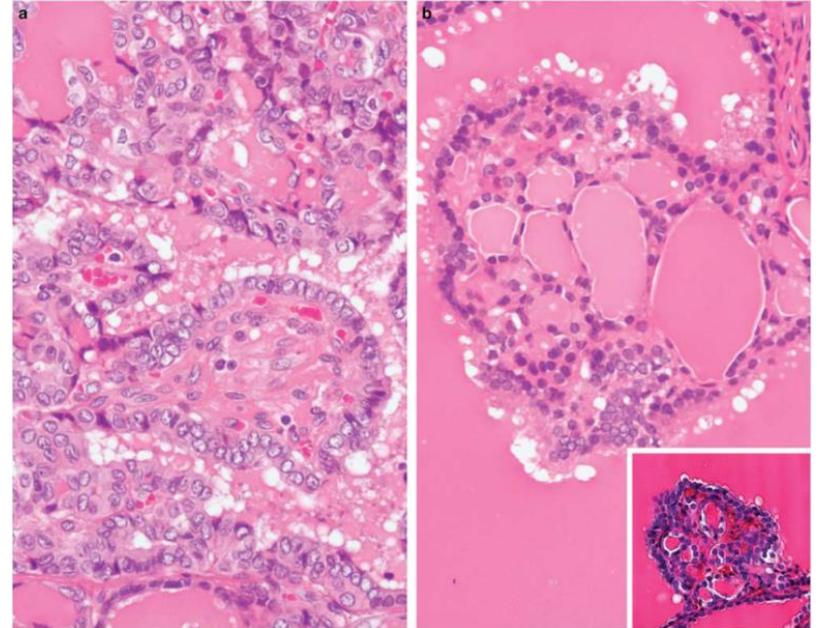
<sup>c</sup>Requires microscopic examination of the entire tumor capsule interface.

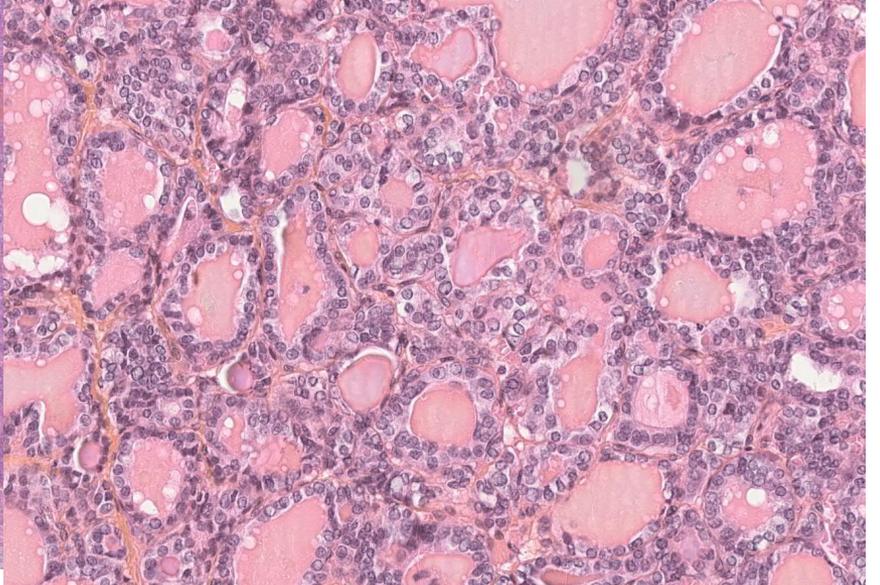
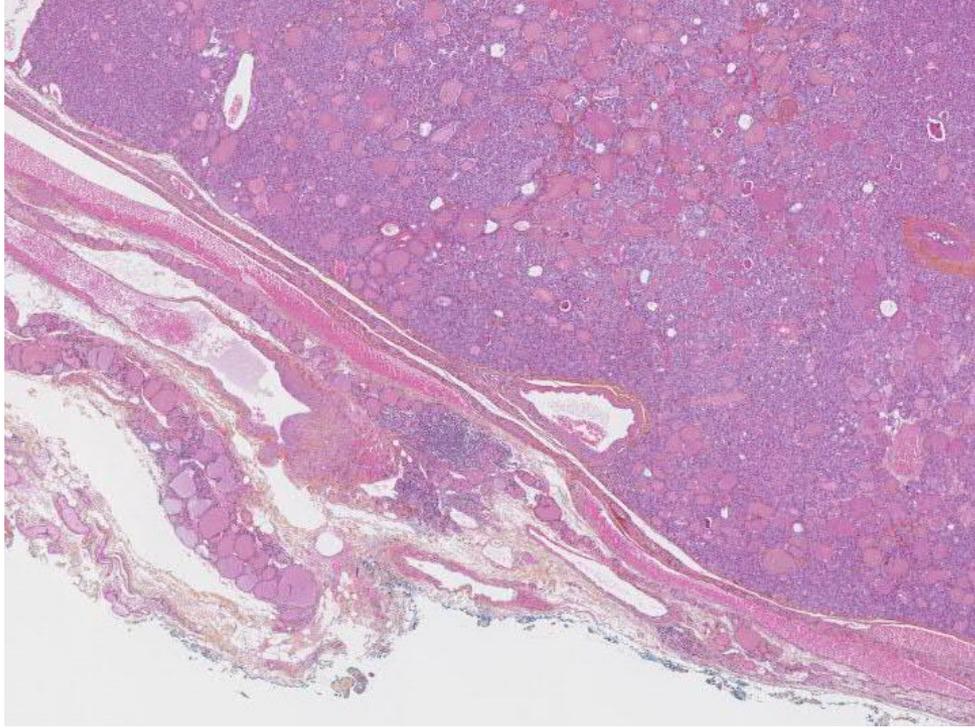
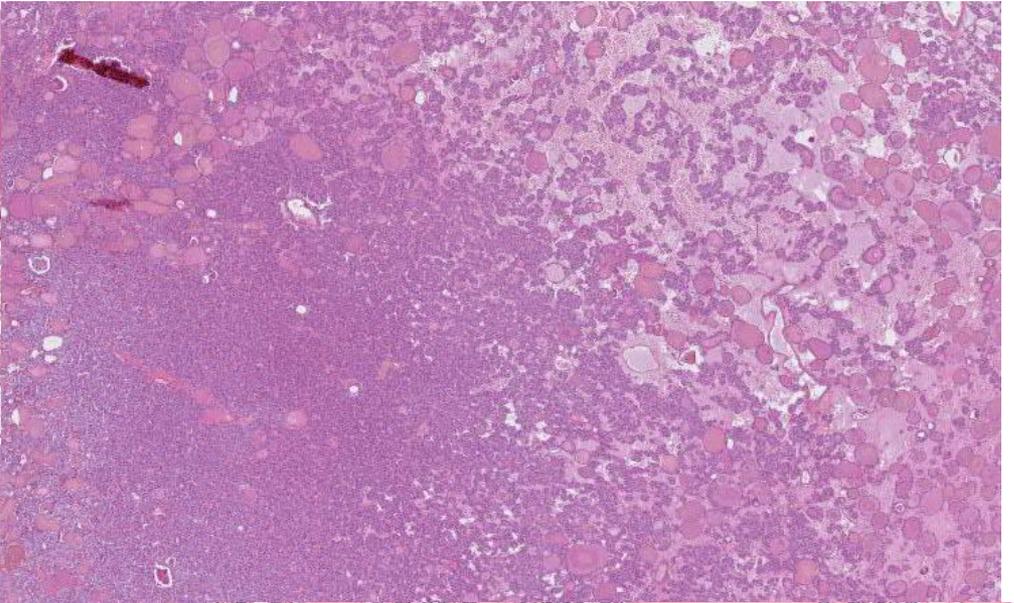
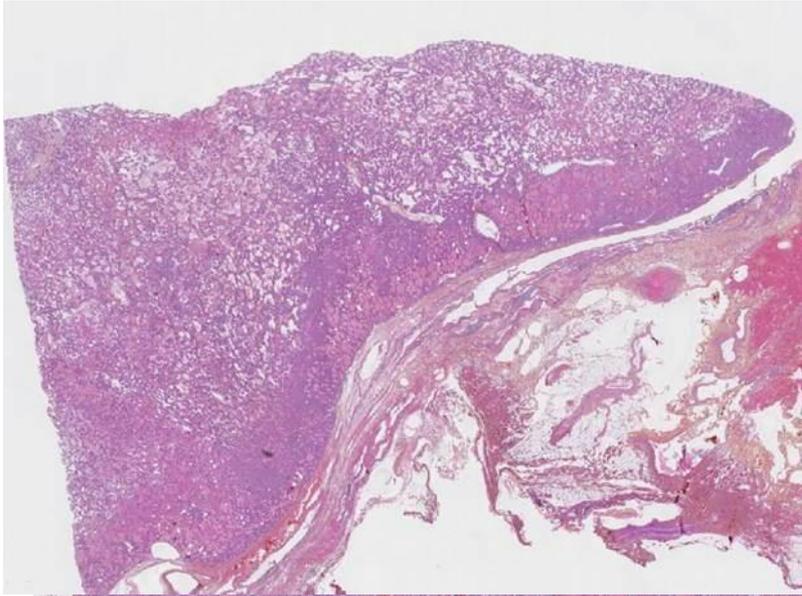
<sup>d</sup>High mitotic activity, defined as 3 or more mitoses per 10 high-power fields (×400).

<sup>e</sup>Secondary criteria are helpful but not required for NIFTP diagnosis.

# Critères de diagnostic 2018

- Pas de vraies papilles: de <1% à 0
- Pas de **psammomes** (des vrais)
- **Si critères nucléaires prononcés** (score 3) et diffus:
  - Examinez toute la surface et cherchez les papilles
  - Recherche **Braf** conseillé, au moins en immunohistochimie
- NIFTP est exclus, bien entendu, si métastase au moment de diagnostic ou présence d'extension extra-thyroïdienne.

