

# LES TUMEURS ONCOCYTAIRES DE LA THYROÏDE : A PROPOS DE 25 CAS

M. HARZALLAH, M. ABDELKEFI, M. BOUSLAMA, I. ZEGLAOUI, R. MANI,  
M. BEN ALI, M. BELCADHI, K. BOUZOUITA.

SERVICE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE ET DE CHIRURGIE CERVICO FACIALE.  
CHU FARHAT HACHED SOUSSE

## RESUME

**But :** Les tumeurs à cellules oncocytaires de la thyroïde (TOT) ont donné jusqu'à ces dernières années de nombreuses controverses, du fait des difficultés à différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes, entraînant des attitudes thérapeutiques divergentes. L'objectif de cette étude est de voir à travers une revue de littérature les aspects cliniques et pathologiques particuliers aux tumeurs oncocytaires de la thyroïde et d'essayer de réunir les éléments cliniques et anatomopathologiques pouvant prédire l'aspect malin de ces tumeurs.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une période de 19 ans étalée de janvier 1988 à décembre 2006, pendant laquelle nous avons colligé 25 cas de tumeurs oncocytaires de la thyroïde. La circonstance de découverte était un nodule thyroïdien pour tous les patients.

**Resultats :** Notre travail repose sur une série de 25 tumeurs oncocytaires de la thyroïde, dont 3 cancers oncocytaires (12%). Ces tumeurs représentent 1,2% des tumeurs thyroïdiennes opérées durant la même période. L'âge moyen des patients ayant eu un carcinome oncocytaire était de 65 ans, la taille moyenne de ces carcinomes était de 4 cm. Le traitement a consisté en une lobectomie pour les adénomes et en une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire cervical suivi d'une iradiothérapie pour les carcinomes. Une seule patiente ayant présenté un carcinome oncocytaire a développé une métastase à distance. L'évolution était favorable chez tous les autres patients avec recul variable de 9 mois à 22 ans avec une moyenne de 5 ans.

**Conclusion :** Les tumeurs oncocytaires de la thyroïde sont reconnues à la lumière des travaux récents comme une entité anatomo-clinique particulière, se différenciant des tumeurs vésiculaires (auxquelles elles ont été longtemps assimilées) par une évolution plus péjorative et par une insensibilité à l'iode radioactif avec une fréquence accrue de métastases pour les carcinomes.

**Mots clés :** tumeur oncocytaire, tumeur à cellules de Hurthle, cancer de la thyroïde, thyroïdectomie.

## SUMMARY

**Introduction :** Oncocytic tumours of the thyroid or Hürthle cells tumours of the thyroid have been a subject of debate for many years because it is difficult to differentiate between benign and malignant tumours. Diverse therapeutic strategies have thus ensued. The objective of the current study was to identify, after a literature review, the clinical and pathologic features of Hürthle cell tumours that predict malignancy.

**Methods :** This retrospective study concerns 25 cases of thyroid oncocytic tumours from 1988 to 2006. The circumstance of diagnostic was a cervicotomy for thyroid nodule in all cases.

**Results :** We report a series of 25 Hürthle cells tumours including 3 carcinomas. Hürthle cells tumours represented 1.2% of thyroid tumours operated in the same period. The mean age of the patients operated for Hürthle cells cancers was 65 years, and the mean size was 4 cm. Treatment was hemilobectomy for adenomas and total thyroidectomy with lymphadenectomy and radioactive iodine for carcinomas.

Follow-up of 9 months to 22 years (median = 5 years) showed the development of a metastase 7 years after surgery in one case. The remainder of patients were alive and free of disease.

**Conclusion :** Hürthle cell tumors have now been recognized as a particular anatomic and clinical entity. They were formerly confounded with vesicular cell tumors but now have been separated into a single entity due to a poor prognosis, and lack of response to radioactive iodine and high incidence of metastasis for the hürthle cell cancer.

**Key words :** oncocytic tumour, Hurthle cells tumor, thyroid carcinoma, thyroidectomy

## INTRODUCTION

Les tumeurs oncocytaires de la thyroïde (TOT), ou tumeurs à cellules de Hürthle sont rares et sont considérées comme une variante des tumeurs folliculaires ou vésiculaires de la thyroïde. Actuellement, ces tumeurs se définissent par la présence d'un contingent de plus de

75% de cellules oncocytaires (1,2). Elles peuvent être bénignes : adénomes oncocytaires (AOT) ou malignes : carcinomes oncocytaires (COT).

