

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 106

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

par

Camille CUSSAC-PILLEGAND

née le 26 décembre 1979 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2009

LYMPHOME THYROIDIEN:
A PROPOS D'UN CAS,
REVUE DE LA LITTERATURE

Président: Monsieur le Professeur Michel KREMPF

Directeur de thèse: Madame le Docteur Delphine DRUI

Membres du jury: Madame le Professeur Bodéré

Monsieur le Professeur Mirallié

Madame le Docteur Druï

Monsieur le Docteur Blin

PLAN

FIGURES, ILLUSTRATION ET TABLEAUX.....	9
INTRODUCTION.....	10
I. Epidémiologie:	10
II. Physiopathologie:	10
III. Présentation clinique.....	12
IV. Stadification des lymphomes: classification d'Ann Arbor.....	13
V. Classification histo-pathologique:	14
V.1. Lymphomes B de la zone marginale extra-ganglionnaire de type MALT.....	15
V.2. Formes mixtes: lymphomes du MALT et lymphome B diffus à grandes cellules. ..	18
V.3. Lymphomes B diffus à grandes cellules	22
V.4. Lymphomes folliculaires	24
V.5. Lymphomes lymphocytiques à petits lymphocytes	27
V.6. Lymphomes de Burkitt	27
V.7. Maladie de Hodgkin.....	28
V.8. Lymphomes T.....	30
VI. Diagnostic	31
VI.1. Biopsie ou Cytoponction.....	31
VI.2. Biopsie.....	32
VI.3. Imagerie morphologique	32
Echographie, bilan diagnostique	33
Scanner, bilan d'extension local et à distance.....	33
VI.4. Imagerie fonctionnelle	36
Scintigraphie à l'iode.....	36
Scintigraphie au Gallium.....	36
TEP scan au 18-FDG	36
VI.5. Biologie	38
VII. Pronostic	38
VIII. Traitement.....	43
VIII.1. Chirurgie	43
VIII.2. Radiothérapie	43
VIII.3. Chimiothérapie.....	44
VIII.4. Cas particulier des lymphomes du MALT:	46
VIII.5. Thérapeutiques émergentes.....	47
CAS CLINIQUE	49
I. Diagnostic	49
II. Bilan d'extension	52
III. Traitement	55
DISCUSSION	58
I. Cytoponction: Comment améliorer le dépistage?	59
II. Biopsie chirurgicale: Bilan d'extension locale précis?.....	62
III. Bilan d'extension et diagnostic de rémission.....	62
IV. Revues des principales études récentes.	64
V. Thyroïdectomie: traitement local des stades IE strictement intrathyroïdiens?.....	66
VI. Adapter le traitement au type anatomo-pathologique du lymphome?.....	68
VII. Le traitement des stades IIE doit-il différer du traitement des stades III et IV?	69
VIII. Proposition d'un arbre thérapeutique.....	71
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	73

FIGURES, ILLUSTRATION ET TABLEAUX

Figure 1: Exemple de lésions de lymphome du MALT avec infiltration des follicules thyroïdiens et lésions lymphoépithéliales	12
Figure 2: Aspect d'un lymphome thyroïdien mixte à composante de lymphome du MALT (B) et de lymphome B diffus à grandes cellules (A)	14
Figure 3: Lymphome B diffus à grandes cellules A: monocytoïdes et B: plasmocytoïdes	17
Figure 4: Lymphome folliculaire	20
Figure 5: Aspect des cellules de Reed-Sternberg en cytologie	23
Figure 6: Lymphome T thyroïdien	24
Figure 7: Aspect au scanner d'un lymphome partiellement nécrosé et d'un lymphome refoulant la thyroïde saine.	29
Figure 8: Survie selon le type de lymphome	34
Figure 9: Courbe de survie globale et de survie sans récurrence selon le statut BCL6 à gauche et selon l'origine des cellules lymphomateuses à droite	35
Figure 10: Courbe de survie sans récurrence dans des stades I et II selon l'âge des patients	36
Figure 11: Durée de la rémission selon le traitement pour des lymphomes stade I et II	40
Figure 12: Devenir des patients selon le type histologique des lymphomes et le traitement reçu illustrant le caractère particulier des lymphomes du MALT	42
Illustration 1: Première échographie réalisée devant l'apparition d'une masse cervicale	43
Illustration 2 : Scanner cervical réalisé lors de l'apparition des signes compressifs	44
Illustration 3: Première TEP d'évaluation du bilan d'extension	47
Illustration 4: Hypermétabolisme inguinal gauche	48
Illustration 5: TEP scan réalisé après les deux premières cures de chimiothérapie montrant une persistance partielle des lésions au niveau cervical	49
Illustration 6: Dernière TEP: Persistance d'un discret hypermétabolisme	50
Tableau 1: Résultats des études publiées après 2000 et les taux de survie selon le stade de lymphome	57
Tableau 2: Résultats des mêmes études selon le type de traitement	58

INTRODUCTION

I. Epidémiologie:

Le lymphome de la thyroïde est une présentation rare de lymphome et encore plus rare de cancer thyroïdien. La thyroïde n'est normalement pas un organe lymphophile, un infiltrat lymphoplasmocytaire semble donc être la condition nécessaire avant le développement d'un lymphome.

