

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1998

THESE N° 148/1

LES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES
DU CANCER THYROIDIEN MIXTE
MEDULLAIRE ET VESICULAIRE :
ETUDE DE 8 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 1998

PAR

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100756 5

Sophie VENIN épouse GALINAT

Née le 28 avril 1969 à Troyes (Aube)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD

Monsieur le Professeur CUBERTAFOND

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Monsieur le Professeur VANDROUX

Madame le Docteur TEISSIER

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

Membre Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1998

THESE N°

48

LES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES
DU CANCER THYROIDIEN MIXTE
MEDULLAIRE ET VESICULAIRE :
ETUDE DE 8 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE



THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 1998

PAR

Sophie VENIN épouse GALINAT

Née le 28 avril 1969 à Troyes (Aube)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur LAUBIE

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD

Monsieur le Professeur CUBERTAFOND

Monsieur le Professeur LABROUSSE

Monsieur le Professeur VANDROUX

Madame le Docteur TEISSIER

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

Membre Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul* (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	CLIAOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Jean-Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX ROGER (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANI-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Je dédie ce travail,

A Frédéric,

La tendresse, l' humour et la confiance que tu m'apportes font ma force.
Avec tout mon amour.

A Tiffany et Anaëlle,

Pour votre joie de vivre, vos rires et vos baisers.
Avec tout mon amour.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur B. LAUBIE

Professeur des Universités d'Endocrinologie

et Maladies Métaboliques

Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service et fait bénéficier, tout au long de notre formation, de votre expérience, et de la qualité de votre enseignement.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Aux membres de notre jury,

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD

Professeur des Universités de Médecine Interne

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service à titre provisoire

Vos qualités humaines et la valeur de vos jugements sont reconnus par tous.

Votre expérience fut pour nous une source d'enseignement permanent.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail,

Qu'il soit l'expression de notre profonde admiration.

Monsieur le Professeur P. CUBERTAFOND

Professeur des Universités de chirurgie digestive

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Vos enseignements universitaires nous ont été très bénéfiques.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Monsieur le Professeur F. LABROUSSE

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Praticien Hospitalier

Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions de votre disponibilité, de votre gentillesse
et de votre aide dans la réalisation de ce travail.

Veuillez trouver ici nos sincères remerciements.

Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX

Professeur des Universités de Biophysique et Traitement de

l'Image

Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service

C'est avec gentillesse que vous avez accepté de faire partie de notre jury.

Nous avons pu apprécier vos qualités humaines et pédagogiques.

Que ce travail soit l'expression de notre reconnaissance.

Madame le Docteur M.P. TEISSIER

Praticien Hospitalier

Médecin des Hôpitaux

J'ai pu apprécier tout au long de ces années ta compétence, ta disponibilité
et tes qualités humaines.

Je te remercie d'avoir guidé mes premiers pas en endocrinologie et en
procréation médicalement assistée, avec patience et gentillesse.

Sois toujours assurée de mon amitié.

Remerciements,

A Madame le Professeur B. FRANCO

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Praticien Hospitalier

Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer aussi activement à ce travail, qui n'aurait pas pu exister sans votre aide.

Nous avons pu apprécier votre disponibilité ainsi que l'étendue de votre savoir et de votre expérience qui nous ont été très bénéfiques.

Soyez assurée de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A Madame le Professeur E. MODIGLIANI

Professeur des Universités d'Endocrinologie et Maladies

Métaboliques

Praticien Hospitalier

Chef de Service

Nous vous remercions d'avoir accepté le projet de ce travail et de nous avoir aidé à le réaliser.

Soyez assurée de notre admiration.

A tous ceux qui ont participé à notre travail en nous prêtant leurs observations :

Madame le Professeur S. ARLOT
Monsieur le Professeur A. AURENGO
Monsieur le Professeur B. CONTE-DEVOLX
Monsieur le Professeur P. ROGER
Monsieur le Professeur M. SCHLUMBERGER
Monsieur le Professeur J. TOURNIAIRE
Monsieur le Docteur BRAMBILLA
Madame le Docteur L LEENHARDT
Madame le Professeur P. NICOLI
Monsieur le Docteur J.L. SADOUL

*Ainsi qu'aux Anatomo-pathologistes
qui ont bien voulu transmettre les lames :*

Monsieur le Professeur C. BROCHERIOU
Madame le Professeur M.F. GONTIER
Madame le Professeur M.F. LE BODIC
Monsieur le Professeur Y. LE CHARPENTIER
Madame le Docteur A. DE ROCQUANCOURT
Madame le Docteur F. LOUVEL

A nos maîtres d'internat

Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD

Monsieur le Professeur J. BAUDET

Monsieur le Professeur B. LAUBIE

Monsieur le Professeur J.C. VANDROUX

A tous ceux qui ont participé à notre formation

Monsieur le Dr Y. Aubard

Madame le Dr E. Bournaud

Madame le Dr A.M. Chinchilla

Madame le Dr J. Mausset

Monsieur le Dr J. Monteil

Monsieur le Dr P. Piver

Madame le Dr M.P. Teissier

Madame le Dr S. Verbeke

A mon frère Franck,

En témoignage de notre complicité et de mon affection.

A mes parents,

En témoignage de ma profonde affection, de ma reconnaissance pour votre amour et pour l'aide que vous m'avez apportée.

A mes grand-parents,

Pour votre soutien et votre aide tout au long de ces années.

A Anne-Marie et à Nicole,

Sans lesquelles ce travail n'aurait pas été possible.

*A mes collègues : Valérie, Lélia, Magali, Sandrine L., Sandrine V.,
Nathalie, Marie.*

*A tout le personnel du service de Médecine interne B, de gynécologie
obstétrique et de médecine nucléaire du CHU de Limoges,*

A mes amis de l'internat de Limoges.

PLAN

INTRODUCTION

CLASSIFICATION DES CANCERS THYROIDIENS

CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROIDE

I - HISTORIQUE

II - ASPECT CLINIQUE

II.1- CANCER MEDULLAIRE THYROIDIEN SPORADIQUE

II.2 - FORMES FAMILIALES

III - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

III.1 - LA CALCITONINE

III.2 - L'ANTIGENE CARCINO-EMBRYONNAIRE

III.3 - AUTRES PEPTIDES

IV - ANATOMO-PATHOLOGIE

IV.1 - ASPECT MACROSCOPIQUE

IV.2 - ASPECT HISTOLOGIQUE

IV.2.1 - Forme typique

IV.2.2 - Formes atypiques

IV.2.3 - Hyperplasie à cellules C

IV.3 - ASPECT IMMUNOHISTOCHEMIE

IV.3.1 - Immunomarquage anti-calcitonine

IV.3.2 - Immunomarquage anti-ACE

IV.3.3 - Immunomarquage anti-Neuron Specific Enolase

IV.3.4 - Immunomarquage anti-somatostatine

IV.3.5 - Immunomarquages autres

V - LA THERAPEUTIQUE

VI - PRONOSTIC

VII - ASPECT GENETIQUE ET ENQUETE FAMILIALE

VII.1 - LE GENE RET

VII.2 - MUTATIONS GERMINALES

VII.3 - MUTATIONS SOMATIQUES

VII.4 - ENQUETE FAMILIALE

CARCINOMES THYROIDIENS DIFFERENCIES

I - EPIDEMIOLOGIE

II - FACTEURS DE RISQUE

II.1 - LA RADIOTHERAPIE CERVICALE EXTERNE

II.2 - L'APPORT ALIMENTAIRE EN IODE

II.3 - COMPOSANTE GENETIQUE

III - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

IV - ANATOMO-PATHOLOGIE

IV.1 - CANCER PAPILLAIRE

IV.1.1 - Aspect macroscopique

IV.1.2 - Aspect histologique

IV.1.2.1 - Forme typique

IV.1.2.2 - Variantes histologiques

IV.2 - CANCER VESICULAIRE

IV.2.1 - Aspect macroscopique

IV.2.2 - Aspect histologique

IV.2.2.1 - Forme typique

IV.2.2.2 - Variantes histologiques

V - FACTEURS PRONOSTIQUES

VI - TRAITEMENT CHIRURGICAL

VII - TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES

VII.1 - IRATHÉRAPIE

VII.2 - TRAITEMENT HORMONAL FREINATEUR

VII.3 - AUTRES TRAITEMENTS

VIII - SURVEILLANCE

IX - ONCOGENES ET CANCEROGENESE

ETUDE PERSONNELLE

I - MATERIEL ET METHODE

I.1 - SELECTION DES PATIENTS

I.2 - ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

II - DESCRIPTION DES OBSERVATIONS

III - RESULTATS

III.1 - LA CLINIQUE

III.2 - LE BILAN COMPLEMENTAIRE PRE-OPERATOIRE

III.3 - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL INITIAL

III.4 - L'ANATOMO-PATHOLOGIE

III.5 - LE TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE

III.6 - LE SUIVI CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET SCINTIGRAPHIQUE

III.7 - EVOLUTION ET SURVIE

III.8 - ENQUETE FAMILIALE

DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE

I - HISTORIQUE

II - ANATOMO-PATHOLOGIE

III - LA CLINIQUE

IV - LA THERAPEUTIQUE

V - LE PRONOSTIC

VI - ONCOGENESE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ABREVIATIONS

- **ACE** = Antigène carcino-embryonnaire
- **CGRP** = Calcitonin-Gené Related Peptide
- **CMT** = Cancer médullaire de la thyroïde
- **CT** = Calcitonine
- **GETC** = Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine
- **NEM** = Néoplasie Endocrinienne Multiple
- **NSE** = Neuron-Specific Enolase
- **OERTC** = Organisation Européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer.
- **OMS** = Organisation Mondiale de la Santé
- **Tg** = Thyroglobuline

INTRODUCTION

Le carcinome thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire est rare et son entité est très controversée. Les premières observations de carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) présentant des secteurs de différenciation vésiculaire et exprimant la thyroglobuline (Tg) ont été accueillies avec scepticisme (70). L'origine de cette positivité pour la Tg à tout d'abord été attribuée à la phagocytose ou à l'absorption passive de la Tg par les cellules tumorales ou encore à la présence de vésicules encloses (70).

Mais par la suite, de nombreux cas ont été décrits (40, 51, 52, 61, 62, 68, 73, 79, 80, 86, 91, 97) et surtout, cette double différenciation au sein d'une même tumeur, a été retrouvée dans des métastases ganglionnaires (40, 51, 52, 61, 62, 79, 80, 85, 91, 97). La définition du cancer mixte médullaire et vésiculaire a donc été rajoutée à la seconde édition de la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1988 : "Tumeurs ayant à la fois les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des deux types de cancers" (47).

En 1990, pour la première fois, sont décrites 2 observations de cancers médullaires thyroïdiens comportant une composante cellulaire à différenciation papillaire, avec le même aspect au niveau des métastases ganglionnaires (1). Cette découverte suggère donc l'existence d'une autre variante de cancer thyroïdien mixte, médullaire et papillaire, non décrite dans la seconde édition de la classification de l'OMS.

Jusqu'alors, l'origine embryologique était bien distincte : les cellules C parafolliculaires proviennent de la crête neurale, les cellules vésiculaires de l'endoderme. Cependant certains auteurs suggèrent la possibilité d'une origine commune à savoir une cellule souche ultimobranchiale pouvant se différencier vers les deux types cellulaires (10, 11, 68, 113).

Ayant eu l'opportunité d'observer un cas de cancer mixte posant un difficile problème diagnostique, nous avons, avec l'aide du Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC), réuni différents cas de CMT mixtes non familiaux ayant tous eu une étude anatomo-pathologique identique par le même pathologiste (Pr B. FRANC).

Le but de notre étude est d'essayer de :

- mieux appréhender le diagnostic anatomo-pathologique du cancer thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire,
- décrire leur aspect clinique et biologique, leur profil évolutif,
- déterminer les possibilités thérapeutiques,
- dégager d'éventuels éléments pronostiques,
- réfléchir sur les mécanismes de l'oncogénèse.

Nous allons en premier lieu faire un rappel sur les cancers médullaires et les carcinomes différenciés de la thyroïde. Nous allons insister sur leurs aspects anatomo-pathologiques classiques et atypiques, ainsi que sur leur prise en charge thérapeutique, leur pronostic et leur oncogénèse. En effet le diagnostic et la prise en charge des cancers mixtes ne sont pas bien définis jusqu'à présent et découlent donc de ces deux néoplasies bien connues.

CLASSIFICATION

DES CANCERS THYROIDIENS

La première classification des tumeurs thyroïdiennes a été élaborée par un comité international de pathologistes qui ont travaillé de 1964 à 1972 avec publication par l'OMS en 1974 (46). Cette première classification ne résolvait pas tous les problèmes et certains types tumoraux étaient encore mal connus. Il a donc été réalisé par l'OMS en 1988 sous l'égide du Dr Hedinger, une seconde édition de la classification des tumeurs thyroïdiennes (47).

Les modifications majeures entre la première et la seconde édition consistent en (48) :

- ➔ La reconnaissance de plusieurs variantes du cancer papillaire : micro-cancer, variante folliculaire, forme sclérosante diffuse.

- ➔ La reconnaissance au sein du CMT de structures architecturales folliculaires ou papillaires.

- ➔ L'apparition d'un sous-groupe de CMT : cancer médullaire mixte dont la genèse histologique est inconnue.

- ➔ L'apparition des lymphomes malins thyroïdiens sous une rubrique séparée.

- ➔ Des réaménagements dans la classification des cancers indifférenciés et des cancers non épithéliaux.

**CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE
DES TUMEURS MALIGNES
DE LA THYROÏDE (47)**

I - TUMEURS PRIMITIVES MALIGNES EPITHELIALES

I.1 - CARCINOMES DIFFERENCIÉS

- De souche vésiculaire

Carcinome vésiculaire

Carcinome papillaire

- Développés à partir des cellules C

Cancer médullaire

I.2 - CARCINOMES INDIFFERENCIÉS OU ANAPLASIQUES

I.3 - AUTRES CARCINOMES

Carcinomes mucineux

Carcinomes mucoépidermoïdes

Carcinomes purement épidermoïdes

II - TUMEURS PRIMITIVES MALIGNES NON EPITHELIALES

Sarcomes

Hémangioendothéliome malin

III - LYMPHOMES MALINS

IV - TUMEURS SECONDAIRES

Métastases de mélanomes, cancers du sein, du poumon, du rein.....

V - TUMEURS INCLASSABLES

CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE

Il est développé à partir des cellules C parafolliculaires ayant migré de la crête neurale et sécrète de la calcitonine (CT).

Il représente 5 à 15 % des cancers thyroïdiens (7,3 % selon une étude de l'Organisation Européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer ou OERTC en 1974) (9).

I - HISTORIQUE

C'est en 1951 que Horn (54) décrit le premier cas de cancer thyroïdien atypique, puis Pages en 1955 (90) reconnaît l'existence de cancers thyroïdiens à cellules claires.

En 1959, Hazard (45) décrit le CMT comme une entité clinique et pathologique. Il isole le CMT du cadre des cancers anaplasiques sur l'existence d'un stroma amyloïde au sein de tumeurs d'évolution relativement lente. Par la suite, plusieurs séries de CMT sont publiées : Woolner en 1961, Freeman et Lindsay en 1965, Williams en 1966 (126,131).

En 1963, Hirsh découvre pour la première fois de la CT thyroïdienne (13).

En 1966, Williams (126) suggère que ces tumeurs sont développées à partir des cellules parafolliculaires ou neuro-endocrines, et c'est en 1968 que Milhaud décrit 2 cas de CMT sécrétant de la CT, découverte confirmée par Meyer (76, 77). Cette découverte permettra ensuite le suivi de la maladie.

Par la suite, est découverte la réponse pathologique spécifique de cette CT à des sécrétagogues (13). La description de syndromes tels que le syndrome de Gorlin et les Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM) (15, 82) puis la découverte de l'hyperplasie à cellules C dans les formes héréditaires (130) ainsi que les formes histologiques atypiques vont par la suite se succéder (32).

Dernièrement les techniques de biologie moléculaire ont permis de localiser le gène de la CT sur le chromosome 11(13), ainsi que le gène de susceptibilité de la maladie sur le chromosome 10 (74, 112).

II - ASPECT CLINIQUE (13, 82, 107)

II.1 - LE CMT SPORADIQUE

Il représente 80 % des cas.

Le caractère sporadique sera retenu après enquête familiale.

Le plus souvent unifocal, atteignant surtout la femme, vers l'âge de 40-60 ans.

Il s'agit d'un nodule thyroïdien révélateur dans $\frac{3}{4}$ des cas, sensible à la palpation, unique ou multiple, uni ou bilatéral, froid à la scintigraphie au Tc 99m.

Les adénopathies métastatiques jugulo-carotidiennes ou récurrentielles sont fréquentes, parfois révélatrices. On retrouve une métastase à distance dans 20 % des cas (poumon, foie, os). Dans 30 % des cas, il existe une diarrhée motrice ou des flushs. L'existence d'un syndrome de cushing paranéoplasique révélateur est rare (128).

II.2 - FORMES FAMILIALES :

Elles représentent 20 % des cas. La transmission se fait sur un mode autosomal dominant.

Le CMT peut être transmis de manière isolée ou s'intégrer dans le cadre d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM).

➡ NEM 2a ou syndrome de Sipple (90 % des NEM): associant un CMT, un phéochromocytome et moins fréquemment une hyperparathyroïdie. Le CMT est l'élément révélateur chez plus de $\frac{3}{4}$ des patients.

➡ NEM 2b ou syndrome de Gorlin : plus rare, elle associe un CMT, un phéochromocytome, une ganglioneuromatose, un syndrome dysmorphique de type Marfan. Dans ce cas, l'apparition du CMT est précoce avant l'âge de 10 ans. Le pronostic est très sombre.

➡ CMT familial isolé : le CMT survient parfois plus tard que dans la NEM 2a et serait moins agressif.

Le CMT est alors le plus souvent bilatéral, avec présence d'une hyperplasie bénigne des cellules C (32, 34, 35). L'âge du cas index est moins élevé que dans les formes sporadiques et le diagnostic est porté sur l'existence d'un second cas dans la famille.

III - LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

2 marqueurs tumoraux sont particulièrement intéressants dans le diagnostic et le suivi des CMT :

- la calcitonine (CT)
- l'antigène carcino-embryonnaire (ACE)

III.1 - LA CALCITONINE (107)

La CT est une hormone peptidique intervenant dans la régulation du métabolisme calcique et exerce une activité neuromodulatrice sur le système nerveux central.

C'est un marqueur spécifique de l'affection.

C'est un polypeptide monocaténaire de 32 acides aminés dont le gène est situé sur le bras court du chromosome 11. Ce gène code aussi pour un autre peptide, le Calcitonin-Related Peptide (CRP) (Cf. schéma 1).

Sa sécrétion dans les cellules C peut être stimulée par la gastrine, la pentagastrine, la GH-RH, les agonistes β adrénergiques, les estrogènes, l'histamine, la bombésine (39).

Il existe plusieurs formes immunoréactives de la CT expliquant une certaine hétérogénéité des résultats liée à une sensibilité différente des dosages radio-immunologiques aux différentes formes moléculaires de la CT. Ainsi, on utilise actuellement des anticorps monoclonaux dirigés contre plusieurs épitopes de la CT. En France, le dosage de référence est la trousse Elsa-hCT (Cis-Bio) : il s'agit d'un dosage de CT mature par méthode IRMA. La valeur de base est < 10 pg/ml (14, 37, 107).

Le test de stimulation à la pentagastrine est pratiqué dans la détection précoce des CMT, dans le cadre d'une exploration familiale, pour le diagnostic différentiel des hypercalcitoninémie, pour la surveillance des CMT. Il permet de mettre en évidence un pic sérique de CT, mais une réponse positive au test doit être interprétée selon le contexte.

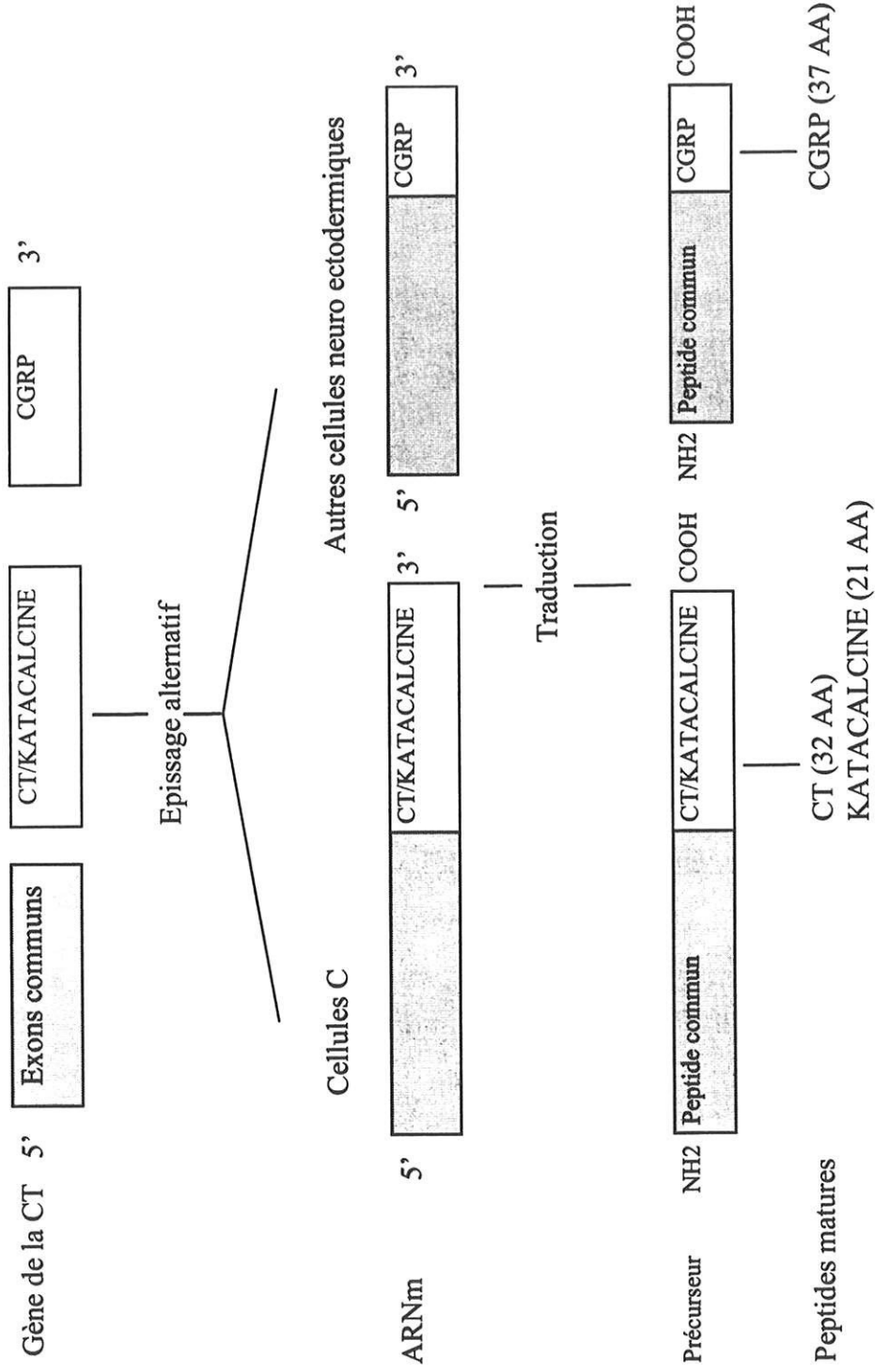


Schéma 1 : Gène de la calcitonine et synthèse de la calcitonine (109).

III.2 - L'ANTIGÈNE CARCINO-EMBRYONNAIRE (ACE)

L'ACE est une glycoprotéine de surface initialement mise en évidence dans les cancers coliques. Ses relations avec le CMT sont établies depuis 1977 (39).

Il est présent dans 80 % des cellules, avec la CT, mais il n'y a pas de relation nette entre les taux sériques de CT et d'ACE d'où son intérêt limité pour le dépistage. Son dosage est surtout intéressant dans le suivi du CMT.

L'ACE n'est pas stimuable par la pentagastrine.

III.3 - AUTRES PEPTIDES (19, 39)

Le CMT peut produire beaucoup d'autres peptides mais dont l'intérêt n'est pas supérieur à la CT.

ACTH	Chromogranine A
Somatostatine	Sérotonine
VIP	Neurone specific enolase (NSE)
Substance P	5 HIA
Mélanine	Insuline
Prostaglandines	Glucagon
Histamine	Dopa décarboxylase
β Endorphines	α HCG
Leu enképhaline	Bombésine
Katacalcine (issue de la maturation post-traductionnelle du précurseur de la CT et donc synthétisée et sécrétée en même temps que la CT, dans les mêmes cellules) (Cf. schéma 1)	
CGRP (issu de l'expression du gène de la CT, présent dans les cellules tumorales) (Cf. schéma 1)	

IV – ANATOMO-PATHOLOGIE

Définition de l'OMS : “ Tumeur maligne dont les cellules présentent la différenciation des cellules C ” (47).

La procédure d'analyse anatomo-pathologique de la thyroïde est bien codifiée (30, 32, 37): La thyroïde doit être incluse en entier avec des coupes étagées, numérotées du pôle supérieur au pôle inférieur, effectuées tous les centimètres selon un plan antéro-postérieur. Il sera réalisé pour chaque lobe une coloration classique à l'HES et un immunomarquage à l'anticorps anti-CT pour repérer les zones à cellules C. Dans ces zones, il faudra effectuer des recoupes. Sur la tumeur, il sera effectué un HES, une coloration de Grimélius, et un immunomarquage par la CT, l'ACE, la Tg et la chromogranine A.

L'hyperplasie à cellules C est recherchée par immunohistochimie par la CT autour de la tumeur et à la jonction du 1/3 supérieur et du 1/3 moyen. Il sera nécessaire de préciser la taille, l'aspect uni ou multifocal, uni ou bilatéral, le niveau d'extension, les résultats de l'immunohistochimie, l'aspect de l'hyperplasie à cellules C si elle est présente, les pathologies thyroïdiennes associées et l'aspect de l'envahissement ganglionnaire cervical.

IV.1 - ASPECT MACROSCOPIQUE

Le CMT est de consistance dure ou ferme, de couleur blanche à la section. Parfois la tumeur est émaillée de foyers de nécrose ou d'hémorragie. Elle est de taille variable, le plus souvent située à la jonction des tiers supérieurs et moyens des lobes thyroïdiens en position centrale. Son diamètre varie de 1 millimètre à 10 centimètres.

La tumeur peut être bien limitée ou, au contraire, infiltrer les tissus adjacents. Elle est uni ou bilatérale, uni ou plurifocale.

IV.2 - ASPECT HISTOLOGIQUE (12, 32, 33, 103)

Il est très variable d'une tumeur à l'autre, voire au sein d'une même tumeur. La prolifération est souvent trabéculaire et l'on note une abondance relative en tissu fibrohyalin. On distinguera une forme typique et des variantes.

IV.2.1 - Forme typique (Cf. photos 5 et 6)

Elle représente 80 % des cas (30, 31).

Elle est constituée de cellules rondes ou polyédriques ou, au contraire, fusiformes. Les noyaux sont réguliers possédant parfois une inclusion cytoplasmique intranucléaire. Les mitoses sont rares voire absentes. On retrouve parfois des cellules multinucléées. Le cytoplasme cellulaire est abondant, granuleux, éosinophile et pâle. La réaction de Grimélius montre des cellules argyrophiles. On met en évidence, en microscopie électronique, de nombreux grains neuro-sécrétoires.

