

Caractéristiques anatomo-pathologiques et pronostiques de 27 cas des carcinomes médullaires de la thyroïde

Clinico-pathological and prognostic findings on 27 cases of medullary thyroid carcinoma.

Azza Gabssi¹, Olfa El Amine El Hadj², Aida Goucha², Gritli Said³, Besma Laabidi⁴, Amor Gamoudi²

1-Département d'oncologie médicale, Institut Salah Azaiez de Tunis / Faculté de médecine Tunis El Manar

2-Département d'anatomie pathologique, Institut Salah Azaiez de Tunis / Faculté de médecine Tunis El Manar

3-Département d'Oto-rhino-Laryngologie, Institut Salah Azaiez de Tunis / Faculté de médecine Tunis El Manar

4-Département d'anatomie Pathologique, Hôpital Militaire de Tunis / Faculté de médecine Tunis El Manar

R É S U M É

Introduction : Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) est une tumeur rare qui représente moins que 10 % des néoplasies thyroïdiennes. Elle se caractérise par un polymorphisme histologique important qui rend le diagnostic morphologique difficile et l'étude immunohistochimique souvent nécessaire.

But du travail : Etudier d'une manière rétrospective les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et évolutives du CMT, et discuter la place de l'immunohistochimie dans le diagnostic positif et sa valeur pronostic.

Méthodes : Nous avons inclus tous les cas de CMT diagnostiqués entre 1998 et 2013. Les données cliniques, radiologiques et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers partagés de l'institut. Toutes les lames d'histologie ont été revues.

Résultats : Vingt sept cas de CMT ont été colligés dans cette période. L'âge moyen de nos patients était de 55 ans avec une prédominance masculine. Le délai moyen de consultation était de 16 mois. La circonstance de découverte la plus fréquente était une adénopathie cervicale. Une thyroïdectomie totale a été pratiquée dans 23 cas. La tumeur se présentait sous forme de nodules dans 22 cas. La taille moyenne était de 2,1 cm. Le CMT était mixte dans quatre cas et pur dans 23 cas. La substance amyloïde était présente dans 16 cas. La thyrocalcitonine était positive dans 16 cas. Quinze patients ont eu une radiothérapie complémentaire et deux ont reçu une chimiothérapie.

Conclusion : En l'absence de dépôts amyloïdes, l'étude immunohistochimique est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Le pronostic de cette entité est plus péjoratif que le carcinome papillaire de la thyroïde.

M o t s - c l é s

Thyroïde; Carcinome médullaire; Calcitonine; Immunohistochimie.

S U M M A R Y

Introduction: Medullary thyroid carcinoma is a rare tumor accounting for less than 10% of thyroid neoplasm. This tumor is characterized by important histological polymorphism which makes morphological diagnosis difficult and immunohistochemical study often necessary.

Objective: We aim to perform a retrospective review of clinical and pathological characteristics of medullary carcinoma. We will discuss the place of immunohistochemistry in the positive diagnosis and as a prognostic factor.

Methods: patients with thyroid medullary carcinoma diagnosed in department of pathology at carcinologic institute between 1998 and 2013 were retrospectively included. Clinic, radiologic and prognostic variables were assessed. Slides were reviewed for all the patients with confirmed tumors.

Results: Twenty-seven patients with CMT were identified. The average age was 55 years with predominance of males. The average consultation time was 16 months. The most common presentation symptom was a cervical lymph node.

Total thyroidectomy was performed in 23 patients. Tumor was nodular and unique in 22 cases. The average size was 2.1 cm. CMT was of mixed type containing both medullary and papillary compound in four cases. Amyloid substance was present and abundant in 21 cases. Positive staining for calcitonin was observed in 16 cases. Distant metastasis or metastatic lymph nodes was observed in eight cases with an average period of 42 months. Radiotherapy was performed in fifteen cases and two patients received chemotherapy.