Seuls 2 à 7% des lymphomes extra-ganglionnaires sont des lymphomes thyroïdiens. Les lymphomes thyroïdiens ne représentent que 1 à 5% des cancers thyroïdiens. La plupart de ces lymphomes sont des lymphomes non-hodgkinien de phénotype B bien que quelques cas de localisation thyroïdienne de maladie de Hodgkin et de lymphomes T aient été décrits [Abdul-Rahman 1996] [Yamaguchi 1997].

L'incidence annuelle sur une cohorte danoise était de 2,67 par million [Pedersen 1996].

II. Physiopathologie:

La thyroïdite de Hashimoto est le seul facteur de risque de lymphome thyroïdien connu et il est rapporté dans 36 à 100% des cas selon les études [Compagno 1980]. Cette thyroïdite chronique, goitrigène, est provoquée par une infiltration thyroïdienne plasmocytaire, et induit des hypothyroïdies par destruction de la glande thyroïdienne. Les anticorps anti-péroxydase et anti-thyroglobuline permettent de confirmer le diagnostic.

Le lien entre maladie de Hashimoto et lymphomes thyroïdiens est évoqué par les études épidémiologiques. La prévalence des lymphomes thyroïdiens est plus élevée dans les régions de forte prévalence de maladie de Hashimoto [Tsang 2003].

Le risque relatif de développer un lymphome en cas de maladie de Hashimoto est de 70 à 80 [Holm 1985] [Kossev 1999].

Selon les études, le temps de latence entre le diagnostic de maladie de Hashimoto et la découverte du lymphome est de 2 mois à 60 ans. En moyenne, dans les plus grandes séries rapportées, le délai habituel est de 20 à 30 ans.

Bien que la corrélation entre ces deux types de pathologies soit encore controversée et qu'aucune explication physiopathologique claire ne soit proposée, certains auteurs émettent l'hypothèse qu'une stimulation chronique des lymphocytes intra-thyroïdiens augmente le risque de transformation maligne en sélectionnant des clones cellulaires.

Le mécanisme de cette réaction immunitaire lymphocytaire n'est pas complètement éclairci. La stimulation antigénique est favorisée par l'expression de gp39 au niveau des lymphocytes T, premières cellules à intervenir. Un défaut de la fonction spécifique suppressive de la thyroïde permet l'émergence de lymphocytes T helper. Par l'antigène CD40, des lymphocytes B circulants sont recrutés *in situ* ainsi que des cellules de Langerhans. Une structure folliculaire lymphocytaire est créée.

Ce phénomène explique la formation de structures lymphocytaires dans des organes non lymphophiles.

Décrit initialement dans des tissus muqueux, il peut se produire dans différents types de tissus et a été nommé lymphome extra-ganglionnaire B des zones marginales des tissus lymphoïdes annexés aux muqueuses (MALT) «*extra nodal marginal zone B cell lymphoma*».

La prolifération cellulaire est induite par un stimulus antigénique spécifique, par exemple *H. Pylori* dans le lymphome du MALT gastrique ou par des anticorps auto-immuns dans la maladie de Hashimoto et dans la maladie de Sjögren [Kossev 1999].

Les autres facteurs étiologiques sont plus discutés; le risque des irradiations thyroïdiennes après IRAthérapie par iode n'est pas clairement établi, bien que des cas individuels aient été décrits.

Un des enjeux du suivi des thyroïdites de Hashimoto serait donc de dépister au plus tôt l'évolution vers le lymphome, lorsqu'elle se produit.

III. Présentation clinique

Le lymphome du MALT a une présentation indolente avec un excellent pronostic tandis que les lymphomes B diffus à grandes cellules sont beaucoup plus agressifs. Leur distinction devient donc indispensable afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

L'apparition est classiquement décrite au cours de la septième décennie chez les femmes, certains auteurs retrouvent jusqu'à 23% de patients de moins de 40 ans de sexe masculin [Hamberger et al 1983]. Selon les études, le ratio homme-femme est variable, toujours plus important chez les femmes (étude de Derringer 2,7 pour 1, étude de Pedersen 4 pour 1). Les hommes étaient en moyenne plus jeunes que les femmes (60 à 62 versus 64 à 72); mais sans que cette différence soit statistiquement significative.

