

-Société Française de Pathologie-

HISTOSEMINAIRE SFP
TUMEURS THYROÏDIENNES

Dr N. Berger, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite
Pr B. Franc, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
Dr C. de Micco, Faculté de Médecine, Marseille
Dr M. Patey, Hôpital, Robert Debré, Reims

Coordination :Brigitte Franc

Carrefour Pathologie 2004

SOMMAIRE

Introduction générale	p. 3
Cas n°1 C de Micco, Settle	p.6
Cas n°2 N. Berger, Cancer papillaire de l'enfant	p.11
Cas n°3 C de Micco, Carcinome papillaire inclus dans un adénome	p.16
Cas n°4 M Patey, Métastase ganglionnaire de cancer papillaire	p.21
Cas n° 5 N Berger, Lésion post-ponction	p.26
Cas n° 6 M Patey, Lymphome de Burkitt	p.30
Cas n° 7 C de Micco, Paragangliome thyroïdien	p.35
Cas n° 8 B Franc, Cancer médullaire thyroïdien encapsulé	p.39

INTRODUCTION GÉNÉRALE

En 1998 , 43158 chirurgies thyroïdiennes étaient recensées, en 2001, le chiffre est de 49 159 chirurgies thyroïdiennes en France selon les sources PMSI. Si leurs indications sont multiples le problème dominant reste celui du diagnostic de cancer.

Le cancer thyroïdien est un cancer rare, qui représente 1% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers. Avec 3711 nouveaux cas estimés en France en 2000 (1) dont plus de 20% mesurent moins d'un cm de grand axe, et dont 78% surviennent chez la femme, le cancer thyroïdien se situe au 19^{ème} rang des cancers par sa fréquence. Le pronostic de ce cancer est bon avec une survie globale à 10 ans de 80 à 95%. La mortalité est faible, ce cancer se situe au 22^{ème} rang des décès par cancer.

Il existe des variations de taux selon l'âge et le sexe, des tendances chronologiques selon la cohorte de naissance, la période de diagnostic. Enfin il existe une forte hétérogénéité spatiale de l'incidence des cancers thyroïdiens entre les départements français, chez les femmes et plus particulièrement pour la période récente (1993-1997) .

L'incidence du cancer thyroïdien a augmenté au cours des 2 dernières décennies. Entre 1978 et 2000 le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence est de +2,89% pour les hommes et de + 4,80% pour les femmes. Le nombre de nouveaux cas est passé pour les hommes de 381 en 1980 à 821 en 2000 et de 953 à 2890 pour les femmes. Dans le même temps la mortalité a diminué de manière régulière.

Les chiffres d'incidence tels qu'ils sont estimés ici (rapport Aout 2003, Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000, Francim, INSERM, InVS, Biostatistiques des hôpitaux de Lyon) concernent différents types histologiques dont les tendances chronologiques sont hétérogènes (1). Les cancers les plus fréquents sont les cancers différenciés 80% des cancers thyroïdiens (cancer papillaire et cancer vésiculaire) dont le type dominant est le cancer papillaire. Cancer médullaire et cancer anaplasique représentent environ 10% des cancers thyroïdiens. C'est aux dépens des cancers papillaires essentiellement que se fait l'augmentation d'incidence, les autres types histologiques étant stables ou en diminution.

Depuis l'accident de Tchernobyl la question environnementale a été posée de façon pressante. L'existence d'une augmentation de l'incidence, antérieure à l'accident plaide contre l'hypothèse d'une conséquence de l' accident de Tchernobyl.

L'augmentation d'incidence est le fait de multiples facteurs dont le poids respectif est difficile à évaluer en l'absence de données temporo-spatiales exhaustives couvrant une période de temps suffisamment longue (2). Ces multiples facteurs peuvent induire une augmentation apparente de l'incidence qui pourrait empêcher l'identification d'un facteur environnemental sous jacent à l'origine d'une véritable augmentation du risque. Il est donc important de déterminer quels sont les facteurs constitutifs de cette augmentation apparente de la pathologie diagnostiquée. Compte tenu de la prévalence des cancers latents, les modifications des pratiques constitue le facteur majeur de cette augmentation apparente (2) .

On entend par pratiques : les pratiques diagnostiques (essor de l'échographie, de la cytoponction thyroïdienne), chirurgicales (augmentation du nombre de chirurgie thyroïdiennes en général et plus particulièrement du nombre de thyroïdectomies totales et subtotaux) et anatomo-pathologiques (augmentation du nombre de prélèvements, application de la classification de l'OMS 1988 pour les tumeurs thyroïdiennes).

Depuis 1988, les critères diagnostiques de la malignité ont évolué, en particulier en ce qui concerne les formes vésiculaires des cancers papillaires qui représentent à l'heure actuelle près de 20% des carcinomes papillaires. La parution prochaine (prévue pour octobre 2004) d'une nouvelle monographie de la collection « WHO pathology and genetics » pour les tumeurs du système endocrine et l'application progressive de ses nouvelles règles induira probablement de nouveaux comportements diagnostiques dont les conséquences en matière d'incidence ne pourront pas être mesurées d'emblée. Une standardisation de notre démarche diagnostique est nécessaire. Elle animera l'esprit de cette présentation.

Cet histoséminaire consacré aux tumeurs thyroïdiennes, a été précédé au cours des « carrefour Pathologie » de ces 5 dernières années d'une série (en 1999, 2000, 2001, 2002) de symposium, minirevues, histoséminaires consacrés à la pathologie thyroïdienne qu'il s'agisse d'examen extemporané, de cytoponction ou de tumeurs thyroïdiennes.

Ce séminaire comporte 8 cas. Nous avons choisi : d'éviter une redondance avec les présentations antérieures, de faire le point sur des situations diagnostiques soit mal connues : cas exceptionnel (**lame n°1**), cancers de l'enfant (**lame n°2**) , soit plus usuelles mais nécessitant une mise au point :-du fait de la démarche et de la nouvelle terminologie proposée (**lame n°3**), -du fait de leurs diagnostics différentiels et des données de la génétique (**lame n° 7, lame n° 8**) . Nous avons également voulu insister sur des situations diagnostiques pièges qu'il s'agisse des lésions post-ponction (**lame n°5**) , ou de certaines métastases ganglionnaires de cancer papillaire (**lame n°4**). Enfin une observation illustre ce qui constitue une urgence en matière de lymphome thyroïdien (**lame n° 6**). Pour chaque cas l'expérience des intervenants

et le mode de présentation que nous avons choisi devrait nous permettre d'adopter des attitudes plus systématiques et un cheminement rédactionnel plus homogène.

REFERENCES

1 -Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estéve J, Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000, INVS, Paris 2002, ISBN 2-11-093268-6, *Actis-Paris*, 217p

2 -Leenhardt L., Grosclaude P., Chérié-Challine L. et al. Recommandations pour la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens, rapport final de la Commission "surveillance épidémiologique des cancers thyroïdiens", INVS, Paris, 2003 , ISBN : 2-11-093280, *Maulde et Renou*, Paris, 241 p.

.

Cas n°1 : Catherine de Micco

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Tuméfaction cervicale douloureuse chez un garçon de 12 ans, euthyroïdien et en bon état général. L'échographie montre un nodule thyroïdien hypo-échogène, hétérogène de 32mm accompagné d'adénopathies jugulo-carotidiennes dont certaines mesurent plus d'un cm. Une cytoponction montre des cellules atypiques de nature imprécise. Thyroïdectomie totale le 15/04/2003.

DIAGNOSTIC PROPOSE :

Tumeur épithéliale à cellules fusiformes à différenciation d'allure thymique ou SETTLE (Spindle Epithelial Tumor with Thymus Like Differentiation)

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE

Le lobe droit est occupé par une tumeur de 4,5 cm, bosselée, de consistance très ferme. En coupe, le tissu apparaît fasciculé et de coloration blanchâtre. Le lobe controlatéral est normal. La chaîne jugulocarotidienne droite, la région pré trachéale et la chaîne récurrentielle gauche comportent 9 métastases ganglionnaires massives de 1 à 1,5cm.

DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

La tumeur est découpée en territoires nodulaires par des bandes scléreuses épaisses. Il n'existe pas de capsule en périphérie et le tissu thyroïdien est tantôt refoulé, tantôt directement infiltré. La prolifération est très cellulaire, bi-phasique, composée en majorité de faisceaux entremêlés de cellules fusiformes, alternant avec des massifs épithéliaux faits de cellules cylindriques. Ces dernières sont agencées en structures tantôt tubulaires, parfois mucosécrétantes ou cribriiformes, tantôt vaguement papillaires. Le centre des massifs épithéliaux peut aussi contenir des cellules étoilées ou réticulées. Quelle que soit leur forme (allongée ou cylindrique), les cellules tumorales ont toutes le même aspect et comportent un cytoplasme peu visible et un noyau ovalaire à chromatine finement granuleuse avec un petit nucléole. Les deux types cellulaires semblent en continuité l'un avec l'autre. Les atypies sont modérées et quelques mitoses sont visibles. Les colorations par le PAS et le bleu alcian sont positives dans les zones de mucus.

Les immunodétections sont positives pour les pan-cytokératines dans les cellules épithéliales et la plupart des cellules fusiformes alors que le CK20 est négatif. La vimentine est positive

dans les cellules fusiformes et réticulées qui contiennent aussi de l'alpha-smooth actine. La PS100 est négative. Il n'y a ni thyroglobuline, ni thyroperoxydase, ni thyrocalcitonine, ni TTF1. Les marqueurs embryonnaires sont négatifs (ACE, β HCG, PALP, α foeto-protéine) ainsi que la protéine p53 et les marqueurs de différenciation thymique CD5 et CD20. Le Ki 67 indique, dans les zones les plus actives, un taux de prolifération de 15-20%.

Evolution : Le bilan d'extension post-opératoire montre la présence de métastases pulmonaires et médiastinales multiples bilatérales qui continuent à grossir après plusieurs cures de chimiothérapie selon différents protocoles.

COMMENTAIRES :

La SETTLE est une tumeur très rare initialement individualisée des tératomes et des thymomes intra thyroïdiens par Chan et Rosai en 1991 (1). C'est une tumeur du cou qui dériverait de tissu thymique ectopique ou de résidus intra thyroïdiens des poches branchiales. Certains l'ont qualifié de « thymoblastome » (2). Ce cas est le 21ème rapporté dans la littérature.

Caractéristiques cliniques :

La tumeur survient en règle chez les enfants et les adolescents, avec une moyenne d'âge de 18 ans et des extrêmes de 4 à 59 ans (18 patients avaient moins de 25 ans). La symptomatologie est le plus souvent banale : nodule thyroïdien isolé d'évolution lente. Seules deux observations dont la notre ont un tableau d'emblée plus alarmant avec des masses tumorales d'évolution rapide associées à des adénopathies manifestement tumorales (3).

Anatomie pathologique (4-10) :

Le lobe droit est le plus souvent atteint : 12 sur 18 cas précisant le siège étaient à droite, 4 à gauche, 1 bilatéral, et 1 isthmique. Macroscopiquement ce sont des tumeurs bosselées, fermes, blanchâtres et d'aspect fasciculé en coupe, généralement circonscrites, rarement encapsulées. L'aspect histologique est assez caractéristique du fait de l'association de deux contingents cellulaires, l'un fusiforme, l'autre cylindrique, tubulopapillaire, mucosécrétant ou cilié, de type respiratoire, en fait tous deux de nature épithéliale, comme en témoigne la présence de cytokératine. De plus, l'aspect nucléaire est similaire dans toutes les cellules, et des images de transition entre les deux contingents sont visibles. L'étude ultrastructurale a montré la présence de desmosomes et de nombreux tonofilaments dans les deux contingents cellulaires (5). L'immunohistochimie, en dehors de la confirmation de la nature épithéliale des cellules

tumorales, n'apporte pas d'autre argument sur leur origine puisque tous les marqueurs de différenciation thyroïdienne, neuroendocrine, embryonnaire et même thymique sont négatifs (3, 5, 7, 10). Une étude moléculaire récente a trouvé, dans un cas, deux mutations somatiques ponctuelles des codons 13 et 15 du gène *KI-ras* (9)

Diagnostic différentiel :

Parmi les tumeurs à cellules fusiformes du cou, les sarcomes musculaires et synoviaux, en règle plus profondément situés et de croissance plus rapide, seront éliminés devant la présence d'un contingent franchement épithélial, mucosécrétant ou respiratoire, ainsi que la discrétion des atypies cellulaires. De même, les carcinomes anaplasiques à cellules fusiformes de la thyroïde qui surviennent en règle après 50 ans, présentent une agressivité clinique et histologique beaucoup plus franche : croissance rapide, invasion massive, atypies cellulaires marquées, nécrose, mitoses... Les marqueurs neuroendocrines et la présence de TCT écarteront un carcinome médullaire à cellules fusiformes. Les tératomes, en règle bénins chez l'enfant et plus volontiers malins chez l'adulte, se distinguent par leur caractère multi-tissulaire et en particulier la présence de contingents mésenchymateux et/ou nerveux. Enfin, le CASTLE (« carcinoma showing thymus like differentiation »), autre tumeur à différenciation thymique, survient chez des sujets âgés et ressemblent davantage aux carcinomes thymiques avec leurs massifs épithéliaux infiltrés de lymphocytes matures (1).