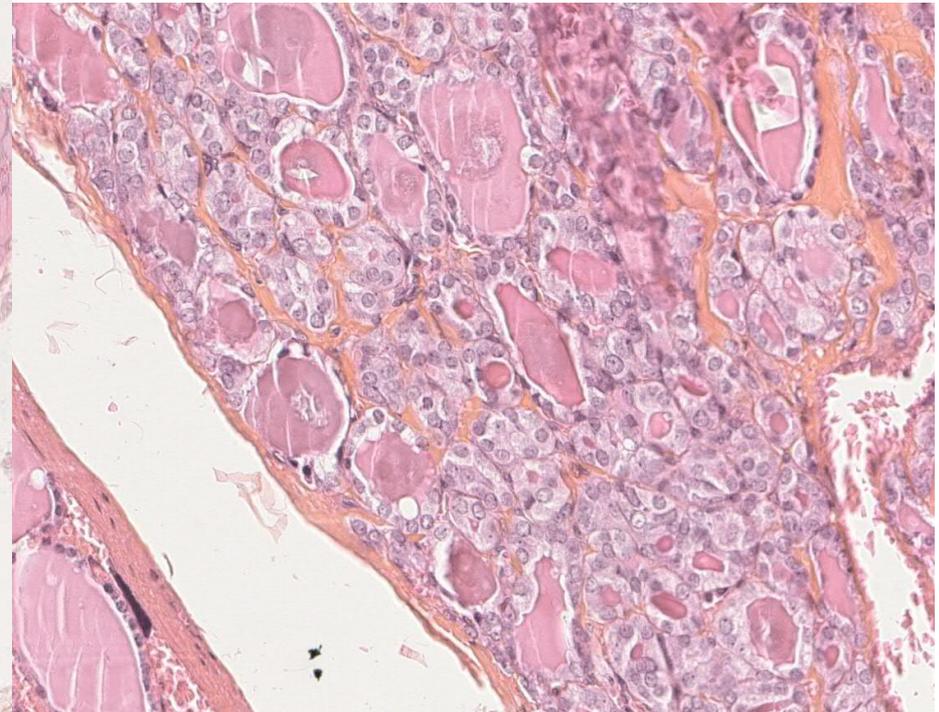
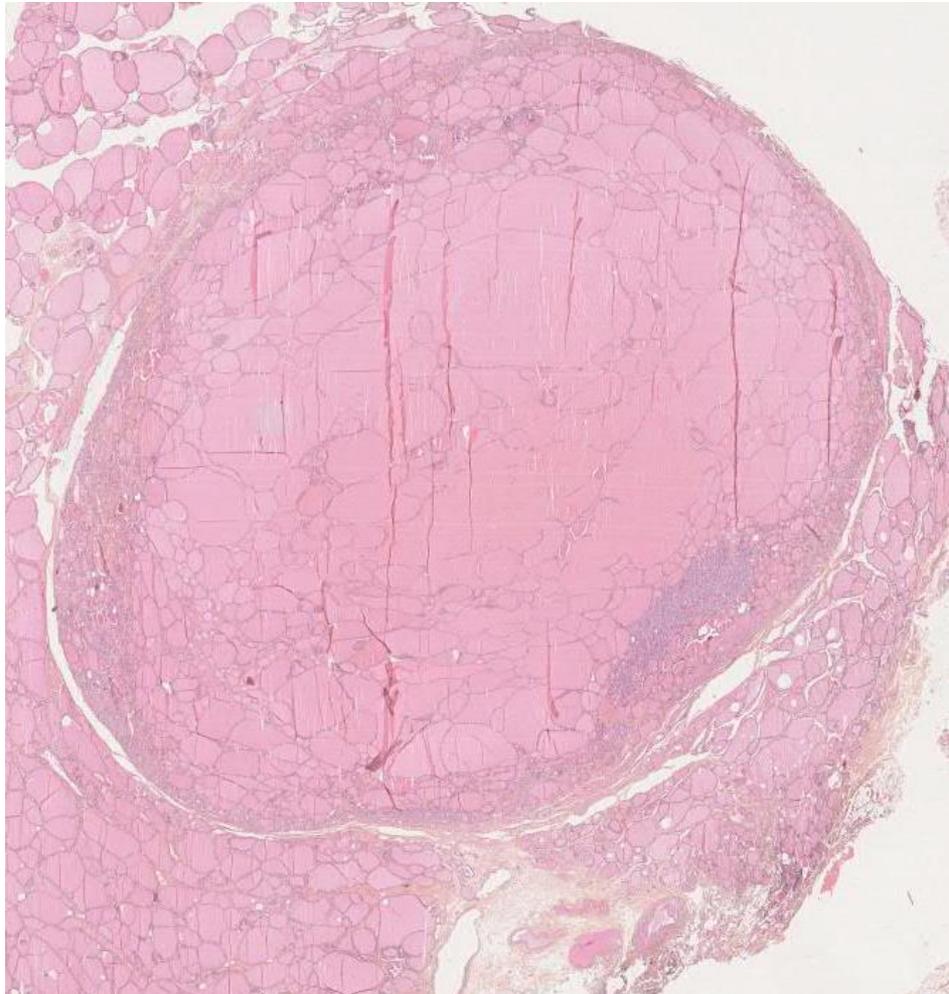




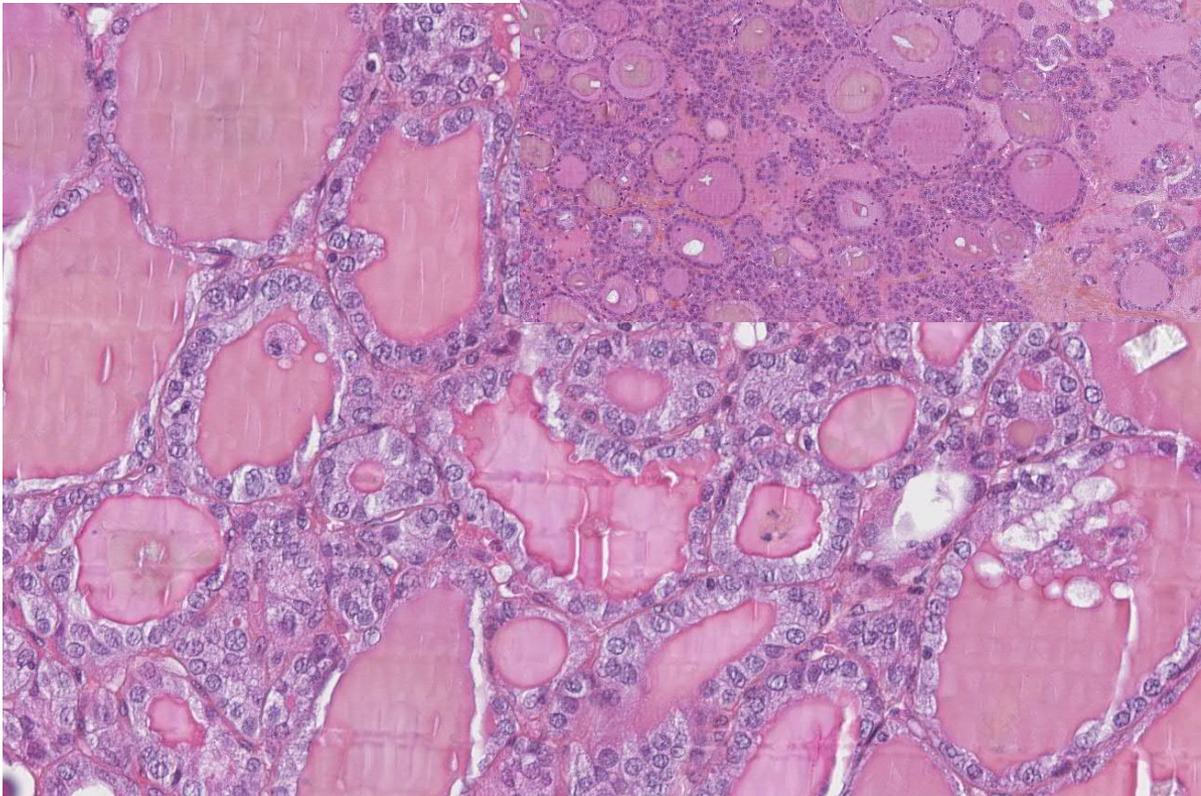
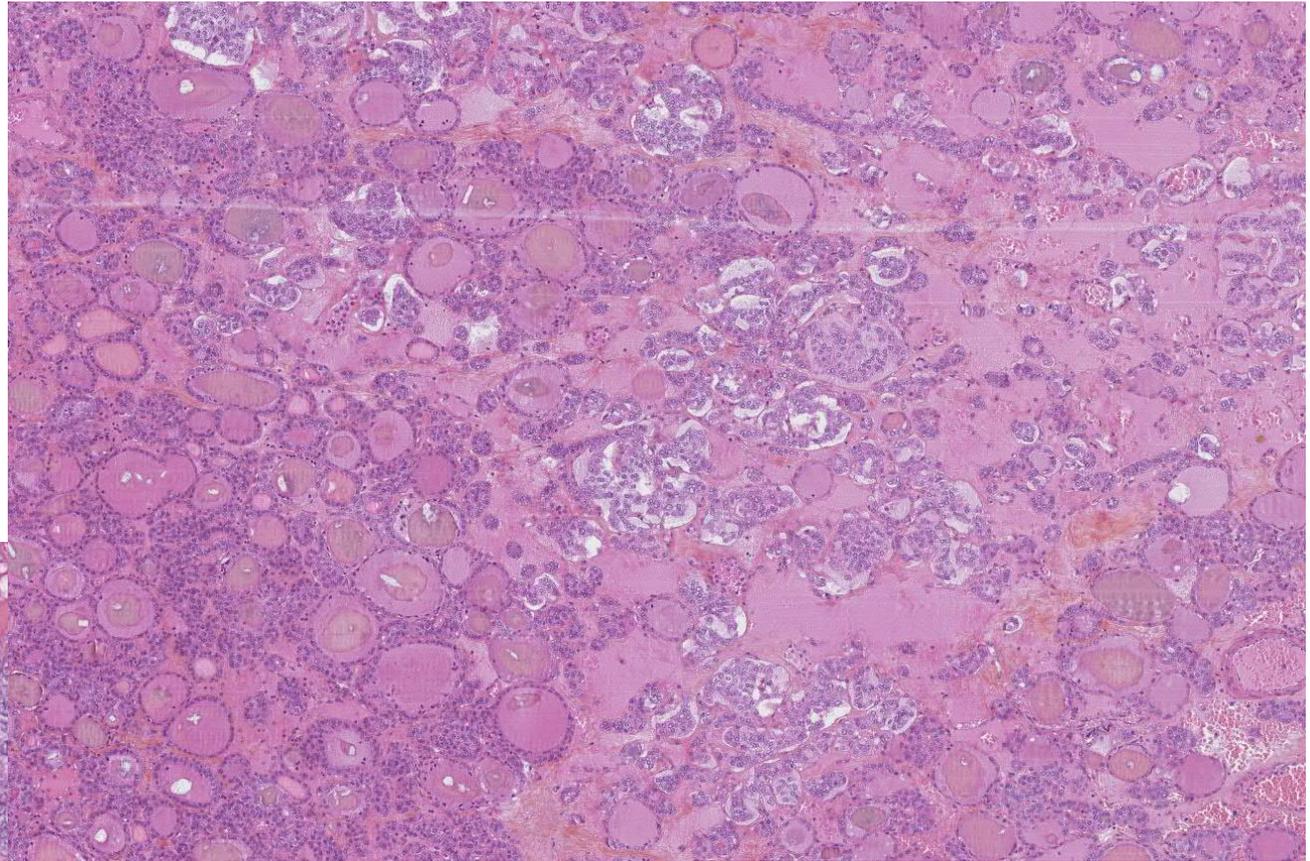
# Les atypies peuvent être qu'en périphérie