L'architecture est variable, les cellules se disposant en massifs, îlots, travées, lobules ou prenant un aspect de type carcinoïde. Il est parfois retrouvé un aspect pseudo-glandulaire ou pseudo-papillaire.

Le stroma tumoral a longtemps été considéré comme très spécifique de cette tumeur. Il est formé d'un mélange de substance hyaline et amyloïde. L'amylose est mise en évidence par la coloration rouge Congo.

La présence de cette dernière est fortement évocatrice de CMT mais n'est pas indispensable au diagnostic. En effet les formes sans amylose représentent 15 à 20 % des CMT (23).

La limitation tumorale n'est pas toujours nette et des foyers tumoraux périphériques peuvent se mêler aux vésicules thyroïdiennes normales. Ces mêmes vésicules thyroïdiennes peuvent parfois être enchâssées profondément dans la tumeur.

IV.2.2 - Formes atypiques

Elles constituent un important piège diagnostique et représenteraient 5 à 10 % des CMT.

En effet, le CMT peut présenter un grand nombre de variétés architecturales et peut mimer n'importe quel autre type de cancer thyroïdien.

➔ *Variante folliculaire (41)*

Le CMT peut être composé en partie de structures tubulaires ou folliculaires, et doit alors être différencié des CMT mixtes ou de CMT englobant des follicules normaux. Les cellules tumorales forment des structures folliculaires qui sont bordées par des cellules ressemblant à celles situées dans les foyers tumoraux typiques. La lumière folliculaire est vide ou contient du matériel éosinophile identique à de la colloïde. L'étude immunohistochimique met en évidence un immunomarquage positif en CT dans les follicules et les foyers typiques.

➔ *Variante papillaire*

Elle est rare. Les cellules sont alignées le long d'un axe fibro-vasculaire. La tumeur contient aussi des foyers typiques de CMT. L'immunomarquage par la CT permet d'établir le diagnostic.

➔ *Forme à cellules géantes*

Le cytoplasme est abondant et les noyaux sont multiples. On retrouve de très nombreuses mitoses et le pronostic est défavorable. On peut retrouver aussi des foyers de nécrose, eux aussi de mauvais pronostic.

➔ *Forme à petites cellules*

Elle est souvent confondue avec les cancers anaplasiques thyroïdiens ou des métastases thyroïdiennes de cancers pulmonaires à petites cellules. Le noyau est hyperchromatique et le cytoplasme est en faible quantité. Ces formes présentent souvent des foyers de nécrose. L'immunomarquage à la calcitonine et l'ACE est souvent faible. Dans une étude de l'OERTC, sur 38 cas de CMT, 8 avaient été confondus avec un cancer anaplasique (10). Le diagnostic en est donc difficile et son pronostic est défavorable.

➔ *Forme à cellules claires*

Elle est composée entièrement ou en partie de cellules polygonales à cytoplasme clair. On retrouve des granules neuro-sécrétoires en ultrastructure.

➔ Il existe d'exceptionnels *aspects malpighiens*

C'est l'immunomarquage positif à la calcitonine qui permet de porter le diagnostic.

➔ *Forme à cellules oxyphiles* (23, 42, 103)

C'est une forme rare, décrite pour la première fois par Dominguez-Malagon et al. La tumeur présente 60 à 70 % de cellules oncocytaires (larges cellules polyédriques avec un cytoplasme clair, abondant, granuleux et éosinophile) alors que le reste présente un aspect de CMT classique. L'architecture est trabéculaire avec un stroma amyloïde. Elle peut prendre une architecture folliculaire et le diagnostic différentiel avec le cancer folliculaire à cellules oxyphiles est alors difficile. L'examen ultrastructural met en évidence de nombreuses mitochondries ainsi que des granules neuro-sécrétoires. L'immunomarquage aide au diagnostic : avec une immunoréactivité pour la CT mais pas pour la Tg.

➔ Enfin en 1968, Milhaud décrit un *cancer trabéculo-vésiculaire à mucopolysaccharides acides* (12, 78). Il s'agit d'une tumeur lobulée, formée de travées de 5 à 50 cellules. Les cellules sont polyédriques ou fusiformes, parfois multinuclées, souvent volumineuses, comportant de nombreuses mitoses et atypies. L'amylose est absente. Il est mis en évidence des dépôts intracellulaires colorés par le bleu alcian. L'immunomarquage est positif à la CT et l'ACE. Déjà en 1966, Williams (126) notait une alcianophilie dans certains CMT. Uribe décrit la présence de mucine dans 65 % des CMT et Zaatari 42 % (125).

➔ Cas particulier du *micro-CMT* (35)

C'est un cancer de moins d'1 centimètre dans son plus grand axe. Le diagnostic est difficile. Il est retrouvé dans 0,8 à 0,04 % des thyroïdes dans les séries autopsiques. Le diagnostic peut être fondé sur la présence d'une rupture de la basale vésiculaire, des noyaux irréguliers, la présence de substance amyloïde. L'immunomarquage anti-CT est plus faiblement positif que dans les macro-CMT et plus irrégulièrement distribué.

➔ Cas particulier du *cancer thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire* (Cf. photos 7 et 8): Selon la définition de l'OMS « Seules les tumeurs ayant à la fois les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des deux types de cancers peuvent être considérées comme des tumeurs mixtes médullaires et vésiculaires » (47). L'analyse histologique et anatomo-pathologique sera décrite ultérieurement, au cours de notre étude.

IV.2.3 - Hyperplasie à cellules C (13, 19, 30, 31, 32)

Dans les formes familiales de CMT, la tumeur est généralement bilatérale et apparaît dans un contexte d'hyperplasie à cellules C préexistante (30, 34).

Son diagnostic formel est difficile même après immunomarquage par la CT. Il existe en effet une frontière minime entre contingent cellulaire normal et hyperplasie débutante ainsi qu'entre hyperplasie floride engainant quelques follicules thyroïdiens et CMT débutant.

Il n'existe pas de consensus officiel sur la définition du contingent cellulaire C normal.

La répartition des cellules C au sein de la thyroïde augmente avec l'âge et varie selon le sexe. De plus, certaines situations et médicaments font augmenter la proportion de cellules C en dehors du CMT : au cours des traitements par cimétidine, des hypercalcémies, de l'hypergastrinémie, de production excessive de TSH, au voisinage des tumeurs thyroïdiennes (lymphomes, carcinomes vésiculaires ou papillaires)....

Les critères d'hyperplasie à cellules C sont, pour le GETC, la présence de plus de 40 cellules C par cm² de thyroïde examinée et au moins 3 champs de plus de 50 cellules C au grossissement $\times 100$ (37).

Pour d'autres auteurs, il suffit de 6 cellules C autour de plus de 4 vésicules dans une coupe (13, 33).

Cette hyperplasie peut être retrouvée autour de la tumeur ou être multifocale, diffuse ou nodulaire, le plus souvent située à l'union du tiers moyen et du tiers supérieur des lobes thyroïdiens.

C'est l'immunomarquage systématique à la CT et l'ACE des coupes histologiques qui permet le diagnostic.

Les amas cellulaires compacts ou "solid cell nests", considérés comme des vestiges du corps ultimobranchial, sont constitués de petites cellules sombres avec parfois des ponts intercellulaires, de cytoplasme peu étendu. C'est au voisinage de ces structures que doivent être recherchées les cellules C. Ces amas peuvent contenir des cellules mucipares et comportent des cellules immunoréactives pour la CT, le CGRP ainsi que des éléments positifs pour les cytokératines. Ces structures pourraient être à l'origine, d'après certains auteurs, des cancers thyroïdiens muco-épidermoïdes, et de certains cancers mixtes médullaires et vésiculaires (32, 43).

IV.3 - ASPECT IMMUNOHISTOCHIMIQUE (Cf tableau 1)

Le CMT a la propriété d'exprimer de multiples substances hormonales ou non hormonales au sein même de la tumeur ou dans la circulation sanguine.

L'immunomarquage permet grâce à des anticorps poly ou monoclonaux de mettre en évidence ces hypersécrétions. Il s'agit, dans le cas du CMT, principalement de la mise en évidence de CT dans la tumeur primitive ou les métastases.

Dans le cadre de la recherche, on peut utiliser des coupes semi-fines incluses en résine ou des coupes ultra-fines pour l'examen au microscope électronique permettant une étude très fine des positivités et de l'ultrastructure (11).

IV.3.1 - Immunomarquage anti-calcitonine

C'est en 1968 que Milhaud (77) découvre la sécrétion de thyrocalcitonine par les CMT.

Cet aspect est essentiel au diagnostic de CMT. Ainsi, cette immunohistochimie permet dans un certain nombre de cancers thyroïdiens atypiques d'affirmer le diagnostic de CMT. En effet, certains CMT peuvent présenter, comme décrit précédemment, une architecture de type papillaire ou vésiculaire. Seul l'immunomarquage orientera le diagnostic.

L'immunomarquage anti-CT est exprimé en pourcentage de cellules tumorales positives, supérieur ou inférieur à 50 % (37).

Pacini et al, dans une étude de 18 CMT, retrouvent une positivité à la CT de 100 %, que ce soit au niveau de la tumeur primitive ou des métastases. Le pourcentage de cellules positives est toujours supérieur à 20 % et le plus souvent supérieur à 40 % (89).

Les résultats sont identiques pour De Micco (19 tumeurs primitives, 15 métastases) (21), Arnal-Monreal (6 CMT) (2), Schröder (60 CMT) (109), Holm (17 CMT) (53). (Cf. tableau 1)

Uribe décrit sur 20 cas de CMT, un cas ne fixant pas la calcitonine (122).

On obtient selon les cas ou selon les territoires d'une même tumeur, des colorations granuleuses d'intensité et de répartition variable.

La présence de CT dans le stroma tumoral et ses relations avec l'amylose ont été discutées : dans de nombreux cas, on retrouve une réaction positive au sein des dépôts amyloïdes (2, 19) alors que Holm en 1985 (51) ne met en évidence aucun immunomarquage positif au sein du tissu amyloïde.

La CT n'est pas totalement spécifique du CMT. En effet, d'autres cancers en sécrètent : cancers à petites cellules, cancers du poumon, hépatocarcinomes, carcinomes neuro-endocrines, lymphomes et leucémies.

IV.3.2 - Immunomarquage anti-ACE

Le résultat de l'immunomarquage anti-ACE est exprimé en pourcentage de cellules tumorales positives, supérieur ou inférieur à 50 % (37).

Pacini (89) décrit une positivité de 100 % à l'ACE au sein des tumeurs primitives et de 93 % au sein des métastases. Le pourcentage de cellules marquées est le plus souvent supérieur à 20 %.

IV.3.3 - Immunomarquage anti-Neuron Specific Enolase (NSE)

C'est une enzyme isolée primitivement dans les neurones centraux, puis détectée dans la plupart des cellules neuro-endocrines de nombreux organes.

Tapia en 1981 (117) retrouvait une forte positivité au sein de 90 tumeurs neuro-endocrines (dont 10 CMT) en comparaison à 11 tumeurs non neuro-endocrines. Mais plus tard, grâce à des études systématiques pratiquées selon différentes méthodes et avec plusieurs anticorps anti-NSE, il a été retrouvé des réactions positives dans de nombreux tissus ou tumeurs non neuro-endocrines ainsi que dans des lésions thyroïdiennes folliculaires hyperplasiques ou tumorales. Cette présence de NSE serait en rapport avec l'augmentation du métabolisme glycolytique (120).

Les différentes études réalisées retrouvent une positivité variant de 75 à 100 % (Cf. tableau 1). Sa sensibilité semble inférieure à celle de la coloration à l'argent de Grimélius (19).

IV.3.4 - Immunomarquage anti-Somatostatine

Selon plusieurs auteurs, les patients porteurs d'une tumeur somatostatine positive auraient un meilleur pronostic. En effet, la somatostatine est un peptide ayant un effet inhibiteur sur la sécrétion de nombreuses hormones, sur l'hypophyse et le système APUD. Elle pourrait ainsi, soit entraîner un effet inhibiteur sur la croissance des cellules C néoplasiques grâce à un mécanisme paracrine, soit inhiber un facteur de croissance impliqué dans la prolifération de cellules néoplasiques (89).

Ainsi, la somatostatine pourrait avoir un intérêt diagnostique et thérapeutique des métastases.

Pacini (89) retrouve une positivité de 63 % pour la tumeur primitive et 38 % pour les métastases avec une positivité faible inférieure à 20 % des cellules tumorales. Les différentes études mettent en évidence une positivité variant de 12 à 66 %. (Cf. tableau 1)

IV.3.5 - Autres immunomarquages

De très nombreux autres peptides ou hormones sont retrouvés au sein des CMT. Une revue exhaustive a été réalisée par De Micco (21).

↳ *Production d'ACTH*

Deux cas d'hypercorticisme paranéoplasique avec carcinome médullaire thyroïdien ont été décrits pour la première fois par Williams en 1968 (128). Puis, Bussolati en 1973 a démontré la présence d'ACTH dans les cellules tumorales par immunofluorescence (19). Plusieurs cas ont depuis été décrits. (Cf. tableau 1)

↳ *La chromogranine A :*

Les chromogranines sont trouvées par immunomarquage dans tous les tissus neuro-endocrines et les tumeurs qui en dérivent, à l'intérieur des granules sécrétoires. Ainsi, la chromogranine A donne des réactions intenses. En microscopie électronique, elle est trouvée dans tous les granules contenant de la CT (19).

IV.3.6 - Immunomarquage anti-thyroglobuline (Tg)

La Tg est le marqueur spécifique des cancers thyroïdiens différenciés. Mais la réalisation systématique d'immunodétection a permis de mettre en évidence dans certaines tumeurs thyroïdiennes à la fois une sécrétion de Tg et de CT :

C'est en 1973 que Ljunggren (70) met en évidence pour la première fois une positivité à la Tg au sein de 3 CMT sur 5 étudiés. Il attribue alors cette présence à l'incorporation de vésicules thyroïdiennes normales dans la masse tumorale.

De Lellis, en 1983 (17), en arrive aux mêmes conclusions en mettant en évidence sur 32 CMT une positivité à la Tg dans 65,5 % des cas sans aucune positivité au sein de 9 métastases étudiées.

En 1979, Kameda (59) découvre au sein des cellules " C " canines et dans les CMT humains, une thyroglobuline like ou C thyroglobuline formée principalement de 27S glycoprotéines, alors que la thyroglobuline folliculaire est formée de 19S glycoprotéines.

Par la suite, la Tg est recherchée systématiquement par immunohistochimie dans des séries importantes de CMT : dans certaines elle n'est jamais trouvée, dans d'autres des réactions positives sont observées à des pourcentages variables (Cf. tableau 1)

- De Lellis en 1983 : 65,6 % sur 32 CMT (17).

- Holm en 1985 : 18,5 % sur 27 CMT (51).

- Uribe en 1985 : 35 % sur 20 CMT (positivité retrouvée à la fois dans les cellules néoplasiques et les follicules thyroïdiens insérés dans la tumeur, à la fois dans les CMT présentant une architecture folliculaire et les CMT typiques) (122).

- Holm en 1989 : 53 % sur 17 CMT (53).

- Pacini en 1991 : 58 % sur 18 CMT (l'immunomarquage est faible avec moins de 20 % de cellules positives) (89).

Dans certaines observations, la Tg est également retrouvée au niveau des localisations secondaires (40, 51, 53, 89, 122).

Holm, en 1986 (52), décrit un cas de CMT typique dont les cellules néoplasiques sécrètent à la fois Tg et CT. Il ne retrouve aucune différence ultrastructurale entre les CMT fixant la Tg et ceux ne fixant pas la Tg.

Ainsi, la constatation de Tg dans la tumeur primitive et les métastases semble contredire l'hypothèse de phagocytose de cellules folliculaires par les cellules tumorales et semble conforter la notion qu'il peut exister au sein d'une tumeur thyroïdienne une double différenciation vésiculaire et para folliculaire.

immuno Auteurs	nbre de cas	CT	ACE	Tg	SRIF	ACTH	NSE	CGRP	Bomb	Sérot
Capella 1978	10	100			50	40				
Deftos 1980	19	100			50	86				
Charpin 1983	10	100			40	30				
Memoli 1983	28	96,4				0			28,5	
Sikri 1985	25	100			40				52	
Holm 1985	27	100	100	18,5	30	3,7	100		66,5	55,5
Krisch 1985	30	100			66,6	10				
Uribe 1985	20	95	100	35	65	20				70
Holm 1987	39	100			43	7,7			56,5	
Schröder 1988	60	100	77	0	12	0	75	92	18	27
Takami 1988	36	100			44				83	
Holm 1989	17	100		53	29			100	70	29
Pacini 1991	18	100	100	58	63		90	66		

Tableau 1 : Principaux immunomarquages réalisés dans les CMT (% de cas positifs)

(SRIF = Somatostatine, Bomb = Bombésine, Sérot = Sérotonine) (19, 51, 53, 89, 122, 109)

V - LA THERAPEUTIQUE

◆ La chirurgie (37, 107):

C'est le traitement essentiel du CMT. Elle doit être réalisée par un chirurgien entraîné, selon le *protocole du consensus national* (37).

Il s'agit d'une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire cervical central et pré-trachéal, prélèvement des ganglions jugulo-carotidiens moyens bilatéraux (Cf. schéma 2). Ensuite, il sera réalisé un curage ganglionnaire cervical latéral, c'est-à-dire jugulo-carotidien et spinal, en cas de tumeur d'un diamètre supérieur à 2 centimètres ou de ganglion envahi à l'examen extemporané du compartiment central ou du prélèvement systématique jugulo-carotidien. L'indication du curage médiastinal doit être discutée.

Les 4 parathyroïdes sont repérées et retirées en cas d'aspect adénomateux. Une hyperplasie secondaire à l'hypercalcitoninémie peut être rencontrée.

En cas de première chirurgie carcinologiquement insuffisante, il y aura alors reprise chirurgicale avec totalisation de la thyroïdectomie, curage complémentaire voire curage médiastinal.

◆ *La surveillance*

Elle repose principalement sur l'examen clinique, le taux de calcitonine, le test à la pentagastrine, ainsi que sur le taux d'ACE.

On pourra réaliser un bilan d'extension par une échographie cervicale et hépatique, un scanner cervico-thoracique, une scintigraphie osseuse. La scintigraphie à l'octréotide semble plus spécifique mais moins sensible. On peut réaliser un cathétérisme veineux sélectif avec dosages étagés de CT.

L'évolutivité clinique et biologique sera appréciée tous les 6 mois.

En cas de NEM, la recherche de phéochromocytome sera réalisée tous les 2 ans par dosage des méthoxyamines plasmatiques et/ou des dérivés méthoxylés urinaires.

◆ *Traitement des récives*

L'attitude thérapeutique est difficile à codifier.

En cas de tumeur inextirpable ou de métastase osseuse, l'irradiation externe peut être proposée. La chimiothérapie semble d'une faible efficacité (5 FU, Deticène, Streptozocine, Adriamycine) (111, 107).

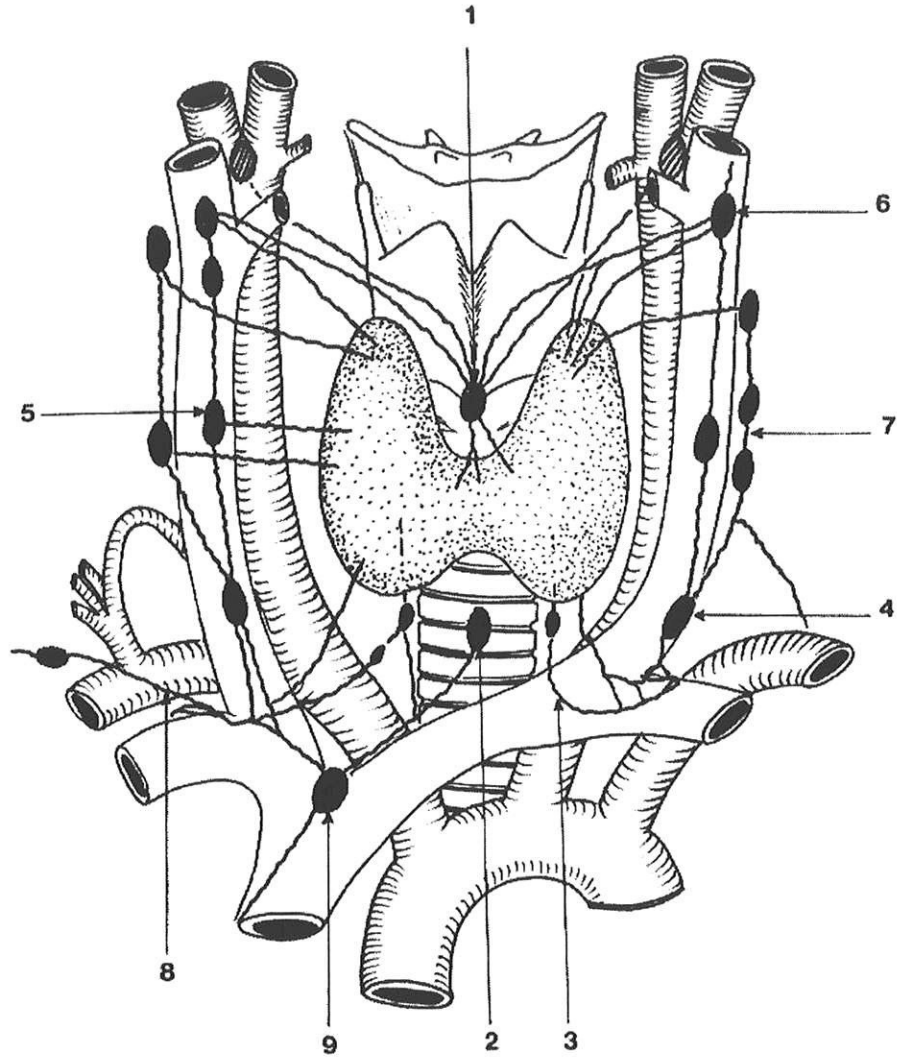


Schéma 2 : Les lymphatiques (d'après J.P. Chevrel et G. Hidden). (Schéma réalisé par le Dr T. Ouedraogo, laboratoire d'anatomie, Faculté de Médecine de Dakar) (108).

1. Prétrachéaux sus-isthmiques; 2. Prétrachéaux sous-isthmiques; 3. Récurentiel;
 4., 5. et 6. Jugulo-carotidien inférieur, moyen et supérieur; 7. Spinal; 8. Sus-claviculaire;
 9. Médiastinal antéro-supérieur.

VI - PRONOSTIC

Dans une étude réalisée à l'Institut Gustave Roussy chez 190 patients, le taux de survie est de 87 % à 2 ans, 75 % à 5 ans, 60 % à 10 ans et 36 % à 20 ans. La plupart des décès sont secondaires aux métastases à distance. Ainsi, le pronostic de survie à 5 ans est de 82 % en l'absence de métastases et de 70 % en leur présence (107). Moins de 50 % des malades meurent de leur cancer (14).

Une étude plus récente, portant sur 899 patients et réalisée par le GETC, retrouve un taux de survie plus favorable de 85 % à 5 ans, 78 % à 10 ans et 70 % à 15 ans. Les données de ces études montrent que les facteurs pronostiques les plus importants en analyse multivariée sont l'âge et le stade de la maladie lors du diagnostic. Les autres facteurs pronostiques péjoratifs sont : l'élévation de l'ACE en pré et post-opératoire, une taille > 40 mm, le caractère invasif de la tumeur, la présence de cellules oxyphiles, un aspect épidermoïde et une dédifférenciation (81).

VII - ASPECT GENETIQUE ET ENQUETE FAMILIALE

Le CMT familial est de transmission autosomale dominante et sa pénétrance est proche de 100 % (c'est-à-dire la probabilité de développer la maladie quand on possède le gène prédisposant).

VII.1 - LE GÈNE RET (Cf. schéma 3)

En 1987, le gène de la NEM 2a est localisé dans la région péri-centromérique du chromosome 10, de même pour le gène de prédisposition du CMT familial (74, 112). Puis en 1993, il est découvert des mutations germinales ponctuelles du gène RET localisées en 10q11-2 (24).

Ce proto-oncogène RET localisé sur la région centromérique du chromosome 10 code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine-kinase. La protéine présente un domaine homologue aux cadhérines et une région riche en cystéine. RET est exprimé dans

les tissus dérivés des crêtes neurales (cerveau, moelle épinière, ganglions sympathiques et parasympathiques, cellules C thyroïdiennes et cellules chromaffines surrenaliennes) ainsi que dans les tumeurs d'origine neuro-ectodermique (neuroblastomes, phéochromocytomes, CMT).

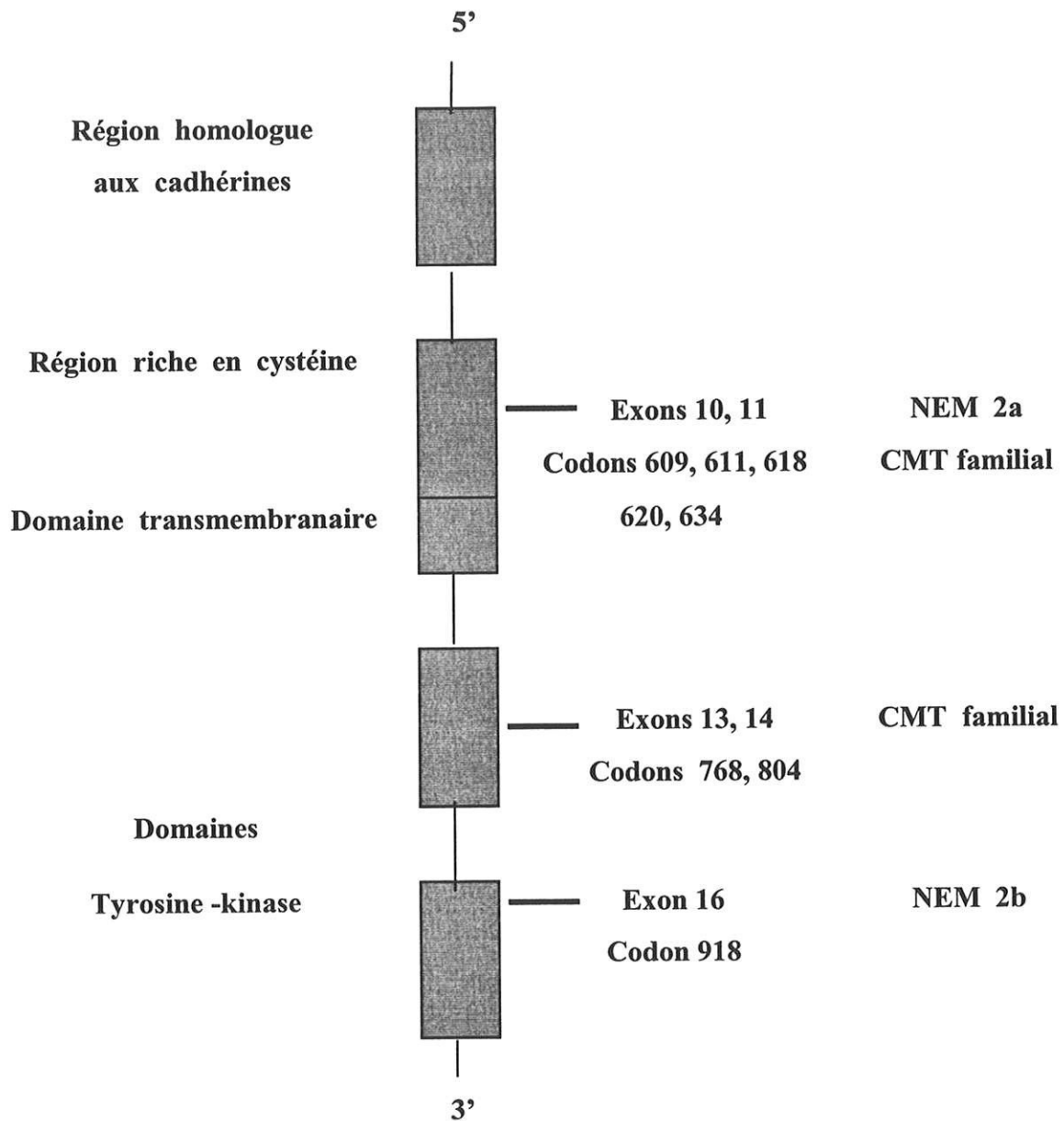


Schéma 3 : Représentation schématique du gène RET et localisation des mutations dans les CMT familiaux (107).