Traitement - évolution :

Jusqu'à la description des deux derniers cas (dont le nôtre), la SETTLE a été considérée comme une tumeur maligne plutôt indolente traitée par chirurgie unilatérale dans 12 cas, bilatérale dans 7 cas. Un traitement complémentaire par chimio- et/ou radiothérapie a été associé dans 7 cas. L'évolution est connue dans 19 cas avec un recul de 10 mois à 25 ans. Des métastases à distance se sont développées chez 7 patients entraînant la mort chez 4 d'entre eux. A court terme l'évolution est plutôt favorable : des 17 patients suivis moins de cinq ans, 4 ont développé des métastases (3 au niveau des poumons dont deux associées à une atteinte ganglionnaire, et 1 au niveau du foie). Au-delà de 5 ans le pronostic est plus sombre puisque des métastases pulmonaires, rénales et hépatiques se sont développées après 8, 22 et 25 ans et que 3 patients seulement restent indemnes après respectivement 8, 10 et 12 ans d'évolution.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR:

La tumeur épithéliale à cellules fusiformes à différenciation d'allure thymique ou SETTLE est une entité très rare de l'enfant et l'adolescent qui dériverait de tissus branchiaux. Elle est faite de cellules épithéliales présentant deux aspects, l'un, majoritaire, fusiforme et fasciculé, pseudo sarcomateux, l'autre glandulaire tubulopapillaire, mucosécrétant ou cilié. C'est une tumeur maligne d'évolution lente, capable de métastaser jusqu'à 25 ans plus tard. Le petit nombre de cas existant jusqu'ici n'a pas permis de déterminer de critères diagnostiques prédictifs d'évolution défavorable ni le traitement le plus efficace dans la prévention de cette évolution.

RÉFÉRENCES

1. Chan JK, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol* 1991; 22 : 349-67.
2. Hofman P, Mainguene C, Michiels JF, Pages A, Thyss A. Thyroid spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (the "SETTLE" tumor). An immunohistochemical and electron microscopic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995 ; 252 : 316-20.
3. Raffel A, Cupisti K, Rees M, Janig U, Bernbeck B, Jazbec J, et al. Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid gland with widespread metastases in a 13-year-old girl. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003 ; 15 : 490-5.
4. Chetty R, Goetsch S, Nayler S, Cooper K. Spindle epithelial tumour with thymus-like element (SETTLE): the predominantly monophasic variant. *Histopathology* 1998 ; 33 : 71-74.
5. Kirby PA, Ellison WA, Thomas PA. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid with prominent mitotic activity and focal necrosis. *Amer J Surg Pathol* 1999 ; 23 : 712-716.
6. Cheuk W, Jacobson AA, Chan JKC. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): A distinctive malignant thyroid neoplasm with significant metastatic potential. *Modern Pathology* 2000 ; 13 : 1150-1155.

7. Iwasa K, Imai MA, Noguchi M, Tanaka S, Sasaki T, Katsuda S, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid. *Head Neck* 2002 ; 24 : 888-93.
8. Kloboves-Prevodnik V, Jazbec J, Us-Krasovec M, Lamovec J. Thyroid spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): Is cytopathological diagnosis possible? *Diagnostic Cytopathology* 2002 ; 26 : 314-319.
9. Xu B, Hirokawa M, Yoshimoto K, Miki H, Takahashi M, Kuma S, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation of the thyroid: a case report with pathological and molecular genetics study. *Hum Pathol* 2003 ; 34 :190-3.
10. Su LD, Beals T, Bernacki EG, Giordano TJ. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: A case report with cytologic, histologic, immunohistologic, and ultrastructural findings. *Modern Pathol* 1997 ; 10 : 510-514.

Cas n°2 : Nicole Berger

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Découverte chez une fillette de 11 ans d'un nodule thyroïdien droit, avec multiples adénopathies cervicales. Pas d'antécédents de radiothérapie ni de pathologie thyroïdienne familiale.

Au scanner thoracique : plusieurs nodules dans les deux champs pulmonaires. Thyroïdectomie totale le 27/02/1997 avec curage ganglionnaire cervical et médiastinal.

DIAGNOSTIC PROPOSE :

Carcinome papillaire, variante trabéculaire/solide (CPTS), extra-thyroïdien, avec envahissement ganglionnaire multiple.

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE

Nodule tumoral de 6 cm ferme très mal limité, presque toto lobaire droit, débordant sur l'isthme et le lobe gauche, manifestement extra thyroïdien, se confondant à la périphérie avec de volumineux ganglions situés à la partie inférieure et latérale.

DESCRIPTION MICROSCOPIQUE

A côté de zones d'architecture papillaire classique, on constate la présence de zones solides faites de nids, de travées épaisses et de massifs pleins ou creusés de gouttelettes colloïdes. Ces massifs et ces travées sont cernés d'un fin réseau conjonctif ou sont morcelés par des bandes fibro-hyalines épaisses. Les cellules constituant ces zones compactes sont identiques à celles revêtant les zones d'architecture papillaire : elles sont centrées par des noyaux augmentés de taille et comportent des caractéristiques très nettes de tumeur papillaire : aspect en verre dépoli, incisures, pseudo inclusions. Les mitoses sont rares.

Cette tumeur est massivement invasive dans le parenchyme thyroïdien. Elle dépasse la capsule thyroïdienne et colonise le muscle strié ainsi qu'une parathyroïde.

Il existe un envahissement ganglionnaire massif bilatéral (17/43).

Le stade anatomique (pTNM 2002) est pT3 N1b (anciennement pT4 du TNM 1997)

TRAITEMENT - EVOLUTION :

La Thyroglobuline post opératoire est toujours très élevée (200 µg/ml). Un curage médiastinal complémentaire par sternotomie est réalisé en mai 1997 avec ablation de nombreuses adénopathies bilatérales de la région hilare. Administration post opératoire de 50 m Ci d'Iode 131 et institution d'un traitement par Lévothyrox (125 µg). Par la suite, administration successive d'Iode 131 (450 m Ci au total).

En 2001 : la Thyroglobuline est indétectable. Au scanner pulmonaire, les nodules pulmonaires sont inchangés mais l'épreuve fonctionnelle respiratoire est normale. Actuellement les lésions sont stabilisées sous Lévothyrox seul.

COMMENTAIRES

La variante solide ou trabéculaire/solide du carcinome papillaire est, avec le carcinome papillaire sclérosant diffus (CPSD), l'une des 2 variantes juvéniles du cancer papillaire, moins connue que cette autre forme. Elle a été individualisée sous ce nom chez les enfants exposés aux radiations de Chernobyl où sa fréquence atteignait 34%. Dans la population générale non irradiée, cette variante est estimée à 3 % de l'ensemble des cancers papillaires mais 11 à 15 % des cancers du sujet jeune. Le CPTS atteint en effet préférentiellement les enfants, adolescents et adulte jeunes, avec une nette prédominance féminine (sexe /ratio 3 : 1). Elle se rencontre moins fréquemment chez le sujet plus âgé. À l'inverse du CPSD, une irradiation thérapeutique est rarement retrouvée.

Macroscopie et extension :

Le CPTS se caractérise par un envahissement multifocal de l'un ou des deux lobes, une extension extra thyroïdienne fréquente et un envahissement ganglionnaire massif dans plus de la moitié des cas. Il existe des métastases pulmonaires dans 10 % des cas, le plus souvent découvertes au moment du diagnostic de la tumeur primitive. Ces métastases pulmonaires sont plus fréquentes dans le CPTS que dans les autres formes tumorales, en particulier le CPSD. Pas de métastases osseuses décrites.

Microscopiquement

Les critères de reconnaissance de cette forme tumorale associent :

- une architecture solide devant représenter 50 à 70 % de la lésion sous forme de nids et de massifs pleins ou polyadénoïdes, entourés d'une fine lame conjonctive ou morcelés par de larges bandes sclérohyalines,

- une conservation des critères nucléaires de cancer papillaire dans ces zones solides,
- l'absence de nécrose.

Cette variante n'est jamais pure et il existe toujours des zones de cancer papillaire de type classique.

L'immunohistochimie, si elle est pratiquée, montre qu'il s'agit bien d'une tumeur de souche vésiculaire : immunoréactivité cytoplasmique pour la Thyroglobuline et nucléaire pour le TTF1. Il existe aussi une forte immunoréactivité avec l'HBME1 et la Galectine3.

Diagnostic différentiel :

Il s'établit avec d'autres lésions tumorales d'architecture solide, la plus importante étant le carcinome peu différencié de type insulaire. Dans cette forme tumorale les zones solides sont formées de cellules plus petites et plus basophiles, à noyaux petits et monomorphes, dépourvus de caractéristiques de tumeur papillaire. Ils sont en revanche le siège de mitoses nombreuses. Il existe par ailleurs des plages de nécrose ponctuelle au centre des massifs ou de nécrose plus étendue.

Plus rarement, le CPTS peut poser des problèmes avec une tumeur trabéculaire hyalinisante qui comporte des atypies nucléaires évocatrices de cancer papillaire parfois très prononcées, en particulier des incisures et des pseudo inclusions. L'aspect particulier du stroma, l'absence de signes invasifs majeurs sont des éléments distinctifs.

Plus rarement, le CPTS peut être confondu avec un carcinome médullaire dépourvu de substance amyloïde. Ici, les critères nucléaires du CP sont des éléments prépondérants pour le diagnostic. En cas de doute, l'immunohistochimie est évidente : TG et TTF1 négatif et Calcitonine et ACE positive.

Une éventuelle métastase intra thyroïdienne pourrait aussi être évoquée mais là encore les aspects nucléaires et l'immunohistochimie sont sans équivoque.

L'évolution du CPTS est caractérisée par un risque plus élevé de récurrences locales essentiellement ganglionnaires. En revanche, malgré les métastases pulmonaires, l'évolution à long terme (risque vital) est peu modifiée défavorablement.

Les études de **biologie moléculaire** réalisées sur les tumeurs des enfants soumis aux radiations après l'accident nucléaire de Chernobyl ont montré une haute prévalence de réarrangement du gène *RET/PTC* de type *RET/PTC3* alors que les formes classiques de carcinome papillaire étaient associées plutôt à *RET/PTC1*. Il ne semble pas que cette prévalence élevée soit retrouvée dans des tumeurs de novo.

Le cancer différencié de l'enfant et de l'adolescent, rare avant 10 ans, présente une incidence maximale autour de 15 ans. Il existe deux formes de présentation clinique :

- une forme nodulaire isolée, sans adénopathies, plus fréquente chez l'adolescent
- une forme avec adénopathies détectées en pré opératoire : dans ce groupe se retrouvent soit des CPSD soit des CPTS ou encore des formes multifocales sans particularités.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR :

- 1) le carcinome papillaire trabéculaire/ solide (ou de forme solide), est une variante juvénile du cancer papillaire différencié, plus fréquent chez le sujet féminin.**
- 2) il se caractérise par sa tendance multifocale, sa diffusion ganglionnaire et la survenue de métastases pulmonaires (10% des cas).**
- 3) son pronostic immédiat est plus sévère que celui du carcinome papillaire de type classique, en raison de la fréquence des récidives ganglionnaires cervicales précoces. En revanche, son pronostic à long terme (risque vital) est peu aggravé, malgré la persistance, dans certains cas, de métastases pulmonaires.**
- 3) le diagnostic différentiel majeur se fait avec le carcinome peu différencié de type insulaire dont le pronostic à long terme est grave : les éléments diagnostiques se font sur la persistance de critères nucléaires de CP dans les zones solides et l'absence de nécrose.**

REFERENCES

1. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathological study of 241 cases treated at the University of Florence. *Cancer* 1985 ; 55 : 805-828.
2. Causeret S, Lifante JC, Borson-Chazot F, Vargus F, Berger N, Peix JL : cancers différenciés de la thyroïde chez l'enfant et l'adolescent : stratégie thérapeutique adaptée à la présentation clinique. *Annales de Chirurgie* 2004 ; 129 : 359-364.
3. Decaussin M., Bernard MH , Adeleine P, Treilleux I, Peix JL, Pugeat M, Tourniaire J, Berger N. Thyroid carcinomas with distant metastases. A review of 111 cases with emphasis on the prognosis. Significance of an insular component. *Am. J. Surg. Pathol* 2002 ; 26 : 1007-1015.
4. Grigsby PW, Gal-or A, Michalsky JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma *Cancer* 2002 ; 95 : 724-9.

5. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol*. 2001 ; 25 : 1478-1484.
6. Thomas GA, Bunnell H, Cook A, Williams ED, Nerovnya A, Cherstvoy ED and all : High prevalence of *RET/PTC* rearrangements in Ukrainian and Belarussian Post-Chernobyl thyroid papillary carcinomas: a strong correlation between *RET/PTC3* and the solid follicular variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4232-38.
7. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, Lushnikov E, Rosai J, Sidorov Y, Tronko MD, Tsyb AF, Vowler SL, Thomas GA. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 2219-2224.

Cas n°3 : Catherine de Micco

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Thyroïdectomie totale (73g) pour goitre multinodulaire chez une femme de 28 ans euthyroïdienne. Nodule froid lobaire droit de 25 mm. D'autres nodules similaires de 10 à 25 mm sont présents dans les deux lobes.

DIAGNOSTIC PROPOSE :

Foyers carcinomateux papillaires, variante vésiculaire, inclus dans un adénome microvésiculaire.

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE :

Le nodule présenté est charnu, bien limité par une capsule fine, de coloration rosée avec des zones nodulaires plus pâles. Il a été inclus en totalité dans six blocs orientés perpendiculairement à la capsule.

DESCRIPTION HISTOLOGIQUE :

La structure du nodule est hétérogène mais l'architecture est partout vésiculaire. L'ensemble est plutôt microvésiculaire, de densité moyenne. Sur ce fond, se détachent des plages tantôt moins denses où les vésicules sont grandes et la colloïde abondante, tantôt plus denses avec des vésicules très petites ayant tendance à fusionner entre elles. La capsule est fine, toujours respectée sur tous les plans de coupe. L'analyse plus fine révèle des aspects différents dans ces trois zones : la première est faite de petites vésicules bien formées où la majorité des thyrocytes ont des noyaux assez ronds, séparés les uns des autres, faits d'une chromatine finement granitée de répartition homogène. Occasionnellement, apparaissent quelques noyaux de taille discrètement augmentée, avec une chromatine un peu clarifiée au centre, un contour éventuellement déformé localement, parfois rayé d'une incisure ; ces cellules restent isolées au sein des précédentes, nettement minoritaires. Les caractères des noyaux papillaires sont ici trop limités pour autoriser le diagnostic de malignité et le diagnostic d'adénome est retenu. L'aspect cytologique change de manière abrupte dans les deux autres territoires qui tranchent sur le précédent dès le petit grossissement : on y observe des noyaux de taille augmentée, empiétant les uns sur les autres, parfois ovalaires. La chromatine est plaquée contre la membrane nucléaire, laissant vide le centre des noyaux qui paraissent clairs. Des incisures et des déformations latérales sont visibles souvent, mais peu d'inclusions. Cet aspect qui

caractérise les noyaux des cancers papillaires (CP) est présent dans la majorité des noyaux dans la zone d'architecture micro vésiculaire et pratiquement tous dans la zone d'architecture macro vésiculaire. Il est jugé suffisamment caractéristique dans ces deux territoires pour autoriser le diagnostic de carcinome papillaire d'architecture vésiculaire inclus au sein d'un adénome microvésiculaire. Des immunodétections de thyroperoxydase (TPO), HBME1 et GAL3 ont été pratiquées et ne modifient pas cette conclusion : la TPO est présente mais hétérogène dans la zone adénomateuse, très réduite dans la zone de CP macrovésiculaire et négative dans la zone de CP microvésiculaire ; l'HBME1 montre une positivité moyenne dans tout le nodule avec renforcement dans les foyers de CP ; GAL3 est négative partout.

COMMENTAIRES :

Ce cas illustre une des situations les plus difficiles et les plus controversées dans le diagnostic des tumeurs thyroïdiennes : dans un nodule parfaitement encapsulé d'architecture entièrement vésiculaire une proportion variable de noyaux présente de manière plus ou moins complète des caractères de noyaux de CP, i.e. augmentation de taille, forme plus allongée, déformations latérales, incisures, inclusions, margination de la chromatine conférant un aspect « clair » à l'ensemble du noyau (1).

En 1988 la classification de l'OMS fixait l'aspect nucléaire comme critère unique et absolu du diagnostic des CP. Ainsi tout nodule, même parfaitement encapsulé et d'architecture vésiculaire, possédant des noyaux papillaires était un CP : ainsi est née la variante dite « vésiculaire » des CP et la lourde responsabilité pour les pathologistes de devoir juger de la malignité d'une lésion thyroïdienne sur un seul critère, l'aspect des noyaux, de signification alors inconnue.

Il est apparu depuis que si cette image est souvent très caractéristique, elle peut être beaucoup moins nette car aucun des caractères des noyaux papillaires n'est en lui-même totalement constant ni totalement spécifique : les noyaux peuvent être, à l'occasion, clairs et chevauchants mais petits et parfaitement ronds, sans inclusions ni fissures (dans les formes vésiculaires surtout), ou à l'inverse très irréguliers de contours avec incisures et inclusions, mais chromatine dense ou granitée (dans les formes à cellules hautes surtout). On peut aussi trouver dans des adénomes ou des thyroïdites une proportion variable de noyaux présentant certains des caractères de CP : ils ont été désignés dans la littérature anglo-saxonne sous le terme abrégé de LNFPTC (limited nuclear feature of papillary thyroid carcinoma)(2). Enfin, il existe d'authentiques carcinomes papillaires (surtout des variantes vésiculaires) dont les noyaux n'ont pas ces caractères, ou de façon si discrète qu'ils passent inaperçus, notamment

en cytologie (3). Il existe donc une zone d'ombre dans le diagnostic de malignité des tumeurs thyroïdiennes encapsulées d'architecture vésiculaire car le caractère « papillaire » des noyaux n'est pas un phénomène de tout ou rien. Au contraire, il se constitue par étapes, et on commence à mieux connaître certains des phénomènes biologiques qui sous tendent ces étapes. Elles ont été corrélées à la présence de mutations du gène N-RAS et/ou à la surexpression du gène RET due en général à des réarrangements de type RET/PTC (4, 5). Ainsi, le terme « adénome vésiculaire » recouvre des lésions hétérogènes et englobe, à côté de tumeurs authentiquement bénignes à noyaux parfaitement réguliers, des lésions qui partagent des caractères morphologiques et moléculaires avec les carcinomes et peuvent être considérées comme précancéreuses (6).

Pourtant, l'existence de lésions intermédiaires entre les adénomes et les cancers n'est pas reconnue dans les classifications officielles, et même totalement niée par certains auteurs : même le cadre des « adénomes atypiques » qui a pu servir de refuge à ces entités trop mal définies est actuellement décrié, en raison même de son imprécision. D'autres dénominations sont proposées à leur place, dont la plus récente « tumeur de malignité indéterminée » (6) qui devrait voir le jour dans la prochaine édition de l'OMS, tout en ayant le mérite de reconnaître l'existence de lésions frontière entre adénomes et cancers, semble d'un maniement très malaisé car les conséquences cliniques et thérapeutiques d'un tel diagnostic n'ont pas été envisagées.

En attendant qu'une attitude rationnelle soit définie, les pathologistes se trouvent toujours placés devant un choix manichéen et doivent, devant les cas ambigus, prendre seuls une décision lourde de conséquences sur des critères controversés, sachant qu'en cas de litige, il peut se trouver d'autres spécialistes pour soutenir un diagnostic différent : les expériences récentes de relecture de lames en Europe montrent bien, en effet, que dans 10 à 20 % des cas le diagnostic de cancer papillaire n'est pas consensuel (7). Les divergences s'accroissent encore outre Atlantique (8) où, pour des raisons sécuritaires, même des experts retiennent le diagnostic de cancer papillaire sur des critères très incomplets : en conséquence, ce diagnostic est porté en excès si bien que, dans certaines séries, les formes « vésiculaires » représentent jusqu'à 50% des cancers papillaires. L'usage de la cytologie thyroïdienne qui draine vers les blocs opératoires les nodules cytologiquement les plus atypiques accroît encore le nombre des cas litigieux, et l'utilisation des marqueurs de malignité immunohistochimique (TPO, HBME1, GAL3..), ni très sensibles, ni surtout totalement spécifiques, n'apporte que rarement une aide efficace, hormis les cas où ils orientent tous les trois vers la bénignité.

Que faire en pratique courante devant des lésions encapsulées d'architecture vésiculaire et des aspects plus ou moins complets de noyaux « papillaires » ? Pour l'instant, la décision repose encore toujours sur l'examen histologique qui reste « l'étalon or ». L'attitude la plus raisonnable est basée sur l'observation de l'évolution à long terme des cancers papillaires encapsulés (9). Dans les séries publiées, les métastases à distance sont survenues dans moins de 1% des cas et la cytologie de ces cas était entièrement caractéristique de CP, ce qui signifie qu'il n'existe pas de cas rapporté où un nodule encapsulé de cytologie papillaire incomplète a été responsable de métastases à distance. Il semble donc légitime de réserver le diagnostic de CP aux cas qui, comme celui que nous présentons, englobent des territoires où tous les critères nucléaires des CP sont rassemblés dans une majorité de cellules (10). Dans les autres, la description devra toujours signaler la présence des cellules présentant des caractères limités de noyaux papillaires afin d'individualiser la lésion des adénomes communs, mais nous pensons comme beaucoup d'autres auteurs que la conclusion devrait rester dans la bénignité, toute terminologie introduisant une notion de malignité, quelle que soit sa formulation, pouvant entraîner des traitements excessivement agressifs et un choc psychologique plus dangereux que la tumeur elle-même (1,10).

POINTS IMPORTANTS A RETENIR :

Devant une tumeur folliculaire encapsulée englobant des cellules à noyaux de type papillaire le diagnostic de carcinome papillaire de forme vésiculaire sera retenu s'il existe des foyers où les caractères nucléaires de CP sont au complet dans la majorité des cellules. Si ce n'est pas le cas, la présence de ces cellules doit être mentionnée, mais le diagnostic final doit retenir la bénignité. Le nouveau terme « tumeur de potentiel de malignité incertain » devrait être utilisé avec précaution tant que l'attitude thérapeutique qui en découle n'a pas été codifiée.

REFERENCES

1. Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to "overdiagnose" the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 19-21.
2. Vasko V, Gaudart, J., Allasia, C., Savchenko V., Dicristofaro, J., Saji, M., Ringel, M.D., De Micco, C. Thyroid follicular adenoma may display features of follicular carcinoma and follicular variant of papillary carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2004; sous presse.

3. De Micco C, Vasko V, Garcia S, Zoro P, Denizot A, Henry JF. Fine-needle aspiration of thyroid follicular neoplasm: diagnostic use of thyroid peroxidase immunocytochemistry with monoclonal antibody 47. *Surgery* 1994 ; 116 : 1031-1035.
4. Vasko V, Ferrand M, Dicristofaro J, Carayon P, Henry JF, De Micco C. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2745-52.
5. Fusco A, Chiappetta G, Hui P, Garcia-Rostan G, Golden L, Kinder BK, et al. Assessment of RET/PTC oncogene activation and clonality in thyroid nodules with incomplete morphological evidence of papillary carcinoma: a search for the early precursors of papillary cancer. *Am J Pathol* 2002 ; 160 : 2157-67.
6. Williams ED. Guest Editorial: Two Proposals Regarding the Terminology of Thyroid Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000 ; 8 :181-183.
7. Franc B, Valenty M, Galakhin K, Kovalchuk E, Kulagenko V, Puchkou A, et al. Histological validation of diagnoses of thyroid cancer among adults in the registries of Belarus and the Ukraine. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 2098-103.
8. Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, DeLellis RA, Heffess CS, Katoh R, et al. Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1508-14.
9. Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 143-50.
10. Chan JK. Strict criteria should be applied in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 16-8.