## **Signes associés (critères mineurs):**

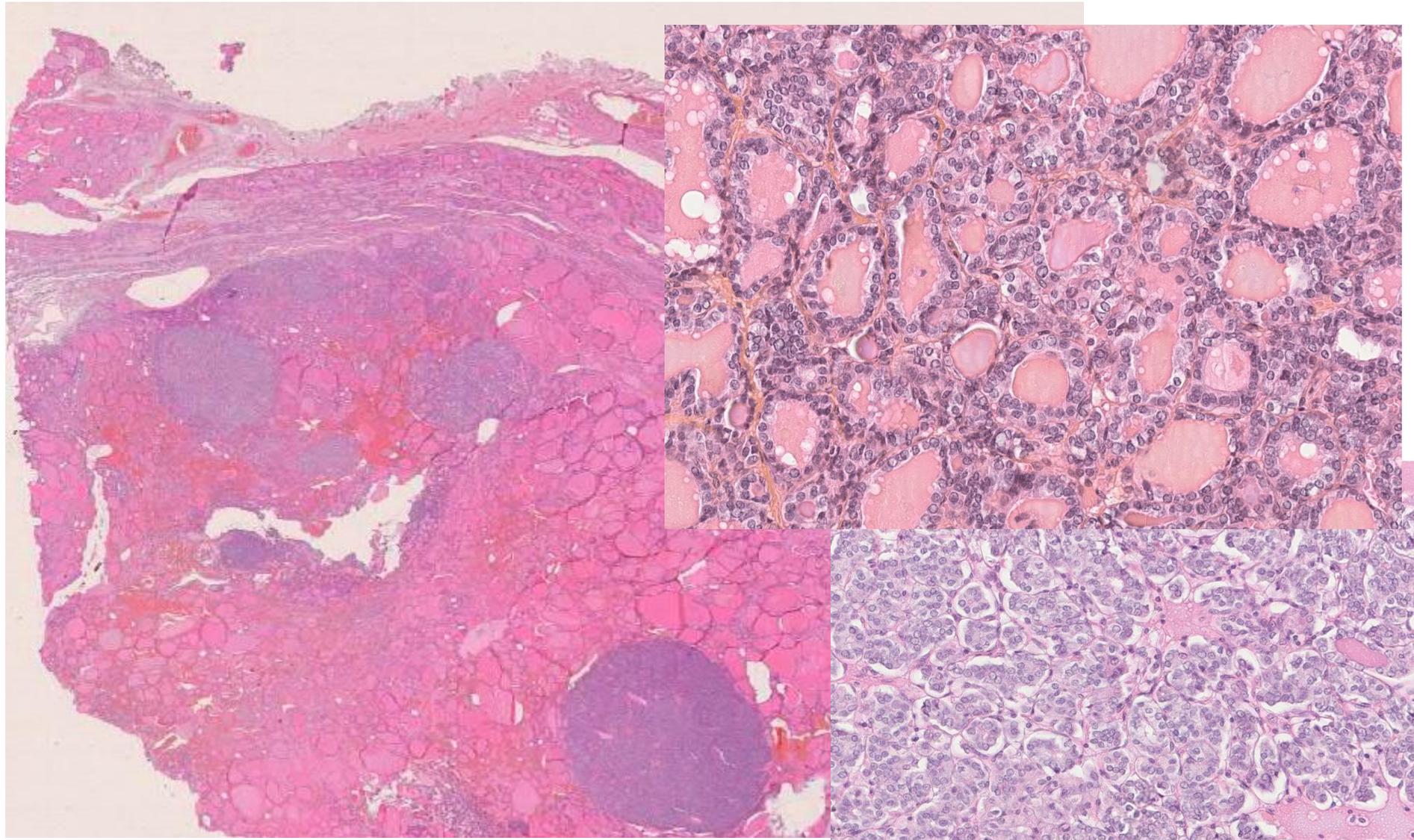
- Formes et disposition des follicules
- Fibrose
- Colloïde épaisse ou absent
- Sprinkling sign



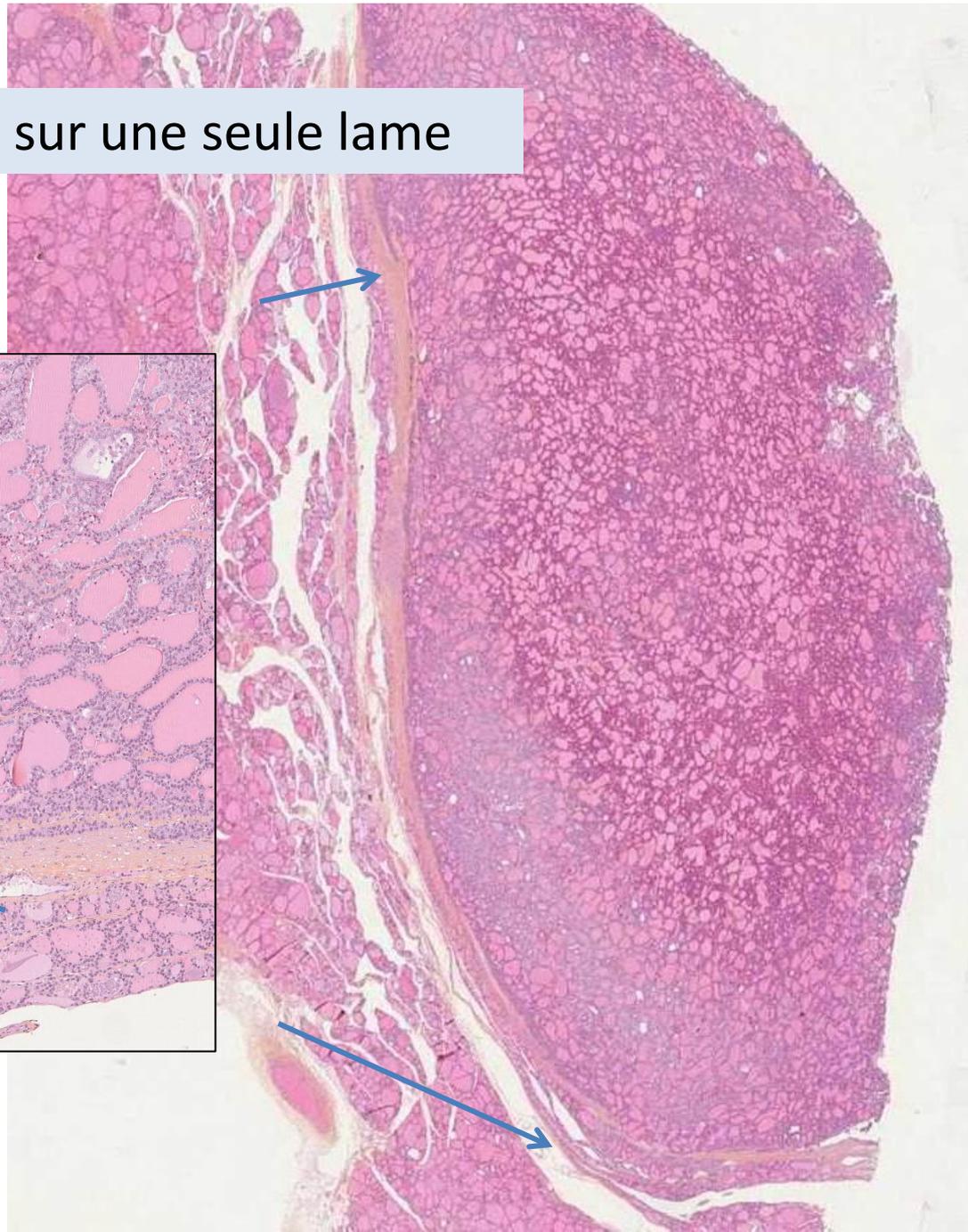
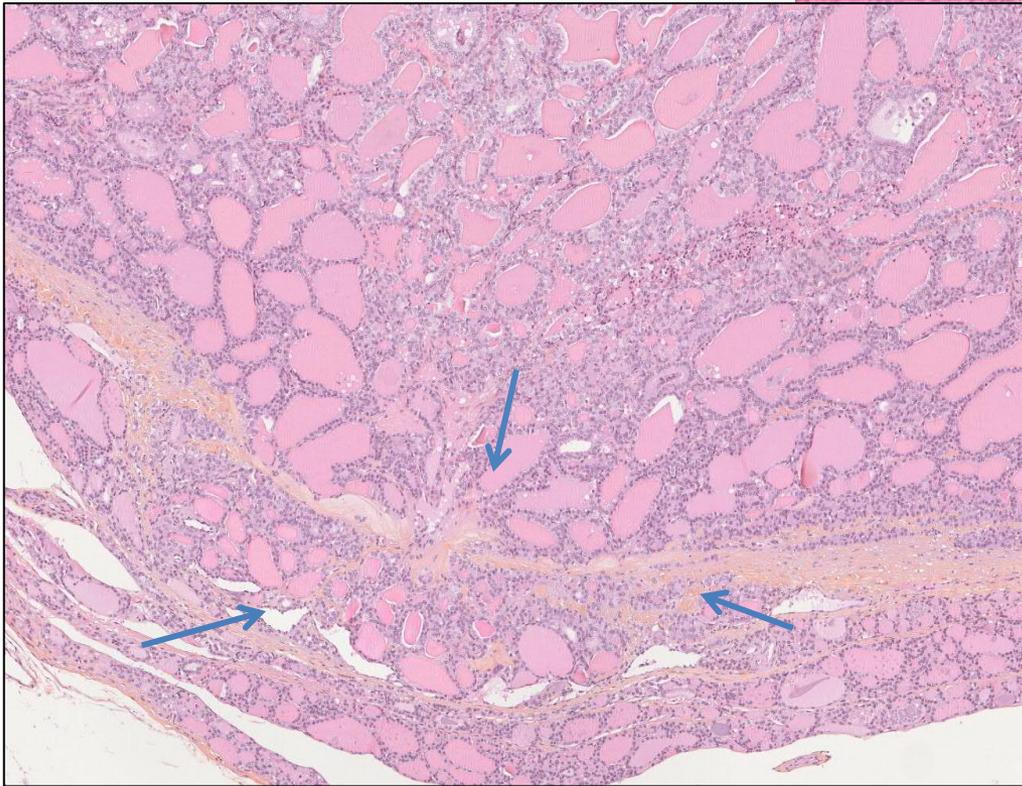
Sprinkling sign



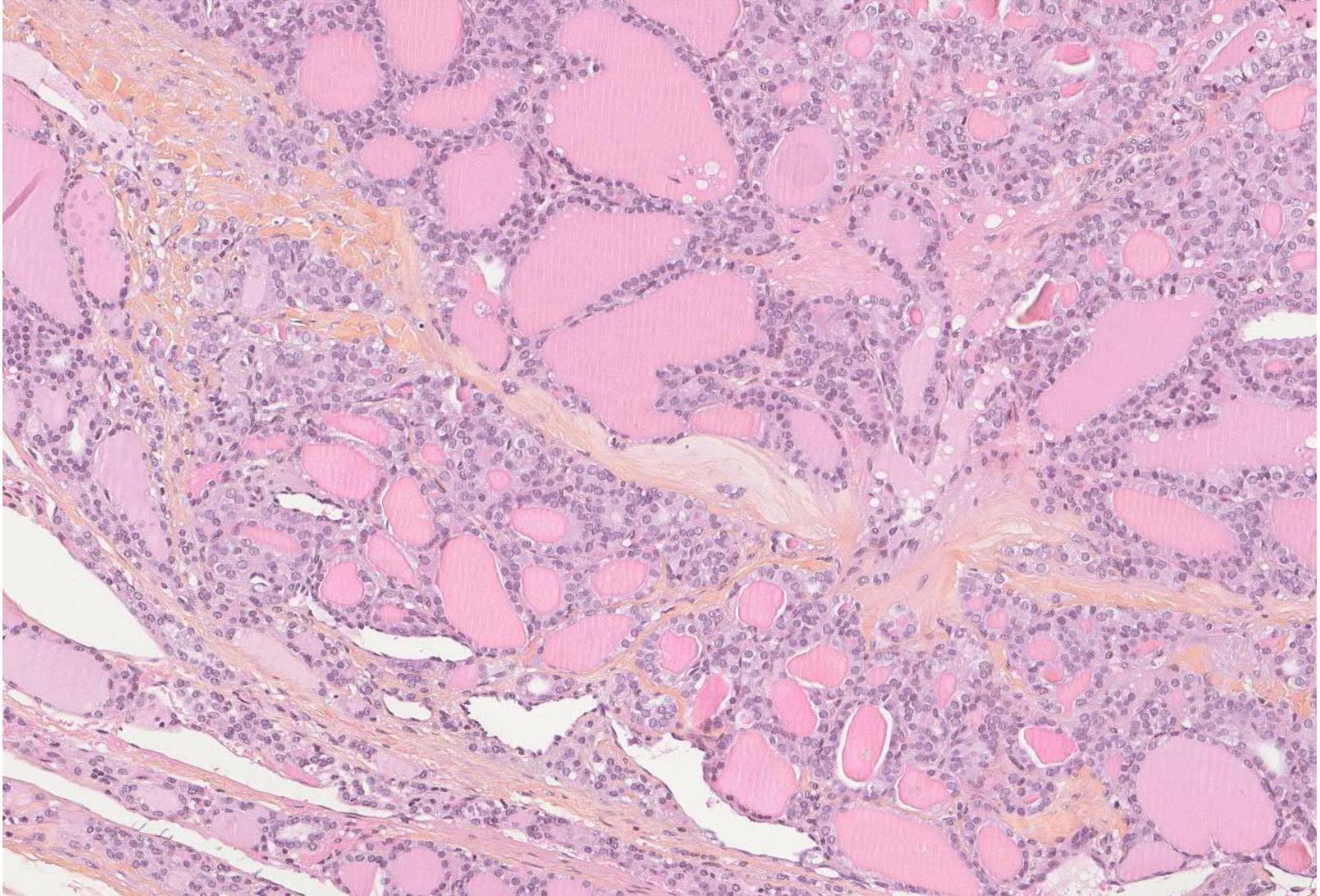
Les atypies peuvent être sous forme de foyers dans une lésion d'aspect hyperplasique ou adénomateux



