

Lymphome primitif de la thyroïde : à propos de 5 cas

Primary lymphoma of the thyroid gland

D. Dequanter¹, P. Lothaire¹, N. de Saint-Aubain Somerhausen² et G. Andry³

Départements ¹de Chirurgie, C.H.U. de Charleroi, Site Vésale, ²d'Anatomopathologie, ³de Chirurgie, Institut Jules Bordet

RESUME

Le lymphome primitif de la thyroïde est une entité rare. La symptomatologie clinique est souvent représentée par un goitre de volume important, d'évolution rapide avec des signes de compression posant un problème de diagnostic différentiel avec le cancer anaplasique.

Une approche multidisciplinaire comprenant la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie permet de contrôler la maladie voire de l'éradiquer ; nous analysons rétrospectivement le traitement et l'évolution clinique de cinq patients présentant un lymphome primitif de la thyroïde.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 177-9

ABSTRACT

Malignant primary lymphoma of the thyroid gland is a rare disease. The principal clinical sign is a rapidly growing goiter, leading to signs of compression, raising the question of differential diagnosis with anaplastic cancer.

Multimodality therapy with surgery, radiotherapy, and chemotherapy appears to be of value.

We retrospectively reviewed the management and outcomes of five consecutive patients with thyroid lymphoma.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 177-9

Key words : thyroid gland, primary lymphoma of the thyroid gland, surgery

INTRODUCTION

Le lymphome malin de la thyroïde est une forme rare des néoplasies thyroïdiennes. Il survient essentiellement sur fond de thyroïdite chronique de type Hashimoto. Le diagnostic est porté par une biopsie à l'aiguille fine ou une biopsie chirurgicale avec une étude immuno-histochimique. La principale difficulté du diagnostic histologique se pose avec la thyroïdite chronique lymphocytaire et le carcinome anaplasique. Le pronostic dépend essentiellement du stade anatomo-clinique et de l'envahissement locorégional. Les 5 cas ici présentés illustrent les difficultés diagnostiques et thérapeutiques du lymphome primitif de la thyroïde diagnostiqué à un stade très évolué.

MATERIEL ET METHODES

Les dossiers cliniques de 5 patients dont le diagnostic histologique est compatible avec un lymphome thyroïdien ont été revus. Les paramètres suivants ont été répertoriés : l'âge, le sexe, les antécédents thyroïdiens, la symptomatologie, le bilan

hormonal thyroïdien, le traitement et la survie. Le bilan initial par imagerie en résonance magnétique du défilé cervico-médiastinal a été réalisé chez les 5 patients pour évaluer l'importance de l'infiltration des organes voisins y compris les vaisseaux du médiastin.

RESULTATS

Les lymphomes malins primitifs de la thyroïde affectaient 5 femmes, dont l'âge médian était de 73 ans (extrêmes : 18-81 ans). La symptomatologie clinique a été représentée par un goitre dominant d'évolution rapide avec des signes de compression posant le diagnostic différentiel avec le cancer anaplasique.

Les dosages hormonaux n'ont montré qu'un seul cas d'hypothyroïdie périphérique. La recherche d'anticorps anti-thyroglobuline et anti-peroxydase était positive dans un cas. Une thyroïdectomie totale a été réalisée dans 4 cas, associée à un curage récurrentiel et médiastinal dans 3 cas. Une lobectomie thyroïdienne a été réalisée dans 1 cas avec un curage ganglionnaire

cervical récurrentiel et médiastinal. Toutes les patientes ont présenté un lymphome de phénotype B de type MALT (de haut grade dans 3 cas et de bas grade dans 2 cas).

Quatre patients ont reçu une polychimiothérapie à base d'adriamycine combinée à un radiothérapie administrée sur base séquentielle dans 3 cas. Une patiente a été traitée par radiothérapie seule. Trois patientes sont décédées à 12, 14 et 24 mois respectivement. Deux patientes sont sans signe de récurrence après 98 et 108 mois.

DISCUSSION

Les lymphomes primitifs de la thyroïde (LMPT), quoique rares représentent 0,3 à 8,9 % de toutes les tumeurs malignes de la thyroïde et 2 à 2,5 % de tous les lymphomes extra-ganglionnaires. Ils surviennent surtout chez la femme après 60 ans¹. Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques du LMPT. L'interrogatoire recherche une notion d'irradiation cervicale, une thyroïdite lymphocytaire ou un goitre ancien ayant augmenté rapidement de volume. La masse tumorale et surtout l'augmentation rapide du volume de celle-ci sont à l'origine de phénomènes de compression. Dans notre série, la symptomatologie clinique a été représentée par un goitre volumineux d'évolution rapide avec des signes de compression posant un problème de diagnostic différentiel avec le cancer anaplasique.