Conclusion: In the absence of amyloid deposits, immunohistochemical staining with calcitonin is useful to confirm the diagnosis. The prognosis of this entity is more pejorative than papillary thyroid carcinoma.

Key - w o r d s

Thyroid; Medullary Carcinoma; Calcitonin ; Immunohistochemistry.

Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Il représente 5–10 % des cancers de la thyroïde. Son incidence en pathologie nodulaire thyroïdienne se situe entre 1 et 2 % [1,2]. Il se présente sous deux formes: sporadique majoritaire et familiale dans près de 30 % des cas. Il s'intègre alors dans le cadre de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire monogénique rattachée à des mutations germinales du gène RET [3,4].

Nous nous proposons dans ce travail d'étudier les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et évolutives du CMT, tout en discutant la place de l'immunohistochimie dans le diagnostic positif et sa valeur pronostique.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Nous avons inclus tous les cas de carcinome médullaire de la thyroïde diagnostiqués dans le service d'immuno-histocytologie de l'Institut carcinologique Salah Azaiez de Tunis, durant une période de 15 ans, entre 1998 et 2013. Nous avons exclu tous les patients avec autres types histologiques de cancers de la thyroïde. Les patients non inclus dans l'étude sont ceux perdus de vue ou ayant un dossier perdu. Les données concernant les caractéristiques des patients, les modalités de prise en charge et l'évolution ont été collectées à partir de l'archive informatisée du service, des dossiers partagés de l'institut et des fiches de radiothérapie.

Les lames d'histologie ont été revues pour identifier toutes les caractéristiques anatomopathologiques. L'examen au microscope des lames a permis de préciser pour chaque cas l'architecture prédominante, le type et les caractéristiques cellulaires. La classification utilisée était celle de l'OMS 2004.

L'étude immunohistochimique a été réalisée de façon systématique pour 12 cas. Nous avons complété cette étude en incluant un large panel d'anticorps pour sept cas. Toutefois, pour les huit cas restants, les blocs n'ont pas été retrouvés vu qu'ils ne sont plus archivés. Les anticorps étudiés dans les 19 cas sont la calcitonine, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), la chromogranine A, la synaptophysine, l'enolase neurospécifique (NSE) et la thyroglobuline (Tg) (tableau 1).

RÉSULTATS

Durant la période d'étude, nous avons recensé 27 cas de CMT à raison de deux nouveaux cas/an. Les caractéristiques clinico-épidémiologiques et anatomopathologiques de la série d'étude ont été résumées dans le tableau 2. La moyenne d'âge de nos patients était de 55 ans (24 - 80 ans).

Tableau 1 : Caractéristiques des anticorps.

Anticorps	Clone	Origine	Dilution	Kit de révélation
CT	Polyclonal A05676	Dako	1/800	Novo Castra
ACE	12-140-10	Leica	1/200	Novo Castra
NSE	NSE 164	Zimed	1/100 - 1/200	Novo Castra
Chromogranine	DAK A3	Dako	1/100 – 1/200	Novo Castra
Tg	1D4	Leica	1/50 – 1/100	Novo Castra
Synaptophysine	DAKA3	Dako	1/100 – 1/200	Novo Castra

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des 27 cas de carcinomes médullaires

	N(nombre)	%
Sexe		
Homme	16	59
Femme	11	41
Circonstances de découverte		
Adénopathie cervicale	10	37
Tuméfaction basi-cervicale	8	29
Nodule thyroïdien	7	26
Altération de l'état général	4	14
Dysphonie	4	14
Dysphagie	3	11
Dyspnée	3	11
Douleur cervicale	1	4
Macroscopie		
Nodules	22	81
Infiltration totale de la thyroïde	5	19
Localisation		
Lobe droit	8	36
Lobe gauche	4	19
Isthme	2	9
Les 2 lobes	8	36
Taille		
<1 cm	4	18
1-3 cm	12	55
>3cm	6	27
Architecture		
Massifs, amas, lobules	27	100
papilles	4	18
Cellules		
Rondes, ovoïdes	15	56
Fusifformes	3	11
Rondes + fusiformes	8	29
Plasmocytoides + fusiformes	10	37
substance amyloïde présente et abondante	21	87
Anticorps utilisé positif		
Thyrocalcitonine	16	84
ACE	15	79
Chromogranine	12	63
NSE	10	52
Thyroglobuline	4	21
Synaptophysine	(contingent papillaire)	19
	6	