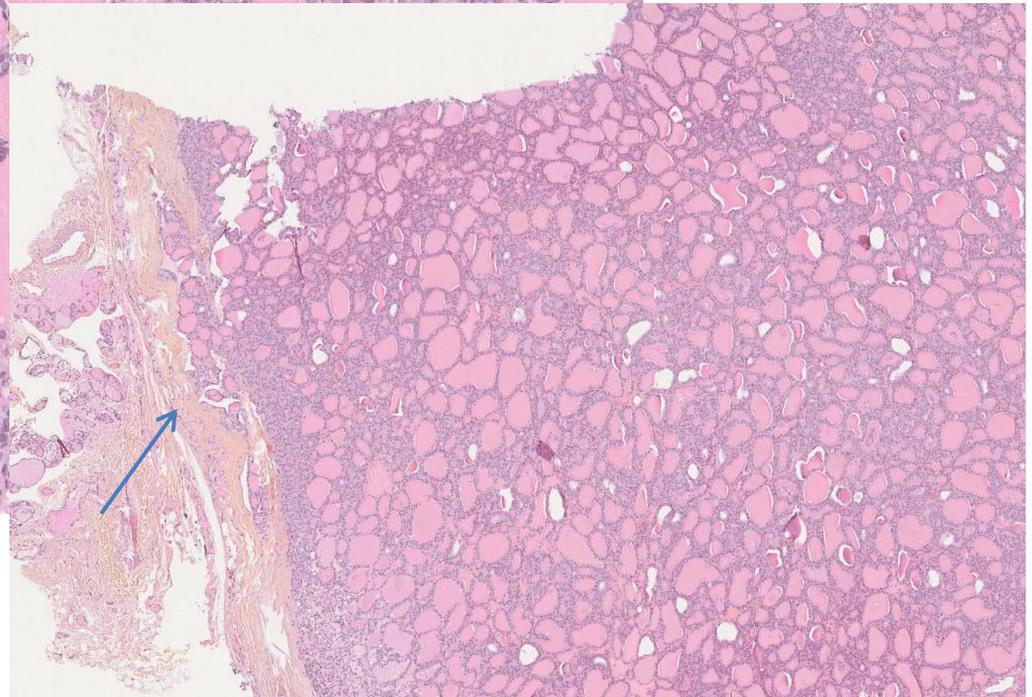
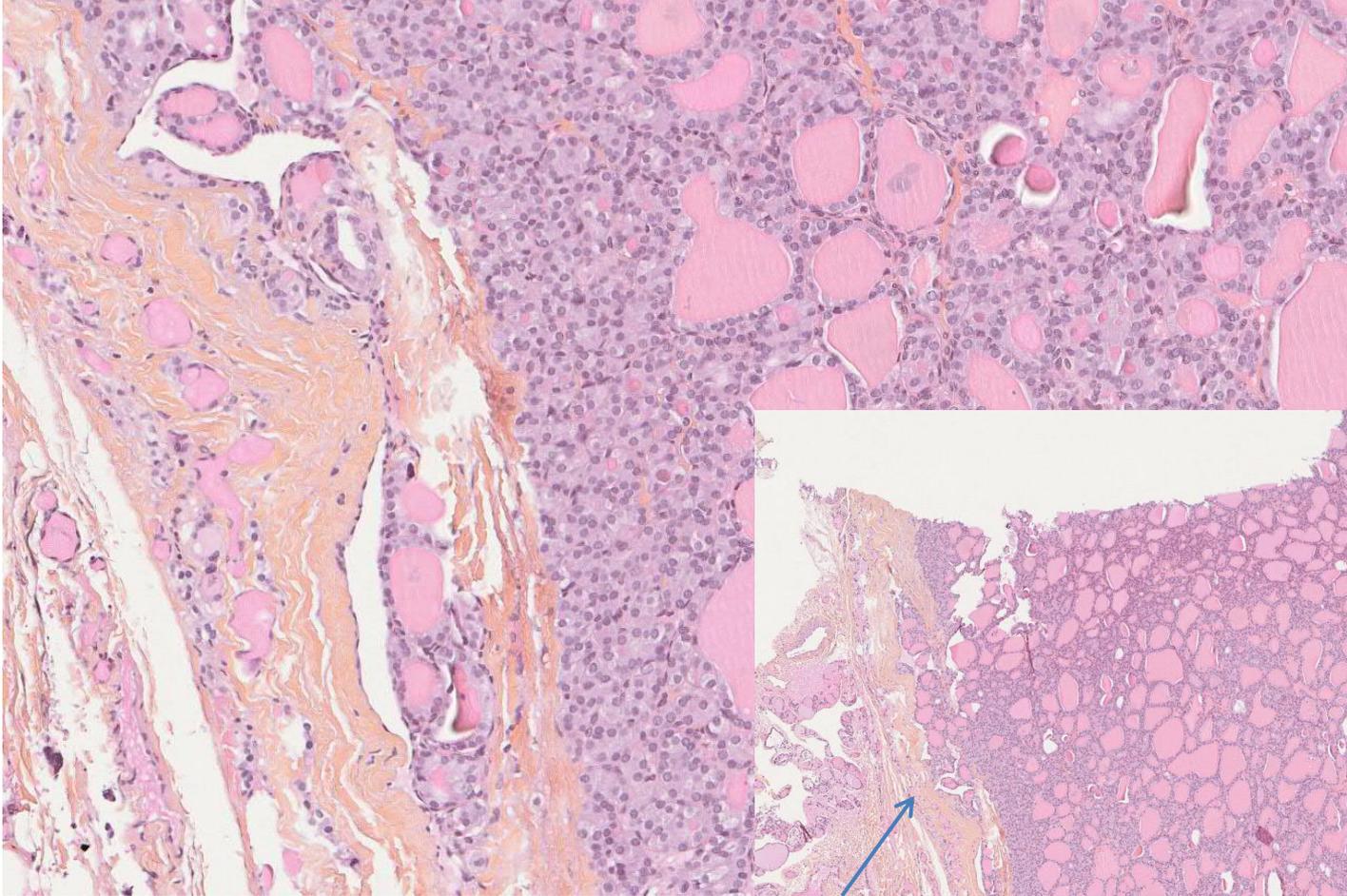
Attention l'invasion peut être sur une seule lame



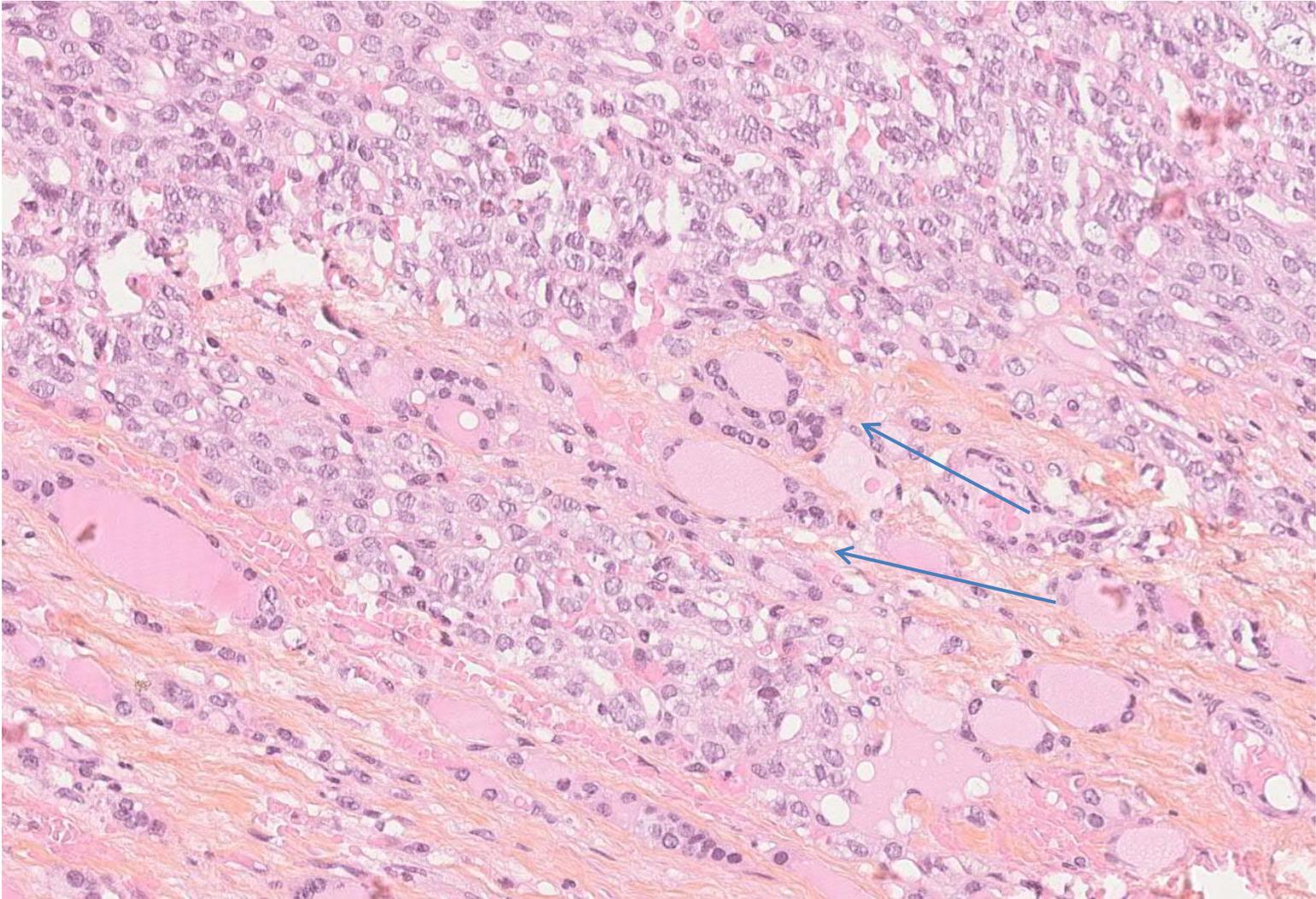
# Invasion capsulaire



# Invasion vasculaire



L'invasion est plus difficile à évaluer sur les lésions sans capsule évidente

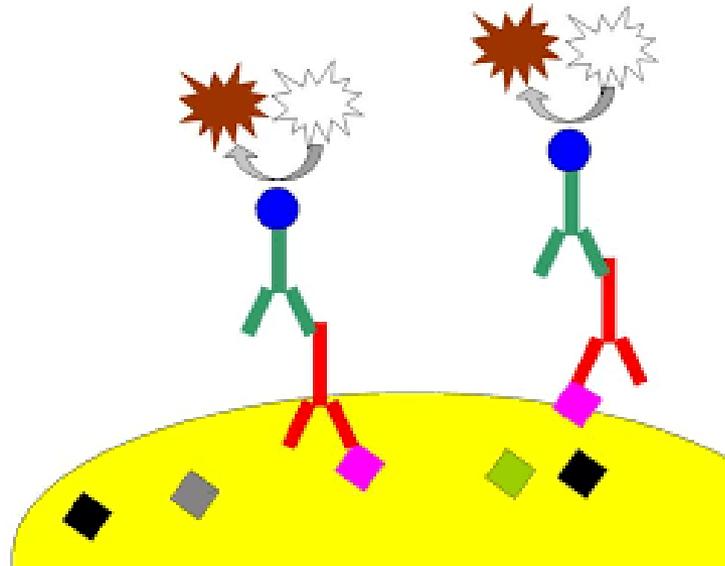


Follicules tumoraux au contact direct des follicules normaux = invasion

→ Diagnostic : **carcinome papillaire variante folliculaire**

Lésion encapsulée d'architecture folliculaire  
non invasive difficile à classer:

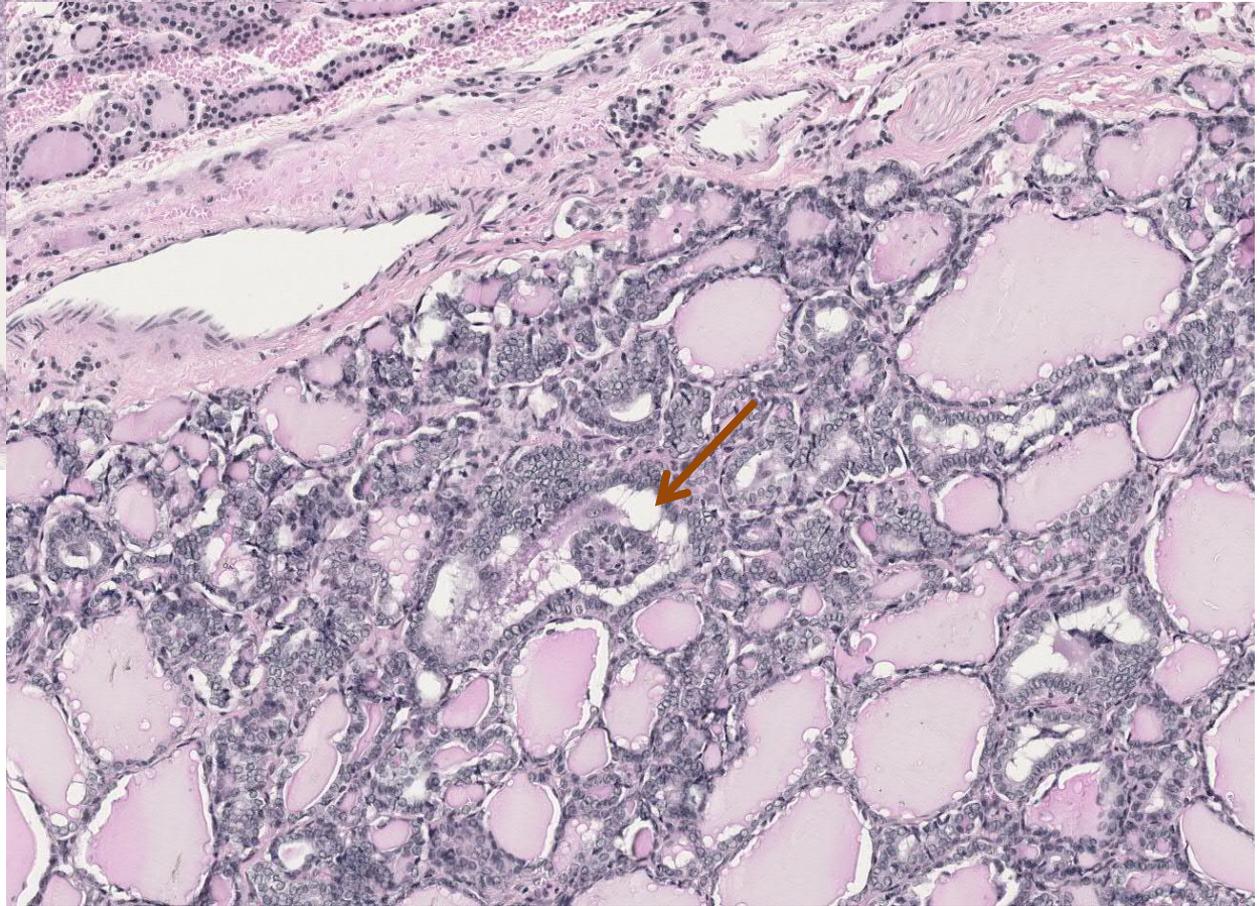
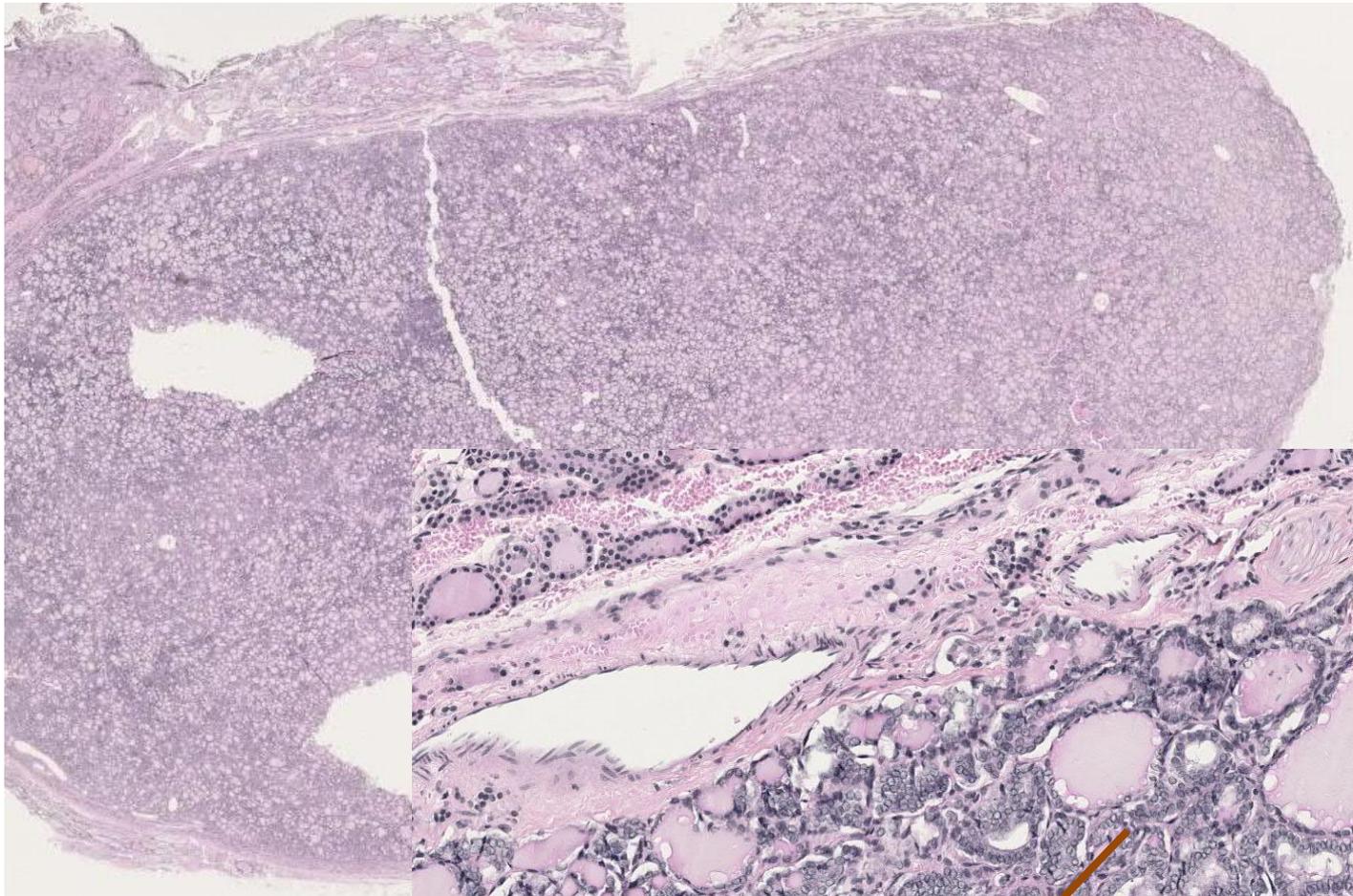
**Est-ce que l'immunohistochimie peut nous  
aider?**