La dyspnée est le signe le moins souvent observé mais le plus grave. La détresse respiratoire peut conduire à la trachéotomie. Le caractère douloureux du goitre est très suspect de lymphome malin. Le LMPT a une évolution locorégionale, avec extension aux tissus adjacents et aux ganglions cervicaux².

L'étiopathogénie des LMPT est très mal élucidée³⁻⁵. Certains auteurs affirment l'existence d'un *continuum* entre thyroïdite lymphocytaire et lymphome de bas grade, d'une part, et lymphome de haut grade d'autre part. Actuellement, il est largement admis que la majorité des LMPT surviennent sur un fond de thyroïdite d'Hashimoto, ce qui peut être confirmé par l'étude histologique du tissu thyroïdien et aussi grâce à l'histoire clinique et si les anticorps anti-thyroïdiens sont observés. Dans une série de 79 patients ayant un lymphome primitif de la thyroïde, des lésions de thyroïdite chronique étaient présentes à l'examen histopathologique de la glande dans 83 % des cas. Des concentrations élevées d'anticorps anti-microsomes et/ou anti-thyroglobulines ont été rapportées dans 65 à 85 % des cas^{6,7}. Dans notre série de 5 cas, seule une patiente présentait un taux élevé d'anticorps anti-thyroïdiens associé d'ailleurs à une analyse anatomopathologique compatible avec une thyroïdite.

La fréquence maximale de survenue se situe entre 60 et 70 ans et la moyenne globale de principales séries est de 62,25 ans⁸ ; l'âge médian de nos patients

était de 73 ans.

La prédominance féminine est appréciée de façon variable selon les auteurs : négligeable ou importante avec un *sex ratio* femme/homme égal à 5/1. Dans notre série, le lymphome primitif de la thyroïde affectait 5 femmes. Selon Hamburger⁷ toutefois, cette prédominance féminine n'est marquée que pour les tranches d'âge élevées, supérieures à 60 ans.

Le lymphome primitif de la thyroïde peut rester limité à l'organe thyroïdien (stade IE) ; son évolution est locorégionale avec extension au niveau des ganglions cervicaux et des tissus périthyroïdiens. Lorsqu'il y a dissémination du lymphome vers le médiastin, le stade IIE est atteint⁹.

Afin de définir le diagnostic, la ponction à l'aiguille fine doit être proposée. D'après Rigaud *et al.*, la sensibilité de cet examen est de 61 %¹⁰. Dans sa série, Hamburger a été établi le diagnostic dans 24 des 30 cas soumis par ponction à l'aiguille fine. Cependant, dans 19 cas, une biopsie chirurgicale et/ou une chirurgie d'exérèse pour confirmer le diagnostic ont été tout de même réalisées.

D'après une revue de littérature, Wirtzfeld¹¹ suggère que la cytoponction à l'aiguille fine avec cytométrie de flux et biologie moléculaire permet un diagnostic adéquat. Une biopsie chirurgicale ne doit être envisagée qu'en cas d'absence de diagnostic.

Le traitement des lymphomes primitifs de la thyroïde est actuellement controversé et en évolution¹². Il peut faire appel à une radiothérapie cervico-médiastinale ou à une polychimiothérapie de façon isolée ou concomitante à une radiothérapie. Le rôle de la chirurgie a longtemps été débattu mais semble se réduire. La chirurgie garde une indication, notamment, pour le diagnostic non obtenu par ponction à l'aiguille fine. Cependant, Compagno², dans une série publiée reprenant 250 cas traités, réitère la nécessité d'un prélèvement chirurgical pour un diagnostic précis.

La chirurgie est également indiquée en présence de compression trachéale, mais l'exérèse chirurgicale n'a pas démontré qu'elle améliorerait le pronostic¹³. Friedberg *et al.*¹⁴ estiment aussi que le geste chirurgical permet de distinguer les lymphomes primitifs de la thyroïde localisés à la glande de ceux ayant une extension extracapsulaire et ainsi de mieux adapter le traitement complémentaire.

D'autres attitudes thérapeutiques actualisées ont été recommandées. Le taux de survie à 5 ans de patients présentant un lymphome primitif de stades I et II, traités par radiothérapie exclusive, était de 90 %¹³. La chimiothérapie seule a aussi fait preuve d'efficacité en cas de lymphome primitif de la thyroïde de stades I et II. Leedman *et al.*⁵ ont rapporté 3 cas de rémission complète 26 à 36 mois après traitement.