Une prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio (H/F) de 1.45, 11 femmes pour 16 hommes. Le délai moyen de consultation était de 16 mois (15 jours à 3 ans). La circonstance de découverte la plus fréquente était une adénopathie cervicale (10 cas). L'examen clinique retrouvait un nodule thyroïdien unique dans 18 cas. Une atteinte bilatérale a été identifiée dans quatre cas. La taille moyenne des nodules était de 3 cm avec des extrêmes de 1 et 6 cm. Aucun patient n'avait de signes de dysthyroïdie, de névromes muqueux ni de syndrome dysmorphique. La taille moyenne des nodules à l'échographie était de 26 mm (9 à 40 mm de grand axe). Des adénopathies cervicales ont été objectivées dans 12 cas. Pratiquée chez neuf patients, la scintigraphie thyroïdienne avait montré un nodule froid dans huit cas et une fixation homogène du traceur dans un seul cas. La radiographie du thorax a objectivé une miliaire carcinomateuse chez un seul patient. Le scanner cervico-thoracique montrait un goitre multinodulaire avec une coulée d'adénopathie cervicale dans un cas; un goitre plongeant avec des lésions pulmonaires d'allure secondaire dans deux cas; un goitre plongeant avec envahissement de la trachée et de l'œsophage dans un cas; un nodule lobaire droit mal limité, des adénopathies cervicales droites et une lésion ostéolytique de D1 avec envahissement épidual chez un patient. La TDM abdominale a été réalisée chez 15 patients. Elle a objectivé des lésions hépatiques secondaires dans deux cas. Le dosage de la thyrocalcitonine en pré-opératoire et celui de l'ACE retrouvaient des taux élevés chez tous les patients. Six cytoponctions ont été réalisées dans notre série, deux étalements étaient hémorragiques, une en faveur de thyroïdite et trois évoquaient un lymphome. A l'examen macroscopique, la tumeur se présentait sous forme de nodules dans 22 cas (81%). Dans cinq cas, le processus tumoral infiltrait la pièce de thyroïdectomie ou de lobectomie dans sa totalité. Ces nodules étaient uniques dans 10 cas (45%) ; bifocaux dans quatre cas (19%) et multiples dans huit cas (36%). Ils étaient lobaires droits dans huit cas (36%), lobaires gauches dans quatre cas (19%), isthmiques dans deux cas (9%) et intéressant deux lobes dans huit cas (36%). Dans six cas, le nodule était localisé au niveau du tiers moyen du lobe thyroïdien. La taille des nodules variait de 0,5 à 6 cm de grand axe avec une moyenne de 2.1 cm. Ils mesuraient moins de 1 cm dans 18% des cas (quatre cas), 1 à 3 cm dans 55% des cas (12 cas) et plus de 3 cm dans 27% des cas (six cas). L'examen extemporané a été pratiqué dans 25 cas parmi les 27 étudiés. On a conclu à un carcinome médullaire de la thyroïde dans 14 cas, une tumeur indifférenciée dans un cas, un nodule malin dans cinq cas. Cet examen était non concluant dans cinq cas. Histologiquement, les tumeurs étaient composées de lobules, amas ou des massifs tumoraux évoluant dans un stroma endocrinoïde richement vascularisé. Dans quatre cas, un contingent papillaire minoritaire a été noté. Les