Cliniquement, tous les lymphomes de la thyroïde se présentent comme une augmentation du volume thyroïdien de plus de 60 à 70%. Dans 70% des cas, le diagnostic est suspecté devant une augmentation rapide du volume de la thyroïde, rapportée beaucoup plus fréquemment en cas de lymphome B diffus à grandes cellules (29%) que dans les lymphomes du MALT (6%).

L'infiltration thyroïdienne lymphomateuse constitue une masse dure, fixée aux tissus adjacents. Les bords du goitre sont difficiles à définir, une atteinte unilatérale est possible.

Parfois une masse intra-thyroïdienne peut être identifiée sous forme de nodule.

Le diagnostic différentiel est dans ce cas le cancer thyroïdien anaplasique.

Les lymphomes B diffus à grandes cellules sont diagnostiqués plus précocement de par leur rapidité d'évolution.

30% des patients présentent des signes compressifs. Plus le pourcentage de grandes cellules est important dans les formes mixtes, plus les signes compressifs sont fréquents comprenant:

- Dyspnée
- Dysphagie
- Dysphonie (paralysie des cordes vocales par atteinte récurrentielle)

Les patients sont habituellement euthyroïdiens (33%) bien que 10 à 30% des patients puissent présenter une hypothyroïdie (6%). Quelques cas d'hyperthyroïdie ont été décrits en rapport avec un relargage d'hormones thyroïdiennes, lié à l'inflammation et à la destruction des follicules thyroïdiens (cas de lymphomes diffus à grandes cellules).

10 à 20% des patients présentent par ailleurs des signes généraux évocateurs d'une pathologie lymphomateuse avec une hyperthermie, des sueurs et des frissons plus ou moins associés à une perte de poids (plus fréquent dans les lymphomes diffus à grandes cellules) [Thieblemont 2002].

IV. Stadification des lymphomes: classification d'Ann Arbor

-Stade I: Atteinte ganglionnaire limitée à un territoire anatomique ou atteinte extra-ganglionnaire unique (IE).

-Stade II: Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme

-Stade III: Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme avec ou sans atteinte splénique

-Stade IV: Atteinte d'un ou plusieurs organes ou tissus extra-ganglionnaires (foie, moelle, osseuse) sans atteinte ganglionnaire contiguë.

-Le stade est suivi d'une lettre E signifiant une atteinte extra-ganglionnaire par contiguïté. La lettre S désigne une atteinte splénique.

Entre 50 et 71,66% des patients présentent un stade I et 45% une atteinte locorégionale soit un stade II. Une atteinte plus diffuse sus et sous diaphragmatique (III) est rare et une minorité d'atteinte IV avec dissémination est décrite [Pasiëka 2000].

En cas de dissémination, l'atteinte était préférentiellement ganglionnaire; d'abord dans les premiers relais cervicaux, médiastinaux et enfin abdominaux.

Une atteinte extra-ganglionnaire peut être retrouvée dans 8% des cas incluant une invasion ostéomédullaire, une atteinte digestive, une atteinte pulmonaire et éventuellement une atteinte splénique et hépatique [Derringer 2000].

V. Classification histo-pathologique:

Les lymphomes primitifs thyroïdiens ont été classés différemment selon les classifications utilisées au cours des années. Actuellement, la classification utilisée est celle de l'OMS dérivée de la classification révisée européenne et américaine des néoplasies du tissu lymphoïde, proposée en 1994 (REAL).

Tableau 1: Classification OMS des lymphomes par agressivité

Les lymphomes indolents	Fréquence
Néoplasies B	
Lymphome à petits lymphocytes (leucémie lymphoïde chronique B)	
Lymphome lymphoplasmocytaire	1 à 4%
Myélome multiple	
Leucémie à tricholeucocytes	
Lymphome folliculaire (grade 1 et 2)	6 à 12%
Lymphome B de la zone marginale extra-ganglionnaire de type MALT	23 à 69%
Lymphome du manteau	
Néoplasies T	
Mycosis fungoïde	
Leucémie prolymphocytaire T	
Leucémie à LGL	
Les lymphomes agressifs	
Néoplasies B	
Lymphome folliculaire (grade 3)	6 à 12%
Lymphome diffus à grandes cellules	50%
Lymphome du manteau	
Néoplasies T	
Lymphome T périphérique	Anecdotique
Lymphome anaplasique à grandes cellules	
Les lymphomes très agressifs	
Néoplasies développées à partir des cellules B	
Lymphome de Burkitt	1 à 4%
Lymphome lymphoblastique B	
Néoplasie développées à partir des cellules T	
Lymphome lymphoblastique T	
Lymphome/leucémie T de l'adulte	
Maladie de Hodgkin	
Maladie de Hodgkin à prédominance lymphocytaire, nodulaire	
Maladie de Hodgkin sclérosante nodulaire	Anecdotique
Maladie de Hodgkin riche en lymphocytes	
Maladie de Hodgkin à cellularité mixte	
Maladie de Hodgkin avec déplétion lymphocytaire	

La répartition entre les différents types de lymphomes B ou T est variable selon les séries.