VII.2 - MUTATIONS GERMINALES (Cf. schéma 3 et 4) (82, 110)

VII.2.1 - NEM 2a

Dans 97 % des familles de NEM 2a, une mutation germinale du gène a été mise en évidence siégeant au niveau d'un résidu cystéine du domaine extra-cellulaire codé par l'exon 10 (codon 609, 611, 618, 620) ou l'exon 11 (codon 634). Les mutations du résidu cystéine 634 sont responsables de 85 % des NEM 2a.

De plus, il existe une relation entre la mutation et le phénotype (27). Ainsi, en cas de mutation du codon 634 on note 60 % de phéochromocytome, et 8 % en cas de mutation de l'exon 10. La survenue d'une hyperparathyroïdie est uniquement associée à l'existence d'une mutation sur le codon 634.

VII.2.2 - NEM 2b

Chez 95 % des patients atteints de NEM 2b, il est retrouvé une mutation au niveau de l'exon 16 (codon 918) codant pour le domaine intra-cellulaire à activité tyrosine-kinase, et change la méthionine en thréonine. C'est la seule mutation identifiée à ce jour.

VII.2.3 - CMT familial

Dans 88 % des CMT familiaux, on retrouve la même mutation que les NEM 2a avec une localisation préférentielle dans l'exon 10 (60 % des mutations).

Dans 5 à 10 % des familles, on décrit une mutation au niveau de l'exon 13 (codon 768) et exon 14 (codon 804) codant pour le domaine intra-cellulaire à activité tyrosine-kinase.

VII.3 - MUTATIONS SOMATIQUES

En cas de CMT sporadique, il a été mis en évidence dans un tiers des cas une mutation sur le codon 918 et plus rarement sur les codons 768 et 883 (101, 133).

La présence de la mutation sur le codon 918 au sein même du tissu tumoral serait de pronostic péjoratif (27).

CMT	Localisations des mutations mises en évidence (%)							
	Nombre de mutations/ Nombre de familles (%)	Exon 10				Exon11	Exon 13, 14	Exon 16
		609	611	618	620	634	768, 804	918
NEM 2b	75/79 (95)	0	0	0	0	0	0	100
NEM 2a	196/203 (97)	0,5	2,5	5	7	85	0	0
CMT familial*	30/34 (88)	7	3	33	17	30	10	0
Autres**	136/161 (85)	2	5	13	10	68	11,5	0

*CMT familial : familles de CMT comprenant au moins 4 membres atteints, mais sans phéochromocytome ni hyperparathyroïdie, après exploration de tous les sujets vivants atteints de CMT et à risque.

**Autres : familles de CMT comprenant moins de 4 membres atteints et sans phéochromocytome ni hyperparathyroïdie et familles chez qui la recherche de ces anomalies n'a pu être effectuée.

Schéma 4 : Fréquence et localisation des mutations germinales du gène RET dans les familles atteintes de CMT (27, 107).

VII.4 - ENQUÊTE FAMILIALE (82)

Elle repose tout d'abord sur l'interrogatoire et la réalisation d'un arbre généalogique.

Depuis quelques années est pratiquée la recherche directe des mutations du gène RET dans l'ADN lymphocytaire. Elle nécessite le consentement écrit du patient ainsi qu'un contrôle génétique par un deuxième prélèvement. La recherche porte en particulier sur les exons 10 à 16. Cette recherche est appliquée à tous les apparentés au premier degré dès la mise en évidence de la mutation. Si la mutation n'est pas retrouvée, une étude par analyse de liaison pourra être réalisée (65, 67).

Il reste encore 15 % d'authentiques familles de CMT chez lesquelles aucune mutation n'est retrouvée. Le dépistage repose alors toujours sur le test à la pentagastrine.

Pour parler de forme sporadique, on doit exiger une recherche de mutation négative et un test à la pentagastrine négatif chez 3 apparentés au 1er degré (âge > 30 ans).

On peut être conforté par l'étude anatomo-pathologique de la pièce de thyroïdectomie du cas index (bilatéralité et présence d'une hyperplasie à cellules C doivent faire suspecter une forme familiale) (30, 32, 35). Parmi ces CMT a priori sporadiques, 5 à 10 % sont en fait héréditaires, associés à une mutation de novo.

CARCINOMES THYROIDIENS DIFFERENCIES

1 - EPIDEMIOLOGIE

Les cancers thyroïdiens différenciés représentent 90 % des cancers thyroïdiens. L'incidence annuelle des cancers cliniquement apparents est pour la femme de 0,4 à 9,6 cas / 100 000 et pour l'homme de 0,1 à 3,7 cas / 100 000 (106, 105). Par contre, les cancers occultes sont retrouvés dans 1 à 36 % des thyroïdes lors des autopsies (4, 72).

Cette pathologie est rare chez l'enfant de moins de 16 ans et exceptionnelle avant 10 ans. Chez l'adulte, l'incidence augmente avec l'âge, et l'âge médian du diagnostic est compris entre 45 et 50 ans (40 ans pour le cancer papillaire et 50 ans pour le cancer vésiculaire) (105, 107). Le cancer différencié est 2 à 4 fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes.

II - FACTEURS DE RISQUE (105, 106, 107)

II.1 - LA RADIOTHERAPIE CERVICALE EXTERNE

La radiothérapie cervicale externe est le principal facteur favorisant connu de survenue de tumeurs thyroïdiennes (3, 119). Un tiers de ces tumeurs sont des cancers et près de 90 % de ces cancers sont papillaires. Le risque d'apparition d'un cancer augmente avec la dose d'irradiation, le jeune âge lors de l'irradiation, et est plus important chez la femme que chez l'homme. Il existe de plus une certaine prédisposition familiale et individuelle. La période de latence est d'environ 5 ans et l'incidence ne diminue pas pendant au moins 30 ans (84, 119). L'irradiation peut avoir été réalisée dans l'enfance pour une affection bénigne. Par ailleurs, on note une nette augmentation de l'incidence des cancers différenciés de la thyroïde après une explosion nucléaire (Hiroshima, Nagasaki) ou une contamination atmosphérique (accident de Tchernobyl).

II.2 - L'APPORT ALIMENTAIRE EN IODE

L'apport alimentaire en iode influence le type histologique. Ainsi, dans les pays à apport en iode élevé, on note une augmentation du pourcentage de tumeurs papillaires (129).

II.3 - COMPOSANTE GENETIQUE

Certaines maladies familiales rares s'accompagnent d'un risque plus élevé de cancer thyroïdien et en particulier de cancer papillaire. Il s'agit, par exemple, du *syndrome de Gardner* (polypose colique, tumeurs des parties molles et dures et rétinite pigmentaire), de la *polypose colique* ou de la *maladie de Cowden* (ou maladie des hamartomes multiples associant des lésions cutanées, une papillomatose buccale, une néoplasie mammaire, des troubles du cycle menstruel, des polypes hamartomateux multiples gastro-intestinaux).

De plus, environ un quart des patients atteints de cancer thyroïdien ont un apparenté du 1er degré porteur d'une pathologie thyroïdienne, et 3 % des patients ont un apparenté présentant lui-même un cancer de la thyroïde (107).

III - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE (105, 107)

Le plus souvent, le symptôme révélateur est la découverte d'un nodule thyroïdien ou d'une masse ganglionnaire cervicale, et plus rarement d'une métastase pulmonaire ou osseuse.

Le nodule thyroïdien est le plus souvent froid à la scintigraphie au Tc 99m. La fréquence du cancer dans les nodules froids est de 5 à 10 %. Rarement, il est découvert un nodule chaud, le risque de malignité est alors beaucoup plus faible (<1 %).

Ces examens doivent être complétés par une cytoponction à l'aiguille fine, réalisée par une équipe entraînée. De façon schématique, les frottis sont interprétables dans environ 90 à 95 % des cas. Les résultats sont alors soit bénins (60 %), soit suspects (35 %), soit malins (5 %). Les résultats faussement positifs sont rares, par contre les résultats faussement négatifs sont fréquents et représentent 5 à 10 % des patients (105).

IV – ANATOMO-PATHOLOGIE (33, 47, 103, 105, 107)

IV.1 - CANCER PAPILLAIRE

Définition de l'OMS : “ Tumeur épithéliale maligne constituée de cellules à différenciation vésiculaire, d'architecture papillaire et vésiculaire avec des altérations nucléaires caractéristiques ” (47).

Ils représentent 85 % des cancers thyroïdiens différenciés (105).

IV.1.1 - Aspect macroscopique

Le cancer papillaire est de consistance ferme, non ou partiellement encapsulé, parfois en partie nécrosé, souvent multifocal, bilatéral dans 20 à 80 % des cas selon les séries. Sa taille est variable avec un diamètre moyen situé entre 2 et 3 centimètres.

IV.1.2 - Aspect histologique

IV.1.2.1 - Forme typique (Cf. photos 3 et 4)

Les foyers tumoraux contiennent des papilles de distribution focale ou diffuse.

Chaque papille est formée d'un axe conjonctivo-vasculaire recouvert de cellules tumorales. Les noyaux de ces cellules sont caractéristiques, volumineux, ayant tendance à se chevaucher, pâles, vitreux, en verre dépoli avec un renforcement de la membrane nucléaire. Leurs contours sont sinueux, certains paraissent en grain de café. Parfois, on retrouve une invagination cytoplasmique intranucléaire. Le cytoplasme est clair.

Les mitoses sont exceptionnelles voire absentes dans la plupart des cancers papillaires.

On retrouve, associées aux papilles, des vésicules contenant de la colloïde ou un aspect trabéculaire ou lobulaire. Rarement, on peut observer des phénomènes de métaplasie malpighienne.

Les calcosphérites (dépôts de calcium dans le stroma) sont présentes dans 40 à 50 % de ces tumeurs, caractéristiques, siégeant dans les papilles ou dans le stroma

tumoral. La sclérose est elle aussi caractéristique au niveau du tissu tumoral ou à sa périphérie.

L'envahissement ganglionnaire est fréquent et précoce, se faisant de proche en proche.

L'examen ultrastructural met en évidence de nombreuses mitochondries et lysosomes.

L'immunomarquage anti-Tg est positif ainsi que l'immunomarquage anti-kératine et anti-vimentine.

IV.1.2.2 - Variantes histologiques (22, 33, 47, 103)

☞ *Micro-cancer papillaire*

Il s'agit d'un cancer papillaire de diamètre inférieur à 1 centimètre, de découverte le plus souvent fortuite. Le pronostic est excellent et les métastases à distance sont rares.

☞ *Variante vésiculaire*

Tumeur encapsulée formée uniquement de vésicules contenant de la colloïde. Les cellules tumorales présentent des atypies nucléaires caractéristiques des formes papillaires. On retrouve souvent la présence de calcosphérites, réactions fibreuses et infiltrats lymphocytaires, ainsi que des papilles dans les métastases ganglionnaires

☞ *Forme sclérosante diffuse*

Rare, surtout retrouvée chez les enfants et adultes jeunes, c'est une forme tumorale agressive, de mauvais pronostic. L'infiltration tumorale est diffuse. Il est fréquemment mis en évidence une métaplasie malpighienne ou mucoépidermoïde extensive. Le stroma comporte une intense réaction fibro-inflammatoire.

☞ *Forme à cellules hautes*

Elle représente 5 à 10 % des cancers papillaires. C'est une tumeur volumineuse et envahissante. Les cellules bordant les papilles sont hautes, leur cytoplasme est granuleux et éosinophile. Elles surviennent chez les sujets jeunes et sont de moins bon pronostic.

☞ *Forme encapsulée*

De meilleur pronostic que les formes invasives mais rare.

☞ *Forme à cellules oxyphiles*

Très rare, la tumeur se compose de vraies papilles revêtues de cellules oncocytaires. Elle ne doit pas être confondue avec le carcinome vésiculaire à cellules de Hürtle, qui peut présenter des structures pseudo-papillaires et des corps calcifiés intra-colloïdes simulant des psammomes.

IV.2 - CANCER VÉSICULAIRE

Il représente environ 20 % des cancers thyroïdiens.

Définition de l'OMS : " Tumeur maligne épithéliale avec différenciation vésiculaire mais ne comportant pas d'anomalies nucléaires caractéristiques du cancer papillaire " (47).

IV.2.1 - Aspect macroscopique

L'OMS distingue 2 types de cancers vésiculaires selon le degré d'invasion des tissus périphériques.

→ *Cancer infiltrant* : le diagnostic de malignité est facile, sauf en cas de tumeur très bien différenciée. Il existe un important envahissement vasculaire et du tissu thyroïdien adjacent. La capsule, si elle existe, est infiltrée et détruite en de nombreux endroits. Les métastases à distance s'effectuent par voie vasculaire.

→ *Cancer peu invasif (ou encapsulé)*: il représente 50 % des cancers vésiculaires. Tumeur unique, entourée d'une capsule épaisse et irrégulière, de consistance ferme. L'aspect architectural et cytologique est identique aux adénomes. Le diagnostic de malignité est établi sur la découverte de signes d'invasion vasculaire et/ou de pénétration ou de rupture de la capsule tumorale. Ces signes doivent être minutieusement recherchés sur de nombreux plans de coupe.

L'invasion ganglionnaire et les métastases à distance sont rares dans les cancers peu invasifs et habituelles dans les cancers infiltrants (poumon-os).

IV.2.2 - Aspect histologique

IV.2.2.1 - Forme typique

Il existe différents degrés de différenciation au sein d'une même tumeur et d'une tumeur à l'autre. Ainsi, on retrouve des vésicules remplies de colloïde difficilement discernables du tissu thyroïdien normal, des formes microvésiculaires ou trabéculaires dépourvues de colloïde. On ne retrouve pas l'aspect nucléaire caractéristique des cancers papillaires. L'immunomarquage anti-thyroglobuline est pratiquement toujours positif et permet d'affirmer l'origine thyroïdienne d'une métastase d'aspect vésiculaire. Il est plus intense dans le cytoplasme des cellules et au niveau de la colloïde intra-luminale. Il existe aussi un immunomarquage anti-kératine positif.

IV.2.2.2 - Variantes histologiques

☞ *Cancer à cellules claires*

Rare, il présente les mêmes caractéristiques que le cancer vésiculaire mais les cellules sont claires en raison de l'existence de vésicules intracytoplasmiques ou de l'accumulation de graisse ou de glycogène. Le diagnostic différentiel avec les métastases de cancer du rein ou les tumeurs parathyroïdiennes sera affirmé par l'immunohistochimie.

☞ *Cancer à cellules oxyphiles (ou cellules de Hürtle)*

Il est formé de plus de 75 % de cellules éosinophiles, de grande taille, au cytoplasme abondant, granuleux, riche en mitochondries et contenant un noyau hyperchromatique. L'immunomarquage est souvent faible et variable. Le diagnostic de malignité repose sur les mêmes critères que dans le cancer vésiculaire classique. Son pronostic est débattu, sans doute moins défavorable qu'on ne le pensait (7).

☞ *Cancer insulaire ou cancer vésiculaire peu différencié*

Tumeur rare formée de petites cellules monotones par leur régularité, se disposant en larges cordons ou plages, creusés de multiples petites lumières. C'est un cancer peu différencié et invasif, de pronostic défavorable. Il peut être confondu avec le cancer anaplasique à petites cellules ou avec le CMT.

V - FACTEURS PRONOSTIQUES

Il a été établi depuis plusieurs années et grâce à des analyses statistiques multivariées des facteurs pronostiques du cancer thyroïdien différencié. L'objectif de ces facteurs pronostiques est d'aider le clinicien à choisir le traitement initial le mieux approprié et à définir le protocole de surveillance ultérieure. En effet, les cancers thyroïdiens différenciés ont en général une évolution favorable; toutefois, certains malades évoluent mal et doivent bénéficier d'un traitement plus agressif.

↳ *Ainsi il semble que les principaux facteurs pronostiques défavorables soient (6, 29, 64, 107, 108, 121) :*

- ♦ L'âge élevé lors du diagnostic,
- ♦ Le type histologique :
 - Cancer papillaire : forme à cellules oxyphiles, forme à cellules hautes, forme sclérosante diffuse,
 - Cancer vésiculaire: cancer invasif, forme à cellules oxyphiles, cancer insulaire.
- ♦ La grande taille de la tumeur,

- ♦ L'effraction capsulaire dans le cancer papillaire et l'invasion vasculaire dans le cancer vésiculaire,
- ♦ L'envahissement ganglionnaire,
- ♦ Les métastases à distance,
- ♦ Un taux de Tg élevé à distance de la chirurgie,
- ♦ Une chirurgie incomplète ou une absence de traitement complémentaire par iode 131 en postopératoire.

Depuis 1979, divers systèmes de scores pronostiques ont été proposés afin de classer les patients atteints d'un cancer thyroïdien différencié en groupes à risques plus ou moins importants.

↳ *Les classifications pronostiques les plus utilisées :*

- En 1987 est réalisée par l'Union Internationale contre le cancer la classification TNM, regroupant les patients en 4 stades (49). Cette classification ne tenant pas compte de l'âge, elle a été révisée en 1993 (50). Elle est reconnue internationalement comme système de référence.

Scores pronostiques selon la classification TNM

T	T0	Pas de tumeur
	T1	Tumeur < 1 cm
	T2	Tumeur entre 1 et 4 cm
	T3	Tumeur > 4 cm
	T4	Envahissement extra-thyroïdien
N	N0	Pas d'adénopathie
	N1a	Adénopathies homolatérales
	N1b	Adénopathies bilatérales, médianes, controlatérales ou médiastinales
M	Mo	Pas de métastase
	M1	Métastases à distance

Révision de 1993

Stades	< 45 ans	> 45 ans
I	M0	T1
II	M1	T2 - T3
III		T4 ou N1
IV		M1

- La Mayo Clinic propose, en 1993, un score pronostic (*MACIS*) réalisé à partir de l'étude d'une série importante de 1779 cancers papillaires (44). Ce score est intéressant car il peut être établi en pré ou per-opératoire sur des bases cliniques uniquement. Il semble en fait peu utilisé en raison de sa complexité.

Score MACIS (Mayo Clinic)

M	M0	0
(métastase)	M1	+ 3
A	< 39	+ 3,1
(âge)	> 39	âge × 0,08
C	Thyroïdectomie totale	0
(thyroïdectomie)	Thyroïdectomie partielle	+ 1
I	Pas d'envahissement	0
(invasion des tissus voisins)	Envahissement extra-thyroïdien	+ 1
S	Taille (cm)	Taille × 0,3
		Total =

Groupe	Score MACIS	Mortalité à 20 ans
1	< 6	0,9 %
2	6 - 7	11,3 %
3	7 - 8	44,4 %
4	> 8	76 %

↳ Différents autres scores ont été établis mais semblent soit moins intéressants, soit réalisés à partir d'études peu représentatives et reproductibles (64).

VI - TRAITEMENT CHIRURGICAL (95, 105, 106, 107)

La chirurgie est le traitement principal des épithéliomas thyroïdiens différenciés. Toutefois quelques différences d'opinion persistent quant à l'étendue de l'exérèse chirurgicale au niveau de la thyroïde et des ganglions. C'est la connaissance des facteurs pronostiques et l'étude histologique extemporanée qui permet de moduler l'étendue de l'exérèse.

◆ *Thyroïdectomie totale ou lobo-isthmectomie :*

L'attitude chirurgicale doit être adaptée au cas par cas. Schématiquement, la loboisthmectomie est considérée comme suffisante chez les patients jeunes (< 45 ans), ayant un cancer infra-centimétrique, macroscopiquement unifocal, intra-thyroïdien, sans adénopathie métastatique ou métastase à distance. Dans tous les autres cas, il sera réalisé une thyroïdectomie totale (Cf. schéma 5).

◆ *Chirurgie ganglionnaire*

L'envahissement ganglionnaire se fait de proche en proche. En cas de cancer papillaire, l'envahissement ganglionnaire est retrouvé dans 35 à 65 % des cas, et dans 20 % en cas de cancer vésiculaire. L'envahissement contro-latéral est exceptionnel (<1 %) en l'absence d'atteinte du lobe thyroïdien contro-latéral.

Pour de nombreux auteurs, il est réalisé systématiquement une dissection homolatérale du compartiment central du cou puis un curage de la chaîne jugulo-carotidienne inférieure et sus-claviculaire avec examen histologique extemporané.

En cas d'envahissement sus-claviculaire, un curage jugulo-carotidien complet et conservateur est effectué. Ce curage préserve la veine jugulaire interne, le muscle sterno-cléido-mastoïdien et le nerf spinal.

En cas d'envahissement récurrentiel, un curage médiastinal supérieur est effectué.

En cas d'adénopathie jugulo-carotidienne palpable, il est réalisé un curage jugulo-carotidien complet et conservateur associé à un curage récurrentiel.

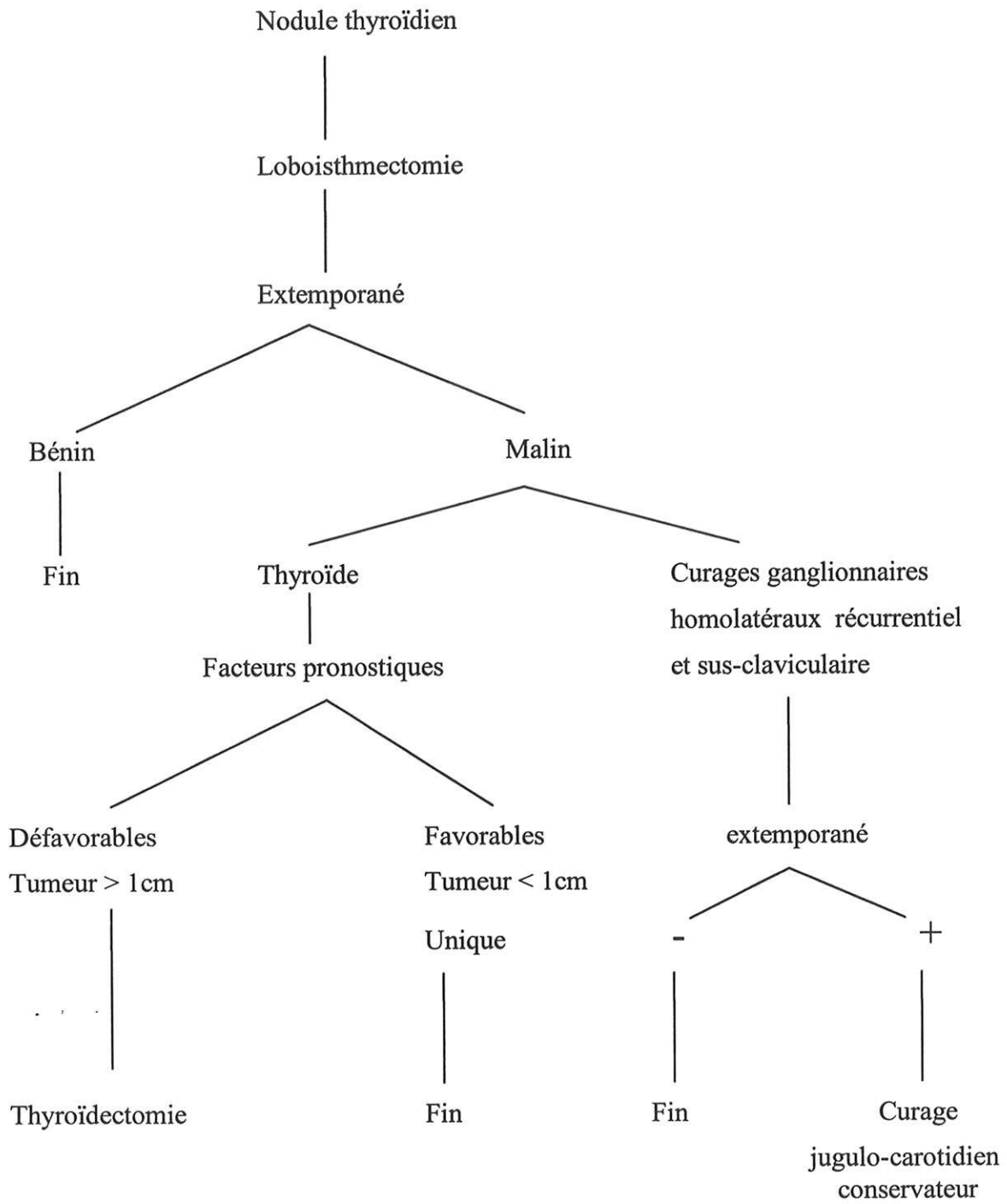


Schéma 5 : Protocole chirurgical de l'Institut Gustave Roussy (107).

VII - TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES

VII.1 - IRATHERAPIE (18, 105, 106, 107)

Le traitement complémentaire par iode 131 consiste en l'administration de 100 mCi en période de défreination. L'indication dépend des facteurs pronostiques et du caractère complet ou non de l'exérèse chirurgicale du tissu néoplasique. Il permet la destruction complète du tissu thyroïdien restant d'où une surveillance ultérieure de meilleure qualité. L'irathérapie permet aussi la réalisation 5 à 7 jours après l'administration, d'une scintigraphie corps entier particulièrement sensible, pour détecter du tissu résiduel et/ou des métastases.

Ce traitement est réservé aux patients dont l'exérèse chirurgicale a été incomplète ou douteuse, chez les patients dont le cancer mesure 1 centimètre de diamètre ou plus et ayant des facteurs pronostiques défavorables, en cas d'envahissement ganglionnaire récurrentiel, et en cas de Tg élevée à distance de l'intervention.

En général, le traitement par iode 131 n'est pas indiqué chez les patients jeunes ayant un cancer différencié intra-lobaire, de moins de 1 centimètre de diamètre, et dont les facteurs pronostiques sont favorables.

VII.2 - TRAITEMENT HORMONAL FREINATEUR (105, 106, 107, 125)

Le traitement freinateur par Lthyroxine est *systématique*, quelle qu'ait été l'étendue de l'exérèse chirurgicale et quelle que soit l'évolutivité de la maladie.

Il permet d'inhiber la sécrétion de TSH et donc de diminuer les taux de rechute, la progression du cancer et le taux de décès.

VII.3 - AUTRES TRAITEMENTS

La radiothérapie externe est effectuée en cas de tumeur inaccessible chirurgicalement en raison de l'extension, en cas d'exérèse chirurgicale incomplète et de tumeur ne fixant pas l'iode 131 et en cas de métastases osseuses inopérables.

La chimiothérapie : la seule substance qui semble être efficace est la Doxorubicine avec un taux de réponse de moins de 20 % et surtout des réponses partielles et ne durant que quelques mois (25, 26, 111). Sa toxicité, en particulier cardiaque, doit être mise en balance avec la possibilité d'une survie prolongée chez ces patients, même en l'absence de traitement.

VIII - SURVEILLANCE

◆ *Le but de la surveillance* est la découverte très précoce des rechutes ou des métastases à un stade infra-clinique et infra-radiologique.