Cas n°4 : Martine Patey, Eric Hibon

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Homme de 48 ans qui consulte pour une adénopathie latéro-cervicale droite haute rattachée dans un premier temps à un problème de gingivite. Devant la persistance et la progression de l'adénopathie, l'examen ORL étant normal, une biopsie exérèse ganglionnaire est pratiquée.

DIAGNOSTIC PROPOSE :

Métastase ganglionnaire révélatrice d'un adénocarcinome à composante papillaire de la glande salivaire accessoire du palais

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE :

Ganglion d'aspect tumoral de 2,8 cm de grand axe.

DESCRIPTION MICROSCOPIQUE :

Il s'agit d'une prolifération tumorale métastatique laissant persister quelques territoires lymphoïdes en périphérie. L'architecture est kystique et papillaire. Il s'agit d'axes conjonctivo-vasculaires parfois élargis et hyalinisés, bordés de cellules cubocylindriques à noyaux vésiculeux, à contours irréguliers, ayant tendance à se chevaucher et de taille sensiblement égale. Le cytoplasme est éosinophile, parfois clair. Les mitoses sont rares. Les cavités kystiques renferment une substance éosinophile parfois hémorragique avec des sidérophages et des dépôts d'acides gras lancéolés. Il existe également des structures vésiculaires avec une substance éosinophile contenant des vacuoles de résorption. La coloration de PAS ne montre pas de mucosécrétion intracytoplasmique mais quelques granulations de glycogène intracytoplasmiques. Le Bleu Alcian montre un peu de mucus extracellulaire dans quelques cavités. L'étude immunohistochimique met en évidence une positivité des cellules tumorales avec la Cytokératine AE1/AE3, la Vimentine, la Cytokératine 7, l'HBME1. La Thyroglobuline, le TTF1 et la TPO sont négatifs.

Le diagnostic retenu est à l'époque celui de la « métastase ganglionnaire d'un adénocarcinome papillaire dont l'origine thyroïdienne doit être recherchée ».

Le bilan thyroïdien montre à l'échographie un petit nodule de 5 x 8 mm de la partie médiane du lobe droit avec au niveau du lobe gauche un kyste de 6 mm. La scintigraphie ne montrait pas d'hypofixation particulière. Les dosages thyroïdiens confirmaient l'euthyroïdie. La thyroïdectomie totale pratiquée avec curages ganglionnaires jugulo-carotidien droit, sus-

claviculaire et récurrentiel droit et exploration des chaînes ganglionnaires gauches montre essentiellement une micrométastase sur 22 ganglions par un carcinome papillaire. L'inclusion en totalité de la thyroïde ne montre pas de tumeur primitive.

Un an plus tard, l'examen ORL découvre une tuméfaction du voile du palais membraneux latéralisée à droite et non ulcérée qui semble évoluer à bas bruit depuis longtemps. Celle-ci est confirmée par le scanner pré-opératoire. L'exploration chirurgicale trouve une tuméfaction du voile du palais de 25 x 20 x 10 mm qui infiltre le muscle. L'exérèse met en évidence une formation tumorale blanchâtre dont l'examen microscopique confirme une prolifération tumorale infiltrante d'architecture polymorphe comportant des zones papillaires et kystiques et également plus compacte, formée de lobules tumoraux où les cellules tumorales apparaissent monomorphes. Le cytoplasme est éosinophile parfois clarifié avec des noyaux arrondis relativement réguliers parfois nucléolés et une anisonucléose modérée. Il existe moins de 4 mitoses par champ à fort grossissement. Le stroma présente des zones hyalines. Il existe de petites plages de nécrose éosinophile. Le revêtement muqueux malpighien en regard est normal. Il n'y a pas d'extension périnerveuse. L'étude des colorations du PAS et du Bleu Alcian ne montre pas de mucus intracytoplasmique évident.

L'étude immunohistochimique montre une positivité des cellules tumorales avec la Cytokératine AE1/AE3, la Cytokératine 7, la protéine S100. L'EMA et l'Actine muscle lisse sont négatifs. Le Ki67 montre un index de prolifération inférieur à 1 %.

On est donc en présence d'une tumeur maligne de la glande salivaire accessoire avec métastases ganglionnaires cervicales dont le type histologique précis reste à discuter.

Evolution :

Le patient a bénéficié d'une reprise chirurgicale qui a permis de mettre en évidence une localisation cutanée au niveau de la cicatrice cervicale droite. Le curage cervical bilatéral a montré une métastase ganglionnaire au niveau spinal droit. La biopsie du voile du palais antérieur et postérieur n'a pas montré de caractère suspect. Un traitement radiothérapique complémentaire a été instauré et actuellement à 2 ans et demi il n'y a pas de récurrence locale.

COMMENTAIRES :

Dans notre observation, la présence d'une métastase ganglionnaire cervicale par un adénocarcinome d'architecture papillaire et kystique avec un aspect monomorphe des noyaux ne doit pas être attachée exclusivement à un carcinome papillaire de la thyroïde et ce d'autant

plus que les noyaux ne sont pas caractéristiques et que l'étude immunohistochimique avec la Thyroglobuline et le TTF est négative.

Il a été décrit des cas de métastase ganglionnaire de carcinome papillaire de la thyroïde pour lesquels il n'a pas été retrouvé de tumeur primitive de la thyroïde (3).

L'aspect hyalinisé des papilles et l'architecture parfois compacte avec des plages polymorphes doivent faire rechercher une autre origine notamment au niveau des glandes salivaires principales ou accessoires.

Les tumeurs malignes des glandes salivaires qui comportent des structures papillaires (2, 5) sont :

- le cystadénocarcinome, variété rare qui siège dans la parotide et les glandes salivaires accessoires, est formé de cavités kystiques de taille variable remplies de végétations papillaires dont l'axe est grêle ou plus large ; les cellules revêtant les papilles sont soit cubiques, soit cylindriques, parfois mucosécrétantes (6)
- l'adénocarcinome polymorphe de bas grade peut comporter des structures papillaires et kystiques avec par ailleurs des aspects en file indienne et concentriques en périphérie qui permettent d'en faire le diagnostic (4)
- le carcinome à cellules acineuses peut être éliminé sur l'aspect morphologique des cellules, la coloration du PAS et une réaction positive à l'amylase
- le carcinome muco-épidermoïde, qui peut être kystique, comporte une mucosécrétion intracytoplasmique, souvent faible inférieure à 10 % dans les tumeurs de haut grade
- l'adénocarcinome canalaire reconnaissable à la présence de structures cribriiformes, de nombreuses anomalies cytonucléaires et souvent de la nécrose réalisant l'aspect d'un comédocarcinome.

Dans notre observation, la positivité de la Cytokératine 7, comme dans la plupart des tumeurs des glandes salivaires associée à la négativité de la Cytokératine 20 (10), ne permet pas de différencier les tumeurs d'origine salivaire ou d'origine thyroïdienne.

Les tumeurs des glandes salivaires représentent 3 % des tumeurs malignes de la tête et du cou. L'incidence des tumeurs des glandes salivaires accessoires est d'environ 10-15 % de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires. Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs qui sont malignes dans 50-60 % des cas. Seules quelques séries de la littérature les individualisent (1, 7, 8, 9). L'âge au moment du diagnostic se situe dans la cinquième et la sixième décade avec une prédominance féminine. Le site le plus fréquent est le palais (60-70 %), la muqueuse buccale (16 %), la lèvre supérieure (12 %), la région rétromolaire et la base de la langue. Le type histologique le plus fréquent varie selon les séries de la littérature : soit

le carcinome adénoïde kystique prédomine (9), soit pour d'autres la tumeur muco-épidermoïde est la plus fréquente (8). L'adénocarcinome polymorphe de bas grade individualisé par l'OMS en 1991 représente environ 10 % des tumeurs des glandes salivaires accessoires (4).

La fréquence des métastases ganglionnaires dans les tumeurs des glandes salivaires accessoires varie selon les séries (8 à 30 %) et dépend du type histologique. Elles sont observées principalement dans les tumeurs muco-épidermoïdes de haut grade et l'adénocarcinome polymorphe (7, 8) mais peuvent s'observer également dans les carcinomes à cellules acineuses.

Le traitement chirurgical doit être complet, la radiothérapie est préconisée dans les tumeurs de haut grade.

Le pronostic comme dans les tumeurs des glandes salivaires principales est lié au stade TNM, au type histologique et au type de traitement chirurgical (7).

POINTS IMPORTANTS A RETENIR :

Une métastase ganglionnaire cervicale haute d'architecture papillaire n'est pas synonyme de cancer thyroïdien primitif, même si par ordre de fréquence c'est à ce diagnostic que l'on pense.

Il ne faut pas oublier les carcinomes à présentation papillaire des glandes salivaires. L'observation présentée ici est d'autant plus trompeuse que la tumeur primitive est développée aux dépens d'une glande salivaire accessoire. L'arsenal immunohistochimique actuel permettra de redresser le diagnostic et d'éviter une chirurgie thyroïdienne inutile.

Pour affirmer un carcinome thyroïdien primitif, La conjonction d'un immunomarquage TTF1 et d'une thyroglobuline positive sont nécessaires.

REFERENCES

1. Spiro RH, Koss LG, Haydu S, Strong EW. Tumors of minor salivary origin : a clinicopathologic study of 492 cases. *Cancer* 1973 ; 31 : 117-29.
2. Sidhu S, Lioe TF, Clements B. Thyroid papillary carcinoma in lateral neck cyst: missed primary tumour or ectopic thyroid carcinoma within a branchial cyst? *J Laryngol Otol.* 2000 ; 114 : 716-8. Comment in *J Laryngol Otol.* 2001 ; 115 : 614-5. Livolsi VA
3. Homan MR, Gharib H, Goellner IR. Metastatic papillary cancer of the neck. A diagnostic dilemma. *Head Neck* 1992 ; 14 : 113-8 .

4. Brocheriou C. Adénocarcinome pléomorphe de faible malignité des glandes salivaires accessoires. Sept observations. *Arch Anat Cytol Pathol* 1992 ; 40 : 66-72.
5. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the salivary glands. Atlas of tumor pathology. Third series. Washington : AFIP, 1996.
6. Foss RD, Ellis GL, Auclair PL. Salivary gland cystadenocarcinomas. A clinicopathology study of 57 cases. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1440-7.
7. Lopes MA, Santos GC, Kowalski LP. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinoma. *Head Neck* 1998 ; 20 : 699-706.
8. Jansisyamont P, Blanchaert Jr RH, Ord RA. Intraoral minor salivary gland neoplasm : a single institution experience of 80 cases. *Int J Oral Maxillo Fac Surg* 2002 ; 31 : 257-61.
9. Hyam DM, Veness MJ, Morgan GJ. Minor salivary gland carcinoma involving the oral cavity or oropharynx. *Aust Dent J* 2004 ; 49 : 16-9.
10. Nikitakis NG, Tosios KI, Papanikolaou VS, Rivera H, Papanicolaou S, Ioffe OB. Immunohistochemical expression of cytokeratins 7 and 20 in malignant salivary gland tumors. *Mod Pathol* 2004 ; 17 : 407-15.

Cas n° 5 : Nicole Berger

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Patiente de 32 ans. Découverte d'un nodule thyroïdien baso-lobaire droit de 32 mm.

Cytoponction : lésion oncocytaire dont le contrôle anatomopathologique est indiqué.

Intervention 6 semaines plus tard : lobectomie droite avec isthmectomie. A l'extemporané : petit nodule très ferme de 16 mm entouré d'une épaisse capsule fibreuse, de coloration brun chamois, friable, à centre nécrotique et hémorragique.

DIAGNOSTIC PROPOSE :

Adénome à cellules oncocytaires (cellules oxyphiles) en partie détruit par la cytoponction.

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE :

Le nodule thyroïdien observé lors de la lobectomie avait diminué de moitié par rapport aux données initiales de la palpation et aux mensurations relevées en échographie. Il était entouré d'une coque fibreuse épaisse et son contenu était hémorragique et nécrotique.

DESCRIPTION MICROSCOPIQUE :

A l'intérieur d'une coque fibreuse extrêmement épaisse, on observe une lésion en grande partie hémorragique et nécrosée contenant de rares lambeaux résiduels de parenchyme thyroïdien oncocytaire. Ces îlots, d'architecture micro vésiculaire, sont formés de cellules à cytoplasme abondant éosinophile ou granuleux et à noyau arrondi contenant un petit nucléole en position centrale. Ces noyaux ne montrent aucun aspect cytologique inquiétant, en particulier d'atypies évocatrices de carcinome papillaire. Il n'y a pas de mitose.

