

Tumeurs oncocytaires de la thyroïde: particularités clinico-histologiques et leur impact thérapeutique

Oncocytic thyroid tumours: clinico-histological features and their therapeutic impact

D. Chiboub; N. Romdhane; E. Rejeb; E. Jameleddine; I. Béji; I. Zoghlami; S. Nefzaoui; I. Hariga; CH. Mbarek.
Service ORL et chirurgie cervico-faciale de l'hôpital Habib Thameur. Tunis. Tunisie

Reçu: 30 Avril 2022 ;09 juin Accepté: 2022

RÉSUMÉ

But: Déterminer les particularités clinico-histologiques des tumeurs oncocytaires de la thyroïde (TOT) et rechercher les facteurs prédictifs de malignité afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

Méthodes: Etude descriptive, rétrospective portant sur 48 cas de TOT opérés au service d'ORL de l'hôpital Habib Thameur de Tunis durant une période de 8 ans [2013-2020].

Résultats: L'âge moyen était de 48,8 ans avec un sex-ratio (H/F) de 0,19. Un nodule thyroïdien était retrouvé à l'examen dans 78% des cas. Les nodules étaient classés à l'échographie en Eu-TIRADS II (5%), Eu-TIRADS III (35%), Eu-TIRADS IV (28%) et Eu-TIRADS V (32%). Le geste chirurgical a consisté en: une lobo-isthmectomie (71%), une thyroïdectomie totale (29%) associée à un curage ganglionnaire médiastino-récurrentiel (30%). L'histologie définitive avait conclu à: un adénome oncocyttaire (88 %) dont trois étaient associés à des microcarcinomes papillaires, un carcinome oncocyttaire (pT3N0Mx) dans 4 cas (8%), et une tumeur vésiculaire oncocyttaire de potentiel de malignité incertain (2%). Une irathérapie post-opératoire était indiquée dans six cas. L'évolution était favorable dans tous les cas avec un recul moyen de 33 mois. En analyse uni variée et multivariée, seulement la taille tumorale supérieure à 4 cm était significativement corrélée à la malignité.

Conclusion: Notre étude a confirmé les difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans la prise en charge des tumeurs oncocytaires. De ce fait, la détermination des facteurs prédictifs de malignité trouve son intérêt pour adapter le traitement.

Mots clés: Tumeurs à cellules de Hürthle; Cytologie; Carcinome oncocyttaire; Tumeur de la thyroïde; Chirurgie.

ABSTRACT

Purpose: this study aimed to describe the clinical and histopathological features of thyroid oncocytic tumors (TOT) and to evaluate the predictive factors of malignancy in order to improve the therapeutic management.

Methods: it was a descriptive, retrospective study about 48 patients with TOT operated in the ENT department of Habib Thameur Hospital in Tunis during an 8-year period [2013-2020].

Results: The mean age of patients was 48.8 years and the sex ratio was 0.19. A thyroid nodule was found on clinical examination in 78% of cases. Thyroid nodules were classified on ultrasound: Eu-TIRADS II (5%), Eu-TIRADS III (35%), Eu-TIRADS IV (28%) and Eu-TIRADS V (32%). We performed a lobo-isthmectomy (71%), a total thyroidectomy (29%) associated to a central lymph node dissection (30%). Final histopathological findings concluded to: oncocytic adenoma (88%), which were associated to a papillary microcarcinoma in three cases, oncocytic carcinoma (pT3N0Mx) in four cases (8%), and a case of oncocytic neoplasm with uncertain malignant potential (2%). Post-operative radioactive iodine was performed in six cases. The mean follow up was 33 months with a good clinical course. In univariate and multivariate analysis, only tumour size greater than 4 cm was significantly correlated with malignancy.

Conclusion: Our study highlighted diagnostic difficulties and therapeutic particularities of thyroid oncocytic tumors. Therefore, the determination of predictive factors of malignancy is important to improve the management of these tumors.

Keywords: Hürthle cell tumors; Cytology; Oncocytic carcinoma; Thyroid tumor; Surgery



INTRODUCTION:

Les tumeurs oncocytaires de la thyroïde (TOT), anciennement appelées les tumeurs de Hürthle, sont rares. Elles ne représentent que 3 à 10 % des tumeurs épithéliales de la thyroïde [1]. Elles sont définies par une prolifération de cellules oncocytaires qui représentent plus de 70% de la tumeur. Ces cellules se caractérisent par leur grand cytoplasme granuleux et éosinophile, dû à une accumulation excessive de mitochondries [2].

Selon la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2017, les tumeurs oncocytaires de la thyroïde constituent une entité à part entière, regroupant les adénomes et les carcinomes. Le Carcinome oncocytaire (CO) possède un profil biologique distinct, il est moins avide à l'iode 131 et présente plus de risque de métastase ganglionnaire et un risque de mortalité plus élevé [3].