Les lymphomes B non hodgkiniens sont les plus fréquemment décrits:

– Les lymphomes dérivés du MALT (23 à 69%):

Cette hétérogénéité de fréquence est liée à l'existence de formes mixtes de lymphomes du MALT et de lymphome B diffus. Ce type de lymphome est classé selon les auteurs dans la catégorie des lymphomes B diffus ou dans une troisième catégorie de lymphome mixtes. En cas de classification séparée, la fréquence est de l'ordre de 30%. Cette notion de concomitance implique l'existence de forme de passage du lymphome du MALT au lymphome B diffus à grandes cellules beaucoup plus agressif (syndrome de Richter).

– Le lymphome B diffus à grandes cellules (50%):

La notion de lymphome B diffus à grandes cellules spontané est très discutée. Certains auteurs retrouvent des lésions de lymphome du MALT même discrètes dans près de 80% des cas et considèrent que les lymphomes B diffus à grandes cellules sont toujours associés à un lymphome du MALT préexistant.

– Le quatrième type est constitué des lymphomes folliculaires (6 à 12%).

– D'autres types, sont beaucoup plus rarement décrits, par ordre de fréquence: les maladies de Hodgkin (7%), les lymphomes de Burkitt (4%), les lymphomes lymphocytiques à petites cellules.

La plupart des publications ne retrouvent aucun lymphome T dans leur série, une seule série compte 10% de lymphomes T (sur 20 cas étudiés) [Mizukami 1990].

Certains cas de lymphomes thyroïdiens développés aux dépens des lymphocytes T, sont décrits dans des zones d'infections endémiques à HTLV-1 associés à des leucémies/lymphomes à cellules T.

V.1. Lymphomes B de la zone marginale extra-ganglionnaire de type MALT

Les lymphomes du MALT sont des entités décrites relativement récemment. S'ils ont été considérés au début comme des lymphomes dérivant des structures folliculaires, en raison de l'apparence des cellules les constituant et de l'architecture folliculaire de la réaction inflammatoire locale, il est maintenant admis qu'ils dérivent des cellules de la zone marginale [Isaacson 1984].

Ce sont des lymphomes B de bas grade caractérisés par un dense infiltrat de cellules marginales.

Morphologie des cellules:

Cellules centrocytes-like: cellules B monomorphes de taille petite à moyenne avec une chromatine condensée, à noyaux identés ou clivés, à cytoplasme abondant éosinophile, pâle.

Ces cellules peuvent être d'aspect variable: cellules monocytoïdes, cellules lymphoplasmocytaires, lymphocytaires.

Diagnostiques différentiels entre les différents type de lymphomes:

- La différence avec les lymphomes lymphocytiques est parfois difficile car les deux types de lymphomes peuvent présenter une différenciation plasmocytoïde. La présence d'un cytoplasme abondant et pâle dans les lymphomes MALT confirme leur appartenance.
- **Le lymphome du MALT peut prendre une forme folliculaire liée aux lésions lymphoépithéliales** (jusqu'à 50% des cas), l'immunohistochimie et l'analyse moléculaire permettant de redresser le diagnostic et d'éliminer un lymphome folliculaire. Morphologiquement le lymphome folliculaire diffère du lymphome du MALT par la taille des noyaux qui varie des petits noyaux clivés aux grands noyaux non clivés et même aux grands centroblastes. Une étude a repris les cas de 9 lymphomes du MALT à présentation folliculaire. Aucune mutation t(14:18) n'était retrouvée.
- Rarement le lymphome du MALT peut prendre l'apparence d'un lymphome du manteau (constitués de cellules irrégulières de petite ou de moyenne taille) contrastant avec l'aspect habituel des lymphomes du MALT constitué de manière prédominante de petites cellules avec quelques grandes cellules. Le diagnostic dans les formes litigieuses était corrigé par l'immunohistochimie et l'analyse moléculaire [Young 1999].

Les différentes formes anatomo-pathologiques sont probablement le reflet des différentes mutations à l'origine de la transformation lymphomateuse.

Immunohistochimie:

Le phénotypage des cellules lymphocytaires de type B est confirmé par leur immunoréactivité avec les anticorps **anti-CD20 et anti-CD79a**. Les lymphomes du MALT sont CD5-, CD10- et CD23-. Ils ne sont pas reconnus par les anticorps anti-kératine ni par les anticorps anti-membrane épithéliale.