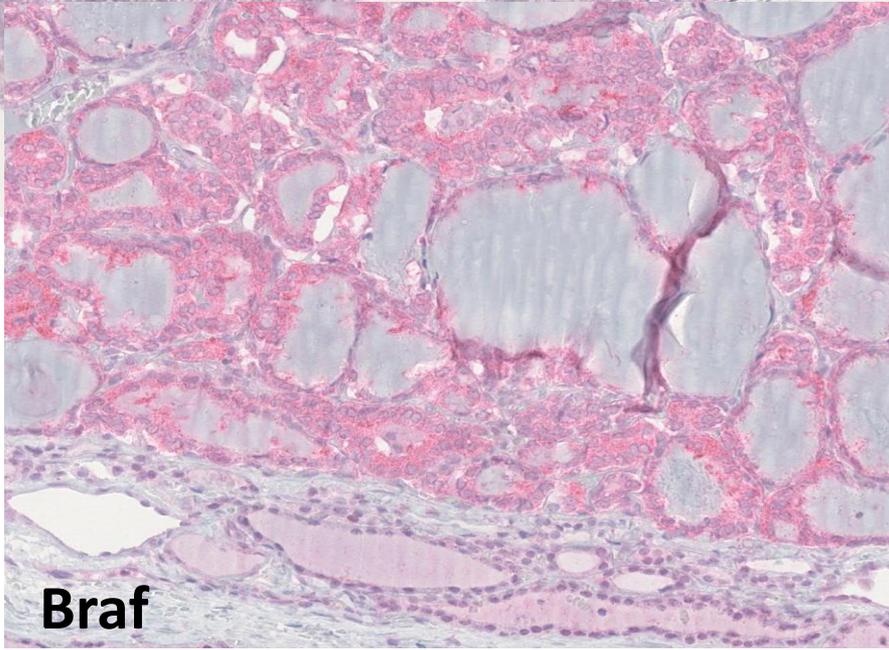
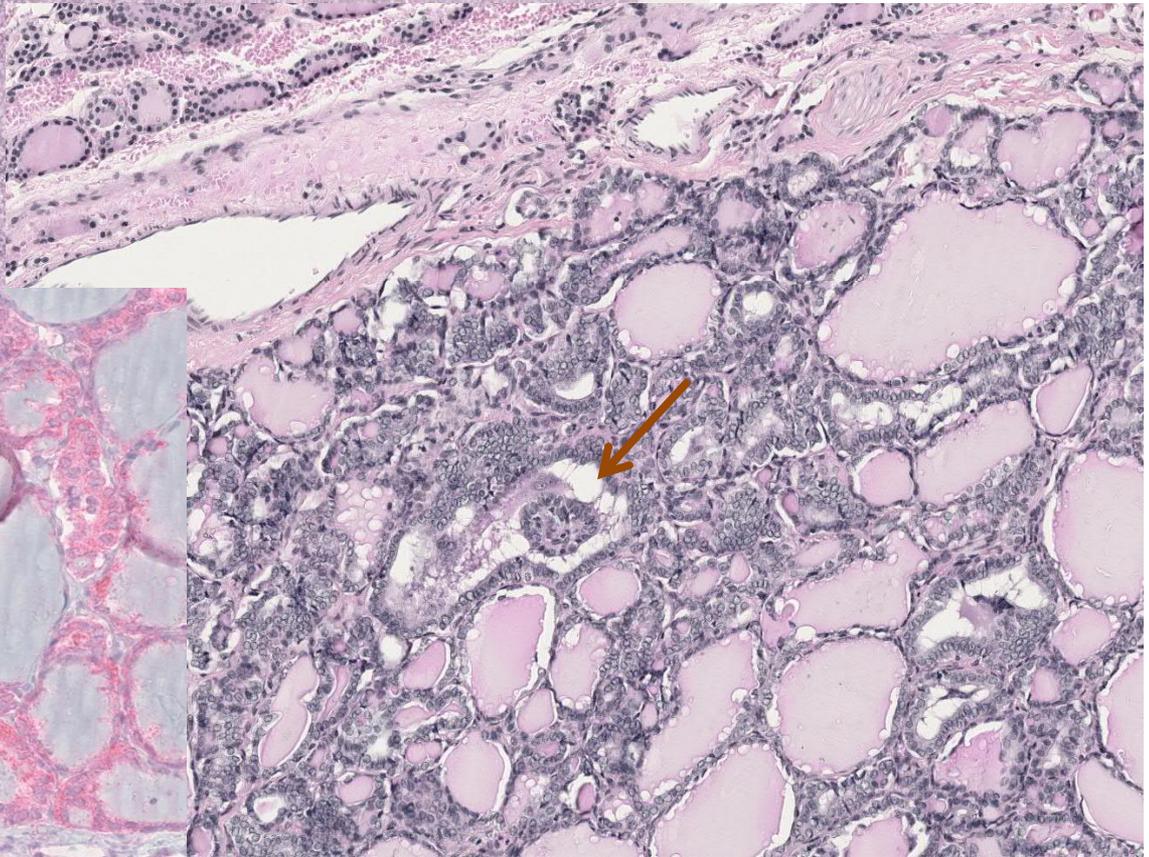
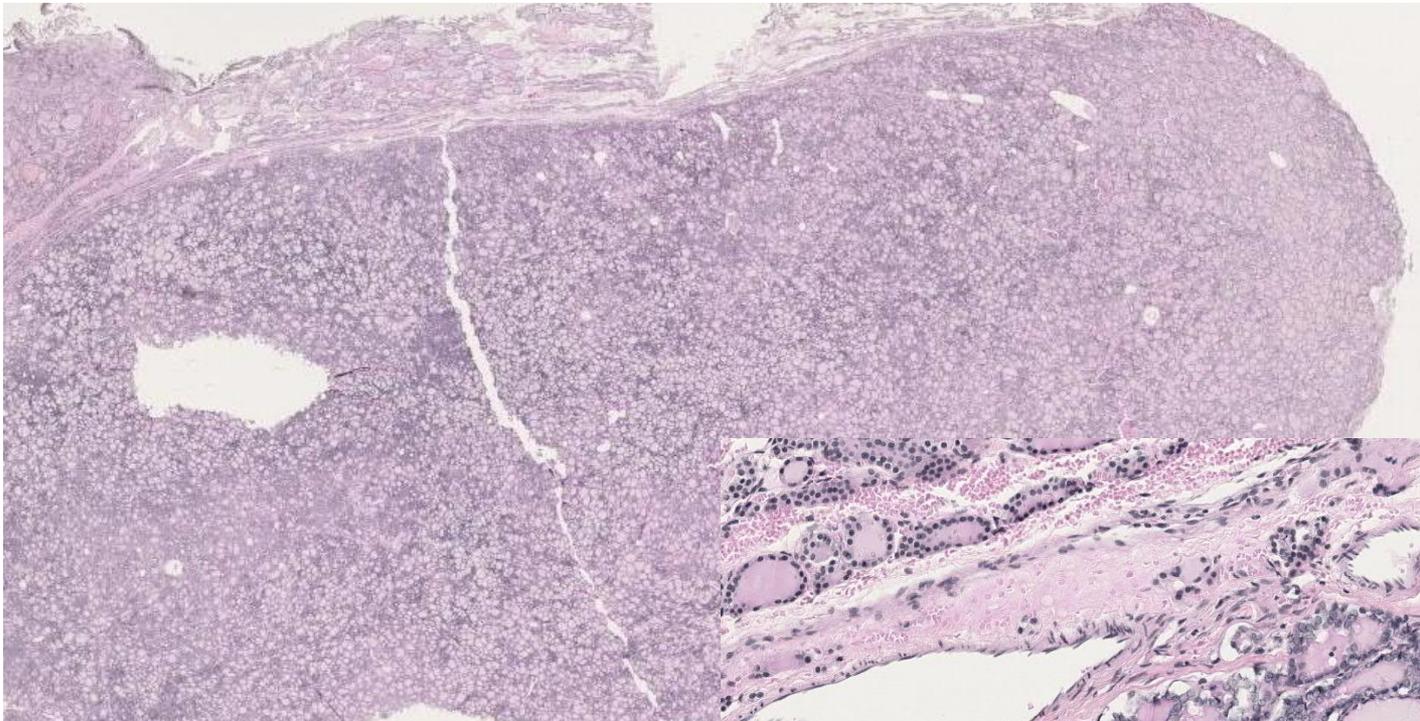


# Immunohistochimie

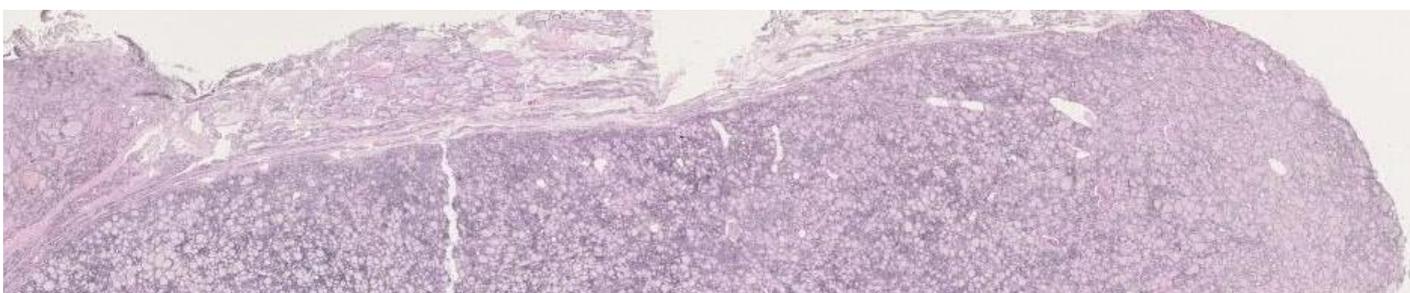
	Bénin	Lésion atypique	Malin
Tg	+	+	+
TgI/T4	+/-	+/-	-
TPO	+	+/-	-/+
HBME1	-/+	+/-	+/-
CK19	-/+	+/-	+/-
GALECTINE-3	-	+/-	+/-