Ces tumeurs étaient décrites la première fois dans les cellules de chien par Hürthle en 1884 (1). La découverte de cellules oncocytaires reste un des problèmes les plus



débatteurs de la pathologie thyroïdienne qui a suscité beaucoup de controverses tant pour le diagnostic histologique que pour la conduite thérapeutique.

Les COT représentent 0,4 à 10 % des cancers thyroïdiens (1). Ils sont considérés comme un sous-groupe des cancers vésiculaires ou folliculaires de la thyroïde selon la classification des tumeurs de la thyroïde de l'OMS et représentent 20 % de ces cancers. Cependant, nombreux anatomo-pathologistes affirment que les COT peuvent être classés comme une entité clinique distincte des autres cancers thyroïdiens bien différenciés.

Nous rapportons dans cet article, après revue de littérature, notre expérience fondée sur le suivi de 25 patients opérés d'une TOT.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une période de 19 ans (Jan 1988 – Dec 2006), pendant laquelle nous avons colligé 25 cas de tumeurs oncocytaires de la thyroïde. Un bilan initial réalisé chez tous les patients avait comporté outre l'examen clinique une radiographie de thorax, une échographie cervicale, une scintigraphie thyroïdienne et un dosage des hormones thyroïdiennes. La cytoponction a été pratiquée chez seulement deux de nos malades.

Le geste chirurgical initial avait consisté en une lobectomie complétée au besoin de totalisation de la thyroïdectomie avec curage ganglionnaire selon les constatations des résultats anatomo-pathologiques en extemporané et en définitif.

Un balayage corps entier à l'iode radioactif était réalisé chez les patients ayant eu un carcinome oncocyttaire et une irathérapie était administrée chaque fois qu'il y avait un foyer de fixation sur la cartographie. Une hormonothérapie substitutive et suppressive était prescrite chaque fois qu'une thyroïdectomie totale était pratiquée.

La surveillance était clinique pour tous les patients ; radiologique, isotopique et biologique (dosage de thyroglobuline et de TSH) pour les patients ayant un carcinome oncocyttaire. Le recul variable était de 9 mois à 22 ans avec une moyenne de 5 ans.

## RESULTATS

Nous avons colligé 25 cas de TOT, représentant une fréquence de 1,2% des tumeurs thyroïdiennes opérées. Cette série comportait 22 AOT et 3 COT soit un pourcentage de 12%. Il s'agissait de 18 femmes (72%) et de 7 hommes (28%), âgés de 21 à 88 ans au moment du diagnostic, avec une moyenne de 51 ans. On a diagnostiqué 1 COT parmi les 18 femmes (5%) et 2 COT parmi les 7 hommes (29%). L'âge moyen des patients qui avaient un AOT était de 45 ans et celui des patients qui avaient un COT était de 65 ans. Tous les patients avaient consulté pour un nodule thyroïdien. Un patient avait une paralysie récur-

rentielle associée et était porteur d'un COT. On n'a jamais relevé d'adénopathie cervicale. Le temps écoulé entre la découverte de la tuméfaction cervicale et la première consultation était de 1 mois à 30 ans.

La taille échographique des nodules était comprise entre 1 et 6 cm de grand axe avec une moyenne de 4cm pour les COT et de 3,5cm pour les AOT.

La cytoponction était réalisée pour 2 patients et avait montré pour l'un un aspect bénin et pour l'autre un aspect en faveur de carcinome vésiculaire de la thyroïde mais l'examen histologique de la pièce opératoire avait conclu dans les 2 cas à un AOT.

Le bilan hormonal thyroïdien était normal chez tous les patients.

A la scintigraphie thyroïdienne, 24 patients avaient des nodules froids et un seul avait un nodule chaud.