L'objectif de notre étude était de décrire les particularités clinico-histologiques des (TOT) et rechercher les facteurs prédictifs de malignité afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

MÉTHODES:

Etude rétrospective descriptive transversale à propos de 48 cas de TOT opérés et suivis sur une période de 8 ans [Janvier 2013 – Décembre 2020]. Un bilan initial a été réalisé chez tous les patients comportant outre l'examen clinique, un dosage des hormones thyroïdiennes (FT4–TSH) et une échographie cervicale. Tous les nodules thyroïdiens ont été reclassés selon la classification EU-TIRADS 2017. Une cytoponction thyroïdienne a été réalisée dans 6 cas. La classification Bethesda était adoptée pour classer les résultats de la cytoponction thyroïdienne. Le diagnostic était dans tous les cas anatomopathologique, porté sur une pièce de thyroïdectomie totale ou de lobo-isthmectomie. Les tumeurs ont été classées selon la classification OMS 2017 en tumeur oncocytaire bénigne (adénome oncocytaire), tumeur oncocytaire de pronostic malin incertain et le carcinome oncocytaire (CO). Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel statistique pour les sciences sociales (SPSS). Nous avons procédé à une étude statistique, visant à rechercher les facteurs prédictifs de malignité; l'âge supérieur à 55 ans; le sexe masculin; la taille du nodule; la présence de nodules multiples, l'hypoéchogénéité du nodule, la présence de micro calcifications et l'association à une thyroïdite lymphocytaire. L'analyse uni variée a été effectuée avec le test de Chi 2 de Pearson ou le test exact de Fisher, un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif. Nous avons fait une analyse multivariée grâce à un modèle de régression logistique pas à pas descendant en incluant les variables ayant un $p < 0.2$ en analyse univariée.

RÉSULTATS:

Nous avons colligé 48 cas de tumeurs oncocytaires, représentant 3,1 % des tumeurs thyroïdiennes opérées au cours de la même période. Cette série comportait 40 femmes (83%) et de 8 hommes (17 %) avec un sex ratio de 0,19. Les patients étaient âgés de 20 à 82 ans au moment du diagnostic avec une moyenne d'âge de 48,8 ans. Les tranches d'âges les plus touchées étaient la 4ème décennie (29%) suivie de la 6ème décennie (23%).

Un seul patient avait des antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne bénigne. Une hypothyroïdie sous traitement a été notée chez un patient. Aucun antécédent d'irradiation cervicale ou de pathologie tumorale n'a été rapporté. Le motif de consultation le plus fréquent était une tuméfaction basi-cervicale antérieure (TBCA), retrouvée dans 38 cas (79 %). Une découverte fortuite du nodule thyroïdien (NT) a été notée dans 12 cas: lors d'un examen physique effectué pour un autre motif de consultation dans 8 cas et lors d'une exploration radiologique dans 4 cas: à l'échographie cervicale dans 2 cas et à la tomодensitométrie (TDM) dans 2 cas. Des signes de compression à type de dysphagie et dysphonie intermittente ont été rapportés dans 7 cas. Ses signes n'étaient pas en rapport avec les cas de tumeurs malignes. A l'examen clinique on a retrouvé: un nodule thyroïdien unique dans 44 cas (92 %) avec une taille moyenne de 3,3 cm et des extrêmes de 1 et 6 cm, un goitre multinodulaire (GMN) avec des nodules bilatéraux dans deux cas et une thyroïde anodulaire dans deux cas. Le siège du nodule le plus volumineux était lobaire droit dans 26 cas, lobaire gauche dans 20 cas et isthmique dans un cas. La consistance nodulaire était ferme dans tous les cas. Les chaînes ganglionnaires étaient libres chez tous nos patients. L'examen nasofibrosopique des cordes vocales ainsi que le reste de l'examen ORL et général étaient sans anomalies dans tous les cas. Tous les patients étaient en euthyroïdie clinique et biologique y compris le patient recevant la L-thyroxine. L'échographie cervicale a montré un nodule thyroïdien unique dans 33 cas et multiple dans 15 cas dont 5 étaient des nodules bilatéraux. La taille moyenne du nodule était de 35 mm [11-60mm]. Dans les cas de nodules multiples uni ou bilatéraux, le nodule oncocytaire confirmé à l'examen anatomopathologique était le plus volumineux dans tous les cas. Les nodules thyroïdiens oncocytaires étaient classés selon la classification Eu-TIRADS 2017 en: Eu-TIRADS 2 dans 3 cas (7 %), Eu-TIRADS 3 dans 17 cas (35%), Eu-TIRADS 4 dans 14 cas (29 %) et Eu-TIRADS 5 dans 14 cas (29%). Les caractéristiques échographiques des nodules thyroïdiens oncocytaires ont été résumées dans le tableau I.



Tableau I: Caractéristiques échographiques des nodules thyroïdiens oncocytaires.