**Braf** positif en immuno élimine un NIFTP



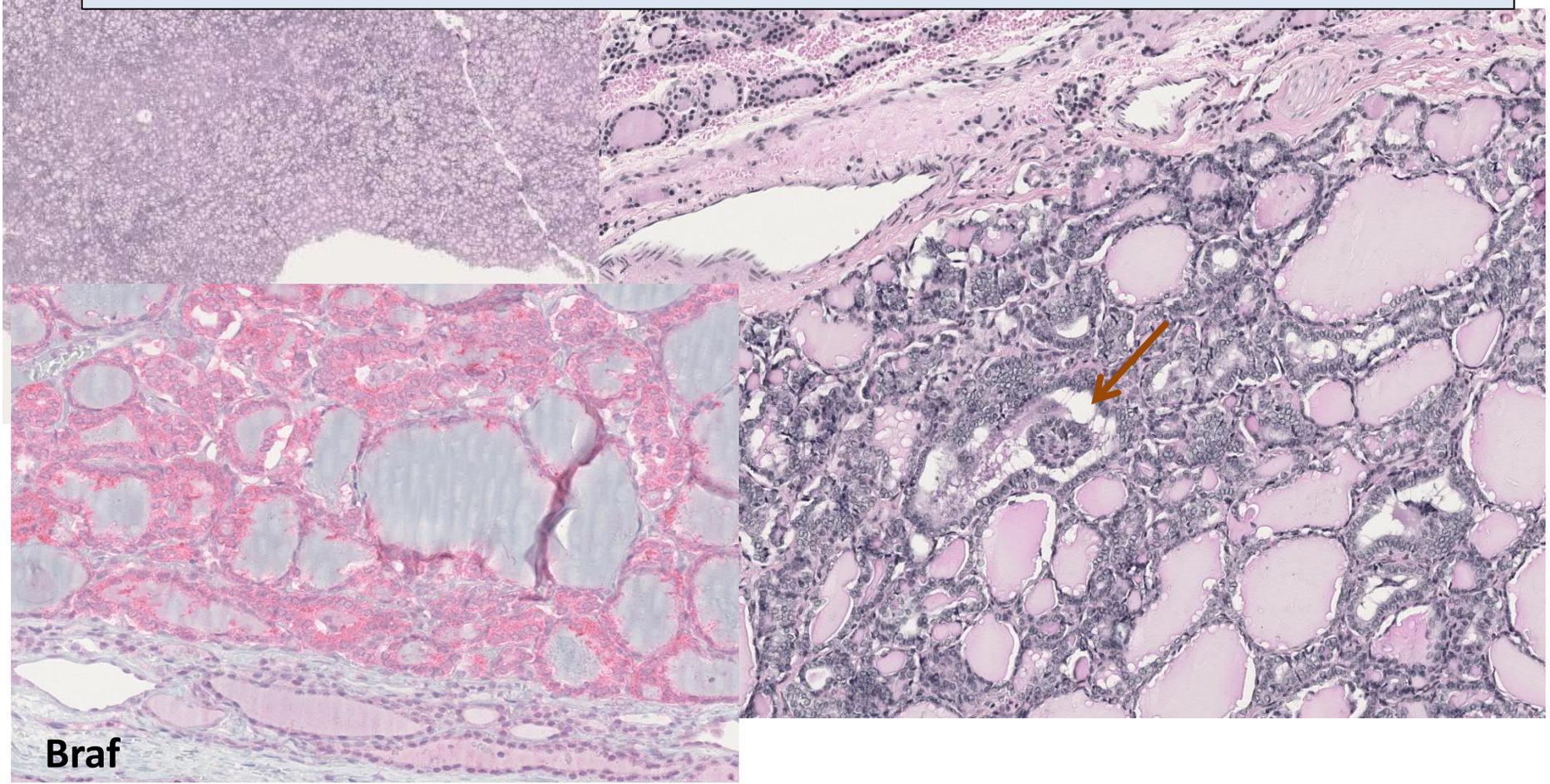


**Braf**



NIFTP est éliminé

Le diagnostic est: carcinome papillaire encapsulé à prédominance folliculaire

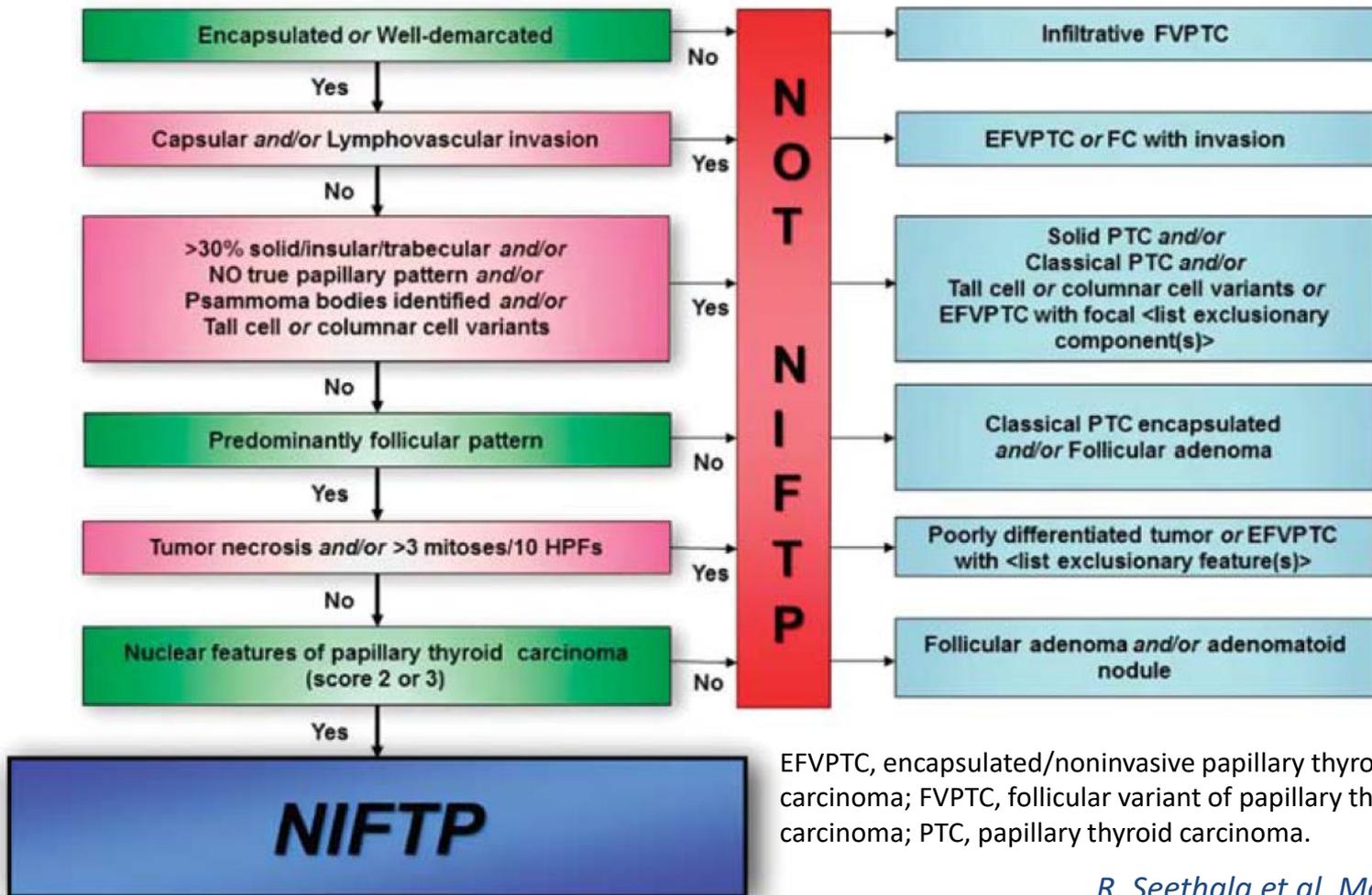


**Braf**

# NIFTP: algorithme de diagnostic

**Table 1** An algorithm for the diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclei (NIFTP)

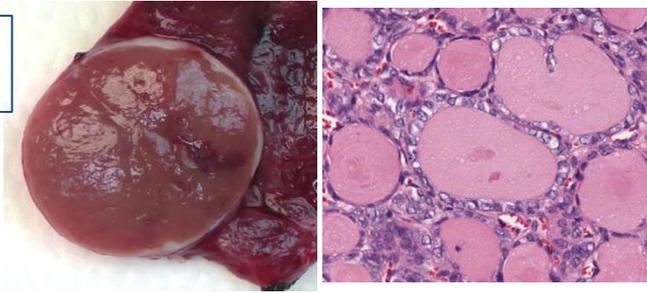
## ALGORITHM FOR DIAGNOSIS OF NIFTP



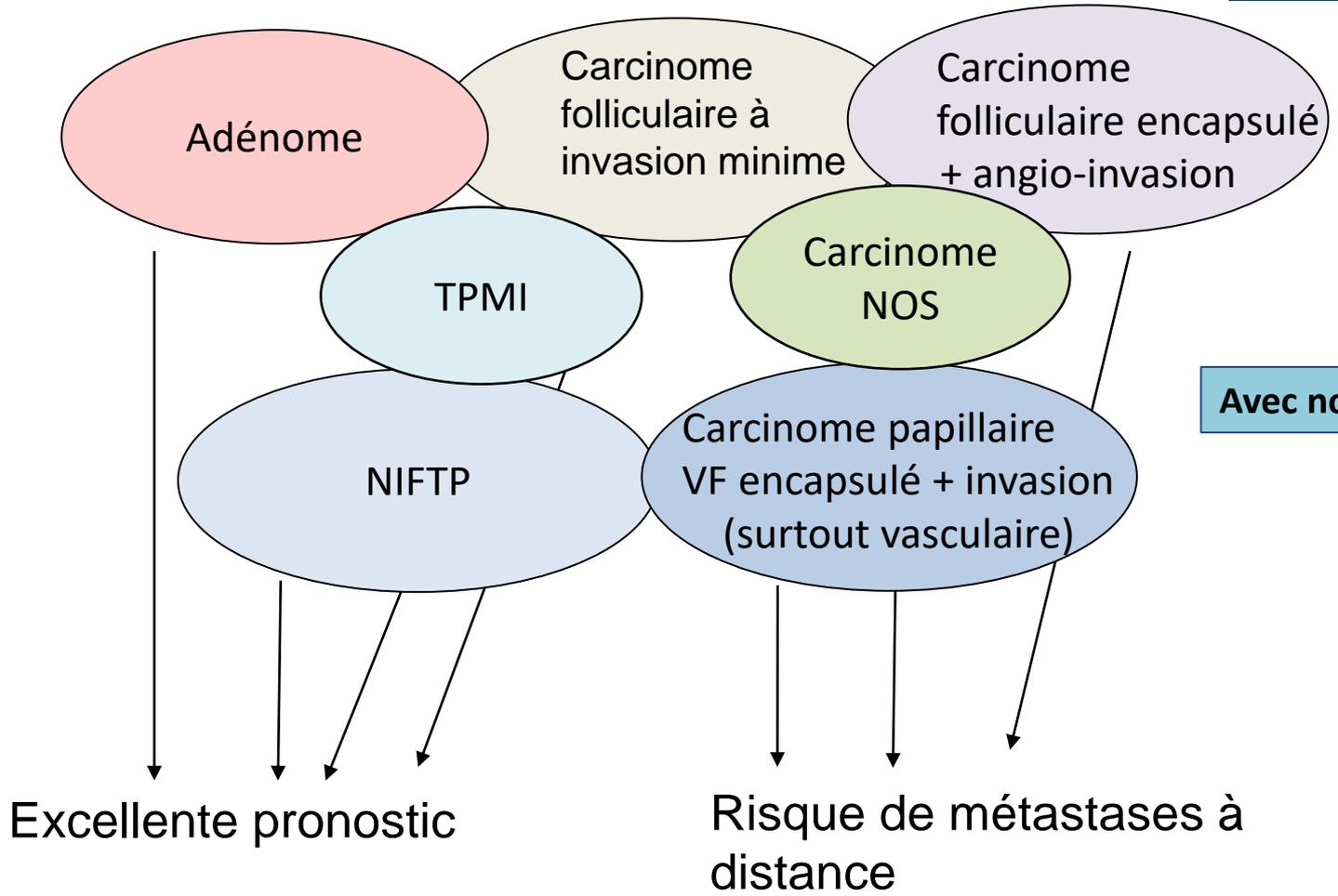
EFVPTC, encapsulated/noninvasive papillary thyroid carcinoma; FC, follicular carcinoma; FVPTC, follicular variant of papillary thyroid carcinoma; PTC, papillary thyroid carcinoma.

# Tumeur folliculaire encapsulée

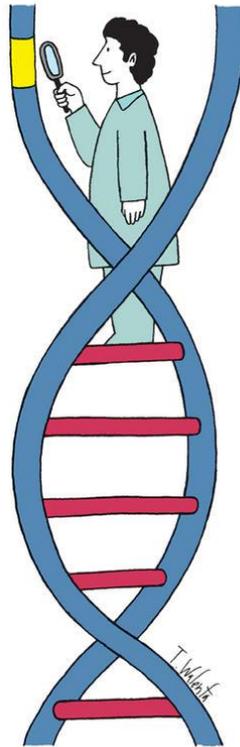
RAS



Sans noyaux CPT



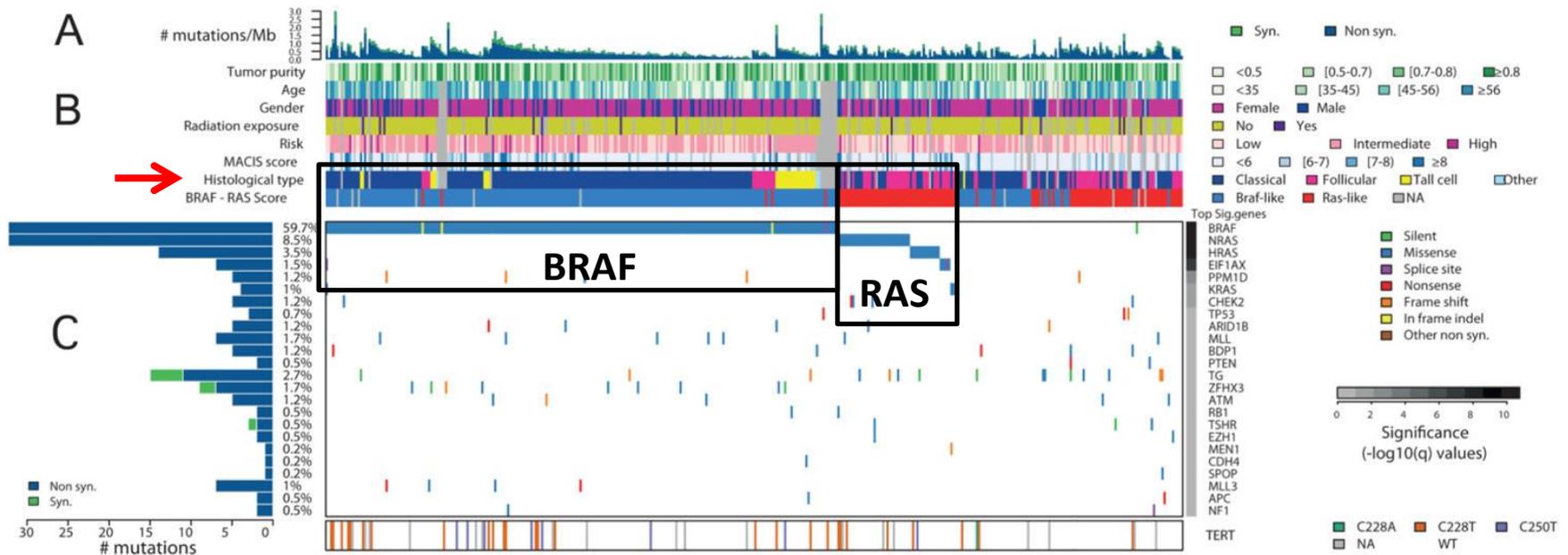
# NIFTP: profil moléculaire



# Genomic Landscape of PTC

## Point mutations

■ Classical   
 ■ Tall cell   
 ■ Follicular   
 ■ other



# NIFTP: altérations génétiques

- **80% des NIFTP présentent une altération clonale:**
  - Le plus souvent **une mutation des gènes Ras**
  - Plus rarement des **fusions comme PAX8/PPARG ou THADA**
  - Rarement la **mutation du gène EIF1AX ou Braf K601E**
  - **Jamais de mutation de Braf V600E ou de fusion RET/PTC**
- **“If information on genotyping is available, Braf V600E, RET/PTC, TERT mutations should not be seen in NIFTP and essentially rule out this diagnosis”.**