Les difficultés diagnostiques sont dues ici à des irrégularités capsulaires importantes avec englobement de massifs oncocytaires très dystrophiques au sein de la fibrose. Ces aspects peuvent faire évoquer une invasion capsulaire débutante et faire porter un diagnostic de carcinome vésiculaire micro invasif. Le diagnostic de bénignité est cependant assuré par le caractère linéaire de cette pseudo invasion, mieux vu sur un grossissement topographique, ne réalisant pas d'aspect en « bouchon de champagne » ainsi que par la présence de reliquats hémorragiques importants. Aucun embole n'est visible.

Une aide au diagnostic est aussi représentée par la notion d'une cytoponction dans les semaines précédant l'ablation et par la diminution importante de la taille du nodule après cet examen.

Le diagnostic différentiel d'une lésion induite par la cytoponction se fait avec une invasion capsulaire vraie : la capsule d'une lésion maligne est épaisse et traversée de nombreux vaisseaux à paroi dystrophique et à lumière béante. La prolifération est d'allure plus agressive. Les invasions vasculaires vraies doivent comporter un endothélium recouvrant l'embolo néoplasique avec quelques dépôts de fibrine.

COMMENTAIRES

La ponction cytologique peut être à l'origine de modifications tissulaires plus ou moins importantes parfois à l'origine de difficultés diagnostiques, survenant le plus souvent au niveau de la capsule de la lésion. Parmi ces altérations, décrites par VA LiVolsi sous le terme de WHAFFT (Worrisome Alterations Following FNA of Thyroid), l'infarcissement hémorragique partiel ou total est observé le plus souvent dans les tumeurs à cellules oncocytaires, peut être en raison de l'activité métabolique intense de ces lésions qui seraient particulièrement sensibles à une diminution du flux sanguin. Cette nécrose quasi-totale respecte quelques îlots de parenchyme adénomateux au sein de la capsule, lesquels prennent alors un aspect pseudo infiltrant.

D'autres lésions en rapport avec une cytoponction peuvent être inquiétantes et se rencontrer dans toutes lésions nodulaires autres qu'oncocytaires. Les lésions « aiguës » ou récentes, de diagnostic aisé, sont le siège d'une infiltration hémorragique, avec un tissu de granulation comportant parfois des cellules géantes. Ce sont en fait, les lésions chroniques qui posent le plus de problèmes au niveau de la capsule du nodule. Il s'agit :

- *de pénétration transcapsulaire*, généralement rectiligne, suivant le trajet de l'aiguille de ponction et de même calibre que celle-ci. Le trajet est entouré de reliquats hémorragiques avec pigment d'hémosidérine et parfois cellules géantes macrophagiques. De plus, cette pénétration a un trajet qui se dirige plutôt de dehors en dedans à l'inverse de la protrusion tumorale (aspect classique en bouchon de champagne).

- *de pseudo invasions vasculaires*

- *de proliférations endovasculaires* simulant un hémangioendothéliome de Masson, le plus souvent situées dans le tissu thyroïdien adjacent ou dans les vaisseaux de la capsule thyroïdienne.

Les critères de malignité d'une lésion nodulaire à cellules oncocytaires sont les mêmes que ceux que l'on applique aux autres tumeurs thyroïdiennes de type commun : invasion capsulaire et/ou vasculaire et critères nucléaires de cancer papillaire. Si le cancer avec invasion franche ne pose aucun problème, le diagnostic de cancer vésiculaire encapsulé avec invasion minimale est l'un des plus difficiles et aussi des plus controversés de la pathologie thyroïdienne, sur le plan de la définition des critères histologiques. Certains auteurs admettent que la pénétration incomplète de la capsule d'un nodule par des cellules provenant de la lésion, est indicative de la malignité. Pour d'autres, l'invasion capsulaire se définit seulement lorsque les cellules tumorales infiltrent toute l'épaisseur de la capsule et arrivent au contact du parenchyme thyroïdien de voisinage. C'est dans ce dernier cas que l'on peut observer des métastases à distance alors que dans le cas d'une pénétration incomplète, les métastases sont rares. Pour Williams, les lésions vésiculaires avec invasion capsulaire incomplète pourraient être classées parmi les tumeurs de pronostic incertain.

Les tumeurs à cellules oxyphiles ou oncocytaires (anciennement dénommées « à cellules de Hürthle ») sont définies par la présence de plus de 70 % des cellules de ce type au sein d'un nodule. Il s'agit de cellules à cytoplasme abondant, éosinophile et granuleux qui comportent une grande richesse mitochondriale que l'on explique soit par une mutation de l'ADN mitochondrial, soit plus certainement par une altération du métabolisme des mitochondries. Dans la classification OMS de 1988, les cancers à cellules oncocytaires ne représentaient pas une catégorie à part mais étaient considérés comme une variante cytologique des types histologiques papillaire et vésiculaire. La nouvelle classification à orientation pathogénique et génétique (en cours de publication) tendrait à supprimer cette variante au motif de leur non influence sur le pronostic. L'expérience montre cependant que ces tumeurs ont souvent un comportement biologique et évolutif particulier, ne serait-ce que par leur faible affinité pour l'Iode radioactif, au niveau de la tumeur primitive et surtout des métastases, ce qui complique la thérapeutique et le suivi de la maladie. Par ailleurs, si le pronostic vital n'est peut être pas plus péjoratif, on constate une plus grande fréquence des récurrences locales et loco-régionales particulièrement médiastinales, cette localisation étant beaucoup plus fréquemment observée que dans les tumeurs de type commun. Il semble donc souhaitable de continuer à décrire et classer les cancers à cellules oncocytaires en variantes des types histologiques principaux.

Points importants à retenir :

Les lésions nodulaires oncocytaires sont fragiles, parfois soumises à des phénomènes d'infarcissement, secondaires à une cytoponction. Cet infarcissement qui peut détruire toute la lésion, entraîne un plissement de la capsule thyroïdienne englobant des îlots parenchymateux pseudo infiltrants.

Le diagnostic de bénignité est assuré par l'étude de la capsule en vue topographique, les reliquats hémorragiques, la notion d'une cytoponction dans les semaines précédant la chirurgie, ainsi que par la diminution de la taille du nodule après cet examen.

REFERENCES

1. Asa SL. My approach to oncocytic tumours of the thyroid. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 225-232.
2. Baloch Z.W., LiVolsi VA.. Follicular patterned lesions of the thyroid. The bane of the pathologist *Am J Clin Pathol* 2002 ; 117 : 143-150.
3. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voinick IM, Rosai J. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer* 1991; 68: 1944-53.
4. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid: a comparative study *Am J Surg Pathol* 1998 22:1512-1520.
5. Franc B, de la Salmonière P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, Vilde F, Hejblum G, Chevret S, Chastang C. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol.* 2003; 34: 1092-100.
6. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. WHO : Histologic Typing of Thyroid Tumors. New York: Springer-Verlag; 1988: 9-10.
7. LiVolsi VA, Merino MJ. Worrisome histologic alterations following fine needle aspiration of the thyroid. *Pathol Annu* 1994; 8: 99-120.
8. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T.I. and al. Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors (editorial) *Int J Surg Pathol* 2000; 8 : 181-183.

Cas n°6 : Martine Patey

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Garçon de 14 ans sans antécédents personnels ni familiaux qui consulte pour une volumineuse tuméfaction cervicale d'apparition récente avec une discrète gêne cervicale. L'examen ORL est normal. L'examen clinique ne montre pas d'adénopathie. Il n'y a pas d'altération de l'état général. L'échographie met en évidence une plage isoéchogène lobaire thyroïdienne gauche qui est hypofixante en scintigraphie.

La première cytoponction ne ramène pas de matériel ; étant donné l'évolutivité de la tuméfaction qui a doublé de volume, une deuxième cytoponction ramène un matériel abondant dont l'étude cytologique met en évidence des cellules lymphoïdes atypiques en faveur d'un lymphome.

Le scanner cervico-thoracique montre une masse antérieure et latéro-cervicale gauche de 7 x 4,3 x 2,3 cm aux dépens du lobe gauche thyroïdien et plongeant dans le défilé cervico-thoracique sans adénopathie cervicale ni médiastinale associée.

Une lobo-isthmectomie thyroïdienne gauche est réalisée.

DIAGNOSTIC PROPOSE :

Localisation thyroïdienne d'un lymphome de Burkitt de stade IV

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE

Le lobe gauche pèse 41 g et mesure 7 x 5 x 2 cm, d'aspect blanchâtre et charnu dans sa totalité. Des prélèvements systématiques à l'état frais sont conditionnés dans un milieu le RPMI pour la cytogénétique et la biologie moléculaire.

DESCRIPTION MICROSCOPIQUE

Il existe une prolifération diffuse infiltrant et détruisant totalement le parenchyme thyroïdien dont il persiste quelques structures vésiculaires contenant de la colloïde en périphérie. La prolifération tumorale, en nappes et plages d'aspect cohésif, détruit les vésicules thyroïdiennes. Elle est formée de cellules lymphoïdes de taille moyenne à noyau arrondi, à chromatine fine, comportant fréquemment un ou plusieurs nucléoles proéminents. Le cytoplasme, réduit à une mince couronne, est basophile. Des macrophages résorbant des corps apoptotiques sont dispersés au sein de la prolifération et donnent à l'ensemble un aspect de ciel étoilé.

Dans le parenchyme thyroïdien adjacent, on note la présence de follicules lymphoïdes à centre germinatif traduisant des lésions de thyroïdite lymphocytaire associée. L'étude cytologique des empreintes colorées par le May Grunwald Giemsa met en évidence des amas ou des plages cohésives de cellules lymphomateuses, à noyau rond, avec une chromatine densifiée en petites mottes avec des nucléoles petits et multiples pas toujours bien visibles. Le cytoplasme est très basophile et contient parfois des petites vacuoles lipidiques. On note des macrophages à corps tingibles nombreux dispersés et des mitoses.

L'étude immunohistochimique montre que les cellules tumorales sont CD20+, CD79a+, CD10+ mais le CD5 et le Bcl2 sont négatifs. Elles sont IgM de surface +, chaînes légères kappa. Près de 100% des cellules ont une positivité nucléaire pour le Ki 67. La recherche de l'EBV par immunohistochimie (LMP1) et par hybridation in situ (sonde EBER) est négative.

L'étude du caryotype met en évidence une translocation (8;14) impliquant les locus de l'oncogène c-myc et du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines.

Le bilan d'extension : met en évidence une localisation médullaire.

COMMENTAIRES :

Le lymphome primitif de la thyroïde est rare. L'incidence est estimée à 5% des tumeurs de la thyroïde et entre 2,5-7 % des LMNH extraganglionnaires. L'association à une thyroïdite de Hashimoto est très fréquente . Il s'agit de lymphomes B, en particulier de lymphomes de la zone marginale de type MALT et de lymphome diffus à grandes cellules de novo ou secondaire. Il survient chez la femme âgée de plus de 60 ans sous forme d'une masse cervicale d'évolution rapide (7). Il doit être distingué de la localisation secondaire d'un lymphome systémique ou d'une leucémie qui s'observe dans 10 % des cas autopsiques (Shimoaka et al 1962).

Le lymphome de Burkitt est rare, représente 1 à 2% des lymphomes ganglionnaires. Il peut se voir à tout âge en particulier chez l'enfant où il représente l'un des lymphomes les plus fréquents.

On distingue **3 entités cliniques** : la forme endémique en Afrique, la forme sporadique dans toute autre situation géographique, et la forme du sujet HIV positif (5).

Dans la forme sporadique qui atteint l'enfant et l'adulte jeune, l'incidence est de 1 à 2 % de LMNH, et représente 30 à 50 % des LMNH de l'enfant.

L'atteinte extraganglionnaire prédomine avec le plus souvent une localisation abdominale au niveau iléocaecal, et plus rarement les ovaires.

Quelques cas de la littérature rapportent une localisation à la thyroïde associée à une localisation abdominale, gastrique, cardiaque (1, 2, 4).

L'aspect morphologique est toujours celui d'une prolifération compacte faite de cellules lymphoïdes de taille moyenne, munies d'un noyau arrondi à chromatine dense, un peu ponctuée avec plusieurs petits nucléoles para-centraux et d'un cytoplasme basophile souvent vacuolisé. Il s'agit d'un lymphome B mature dérivé d'une cellule du centre germinatif.