La quasi-totalité des lymphomes du MALT sont composés de lymphocytes matures exprimant le plus souvent une immunoglobuline de type IgM de surface.

Anomalies cytogénétiques:

Les anomalies cytogénétiques sont rares dans les lymphomes du MALT.

- ✓ Une trisomie 3 est associée avec une fréquence élevée au lymphome de la zone marginale quelle que soit leur localisation. La littérature présente une fréquence de 46 à 53% dans les localisations thyroïdiennes et dans les lymphomes du MALT plus généralement [Wotherspoon 1995] [Jaoa 2007]. Une trisomie 12 est parfois retrouvée (15 à 28%), plus rarement une trisomie 18 (21% des cas) [Wotherspoon 1995]. Plusieurs gènes suppresseurs de tumeur sont localisés sur le bras court du chromosome 3.
- ✓ Des translocations t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21) et t(1;14)(q22;q32) sont décrites dans les lymphomes du MALT sans que celles-ci n'aient de caractère péjoratif [Raderer 2005].

Plus rarement sont associées des modifications de l'expression de BCL2.

- ✓ BCL2 est une protéine de la membrane mitochondriale qui contrôle la survie de la cellule. Elle joue un rôle important dans les cellules lymphocytaires normales en particulier dans les petits lymphocytes circulants ou ganglionnaires. BCL2 est aussi exprimée au niveau des lymphocytes des thyroïdites de Hashimoto, ne permettant pas le diagnostic différentiel [Chetty 1995].

Cette expression de BCL2 n'est pas spécifique des lymphomes de MALT, elle est présente dans d'autres néoplasies B matures comme la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes folliculaires.

L'expression de BCL2 est probablement corrélée à l'index de prolifération des cellules. En effet dans les tumeurs hétérogènes, les cellules colonisant les follicules sont plus souvent BCL2 négatives ce qui est le plus souvent retrouvé dans les lymphomes de mauvais pronostic.

- ✓ Des mutations de p53 sont rares.

L'index de prolifération est faible dans ces lymphomes (15% dans la série danoise versus 57% dans les lymphomes diffus).

Diagnostics différentiels:

Le diagnostic différentiel avec la thyroïdite de Hashimoto peut être difficile. En effet un infiltrat lymphocytaire est présent traduisant la thyroïdite chronique lymphocytaire. La présence de structures folliculaires bénignes avec des centres germinatifs, entourés d'une zone marginale complique l'interprétation des lames. Une augmentation de l'apoptose et des mitoses cellulaires est possible au sein de ces structures même bénignes.

De petits lymphocytes matures peuvent aussi infiltrer les structures folliculaires épithéliales thyroïdiennes adjacentes formant des lésions lymphoépithéliales composées de lymphocytes B et T [Kossev 1999].

Cet infiltrat lymphocytaire bénin rend difficile la distinction en son sein d'un contingent cellulaire monoclonal envahissant les centres germinatifs des structures folliculaires, et les structures épithéliales thyroïdiennes.

Figure 1: Exemple de lésions de lymphome du MALT avec infiltration des follicules thyroïdiens et lésions lymphoépithéliales [Kossev 1999].

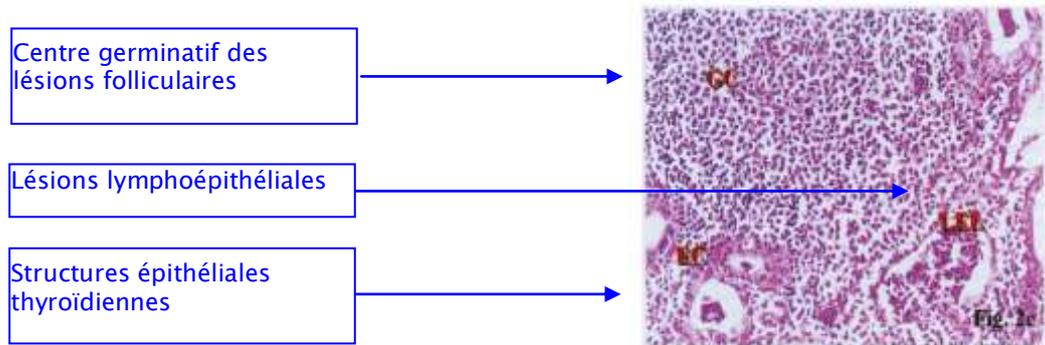


FIG. 2c. LEL, lymphoepithelial lesion; EC, residual thyroid epithelial cells; GC, germinal center of a lymphoid follicle which is extensively infiltrated by malignant marginal zone cells. This lower magnification power of 2b summarizes the destructive pattern of growth of an advanced thyroid marginal zone lymphoma-small cell.

V.2. Formes mixtes: lymphomes du MALT et lymphome B diffus à grandes cellules.