cellules tumorales étaient souvent de grande taille, rarement de petite taille (quatre cas). Les limites cytoplasmiques étaient le plus souvent nettes. Les formes étaient variables. Elles étaient tantôt ovoïdes ou plasmocytoides, ailleurs polygonales ou fusiformes (Figure 1). Les dépôts amyloïdes ont été notés dans 21 cas. L'index mitotique variait entre 5 et 14 mitoses / 10 grands champs au fort grossissement. Une nécrose tumorale a été retrouvée dans seulement 3 cas. Les emboles vasculaires ont été observées dans 4 cas. Concernant la classification des tumeurs selon pTNM. Quatre patients étaient classés stade pTII, 15 étaient de Stade pTIII, un cas pTIV A, quatre tumeurs étaient de stade pTIVC et deux de stade pT IV B. Un seul cas était non classable car le diagnostic était fait sur biopsie.

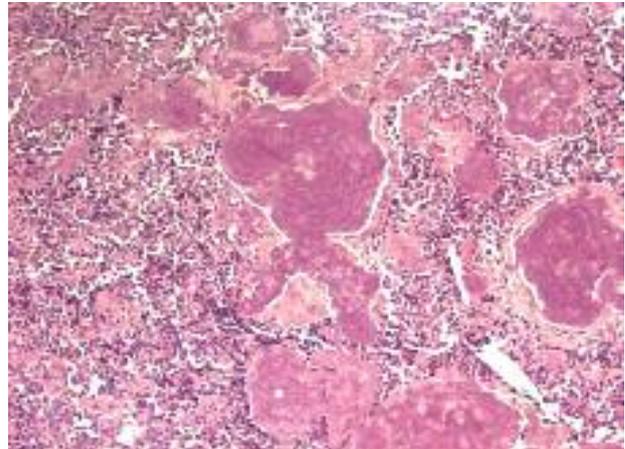


Figure 1: cellules tumorales agencées en lobules et en amas, elles sont polygonales, arrondies ou plasmocytoides et à noyaux hyperchromatiques, nucléoles. Présence de dépôts amyloïdes séparant les amas tumoraux.

L'étude immunohistochimique, la thyrocalcitonine a été pratiquée dans 19 cas et était positive dans 16 cas soit 84% des cas (Figure 2).

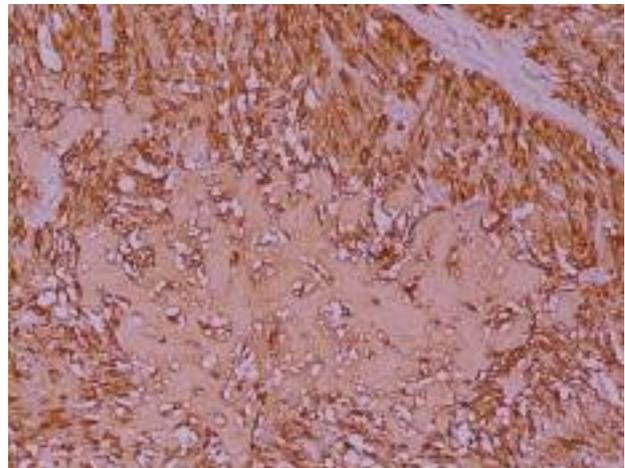


Figure 2: Cellules tumorales exprimant intensément et d'une manière diffuse la calcitonine

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) pratiqué dans 19 cas était positif dans 15 cas soit 79% des cas. La chromogranine était positive dans 12 cas soit 63% des cas, la synaptophysine dans 6 cas (31%). L'enolase neuro-spécifique (NSE) était positive dans 10 cas soit 52% des cas. L'immunomarquage à la thyroglobuline (Tg) a montré un marquage intense dans les quatre cas renfermant un contingent papillaire alors que le contingent médullaire était négatif. Il était également négatif dans les CMT pur.