La classification OMS 2001 des lymphomes malins (5) distingue :

1. La variante classique de Burkitt observée dans sa forme endémique et la grande majorité des cas sporadiques de l'enfant
2. La variante avec différenciation plasmocytoïde plus fréquente chez les immunodéprimés
3. La variante atypique avec un pléomorphisme cellulaire marqué.

Dans notre observation comme dans celles d'autres (1, 2), la lésion thyroïdienne était au premier plan de la symptomatologie clinique compte tenu de l'évolutivité de la lésion, il s'agit d'une urgence thérapeutique qui nécessite une bonne collaboration entre l'Anatomopathologiste et le Clinicien afin de coordonner au mieux la prise en charge thérapeutique.

Même si le diagnostic cytologique est spécifique chez l'enfant (ex : épanchement), elle doit être complétée par une **étude génétique**.

La translocation (8;14) caractéristique des lymphomes de Burkitt et ses variantes t(2;8) et t(8;22) impliquent toujours l'oncogène c-myc localisé au niveau du point de cassure sur le bras long du chromosome 8. Ces translocations entraînent la juxtaposition de c-myc à un gène d'immunoglobuline responsable d'une dérégulation de l'expression de c-myc impliquée dans la prolifération des cellules B. Son haut niveau d'expression conduit à une prolifération clonale maligne. Ces translocations sont aussi mises en évidence dans certains lymphomes à grandes cellules dans 5 à 7 % des cas.

La fréquence du génome de l'EBV n'est pas constante dans ce type de lymphome. Sa présence varie de 90-100 % des cas dans les zones d'endémie à 10-15 % des cas de lymphomes sporadiques et 20 % chez les immunodéprimés.

-Diagnostic différentiel :

1. Lymphome diffus B à grandes cellules, notamment de type centroblastique qui peut présenter un aspect en « ciel étoilé » et dont les cellules peuvent être de taille relativement moyenne et l'indice prolifératif mesuré par le Ki67 le plus souvent inférieur à 95%. L'expression du CD 10, BCL6 et BCL2 est variable. Si une translocation t(8 ;14)est signalée,

dans 5 à 7% des cas, elle est généralement associée à des anomalies complexes du caryotype, contrairement au lymphome de Burkitt.

2. Le lymphome lymphoblastique pré-B et T dont les cellules à noyaux parfois convolutés ont une chromatine fine et un petit nucléole avec un cytoplasme moins basophile ; le phénotype est également différent avec souvent l'expression du TdT et du CD34.

- Pronostic :

Lié au stade selon la classification de Murphy et Huster 1980 modifiée par Weitz et al 1991. L'atteinte médullaire ou du système nerveux central sont des facteurs de mauvais pronostic. Il s'agit d'un lymphome curable grâce à une chimiothérapie lourde adaptée.

Points importants à retenir :

La localisation thyroïdienne du lymphome de Burkitt doit être considérée comme une urgence diagnostique.

Compte tenu de la bonne réponse thérapeutique, et en cas de doute, il faut se donner les moyens pour affirmer le diagnostic grâce à une biopsie chirurgicale permettant un phénotypage et une étude génétique.

L'aspect immunophénotypique (CD20+, CD10+, BCL2-, et près de 100% de cellules Ki67+) couplé à la morphologie est d'une grande aide diagnostique.

La cytogénétique complétera les observations où le diagnostic peut rester difficile et en particulier certains lymphomes à grandes cellules dont la morphologie peut être voisine du Burkitt.

On retiendra dans ce cas qu'une expression même faible de BCL2 exclut le diagnostic de Burkitt .

REFERENCES

1. Pandolfi V, Pandolfi C, Castagnoli L, Areidiaco M, Saffiantini. Lymphoma of the thyroid. *Chir Ital* 1986 ; 38 : 601-9.
2. Mongalgi MA, Chakroum D, Beg M, Bounen H, Debabbi A. Goitre thyroïdien révélant un lymphome de Burkitt. *Arch Fr Pediatr* 1992 ; 49 : 593-5.
3. Bellan C, Lazzi S, De Falco G, Nyongo A, Giordano A, Leoncini L. Burkitt's lymphoma : new insights into molecular pathogenesis. *J Clin Pathol* 2003 ; 56 : 188-93.

4. Calzado G, Buendia R, Aranda L, Villacanas M. Burkitt's lymphoma with onset in the thyroid gland. A case report. *Med Clin (Barc)* 1997 ; 108 : 556-7.
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Pathology and genetics : Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues. The World Health Organisation Classification of Tumors. Lyon : IARC Press, 2001 : 181-4.
6. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogenous disease. *JCEM* 2002 ; 87 : 105-11.
7. Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Third eds. Springer-Verlag 2004.

Cas n°7 : Laure Doustessier, Catherine de Micco

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Découverte fortuite d'un nodule thyroïdien droit à l'occasion d'un doppler des troncs supra-aortiques chez un homme de 82 ans sans antécédents particuliers.

Echographie: nodule hypoéchogène, hétérogène de 4,5cm. Scintigraphie: froid. Euthyroïdie clinique et biologique.

DIAGNOSTIC PROPOSE :

Paragangliome.

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE :

Nodule isolé du lobe droit, de consistance charnue et de coloration rougeâtre, circonscrit mais sans capsule.

DESCRIPTION HISTOLOGIQUE :

- Examen standard

Prolifération organisée en travées endocrines et en nids sous tendus par un stroma réticulinique doublé par endroit d'épais dépôts de collagène. Il n'y a pas de substance amyloïde. Les cellules sont d'allure neuro-endocrine, globuleuses ou allongées, dotées de cytoplasmes éosinophiles finement granuleux et de noyaux ronds ou ovales à chromatine finement granitée. Présence d'une anisocaryose modérée, de cellules binucléées. Il n'y a pas de mitoses. La limite est floue, sans véritable capsule, et des vésicules thyroïdiennes normales sont englobée par la tumeur, jusqu'en son centre. Le tissu extra-tumoral est normal.

- Examen immunohistochimique

La tumeur n'exprime pas la thyroglobuline ni la thyrocalcitonine. Les marqueurs neuro-endocrines généraux sont positifs, surtout la chromogranine, et à un degré moindre la synaptophysine. La détection de PS100 montre la présence de cellules sustentaculaires isolées disposées en encorbellement au pourtour des nids cellulaires et le long des cloisons conjonctives.

COMMENTAIRES :

- Caractéristiques cliniques :

Les paragangliomes extra surrenaliens (non chromaffines) se développent à partir des ganglions du système parasymphatique : au niveau du cou on les trouve donc normalement au niveau du corpuscule carotidien, du ganglion jugulo-tympanique, du nerf vague, et plus rarement des paraganglions laryngés supérieurs et inférieurs. Des variations topographiques peuvent survenir occasionnellement, et des paraganglions peuvent se trouver déplacés dans des structures voisines. Ainsi les paragangliomes thyroïdiens se développent à partir des paraganglions laryngés inférieurs situés usuellement entre le cartilage cricoïde et le premier anneau trachéal (1). Occasionnellement, les paraganglions laryngés peuvent être plus latéraux et se trouver au contact de la capsule thyroïdienne.

Les paragangliomes intra-thyroïdiens sont très rares : 22 cas seulement ont été rapportés auparavant (2-6). Ils s'observent surtout chez des femmes de 40 à 60 ans (21F/2H avec notre cas). Dans quatre cas précédemment décrits, ils étaient associés à des paragangliomes synchrones ou métachrones du corpuscule carotidien. Comme les paragangliomes de la tête et du cou, ils peuvent survenir dans un contexte de néoplasie endocrinienne multiple ou de paragangliomes familiaux. La symptomatologie est usuellement pauvre, limitée à un nodule froid thyroïdien de découverte fortuite. Des cas se manifestant par une dysphagie, des douleurs ou une hémoptysie, en rapport avec une invasion locale ont été rapportés.

- Aspects cytologiques, macroscopiques et histologiques :

La cytologie quelquefois pratiquée montrait des placards de cellules ovalaires assez grandes à noyaux ronds ou allongés, chromatine fine homogène et petits nucléoles, peu atypiques alternant avec des cellules plus atypiques à noyaux bourgeonnants et chromatine plus irrégulière. Le diagnostic de carcinome médullaire ou de cytologie atypique est généralement proposé sur ces aspects avant l'intervention (7).

Macroscopiquement ce sont des tumeurs de teinte sombre, brunâtre, circonscrites ou invasives.

L'aspect histologique est très stéréotypé et superposable à celui des autres paragangliomes, avec en particulier l'aspect en nids, la présence d'un stroma abondant, très vascularisé, sans nécrose ni amylose et la présence de cellules sus-tentaculaires. Cependant, dans la thyroïde, cet aspect suggère d'abord le diagnostic de carcinome médullaire qui est le plus souvent porté en premiers lieu.

- Diagnostic différentiel :

Le diagnostic correct est établi par l'examen immunohistochimique qui montre l'absence de thyrocalcitonine, d'antigène carcino-embryonnaire, la positivité franche des marqueurs neuro-endocrines (chromogranine, NSE, synaptophysine), et la présence de cellules sus-tentaculaires. Un tel profil doit permettre, en principe, d'éliminer formellement un carcinome médullaire, bien que des cellules d'allure sus-tentaculaire puissent être observées dans des carcinomes médullaires (8) et que quelques cas isolés de carcinome médullaire sans sécrétion de calcitonine aient été rapportés. L'absence de thyroglobuline permet d'exclure une tumeur à point de départ folliculaire, qu'il s'agisse d'un carcinome vésiculaire, ou oncocytaire, ou surtout, de l'adénome trabéculaire hyalinisant, qui présente, par ailleurs, un marquage membranaire positif pour le MIB1. L'absence de sérotonine exclut la possibilité d'une métastase par une tumeur carcinoïde.

- Evolution et pronostic :

Les paragangliomes intrathyroïdiens sont considérés comme des tumeurs bénignes car aucun des cas rapportés n'a présenté de récurrence locale ou de métastase après exérèse chirurgicale et un suivi maximum de 7 ans. La thyroïdectomie a été partielle ou totale, et le curage ganglionnaire n'est pas indiqué. Dans cinq cas, les tumeurs étaient très invasives localement, avec des extensions trachéales et oesophagiennes. Pourtant, traitées par exérèse large, elles n'ont pas récidivé ensuite, indiquant que l'invasivité n'est pas, dans ces tumeurs, une preuve de malignité. S'il est raisonnable de penser que, comme leurs homologues de la région cervicale, certains paragangliomes intra thyroïdiens puissent occasionnellement présenter une évolution maligne, cette éventualité n'a pas été encore rencontrée.

Points importants à retenir :

Les paragangliomes intrathyroïdiens sont rares mais histologiquement caractéristiques. Il faut penser à ce diagnostic devant une tumeur neuroendocrine ne sécrétant pas de calcitonine ni d'ACE et le confirmer par la mise en évidence de cellules sus-tentaculaires PS100 positives. Il est important de ne pas confondre les paragangliomes intrathyroïdiens avec des cancers médullaires ou d'autres tumeurs malignes car ils évoluent de manière favorable après exérèse chirurgicale quelle que soit leur extension au départ, et ne requièrent pas de traitement complémentaire.

REFERENCES

1. Kronz JD, Argani P, Udelsman R, Silverberg L, Westra WH. Paraganglioma of the thyroid: two cases that clarify and expand the clinical spectrum. *Head Neck* 2000 ; 22 : 621-5.
2. Cayot F, Bastien H, Justrabo E, Mottot C, Cuisenier J, Bruchon Y, et al. [Multiple paraganglioma of the thyroid region of the neck. Papillary cancer associated with parathyroid adenoma (author's transl)]. *Arch Anat Cytol Pathol* 1982 ; 30 : 81-4.
3. Mitsudo SM, Grajower MM, Balbi H, Silver C. Malignant paraganglioma of the thyroid gland. *Arch Pathol Lab Med* 1987 ; 111 : 378-80.
4. Brownlee RE, Shockley WW. Thyroid paraganglioma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992 ; 101 : 293-9.
5. Bizollon MH, Darreye G, Berger N. Paraganglioma of the thyroid gland: one case. *Ann Pathol* 1997 ;17 : 416-418.
6. Tiong HY, White SA, Roop L, Furness PN, Nicholson ML. Paraganglioma-an unusual solitary nodule of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 2000 ; 26 : 720-1.
7. Vodovnik A. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid paraganglioma. Report of a case with cytologic, histologic and immunohistochemical features and differential diagnostic considerations. *Acta Cytol* 2002 ; 46 : 1133-7.
8. Magro G, Grasso S. Sustentacular cells in sporadic paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: report of a case with diagnostic and histogenetic considerations. *Pathol Res Pract* 2000 ; 196 : 55-9.