**Si doute, une étude immunohistochimique/Braf V600E peut être utile.**

# NIFTP: problèmes et limites

- **NIFTP < 1 cm**
  - *Xu, et al. 2018*: 25 micro-NIFTP : 0% méta après  $\geq 5$  an de suivie
- **NIFTP oncocytaire**
  - *Xu, et al. 2019*: 61 NIFTP oncocytaire: 0% méta après  $\geq 5$  an de suivie
- **NIFTP en pédiatrie**
  - *Wang H, et al. 2019 et Mariani RA, et al 2018*: des petites séries de NIFTP chez les enfants sans récurrence ou métastase.
- **NIFTP multifocale**
- **L'Invasion** surtout dans les lésion à capsule fine ou sans capsule

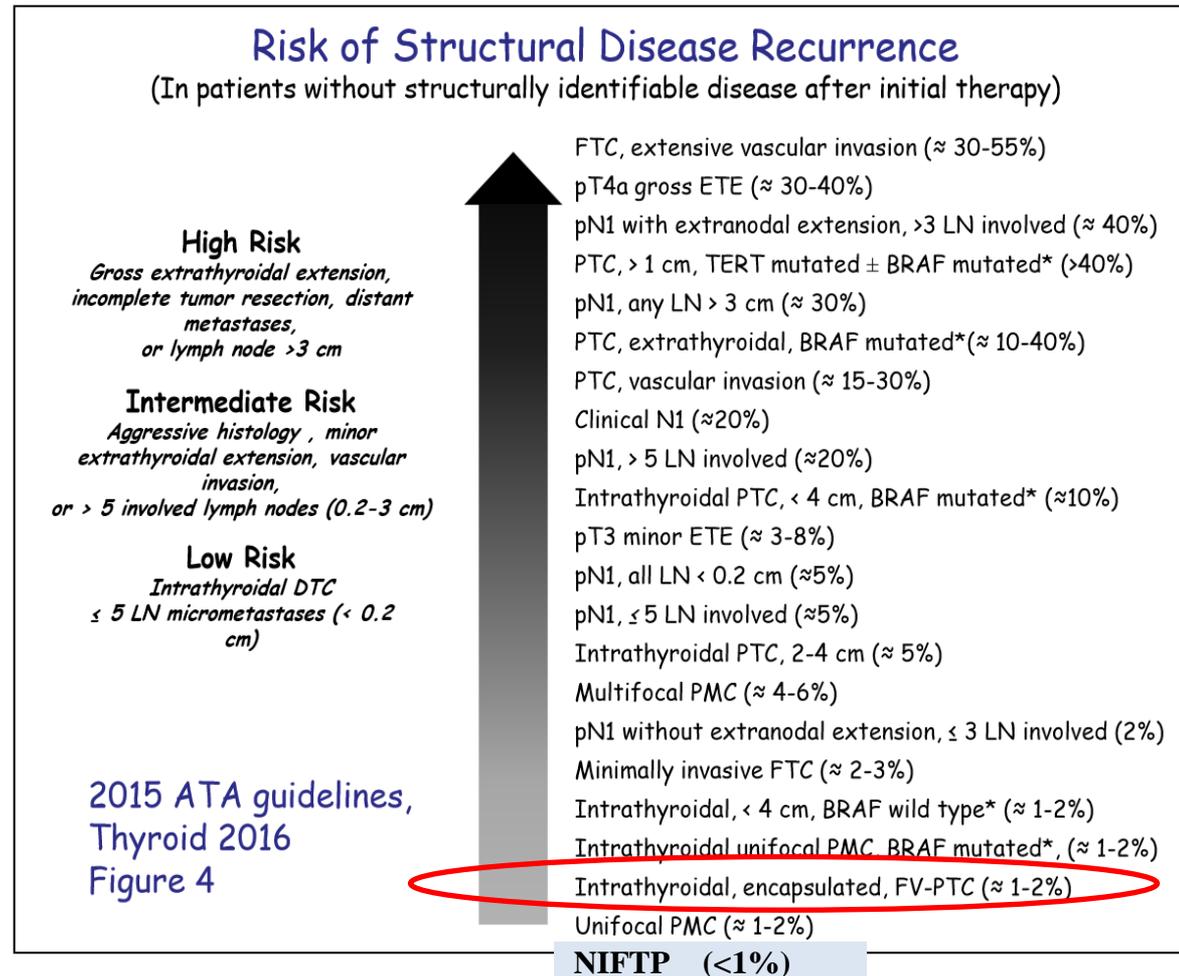


Des études supplémentaires sont nécessaires

# NIFTP: management

# NIFTP: management

- Une lobectomie seule est suffisante dans la majorité des cas si les critères d'inclusion et d'exclusion de diagnostic ont été bien respectés.
- Pas besoin de totalisation, du curage ganglionnaire ou de traitement par l'iode radioactive.



# Recommandations de l'ATA 2017

- Change in terminology is primarily semantic and should not be interpreted as a change in risk profile or adopting a non-surgical approach
- **2015 ATA guidelines: “non-invasive EFVPTC is a low risk neoplasm that can be treated by lobectomy alone”**
- **Until long term FU data are available, occasional monitoring with serum TG and neck US can be considered (not mandatory)**

*Haugen et al. Thyroid 2017*

NIFTP c'est Nifty



**Un traitement inutile sera évité chez un grand nombre de patients avec toutes les complications possibles** liées à une thyroïdectomie totale ou à un traitement par l'I131, sans oublier **l'impact économique** et surtout **l'impact psychologique du diagnostic de «cancer»**.

# Conclusion (1)

- **NIFTP n'est pas une tumeur bénigne** mais une tumeur borderline ou pré-invasive.
- **Le diagnostic de NIFTP évite le surtraitement** d'un groupe de lésions à très bas risque de récurrence, précédemment appelé comme « carcinome papillaire encapsulé sans invasion ».
- NIFTP est classé le plus souvent **en cytologie indéterminée** (AUS/III, FN/IV, ou en suspect de malignité).
- **La lobectomie est nécessaire** pour faire le diagnostic **et suffisante** pour le traitement de NIFTP.
- **L'examen extemporané est inutile** pour les lésions de cytologie indéterminée, classées en **Bethesda AUS/III et NF/IV**.
- **Pas de diagnostic de NIFTP (ou de TPMI) sur une lésion mal échantillonnée ou non examinée en totalité.**
- Afin d'avoir une groupe homogène de tumeurs indolentes, **des critères d'inclusion et d'exclusion sont à respecter.**

# Conclusion (2)

- Si ces critères sont appliqués, la récurrence et les métastases sont exceptionnelles.
- **Absence de marqueurs IHC ou de BM de l'invasion** mais certaines anomalies génétiques ou moléculaires peuvent aider à trancher (**Braf en IHC**).
- **NIFTP peut avoir une mutation** d'un des gènes Ras et rarement d'autres anomalies génétiques comme **la mutation BrafK601E** ou un réarrangement PPARg.
- **Si le profil génétique est connu**, la présence de mutation de BrafV600E, de TERT ou de fusion RET/PTC peut éliminer le diagnostic de NIFTP.
- Le risque de récurrence est très bas **mais les patients doivent être suivis**.
- **Besoin d'études** surtout prospectives pour valider l'évolution de ces lésions et de trouver de marqueurs prédictifs de pronostic.

# Références

- 1. NikiforovYE, SeethalaRR, TalliniG, 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(8):1023-1029.
- 2. WHO. WHO classification of tumors of endocrine organs. In: Lloyd RVO, R.Y. Kloppel, G. Roai, J., ed. Lyon, France: IARC Press; 2017.
- 3. Chan JK. Tumors of the Thyroid and parathyroid glands. In: Fletcher DM, ed. *Diagnostic Histopathology of Tumors.* 4th ed.: Churchill Livingstone; 2013:1177-1293.
- 4. SeethalaRR, Asa, S. L., Bullock, M. B., et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the thyroid gland 2017. 2017;
- 5. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol.* 2011;24(12):1545-1552.
- 6. Liu J, Singh B, TalliniG, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer.* 2006;107(6):1255-1264.
- 7. PasslerC, Prager G, ScheubaC, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a long-term follow-up. *Arch Surg.* 2003;138(12):1362-1366.
- 8. GanlyIW, L. Tuttle, RM. Katabi, N. Ceballos, GA. Harach, HR. Ghossein, R. Invasion rather than nuclear features correlates with outcome in encapsulated follicular tumors: further evidence for the reclassification of the encapsulated papillary thyroid carcinoma follicular variant. *Hum Pathol.* 2015;5(46):657-664.
- 9. Baloch ZW, LiVolsiVA. Encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma with bone metastases. *Mod Pathol.* 2000;13(8):861-865.
- 10. Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Mod Pathol.* 2016;29(7):698-707.
- 11. Giordano TJ, Beaudenon-HuibregtseS, Shinde R, et al. Molecular testing for oncogenic gene mutations in thyroid lesions: a case-control validation study in 413 postsurgical specimens. *Hum Pathol.* 2014;45(7):1339-1347.
- 12. Xu B, TalliniG, ScognamiglioT, Roman BR, Tuttle RM, GhosseinRA. Outcome of Large Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid.* 2017;27(4):512-517.
- 13. Rosario PW, MouraoGF, Nunes MB, Nunes MS, CalsolariMR. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *EndocrRelatCancer.* 2016;23(12):893-897.
- 14. ParenteDN, KluijfhoutWP, BongersPJ, et al. Clinical Safety of Renaming Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: Is NIFTP Truly Benign? *World J Surg.* 2018;42(2):321-326.
- 15. Cho U, Mete O, Kim MH, Bae JS, Jung CK. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Mod Pathol.* 2017;30(6):810-825.
- 16. NikiforovYE, Baloch ZW, HodakSP, et al. Change in Diagnostic Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillarylike Nuclear Features. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1125-1126.
- 17. SeethalaRR, Baloch ZW, Barletta JA, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. *Mod Pathol.* 2017.
- 18. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid.* 2017;27(4):481-483.
- BRAF/IHC: l'anticorps que nous utilisons à GR est une seringue pré-diluée de chez Roche réf :760-5095 BRAF V600E clone VE1 protocole CC1 64 min , Inc Ac 32 min + amplification kit sur Benchmark Ultra

# MERCI