Le traitement chirurgical a consisté en une lobectomie (n=22), thyroïdectomie totale (n=1) et totalisation de thyroïdectomie après examen anatomopathologique définitif (n=2). Ces thyroïdectomies totales étaient associées à des curages ganglionnaires médiastino-récurrentiels et cervicaux fonctionnels (n= 3). L'examen histologique en extemporané, pratiqué dans tous les cas, avait permis d'affirmer la malignité dans un cas et c'est l'examen définitif qui avait conclu au diagnostic de COT dans les 2 autres cas.

Les patients traités pour COT ont eu un traitement à l'iode radioactif en complément du traitement chirurgical à cause de la persistance de quelques foyers de fixation sur le balayage corps entier, en vue de l'obtention d'une cartographie blanche. Une hormonothérapie substitutive et hypophysofreinatrice a été instaurée chez ces patients. Une patiente a développé une métastase pulmonaire, 7ans après le traitement chirurgical, confirmée par une TDM thoracique et un taux élevé de thyroglobuline à 108 ng/ml malgré une cartographie blanche. L'évolution était fatale après quelques mois. Pour tous les autres, l'évolution était favorable avec recul variable de 9 mois à 22 ans avec une moyenne de 5 ans et aucun des patients étiqueté au début porteur d'AOT n'a présenté des signes cliniques de malignité.

## DISCUSSION

L'âge moyen de survenue des TOT est plus élevé, dans toutes les séries, pour les carcinomes que pour les adénomes avec une différence moyenne de 20 ans dans notre série.

La tumeur oncocyttaire est souvent révélée par un nodule thyroïdien isolé. Elle était découverte chez un de nos patients par un nodule thyroïdien associé à une dysphonie secondaire à une paralysie récurrentielle. Elle



peut aussi être révélée par des métastases ganglionnaires cervicales ou des métastases à distance pulmonaires ou osseuses.

Dans les différentes séries, la différence entre la taille des COT et des AOT est statistiquement significative. Les COT seraient plus volumineux que les AOT et leur taille moyenne est généralement supérieure à 4 cm. La taille tumorale moyenne des COT était de 4 cm pour notre série mais la différence n'était pas statistiquement significative avec une taille moyenne des AOT de 3.5 cm.

Les examens complémentaires (radiographie de thorax, échographie cervicale et scintigraphie thyroïdienne) n'ont aucune particularité pour définir les tumeurs oncocytaires. La cytoponction échoguidée des nodules ou des adénopathies cervicales a accru considérablement le diagnostic préopératoire des tumeurs oncocytaires avec une sensibilité pouvant arriver jusqu'à 97% et une spécificité de 100% (3). La limite de cet examen cytologique reste de faire la part entre adénome et carcinome d'où l'indication d'opérer toute tumeur oncocytair diagnostiquée cytologiquement (2,3,4,5). Certains auteurs rapportent une fiabilité de 78% de l'examen extemporané pour l'affirmation du carcinome oncocytair. A propos de notre série, il serait difficile d'avancer des interprétations sur seulement 3 cas de COT, d'autant plus qu'un seul examen extemporané parmi les trois affirmait la malignité, et les deux autres patients ont du subir une totalisation de thyroïdectomie dans un deuxième temps opératoire après résultat histologique définitif.

L'évaluation histologique des tumeurs oncocytaires de la thyroïde a longtemps constitué un problème pour les anatomopathologistes. Dans la littérature, le taux de tumeurs malignes parmi les oncocytomes varie de 4,8% à 68,7% (3). Elle est de 12% dans notre série. Cette proportion très variable rend compte de la difficulté d'établir une frontière entre lésions bénignes et malignes, c'est pour cela que plusieurs TOT sont classées dans un groupe intermédiaire.

Selon plusieurs séries, les COT représentent une variété très agressive de cancers thyroïdiens, et pour certains, cette agressivité peut être même assimilée à celle des cancers médullaires de la thyroïde. Ces cancers seraient considérés comme plus envahissants que les carcinomes vésiculaires conventionnels (4). En effet, Masood et coll ont permis de mettre en évidence des différences statistiquement significatives dans l'expression oncogénique entre les COT et les cancers vésiculaires de la thyroïde. Selon ces auteurs, les COT sont à considérer d'origine para-folliculaire et non folliculaire, ayant un mécanisme de croissance différent et un comportement évolutif plus agressif que les cancers vésiculaires ou folliculaires.