Cette coexistence de lymphomes du MALT associés à des lymphomes B diffus à grandes cellules implique l'idée d'une transformation des lymphomes du MALT en lymphomes B au cours de l'évolution (10% des cas).

Morphologie des cellules:

Ces formes de lymphomes d'histologie mixte avec un contingent de type MALT et un contingent B de haut grade sont caractérisées par des grandes cellules à chromatine condensée et multinucléolées. Les lymphomes du MALT sont constitués de cellules plus petites comme décrites ci-dessus. Une zone de transition est présente où les cellules deviennent plus grandes intercalées entre de petites cellules. La transition peut être plus abrupte avec des zones de prolifération de larges cellules lymphocytaires [Skacel 2002]. Des données concordantes sont retrouvées dans d'autres séries [Pedersen 1996]. Les deux types de contingent cellulaire sont illustrés dans la figure suivante [Derringer 2000]

Figure 2: Aspect d'un lymphome thyroïdien mixte à composante de lymphome du MALT (B) et de lymphome B diffus à grandes cellules (A) [Derringer 2000]



Là aussi, le diagnostic différentiel avec d'autres types de lymphomes peut être mal aisé. Le contingent cellulaire constitué de grandes cellules peut prendre l'aspect d'un lymphome de Burkitt dans presque 25% des cas (zones hyperchromatiques, noyaux irréguliers et cytoplasmes basophiles associés à une activité mitotique importante et zones d'apoptose).

Une architecture folliculaire était retrouvée dans 39% des cas et suffisante pour simuler un lymphome folliculaire, l'immunohistochimie et l'analyse moléculaire ont permis de corriger le diagnostic [Derringer 2000].

Les zones de lymphome diffus à grandes cellules sont plus ou moins majoritaires jusqu'à 90% du volume tumoral [Derringer 2000].

Anomalies moléculaires:

Plus de trisomies 12 et 18 sont rapportées dans ces formes mixtes avec une fréquence de 64% pour les atteintes gastriques [Hoeve 1999]. Les mêmes translocations sont décrites que dans les lymphomes du MALT.

Des mutations ou des pertes d'hétérozygotie de p53 sont décrites. P53 est un gène suppresseur de tumeur, localisé sur le chromosome 17, qui intervient dans la détection des dommages et l'arrêt du cycle cellulaire. Il joue un rôle central dans la réponse cellulaire aux rayonnements ionisants. Le gène de p53 est modifié dans 50% des cancers.

Dans les lymphomes du MALT, une seule anomalie, mutation ou perte d'allèle, est présente. En revanche dans 66% des lymphomes d'histologie mixte, les deux anomalies sont concomitantes suggérant que l'inactivation partielle de p53 joue un rôle dans le développement des lymphomes du MALT et l'inactivation complète entraîne une transformation en lymphome de haut grade [Hu 2007].

Histoire naturelle de la maladie:

La théorie d'un continuum pathologique entre les thyroïdites lymphocytaires de Hashimoto, les lymphomes du MALT et les lymphomes B diffus ou lymphomes d'histologie mixte peut être soutenue par l'histoire clinique d'un goitre augmentant progressivement et relativement rapidement de volume, et par la présence de zones de transition dans les formes mixtes entre les deux contingents cellulaires différents. Une accumulation de mutations génétiques conduirait à l'apparition d'un lymphome de haut grade.

Les rares cas rapportés dans les études pour lesquels une maladie de Hashimoto n'était pas connue avant le diagnostic sont probablement des patients peu suivis médicalement et pour lesquels le

parenchyme thyroïdien avait été entièrement détruit par le lymphome, ne permettant pas de constater de plages de thyroidites. **L'hypothèse d'une chronicité de la maladie peut être évoquée devant la présence d'une atrophie thyroïdienne et d'une fibrose plus ou moins importante dans toutes les thyroïdes examinées** [Derringer 2000] [Anscombe 1985].

Des lésions lymphoépithéliales sont retrouvées dans 100% des lymphomes du MALT de bas grade, dans 97 des formes mixtes et dans 70% des lymphomes B diffus à grandes cellules [Derringer 2000].

L'hypothèse d'une transformation d'un lymphome de bas grade en lymphome de haut grade est en particulier étayée par plusieurs études:

- Pedersen a comparé les immunoglobulines à chaînes légères de lymphome du MALT et de lymphomes mixtes et retrouve la même clonalité dans les deux contingents cellulaires affirmant leur origine commune [Pedersen 1996].
- Moshynska a repris l'analyse moléculaire de thyroïdite de Hashimoto, de lymphomes du MALT et de lymphomes d'histologie mixte. Une minorité de thyroïdites de Hashimoto (4 sur 12) exprimait des immunoglobulines monoclonales. Il est intéressant de noter que pour un même patient, une même clonalité pour les chaînes légères K ou λ était retrouvée, par PCR, dans 3 cas sur 4, au stade de thyroïdite de Hashimoto, avec une similarité de 96 à 99% avec celle exprimée par les cellules lymphomateuses [Moshynska 2008]. Un seul cas correspondait à un réarrangement génétique; le premier allèle était strictement identique et le deuxième ne différait que de trois paires de bases évoquant la possibilité que de nouvelles mutations génétiques induiraient la transformation lymphomateuse.

