

CANCER MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE ASPECTS ACTUELS

N.Berger*, A.Borda**, M.H.Bernard***, J.Tourniaire***, J.L.Peix****

*Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôtel Dieu - Lyon - France

**Laboratoire d'Histologie, U.M.F. Târgu-Mureș, Roumanie

***Clinique Endocrinologique - Hôpital de l'Antiquaille - Lyon - France

**** Service de Chirurgie - Hôpital de l'Antiquaille - Lyon - France

Forme rare de cancer thyroïdien décrite en 1956 par HAZARD comme une tumeur indifférenciée de la thyroïde d'évolution relativement lente, d'architecture compacte et accompagnée d'un stroma amyloïde, la connaissance du Carcinome Médullaire de la Thyroïde (CMT) s'est enrichie au fil des années de *données nouvelles*:

- rattachement de cette tumeur aux cellules para-folliculaires ou cellules C (WILLIAMS) d'origine neurectodermique et qui sécrètent la Calcitonine (CT).

- sécrétion par la tumeur et ses métastases de Calcitonine en quantité anormale, détectable dans le sang (MILHAUD) et sur coupes, en immunohistochimie, (BUSSOLATI). La Calcitonine devient donc un marqueur tumoral.

- description clinique, à côté des formes *sporadiques*, des formes *familiales* (transmission sur le mode autosomique dominant) *isolées* ou

associées à une Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM): NEM de type Iia, comportant un phéochromocytome (syndrome de SIPPLe), et/ou une hyperparathyroïdie primaire, plus rarement NEM de type Iib (syndrome de GORLIN) associant au (phéochromocytome un syndrome dysmorphique de type Marfan et une ganglioneuromatose diffuse.

- localisation du gène de prédisposition du CMT et de la MEN Iia dans la région péri-centromérique du chromosome 10. Cette altération génétique correspond à une mutation du gène RET.

Cliniquement, les formes sporadiques (70 à 80 des cas) et le premier cas d'une forme familiale se révèlent, le plus souvent, par un nodule froid isolé ou associé à des adénopathies cervicales. La cytoponction oriente le diagnostic qui est confirmé par une élévation du taux sérique de Calcitonine (N<10 pg/ml) et celui de l'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE). Il existe d'autres modes de révélation: métastases à distance (cas très défavorable) ou d'autres manifestations d'une NEM (par exemple, phéochromocytome).

Toute découverte de CMT doit conduire à une enquête familiale (ascendants, collatéraux et descendants) en commençant par un dosage de Calcitonine à l'état basal et sous stimulation par la Pentagastrine. Une fois le caractère familial démontré, on peut avoir recours à la génétique moléculaire qui permet de détecter la mutation en cause et d'identifier les sujets à risque.

Sur le plan anatomo-pathologique, le CMT se développe au niveau du site de localisation des cellules C c'est-à-dire à la partie postérieure du tiers supérieur des deux lobes thyroïdiens. La tumeur est unilatérale en cas de CMT sporadique, bilatérale en cas de forme familiale.

Microscopiquement la tumeur est d'architecture compacte, massive ou trabéculaire, formée de cellules allongées ou arrondies. Ces cellules expriment de façon constante la Calcitonine et l'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE) mais n'expriment habituellement pas la Thyroglobuline. Le marquage immunohistochimique par l'anti-Calcitonine est une condition nécessaire au diagnostic car il existe de nombreuses formes atypiques: formes sans stroma amyloïde (30% des cas), formes pseudo-papillaires, pseudo-vésiculaires ou pseudo-anaplasiques. Par ailleurs, cet immunomarquage permet d'étudier la population des cellules C au contact de la tumeur et dans le lobe controlatéral. En cas de forme familiale ou associée à une NEM, il existe une hyperplasie des cellules C alors qu'elles sont normales dans les formes sporadiques.

Le stade anatomique du CMT au moment de sa découverte est très important à déterminer car il a une grande valeur pronostique. En ce qui concerne la tumeur primitive, la taille est importante mais surtout la recherche d'une extension extra-thyroïdienne qui aggrave le pronostic.

Les envahissements ganglionnaires sont fréquents et précoces (60% moment du diagnostic) représentant là encore un facteur pronostic important.

Quant aux métastases à distance (foie, poumons, os) elles apparaissent très nettement péjoratives.

Le traitement chirurgical du CMT est actuellement le seul traitement efficace et doit aboutir à l'ablation de tout le tissu tumoral, l'exérèse complète étant contrôlée par une disparition de la CT dérique. Il consiste donc en une thyroïdectomie totale d'emblée avec lymphadectomie cervicale centrale et prétrachéale, jugulocarotidien et spinal et, en fonction de l'examen extemporané des ganglions, un curage médiastinal.

S'il existe un phéochromocytome associé celui-ci sera opéré avant le CMT pour éviter des accidents lors de l'anesthésie.

Le cancer médullaire de la thyroïde est une forme rare de cancer thyroïdien dont l'évolution peut être grave et dont les manifestations cliniques et les aspects anatomo-pathologiques sont souvent trompeurs. Le diagnostic et le traitement à un stade précoce vont dans le sens d'une amélioration du pronostic. La guérison de première intention après le geste chirurgical initial est le seul garant d'un pronostic favorable. Dans les formes familiales, le dépistage systématique permet aujourd'hui de proposer un traitement à un stade infra-clinique (micro carcinome ou même Hyperplasie des Cellules C).