C'est pour cela qu'ils ne sont pas totalement en accord avec l'OMS qui classe les COT comme une variante des carcinomes vésiculaires.

Des travaux plus récents ont montré que des critères morphologiques de malignité pouvait être établis. Ces critères sont les mêmes que ceux retenus pour les cancers vésiculaires de la thyroïde, à savoir la présence d'effraction capsulaire ou d'angioinvasion. En revanche, la malignité une fois établie, il n'existe pas de critères morphologiques prédictifs du pronostic (1).

Les COT sont pourvoyeurs de métastases ganglionnaires et à distance, et selon une étude faite par Penabad, les formes multifocales sont retrouvées dans 33%, les métastases ganglionnaires dans 25% et les métastases à distance dans 18% des cas (6). Dans notre série, une patiente a présenté une métastase pulmonaire 7 ans après le traitement curatif initial.

Plusieurs travaux ont étudié les facteurs cliniques prédictifs de malignité dans les TOT. L'évidence clinique de malignité est très variable selon les séries et varie entre 14 et 100 % (2). Les principaux facteurs sont :

- La taille tumorale qui est unanimement citée comme élément déterminant.
- Age : un âge supérieur à 50 ans doit faire craindre la malignité (1,2,6,7,8,9,10).
- Le sexe masculin.
- L'effraction capsulaire et l'angioinvasion sont deux critères histologiques morphologiques de malignité (1,2,5,6,7,8,10).
- La multifocalité s'accompagne dans la majorité des cas de métastases ganglionnaires et à distance, de même qu'elle expose aux récives (4,6,8).
- L'aneuploïdie du DNA tumoral est plus fréquente dans les cas d'évolution fatale (1,8).
- Les métastases ganglionnaires et à distance sont de mauvais pronostic (2,5,8,10).

Compte tenu de l'agressivité et du mauvais pronostic de cette tumeur, le traitement chirurgical des TOT était plus agressif il y a une vingtaine d'années. Actuellement, les modalités de ce traitement calquées sur des critères histologiques bien précis sont mieux définis puisque les anatomopathologistes arrivent actuellement et dans la majorité des cas à faire la distinction entre oncocytome bénin et oncocytome malin (4).

De l'avis de nombreux auteurs, les AOT limités à un seul lobe thyroïdien peuvent ainsi être opérés par une loboisthmectomie. Le risque que les lésions bénignes évoluent sur le mode malin (par erreur du diagnostic initial) est très faible et évalué à 0,9% par Grant dans une étude colligeant 642 tumeurs oncocytaires (1). Toutefois, il en résulte que les patients opérés d'un AOT doivent être



surveillés de façon prolongée avec un contrôle annuel (examen clinique, échographie cervicale et radiographie du thorax). En ce qui concerne notre étude, aucun des cas étiquetés comme oncocytome bénin et traité comme tel n'a présenté un tableau évolutif évocateur de tumeur maligne.

Les COT relèvent d'une thyroïdectomie totale qui sera effectuée soit d'emblée lorsque le diagnostic de malignité est affirmé à la cytoponction et à l'examen extemporané, soit dans un deuxième temps si le diagnostic de COT est révélé à l'examen histologique définitif. L'excision des ganglions récurrentiels et jugulo-carotidiens est indiquée en cas d'adénopathies métastatiques (11,12,13).

Le traitement par l'iode radioactif améliore le pronostic des COT s'il est administré de façon systématique et non pas uniquement en cas de présence de résidu tumoral (1,6,10,12,13). En effet, ce type de tumeurs n'est pas très sensible à l'iode radioactif. Les traitements complémentaires (radio et chimiothérapie) sont inefficaces en cas de métastases à distance (2,6). La radiothérapie externe reste indiquée en cas d'envahissement ganglionnaire massif, de cancer multifocal ou comportant un prologement médiastinal (1).

La survie à 5 ans pour les COT s'établit dans la majorité des séries entre 50 et 60 % selon Rosai (1). Selon cet auteur, les formes à configuration papillaire auraient un meilleur pronostic. Il désigne cette variété rare de cancers oncocytaires par le terme « cancer papillaire oncocyttaire de la thyroïde » représentant 1,1 à 11,3 % des cancers papillaires de la thyroïde (1,10,12,14,15,16).