Une telle transformation lymphomateuse est retrouvée avec une incidence très variable selon les études: de 0 à presque 65% des cas selon les auteurs. Cette hétérogénéité est probablement expliquée par le fait qu'une partie des lésions examinées dans certaines séries comportaient déjà une composante lymphomateuse non diagnostiquée comme telle [Tiemann 1996] [Saxena 2004].

Cette clonalité des cellules B n'est pas prédictive d'une transformation lymphomateuse et ne peut donc pas être utilisée comme un moyen de dépistage, elle ne permet pas non plus à elle seule de poser le diagnostic de lymphome. Le caractère monoclonal des immunoglobulines, au sein d'une thyroïdite de Hashimoto, pourrait donc être qualifié de «*Clonal disorder of uncertain malignant potential*» [Saxena 2004].

V.3. Lymphomes B diffus à grandes cellules:

Les lymphomes B diffus à grandes cellules de haute malignité sont les plus fréquents. C'est un ensemble de cellules hétérogènes qui ont comme caractéristique morphologique commune leur grande taille (au moins le triple d'autres cellules lymphocytaires).

Les noyaux sont ronds, avec une chromatine vésiculaire et peuvent être multinucléolés [Skacell 2002].

Morphologie:

Cellules de grande taille, centroblastiques, organisées en travées, munies d'un noyau régulier non clivé et d'une chromatine claire comportant un ou deux nucléoles accolés à la membrane nucléaire, prenant parfois un aspect en morsure de serpent. Les cellules peuvent présenter une différenciation monocytoïde, centrocytaire, immunoblastique ou plasmocytaire.

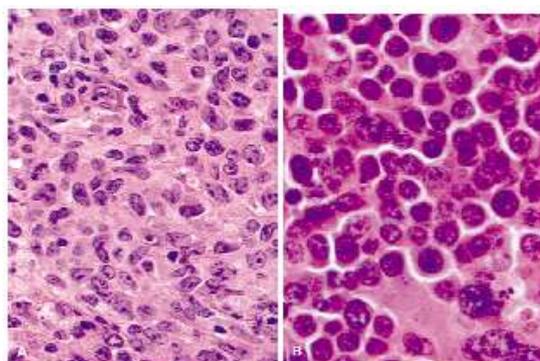
Il existe fréquemment une prédominance d'immunoblastes avec un large nucléole central dans un noyau vésiculaire, associé à un cytoplasme abondant et basophile [Niitsu 2007].

Une variante décrite est constituée de larges cellules lymphomateuses centroblastiques multilobées (plus de trois lobes) avec un noyau bourgeonnant en pétale de fleur.

En cas de multiples cellules pléiomorphes, le diagnostic de lymphome à grandes cellules peut être fait avec certitude. Une biopsie respectant l'architecture de la lésion peut améliorer la facilité du diagnostic permettant de reconnaître l'organisation en travées de grandes cellules.

Dans ces lymphomes, le contingent de cellules monocytoïdes, plasmocytaires et folliculaires est variable, certaines formes étant même semblables à des lymphomes folliculaires ou des lymphomes du manteau [Derringer 2000] [Young 1999].

Figure 3: Lymphome B diffus à grandes cellules A: monocytoïdes et B: plasmocytaires [Derringer 1999]



Même dans les formes pures de lymphomes B diffus à grandes cellules, une composante très discrète de lymphome de type MALT et des plages de thyroïdite lymphocytaire sont observées dans 85% des cas, c'est la raison pour laquelle certains auteurs considèrent que les lymphomes B diffus à grandes cellules primitifs thyroïdiens sont en fait des transformations histologiques de lymphomes du MALT sous-jacent non préalablement diagnostiqués [Derringer 2000].

Immunophénotypage:

Difficile par la coexistence au sein des cellules B lymphomateuses de cellules T ou d'autres cellules immunitaires (éosinophiles, histiocytes, plasmocytes, rarement neutrophiles et quelques petites cellules B atypiques). **Les marqueurs CD20 et CD19 sont utiles pour différencier la composante de cellules B dans un groupe de cellules infiltrées par des lymphocytes T normaux, le CD20 étant positif dans 97% des cas.** Les grandes cellules B peuvent être CD45 positives. Ces cellules sont par ailleurs négatives pour l'antigène membranaire épithélial (EMA), le CD5 et le CD3.