CARACTERISTIQUES ECHOGRAPHIQUES		Nombre
ECHOGENECITE	Anéchogène	3
	Hyperéchogène	8
	Isoéchogène	12
	Hypoéchogène	21
	Non précisé	4
HETEROGENEITE	Hétérogène	28
	Homogène	5
	kystique	3
	Non précisé	12
CALCIFICATIONS	Microcalcifications	8
	Macrocalcifications	6
	Calcifications périphériques	4
	Absence de calcifications	28
	Non précisé	2
LIMITES FLOUES	Non	40
	Oui	2
	Non précisé	6
CLOISONS	Non	38
	Oui	2
	Non précisé	8
VASCULARISATION	Centrale	5
	Périphérique	7
	Mixte	25
	Non	2
	Non précisé	9

L'échographie n'avait pas individualisé d'adénopathies cervicales dans tous les cas. Une TDM cervico-thoracique était réalisée chez quatre patients pour: suspicion de goitre plongeant dans un cas, exploration d'une pathologie pulmonaire dans deux cas (révélant la présence d'un goitre thyroïdien dans les deux cas dont un était plongeant) et pour exploration d'une tuméfaction latéro-cervicale (lipome) dans un cas. Une cytoponction thyroïdienne à l'aiguille fine sous contrôle échographique a été faite dans sept cas. Elle était réalisée devant: un nodule de 20mm classé Eu-TIRADS 3 dans un cas, deux nodules mesurant respectivement 15mm et 19 mm classés Eu-TIRADS 4 dans deux cas et des nodules de taille > 10mm classés Eu-TIRADS 5 dans 4 cas. La cytologie a conclu à: un néoplasme oncocytaire (BETHESDA 4) dans 3 cas, un néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires (BETHESDA 4) dans un cas, un néoplasme oncocytaire suspect de malignité dans 2 cas (BETHESDA 5) (devant la présence d'un agencement pseudopapillaire et d'anomalies nucléaires (noyaux chevauchants de taille variable)) et présence d'atypies de signification indéterminée (BETHESDA 3) dans un cas. Pour les deux cas classés BETHESDA 5, l'examen histologique définitif a conclu à un adénome oncocytaire (AO) associé à 2 foyers de microcarcinome papillaire (MCP) dans un cas. Pour les nodules classés BETHESDA

4, l'histologie a conclu à un adénome oncocytaire (AO) dans 4 cas. Pour le nodule classé BETHESDA 3, l'histologie a conclu à un CO (Tableau II).

Tableau II: Indications et résultats de la cytoponction thyroïdienne.

Indication de la cytoponction	Résultat de la cytoponction	BETHESDA	Résultat anatomopathologique définitif
NT 20mm Eu-TIRADS 3	Tumeur oncocytaire	BETHESDA 4	Adénome oncocytaire
NT 15mm Eu-TIRADS 4	Tumeur oncocytaire	BETHESDA 4	Adénome oncocytaire
NT 19mm Eu-TIRADS 4	Atypies de signification indéterminée	BETHESDA 3	Carcinome oncocytaire
NT > 10mm Eu-TIRADS 5:			
12mm	Néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires	BETHESDA 4	Adénome vésiculaire oncocytaire
14mm	Tumeur oncocytaire	BETHESDA 4	Adénome microvésiculaire oncocytaire
11mm	NT suspect: oncocytaire + noyaux chevauchants + agencement papillaire	BETHESDA 5	Adénome oncocytaire
18mm	Oncocytaire + agencement papillaire	BETHESDA 5	Adénome oncocytaire + 2 foyers de MCP

La sensibilité de la cytoponction dans notre étude était de 86 % avec une valeur prédictive positive (VPP) à 100% quant à la détection des néoplasies oncocytaires avec une spécificité et valeur prédictive négative (VPN) nulles puisque la cytoponction n'avait pas permis la différenciation entre adénome et carcinome. (Tableau III).

Tableau III: Résultats de la cytologie versus examen anatomopathologique définitif.

	Néoplasie oncocytaire	Absence de néoplasie
Néoplasme oncocytaire	6	0
Signification indéterminé	1	0

Sensibilité de la cytologie= 86 %/ VPP =100%;

Le traitement chirurgical au 1er temps opératoire a été guidé par les données cliniques, échographiques, les constatations per-opératoires et la réponse de l'examen anatomopathologique extemporané (EE). Une lobectomie a été effectuée dans 42 cas (88%) pour un nodule unique ou un lobe multinodulaire. Douze de ces patients ont eu au même temps opératoire un curage médiastino-récurrentiel (CMR) homolatéral devant un résultat d'EE non concluant avec des signes échographiques et/ou per-opératoires suggestifs de