L'attitude thérapeutique consistait en une thyroïdectomie totale dans 23 cas et en une lobectomie chez deux patients. Un curage médiastino-récurrentiel bilatéral associé à un curage fonctionnel bilatéral a été pratiqué dans 20 cas, un curage fonctionnel bilatéral associé à un curage médiastinal dans un cas et un curage fonctionnel bilatéral dans un cas. Le nombre moyen de ganglion étudiés était de 40 ganglions (11 à 88 ganglions). Vingt quatre patients avaient des ganglions métastatiques. Le nombre de ganglions métastatiques par patient variait entre 3 et 43 ganglions. Pour les cas sans métastases ganglionnaires, les tumeurs mesuraient respectivement 1cm, 3,5cm et 0,5cm avec une moyenne de 1,66 cm. Quinze patients ont eu une radiothérapie complémentaire. Deux patients ont reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de cisplatine. Une irathérapie a été pratiquée dans deux cas à raison de deux cures de 100 mCi d'iode 131. Il s'agissait de formes mixtes. En post opératoire, le dosage de la calcitonine pratiqué chez seulement 14 patients mettait en évidence des taux élevés chez neuf d'entre eux. Cette élévation était synchrone avec une rechute locorégionale ou métastatique. La survie sans progression dans notre série a été observée chez 12 patients avec une surveillance moyenne de 70,6 mois (12-168). Huit patients ont eu des rechutes, après un délai moyen de 42 mois (2-84 mois) sous forme de métastases ganglionnaires ou à distance dont deux hépatiques et une pulmonaire. La survie sans récurrence était de 40,6 mois (12-168 mois). La survie globale était de 53,89 mois (Figure 3).

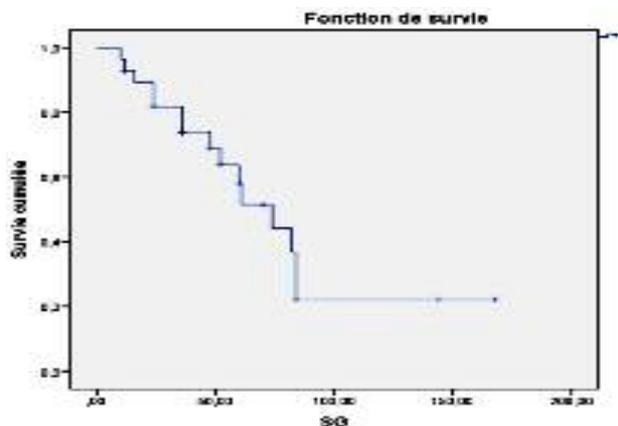


Figure 3 : courbe de la survie globale

DISCUSSION

Le diagnostic de CMT repose sur un examen anatomopathologique soigneux dirigé par les éléments cliniques et paracliniques fournis par le chirurgien. Il n'y a encore pas de consensus pour la prise en charge de ces tumeurs. L'agressivité de cette tumeur rare justifie l'intérêt de l'innovation diagnostique et thérapeutique dans ce domaine.

Dans ce travail nous avons dégagé les caractéristiques épidémiologiques et clinico-pathologiques de 27 cas de CMT diagnostiqués à l'institut carcinologique Salah Azaïez de Tunis. Notre étude est la première dans notre pays ayant étudié les CMT séparément des autres types de cancers thyroïdiens. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature internationale. Cependant nous avons noté une différence par rapport au sexe de survenu. En effet, contrairement aux études publiées, nous avons trouvé une prédominance masculine. Par ailleurs, dans notre étude une enquête familiale n'a été menée que chez un seul patient et elle n'a pas montré de cas similaires. D'autres parts, aucune étude génétique n'a été faite. Ainsi, la fréquence des formes familiales n'a pas pu être déterminée.