◆ *Elle repose sur :*

- la clinique,
- la cytoponction à l'aiguille fine,
- l'échographie cervicale,
- la radiographie pulmonaire, +/- le scanner cervico-thoracique et la scintigraphie osseuse au Tc 99m en cas de signe d'appel,
- TSH us et T4 libre pour contrôler la freination,
- la Tg est le marqueur des épithéliomas thyroïdiens différenciés. Son dosage doit être spécifique et sensible, ce qui est possible grâce aux anticorps monoclonaux (méthode IRMA). Le dosage doit être couplé à la recherche d'auto-anticorps anti-Tg qui peuvent interférer. Après destruction totale du tissu thyroïdien et en l'absence d'auto-anticorps anti-Tg, le taux de Tg doit être indétectable (< 1 ng/ml). La détection d'un taux anormal de Tg doit donc faire rechercher la présence de tissu thyroïdien résiduel ou une récurrence. A noter qu'au cours d'un traitement par LT4 c'est à dire "TSH freinée", les faux négatifs sont rares et s'observent en cas de métastases pulmonaires infra-radiologiques ou de métastases ganglionnaires cervicales isolées (107).
- La scintigraphie à l'iode 131 réalisée 72 heures après l'administration d'une dose diagnostique de 2 à 5 mCi (74 à 185 Mbq) ou 5 à 7 jours après l'administration d'une dose thérapeutique et diagnostique de 75 à 200 mCi (2,7 à 7,4 Gbq). Cette scintigraphie doit être réalisée en défreination c'est-à-dire après 1 mois d'arrêt de la LT4. Elle est toujours couplée à un dosage de TSH, de Tg et d'auto-anticorps anti-Tg.

Certaines discordances entre le dosage de Tg et le résultat de la scintigraphie peuvent exister :

➤ On peut retrouver l'association d'un taux de *Tg détectable* alors que la *scintigraphie corps entier est normale* : La discordance est alors liée à l'administration d'une dose traceuse et non thérapeutique d'iode 131 (87, 88, 98, 100, 102). Parfois cette discordance peut être liée à la présence d'un cancer moins fixant car moins bien différencié ou à des métastases diffuses trop petites pour être détectées (88).

➤ Plus rarement est retrouvée l'association d'un taux de *Tg indétectable* alors que la *scintigraphie corps entier est positive* : cette association peut être secondaire à la présence d'auto-anticorps anti-Tg qui abaissent faussement le taux de Tg.

◆ *Protocoles de surveillance*

Les protocoles de surveillance varient d'un centre à un autre mais en général, il est réalisé après la chirurgie et la première dose ablative, un contrôle de TSH et de Tg à 3 mois sous LT4, puis à 6 ou 12 mois une scintigraphie corps entier à 5 mCi en défreination couplée à un dosage de TSH et de Tg.

Par la suite, si le patient présente de bons facteurs pronostiques et s'il est considéré comme guéri (Tg indétectable et scintigraphie à l'iode 131 normale), on peut ne réaliser qu'un contrôle de TSH et de Tg de façon annuelle sous LT4.

Par contre, dans tous les autres cas, il sera nécessaire de réaliser un examen scintigraphique à l'iode 131 tous les 2 ou 3 ans, ainsi qu'un contrôle rapproché de la TSH et de la Tg sous LT4.

En cas de lobectomie seule, la scintigraphie à l'iode 131 est inutile. La surveillance repose alors sur l'examen clinique, l'échographie cervicale, le dosage de TSH et de Tg sous LT4. En cas d'anomalie, la reprise chirurgicale s'impose.

IX - ONCOGENES ET CANCEROGENESE

Les étapes précoces de la cancérogénèse semblent impliquer des mutations de 5 gènes majeurs : *ras*, *ret*, *trk*, *gsp* et le récepteur de la TSH. De même, la dédifférenciation d'un cancer différencié pourrait faire intervenir l'anti-oncogène p53.

IX.1 - ONCOGÈNE RET

Dans 2,5 à 35 % des cancers papillaires selon les séries (107, 135) mais pas dans les cancers vésiculaires, il a été mis en évidence des formes réarrangées du gène Ret et appelées Ret/PTC1, Ret/PTC2, Ret/PTC3, conduisant à la synthèse de protéines chimères ayant une activité oncogénique (114).

Récemment, une étude a mis en évidence qu'une souris transgénique exprimant l'oncogène Ret/PTC1 développait un cancer papillaire bilatéral. Ceci indique que Ret/PTC1 n'est pas seulement un marqueur associé au cancer papillaire mais constitue bien un évènement génétique causal (56).

IX.2 - ONCOGÈNE TRK

Le gène TRK est localisé sur le bras long du chromosome 1. Il code pour une protéine TRK, récepteur du NGF (Nerve Growth Factor) exprimé normalement uniquement dans les ganglions nerveux périphériques. Des réarrangements de ce gène induisant son activation ont été mis en évidence dans les cancers papillaires (5).

IX.3 - ONCOGÈNE RAS

La famille des gènes Ras code pour des protéines G qui permettent de transmettre le signal de divers récepteurs au facteur de croissance. La protéine Ras activée stimule la division et inhibe la différenciation des cellules vésiculaires. Des mutations de 3 gènes Ras ont particulièrement été mises en évidence dans des tumeurs folliculaires de différents stades suggérant un rôle précoce dans la cancérogénèse thyroïdienne voire dans l'initialisation du processus d'oncogénèse (60, 66).

IX.4 - GENE RECEPTEUR DE LA TSH ET ONCOGENE GSP

La TSH a une action d'activation de la prolifération et de la différenciation de la cellule vésiculaire. Elle a, sous sa dépendance, la synthèse de la Tg, de thyropéroxydase et le transport de l'iode. Elle agit par l'intermédiaire de son récepteur en augmentant la production d'AMPC. Au sein des adénomes toxiques, de nombreuses mutations du gène récepteur de la TSH ont été mises en évidence avec une fréquence variant de moins de 10 % à plus de 80 % (93, 94, 99, 104, 115, 124).

De même, des mutations ponctuelles du gène GSP (codant pour la sous-unité α de la protéine Gs) ont été mises en évidence au sein des nodules chauds (71).

Des mutations des gènes TSH-R et GSP ont été retrouvées dans des tumeurs hypofonctionnelles telles que les adénomes ou les cancers vésiculaires différenciés (136).

IX.5 - ANTI-ONCOGENE P53

Les mutations du gène p53 sont surtout observées dans les cancers indifférenciés (55) et rarement dans les cancers différenciés (134, 136). Elles semblent intervenir dans la cancérogenèse à un stade tardif et semblent inhiber l'expression des gènes de différenciation.

IX.6 - AUTRES ONCOGENES

D'autres oncogènes ont été étudiés et seraient retrouvés au sein des carcinomes thyroïdiens différenciés :

- Oncogène MET dans les cancers papillaires. Il favoriserait leur croissance voire leur dissémination métastatique.

- Oncogènes c-MYC et c-FOS dont l'anomalie d'expression serait la conséquence d'autres anomalies génétiques.

ETUDE PERSONNELLE

I - MATERIEL ET METHODES

I.1 - SÉLECTION DES PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée à partir d'une observation personnelle et du fichier informatisé du GETC. Seuls les patients présentant une suspicion de CMT mixte ont été étudiés parmi 2600 dossiers de CMT déclarés en 1997 au GETC. La définition de cancer médullaire thyroïdien mixte retenue est celle de l'OMS : " seules les tumeurs ayant à la fois les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des deux types de cancers peuvent être considérées comme des tumeurs mixtes médullaires et vésiculaires ”.

Parmi tous ces patients, ont été exclus ceux présentant une forme familiale (en raison de la complexité de l'étude génétique et familiale).

Un autre patient signalé par le Pr B. FRANC a été inclus dans l'étude.

15 patients au total ont donc été sélectionnés.

Pour ces 15 patients, les informations médicales cliniques et thérapeutiques ont été relevées à partir des fiches informatisées du GETC, après accord des médecins coordonnateurs, et le suivi ultérieur a été récupéré auprès de ces mêmes médecins.

Parmi ces informations, ont été analysés :

- l'âge de découverte,
- le sexe,
- les circonstances de découvertes,
- les examens complémentaires réalisés en pré-opératoire (échographie thyroïdienne, scintigraphie thyroïdienne au Tc99m, cytoponction, CT, ACE),
- le type de traitement chirurgical réalisé,
- le traitement complémentaire : irathérapie, traitement hormonal freinateur, chimiothérapie, radiothérapie,
- l'évolution clinique, biologique et scintigraphique,
- l'enquête génétique et familiale.

I.2 - ANALYSE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Afin d'uniformiser l'étude anatomo-pathologique, les lames ont été adressées pour une seconde lecture, par les différents laboratoires au Pr B. FRANC, anatomo-pathologiste référent du GETC.

Pour 2 patients sur les 15, il n'a pu être réalisé une relecture des lames d'où leur exclusion de l'étude.

Pour les autres patients, le matériel pathologique est hétérogène car il provient de plusieurs laboratoires différents. Il est composé de lames fixées au liquide de Bouin ou au formol tamponné à 10 %. A la fois, la tumeur primitive et les ganglions métastatiques lorsqu'il y en avait, ont pu être analysés.

Il a été réalisé une coloration standard par l'HES et une étude immunohistochimique selon la méthode peroxydase-antiperoxydase. Un ou plusieurs anticorps ont pu être testés en fonction du nombre de lames disponibles : l'immunoréactivité pour la calcitonine (CT de OXOID), la thyroglobuline (Tg de OXOID), la thyropéroxydase (TPO Mab 47 de BIOCYTEX), l'antigène mitochondrial (Mab 113-1 de BIOGENEX) et le proto-oncogène ret (G 19 de TEBU NOVOCASTRA). A noter que l'immunoréactivité à l'ACE n'a pas été recherchée, celle-ci l'ayant déjà été lors de la première analyse anatomo-pathologique. De même, la taille de la tumeur ainsi que la présence éventuelle d'une hyperplasie à cellules C ont été relevées sur la première analyse anatomo-pathologique.

Après cette nouvelle lecture, 5 autres patients ont été exclus car ils présentaient en réalité soit un cancer papillaire à cellules hautes, soit un cancer papillaire à cellules oxyphiles, soit un carcinome papillaire à forme macro-vésiculaire associé à distance à un micro-CMT.

II - DESCRIPTION DES OBSERVATIONS

CAS N° 1 : M. DEP. 52 ans

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Découverte d'un nodule clinique unique basilobaire droit de 2 cm de diamètre au cours d'un échodoppler cervical.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

- Echographie thyroïdienne : nodule mixte à prédominance solide, hypoéchogène, hétérogène, avec quelques calcifications.
- Scintigraphie thyroïdienne au Tc 99m : nodule froid.
- CT pré-opératoire : 500 pg/ml (N<10).
- ACE pré-opératoire : 2,5 ng/ml (N<5).
- Cytoponction thyroïdienne : double composante cellulaire dont l'une pourrait appartenir à un CMT : cellules volumineuses, très atypiques, avec parfois des petites granulations éosinophiles dans le cytoplasme et substance éosinophile pouvant appartenir à de l'amylose). L'autre composante est formée de placards de petites cellules vésiculaires toutes semblables.

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Janvier 1994 : thyroïdectomie totale avec curage jugulo-carotidien, sus-claviculaire et récurrentiel bilatéral.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il est mis en évidence un nodule unique du 1/3 inférieur du lobe droit, bien encapsulé, de 1,3 cm de diamètre composé d'amas de cellules de taille et de forme variées, globuleuses ou à contour irrégulier, parfois polyédriques correspondant à un CMT. Il existe une anisocaryose et des noyaux parfois hyperchromatiques, de forme plus ou moins irrégulière.

A la périphérie de la tumeur, on remarque des vésicules bordées de cellules cubiques présentant une discrète anisocytose et anisocaryose, avec des noyaux le plus souvent ronds.

Le stroma est formé de tractus fibro-collagènes avec par place des petits foyers de dépôts amyloïdes.

L'immunomarquage par la CT et l'ACE est positif dans le CMT et négatif dans les structures vésiculaires situées dans la tumeur. Au contraire, l'immunomarquage par la Tg positif dans les structures vésiculaires ainsi que dans quelques cellules isolées dans la tumeur.

Dans le CMT, l'immunomarquage par la sérotonine est positif <5%, ainsi que pour les mitochondries à 50% et pour la protéine RET à 10-20%.

Il n'est pas mis en évidence d'hyperplasie à cellules C

Le curage ganglionnaire retrouve 3 ganglions métastatiques, 2 pré-trachéaux et 1 autre jugulo-carotidien droit. L'examen microscopique met en évidence un microfoyer de carcinome médullaire classique dans l'un des ganglions pré-trachéaux alors que les 2 autres métastases ganglionnaires ont la double composante médullaire et vésiculaire, avec effraction capsulaire.

TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE POST-OPÉRATOIRE

- En post-opératoire : irathérapie à 106 mCi,
- Puis traitement hormonal freinateur par LT4.

EVOLUTION ET SURVEILLANCE

- En post-opératoire :
 - scintigraphie corps entier post-irathérapie : reliquat thyroïdien,
 - Tg = 0,79 mg/l, TSH = 86 mUI/l, test de récupération 80%,
 - CT = 2,14 pg/ml.
- A 1 an : scintigraphie corps entier à 5 mCi d'I 131 : blanche,
- Tg < 0,3 mg/l, TSH 76 mUI/l, test de récupération à 78 %, radiographie pulmonaire normale.
- A 3,3 ans : Tg indétectable, TSH < 0,05 mUI/l,
- CT indétectable, ACE = 0,8 ng/ml,
- échographie cervicale et examen clinique normaux.

BILAN DE NEM réalisé et négatif.

ETUDE FAMILIALE négative.

ENQUÊTE GÉNÉTIQUE mutation non identifié (exons 10, 11, 13).

CAS N° 2 : Mme BER. 44 ans

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Découverte d'un nodule clinique unique sans adénopathie cervicale.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

- CT pré-opératoire : 6400 pg/ml (N<150).
- ACE pré-opératoire : non dosé.
- Cytoponction thyroïdienne en 1987 en faveur d'un CMT.

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Juillet 1987 : thyroïdectomie totale avec curage jugulo-carotidien bilatéral et résection des muscles sous-hyoïdiens.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il est mis en évidence un nodule unique de 2,8 x 2 x 1,5 cm à la partie moyenne du lobe droit, assez limité mais non encapsulé. Il existe une prolifération de cellules arrondies, plus rarement fusiformes à cytoplasme abondant et finement granuleux. On note quelques mitoses. Les cellules tumorales se disposent en massifs, en travées ou en lobules.

Le stroma est dense, avec de volumineuses calcifications et de la substance amyloïde.

Dans la périphérie de la prolifération, on retrouve une différenciation vésiculaire avec quelques rares vésicules en plein tissu tumoral.

L'examen du lobe contro-latéral met en évidence un micro-carcinome papillaire de moins de 1 mm de diamètre.

L'immunomarquage par la CT et l'ACE est fortement positif.

L'immunomarquage par la Tg et pour les TPO est positif dans les structures vésiculaires situées en périphérie de la tumeur.

L'immunomarquage par la sérotonine et la protéine RET est négatif.

Il n'est pas retrouvé d'hyperplasie à cellules C.

Le curage ganglionnaire ne retrouve pas de métastase.

TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE POST-OPÉRATOIRE

- Pas d'irathérapie.
- Traitement hormonal substitutif (à priori non freinateur).

EVOLUTION ET SURVEILLANCE

- A 1 mois : CT indétectable et test à la pentagastrine négatif.
- A 7 ans : CT indétectable.
- A 10 ans : CT et ACE indétectables.
- Pas de surveillance de la Tg.

BILAN DE NEM réalisé et négatif.

ETUDE FAMILIALE négative mais incomplète.

CAS N° 3 : Mme DUC. 39 ans

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Découverte d'un nodule clinique unique lobaire droit sans adénopathie cervicale.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

- CT pré-opératoire : 3300 pg/ml (N<150).
- ACE pré-opératoire : non dosé.
- Cytoponction thyroïdienne : non réalisée.

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Le 16 Juin 1987 : lobo-isthmectomie droite.
- Le 24 Juin 1987 : thyroïdectomie totale avec curage récurrentiel, jugulo-carotidien et spinal bilatéral.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il est mis en évidence un nodule unique postéro-médian du lobe droit de 3 x 2 x 2 cm, bien limité. Il est composé d'une prolifération solide souvent fusiforme évoquant un carcinome médullaire. Les cellules tumorales sont polyédriques ou fusiformes, rarement arrondies. Leur cytoplasme est régulièrement pâle ou faiblement éosinophile. Le noyau montre une importante anisocaryose avec quelques mitoses. Le stroma est grêle. Il n'est pas retrouvé de substance amyloïde

Par ailleurs, il est retrouvé une prolifération vésiculaire située au sein du CMT. Les cellules tumorales revêtant les vésicules sont cubiques.

L'immunomarquage par la CT et l'ACE est positif dans les zones fusiformes, ainsi que dans certaines cellules d'allure vésiculaire. Ces cellules positives sont tantôt directement en bordure, tantôt en position para-vésiculaire.

L'immunomarquage par la Tg est positif dans les structures vésiculaires et dans quelques cellules isolées au sein de la tumeur.

L'immunomarquage par la sérotonine et la protéine RET est négatif, positif pour les TPO dans les vésicules et positif pour les mitochondries.

Il n'est pas mis en évidence d'hyperplasie à cellules C.

Le curage ganglionnaire met en évidence au sein d'un ganglion récurrentiel gauche, une micro-métastase de moins d'un millimètre de diamètre d'un carcinome papillaire classique. L'immunomarquage est positif par la Tg et négatif par la CT.

TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE POST-OPÉRATOIRE

- En post-opératoire : irathérapie à 50mci,
- puis traitement hormonal freinateur par LT4.

EVOLUTION ET SURVEILLANCE

- En post-opératoire :
 - scintigraphie corps entier post-irathérapie : résidu cervical,
Tg 11 ng/ml, TSH = 81 mUI/l , présence d'anticorps anti-Tg.
- A 5 ans : CT indétectable.
- A 8 ans : CT indétectable.
- A 9 ans : ACE et CT indétectables.
- Pas de surveillance de Tg et de TSH analysable.

BILAN DE NEM réalisé et négatif.

ETUDE FAMILIALE négative mais incomplète.

ENQUÊTE GÉNÉTIQUE en cours.

CAS N° 4 : M. PEL. 52 ans

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Découverte d'un nodule clinique unique lobaire droit sans adénopathie cervicale.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

- CT pré-opératoire : 528 pg/ml (N<10).
- ACE pré-opératoire : 113 ng/ml (N<5).
- Cytoponction thyroïdienne : non réalisée.
- Immunoscintigraphie aux anticorps anti-ACE : fixation cervicale,
- Echographie cervicale et radiographie pulmonaire : normales.

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Novembre 1996 : thyroïdectomie totale avec curage récurrentiel, jugulo-carotidien, spinal et sus-claviculaire bilatéral.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il est mis en évidence au niveau du pôle supérieur du lobe droit un nodule unique, bien limité par une capsule fibreuse, de 1,6 sur 2,2 cm de diamètre. Il est composé d'une prolifération tumorale maligne mixte avec, d'une part des éléments globuleux, acidophiles dont le noyau est ovoïde et vésiculeux, présentant d'exceptionnelles mitoses, et formant des plages denses ou des alvéoles.

D'autre part, au sein de la tumeur, il est mis en évidence des structures vésiculaires bordées de cellules globuleuses ou cubiques.

L'immunomarquage par la CT et l'ACE est positif dans le CMT et parfois en périphérie de ces structures vésiculaires.

L'immunomarquage par la Tg est positif dans les structures vésiculaires situées dans la tumeur et négatif dans le CMT.

L'immunomarquage pour les mitochondries est très faiblement positif pour quelques cellules.

Il n'est pas mis en évidence d'hyperplasie à cellules C.

Le curage ganglionnaire met en évidence au niveau de 2 ganglions pré-trachéaux, un microfoyer de carcinome papillaire à cellules oxyphiles immunoréactif pour la Tg et non pour la CT. Il existe de plus, un probable minuscule foyer de CMT classique non mixte au niveau d'un ganglion récurrentiel gauche, faiblement immunoréactif pour la CT.

TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE POST-OPÉRATOIRE

- A 6 mois post-opératoire : irathérapie à 100mci,
- Puis traitement hormonal freinateur par LT4.

EVOLUTION ET SURVEILLANCE

- A 4 mois : CT sous pentagastrine, ACE indétectable,
Tg indétectable, anticorps anti-Tg négatifs.
- A 6 mois : scintigraphie corps entier post-irathérapie : 2 résidus cervicaux, situés entre le menton et la cicatrice interventionnelle en médian et para-médian gauche.
Tg = 3,1 ng/ml, absence d'anticorps anti-Tg.
- A 1,2 ans : CT = 2 pg/ml et test à la pentagastrine négatif,
ACE indétectable,
Tg = 2,5 mg/ml, absence d'anticorps anti-Tg sous freination,
bilan d'extension négatif (radiographie pulmonaire, échographies abdominale et cervicale).

BILAN DE NEM réalisé et négatif.

ETUDE FAMILIALE non faite.

ENQUÊTE GÉNÉTIQUE mutation non identifiée (exons 10, 11, 13, 14, 16).

CAS N° 5 : Mme MAU. 52 ans

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Découverte devant une gêne cervicale de nodules thyroïdiens multiples du lobe droit sans adénopathie cervicale.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

- Echographie thyroïdienne : nodules hétérogènes du lobe droit.
- Scintigraphie thyroïdienne au Tc 99m : nodules froids.
- CT et ACE pré-opératoire : non dosés.
- Cytoponction thyroïdienne : non réalisée.

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Le 30 aout 1996 : lobo-isthmectomie droite.
- Le 27 septembre 1996 : totalisation thyroïdienne avec curage jugulo-carotidien droit homolatéral.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il est mis en évidence, au centre du lobe droit, un nodule unique, bien limité par une capsule fibreuse, de 1,2 cm de diamètre. La prolifération tumorale est composée de cellules de taille moyenne, homogènes avec un noyau régulier évoquant un CMT. Ces cellules sont regroupées en petits amas. Le stroma est fibreux, souvent dense et hyalinisé. Parfois, des éléments plus fusiformes, organisés en faisceaux sont observés. Il n'est pas mis en évidence de substance amyloïde.

Par place, on trouve quelques rares formations vésiculaires, au sein de la tumeur, centrées par des plages de colloïde.

L'immunomarquage par la CT et l'ACE est positif dans le CMT.

L'immunomarquage par la Tg est positif dans de nombreuses cellules tumorales isolées au sein de la tumeur, négatif dans le CMT.

Il n'est pas mis en évidence d'hyperplasie à cellules C.

Le curage ganglionnaire ne retrouve pas de métastases.

TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE POST-OPÉRATOIRE

- En post-opératoire : irathérapie à 100mCi.
- Puis traitement hormonal freinateur par LT4.

EVOLUTION ET SURVEILLANCE

- Avant totalisation : CT = 11 pg/ml.
- En post-opératoire :
 - scintigraphie corps entier post-irathérapie : reliquat cervical banal,
 - Tg indétectable, TSH > 75 μ U/ml, test de récupération 100%,
 - CT sous pentagastrine indétectable, ACE = 2 ng/ml (N<7).
- A 0,8 ans : Tg indétectable, TSH = 0,06 μ U/ml, absence d'anticorps anti-Tg,
CT indétectable.

BILAN DE NEM réalisé et négatif.

ETUDE FAMILIALE négative.

ENQUÊTE GÉNÉTIQUE mutation non identifiée (exons 10, 11, 13, 16).

CAS N°6 : Mme ORO. 52 ans

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Découverte d'un nodule clinique unique sans adénopathie cervicale avec symptomatologie endocrinienne, diarrhée motrice, bouffées vaso-motrices.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

- CT et ACE pré-opératoire : non dosés.
- Cytoponction thyroïdienne : non réalisée.

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Octobre 1996 : thyroïdectomie totale sans curage ganglionnaire à priori (compte rendu opératoire non récupéré).

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il est mis en évidence un nodule unique, de 1,5 sur 1,3 cm de diamètre, lobaire droit, présentant une prolifération tumorale très polymorphe, composée de cellules fusiformes disposées en tourbillons fasciculés, de cellules arrondies au cytoplasme clair et éosinophile. Le stroma est peu abondant. Cet aspect correspond à un CMT.

En un secteur, on retrouve une probable production de substance amyloïde, avec des cellules petites, rondes, ou parfois des cellules à grands noyaux. L'architecture est alors trabéculaire avec plusieurs formations vésiculaires contenant de la colloïde.

L'immunomarquage par la CT est positif au niveau des cellules fusiformes et des cellules rondes ainsi qu'en périphérie de certaines structures vésiculaires dans la tumeur.

L'immunomarquage par la Tg est positif dans des structures vésiculaires périphériques ou situées en plein centre de la tumeur et dans quelques cellules fusiformes.

L'immunomarquage par la sérotonine est négatif et faiblement positif pour les mitochondries.

Il n'est pas mis en évidence d'hyperplasie à cellules C.

TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE POST-OPÉATOIRE

- Pas d'irathérapie.
- Traitement hormonal substitutif non freinateur.

EVOLUTION ET SURVEILLANCE

- A 1 mois : CT indéctable,
pic de CT sous pentagastrine = 11 pg/ml.
- A 1 an : CT indéctable.
- Pas de surveillance de la Tg.

BILAN DE NEM réalisé et négatif.

ETUDE FAMILIALE non réalisée.

ENQUÊTE GÉNÉTIQUE mutation non identifiée (exons 10, 11, 13, 16).

CAS N° 7 : M. BES. 51 ans

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Découverte d'une lésion lacunaire de la tête fémorale gauche associée à un nodule clinique unique lobaire gauche.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

- Scintigraphie thyroïdienne au Tc 99m : nodule froid.
- CT et ACE pré-opératoire : non dosés.
- Cytoponction thyroïdienne : non réalisée.

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Octobre 1993 : thyroïdectomie totale et curage récurrentiel, jugulo-carotidien, spinal, et médiastinal supérieur bilatéral.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il est mis en évidence de nombreuses plages carcinomateuses bilatérales dont un nodule de 1,5 cm de diamètre. On retrouve au sein de ce nodule un CMT à cellules fusiformes, associé à des cellules oxyphiles prenant parfois une architecture vésiculaire (Cf. photo 11), quelques secteurs de type malpighien, et parfois un aspect cribriforme. Il existe des foyers de nécrose ainsi qu'une invasion vasculaire. Ce carcinome est multifocal.

Au milieu de la tumeur, il existe un carcinome papillaire typique, invasif. Les deux carcinomes sont enchassés et intriqués l'un dans l'autre (Cf. photos 9 et 10).

L'immunomarquage par la CT et l'ACE est fortement positif dans le CMT et négatif dans le papillaire. Au contraire, l'immunomarquage par la Tg est négatif dans le CMT et positif dans le papillaire (Cf. photo 14). A noter, au sein des cellules oxyphiles du CMT prenant une architecture vésiculaire, un immunomarquage positif par la Tg ainsi que par la CT.

L'immunomarquage par la sérotonine et les TPO est négatif (Cf. photo 15), positif pour la protéine RET dans 3 cellules dans le CMT. Il est positif pour les mitochondries dans 15% des cellules du CMT et du papillaire. On note que les zones riches en mitochondries ont un immunomarquage positif par la CT et la Tg.

Il n'est pas mis en évidence d'hyperplasie à cellules C.

Le curage ganglionnaire retrouve plusieurs nodules carcinomateux au niveau des chaînes cervicales bilatérales associant là aussi un CMT et un carcinome papillaire, fortement intriqués. L'immunomarquage est identique.

TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE POST-OPÉRATOIRE

- Décembre 1993 : irathérapie à 100mCi.
- Puis traitement hormonal freinateur par LT4.

EVOLUTION ET SURVEILLANCE

- En post-opératoire :
 - scintigraphie corps entier post-irathérapie : reliquat thyroïdien droit et médian.
 - Taux de Tg et de TSH non récupérables.
 - A 0,3 ans : Tg indétectable, TSH = 2,62 μ U/ml, anticorps anti-Tg négatifs, CT = 4200 pg/ml (N<10), ACE = 37,8 ng/ml (N<7).
 - Tentative de traitement par Sandostatine arrêtée au bout de 8 mois en raison d'une non réponse.
 - A 1 an : scintigraphie corps entier à 5mCi d'I131 : normale, radiographie pulmonaire : images nodulaires bilatérales, scintigraphie osseuse au Tc 99m : hyperfixation du fémur gauche, CT = 4200 pg/ml (N<10), ACE = 75 ng/ml (N<7).
 - A 1,5 ans : apparition de nodules hépatiques et d'adénopathies cervicales, CT = 1343 pg/ml, ACE = 323 ng/ml.
- ⇒ Chimiothérapie (Adriamycine, Streptozocine, 5FU, Dédicène) pendant 1 an.
- A 2,5 ans (post chimiothérapie) : CT = 5720 pg/ml, ACE = 321 ng/ml.
 - puis pendant 1 an : multiples séances de radiothérapie à visée antalgique au niveau huméral, fémoral, costal, et vertébral.
 - A 4 ans : chimiothérapie par 5FU en continu.
 - Décès en Janvier 1998 à 4,2 ans post-opératoire.

BILAN DE NEM réalisé et négatif.

ETUDE FAMILIALE négative mais incomplète.

CAS N° 8 : Mme ROB. 52 ans

CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Découverte d'un goître nodulaire sans adénopathie cervicale.

BILAN COMPLÉMENTAIRE

- Scintigraphie thyroïdienne au Tc 99m : nodule froid du pôle inférieur du lobe droit et nodule chaud quasi-extinctif lobaire gauche,
- CT et ACE pré-opératoire : non dosés.
- Cytoponction thyroïdienne : non réalisée.

INTERVENTION CHIRURGICALE

- Juin 1990 : thyroïdectomie totale avec curage jugulo-carotidien, récurrentiel et sus-claviculaire bilatéral.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il est mis en évidence de multiples nodules bilatéraux de 3 x 3 x 1,5 cm de diamètre. On retrouve un carcinome médullaire thyroïdien très caractéristique avec production d'amylose.

En périphérie, on identifie un peu de tissu thyroïdien remanié par des lésions modérées de thyroïdite lymphocytaire.

On remarque un foyer nodulaire vésiculaire polymorphe, macro-vésiculaire et orthoplasique bénin dont on ne sait s'il s'agit d'un adénome ou d'un foyer d'hyperplasie adénomateuse dans un goître.

De façon distincte, on retrouve un adénocarcinome papillaire d'architecture trabéculaire ou vésiculaire très invasif, colonisant le tissu adipeux juxtathyroïdien, avec de larges territoires de nécrose. Il existe des phénomènes de thyroïdite lymphocytaire au contact de la tumeur.

Juxtaposé à ce carcinome papillaire mais sans intrication, on note un adénome trabéculo-hyalinisant (ou adénome de Carney) (Cf. photos 1 et 2).

L'immunomarquage :

- Au sein du CMT, l'immunomarquage est positif pour la CT et très faiblement (3 à 5 cellules) pour la protéine RET. Il est négatif pour la sérotonine et les mitochondries.
- Au sein du papillaire, l'immunomarquage est positif pour la Tg et très faiblement (quelques cellules) pour la protéine RET et les mitochondries. Il est négatif pour les TPO.
- Au sein de l'adénome de Carney, l'immunomarquage est positif pour la Tg, et négatif pour tous les autres anticorps.

Il n'est pas mis en évidence d'hyperplasie à cellules C.

Le curage ganglionnaire ne retrouve pas de métastases.

TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE POST-OPÉRATOIRE

- Pas d'irathérapie post-opératoire.
- Traitement hormonal substitutif par LT4.

EVOLUTION ET SURVEILLANCE

- En post-opératoire : CT et ACE normaux.
- A 2,6 ans :
 - opacité circonscrite du lobe moyen pulmonaire droit sur la radiographie pulmonaire doublant de volume en 8 mois,
 - CT et ACE normaux, Tg non dosée,
 - échographie abdominale et scintigraphie osseuse au Tc 99m : normales.
- A 3,3 ans : tumorectomie du lobe moyen pulmonaire droit.

La lésion pulmonaire n'a pu être relue mais correspondait, d'après le compte rendu anatomopathologique initial, à une métastase du carcinome papillaire.

- A 4,5 ans : paralysie récurrentielle gauche et du XII.
- A 5,5 ans : tuméfaction latéro-trachéale gauche,

radiographie pulmonaire : aspect cicatriciel basal droit,

=> curage ganglionnaire jugulo-carotidien gauche avec résection d'une partie du sterno-cléïdo-mastoïdien.

- Anatomico-pathologie : la récurrence locorégionale correspond à un carcinome papillaire très invasif et très trabéculaire pour lequel on se demande s'il ne s'agit pas d'un carcinome papillaire à cellules hautes.
- => En post-opératoire : Tg = 192 ng/ml, TSH = 0,34 μ U/ml, Ac anti-Tg négatifs
ACE = 0,89 ng/ml (N<5), CT indétectable,
échographie abdominale : normale,
scintigraphie osseuse au Tc99m : normale;
- A 5,8 ans : irathérapie à 100 mCi,
scintigraphie corps entier : reliquat cervical polycyclique,
Tg = 1045 ng/ml, TSH = 45 μ U/ml, test de récupération 115 %.
- A 6 ans : récurrence tumorale au niveau cervical avec envahissement des muscles para-vertébraux gauches,
=> chirurgie de réduction tumorale
- Pendant la 7ème année vont se succéder 3 irathérapies de 100 mCi chacune.
- Lors du dernier contrôle :
scintigraphie corps entier post-irathérapie : reliquat cervical et rachidien, fixation de la base pulmonaire gauche et autres foyers dans le champ pulmonaire droit.
Tg = 8028 ng/ml, TSH = 207 μ U/ml,
Dyspnée avec tirage, dysphagie, altération de l'état général.
- A 7 ans : radiothérapie cervicale et médiastinale (28,8 Gray en 12 séances).
- A 7,2 ans : Décès.

BILAN DE NEM réalisé et négatif

ETUDE FAMILIALE négative

III - RESULTATS

III.1 - LA CLINIQUE (Cf. tableau 2)

- L'âge moyen est de 50,3 ans lors du diagnostic (39 à 61 ans).
- On note une *prédominance féminine* : 5 femmes pour 3 hommes,
soit un sex ratio de 1 M / 1,7 F.
- Les *circonstances de découverte* sont : un nodule thyroïdien clinique unique : 6 fois / 8,
un goître multinodulaire : 2 fois / 8.

Le nodule est associé à une lésion lacunaire osseuse lors du diagnostic dans la septième observation. Il n'est jamais retrouvé d'adénopathie cervicale à l'examen clinique.

- Les antécédents d'irradiation cervicale ne sont pas connues.

III.2 - LE BILAN COMPLÉMENTAIRE PRÉ-OPÉRATOIRE (Cf. tableau 2)

- Nous n'avons connaissance que de 2 résultats *d'échographie thyroïdienne* retrouvant :
 - cas N° 5 : nodules hétérogènes,
 - cas N° 1 : nodule mixte à prédominance solide, hétérogène.
- Les résultats de la *scintigraphie thyroïdienne au Tc 99m* ont été obtenus pour 4 patients : il est toujours retrouvé un ou plusieurs nodules froids, associés pour un cas (cas N° 8) à un nodule chaud partiellement extinctif.

- *La cytoponction thyroïdienne* n'a été réalisée que 2 fois : interprétable et positive :
 - cellules néoplasiques de CMT pour le cas N° 2,
 - double contingent cellulaire pour le cas N° 1 dont l'un pourrait appartenir à un carcinome médullaire et l'autre formé de placards de petites cellules vésiculaires toutes semblables.
- Il a été réalisé une fois (cas N° 4) une *immunoscintigraphie aux anticorps anti-ACE* retrouvant une fixation cervicale.
- En pré-opératoire, *la CT* a été dosée 4 fois / 8 : elle est très élevée à 418 pg/ml en moyenne (N<10).
- *L'ACE* n'a été dosé que 2 fois : 1 fois normal (cas N° 1) alors que la CT est élevée à 500 pg/ml, et une fois élevé à 113 ng/ml.

III.3 - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL INITIAL (Cf. tableau 2)

- Tous les patients ont bénéficié d'une *thyroïdectomie totale*, réalisée en 2 temps pour 2 d'entre eux (cas N° 3 et 5), en raison d'un résultat anatomo-pathologique extemporané incertain.
- *Le curage ganglionnaire* :
 - bilatéral : 6 fois / 8 (complet : 5 fois, jugulo-carotidien et spinal : 1 fois),
 - jugulo-carotidien homolatéral pour le cas N° 5,
 - pas de curage ganglionnaire rapporté pour le cas N° 6.

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Nom	DEP	BER	DUC	PEL	MAU	ORO	BES	ROB
Age (années)	52	44	39	52	52	52	51	61
Sexe	M	F	F	M	F	F	M	F
CT (pg/ml)	500 (N<10)	6400 (N<150)	3300 (N<150)	528 (N<10)	?	?	?	?
ACE (ng/ml)	2,5 (N<5)	?	?	113 (N<5)	?	?	?	?
Cytoponction	CMT + diff. vésic	CMT	?	?	?	?	?	?
Thyroïdectomie totale	+	+	+	+	+	+	+	+
Curage :			(en 2 temps)		(en 2 temps)			
récurrentiel	bilatéral	non	bilatéral	bilatéral	non	non	bilatéral	bilatéral
jugulo-carotidien	bilatéral	bilatéral	bilatéral	bilatéral	homolatéral	non	bilatéral	bilatéral
sus-claviculaire	bilatéral	non	non	bilatéral	non	non	bilatéral	bilatéral

Tableau 2 : Cancers thyroïdiens mixtes : Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques chirurgicales.

(? = non recherché, N = normale, ϕ vésic = cellules vésiculaires, diff. Vésic = différenciation vésiculaire)

III.4 - L'ANATOMO-PATHOLOGIE (Cf. tableau 3)

III.4.1 - Examen macroscopique et microscopique

- *La taille* moyenne de la tumeur (selon le plus grand axe) est de 2,8 cm (1,2 à 7,5 cm) pour 7 cas. La tumeur est diffuse dans le cas N° 7. (A noter que pour le cas N° 8 nous avons pris en compte la somme des tumeurs, puisque celles ci sont multiples et distinctes).
- Pour 7 patients, on retrouve au sein de la même tumeur, la *double différenciation* médullaire et vésiculaire. Les vésicules sont en plus ou moins grand nombre, périphériques et/ou centrales dans la tumeur. Elles sont bordées de cellules cubiques mais parfois globuleuses (identiques à celles du CMT) (Cf. photos 7 et 8). Dans un cas, cette double différenciation se situe dans une zone oxyphile (cas N° 7, décrit ultérieurement).
- La *substance amyloïde* est retrouvée 4 fois, en faible proportion 3 fois.
- Il n'est jamais mis en évidence *d'hyperplasie à cellules C*.
- Dans 1 cas, on remarque dans le lobe contro-latéral un micro-carcinome papillaire de 1 millimètre de diamètre.
- *Le curage ganglionnaire* :
 - 2 patients présentent une micrométastase de carcinome papillaire sans primitif retrouvé (Cf photos 12 et 13).
 - 1 patient (cas N° 1) présente une micrométastase de CMT ainsi que 2 métastases avec la double différenciation médullaire et vésiculaire.

- Les cas N° 7 et 8 sont plus atypiques et complexes et sont donc décrits à part :

⇒ Patient N° 7 :

Il s'agit d'une association au sein d'une même tumeur très diffuse, d'un macro-carcinome médullaire en voie de dédifférenciation, très invasif, et d'un macro-carcinome papillaire, lui aussi très invasif. Les deux proliférations sont intriquées (Cf. photos 9 et 10). Au niveau de ces zones d'intrication, il semble exister dans le CMT des cellules oxyphiles prenant une architecture vésiculaire dont l'immunomarquage est positif pour la Tg et la CT (Cf. photos 11 et 14). Il n'est mis en évidence aucune hyperplasie à cellules C ni substance amyloïde. Le curage ganglionnaire retrouve une invasion massive par les 2 carcinomes là aussi très intriqués et enchassés l'un dans l'autre.

⇒ Patiente N° 8 :

Il s'agit d'un carcinome médullaire thyroïdien très caractéristique avec production d'amylose. De façon distincte, on retrouve un carcinome papillaire d'architecture trabéculaire ou vésiculaire très invasif, avec de larges territoires de nécrose. Juxtaposé à ce carcinome papillaire mais sans intrication, on note un adénome trabéculo-hyalinissant (ou adénome de Carney) (Cf. photos 1 et 2). La récurrence locorégionale 6 ans après, correspond à un carcinome papillaire très invasif et très trabéculaire pour lequel on se demande s'il ne s'agit pas d'un carcinome papillaire à cellules hautes. La lésion pulmonaire n'a pu être relue mais correspondait, d'après le compte rendu opératoire initial, à une métastase du carcinome papillaire.

⇒ Pour ces 2 patients, la tumeur est soit diffuse, invasive avec effraction capsulaire, et envahissement ganglionnaire (cas N° 7), soit elle est multifocale, bilatérale avec envahissement extra-thyroïdien (cas N° 8).

III.4.2 - L'immunohistochimie :

- L'immunomarquage par la CT est toujours positif au sein du CMT et parfois dans les cellules bordant les vésicules situées dans la tumeur (Cf. photo 12 CT).

- L'immunomarquage par la Tg est toujours positif dans les formations vésiculaires au sein de la tumeur, ainsi que dans les carcinomes papillaires (cas N° 7 et 8) et parfois dans des cellules isolées dans le CMT (Cf. photos 13 TG et 14).

- L'immunomarquage par la sérotonine :
 - réalisé 6 fois,
 - positif une seule fois faiblement < 5% (cas N°2).

- L'immunomarquage pour la protéine RET :
 - recherché 5 fois,
 - positif faible dans 3 cas (Cf. photo 20).

- L'immunomarquage par les anti-TPO :
 - recherché 4 fois,
 - positif 2 fois dans les cellules vésiculaires au sein de la tumeur (cas N° 2 et 3) (Cf. photos 15 et 16).

- L'immunomarquage avec des anticorps anti-mitochondries :
 - recherché 7 fois,
 - toujours positif mais très faiblement (<5%) 4 fois, et >15% 2 fois.
(Cf. photos 17 et 18)

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Nom	DEP	BER	DUC	PEL	MAU	ORO	BES	ROB
Taille (cm)	1,3	2,8	3	2,2	1,2	1,5	diffus	multifocal 3/3/1,5
CMT simple	+	+	+	+	+	+	+	+
CMT mixte	0	micro-pap.	0	0	0	0	+/-	
Lésions associées							papillaire	papillaire ad. trab. hyal.
Métastases ggl (ana-path)	micro-CMT + CMT mixte	0	micro-pap.	micro-pap. +microCMT ?	0	0	CMT + papillaire	0
CT	+(CMT)	+(CMT)	+	+	+	+	+(CMT)	+(CMT)
Tg	+(ϕ vésic.)	+(ϕ vésic.)	+(ϕ vésic.)	+(ϕ vésic.)	?	+	+(pap., ϕ vésic.)	+(pap., carney)
Sérotinine	+($<5\%$)	0	0	?	?	0	0	0
Mitochondries	+(50%)	qq ϕ	+	qq ϕ	?	+(5%)	+(15%)	qq ϕ (pap.)
Ret	+(10-20%)	0	0	?	?	?	3 ϕ	qq ϕ (CMT, pap.)
TPO	?	+(ϕ vésic.)	+(ϕ vésic.)	?	?	?	0	0
HCC	0	0	0	0	0	0	0	0
Amylose	+	++	0	?	0	+	0	+++

Tableau 3 : Cancers thyroïdiens mixtes : Aspects anatomo-pathologiques

(0 = résultat négatif, + = résultat positif, ? = non recherché, ϕ vésic. = cellules vésiculaires adns la tumeur, ad. Trab. Hyal. = adénome trabéculo-hyalinissant, pap. = carcinome papillaire, qq ϕ = quelques cellules, HCC = hyperplasie à cellules C, Taille = plus grand axe)

Afin d'harmoniser nos résultats, nous avons classer nos patients, selon la classification TNM, en stades I à IV, en tenant compte de toutes les différenciations carcinomateuses (médullaire, vésiculaire et papillaire), au moment de la découverte de la maladie :

cas	1	2	3	4	5	6	7	8
TNM	T2N1M0	T2N0M0	T2N1M0	T2N1M0	T2N0M0	T2N0M0	T3N1M1	T3N0M0
Stade	III	II	III	III	II	II	IV	II
Suivi (ans)	3,3	10	9	1,2	0,8	1	4,2 DCD	7,2 DCD

III.5 - LE TRAITEMENT COMPLÉMENTAIRE (Cf. tableau 4)

- Une *irathérapie post-opératoire* à 100 mCi (ou 50 mCi pour le cas N° 3) a été effectuée pour 5 patients suivie d'un traitement hormonal freinateur. 2 patients n'ont donc bénéficié d'aucune irathérapie (cas N° 2 et 6), et le traitement hormonal n'a alors été que substitutif.
- Le cas N° 8 est plus complexe : en effet l'irathérapie n'a eu lieu que 6 ans après la découverte du cancer, et à fait suite à la relecture des lames devant une récurrence cervicale. Elle a consisté en 4 doses de 100 mCi chacune, administrées en 1 an.
- Seul le patient N° 7 a bénéficié d'une chimiothérapie associant Adriamycine, 5FU, Streptozocine et Détéicène et d'une radiothérapie osseuse à visée antalgique.
- Seule la patiente N° 8 a bénéficié d'une radiothérapie cervicale à un stade tardif et évolué de la maladie.

III.6 - LE SUIVI CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET SCINTIGRAPHIQUE

(Cf. tableau 4)

Le suivi des patients est très hétérogène, dépendant des habitudes des différents centres hospitaliers et surtout, toutes les données n'ont pu être recueillies et en particulier la surveillance de Tg et scintigraphique. En effet, ces données ne sont pas fournies par les fichiers informatisés du GETC et ont donc été récupérées auprès des différents médecins responsables.

- Tous les patients ont bénéficié d'un contrôle de la CT en base et/ou sous stimulation, ainsi que de l'ACE de façon régulière, indétectable pour 7 d'entre eux. Le seul patient présentant un taux de CT et d'ACE élevé est décédé de son carcinome multimétastasé (cas N° 7).
- Pour ce qui est de la surveillance scintigraphique à l'I 131 et de la Tg, elle est plus disparate :
 - Les 2 patients n'ayant bénéficié d'aucune irathérapie, n'ont aucun suivi de ces paramètres (cas N° 2 et 6).
 - Pour le cas N° 8, il est mis en évidence lors des différents contrôles un taux de Tg très élevé et de multiples métastases iodo-fixantes.
 - Pour les 5 autres patients : le dernier taux de Tg est normal en défreination ou sous freination , la scintigraphie corps entier post irathérapie montre un résidu cervical banal et les 2 scintigraphies à 5 mCi d'I 131 sont blanches.
 - A noter:
 - Pour la patiente N° 3, ayant subi une irathérapie post-opératoire (avec un résidu cervical sur la cartographie et une Tg à 11 ng/ml en défreination), nous n'avons pas connaissance d'un contrôle en post-irathérapie 9 ans après le diagnostic.
 - Pour le patient N° 7, présentant un carcinome multimétastasé, la dernière cartographie corps entier à 5 mCi a été effectuée 1 an après la chirurgie avec un

résultat normal et le dernier contrôle de la Tg dont nous ayons connaissance a eu lieu à 4 mois post-chirurgie sous freination.

III. 7 - EVOLUTION ET SURVIE (Cf. tableau 4)

- Le suivi moyen est de 4,6 ans (0,8 à 10 ans) avec 2 patients décédés de multiples métastases, et 6 patients vivants sans signe de maladie (Le suivi correspond au temps écoulé entre la chirurgie et le dernier bilan d'extension connu ou éventuellement le décès).
- Survie : A 1 an → 7 cas : 6 vivants non malades (VNM)
1 vivant malade (VM) ⇒ survie 100 %.
- A 3 ans → 5 cas : 3 VNM et 2 VM ⇒ survie 100 %
- A 5 ans → 4 cas : 2 VNM, 1 VM, 1 DCD (décédé) ⇒ survie 75 %
- A 8 ans → 4 cas : 2 VNM et 2 DCD ⇒ survie 50 %
- Pour les patientes 6 et 5, qui n'ont bénéficié d'aucun curage (à priori) ou d'un curage homolatéral, l'évolution est favorable à 1 an et 9 mois mais avec un faible recul.
- Par ailleurs, pour les 2 patients n'ayant pas bénéficié d'une irathérapie (cas N° 2 et 6), l'évolution est favorable à 10 ans et à 1 an.
- Pour les 2 patients (cas N° 1 et 7) présentant une métastase de type mixte, l'évolution est favorable à 3,3 ans pour l'un, par contre l'autre est décédé à 4,2 ans avec de multiples métastases.

- Pour les 2 patients dont l'évolution a été défavorable avec décès :

→ On remarque un carcinome soit diffus, invasif avec effraction capsulaire et envahissement capsulaire (cas N° 7), soit un carcinome multifocal, avec envahissement extra-thyroïdien (cas N° 8).

→ Cas N° 7 : décès survenu à 4,2 ans post-opératoire avec diffusion polymétastatique (poumon-os-ganglions-foie). Il semblait exister dès le diagnostic du cancer, une diffusion métastatique osseuse. La thérapeutique a consisté en une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire complet puis irathérapie à 100 mCi. L'analyse anatomo-pathologique retrouve un carcinome médullaire en voie de dédifférenciation très intriqué à un carcinome papillaire invasif et avec un secteur mixte. Les marqueurs tumoraux (CT et ACE) du CMT sont très élevés tout au long de l'évolution alors que le contrôle de Tg à 4 mois sous freination et la scintigraphie à 5 mCi d'I 131 à un an sont normaux. Le patient semble donc être décédé de sa prolifération médullaire.

→ Cas N° 8 : décès survenu à 7,2 ans post opératoire avec extension loco-régionale majeure et diffusion polymétastatique. La thérapeutique a consisté en une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire complet. L'analyse anatomo-pathologique retrouve une association d'un carcinome médullaire classique, d'un carcinome papillaire très invasif et d'un adénome de Carney juxtaposés. L'irathérapie n'aura lieu que 6 ans après, devant une récurrence loco-régionale de type papillaire et après relecture des lames. Les marqueurs tumoraux (CT et ACE) du CMT sont indétectables. Par contre, la Tg est très élevée jusqu'à 8028 µg/l en défreination et la scintigraphie corps entier post-irathérapie montre de multiples métastases iodo-fixantes. La patiente est donc décédée de sa prolifération papillaire.

- Pour les 6 autres patients présentant un aspect de CMT mixte, l'évolution semble favorable bien que 2 patients n'aient aucun contrôle de la Tg et de la scintigraphie à l'iode 131 (cas N°2 et 6).

N° du cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Nom	DEP	BER	DUC	PEL	MAU	ORO	BES	ROB
Irathérapie (mCi)	106	non	50	100	100	non	100	de 6 à 7 A 100 mCi x4
ttt hormonal frein.	+	non	+	+	+	non	+	après 6 A
Suivi scinti I 131	à 1 A, à 5 mCi normale	non suivi	post-irathér. Résidu cerv.	post irathér. Résidu cerv.	post irathér. Résidu cerv.	non suivi	à 1 A, à 5 mCi normale	6,8 A Fixation cervicale et pulmonaire
Métastases	non	non	non	non	non	non	poumon, os, foie, ganglions	ganglions, poumon
CT (pg/ml)	à 3,3 A: indéteç	à 10 A indéteç.	à 9 A indéteç.	à 1,2 A : 2	à 0,8 A : indéteç.	à 1 A indéteç.	à 1 A : 4200 post-chimio : 5720	à 5,5 A indéteç.
ACE (ng/ml)	à 3,3 A : 0,8	à 10 A indéteç.	à 9 A indéteç.	à 1,2 A : indéteç.	à 0,2 : 2	?	à 1 A : 37,8 post chimio : 321	à 5,5 A indéteç.
Tg (µg/l)	à 3,3 A : indéteç	non suivi	post-irathér. 11	à 1,2 A : 2,5	à 0,8 A : indéteç.	non suivi	à 0,3 A : indéteç.	à 6,8 A 8028
TSH (µU/ml)	<0,05	81	81	freination	0,06	2	2,62	207
Evolution survie	favorable 3,3 A	favorable 10 A	favorable 9 A	favorable 1,2 A	favorable 0,8 A	favorable 1 A	décés à 4,2 A	décés à 7,2 A

Tableau 4 : Cancers thyroïdiens mixtes : Traitements complémentaires et Evolution

(A = années post-opératoires, ttt hormonal frein. = traitement hormonal freinateur, scinti I 131 = scintigraphie corps entier à l'iode 131, post-irathér. = post-irathérapie,

Résidu cerv. = résidu crevical, indéteç. = indéteçtable, post chimio = post chimiothérapie)

III. 8 - ENQUÊTE FAMILIALE (Cf Tableau 5)

- Le bilan de NEM est réalisé 8 fois / 8. Il est négatif.
- L'enquête familiale est négative 3 fois, négative mais incomplète 3 fois et non réalisée 2 fois.
- L'enquête génétique a été réalisée 4 fois sans mutation identifiée, elle est en cours pour le patient N°3.

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
mutation	non id.	NR	EC	non id.	non id.	non id.	NR	NR
exons étudiés	10,11,13			10,11,13 14,16	10,11,13 16	10,11,13 16		
enquête familiale	nég.	nég. incomp.	nég. incomp.	?	nég.	?	nég. incomp.	nég.

Tableau 5 : Cancers thyroïdiens mixtes : Enquête familiale et génétique

(NR = non recherchée, non id. = non identifiée, EC = en cours, nég. = négative, incomp. = incomplète)

**DISCUSSION
ET REVUE DE LA LITTERATURE**

I - HISTORIQUE

C'est tout d'abord en 1970 qu'est décrit par Milhaud (78) un carcinome thyroïdien atypique trabéculaire produisant de la CT, sans substance amyloïde.

En 1973, il est mis en évidence, pour la première fois, un immunomarquage positif pour la Tg dans 3 CMT sur 5 étudiés (70). Cette positivité est alors attribuée à l'incorporation de vésicules thyroïdiennes normales dans la masse tumorale (17, 70).

Par la suite, sont rapportés 2 cas de cancers thyroïdiens atypiques :

→ Le premier cas, en 1977, décrit par Valenta (123), est de morphologie mixte médullaire et micro-vésiculaire. Il est riche en stroma amyloïde, en grains sécrétoires, mais sans production de CT et avec une sécrétion de Tg. Il est donc classé parmi les cancers différenciés vésiculaires.

→ En 1979, Bussolati (8) découvre un cancer médullaire à différenciation vésiculaire sans mise en évidence de Tg. Il le classe parmi les CMT atypiques.