Les formes familiales de tumeurs de la thyroïde dont la génétique est la mieux connue sont les cancers médul-

laires de la thyroïde. En ce qui concerne les cancers non médullaires, quelques rares familles avec plus de 2 cas ont été décrites et notamment pour les cancers de type oncocyttaire. Riccabona a rapporté l'exemple d'une famille comprenant 4 cas de COT dans la même génération. Janser a rapporté 3 cas de COT dont l'un est apparenté au premier degré aux deux autres (1). Le mode de transmission serait autosomique dominant.

## CONCLUSION

Si les tumeurs oncocytaires de la thyroïde ont soulevé de nombreux problèmes ces dernières années, tant en ce qui concerne leur diagnostic (différenciation entre formes bénignes et malignes) que l'attitude thérapeutique, les anatomopathologistes ont pu décrire des critères morphologiques plus précis permettant de mieux définir ces tumeurs rares de la thyroïde. Les COT tendent à être reconnus comme entité anatomoclinique particulière. Ce sont des cancers plus agressifs sur le plan évolutif et caractérisés par un pronostic plus péjoratif que celui des cancers vésiculaires (auxquels ils ont été assimilés dans la classification de l'OMS). La survie à 5 ans selon les séries de littérature varie de 50 à 60 %. On signale la place de plus en plus importante que prend la ponction cytologique des nodules thyroïdiens pour permettre le diagnostic de ces tumeurs oncocytaires.

## REFERENCES

- 1/ Janser JC, Solis C, Rodier JF, Ghnassia JP. Oncocytic cancers of the thyroid. Hürthle cell cancers. *Chirurgie*. 1996;121(1):28-36.
- 2/ Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J. Follicular Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Cancer*. 1991;68(9):1944-53.
- 3/ Tzu Chieh Chao, Jen-Der Lin, Miin-Fu Chen. Surgical treatment of hurthle cell tumors of the thyroid. *World J. Surg.* 2005; 29, 164-168.
- 4/ Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordonez NG, Sherman SI. Prognostic factors in patients with Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer*. 2003;97(5):1186-94.
- 5/ Pisanu A, Sias L, Ucheddu A. Factors predicting malignancy of Hurthle cell tumors of the thyroid: influence on surgical treatment. *World J Surg.* 2004;28(8):761-5.
- 6/ Sanders LE, Silverman M. Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. *Surgery*. 1998;124(6):967-74.
- 7/ Belchetz G, Cheung CC, Freeman J, Rosen IB, Witterick IJ, Asa SL. Hürthle cell tumors: using molecular techniques to define a novel classification system. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(3):237-40.
- 8/ McHenry CR, Thomas SR, Slusarczyk SJ, Khayami A. Follicular or Hurthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy? *Surgery*. 1999;126(4):798- 802
- 9/ Bremer AA, Feldman BJ, Iezza G, Clark OH, Rosenthal SM. Report of a hürthle cell neoplasm in a peripubertal girl. *Thyroid*. 2007;17(2):175-8.
- 10/ Sahtout S, Jendoubi N., Maatoug S, et al. Les carcinomes oncocytaires de la thyroïde :A propos de 6 cas. *J Tun ORL*. 2002;
- 11/ Ghossein RA, Hiltzik DH, Carlson DL, Patel S, Shaha A, Shah JP, Tuttle RM, Singh B. Prognostic factors of recurrence in encapsulated Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer*. 2006;106(8):1669-76.
- 12/ Phitayakorn R, McHenry CR. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(3):603-23 .
- 13/ Paunovic I, Krgovic K, Tatic S, Diklic A, Zivaljevic V, Kalezić N, Havelka M. Surgery for thyroid Hurthle cell tumours:a single institution experience. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(4):458-61. Epub 2006 Feb 23.
- 14/ Carcangiu ML. Hurthle cell carcinoma: clinic-pathological and biological aspects. *Tumori*. 2003;89(5):529-32.
- 15/ Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS. Hürthle cell (oxyphilic) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg*. 1992;16(4):669-74.
- 16/ Berho M, Suster S. The oncocytic variant of papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol*. 1997;28(1):47-53.