malignité. Sept patients ont eu une thyroïdectomie totale lors du premier temps opératoire. Elle était indiquée d'emblée dans 5 cas devant un GMN bilatéral. Une totalisation au même temps opératoire était indiquée dans deux cas devant: des constatations per-opératoires suggestives de malignité (infiltration des tissus adjacents) avec un EE en faveur d'une tumeur oncocytaire associée à une thyroïdite lymphocytaire dans un cas et un volumineux nodule isthmique débordant sur les deux lobes thyroïdiens avec risque d'atteinte récurrentielle dans un cas. Une totalisation thyroïdienne dans un deuxième temps opératoire associée à un CMR controlatéral a été réalisée dans cinq cas. Elle était dictée par l'examen histologique définitif devant une TOT maligne dans trois cas et des foyers de microcarcinome papillaire associée à un adénome oncocytaire dans deux cas. Le délai moyen de la reprise chirurgicale était de 5,5 mois [3-9 mois]. Au terme des deux temps opératoires, une thyroïdectomie totale a été réalisée dans 12 cas (25%), une lobo-isthmectomie dans 36 cas (75%). Un geste ganglionnaire associé au geste thyroïdien a été fait dans 16 cas (34%) dont 6 cas (13%) seulement de tumeur maligne confirmée à l'examen anatomopathologique définitif. Il avait consisté en un CMR. Il était unilatéral dans 6 cas (tumeurs bénignes avec EE différé) et bilatéral dans 10 cas (tumeurs malignes avec CMR (en 2 temps opératoires (6 cas) et un seul temps (1 cas)) et tumeurs bénignes (GMN avec EE différé (3 cas)). La prise en charge chirurgicale a été résumée dans la figure n°1.

L'EE avait conclu à la nature oncocytaire des nodules dans tous les cas. La réponse de l'examen extemporané était soit différée (attendre résultat anatomopathologique définitif (ARAP)) dans 36 cas soit bénin dans 12 cas. La sensibilité de l'EE dans la détection des tumeurs oncocytaires était de 100% tandis que sa sensibilité dans la détection de la malignité de ces tumeurs était nulle (absence de vrais positifs) et sa spécificité était de 100% (absence de faux positifs). La valeur prédictive négative était à 87,75%. Le taux de discordance entre l'examen extemporané et l'examen anatomopathologique définitif était de 8.3% (Tableau IV).

Tableau IV: Résultats de l'examen extemporané versus examen anatomopathologique définitif

EE	Tumeur maligne (CO; micro CPT)	Tumeur bénigne (AO)	TOPMI
EE malin	0	0	-
EE bénin	1	11	
EE différé	5	30	1

En adoptant la classification OMS 2017, l'examen anatomopathologique définitif a conclu à:

- Un AO dans 43 cas (90 %)
- Un CO (pT3N0Mx) dans 4 cas (8%) (Figure 2)

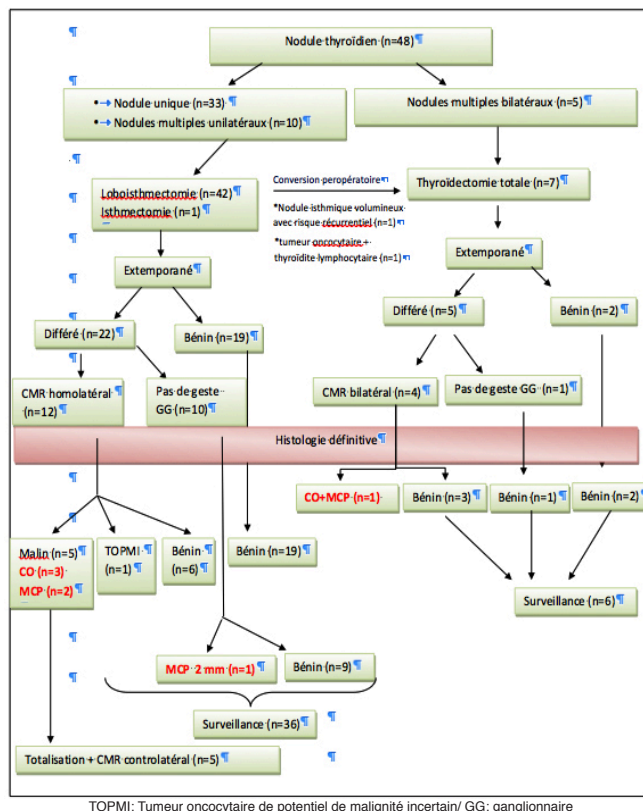


Figure 1: Algorithme de la prise en charge chirurgicale des TOT

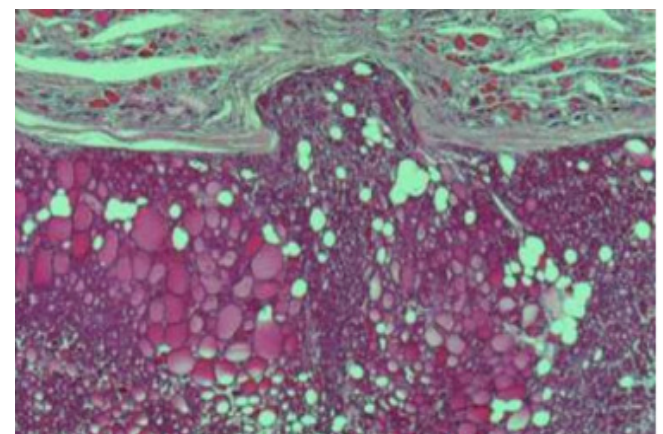


Figure 2: Carcinome oncocytaire: tumeur oncocytaire à capsule fibreuse épaisse avec effraction capsulaire

Une tumeur oncocytaire de potentiel de malignité incertain dans un cas (2%).