En 1981, Caillou (10) met en évidence, dans un cancer thyroïdien à cellules C, des formations vésiculaires comparables aux vésicules de type ultimobranchial décrites chez la souris. L'aspect est identique dans les métastases ganglionnaires. Par contre, la recherche de Tg est totalement négative.

Il faudra attendre 1982 pour affirmer l'existence des cancers médullaires mixtes :

→ Hales (40) décrit un cas de cancer atypique de la thyroïde avec une composante majoritaire médullaire typique, immunomarkuée par la CT et des zones de différenciation vésiculaire contenant de la colloïde. Ces structures vésiculaires sont bordées de cellules néoplasiques identiques aux cellules du CMT. L'immunomarquage est alors positif pour la Tg. Le stroma est riche en substance amyloïde.

Surtout, il est mis en évidence au sein des métastases ganglionnaires apparues deux ans après, la même morphologie mixte avec apparition de quelques cellules géantes.

Enfin, les dosages sériques retrouvent alors une élévation de la CT et de la Tg lors de la récurrence ganglionnaire. La scintigraphie à l'iode 131 montre une fixation sur les métastases ganglionnaires.

Cette dernière observation avec métastases de morphologie mixte est donc en défaveur de possibles vésicules encloses et a fait admettre l'existence de cette entité, qui sera tout d'abord dénommée cancer thyroïdien différencié de type intermédiaire (69).

La définition des cancers mixtes médullaires et vésiculaires va ensuite être rajoutée dans la deuxième édition de la classification de l'OMS (47, 48): « Tumeur ayant à la fois les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des deux types de cancers ». Cette définition insiste donc bien sur la nécessité de l'association des aspects morphologiques et immunohistochimiques.

Depuis, plusieurs cas ont été décrits dans la littérature (40, 51, 52, 61, 62, 68, 73, 79, 80, 85, 86, 91, 97). Nous en avons fait une revue (Cf tableau 6) afin de permettre une comparaison de certains paramètres avec notre étude. Ainsi, nous avons retenu 30 cas de cancers mixtes internationaux en excluant les tumeurs de rencontre (ou « concurrent tumours »).

auteurs	année	sexe	age (ans)	type	histo	taille (cm)	chirurgie	I 131	survie (ans)
Hales (40)	82	M	44	spor.	CMT + vésic	4	Thyr. tot. + curage homolat.	oui	VM 3
Pfaltz (97)	83	M	35	spor.	CMT + vésic	5	Thyr. tot. + curage bilat	?	?
Ljunberg (68)	83	F	45	spor.	CMT + vésic	6	Thyr. tot. + curage	oui	DCD 6
Holm (51)	85	M	23	spor.	CMT + vésic	?	Thyr. tot. + curage	?	VM 2
Parker (92)	85	M	51	spor.	CMT+ pap + vésic + indiff.	2,5	Thyr. tot. + curage	oui	VM 1,2
Holm (52)	86	M	33	spor.	CMT + vésic	2,7	Thyr. tot. + curage bilat	non	VM 2
Ogawa (86)	89	F	42	spor.	CMT + vésic	1,7	Thyr. tot. + curage	non	?
Albores-saavedra (1)	90	M	29	spor.	CMT+ pap	6	Thyr. tot. + curage homolat.	non	VNM 0,8
Albores-saavedra (1)	90	M	36	spor.	CMT+ pap	4	Thyr. subtot. + curage homolat.	non	VNM 2
Tanda (117)	90	M	68	spor.	CMT+ pap + vésic + interm	4	Thyr. Partielle + chimio + ?	non	VNM 0,8
Noel (85)	91	F	44	fam	CMT + vésic	?	Thyr. tot. + ?	?	?
Noel (85)	91	M	48	fam	CMT + vésic	?	Thyr. tot. + ?	?	?
Massart (73)	93	M	?	?	CMT + vésic	?	?	?	?
Kashima (61)	93	F	37	?	CMT + vésic	3	Hemithyr. + curage homolat.	?	?
Kashima (61)	93	F	55	?	CMT + vésic	2	Hemithyr. + curage homolat.	?	?
Mizukami (79)	93	M	27	fam	CMT + vésic	3	Thyr. tot. + curage bilat	non	VM 4
Matias-guiu (75)	94	F	67	spor.	CMT+ pap	7	Thyr. tot. + curage homolat.	?	?
Lax (63)	94	F	49	spor.	CMT+ pap	10,5	Thyr. tot. + curage	non	DCD 3
Lax (63)	94	M	28	spor.	CMT+ pap	2,6	Thyr. tot. + curage homolat.	oui	VNM 1,6
Lax (63)	94	F	49	spor.	CMT+ pap	5	Thyr. tot. + ?	oui	VM 3
Kovacs (62)	94	M	14	NEM2b	CMT + vésic	3	Thyr. tot. + curage	oui	VM 4
Mizukami (80)	96	M	44	spor	CMT + vésic	1,5	Thyr. tot. + curage bilat	non	VNM 2,3
Papotti (91)	97	M	55	spor	CMT + vésic	?	?	non	VNM 5
Papotti (91)	97	M	74	spor	CMT + vésic	2	?	non	DCD 1
Papotti (91)	97	M	68	spor	CMT + vésic	3	?	oui	DCD 8
Papotti (91)	97	F	26	spor	CMT + vésic	2,5	?	non	VNM 0,4
Papotti (91)	97	F	49	NEM2a	CMT + vésic	1 / 0,2	?	non	VNM 3,2
Papotti (91)	97	F	42	spor	CMT + vésic	5,5	?	non	?
Papotti (91)	97	M	58	spor	CMT + vésic	?	?	non	VNM 1
Papotti (91)	97	M	69	NEM2a	CMT + vésic	1,7 / 1,1	?	non	VM 3

Tableau 6 : Revue de la littérature des cas de cancer thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire ou médullaire et papillaire.

(Spor. = sporadique, fam. = familial, histo = histologie, vésic = vésiculaire, pap = papillaire, indiff = indifférencié, interm = cellules intermédiaires, Thyr. Tot. = thyroïdectomie totale,

Hemithyr. = hemithyroïdectomie, homolat. = homolatéral, bilat. = bilatéral, chimio = chimiothérapie, DCD = décédé, VM = vivant et malade, VNM = vivant non malade)

II - ANATOMOPATHOLOGIE

◆ Parmi nos 8 patients, il a été mis en évidence une double différenciation médullaire et vésiculaire au sein de la tumeur pour 7 d'entre eux (Cf. photos 7, 8, 12 CT et 13 TG)

Ces carcinomes correspondent à la classification de l'OMS : l'immunomarquage est positif pour la CT dans la composante médullaire et positif pour la Tg dans les formations vésiculaires au sein de la tumeur.

◆ Par contre, seulement 2 patients présentent ce même aspect mixte au sein des métastases ganglionnaires, ce qui permet, dans ces cas précis, d'éliminer la possibilité de vésicules encloses.

En effet, pour certains auteurs, seule la présence de ces métastases avec la double composante permet d'affirmer le caractère mixte du cancer (21, 47, 48).

Au contraire, pour d'autres, la définition de l'OMS est insuffisante et ne résout pas toutes les questions. En effet, depuis que l'immunomarquage par la Tg est recherché systématiquement, il a été décrit des observations de CMT typiques, sans aspect glandulaire ou vésiculaire mais avec des cellules isolées ou en amas positives à la Tg (17, 51, 53, 89, 122). Ces formes ne sont donc pas reconnues par la classification de l'OMS comme un vrai cancer mixte (47, 48) :

➤ Ainsi, Holm en 1989 (57), sur 17 CMT étudiés, retrouve un immunomarquage pour la Tg positif dans 9 cas. L'examen ultrastructural morphologique et immunohistochimique ne montre aucune différence entre les CMT Tg positifs et les CMT Tg négatifs.

➤ Uribe en 1985 (122) retrouve une positivité pour la Tg de 35 % sur les 20 CMT étudiés. Cette positivité se situe aussi bien dans les structures vésiculaires que dans les plages purement médullaires.

Certains auteurs considèrent qu'il peut s'agir soit d'une absorption passive de la Tg par les cellules tumorales soit d'une phagocytose des vésicules saines par les cellules tumorales avoisinantes. On peut aussi évoquer le caractère multisécrétoire des cellules tumorales médullaires qui sécrèteraient, en plus des autres peptides, de la Tg (17, 96, 113).

Au vu de cette revue de la littérature, il semble bien difficile de faire la part des choses entre (Cf tableau 7):

- CMT avec vésicules encloses,
- CMT typique avec immunomarquage positif pour la Tg (phagocytose ? Absorption passive ? Sécrétions multiples des cellules tumorales médullaires ?)
- Cancer mixte médullaire et vésiculaire vrai dont l'existence réelle n'est prouvée que devant l'identification de la même morphologie mixte au sein des métastases.

◆ On ne peut donc prouver de façon formelle, pour les 5 autres patients, le réel caractère mixte, mais certains éléments sont tout de même en faveur de la mixité :

- Les structures vésiculaires sont parfois bordées du double contingent (cellules typiques de CMT immunomarquées par la CT, et cellules cubiques immunomarquées par la Tg).
- Ces vésicules sont situées en plein parenchyme tumoral en plus de la périphérie.
- Enfin, on remarque parfois un immunomarquage positif pour la TG au sein de quelques cellules isolées (parfois fusiformes).

◆ Nos deux derniers cas présentent un aspect anatomo-pathologique très particulier que nous allons discuter:

⇒ Le patient N° 7 présente en effet, au sein d'une même tumeur très diffuse et invasive et surtout au sein des métastases ganglionnaires, une intrication d'un macro-carcinome papillaire et d'un macro-carcinome médullaire en voie de dédifférenciation (apparition de cellules fusiformes, de secteurs malpighiens et de foyers de nécrose) (Cf. photos 9, 10 et 14). De plus, on remarque dans certains secteurs du CMT, des

cellules oxyphiles riches en mitochondries prenant une architecture vésiculaire, immunomarquée à la fois par la Tg et la CT et faisant donc suspecter une prolifération mixte médullaire et vésiculaire (Cf. photo 11)

Jusqu'à présent, il était connu que le CMT pouvait être associé de façon fortuite à un carcinome papillaire occulte dans environ 6 % des cas, (38, 58, 126). Mais le cancer mixte médullaire et papillaire n'est pas reconnu par la classification de l'OMS. Pourtant plusieurs cas ont été décrits :

- En 1985, il était déjà décrit par Parker (92) un cas de cancer associant une prolifération médullaire, papillaire, vésiculaire et indifférenciée. Ces 4 proliférations étant intriquées et retrouvées aussi, au sein de la métastase.

- Puis, en 1990, Albores-Saavedra (1) décrit deux cas de carcinomes thyroïdiens à double composante cellulaire, médullaire et papillaire, retrouvée aussi au sein de la métastase ganglionnaire. Il ne s'agit pas, dans ce cas, d'une intrication de deux tumeurs, mais bien d'un CMT (calcitonine positif) comportant des structures folliculaires ou tubulaires bordées de cellules avec les caractéristiques nucléaires des carcinomes papillaires (thyroglobuline positive).

Depuis, plusieurs cas se sont succédés de tumeurs associant un carcinome papillaire et médullaire au sein de la même tumeur et des métastases (63, 75, 116). Ces cas sont similaires à notre patient N°7.

On ne peut, bien sûr, pas être certain de l'exacte nature de telles tumeurs. La séparation des deux proliférations dans certains secteurs de la tumeur primitive suggère qu'il s'agit d'une simple association (« collision tumours »). Mais la présence, dans la métastase, de la double composante et l'importante intrication suggère aussi qu'il s'agit de vraies tumeurs mixtes.

La présence, dans notre cas N° 7, d'une zone à cellules oxyphiles prenant une architecture vésiculaire, riche en mitochondries, immunomarquées par la Tg et la CT, fait d'autant plus penser à une vraie tumeur mixte.

⇒ La patiente N° 8 : présente, de façon distincte, un CMT typique ainsi qu'un carcinome papillaire envahissant le tissu adipeux juxtathyroïdien, et un adénome trabéculo-hyalinisant (ou adénome de Carney) (Cf. photos 1 et 2). On note de plus, une thyroïdite lymphocytaire et un adénome bénin. La récurrence de 1996, correspond à du carcinome papillaire très invasif, très trabéculaire, qui pourrait être un carcinome à cellules hautes.

Cette observation très particulière pose plusieurs interrogations :

- L'adénome trabéculo-hyalinisant est une entité rare, pouvant poser des problèmes de diagnostic différentiel avec le CMT et le cancer papillaire. Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes selon l'absence ou la présence d'une effraction capsulaire et/ou d'une invasion vasculaire et/ou de métastases. En cas de malignité, on ne sait pas encore s'ils doivent être classés dans les cancers papillaires ou vésiculaires (16, 28, 47).

- Cette triple association, sans intrication, de deux macrocarcinomes invasifs et d'un adénome de Carney (rare) ne correspond pas, selon la définition de l'OMS, à un vrai cancer mixte. S'agit-il d'une association fortuite ou faut-il l'inclure dans les tumeurs mixtes ? En effet, Papotti (91), dans sa revue de la littérature, inclut dans les tumeurs mixtes les juxtapositions tumorales, sans intrication (« concurrent tumours »)

⇒ Par ailleurs, il est tout à fait surprenant, dans les 6 autres cas, de retrouver pour 3 d'entre eux la présence d'un microcarcinome papillaire, soit dans la thyroïde (n=1), soit dans un ganglion (n=2) (Cf. photos 12 et 13).

➔ **Notre série française ainsi que la revue de la littérature internationale montrent bien la multiplicité de ces associations histologiques (Cf. tableau 7) et les difficultés de diagnostic qui en découlent, laissant entrevoir l'intérêt d'une révision de la classification actuelle.**

<p>CMT</p> <p>de type glandulaire</p> <p>avec vésicules encloses</p>	<p>cancer thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire</p> <p>/</p> <p>(cas N° 1 à 6)</p>	<p>CMT</p> <p>+ métastase de carcinome papillaire</p> <p>+ carcinome papillaire occulte</p> <p>(6 %)</p>	<p>macro-CMT</p> <p>+ macro-carcinome papillaire</p> <p>+ adénome trabéculo-hyalinissant</p> <p>(cas N° 8)</p>	<p>cancer thyroïdien mixte médullaire et papillaire</p>	<p>CMT</p> <p>+ carcinome papillaire intriqué</p> <p>+ cancer thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire</p> <p>(cas N° 7)</p>
--	---	--	--	---	--

Tableau 7 : Cancers thyroïdiens mixtes : Ebauche de classification

◆ On remarque que nos tumeurs sont de petite taille (2,8 cm en moyenne), pour 7 d'entre elles. Dans la littérature, la taille tumorale est plus importante : 3,8 cm en moyenne (Cf tableau 6).

◆ L'amylose est rare et de faible proportion ce qui semble comparable aux cas décrits dans la littérature (sauf dans le cas N° 8, un peu particulier, que nous discuterons ultérieurement) (91, 103).

◆ Le fait qu'il n'ait été retrouvé aucune hyperplasie à cellules C confirme le caractère non familial de nos cas, ainsi que l'absence d'identification de mutation du gène RET pour les 4 patients chez qui elle a été recherchée. En effet, l'enquête familiale est non réalisée ou incomplète pour 5 patients, ce qui laisse un doute quant au caractère sporadique de nos cas.

De plus, il semble que le CMT mixte soit plus fréquent dans les formes familiales (34). Il y aurait probablement un intérêt, par la suite, à inclure les cas familiaux dans notre étude. Le problème est, en fait, celui de la complexité de l'analyse génétique et familiale qui en découle.

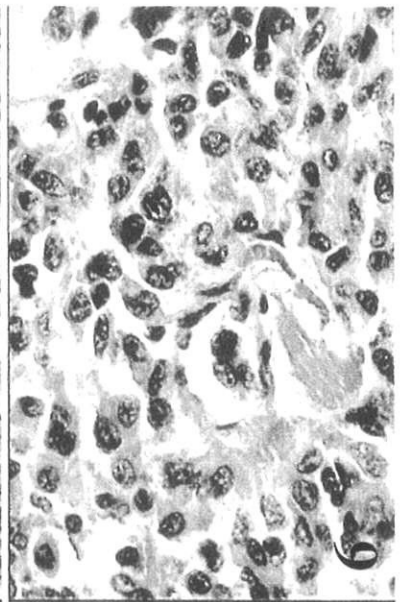
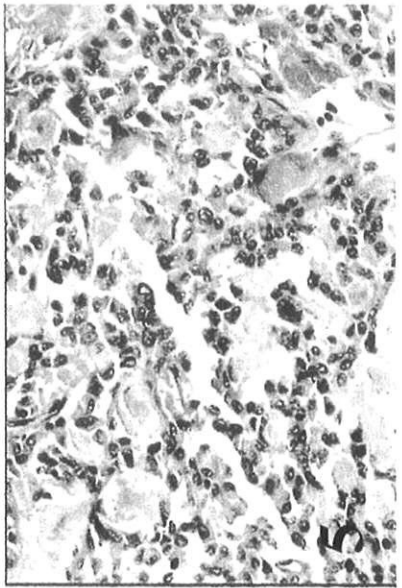
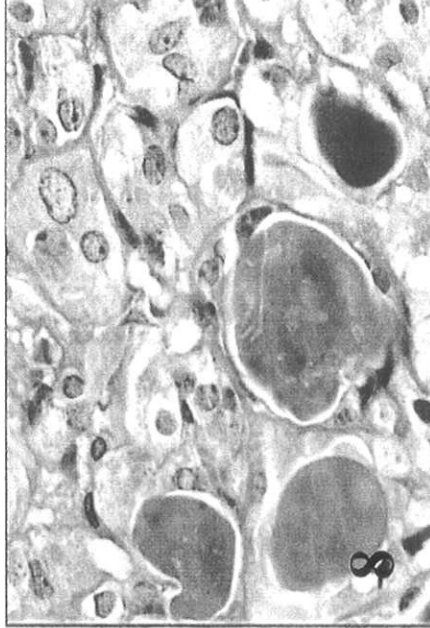
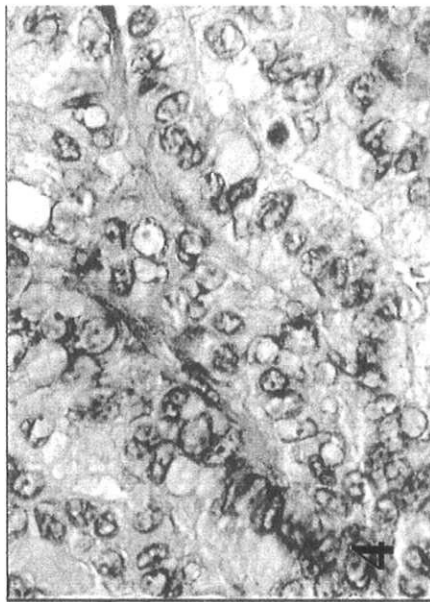
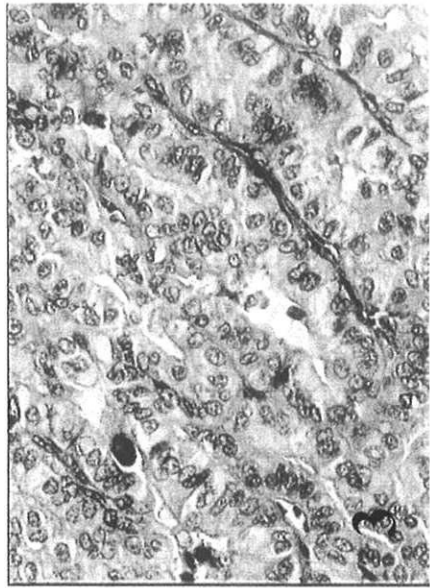
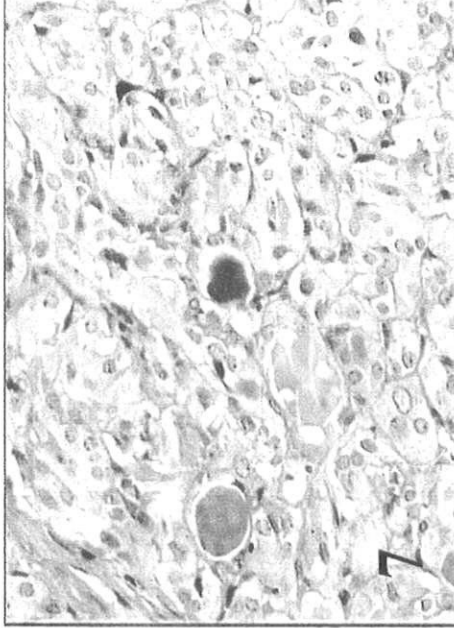
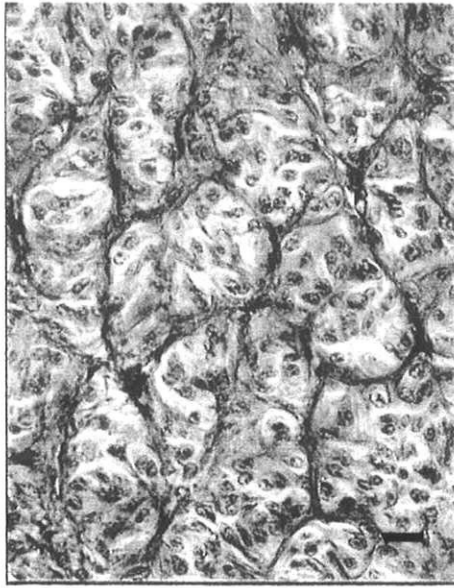
◆ Les autres immunomarquages réalisés dans notre étude :

- L'immunomarquage pour la protéine RET a été réalisée chez 5 patients et est faiblement positif 3 fois : à notre connaissance, aucune étude n'a pour le moment été réalisée sur cet immunomarquage dans les formes mixtes (Cf. photo 20).

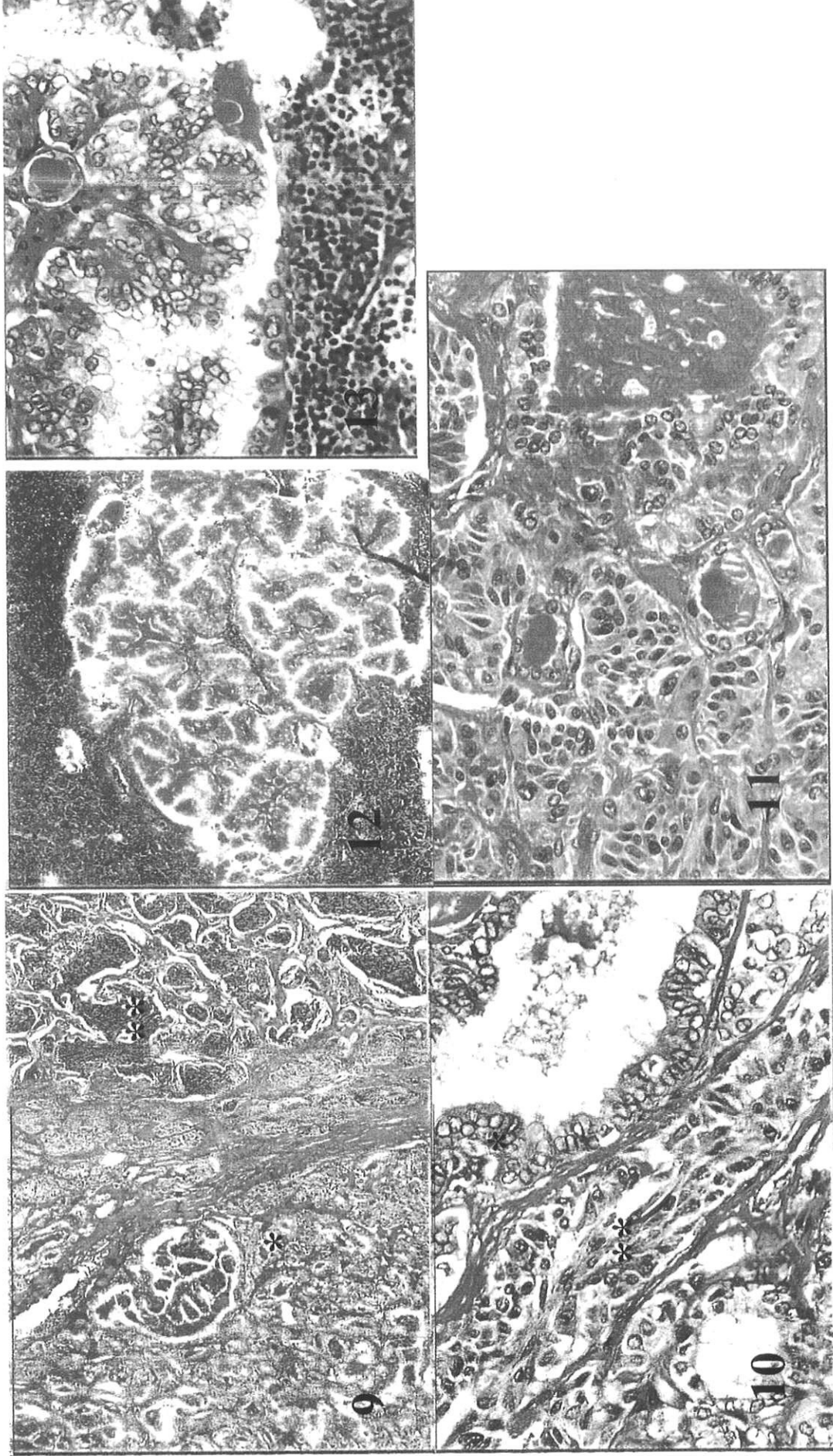
- L'anticorps anti-thyroperoxydase est un anticorps spécifique de la molécule de peroxydase thyroïdienne intracytoplasmique. Il marque le tissu thyroïdien normal et les lésions ou tumeurs vésiculaires bénignes. Le marquage serait négatif dans les tumeurs folliculaires malignes (20). Or, dans 2 de nos cas (sur 4), ce marquage est positif dans les structures vésiculaires au sein de la tumeur, ce qui pourrait être en faveur de vésicules encloses. Bien sûr, les cas sont trop peu nombreux pour pouvoir conclure quant à la fiabilité de cet immunomarquage dans ce cas précis (Cf. photo 16).

- L'immunomarquage réalisé avec un anticorps anti-mitochondrie serait de mauvais pronostic dans les CMT selon une étude récente (36). Dans notre étude, cet immunomarquage a été réalisé 7 fois et est toujours faiblement positif sauf dans le cas N° 1 (survie à 3,3 ans) et N° 7 (décédé à 7,2 ans). Dans ce dernier cas, on peut remarquer que cet immunomarquage est plus intense dans les zones mixtes, oxyphiles, CT et Tg positives (Cf. photos 17 et 18).