Le carcinome médullaire de la thyroïde est une tumeur rare qui représente 5 à 8% des tumeurs malignes de la thyroïde [1]. Sa rareté rend difficile l'étude de cette maladie et peu de données épidémiologiques sont disponibles [2]. Les taux d'incidence du CMT sont autour de 0.3/100 000 en France [3]. Le CMT peut survenir à tout âge avec une prédominance pour la quatrième et la sixième décennie. Les formes sporadiques semblent concerner des patients plus âgés [2,3]. Dans notre série, l'âge moyen était de 55 ans. Comme dans toute pathologie thyroïdienne, il existe une nette prédominance féminine. [4]. Cependant dans notre série, le sex- ratio (H/F) était de 1.45.

La carcinogenèse du CMT est encore mal connue. Certaines études ont confirmé la séquence hyperplasie des cellules C HCC, micro-carcinome et CMT alors que d'autres ne l'ont encore pas démontré [5, 6]

Sur le plan clinique, dans la forme sporadique le délai entre le premier symptôme et le diagnostic varie de quelques mois à plus de 10 ans, en moyenne 26 mois. La symptomatologie d'appel est avant tout cervicale, soit par la découverte d'une anomalie thyroïdienne (nodule unique ou multiple), soit par l'apparition de ganglions palpables [2,7]. La présence d'adénopathies cervicales palpables cliniquement a été décrite dans 34% des CMT [2, 5, 7].

Dans notre série, on a objectivé des adénopathies cervicales chez 16 patients dont 12 étaient de siège jugulo-carotidien.

Les formes familiales peuvent être découvertes soit de la même manière que les formes sporadiques soit à

l'occasion de l'exploration d'un phéochromocytome ou d'une hyperparathyroïdie [6,7]. Le dosage de la calcitonine permet l'orientation diagnostique. C'est le marqueur biologique le plus spécifique (97%) et le plus sensible (70%) dans le diagnostic du CMT. Son élévation après injection de pentagastrine est associée soit à une HCC ou à un CMT. Son dosage permet le suivi postopératoire, la détection des métastases, et le dépistage précoce des sujets atteints dans une population à risque [7]. L'ACE (antigène carcinoembryonnaire) peut de façon inconstante être élevé. Il s'agit d'un marqueur non spécifique, il est un témoin de dédifférenciation du CMT et considéré comme indicateur de mauvais pronostic [8]. Le diagnostic de certitude d'une forme familiale de CMT repose sur l'analyse moléculaire du gène RET mettant en évidence une mutation germinale. Cette analyse doit être réalisée systématiquement devant tout CMT y compris ceux de présentation apparemment sporadique [7]. Dans notre étude, une enquête familiale a été menée chez un patient et elle n'a pas montré de cas similaire. Aucune étude génétique n'a été faite.

Sur le plan cytologique, le diagnostic de CMT est difficile. Il faut toujours y penser devant une cellularité élevée avec polymorphisme cellulaire et monomorphisme nucléaire. [8, 9]. La sensibilité de la cytoponction en matière de CMT varie de 46 à 63% [10]. Les raisons les plus fréquentes de l'échec de la cytoponction sont l'échantillonnage insuffisant [9]. Sur le plan macroscopique, le CMT dans sa forme sporadique est typiquement unilatéral, alors qu'il est souvent multiple et bilatéral dans sa forme familiale. Il se présente comme un nodule ferme, blanchâtre, bien limité parsemé. Sa localisation caractéristique est la jonction du 1/3 supérieur et du 1/3 moyen des lobes thyroïdiens [11, 12]. Le diagnostic de CMT est posé correctement dès l'examen extemporané dans 88 à 100 % des cas [13]. Histologiquement, il a une architecture trabéculaire ou massive, avec un polymorphisme cellulaire important et un monomorphisme nucléaire [14]. Le stroma est de type amyloïde. Ces dépôts sont observés dans 75% des cas. Ils sont parfois peu abondants, difficile à identifier. [14, 15, 16]. En l'absence de dépôts amyloïdes, le diagnostic de CMT doit toujours être validé par l'immunohistochimie. La CT est le marqueur le plus sensible et le plus spécifique. Cependant, la positivité de cet anticorps varie selon les études de 26% à 86% [18, 19]. Dans notre travail, 84% des tumeurs ont exprimé la CT. D'autres marqueurs sont utiles au diagnostic des CMT tel est le cas de la chromogranine A, la synaptophysine et la NSE qui sont positifs dans 60 à 70% des CMT [14, 18]. L'ACE est exprimé dans 88 à 100% des tumeurs. Quant au P53 qui est une protéine suppresseur de tumeur décrite dans la plupart des néoplasies, les chercheurs ont montré que 40% des CMT l'exprime. Certains d'entre eux ont conclu que la P53 permet de distinguer les formes familiales des