Le parenchyme adjacent contenait des lésions de thyroïdite lymphocytaire dans 7 cas (15%). Des foyers de microcarcinome papillaire ont été découverts à l'examen anatomopathologique définitif dans 4 cas (8 %). Ils étaient associés à des adénomes oncocytaires dans 3 cas et à un carcinome oncocytaire dans un cas. Les résultats histologiques des TOT malignes ont été détaillés dans le tableau V.



Tableau V: Résultats de l'examen anatomopathologique des tumeurs oncocytaires malignes

	1/ CO (pT3NOM0)	2/ CO (pT3NOM0)	3/ CO (pT3NOM0)	4/CO (pT3NOM0)
Taille	50 mm	70 mm	56 mm	65 mm
Architecture	vésiculaire	vésiculaire	vésiculaire	vésiculaire
Efraction capsulaire	oui	non	oui	non
Invasion vasculaire	minime (2 emboles)	massive (> 4 emboles)	minime (2 emboles)	non
Atypies nucléaires de type papillaire	non	non	non	non
Lésions associés	2 microcarcinomes papillaires	-	thyroïdite lymphocytaire	-
CMR	Homo	N-	N-	N-
	Contro	N-	N-	N-

Homo: homolatéral / contro: controlatéral

Toutes les pièces de totalisation ainsi que le curage ganglionnaire central (homolatéral et controlatéral) étaient indemnes de lésion maligne. Les suites opératoires étaient simples dans 83% des cas (40 patients). Huit de nos patients avaient des complications à type d'hypocalcémie transitoire dans quatre cas, de parésie transitoire des cordes vocales dans deux cas et d'hématome sous cutané nécessitant une évacuation dans deux cas.

Une surveillance clinique et radiologique sans complément thérapeutique après une lobisthmectomie initiale a été préconisée dans un cas de microcarcinome papillaire de 1 mm associé à un adénome oncocytaire.

Un complément d'irathérapie à l'Iode 131 a été indiquée pour six patients présentant: un carcinome oncocytaire (4 cas) et deux cas de microcarcinome papillaire associés à un AO dont un était un microcarcinome papillaire multifocal (2 foyers de 5 mm). Une hyperfixation cervicale médiane a été retrouvée chez tous les patients lors du 1er balayage isotopique. Une cartographie blanche était obtenue dans tous les cas; après une 1ère cure de 100 mCi dans trois cas et après une deuxième cure avec dose cumulée de 200mCi dans trois cas.

Un traitement hormonal à dose frénatrice a été également prescrit chez ces patients avec comme objectif une valeur de TSH inférieure à 0,1mU/ml.

Une hormonothérapie substitutive a été aussi indiquée pour les patients ayant eu une thyroïdectomie totale pour une tumeur bénigne.

L'évolution était favorable dans tous les cas avec un recul moyen de 33 mois [6 mois - 7 ans].

Deux patients présentaient un nodule sur lobe restant: il s'agissait d'un nodule de novo de 7 mm classé Eu-TIRADS III dans un cas et d'un nodule préexistant qui a augmenté de taille, classé Eu-TIRADS III avec une cytologie bénigne dans un cas. On a opté pour une surveillance clinique et radiologique dans ces deux cas.

Plusieurs paramètres cliniques, échographiques et histologiques ont été étudiés à la recherche de facteurs prédictifs de malignité. L'analyse statistique uni et multi variée avait permis de retrouver une corrélation statistiquement significative entre la taille tumorale supérieure à 4 cm et la malignité (p= 0.02) (Tableau VI).

Tableau VI: Corrélation entre les différents facteurs cliniques, échographiques et histologiques et la malignité.

Facteurs étudiés		AO (n=43)	CO (n=4)	p Uni-variée	p Multi-variée
Cliniques	âge>55 ans	20	2	0.66	0.37
	sexe masculin	8	0	0.56	0.3
	taille du nodule >4 cm	14	4	0.03	0.02
Echographiques	nodules multiples	18	1	0.53	0.25
	nodule hypoéchogène	16	4	0.26	0.47
	Microcalcifications	4	3	0.21	0.38
Histologiques	thyroïdite lymphocytaire	7	1	0.48	0.38

DISCUSSION:

Les TOT sont relativement rares. Elles ne représentent que 3 à 10 % des tumeurs épithéliales de la thyroïde [4]. Plusieurs études ont démontré qu'il existe une prédisposition génétique à développer des tumeurs thyroïdiennes oncocytaires et que la modification oncocytaire a été associée à des altérations liées à l'ADN mitochondrial mais aussi à des mutations germinales du gène Retinoid-Interferon-induced Mortality (GRIM)-19 [5]. La prédominance féminine est classique comme dans toutes les thyropathies avec un âge moyen d'environ 44,7 ans [6]. Le risque de malignité est plus élevé chez l'homme que chez la femme [7]. Ceci n'a pas été démontré dans notre étude: tous les cas de tumeurs malignes étaient objectivés chez des femmes. Le taux des carcinomes oncocytaires parmi les TOT varie de 4,8% à 68,7% [8]. Il était de 8 % dans notre série. Des études ont rapporté que les patients ayant des tumeurs oncocytaires peuvent avoir des antécédents d'exposition aux radiations au niveau de la tête et du cou [9, 10], cependant aucune corrélation avec l'exposition aux radiations n'a été démontrée [11]. Dans la majorité des cas, les TOT sont découvertes à l'occasion d'un nodule thyroïdien isolé et plus rarement dans le cadre d'un goitre multinodulaire ou en association avec des signes de compression à type de dysphagie ou de dyspnée [1]. Ceci est concordant avec nos résultats. Il est possible aussi que la tumeur soit révélée par des métastases ganglionnaires cervicales ou des métastases à distance pulmonaires ou osseuses [3,12]. Les TOT peuvent être associées à d'autres troubles thyroïdiens tels que le goitre multinodulaire et la thyroïdite de Hashimoto [9, 10]. Les TOT dans notre série étaient associées à un goitre multinodulaire dans 10 % des cas et à une thyroïdite lymphocytaire dans 17 % des cas, ce qui rejoint les résultats de la littérature (Pisanu et al: 17%, Doghri



et al: 15%) [1, 9, 13]. La présentation échographique des TOT est diverse allant de lésions principalement hypoéchogènes à celles hyperéchogènes et aucune caractéristique préopératoire ne permet de différencier entre le carcinome oncocytaire et l'adénome [14].

Une nette différence d'âge a été observée pour les patients atteints de carcinome oncocytaire, ces derniers ayant une médiane de près de 9 ans de plus que ceux ayant un adénome oncocytaire [11].

En microscopie, les cellules oncocytaires se caractérisent par un cytoplasme abondant, fortement éosinophile et granuleux, un noyau assez volumineux, ovoïde, à contours relativement réguliers, souvent nettement nucléolé [3, 15]. La cytoponction ne permet pas de distinguer entre un adénome et un carcinome ceci est due au fait qu'une étude de la capsule est nécessaire à la recherche d'effraction capsulaire ainsi que la recherche d'embolus vasculaires pour porter le diagnostic de carcinome. Néanmoins, si des noyaux de type papillaire sont observés, le diagnostic de carcinome papillaire variante oncocytaire peut être posé [15].

Plusieurs équipes ont pu démontrer la faisabilité de la recherche d'anomalies moléculaires sur le matériel de cytoponction permettant ainsi d'améliorer sa sensibilité [16]. Il a été établi que l'immunohistochimie n'a pas de place dans le diagnostic des tumeurs oncocytaires ainsi que dans la distinction entre tumeur maligne et bénigne [17].

Actuellement, le traitement chirurgical des TOT est moins agressif qu'auparavant [15, 18]. En effet, si l'indication d'une lobo-isthmectomie est posée et que le résultat cytologique et/ou extemporané est en faveur d'une tumeur oncocytaire indéterminée, on peut surseoir à une totalisation au cours du même acte chirurgical. Lorsque l'examen anatomopathologique définitif confirme le diagnostic d'AO, la totalisation n'est plus nécessaire [11].

La prise en charge des CO comporte une thyroïdectomie totale avec un curage médiastino-récurrentiel bilatéral qui seront effectués soit d'emblée lorsque le diagnostic de malignité est affirmé à la cytoponction et/ou à l'examen histologique extemporané, soit dans un deuxième temps si le diagnostic de CO est établi à l'examen histologique définitif. La chirurgie dans ce cas doit être la plus complète possible avec une résection ne laissant aucun résidu macroscopique [19]. Il est recommandé aussi d'après l'Association Américaine de la thyroïde (ATA) de réaliser une thyroïdectomie totale pour tous les cas de micro-carcinomes oncocytaires, même unifocaux et ne présentant pas d'envahissement local ou à distance [19]. L'EE est peu performant dans le diagnostic de malignité des TOT et le résultat est souvent différé [20]. Le fait d'augmenter le nombre des prélèvements pourrait parer à ce problème mais ceci se ferait au dépens de la rapidité de l'examen et pourrait entraver la qualité de l'examen définitif [21]. Dans l'étude de Doghri et al [1], la sensibilité de l'EE pour les tumeurs oncocytaires était évaluée à 42% et une spécificité à 100%. Dans notre étude, la sensibilité de

l'EE dans la détection des tumeurs oncocytaires était de 100% tandis que sa sensibilité dans la détection de la malignité de ces tumeurs était nulle et sa spécificité était de 100%. La valeur prédictive négative était à 87,75%.

Plusieurs études ont été effectuées pour rechercher les facteurs prédictifs de malignité des tumeurs oncocytaires, afin d'orienter le geste opératoire et éviter une reprise chirurgicale dans un second temps. Les facteurs prédictifs de malignité retrouvés dans la littérature étaient principalement le sexe masculin, la taille tumorale > 4 cm et l'âge avancé (carcinome oncocytaire: 51,8 ans vs adénome oncocytaire: 43,1 ans) [12, 22, 23]. Dans notre série, nous avons trouvé que seulement la taille supérieure à 4 cm était significativement corrélée à la malignité.