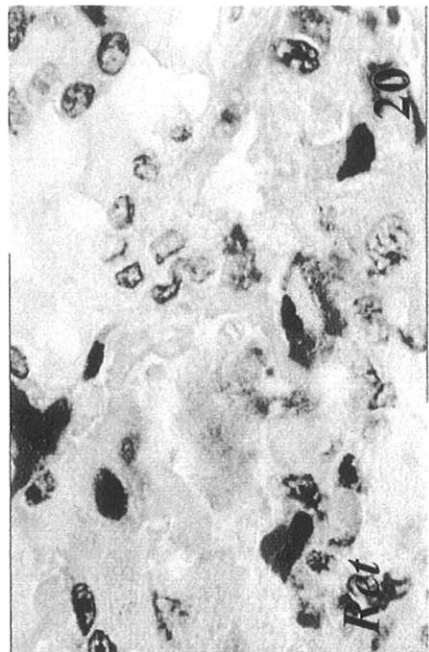
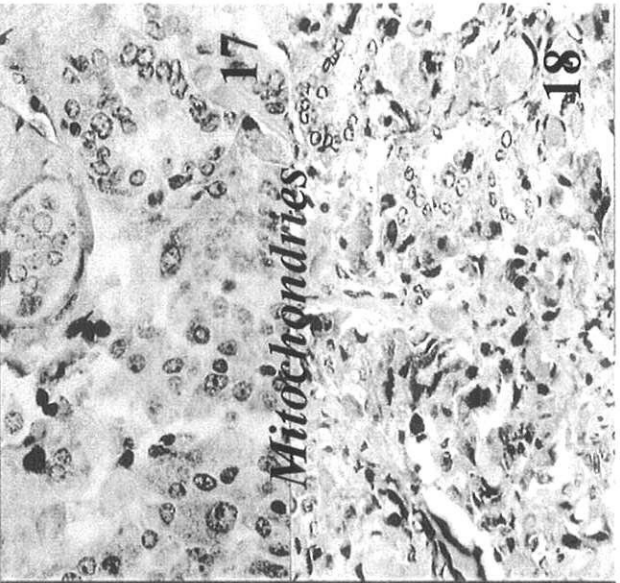
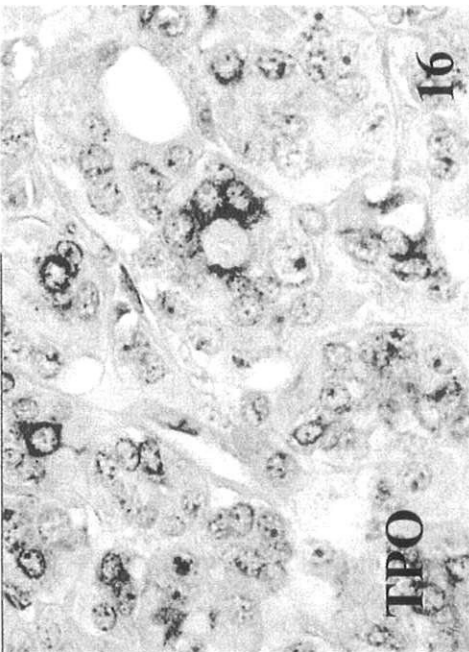
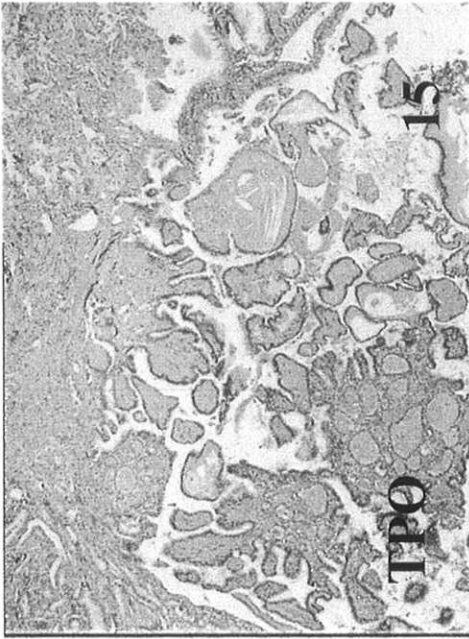
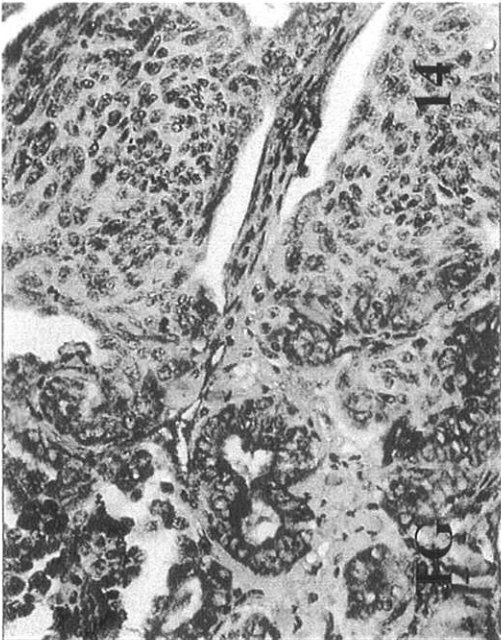
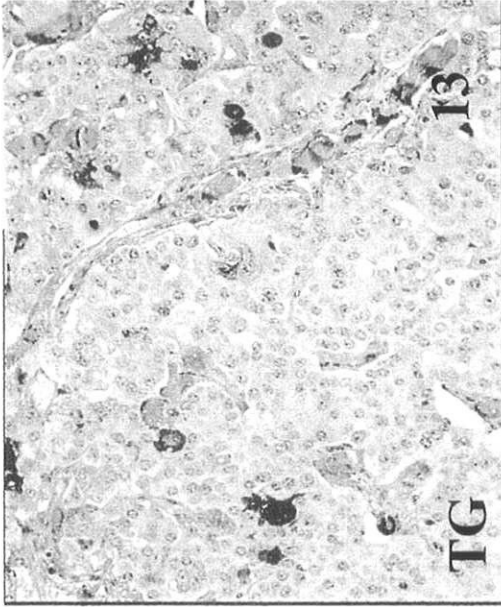
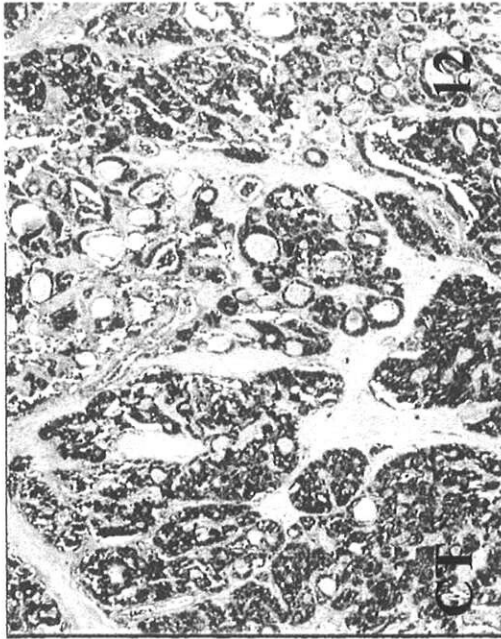
◆ On peut remarquer, par ailleurs, que des cellules oxyphiles sont retrouvées à 2 reprises (cas N° 7 : zone mixte, cas N° 4 : microcarcinome papillaire de forme oxyphile dans une adénopathie) dans notre étude. Habituellement, ces cellules oxyphiles sont décrites dans les cancers vésiculaires, alors qu'elles sont rares dans les CMT et les cancers papillaires. Elles sont rarement retrouvées dans les cas de cancers mixtes décrits dans la littérature. Selon une étude récente, la présence de cellules oxyphiles dans les CMT est associée à un moins bon pronostic, ce qui semble être le cas du patient N° 7 (36).



1-2, adénome de Carney
3-4, carcinome papillaire
5-6, CMT non mixte
7-8 CMT mixte



9,10,11, aspects appartenant à une même tumeur et présents dans la métastase : intrication d'un carcinome papillaire* et d'un CMT usuel** (9,10) en un secteur aspect de carcinome mixte (11).
 12, 13, métastase ganglionnaire isolée d'un carcinome papillaire (Obs. 4)



12, 13, 16 CMT mixte
14, 15 papillaire-CMT

III. LA CLINIQUE

◆ L'âge moyen de nos patients (50,3 ans) est un peu plus élevé que dans la littérature (45 ans) (Cf tableau 6). Il est comparable à l'âge moyen des patients atteints de CMT sporadique (81) ou de carcinome différencié (107).

◆ On retrouve dans notre étude une prédominance féminine ainsi qu'il l'est noté dans le CMT ou dans les carcinomes différenciés. Par contre, la revue de la littérature montre plutôt une prédominance masculine dans les cancers mixtes avec un sex ratio de 1 homme / 0,6 femme (Cf tableau 6).

◆ Les circonstances de découvertes et le bilan sont classiques.

◆ Une remarque : la cytoponction n'a été réalisée que 2 fois dans nos observations. Elle est toujours positive. On peut déplorer que cette exploration n'ait pas été réalisée plus souvent du fait de sa bonne sensibilité et spécificité (75 et 86 %) (16).

◆ Le dosage de CT plasmatique a été fait dans 4 de nos observations et est toujours élevé : la réalisation de ce dosage devant tout nodule thyroïdien est sujet à controverse à une époque où l'on tente de limiter le coût de la santé. Le CMT est rare et le dosage est donc épidémiologiquement peu rentable. Mais par ailleurs, le dépistage du CMT en préopératoire permettra une meilleure prise en charge chirurgicale par un chirurgien entraîné, d'où une diminution du coût de la maladie (83).

IV. LA THERAPEUTIQUE

◆ Pour tous nos cas, *le traitement chirurgical thyroïdien* est classique, c'est à dire une thyroïdectomie totale.

C'est en effet le traitement chirurgical conseillé en cas de CMT ou en cas de carcinome différencié de taille > 1 centimètre (ce qui est le cas pour tous nos patients) (37, 107).

Ces résultats sont comparables à la revue de la littérature (81 % de thyroïdectomies totales) (Cf tableau 6)

◆ Dans notre étude, *le curage ganglionnaire* est le plus souvent complet, tel qu'il l'est recommandé dans le CMT (37).

Cette conduite chirurgicale semble logique, connaissant le plus mauvais pronostic du CMT par rapport au carcinome différencié.

Ceci est comparable à la revue de la littérature où un curage ganglionnaire (bilatéral ou homolatéral) est réalisé dans au moins 81 % des cas (Cf tableau 5).

◆ *L'irathérapie :*

Dans notre étude, l'irathérapie est fréquemment effectuée (6 fois / 8), ce qui n'est pas le cas dans la littérature (7 fois / 22 - Cf tableau 5). Il est à noter que ce paramètre est rarement donné dans les descriptions des observations et donc d'interprétation difficile.

Il est impossible d'évaluer la réponse de ces cancers mixtes à l'irathérapie étant donné le faible nombre de cas étudiés.

Il semble logique de penser que l'indication de l'irathérapie dépende de l'extension tumorale, de la proportion du carcinome différencié au sein de la tumeur et peut être du taux de Tg en post-opératoire en défreination.

V. LE PRONOSTIC

Notre étude française est difficile à comparer à la revue internationale en raison du faible recul pour les cas rapportés dans la littérature (2,7 ans en moyenne contre 4,6 ans dans notre étude)

De plus, on note une importante hétérogénéité des formes anatomopathologiques, montrant l'absence de consensus sur le sujet et rendant d'autant plus difficile toute comparaison en terme de survie et de pronostic.

On peut remarquer que la survie à 1 an est de 100 % dans notre étude contre 94,5 % selon la revue de la littérature, à 3 ans, elle est de 100 % contre 81,8 % et à 5 ans, elle est de 75 % contre 60 % (Cf tableau 5).

Il est fort probable que la survie dépende, comme dans tout carcinome thyroïdien, de la taille de la tumeur, de l'extension loco-régionale et des signes de différenciation. Ainsi, on peut remarquer que nos 2 patients décédés, présentaient une tumeur très invasive, diffuse ou multiple, avec des signes de dédifférenciation et avec une extension locorégionale et même à distance pour la cas N° 7.

VI. ONCOGENESE

◆ L'individualisation et l'existence de ces cancers mixtes médullaires et vésiculaires ou médullaires et papillaires interroge sur l'origine de ces cancers. Différentes études ont été réalisées afin de confirmer la réalité du diagnostic de ces cancers mixtes et d'approcher leur origine.

☛ Holm a étudié en microscopie électronique et en immunohistochimie un cas de cancer mixte (52) : il retrouve un double immunomarquage pour la CT et la Tg au sein des mêmes cellules néoplasiques. Il en conclut donc que le cancer thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire dérive d'une cellule unique capable d'une double différenciation.

☛ Massart (73), à partir de cultures cellulaires provenant de tumeurs mixtes médullaires et vésiculaires, met en évidence plusieurs types cellulaires au sein du cancer mixte dont certaines sont dotées d'un double pouvoir sécrétoire Tg et CT.

☛ De plus, il a été démontré par Noel (par une méthode d'hybridation in situ et de Northern blot), la présence d'ARNm de la CT et de la Tg dans les cellules néoplasiques de deux cancers mixtes (85).

☛ Dernièrement, Papotti, en étudiant 11 cas de cancers mixtes, observe lui aussi une expression d'ARNm de la CT ainsi que de la Tg. L'ARNm de la Tg est exprimé à la fois dans les structures tubulaires et les massifs cellulaires compacts alors que l'ARNm de la CT n'est jamais exprimé dans les structures vésiculaires. De plus, il met

en évidence dans 2 tumeurs mixtes une coexpression de la CT et de la Tg par les mêmes cellules néoplasiques (91).

Ces différentes données vont à l'encontre de l'hypothèse d'une éventuelle absorption passive de la Tg.

◆ Jusqu'à présent, il était admis qu'il existait une double origine embryologique, les cellules C provenant de la crête neurale et les cellules vésiculaires de l'endoderme. Ces différentes découvertes font donc suspecter une souche cellulaire unique ultimobranchiale capable ensuite d'une double différenciation (40, 68, 113).

◆→ Ainsi, Caillou a réalisé une étude ultrastructurale et immunohistochimique sur une tumeur mixte, où il met en évidence différents types de cellules dont l'agencement dans les structures vésiculaires est à rapprocher des vésicules de type ultimobranchial décrites chez la souris (11). Ces résultats sont donc en faveur d'une origine endodermique commune de toutes ces cellules.

◆→ Cette hypothèse est renforcée par les travaux de Kameda qui décrit un antigène commun aux cellules C et aux cellules vésiculaires, la C thyroglobuline à 27 S glycoprotéines, découverte au sein des cellules C canines, alors que la Tg folliculaire est formée de 19 S glycoprotéines (59).

◆ Les avancées récentes réalisées dans le domaine de la génétique moléculaire pourraient fournir des réponses quant à l'histogénèse de ces cancers mixtes. En effet, une autre hypothèse que l'origine cellulaire unique ultimobranchiale, pourrait être la stimulation par un même oncogène (ou facteur de croissance) de la transformation néoplasique des cellules C et vésiculaires, dans le même temps.

Par exemple, il est maintenant connu que des mutations du proto-oncogène RET sont impliquées dans le cancer papillaire (56, 114, 135) et dans le CMT (24, 74, 110, 112).

Dernièrement, il a été démontré le développement de CMT chez des souris transgéniques rascal exprimant *v-Ha-ras* sous le contrôle du promoteur calcitonine /

CGRP (57). V-Ha-*ras* pourrait donc être un initiateur dans l'oncogénèse des CMT. De plus, au cours de cette étude, il a été mis en évidence dans certaines plages tumorales, un double immunomarquage CT et Tg, ainsi que des structures folliculaires. Ces souris transgéniques sont donc le premier modèle expérimental de cancer mixte médullaire et vésiculaire (57). V-Ha-*ras* pourrait avoir un rôle dans l'oncogénèse de ces tumeurs mixtes.

Une analyse génétique plus poussée à la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs mixtes pourrait fournir des éléments intéressants quant à leur pathogénie. Papotti suggère même que «si le rôle d'un oncogène identique est prouvé dans le développement des tumeurs mixtes (médullaires et vésiculaires ou papillaires), il deviendra alors difficile de faire la distinction entre vrai cancer mixte et tumeur intriquée (« collision tumour »), la différence étant simplement topographique » (91).

Une tumorotheque étant réalisée à partir du GETC, certaines de nos tumeurs mixtes pourraient éventuellement dans l'avenir bénéficier de cette analyse génétique.

→ Il est probable que la détermination des mécanismes de l'oncogénèse de ces cancers mixtes, permettra d'en améliorer le diagnostic et la prise en charge ultérieure.

CONCLUSION

Le carcinome thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire est une entité rare et de diagnostic difficile. Selon la dernière classification de l'OMS, ces tumeurs doivent avoir à la fois les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des deux types de cancers.

Notre étude, qui comporte 8 cas de carcinomes mixtes ainsi qu'une revue de la littérature souligne l'insuffisance de cette définition. En effet, quelques cas de cancers thyroïdiens mixtes médullaires et papillaires sont maintenant décrits alors que le contingent papillaire n'est pas mentionné dans la définition.

De même, dans notre série, on note le cas d'un patient présentant une intrication d'un carcinome médullaire, papillaire et d'une zone mixte oxyphile, au sein de la même tumeur. Un autre patient présente l'association d'un carcinome médullaire classique, d'un carcinome papillaire invasif et d'un adénome trabéculo-hyalinisant. Enfin, on remarque une grande fréquence des micro-foyers de carcinomes papillaires localisés dans la thyroïde ou dans les ganglions, associés aux tumeurs mixtes médullaires et vésiculaires. La multiplicité de ces associations histologiques montre les difficultés de diagnostic et de classification de ces carcinomes mixtes laissant entrevoir l'intérêt de la révision de la classification actuelle.

Par ailleurs, la revue de la littérature recense 30 cas de cancers mixtes en excluant les tumeurs de rencontre ou « concurrent tumors ». Les données de cette revue montrent l'absence de consensus international pour les cancers mixtes et rend difficile les comparaisons en terme de pronostic et de survie.

D'un point de vue thérapeutique, la thyroïdectomie totale avec curage complet semble admise. Par contre, la place d'une irathérapie systématique est encore incertaine. Elle pourrait être proposée dans le cas d'une extension du contingent vésiculaire et/ou papillaire. Le pronostic semble dépendre, comme pour tous les cancers thyroïdiens, de la taille de la tumeur, de l'extension loco-régionale et à distance ainsi que des signes de dédifférenciation.

Enfin, l'oncogénèse de ces tumeurs mixtes est encore incertaine. Certains suspectent une origine cellulaire unique ultimobranchiale. Cependant, les avancées en biologie moléculaire, font évoquer une possible stimulation des deux proliférations cellulaires par un même oncogène.

Il apparaît donc que d'autres études dans le domaine de la biologie moléculaire et de la génétique sont nécessaires pour déterminer l'oncogénèse de ces cancers mixtes, ce qui permettra probablement d'en améliorer le diagnostic et la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. - **ALBORES-SAAVEDRA J, GORRAEZ DE LA MORA T, DE LA TORRE RENDON F, GOULD E.**
Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: a previously unrecognized variant of thyroid carcinoma.
Hum. Pathol. 1990 ; 21 : 1151-5.
2. - **ARNAL-MONREAL FM, GOLTZMAN D, KNAACK J, WANG N, HUANG S.**
Immunohistologic study of thyroidal medullary carcinoma and pancreatic insulinoma.
Cancer. 1977 ; 40 : 1060-70.
3. - **BERTIN M, LALLEMAND J.**
Augmentation des cancers de la thyroïde de l'enfant en Bélarus.
Ann. Endocrinol. 1992 ; 53 : 173-7.
4. - **BISI H, FERNANDES V, ASATO DE CAMARGO RY, KOCH L, ABDO AH, THALES DE BRITO.**
The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma.
Cancer. 1989 ; 64 : 1888-93.
5. - **BONGARZONE I, FUGAZZOLA L, VIGNERI P, MARIANI L, MONDELLINI P, PACINI F, BASOLO F, PINCHERA A, PILOTTI S, PIEROTTI MA.**
Age-related activation of the tyrosine kinase receptor protooncogenes RET and NTRK1 in papillary thyroid carcinoma.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996 ; 81 : 2006-9.
6. - **BOUCHER A.**
Facteurs pronostiques des cancers thyroïdiens bien différenciés.
Ann. Endocrinol. 1995 ; 56 : 111-4.
7. - **BOURCIGAUX N, LE BODIC MF, CHARBONNEL B.**
Le carcinome thyroïdien à cellules de Hürtle.
Ann. Endocrinol. 1997 ; 58 : 257-62.
8. - **BUSSOLATI G, MONGA G.**
Medullary carcinoma of the thyroid with atypical patterns.
Cancer. 1979 ; 44 : 1769-77.
9. - **CABANNE F, GÉRARD-MARCHANT R, HEIMANN R, WILLIAMS ED.**
Tumeurs malignes du corps thyroïde. Problèmes de diagnostic histopathologique. A propos de 692 lésions recueillies par le groupe coopérateur des cancers du corps thyroïde de l'O.E.R.T.C.
Ann. Anat. Pathol. 1974 ; 19 : 129-48.

- 10.- CAILLOU B, CALMETTES C, TALBOT M, ROUGIER P, LEFEVRE M.**
Mise en évidence dans un cancer de la thyroïde de formations vésiculaires comparables aux vésicules de type ultimo-branchial décrites chez la souris.
CR. Acad. Sc. Paris. Série III. 1981 ; 292 : 999-1004.
- 11.- CAILLOU B, TALBOT M, SCHLUMBERGER M, ROUGIER P, PARMENTIER C.**
Etudes immunohistochimiques et ultrastructurales des cancers thyroïdiens.
Ann. Med. Int. 1984 ; 135 : 365-8.
- 12.- CALMETTES C, CAILLOU B, MILHAUD G.**
Pluralité des cancers thyroïdiens à calcitonine.
Presse Med. 1983 ; 12 : 1167-70.
- 13.- CALMETTES C, FRANC B.**
Cancer médullaire du corps thyroïde.
Editions techniques - Encycl. Méd. Chir. Endocrinologie-nutrition. 10008B¹⁰, 1991, 10p.
- 14.- CALMETTES C, FEINGOLD N.**
Cancer médullaire de la thyroïde. VI- Cancers de la thyroïde
La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la clinique pratique. France. Ed Expansion Scientifique Française. 1992 : 420-30.
- 15.- CHONG GC, BEAHR OH, SIZEMORE GW, WOOLNER LH.**
Medullary carcinoma of the thyroid gland.
Cancer. 1975 ; 35 : 695-704.
- 16.- COLMET-DAAGE L.**
Intérêt de la cytoponction thyroïdienne dans la stratégie diagnostique du nodule thyroïdien. Etude de 273 cytoponctions.
Thèse Méd. Limoges. 1995.
- 17.- DE-LELLIS RA, MOORE FM, WOLFE HJ.**
Thyroglobulin immunoreactivity in human medullary thyroid carcinoma.
Lab. Invest. 1983 ; 48 : 20A.
- 18.- DELISLE MJ, CLERC J.**
L'iode 131 lors du traitement initial du cancer thyroïdien.
Ann. Endocrinol. 1997 ; 58 : 197-203.
- 19.- DE-MICCO C.**
Immunohistochimie des carcinomes thyroïdiens. II- Carcinomes médullaires et tumeurs mixtes ou intermédiaires
Ann. Pathol. 1990 ; 10 (5-6) : 297-312.

- 20.- DE-MICCO C, RUF J, CHRESTIAN MA, GROS M, HENRY JF, CARAYON P.**
Immunohistochemical study of thyroid peroxydase in normal, hyperplastic and neoplastic human thyroid tissues.
Cancer. 1991 ; 67 : 3036-41.
- 21.- DE-MICCO C, CHAPEL F, DOR AM, GARCIA S, RUF J, CARAYON P, HENRY JF, LEBREUIL G.**
Thyroglobulin in medullary thyroid carcinoma: immunohistochemical study with polyclonal and monoclonal antibodies.
Human Pathology. 1993 ; 24 : 256-62.
- 22.- DE-MICCO C.**
Anatomo-pathologie et histopronostic des carcinomes thyroïdiens différenciés d'origine folliculaire.
Ann. Endocrinol. 1997 ; 58 : 172-82.
- 23.- DOMINGUEZ-MALAGON H, DELGADO-CHAVEZ R, TORRES-NAJERA M, GOULD E, ALBORES-SAAVEDRA J.**
Oxyphil and squamous variants of medullary thyroid carcinoma.
Cancer. 1989 ; 63 : 1183-8.
- 24.- DONIS-KELLER H, DOU S, CHI D, CARLSON KM, TOSHIMA K, LAIRMORE TC, HOWE JR, MOLEY JF, GOODFELLOW P, WELLS SA JR.**
Mutations in the RET protooncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum. Mol. Genet. 1993 ; 2 : 851-6.
- 25.- DROZ JP, SCHLUMBERGER M, ROUGIER P, GHOSN M, GARDET P, PARMENTIER C.**
Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer : experience at the Institut Gustave-Roussy.
Tumori. 1990 ; 76 : 480-3.
- 26.- DULGEROFF AJ, HERSHMAN JM.**
Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma.
Endocrine Revue. 1994 ; 15 : 500-15.
- 27.- ENG G, CLAYTON D.**
The relationship between specific RET proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2.
JAMA. 1996 ; 276 : 1575-9.
- 28.- FONSECA A, SOBRINHO-SIMOES M.**
Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid.
Path. Res. Pract. 1995 ; 191 : 318-31.

29.- FOURQUET A, ASSELAIN B, JOLY J.

Cancer de la thyroïde : analyse multidimensionnelle des facteurs pronostiques.
Ann. Endocrinol. 1983 ; 44 : 121-6.

30.- FRANC B, HOUCKE M, CAILLOU.

Conditions diagnostiques des cancers médullaires et apparentés du corps thyroïde.
Ann. Pathol. 1984 ; 4 : 393-8.

31.- FRANC B, CAILLOU B.

Le cancer médullaire de la thyroïde : définitions morphologiques et immunohistochimiques. Le rôle du pathologiste en 1987.
Ann. Endocrinol. 1988 ; 49 : 22-33.

32.- FRANC B.

Le cancer médullaire de la thyroïde: acquisitions récentes.
Sem. Hôp. Paris. 1990 ; 66 : 111-7.

33.- FRANC B.

Classification des cancers thyroïdiens. VI- Cancers de la thyroïde
La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la clinique pratique. France. Ed Expansion Scientifique Française. 1992 : 420-30.

34.- FRANC B, ROSENBERG-BOURGIN B, AUVERT B, CAILLOU B, DUTRIEUX-BERGER N, FLOQUET J, HOUCKE-LECOMTE M, JUSTRABO E, LABAT-MOLEUR F, LE BODIC MF, PAGES A, PATEY M, VIENNET G, SAINT-ANDRE JP.

Statistical analysis of histomorphological findings in medullary thyroid carcinoma : distinction between the different familial forms of the disease.
Henry Ford Hosp. Med. J. 1992 ; 40 : 261-3.

35.- FRANC B, MODIGLIANI E.

Le carcinome médullaire de la thyroïde : évolution des concepts.
Arch. Anat. Cytol. Path. 1998 ; 46 : 100-11.

36.- FRANC B, ROSENBERG-BOURGIN M, CAILLOU B, DUTRIEUX-BERGER N, FLOQUET J, HOUCKE-LECOMTE M, JUSTRABO E, LANGE F, LABAT-MOLEUR F, LE BODIC MF, PATEY M, BEAUCHET A, SAINT-ANDRE JP, HEJBLUM G, VIENNET G.

Medullary thyroid carcinoma : search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis).
Hum. pathol. 1998 ; 29 : 1078-84.

37.- GROUPE D'ETUDE DES TUMEURS A CALCITONINE.

Cancer médullaire du corps thyroïde et néoplasie endocrinienne multiple type 2 : livret national de détection, surveillance et traitement.
Ed. Janvier 1998 ; 45p.

38.- GONZÁLEZ-CÁMPORA R, LOPEZ-GARRIDO J, MARTIN-LACAVE I, MIRALLES-SÁNCHEZ EJ, VILLAR JL.

Concurrence of a symptomatic encapsulated follicular carcinoma, an occult papillary carcinoma and a medullary carcinoma in the same patient.

Histopathology. 1992 ; 21 : 380-2.

39.- GULIANA JM, MODIGLIANI E.