formes sporadiques. En effet, ils ont constaté que l'expression du P53 est observée dans moins de 10% des formes familiales et dans plus de 80% des formes sporadiques. Il pourrait donc être un argument immunohistochimique en faveur du diagnostic du type de CMT. Cependant, ces constatations restent hypothétiques et ne sont encore pas applicables en pratique [18]. Par ailleurs, les CMT sont caractérisés par un index de prolifération élevé. En effet, 40% des tumeurs montrent une expression du Ki67 supérieur à 20%. Ceci est en faveur de l'agressivité de la tumeur [18].

Les critères histologiques de mauvais pronostic sont la présence de nécrose, la dédifférenciation, un index mitotique >1/25 champs au fort grossissement, la perte du stroma amyloïde et la présence de certains contingents cellulaires : squameux, oxiphyles, fusiformes ou encore malpighiens [17]. Les critères immunohistochimiques de pronostic péjoratif sont: une immunoréactivité franche de certains oncogènes comme c-myc, la diminution de la production de calcitonine (<50%) et l'absence de marquage de la CT avec positivité de l'ACE [16]. Quant aux critères génétiques de pronostic, le niveau de mutation sur le gène RET : l'exon 10 semble s'associer à une fréquence moindre de métastases à distance. La présence d'une mutation du codon 918 de l'exon 16 est un indicateur important de métastases. La survie à 10 ans en l'absence de cette mutation est de 90% versus 45% quand on la détecte [19]. L'évolution est marquée par la survenue de métastases ganglionnaires dans 90 % des cas. Ils sont fortement corrélés à la taille tumorale. Pour les tumeurs de diamètre supérieur à 2,5 cm, les métastases ganglionnaires sont observées dans 98% des cas. La dissémination ganglionnaire cervicale intéresse 20 à 30 % des patients ayant un CMT de moins de 1 cm de diamètre, 50 % des patients avec tumeur de 1- 4 cm et jusqu'à 90 % des patients avec des tumeurs de plus de 4 cm de diamètre [2]. Par ailleurs, dix à 20% des patients sont métastatiques au moment du diagnostic. Les métastases sont souvent multiples et de petite taille. Elles concernent respectivement le poumon, l'os, le foie et le cerveau et exceptionnellement le rein, la peau, le pancréas et les seins [2].

Le traitement des CMT se base sur la thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire étant donné la bilatéralité constante des lésions dans les formes familiales et dans 30 % des formes sporadiques [20]. Au cours de ces 25 dernières années, différents protocoles de chimiothérapies conventionnelles ont été évalués chez les patients atteints de CMT mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Un grand espoir est porté par une nouvelle classe de médicaments ciblés : les antityrosine kinases [21].

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a recommandé une radiothérapie externe adjuvante chez

les patients avec un important envahissement extra-thyroïdien en résection R1 alors que l'American Thyroid Association a recommandé en 2009 une irradiation externe post-opératoire seulement en cas de résection R2 [22].

Les taux de survie à 5 et 10 ans après chirurgie sont respectivement de 85,7 et 78,4 % [23]. Ces taux masquent une grande variabilité individuelle. Les facteurs influençant péjorativement la survie sont : l'âge supérieur à 45 ans, le sexe masculin, le caractère sporadique du CMT, l'apparition dans le cadre d'une NEM 2B, le stade tumoral et la qualité de la résection chirurgicale, certains critères histologiques (invasion vasculaire, effraction

capsulaire, pourcentage de l'immunomarquage à l'anti-CT) et une concentration d'ACE post-opératoire élevée [23].