Le diagnostic histologique de CO requiert une recherche active des signes d'invasion vasculaire ou capsulaire comme pour les carcinomes vésiculaires de forme classique avec une distinction du stade: carcinome à invasion minimale et carcinome largement invasif qui présente une invasion vasculaire étendue et/ou un envahissement extra-thyroïdien [3,4]. Il existe deux autres types plus rares de CO. Il s'agit du carcinome peu différencié oncocytaire et du carcinome médullaire oncocytaire [24]. Le diagnostic de CPO est posé lorsque les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire sont présentes. Ces lésions peuvent être d'architecture papillaire ou vésiculaire. Souvent l'association de tumeur oncocytaire à une thyroïdite lymphocytaire chronique, rend le diagnostic histologique plus complexe en raison de la présence d'atypies cytologiques associées à cette thyroïdite [25]. Nous avons noté dans notre série l'association d'un carcinome oncocytaire à une thyroïdite lymphocytaire dans trois cas.

Les TOT ont une avidité faible à l'iode 131. Les TOT malignes sont hypofixantes à la scintigraphie, ce qui explique leur insensibilité à l'iode comparativement aux autres carcinomes différenciés de la thyroïde. Par ailleurs, les métastases peuvent ne pas être détectées ni traitées par l'irathérapie. Le PET scan a été suggéré comme la modalité d'imagerie la plus précise dans le diagnostic des CO ainsi que dans la détection des métastases. La captation intense du 18F-FDG des lésions est un indicateur de mauvais pronostic [26].

Les mutations mitochondriales ont été identifiées aussi bien dans des tumeurs oncocytaires bénignes que malignes, donc elles ne semblent pas avoir de signification pronostique [25].

Le CO est doté d'une agressivité supérieure comparativement au carcinome papillaire. D'après Lopez et al, les tumeurs malignes oncocytaires présentent des taux plus élevés de métastases ganglionnaires et d'envahissement extra-thyroïdien, une plus grande probabilité de récurrence locale et des taux de survie plus faibles [27].

Les CO sont connus pour leur capacité à se disséminer par voie hématogène. Les lésions métastatiques sont



principalement observées dans les poumons, les os et le cerveau [28]. Toutefois, d'autres sites métastatiques inhabituels ont été rapportés, tels que le cœur, les reins et le pancréas [29].

Plusieurs facteurs pronostiques cliniques et histopathologiques ont été identifiés. L'âge avancé et la taille tumorale importante prédiraient une survie réduite selon plusieurs études. La thérapie à l'iode radioactif peut conférer un avantage en termes de survie lorsqu'elle est utilisée comme une thérapie d'ablation adjuvante, mais pas lorsque la maladie résiduelle est présente. Par ailleurs, il n'a pas été démontré l'existence d'une augmentation du taux de survie lors d'une chirurgie extensive, d'une radiothérapie externe ou d'une chimiothérapie [26]. Dans notre série on n'a pas pu étudier les facteurs pronostiques des CO étant donné que le nombre des carcinomes était réduit (4 cas) d'une part et le stade était relativement précoce (stade I et II) d'autre part. On n'avait aucun cas d'envahissement extra thyroïdien ou de métastase ganglionnaire ou à distance et le seul cas de CO avec invasion massive avait bien répondu à l'iode 131.

Au terme du suivi, d'après les données de la littérature, le taux de maladie persistante ou récurrente de CO est de 25%. La probabilité de rechute ou de poursuite évolutive chez les patients non métastatiques au moment du diagnostic est de 16% à 5 ans [30,31]. En cas de caractère réfractaire à l'iode 131, des traitements locaux ou généraux peuvent être proposés. Dans le cas de progression lente de la maladie, la

radiothérapie est plus utilisée dans les métastases osseuses et les traitements radio-interventionnels (radiofréquence) sont préconisés pour les métastases pulmonaires et hépatiques. Les traitements généraux (chimiothérapie ou thérapies ciblés) sont réservés aux cas de progression rapide. La survie des patients métastatiques est extrêmement variable selon les auteurs, allant de 1 à 10 ans. [11, 30, 31].

CONCLUSION

Les tumeurs oncocytaires de la thyroïde représentent une entité anatomo-clinique particulière, caractérisée par un profil génétique particulier. La distinction entre les tumeurs malignes et bénignes constitue un challenge sur le plan histologique. Les carcinomes oncocytaires sont agressifs sur le plan évolutif; leur pronostic est plus péjoratif que celui des cancers vésiculaires auxquels ils ont été assimilés dans l'ancienne classification de l'OMS. La détermination des facteurs prédictifs de malignité semble être essentielle pour adapter la prise en charge thérapeutique et éviter la morbidité liée à la reprise chirurgicale.

Considérations éthiques:

Déclaration d'intérêts: Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Déclaration de financement: Les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement particulier pour ce travail.