Cas n° 8 : Brigitte Franc

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES :

Patiente âgée de 50 ans présentant un nodule thyroïdien droit, froid en scintigraphie. L'examen extemporané conclut à un adénocarcinome trabéculaire. Totalisation. Cette intervention a lieu en 1977. En 2004 la patiente va bien, sans récurrence ni métastase à distance.

DIAGNOSTIC PROPOSE :

Carcinome médullaire de la thyroïde, encapsulé à présentation kystique.

DESCRIPTION MACROSCOPIQUE :

Le lobe thyroïdien droit pèse 14,3 grammes, il est occupé dans ses 2/3 par un nodule qui mesure 4cm x1,8cm. Ce nodule est centré par une large kystisation bordée de masses renflées blanchâtres. Il est isolé. Le lobe opposé communiqué dans un second temps pèse 5 grammes. Il est dépourvu de formations nodulaires identifiables.

DESCRIPTION HISTOLOGIQUE :

Dans un contexte de thyroïdite lymphocytaire modérée, on identifie une tumeur encapsulée, et largement kystique. La bordure tumorale qui persiste est d'épaisseur variable, et apparaît globalement compacte. Des formations vésiculaires de taille variable persistent en son sein, soit au contact de la capsule de la lésion, soit plus profondément situées. La tumeur dessine des travées ou des lobules longés par un stroma vasculaire grêle ou plus congestif réalisant des lacs vasculaires. La bordure du kyste est focalement soulignée par une bande hyaline. D'exceptionnels calcosphérites sont rencontrés. Les cellules tumorales sont rondes ou fusiformes. Les noyaux sont particuliers par leur chromatine mottée avec parfois un nucléole central. Quelques très grands noyaux sont présents, voire de rares cellules à noyaux multiples.

Les immunomarquages effectués confortent le diagnostic de carcinome médullaire avec une positivité de la chromogranine et de la calcitonine (CT). Sont également positifs l'ACE à distribution membranaire et irrégulière, les cytokératines AE1/AE3. Enfin quelques éléments à cytoplasme allongés sont positifs avec la PS100. La thyroglobuline (TG) met en évidence d'assez nombreuses cellules ou formations vésiculaires résiduelles trappées dans la tumeur. Les cellules C sont identifiées elles ne sont pas hyperplasiques.

COMMENTAIRES :

- Caractéristiques cliniques :

Les carcinomes médullaires thyroïdiens (CMT) représentent de 5 à 10 % des cancers thyroïdiens (1,2). Il s'agit d'un cancer à forme héréditaire dans 30 % des cas qu'il fasse partie d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2A ou NEM2B) ou qu'il se présente comme une maladie familiale à CMT isolé (FMTC). Ces trois maladies héréditaires sont à transmission autosomique dominante, à pénétrance quasi complète mais d'expression variable. Le CMT sera présent chez presque tous les patients atteints par l'anomalie génétique. Les anomalies impliquées dans les CMT sont des mutations activatrices du gène RET (2) Tableau 1.

Les CMT sécrètent de la calcitonine responsable d'un taux élevé de calcitonine sérique soit en base soit après test de stimulation à la pentagastrine (test PG) ce qui permet d'en faire le diagnostic. Ce dosage est à l'heure actuelle pratiqué par de nombreuses équipes à titre systématique dans le bilan d'une pathologie uni ou multinodulaire thyroïdienne. Ce test sera utile aussi bien au moment du diagnostic initial que lors du suivi du patient après l'ablation du CMT.

Schématiquement l'anatomopathologiste aura l'occasion de faire le diagnostic de CMT dans 4 types de situation :

- Le CMT est le nodule qui a justifié l'intervention.
- Le CMT est une découverte fortuite lors de l'examen d'une pièce de lobectomie ou de thyroïdectomie totale ou subtotale pour une autre cause.
- Le CMT est détecté par des dosages biologiques de CT basale ou après test de stimulation à la pentagastrine.
- La thyroïdectomie est pratiquée après dépistage génétique positif : les lésions des cellules C peuvent être absentes (chirurgie prophylactique), ou se limiter à une hyperplasie des cellules C isolée ou un microCMT.

Le plus souvent, en dehors des formes issues du dépistage génétique ou d'un dosage de calcitonine anormale, il s'agit d'un nodule de taille variable que l'on dit sensible voire douloureux à la palpation. Le nodule est en général situé dans la zone des cellules C c'est à dire à l'union des tiers supérieur et moyen des lobes. L'occasion du diagnostic peut être une métastase ganglionnaire loco-régionale ou beaucoup plus rarement une métastase à distance. Les formes agressives d'emblée avec extension loco-régionale importante sont rares. Lorsque les dosages de calcitonine sont très élevés, des flushs et diarrhées sont rencontrées, mais il s'agit en général de formes très évoluées plus rares. Le diagnostic peut-être fait lors de la cytoponction (1). La cytologie du cancer médullaire est une cytologie dont la nature maligne est bien identifiée mais qui n'est pas toujours rapportée à un CMT. Les images cytologiques sont polymorphes, les grains pourpres

cytoplasmiques (coloration MGG) décrits dans ces tumeurs, parfois difficiles à mettre en évidence. La confirmation du diagnostic suspecté sera obtenue par un dosage de calcitonine sérique qui est dans la plupart des cas anormal. De rares cas sans anomalie de la calcitonine sérique sont à l'heure actuelle décrits.

- **Caractéristiques macroscopiques :**

La tumeur se présente comme un nodule ferme blanc gris ou plus brun jaune plus ou moins bien limité, rarement en capsulé (1, 3, 4). Les présentations kystiques sont rares mais décrites (4). Il existe comme pour les autres carcinomes primitifs thyroïdiens des micro carcinomes qu'il s'agisse de cancers découverts lors du dépistage ou de cancers sporadiques (1, 2). Certains d'entre eux pourront métastaser ou ne seront découverts qu'à l'occasion du bilan d'une métastase révélatrice. Les cancers héréditaires sont bilatéraux et dans les formes de début, microscopiques et multifocaux pour progressivement confluer en une seule tumeur macroscopique. Dans ces formes bilatérales, il peut exister d'importants écarts de taille entre les localisations, l'une des localisations pouvant être dix fois plus petite que l'autre (1).

- **Caractéristiques microscopiques :**

Nous ne reviendrons pas ici sur le problème de l'hyperplasie à cellules C, qu'elle soit associée au CMT dans les formes familiales ou le précède ou qu'elle soit sans rapport avec un CMT manifeste (1, 2, 6).

(Critères d'HCC : certains auteurs parlent d'HCC si l'on voit plus de 6 cellules C autour de plus de 4 vésicules thyroïdiennes sur une coupe, les recommandations du Groupe des Tumeurs Endocrines -fichier NEM2 pour l'HCC sont : plus de 40 cellules C par cm² de thyroïde examinée ou au moins 3 champs de plus de 50 cellules C au grossissement x 100).

Le CMT est un cancer d'aspect très variable tant du fait de ses architectures : papillaires, ou pseudo papillaires, glandulaires et tubulaires, à petites cellules, à cellules géantes, de « type neuroblastique », de « type paragangliome », angiosarcomatoïde, à production mucipare, riche en mélanine, etc... que de ses aspects cellulaires : cellules rondes, fusiformes, polygonales, plasmocytoïdes, que de ses cytoplasmes : grisés, éosinophiles, claires, quasi absents, etc... L'existence très fréquente au sein des CMT de vestiges vésiculaires résiduels tant en périphérie de la tumeur que plus profondément située ajoute encore à la difficulté du diagnostic de CMT. Nous rappellerons que le diagnostic de « CMT mixte », c'est à dire comportant une composante vésiculaire, ne pourra être affirmé que dans les localisations métastatiques (1) .

Le stroma amyloïde qui aide au diagnostic de CMT et fait partie de la description initiale d'Hazard (1959) est absent dans près de 20% des cas. Il ne faut pas le confondre avec un stroma hyalin souvent très abondant qui semble « noyer » les cellules tumorales de certains CMT. D'authentiques calcosphérites , des réactions à cellules géantes type corps étrangers,

des images de pseudo-inclusions nucléaires ont été décrites dans les CMT. Les noyaux des CMT sont particuliers. Il faut penser au diagnostic de CMT devant des noyaux à chromatine mottée, parfois excentrés, ou devant une tumeur comportant un mélange de cellules rondes et fusiformes. Le diagnostic est conforté s'il existe une notion de calcitonine sérique élevée soit après test de stimulation à la pentagastrine soit en basal.

En tout état de cause, le diagnostic est confirmé par un immunomarquage positif à la calcitonine de façon évidente dans plus de 80% des cas, parfois difficile à mettre en évidence, réduit à quelques cellules positives, voire négatif. Dans ce dernier cas, le caractère neuroendocrine n'est confirmé que par la chromogranine. Suivant la présentation clinique il peut arriver que le caractère primitif ou secondaire de la tumeur neuroendocrine soit éventuellement discuté. TTF1 est positif dans 80% des CMT. Les kératines de bas poids moléculaire y sont également présentes de même que l'ACE d'expression membranaire dans plus de 80% des cas. De multiples autres peptides y sont décrits somatostatine, ACTH, sérotonine, synaptophysine, CGRP, bombésine etc..... (1)

- Diagnostic différentiel :

-Comme dans le cas de notre observation où la tumeur est à la fois encapsulée et kystique, un diagnostic d'adénome vésiculaire, de carcinome vésiculaire ou de carcinome peu différencié peut-être porté à tort (3, 4, 7). Les expressions tant de la chromogranine que de la CT dans la tumeur permettent de redresser le diagnostic. Ce groupe de CMT est sous évalué.

-Un certain nombre de cancers médullaires bien limités sont confondus avec des tumeurs oncocytaires bénignes ou malignes. A l'inverse, certains oncocytomes sont étiquetés parmi les cancers médullaires à cause d'un ACE positif. Il faut être strict pour le diagnostic de CMT qui repose au minimum sur une chromogranine positive.

-De rares carcinomes papillaires à cellules fusiformes peuvent être confondus avec des carcinomes médullaires. La négativité de la calcitonine, de la chromogranine et la positivité de la thyroglobuline doivent permettre de parvenir à ce diagnostic peu fréquent.

Enfin deux diagnostics particulièrement difficiles peuvent prêter à confusion :

-Les adénomes trabéculohyalinissant (TG positive, MIB-1 positif de distribution membranaire),

- Les très rares paragangliomes intrathyroïdiens.

Nous prêterons ici une attention particulière au paragangliome en raison des difficultés diagnostiques qu'il représente (voire cas n°7) , de son caractère souvent héréditaire, de l'attitude chirurgicale qu'il implique.

Les paragangliomes (PGL) quelle que soit leur localisation sont à caractère héréditaire dans 25 à 30% des cas. Les gènes responsables des formes familiales ont été récemment identifiés. Il s'agit de gènes codant pour trois sous-unités de la succinate déshydrogénase (SDHD, SDHB, SDHC) ou complexe II mitochondrial. Des découvertes récentes montrent que l'implication de ces gènes est réelle dans les formes d'apparence sporadique de la maladie et que la recherche d'une mutation germinale sur un gène SDH est essentielle pour la prise en charge des patients porteurs de paragangliomes et/ou de phéochromocytomes et de leurs familles (tableau 2) (8). Leur traitement ne nécessite ni thyroïdectomie totale, ni curage, le risque de malignité existe en cas de mutation germinale de type SDHB.

-Restent parmi les diagnostics différentiels, les tumeurs parathyroïdiennes intra-thyroïdiennes et les rares métastases intra-thyroïdiennes de carcinomes neuroendocrines.

CMT et anomalies génétiques

Aucune étiologie n'est retrouvée pour le cancer médullaire mais on peut rencontrer dans le cancer médullaire qu'il soit héréditaire ou sporadique des mutations somatiques du gène RET (1, 2). Les mutations germinales du gène RET sont différentes en fonction du phénotype de la maladie héréditaire (tableau 1) : NEM2 A (60% des cas héréditaires : phéochromocytomes (8-60%), hyperparathyroïdie (5-20%), notalgia), NEM2 B (5% des cas : neuromes cutanéomuqueux souvent digestifs, phéochromocytomes, morphotype marfanoïde), ou CMT familiaux isolés (FMTC), 35% des CMT héréditaires.