CONCLUSION

Le diagnostic de CMT repose sur un examen anatomopathologique soigneux dirigé par les éléments cliniques et paracliniques fournis par le chirurgien. Il n'y a encore pas de consensus pour la prise en charge de ces tumeurs. L'agressivité de cette tumeur rare justifie l'intérêt de l'innovation diagnostique et thérapeutique dans ce domaine.

Références

1. Ball DW. Medullary thyroid carcinoma. 8Th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006; 107 (9):2134-42.
3. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*. 2006; 295(18):2164-7.
4. Viola D, Romei C, Elisei R. Medullary thyroid carcinoma in children. *Endocr Dev*. 2014;26:202-13.
5. Lebouleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(3):299-310.
6. Guyetant S, Josselin N, Savagner F, Rohmer V, Michalak S, Saint-Andre JP. C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma: clinicopathological and genetic correlations in 66 consecutive patients. *Mod Pathol*. 2003; 16(8):756-63.
7. Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Medullary thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007; 68(5):325-31.
8. Wémeau JL, Sadoul JL, Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre L et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Annales d'Endocrinologie*. 2011; 72 :251-81.
9. Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logrono R. Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary carcinoma: report of 6 cases and review of the literature. *Diagn. Cytopathol*. 2007; 35(5) : 285-92.
10. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, Debora A, Lindsey SC, Busonero G, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr Pract*. 2013; 19:920-7.
11. Marini F, Falchetti A, Del Monte F. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 14: 1-45.
12. Mekni A, Limaïem F, Cherif K, Chelly I, Sahtout S, Bellil K et al. Valeur de l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne: Étude rétrospective de 1534 examens consécutifs. *La Presse Médicale*. 2008; 37: 949-55.
13. Guliana JM, Franc B et Duron F. Cancer médullaire de la thyroïde. *Encycl Méd Chir. Endocrinologie-Nutrition*. 2001; 10 :15-30.
14. Brandão LG, Cavalheiro BG, Junqueira CR. Prognostic influence of clinical and pathological factors in medullary thyroid carcinoma: a study of 53 cases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64(9):849-56.
15. Rosai J, Carcangiu M, Delellis RA. Atlas of tumor pathology: tumor of the thyroid gland, 3rd series. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. 1992: 207-58.
16. Shukla S, Awasthi NP, Husain N. Papillary variant of medullary carcinoma thyroid. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014; 57(1):151-2.
17. Rios A, Rodriguez JM, Febrero B, Acosta JM, Terrogrosa N, Balsalobre M et al. Histological and immunohistochemical profile of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol NUTR*. 2011; 58(10) 521-8.
18. Liu H, Lin F. Application of immunohistochemistry in thyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139(1):67-82.
19. Ahmed SA, Snow-Bailey K, Highsmith WE, Sun W, Fenwick RG, Mao R. Nine novel germline gene variants in the RET proto-oncogene identified in twelve unrelated cases. *J Mol Diagn*. 2005;7(2):283-8.
20. Mohammed AA, El-Shentenawy A. Advanced thyroid cancers: new era of treatment. *Med Oncol*. 2014;31(7):49-58.
21. Sun XS, Guevara N, Fakhry N, Sun RS, Marcy J, Santini J et al. Place de la radiothérapie externe dans les cancers de la thyroïde. *Cancer /Radiothérapie*. 2013;17: 233-43.
22. Guillausseau JM, et le GETC. Place des thérapeutiques non chirurgicales dans le traitement des patients atteints de cancer médullaire de la thyroïde. *Ann Endocrinol*. 1996; 57: 33-40.
23. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: Moving beyond static anatomic staging. *Oral Oncol*. 2013; 49:695-701.