Les marqueurs tumoraux du cancer médullaire du corps thyroïde. Leurs aspects fondamentaux et endocriniens.

Ann. Endocrinol. Ed. Paris. 1988 ; 49 : 34-50.

40.- HALES M, ROSENAU W, OKERLUND MD, GALANTE M.

Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern.

Morphologic, immunohistochemical, and clinical laboratory studies.

Cancer. 1982 ; 50 : 1352-9.

41.- HARACH H, WILLIAMS ED.

Glandular (tubular and follicular) variants of medullary carcinoma of the thyroid.

Histopathology. 1983 ; 7 : 83-97.

42.- HARACH HR, BERGHOLM V.

Medullary (C-cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic cell tumours.

Histopathology. 1988 ; 13 : 645-56.

43.- HARACH HR.

Solid cell nets of the thyroid.

J. Pathol. 1988 ; 155 : 191-200.

44.- HAY ID, BERGSTRALH EJ.

Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients

Surgery. 1993 ; 114 : 1050-8.

45.- HAZARD JB, HAWKS WA, CRILE G.

Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. Aclinicopathologic entity.

J. Clin. Endocrinol. 1959 ; 19 : 152-61.

46.- HEDINGER C, SOBIN LH.

Histological typing of thyroid tumours. N°11. In: International Histological Classification of Tumours, World Health Organization. Geneva. 1974.

47.- HEDINGER CE, WILLIAMS ED, SOBIN LH.

Histological typing of thyroid tumours. 2nd edition. N°11. In: International Histological Classification of Tumours, World Health Organization.

Springer-Verlag. Berlin. 1988.

- 48.- HEDINGER C, WILLIAMS ED, SOBIN LH.**
The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary of the second edition.
Cancer. 1989 ; 63 : 908-11.
- 49.- HERMANEK P, SOBIN LH.**
TNM classification of malignant tumors : International Union Against Cancer.
Ed. 4. New-York, Springer-Verlag. 1987.
- 50.- HERMANEK P, HENSON DE, HUTTER RVP et Al.**
TNM supplement 1993 : a commentary on uniform use, International Union Against Cancer. Berlin, Springer-Verlag, 1993.
- 51.- HOLM R, SOBRINHO-SIMÕES M, NESLAND JM.**
Medullary carcinoma of the thyroid gland. An immunocytochemical study.
Ultrastructural Pathol. 1985 ; 8 : 25-41.
- 52.- HOLM R, SOBRINHO-SIMÕES M, NESLAND JM, JOHANNESSEN JV.**
Concurrent production of calcitonin and thyroglobulin by the same neoplastic cells.
Ultrastuct. Pathol. 1986 ; 10 : 241-8.
- 53.- HOLM R, FARRANTS GW, NESLAND JM, SOBRINHO-SIMÕES M, JORGENSEN OG, JOHANNESSEN JV.**
Ultrastructural and electron immunohistochemical features of medullary thyroid carcinoma.
Virchows Arch. A (Pathol. Anat). 1989 ; 414 : 375-84.
- 54.- HORN RC.**
Carcinoma of the thyroid: description of a distinctive morphological variant and report of seven cases.
Cancer. 1951 ; 4 : 697-707.
- 55.- ITO T, SEYAMA T, IWAMOTO KS, MIZUNO T, TRONKO ND, KOMISSARENKO IV, CHERSTOVOY ED, SATOW Y et Al.**
Activated RET oncogene in thyroid cancers of children from areas contaminated by Chernobyl accident.
The Lancet. 1994 ; 344 : 259.
- 56.- JHIANG SM, SAGARTZ JE, TONG Q, PARKER-THORNBURG J, CAPEN C, CHO JY, XING S, LEDENT C.**
Targeted expression of the RET/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas.
Endocrinology. 1995 ; 137 : 375-80.
- 57.- JOHNSTON D, HATZIS D, SUNDAY ME.**
Expression of v-Ha-ras driven by the calcitonin/calcitonin gene-related peptide promoter: a novel transgenic murine model for medullary thyroid carcinoma.
Oncogene. 1998 ; 16 : 167-77.

- 58.- JUSTRABO E, BRUN JM, PUTELAT R, DESLANDRES D, CHESSEBEUF L, MICHIELS R.**
Primary lymph node metastasis of a medullary carcinoma associated with a papillary carcinoma of the thyroid gland.
Annales Endoc. 1978 ; 39 : 253-54.
- 59.- KAMEDA Y, HARADA T, ITO K, IKEDA A.**
Immunohistochemical study on the medullary thyroid carcinoma with reference to C-Thyroglobulin reaction of tumor cells.
Cancer. 1979 ; 44 : 2071-82.
- 60.- KARGA H, LEE JK, VICKERY AL, THOR A, GAZ RD, JAMESON JL.**
Ras oncogene mutations in benign and malignant thyroid neoplasms.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991 ; 73 : 832-6.
- 61.- KASHIMA K, YOKOYAMA S, INOUE S, DAA T, KODAMA M, NAKAYAMA I, NOGUSHI S.**
Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid : report of two cases with an immunohistochemical study.
Acta. Pathol. Jpn. 1993 ; 43 : 428-33.
- 62.- KOVACS CS, MASÉ RM, KOVACS K, NGUYEN GK, CHIK CL.**
Thyroid medullary carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity in sporadic multiple endocrine neoplasia type 2-B.
Cancer. 1994 ; 74 : 928-32.
- 63.- LAX SF, BEHAM A, KRONBERGER-SCHONEKER D, LANGSTEGER W, DENK H.**
Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland-mixed or collision tumour ? Clinicopathological analysis of three cases.
Virchows Arch. 1994 ; 424 : 441-7.
- 64.- LECLERE J, KLEIN M, WERYHA G, PASCAL-VIGNERON V.**
Les facteurs pronostiques dans les cancers différenciés de la thyroïde (médullaires exclus).
Ann. Endocrinol. 1997 ; 58 : 183-7.
- 65.- LEDGER GA, KHOSLA S, LINDOR NM, THIBODEAU SN, GHARIB H.**
Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type 2.
Ann. Intern. Med. 1995 ; 122 : 118-24.
- 66.- LEMOINE NR, STADDON S, BOND J, WYLLIE FS, SHAW JJ, WYNFORD-THOMAS D.**
Partial transformation of human thyroid cells by mutant Ha-ras oncogene.
Oncogene. 1990 ; 5 : 1833-7.

67.- LIPS CJM, LANDSVATER RM, HÖPPENER JWM, GEERDING RA, BLIJHAM G.

Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A.

N. Engl. J. Med. 1994 ; 331(13) : 828-35.

68.- LJUNGBERG O, ERICSSON UB, BONDESON L, THORELL J.

A compound follicular-parafollicular cell carcinoma of the thyroid: a new tumor entity?

Cancer. 1983 ; 52 : 1053-61.

69.- LJUNGBERG O, BONDESON L, BONDESON AG.

Differentiated thyroid carcinoma, intermediate type: a new tumor entity with features of follicular and parafollicular cell carcinoma.

Hum. Pathol. 1984 ; 15 : 218-28.

70.- LJUNGGREN JG, LÖWHAGEN T, HJERN B.

The formation of thyroglobulin in human thyroid medullary carcinoma.

Acta Endocrinol. 1973 ; 74 : 105-10.

71.- LYONS J, LANDIS CA, HARSH G, VALLAR L, GRUNEWALD K, FEICHTINGER H, DUH QY, CLARK OH et Al.

Two G protein oncogenes in human endocrine tumors.

Science. 1990 ; 249 : 655-9.

72.- MARTINEZ-TELLO FJ, MARTINEZ-CABRUJA R, FERNANDEZ-MARTIN J, LASSO-ORIA C, BALLESTIN-CARCAVILLA C.

Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods.

Cancer. 1993 ; 71 : 4022-9.

73.- MASSART C, GIBASSIER J, LUCAS C, LE-GALL F, GISCARD-DARTEVELLE S, BOURDINIÈRE J, MOUKHTAR MS, NICOL M.

Hormonal study of a human mixed follicular and medullary thyroid carcinoma.

J. Mol. Endocrinol. 1993 ; 11 : 59-67.

74.- MATHEW CG, CHIN KS, EASTON DF, THORPE K, CARTER C et Al.

A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10.

Nature. 1987 ; 328 : 527-8.

75.- MATIAS-GUIU X, CAIXAS A, COSTA I, CABEZAS R, PRAT J.

Compound medullary-papillary carcinoma of the thyroid : true mixed versus collision tumour.

Histopathology. 1994 ; 25 : 183-5.

- 76.- MEYER JS, ABDEL-BARI W.**
Granules and thyrocalcitonin-like activity in medullary carcinoma of the thyroid gland.
N. Engl. J Med. 1968 ; 278 : 523-9.
- 77.- MILHAUD G, TUBIANA M, PARMENTIER C, COUTRIS G.**
Epithélioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine.
CR. Acad. Sc. Paris. Série D. 1968 ; 266 : 608-10.
- 78.- MILHAUD G, CALMETTE C, DREYFUS G, MOUKHTAR MS.**
An unusual trabecular thyroid carcinoma producing calcitonin.
Experientia. 1970 ; 26 : 1381-83.
- 79.- MIZUKAMI Y, MICHIGISHI T, NONOMURA A, NAKAMURA S, NOGUSHI M, HASHIMOTO T, ITOH N.**
Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid occurring in familial form.
Histopathology. 1993 ; 22 : 284-7.
- 80.- MIZUKAMI Y, NONOMURA A, MICHIGISHI T, NOGUCHI M, ISHIZAKI T.**
Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic variant of medullary thyroid carcinoma.
Mod. Pathol. 1996 ; 9 : 631-5.
- 81.- MODIGLIANI E, COHEN R, CAMPOS JM, CONTE-DEVOLX B, MAES B, BONEU A, SCHLUMBERGER M, BIGORNE JC, DUMONTIER P, LECLERC L, CORCUFF B, GUILHEM I.**
Prognostic factors for survival and biochemical cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients.
Clinical endocrinology. 1998 ; 48 : 265-73.
- 82.- MODIGLIANI E.**
Les néoplasies endocriniennes de type 2.
Presse Med. 1998 ; 27 : 627-40.
- 83.- NICCOLI P, WION-BARBOT N, CARON P, HENRY JF, DE MICCO C, SAINT-ANDRE JP, BIGORGNE JC, MODIGLIANI E, CONTE-DEVOLX B and GETC.**
Interest of routine measurement of serum calcitonin (CT) : study in a large series of thyroidectomized patients.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997 ; 82 : 338-41.
- 84.- NIKIFOROV V, GNEPP DR.**
Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus.
Cancer. 1994 ; 74 : 748-66.

- 85.- NOEL M, DELEHAYE MC, SEGOND N, LASMOLES F, CAILLOU B, GARDET P, FRAGU P, MOUKHTAR MS.**
Study of calcitonin and thyroglobulin gene expression in human mixed follicular and medullary thyroid carcinoma.
Thyroid. 1991 ; 1 : 249-56.
- 86.- OGAWA H, KINO I, ARAI T.**
Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. Immunohistochemical and electron microscopic studies.
Acta. Pathol. Jpn. 1989 ; 39 : 67-72.
- 87.- OZATA M, SUZUKI S, MIYAMOTO T, LIU RT, FIERRO-RENOY F, DEGROOT LJ.**
Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994 ; 79 : 98-105.
- 88.- PACINI F, LIPPI F, FORMICA N, ELISEI R, ANELLI S, CECCARELLI C, PINCHERA A.**
Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels.
J. Nucl. Med. 1987 ; 28 : 1888-91.
- 89.- PACINI F, BASOLO F, ELISEI R, FUGAZZOLA L, COLA A, PINCHERA A.**
Medullary thyroid cancer: an immunohistochemical and humoral study using a six separate antigens.
Am. J. Clin. Pathol. 1991 ; 95 : 300-8.
- 90.- PAGES A.**
Essai sur le système des cellules claires de Feyster.
Thèse de doctorat en médecine. Montpellier. 1955.
- 91.- PAPOTTI M, NEGRO F, CARNEY JA, BUSSOLATI G, LLOYD RV.**
Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization of 11 cases.
Virchows Arch. 1997 ; 430 : 397-405.
- 92.- PARKER LN, KOLLIN J, WU SY, RYPINS EB, JULER GL.**
Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary, papillary, follicular, and undifferentiated pattern.
Arch. Intern. Med. 1985 ; 145 : 1507-9.
- 93.- PARMA J, DUPREZ L, VAN SANDE J, COCHAUX P, GERVY C, MOCKEL J, DUMONT J, VASSART G.**
Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas.
Nature. 1993 ; 365 : 649-51.

94.- PASCHKE R, TONACCHERA M, VAN SANDE J, PARMA J, VASSART G.

Identification and functional characterization of two new somatic mutations causing constitutive activation of the thyrotropin receptor in hyperfunctioning autonomous adenomas of the thyroid.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994 ; 79 : 1785-9.

95.- PEIX JL.

Le traitement chirurgical initial des cancers différenciés de la thyroïde.

Ann. Endocrinol. 1997 ; 58 : 188-95.

96.- PERRONE T.

Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma.

Am. J. Surg. Pathol. 1996 ;10 : 362-3.

97.- PFALTZ M, HEDINGER CE, MÜHLETHALER JP.

Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid.

Virchows Arch. 1983 ; 400 : 53-9.

98.- PINEDA JD, LEE T, AIN K, REYNOLDS JC, ROBBINS J.

Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 ; 80 : 1488-92.

99.- PORCELLINI A, CIULLO I, LAVIOLA L, AMABILE G, FENZI G, AVVEDIMENTO VE.

Novel mutations of thyrotropin receptor gene in thyroid hyperfunctioning adenomas. Rapid identification by fine needle aspiration biopsy.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994 ; 79 : 657-61.

100.- ROBBINS J, moderator.

Thyroid cancer : A lethal endocrine neoplasm.

Ann. Intern. Med. 1991 ; 115 : 133-47.

101.- ROMEI C, ELESEI R, PINCHERA O, CECCHERINI I, MOLINARO E, MANCUSI F, MARTINO E, ROMEO G, PICINI F.

Somatic mutations of the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996 ; 81 : 1619-22.

102.- RONGA G, FIORENTINO A, PASERIO E, SIGNORE A, TODINO V, TUMMARELLO MA, FILESI M, BASCHIERI I.

Can iodine-131 whole-body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post-surgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma?

J. Nucl. Med. 1990 ; 31 : 1766-71.

- 103.- ROSAI J, CARCANGIU ML, DELELLIS RA.**
Tumors of the thyroid gland.
Atlas of tumor pathology. Washington DC. Armed Forces Institute Of Pathology.
1992.
- 104.- RUSSO D, ARTURI F, WICKER R, CHAZENBALK GD, SCHLUMBERGER M, DUGAS DUVILLARD JA, CAILLOU B, MONIER R, RAPOPORT B et Al.**
Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 ; 80 : 1347-51.
- 105.- SCHLUMBERGER M, CAILLOU B, TRAVAGLI JP, BOSQ J, GARDET P, LUMBROSO JD, FRAGU P, PARMENTIER C.**
Cancers de la thyroïde (à l'exclusion du cancer médullaire).
Editions Techniques. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Glandes endocrines-Nutrition, 10008 A50 , 12 - 1990 , 13p.
- 106.- SCHLUMBERGER M.**
Epithéliomas thyroïdiens différenciés. VI - Cancers de la thyroïde
La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la clinique pratique. France. Edition Expansion Scientifique Française. 1992 : 431-8.
- 107.- SCHLUMBERGER M, PACINI F.**
Tumeurs de la thyroïde. Ed. Nucléon. Paris. 1997. 351p.
- 108.- SCHMIDT RJ, WANG C.**
Encapsulated follicular carcinoma of the thyroid : Diagnosis, treatment, and results.
Surgery. 1986 ; 100 : 1068-77.
- 109.- SCHRÖDER S, BÖCKER W, BAISCH H, BÜRK CG, ARPS H, MEINERS I, KASTENDIECK H, HEITZ PU, KLÖPPEL G.**
Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas : survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content.
Cancer. 1988 ; 61 : 806-16.
- 110.- SCHUFFENECKER I, CHAMBE B, LENOIR G, GETC.**
RET mutation analysis. Clinical applications in hereditary and sporadic forms of medullary thyroid carcinoma.
Ann. Endoc. 1996 ; 57 : 9-14.
- 111.- SHIMAOKA K, SCHOENFELD DA, DEWYS WD, CREECH RH, DECONTI R.**
A randomized trial of Doxorubicin versus Doxorubicin plus Cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma.
Cancer. 1985 ; 56 : 2155-60.

- 112.- SIMPSON NE, KIDD KK, GOODFELLOW PJ, MAC DREMIDE H, MYERS S, KIDD JR et Al.**
Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A to chromosome 10 by linkage.
Nature. 1987 ; 328 : 528-30.
- 113.- SOBRINHO-SIMÕES M.**
Mixed medullary and follicular carcinoma of the thyroid.
Histopathology. 1993 ; 23 : 287-9.
- 114.- SOZZI G, BONGARZONE I, MIOZZO M, BORRELLO MG, BUTTI MG, PILOTTI S, PORTA GD, PIEROTTI MA.**
A t(10;17) translocation creates the RET/PTC2 chimeric transforming sequence in papillary thyroid carcinoma.
Genes Chrom. Cancer. 1994 ; 9 : 244-50.
- 115.- TAKESHITA A, NAGAYAMA Y, YOKOYAMA N, ISHIKAWA N, ITO K, YAMASHITA T, OBARA T, MURUKAMI Y, KUMA K, TAKAMATSU J ET AL.**
Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 ; 8 : 2607-11.
- 116.- TANDA F, MASSARELLI G, MINGIONI V, BOSINCU L, MORONI RV, COSSU A.**
Mixed follicular-parafollicular carcinoma of the thyroid: a light, electron microscopic and histoimmunologic study.
Surg. Pathol. 1990 ; 3 : 65-74.
- 117.- TAPIA FJ, BARBOSA AJA, MARANGOS PJ, POLAK JM, BLOOM SR, DERMODY C, PEARSE AGE.**
Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours.
Lancet. 1981 ; 1 : 808-11.
- 118.- TASHJIAN AH, WOLFE HJ, VOEKEL EF.**
Human calcitonin : immunologic assay, cytologic localization and studies on medullary thyroid carcinoma.
Am. J. Med. 1974 ; 56 : 840-9.
- 119.- TRAVAGLI JP, DE VATHAIRE F, CAILLOU B, SCHLUMBERGER M.**
Traitement des cancers différenciés de la thyroïde de l'enfant : Etude d'une série de 130 cas suivis à l'Institut Gustave-Roussy.
Ann. Endocrinol. 1997 ; 58 : 254-6.
- 120.- TSELENI-BALAFOUTA S, KITTAS C.**
Neuron-specific enolase reactivity in hyperplasias and neoplasms of the thyroid.
Arch. Pathol. Lab. Med. 1988 ; 112 : 115-6.

- 121.- TUBIANA M, SCHLUMBERGER M, ROUGIER P, LAPLANCHE A, BENHAMOU E, GARDET P, CAILLOU B, TRAVAGLI JP, PARMENTIER C.**

Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma.

Cancer. 1985 ; 55 : 794-804.

- 122.- URIBE M, FENOGLIO-PREISER CM, GRIMES M, FEIND C.**

Medullary carcinoma of the thyroid gland. Clinical, pathological, and immunohistochemical features with review of the literature.

Am. J. Surg. Pathol. 1985 ; 9 : 577-94.

- 123.- VALENTA LJ, MICHEL-BECHET M, MATTSON JC, SINGER FR.**

Microfollicular thyroid carcinoma with amyloid rich stroma, resembling the medullary carcinoma of the thyroid.

Cancer. 1977 ; 39 : 1573-86.

- 124.- VAN SANDE J, PARMA J, TONACCHERA M, SWILLENS S, DUMONT J, VASSART G.**

Genetic basis of endocrine disease : Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 ; 80 : 2577-85.

- 125.- WEMEAU JL.**

Principes et modalités du traitement hormonal dans la prise en charge thérapeutique des cancers thyroïdiens différenciés.

Ann. Endocrinol. 1997 ; 58 : 204-10.

- 126.- WILLIAMS ED, BROWN CL, DONIACH I.**

Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid.

J. Clin. Path. 1966 ; 19 : 103-13.

- 127.- WILLIAMS ED.**

Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid.

J. Clin. Path. 1966 ; 19 : 114-8.

- 128.- WILLIAMS ED, MORALES AM, HORN RC.**

Thyroid carcinoma and cushing's syndrome. A report of 2 cases with a review of the common features of the "non-endocrine" tumours associated with cushing's syndrome.

J. Clin. Path. 1968 ; 21 : 129-35.

- 129.- WILLIAMS ED, DONIACHI I, BJARNASON O, MICHIE W.**

Thyroid cancer in an iodine rich area. A histopathological study.

Cancer. 1977 ; 39 : 215-22.

130.- WOLFE HJ, MELVIN KE, CERVI-SKINNER SJ, AL SAADI AA, JULIAR JF, JACKSON CE, TASHJIAN AH.

C-Cell hyperplasia preceding medullary carcinoma.

N. Engl. J. Med. 1973 ; 289 : 437-41.

131.- WOOLNER LB, BEAHR OH, BLACK BM, McCONAHEY WM, KEATING FR.

Classification and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty year period.

Am. J. Surg. 1961 ; 102 : 354-87.

132.- YOSHIMOTO K, IWAHANA H, FUKUDA A, SANO T, ITAKURA M.

Rare mutations of the Gs alpha subunit gene in human endocrine tumors.

Cancer. 1993 ; 72 : 1386-93.

133.- ZEDENIUS J, LARSSON C, BERGHOLM U, BOVEE J, SVENSSON A, HALLENGREN B, GRIMELIUS L, BÄCKDAHL M, WEBER G, WALLIN G.

Mutation of codon 918 in the RET proto-oncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 ; 80 : 3088-90.

134.- ZOU M, SHI Y, FARID NR.

p53 mutations in all stages of thyroid carcinomas.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993 ; 77 : 1054-8.

135.- ZOU M, SHI Y, FARID NR.

Low rate of *ret* proto-oncogene activation (PTC/*ret*^{TPC}) in papillary thyroid carcinomas from Saudi Arabia.

Cancer. 1994 ; 73 : 176-80.

136.- ZOU M, SHI Y, AL-SEDAIRY S, HUSSAIN SS, FARID NR.

The expression of the MDM2 gene, a p53 binding protein, in thyroid carcinogenesis.

Cancer. 1995 ; 76 : 314-8.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	17
CLASSIFICATION DES CANCERS THYROIDIENS	20
CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROIDE	23
I - HISTORIQUE	24
II - ASPECT CLINIQUE	25
II.1 - CMT SPORADIQUE.....	25
II.2 - FORMES FAMILIALES	25
III - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	26
III.1 - LA CALCITONINE	26
III.2 - L'ANTIGENE CARCINO-EMBRYONNAIRE	28
III.3 - AUTRES PEPTIDES	28
IV - ANATOMOPATHOLOGIE	28
IV.1 - ASPECT MACROSCOPIQUE	29
IV.2 - ASPECT HISTOLOGIQUE	29
IV.2.1 - Forme typique	30
IV.2.2 - Formes atypiques	30
IV.2.3 - Hyperplasie à cellules C	33
IV.3 - ASPECT IMMUNOHISTOCHEMIE	34
IV.3.1 - Immunomarquage anti-calcitonine	34
IV.3.2 - Immunomarquage anti-ACE	35
IV.3.3 - Immunomarquage anti-NSE	36
IV.3.4 - Immunomarquage anti-somatostatine	36
IV.3.5 - Immunomarquages autres	37
IV.3.6 - Immunomarquage anti-thyroglobuline	37
V - LA THERAPEUTIQUE	39
VI - PRONOSTIC	42
VII - ASPECT GENETIQUE ET ENQUETE FAMILIALE	42
VII.1 - LE GENE RET	42
VII.2 - MUTATIONS GERMINALES	44
VII.3 - MUTATIONS SOMATIQUES	44
VII.4 - ENQUETE FAMILIALE	45
CARCINOMES THYROIDIENS DIFFERENCIES	47
I - EPIDEMIOLOGIE	48
II - FACTEURS DE RISQUE	48
II.1 - LA RADIOTHERAPIE CERVICALE EXTERNE	48

II.2 - L'APPORT ALIMENTAIRE EN IODE	49
II.3 - COMPOSANTE GENETIQUE	49
III - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	49
IV - ANATOMOPATHOLOGIE	50
IV.1 - CANCER PAPILLAIRE	50
IV.1.1 - Aspect macroscopique	50
IV.1.2 - Aspect histologique	50
IV.2 - CANCER VESICULAIRE	52
IV.2.1 - Aspect macroscopique	52
IV.2.2 - Aspect histologique	53
V - FACTEURS PRONOSTIQUES	54
VI - TRAITEMENT CHIRURGICAL	57
VII - TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES	60
VII.1 - IRATHERAPIE	60
VII.2 - TRAITEMENT HORMONAL FREINATEUR	60
VII.3 - AUTRES TRAITEMENTS	60
VIII - SURVEILLANCE	61
IX - ONCOGENES ET CANCEROGENESE	63
ETUDE PERSONNELLE	65
I - MATERIEL ET METHODES	66
II - DESCRIPTION DES OBSERVATIONS	68
III - RESULTATS	86
III.1 - LA CLINIQUE	86
III.2 - LE BILAN COMPLEMENTAIRE PRE-OPERATOIRE	86
III.3 - LE TRAITEMENT CHIRURGICAL INITIAL	87
III.4 - L'ANATOMOPATHOLOGIE	89
III.5 - LE TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE	93
III.6 - LE SUIVI CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET SCINTIGRAPHIQUE ...	94
III.7 - EVOLUTION ET SURVIE	95
III.8 - ENQUETE FAMILIALE	98
DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE	99
I - HISTORIQUE	100
II - ANATOMOPATHOLOGIE.....	103
III - LA CLINIQUE	113
IV - LA THERAPEUTIQUE	113
V - LE PRONOSTIC	114
VI - ONCOGENESE	115
CONCLUSION	118
BIBLIOGRAPHIE	121

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 48

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

VENIN Sophie épouse GALINAT - Les difficultés diagnostiques du cancer thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire : étude de 8 cas et revue de la littérature.

Thèse : Médecine - Limoges - 1998

RESUME : Le carcinome thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire est une entité très rare. Selon la dernière classification de l'OMS, le diagnostic est posé lorsque les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques de ces deux types de cancers sont associées au sein de la même masse tumorale.

Après une revue de la littérature, nous avons étudié les caractéristiques des 30 cas rapportés en comparaison des 8 cas français que nous décrivons. Cette étude permet de souligner la difficulté diagnostique liée en grande partie au polymorphisme des lésions histologiques des cas décrits : notamment en présence d'autres lignées de cancer bien différencié, ou encore des tumeurs intriquées.

Concernant le pronostic du cancer médullaire thyroïdien mixte, l'analyse comparée de la survie est complexe, en raison de l'hétérogénéité des données cliniques et anatomopathologiques.

L'oncogénèse de ces tumeurs mixtes apparaît encore incertaine. Certains suspectent une origine cellulaire unique ultimobranchiale. Les avancées en biologie moléculaire, font évoquer une stimulation des deux proliférations cellulaires par un même oncogène. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme de l'oncogénèse de ces cancers mixtes, ce qui permettra d'en améliorer le diagnostic.

Au total, il apparaît que la classification de ces lésions mériterait d'être révisée.

MOTS CLES :

- Thyroïde
- Cancer
- Cancer thyroïdien mixte médullaire et vésiculaire
- Cancer thyroïdien mixte médullaire et papillaire
- Pronostic
- Oncogénèse thyroïdienne