Tout premier cas de CMT, quelle que soit sa taille, dans une famille peut être le cas index d'une maladie familiale (1,2) tableau 3. Si plaide en faveur d'un cancer héréditaire, la bilatéralité des lésions et l'association à une hyperplasie à cellules C, il ne faut plus se contenter de ces caractéristiques (elles peuvent être manquantes dans 10% des cas) pour engager un dépistage génétique. A partir du moment où une mutation du gène RET est identifiée, elle implique, presque toujours, la survenue d'un cancer médullaire thyroïdien à plus ou moins longue échéance et justifie donc une chirurgie prophylactique. L'âge de la chirurgie prophylactique (6 mois à 16 ans) varie en fonction du géno-phénotype de la maladie (tableau 3) car le niveau de gravité de ces formes est différent, puisque les premiers cas de CMT avec métastase ganglionnaire sont décrits dans les NEM2B avant 1 ans et dès 18 mois pour certains NEM2A comportant des mutations sur les exons 10 et 11. Le problème est différent pour les patients porteurs de mutations sur les exons 13, 14, 15 (tableau 2) dont l'âge moyen de survenue de la maladie (30-50 ans) est beaucoup plus tardif voisin de celui des CMT sporadiques.

- Evolution et pronostic :

La prise en charge actuelle des CMT a été très améliorée par le respect de règles assez strictes quant à l'extension du geste chirurgical et au développement de la chirurgie prophylactique. La pratique de curages ganglionnaires suffisants permet d'espérer échapper aux maladies résiduelles loco-régionales dont la cure chirurgicale de deuxième intention est rarement satisfaisante (2). Le niveau d'extension de la chirurgie est cependant très dépendant d'une meilleure connaissance du niveau d'agressivité des différentes formes de la maladie. Pour y parvenir il faut maintenir une interface constante avec les données anatomo-cliniques. Le rôle du pathologiste est à cet égard fondamental mais il est hélas souvent bien mal reconnu.

Les métastases à distance se font par voie hématogène vers le foie, les poumons les os, mais parfois également le cerveau, la moelle osseuse, les parties molles. La calcitonine sérique permet de suivre l'évolution de ces cancers et d'identifier les récurrences ou métastases (9). La classification TNM appliquée à ces cancers est celle des autres cancers primitifs thyroïdiens. Il faut bien veiller à appliquer la classification de 2002 .

La survie moyenne à 10 ans pour le cancer médullaire est de 73,7%, les facteurs pronostics dominants sont l'âge au diagnostic, le sexe masculin, le degré d'invasion loco-régional, quant à la présence de métastases cervicales, elles sont à la limite de la significativité (2,9) . Ces paramètres cliniques sont toujours plus prédictifs dans une analyse multivariée que les paramètres histologiques (10). Cependant un certain nombre d'études anatomocliniques sur des cohortes plus petites insistent sur la valeur prédictive péjorative des paramètres histologiques suivants : nécrose tumorale, aspects squamoïdes, dédifférenciation, indice de prolifération mesuré par Ki-67 (10,11).

Les rares cas qui se présentent d'emblée avec des métastases multiples, une diarrhée, des douleurs osseuses et des flashes mourront dans les 5 ans pour un tiers d'entre eux.

La survie à 10 ans des microcancers sporadiques (<1cm de grand axe) est significativement différente de celles des tumeurs sporadiques de taille supérieure à 1cm.

Il faut enfin savoir que les chirurgies prophylactiques bien conduites aboutissent à une guérison à 100% du CMT.

Enfin, les patients qui ont une maladie résiduelle essentiellement liée à une hypercalcitonémie sans traduction clinique ou lésion identifiable en imagerie peuvent espérer une survie longue dans des conditions de vie satisfaisante.

Points importants à retenir :

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer qui représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens. Il existe des microcancers médullaires dont la fréquence est estimée à 0,4% des cancers thyroïdiens. Quelle que soit la présentation du cancer médullaire (macro ou micro), il doit faire l'objet d'une recherche de mutation du gène RET car 30% des CMT sont héréditaires. La chirurgie prophylactique correctement conduite peut aboutir à une guérison à 100%. Les formes kystiques ou encapsulées de cancers médullaires sont rares mais sont encore sous diagnostiquées. Il est important de pouvoir évaluer le comportement de ces formes pour savoir si elles constituent ou non un groupe moins évolutif qui pourrait bénéficier d'une chirurgie plus limitée. Seule une calcitonine positive après immunohistochimie ou la notion d'une hypercalcitonémie permettront d'affirmer le diagnostic. En cas de négativité de l'immunomarquage de la calcitonine, une chromogranine associée à un immunomarquage positif des kératines de bas poids moléculaire devrait permettre de parvenir au diagnostic, d'éliminer l'éventualité rare d'un paragangliome intrathyroïdien. L'hypothèse de la métastase intrathyroïdienne d'un carcinome neuroendocrine d'autre origine reste très rare.

Pour une information complète sur la prise en charge des CMT consulter le livret des recommandations du groupe des Tumeurs endocrines-fichierNEM2 (ancien GETC) sur le site de la Société Française d'Endocrinologie (www.endocrino.net)

RÉFÉRENCES

1. Guliana JM, B. Franc, F. Duron, Cancer médullaire de la thyroïde, Encycl Méd-Chir 2001, 10-008-B-10, 15p.
2. P. Niccoli-Sire, B. Conte-Devolx, Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 : places respectives de la biologie et de la génétique moléculaire. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée* 2003 ; 18 : 320-328.

3. Huss LJ, Mendelsohn G, Medullary carcinoma of the thyroid gland : an encapsulated variant resembling the hyalinizing trabecular (paraganglioma-like) adenoma of the thyroid, *Modern Pathol* 1990 ; 3 : 581-5.
4. Driman D, Murray D, Kovacs K, Stefanescu L, Higgins HP, encapsulated medullary carcinoma of the thyroid. A morphologic study including immunocytochemistry, electron microscopy, flow cytometry, and in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 1089-95.
5. Ozkara SK, Gurbuz Y, Muezzinoglu B, Yumbal Z, Encapsulated cystic papillary variant of medullary carcinoma of thyroid gland. *Endocr Pathol* 2002 ; 13 : 167-71.
6. Guyétant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guérin O et al, Sex related C-Cell hyperplasia in the normal human thyroid : a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 42-7.
7. Franc B, de la Salmoniere P, Lange F, Hoang C, Louvel A, de Roquancourt A, Vilde F, Hejblum G, Chevret S, Chastang C. Interobserver and intraobserver reproducibility in the histopathology of follicular thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2003 ; 34 : 1092-100.
8. Gimenez –Roqueplo AP, Plouin PF, Tran Ba Huy P, Jeunemaître X, et al, SDHD et SDHB, deux gènes majeurs pour le déterminisme génétique des paragangliomes et de phéochromocytomes, *Médecine Clinique* 2004 ; 9 : 1-7.
9. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A et al. Prognostic factors for survival and for biological cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients. *Clin Endocrinol* 1998 ; 48 : 265-73.
10. Franc B, Rosenberg Bourgin M, Caillou B, Dutrieux-Berger N, Floquet J, Houcke-Lecomte M et al, Medullary thyroid carcinoma : search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis). *Human Pathol* 1998 ; 29 : 1078-83.
11. Tisell LE, Oden A, Muth A, Altiparmak G, Molne J, Ahlman H, Nilsson O. The Ki67 index a prognostic marker in medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 2093-7.

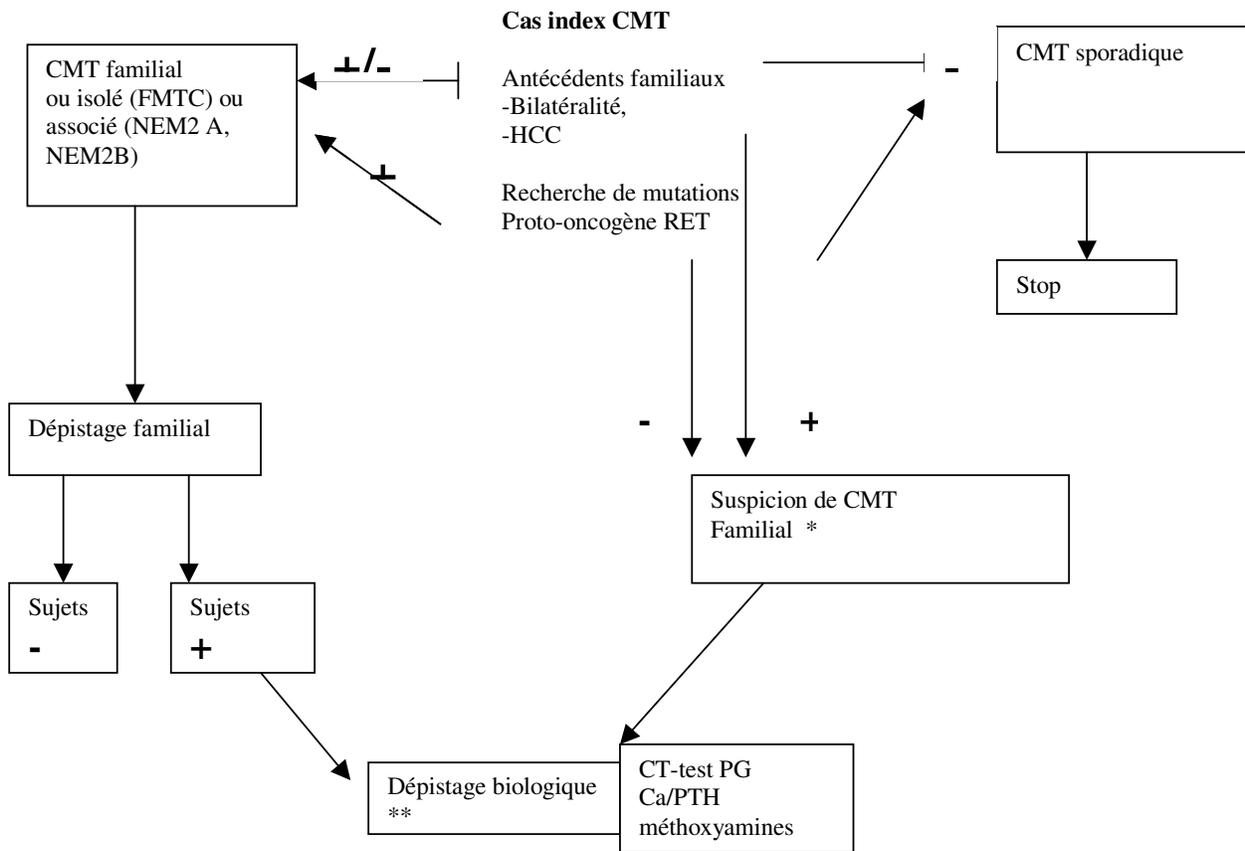


Tableau 3

Stratégie de dépistage des formes familiales de cancer médullaire thyroïdien (FCMT, NEM2A, NEM2B), à partir d'un cas index porteur d'un CMT, d'après les recommandations du Groupe des Tumeurs Endocrines-fichier (NEM2).

- *si au moins deux patients atteints, analyse de liaison, si non informative, suivi biologique (ce problème concerne 1% des NEM2B, 2% des NEM2A, 5% des FMTC) pour le séquençage de deuxième intention lorsque l'analyse de RET est négative et cas de forte suspicion de forme familiale, notamment histologique, courrier explicatif et prélèvement à adresser à Anne BARLIER-SETTI Laboratoire de biologie moléculaire, Hôpital de la Conception, bd Baille, 13385 Marseille cedex 05
- ** les patients porteurs de mutations dans les exons 13,14,15 posent un problème particulier en raison d'une expression tardive de la maladie (20% n'ont qu'une HCC isolée à un âge moyen de 38 ,2 ans, 44,1% des sujets non opérés ne présentent toujours pas de test PG pathologique). L'âge moyen de la maladie des cellules C est de 30-50 ans. Certains de ces CMT sont cependant agressifs.
- C'est pour ces raisons qu'il existe un début de consensus concernant les NEM 2A et les FMTC porteur d'une mutation sur les exons 10 et 11, mais que le débat reste ouvert dans les exons 13, 14, 15, car il y a peu de données et de recul.