REFERENCES:

1. Doghri R, Znaidi N, Blel A, Aloui R, Lahyeni R, Ben Salah M, et al. Les tumeurs oncocytaires de la thyroïde. *J. TUN ORL*. 2018; 96(5): 219-223.
2. Asa SL, Mete O. Oncocytic Change in Thyroid Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 3;12:678119.
3. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Fourth edition - WHO - 2017. WHO Classification of Tumours, Volume 10.
4. Zhang YW, Greenblatt DY, Replinger D, Bargren A, Adler JT, Sippel RS, et al. Older age and larger tumor size predict malignancy in hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):28426.
5. Mussazhanova Z, Shimamura M, Kurashige T, Ito M, Nakashima M, Nagayama Y. Causative role for defective expression of mitochondria-eating protein in accumulation of mitochondria in thyroid oncocytic cell tumors. *Cancer Sci*. 2020;111:2814-23.
6. Li Junsheng, Ji Zhenling, ZHANG Yanan, et al. Analysis of 15 cases of Hürthle cell tumors of the thyroid gland Chinese *Journal of Practical Surgery* 2008;28(4):283-284.
7. Raparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for « suspicious » category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: Patient's sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(5):78790.
8. Chiappetta G, Toti P, Cetta F, et al. The RET/PTC oncogene is frequently activated in oncocytic thyroid tumors (Hürthle cell adenomas and carcinomas), but not in oncocytic hyperplastic lesions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):364-369.
9. Pisanu A, Di Chiara B, Reccia I, et al. Oncocytic cell tumors of the thyroid: Factors predicting malignancy and influencing prognosis, treatment decisions, and outcomes. *World J Surg*. 2010;34(4):836-843.
10. Li Junsheng, Ji Zhenling, ZHANG Yanan, et al. Analysis of 15 cases of Hürthle cell tumors of the thyroid gland Chinese *Journal of Practical Surgery* 2008;28(4):283-284.
11. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, et al. Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol*. 2001;19:2616-2625
12. Mills SC, Haq M, Smellie WJB, Harmer C. Hürthle cell carcinoma of the thyroid: Retrospective review of 62 patients treated at the Royal Marsden Hospital between 1946 and 2003. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(3):2304.
13. Li P, Liu P, Zhang H. Ultrasonic diagnosis for thyroid Hürthle cell tumor. *Cancer Biomark Sect Dis Markers*. 2017;20:235-40.
14. Zhang Yunhua, Liu Limin, Xia Hansheng, et al. Ultrasound presentation of eosinophilic adenoma of the thyroid Chinese *Clinical Medicine* 2009;16(5):775-777.
15. Thodou E, Canberk S, Schmitt F. Challenges in Cytology Specimens With Hürthle Cells. *Front Endocrinol*. 2021;12:701877.
16. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2018;16:142940.
17. Kure S, Ohashi R. Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers*. 2020;13:E26.



18. Asa SL. The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol.* 2005;16(4):295-309.
19. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
20. Pisanu A, Sias L, Uccheddu A. Factors predicting malignancy of Hürthle cell tumors of the thyroid: influence on surgical treatment. *World J Surg.* 2004;28(8):761-5.
21. Campillo-Soto A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, Soria-Aledo V, Giménez-Bascuñana A, Miquel Perello J, et al. Utility of frozen section in the surgical treatment of thyroid nodules. *Cir Esp.* 2006;79(3):176-9.
22. Dahl LD, Myssiorek D, Heller KS. Hurthle cell neoplasm of the thyroid. *Laryngoscope* 2002;112: 2178.
23. Zehani A, Marrakchi J, Mansour KB, Chelly I, Chelly B, Azouz H, et al. Facteurs prédictifs de malignité des tumeurs oncocytaires de la thyroïde. *J Tunis ORL Chir Cervico-Faciale.* 2019;28:33
24. Parampalli Srinivas S, Das J, Monappa V. Oncocytic Variant of Medullary Thyroid Carcinoma - A Case Report. *Iran J Pathol.* 2019;14:83-7.
25. Mete O, Asa SL. Oncocytes, oxyphils, Hürthle, and Askanasy cells: morphological and molecular features of oncocytic thyroid nodules. *Endocr Pathol.* 2010;21(1):16-24
26. Yu R, Auerbach MS. FDG-Avid Hürthle Cell Thyroid Adenoma. *Clin Nucl Med.* 2019;44:752-3.
27. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, et al. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer.* 2003;97(5):1186-94
28. Yoon JH, Jeon MJ, Kim M, Hong AR, Kim HK, Shin DY, et al. Unusual metastases from differentiated thyroid cancers: a multicenter study in Korea. *PLoS ONE.* 2020;15(8):e0238207.
29. Blossey RD, Kleine-Döpke D, Ringe KI, Pöhnert D, Ringe B, Klempnauer J, et al. Recurrent Hurthle cell thyroid carcinoma does not preclude long-term survival: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports.* 2021;15:399.
30. Petric R, Gazic B, Besic N. Prognostic factors for disease-specific survival in 108 patients with Hürthle cell thyroid carcinoma: a single-institution experience. *BMC Cancer.* 2014;14:777.
31. Chindris A-M, Casler JD, Bernet VJ, et al. Clinical and molecular features of hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):556-2.