Néanmoins, la polychimiothérapie complétée ou non de radiothérapie constitue le traitement prépondérant. Dans cette même série, le taux de survie à 8 ans était de 100 % après un traitement de polychimiothérapie et radiothérapie alors qu'il était de 75 % chez les patients qui n'avaient reçu qu'une chimiothérapie. Dans une série publiée par Paccalin de 8 cas traités après chirurgie et traitement combiné, sept patients traités demeurent en vie sans récurrence après un suivi de respectivement 98 et 108 mois¹³.

Le taux de survie globale des lymphomes primitifs est variable et dépend des modalités et des séquences de traitements qui évoluent dans leur efficacité mais est aussi fonction des différents facteurs de pronostic.

L'extension locale en dehors de la capsule thyroïdienne est un facteur péjoratif⁸. Par contre, le type histologique ainsi que le grade n'influencent pas de façon statistique le taux de survie à 5 ans.

Le sexe et l'âge ne sont pas considérés comme des facteurs de mauvais pronostic. Par contre, dans sa série, Compagno démontre la valeur pronostique péjorative de l'infiltration des vaisseaux et de la nécrose à l'analyse histologique.

Finalement, comme démontré par Matsuzuka, un diagnostic précoce afin d'initier un traitement précoce semble être un facteur déterminant.

De plus, il serait opportun de réaliser des études randomisées ou des études comparatives rétrospectives afin de pouvoir déterminer une thérapeutique mieux évaluée que celle définie sur des études avec un nombre plus restreint de patients.

CONCLUSION

Le traitement optimal du lymphome primitif de la thyroïde est non défini et est en évolution. Son pronostic est fonction d'une combinaison de facteurs de pronostic essentiellement histopathologiques. Le rôle de la chirurgie se limite à son utilité en cas de compression trachéale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Soufyane NI, Chadli A, El Ghomari : Lymphome primitif de la thyroïde. *Ann Endocrinol* 2002 ; 63 : 231-4
2. Compagno J, Oertel JE : Malignant lymphoma and other proliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases. *Am J Clin Pathol* 1980 ; 74 : 1-11

3. Fences E, Sambaed C : Primary lymphomas of the thyroid gland. A review with emphasis in diagnostic features. *Arch Anath Cytol Path* 1998 ; 46 : 94-9
4. Holm LE, Blom Gren H, Lowhagen T : Cancer risk in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Eng J Med* 1985 ; 321 : 601-2
5. Leedman PJ, Sheridan WP, Downey WF, Fox RM, Martin IR : Combination chemotherapy as single modality therapy for stage IE and IIE thyroid lymphoma. *Med J Aust* 1990 ; 152 : 40-3
6. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C : Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 105-11
7. Hamburger JI, Miller M, Kini SR : Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1983 ; 99 : 685-93
8. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S : Clinical aspects of primary lymphoma : diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993 ; 3 : 93-9
9. Belal AA, Allam A, Kandil A *et al.* : Primary thyroid lymphoma : a retrospective analysis of prognostic factors and treatment outcome for localized intermediate and high grade lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2001 ; 24 : 299-305
10. Rigaud C, Bogomoletz WV, Delisle MJ : Lymphomes malins (primitifs et secondaires) de la thyroïde. *Bull Cancer* 1985 ; 72 : 210-9
11. Wirtzfeld DA, Winston JS, Hicks WL, Loree TR : Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. *Ann Surg Oncol* 2001 ; 8 : 338-41
12. Van den Bruel A, Drijkoningen M, Oyen R, Vanflteren E, Bouillon R : Diagnostic fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry analysis of a primary lymphoma presenting as an anatomic emergency. *Thyroid* 2002 ; 12 : 169-73
13. Paccalin M, Gouet D, Ribouleau V : Lymphome primitif de la thyroïde : à propos de huit cas. *Rev Med Interne* 2001 ; 22 : 934-8
14. Friedberg MH, Coburn J, Monchik M : Role of surgery in non hodgkin's lymphoma of the thyroid. *Surgery* 1994 ; 116 : 1061-7
15. Laing RW, Hoskin P, Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, Benneth MH : The significance of MALT histology in thyroid lymphoma : a review of patients from the BLNI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol* 1994 ; 6 : 300-4

Correspondance et tirés à part :

D. DEQUANTER
C.H.U. de Charleroi, Site Vésale
Département de Chirurgie
Rue de Gozée 706
6110 Montigny le Tilleul
E-mail : didier.dequantier@chu-charleroi.be

Travail reçu le 22 juin 2007 ; accepté dans sa version définitive le 10 décembre 2007.