L'expression de BCL6 (46,7%) et de CD10 (12,5%) permet de classer le lymphome comme d'origine centro-germinative. L'expression de BCL2 est moins fréquente que dans les lymphomes du MALT (46,7%) [Moshynska 2008].

Analyse cytogénétique:

L'analyse cytogénétique n'est pas habituellement nécessaire. Dans certains cas confus, elle peut être utile.

- Dans presque 30% des cas, une translocation t(14;18)(q32;q21) est présente surtout en cas d'antécédents de lymphome folliculaire méconnu.
- Plusieurs anomalies cytogénétiques impliquant la région q32 ont été décrites :
 - La translocation t(8;14)(q24;q32), résultant en une fusion de gène des immunoglobulines à chaînes légères et du proto-oncogène *c-MYC/IGH*.
 - La translocation t(3;14)(q27;q32) [Niitsu et al 2007].
- Le réarrangement *BCL1* n'est le plus souvent pas présent ce qui permet de le différencier des lymphomes du manteau.

- L'expression de BCL2 peut être retrouvée dans environ 40 à 46% des cas avec ou sans réarrangement du gène objectif [Kramer et al 1998]. Le réarrangement du gène responsable est le plus souvent *BCL2/IgH*.
- Une expression de BCL6 peut être présente dans 75% des cas [Niitsu et al 2007]
- Une mutation de p53 associée à une accumulation de la protéine détectable par immunohistochimie peut être identifiée.

V.4. Lymphomes folliculaires:

C'est le seul sous-type histologique de lymphome ayant conservé une architecture folliculaire. Elle représente environ 40% des atteintes non hodgkiniennes de localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. C'est un lymphome de bas grade indolent, associé à une survie prolongée. Une transformation en lymphome diffus à grandes cellules (4 sur 22) est possible [Bacon et al 2003 et 2009].

Ce lymphome est secondaire à une pathologie auto-immune dans plus de 50% des cas, un peu moins de 50% se présentent au stade I et plus de 50% pour les autres stades [Bacon et al 2009].

Morphologie:

C'est une prolifération de follicules tumoraux composés de cellules de taille discrètement variable, centrocytes et centroblastes et de petits lymphocytes. Le centrocyte est un petit lymphocyte avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, avec une chromatine épaisse, des encoches nucléaires étroites et profondes avec parfois des aspects en «grain de café».

Petites et grandes cellules parfois clivées (centrocytes) et larges cellules non clivées (centroblastes) peuvent être associées.

- Trois grades différents sont retenus selon l'OMS:

- grade 1: de 0 à 5 centroblastes par champ
- grade 2: de 6 à 15 centroblastes par champ
- grade 3: plus de 15 cellules par champ

Les grades 1 et 2 (63% des cas dans l'étude de Bacon) sont considérés comme indolents et le grade 3 est apparenté au lymphome B diffus à grandes cellules (47%).

Le diagnostic sur cytoponction à l'aiguille fine peut parfois difficilement différencier un lymphome folliculaire de grade III d'un lymphome B diffus à grandes cellules, qui sont deux formes agressives.

La présence de signes de thyroïdite est retrouvée dans 59% des cas [Bacon et al 2009].

Immuno-phénotypage:

Prolifération cellulaire monoclonale de type B: CD20(+), CD19(+) et le plus fréquemment CD10(+).

Expression de CD43 et CD5 variable.

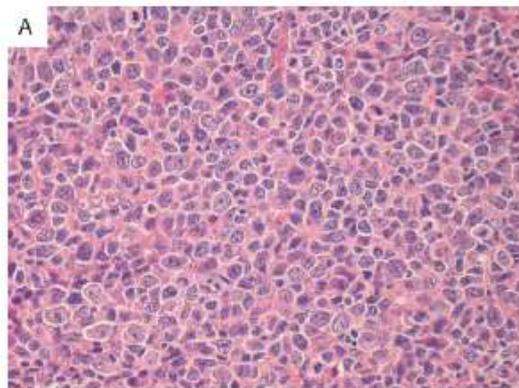
Anomalies cytogénétiques:

– **La translocation t(14;18)(q32;q21) est présente dans environ 80% des cas de lymphome folliculaire** (50% dans l'étude de Bacon spécifique des lymphomes thyroïdiens) en résulte une juxtaposition génétique entre le promoteur des chaînes lourdes des immunoglobulines en 14q32 (JgH) et la protéine anti-apoptotique *BCL2* en 18q21. La protéine anti-apoptotique BCL2 est alors activée, modifiant le processus de sélection moléculaire des lymphocytes, décelable par PCR ou par FISH [Bacon et al 2009]. L'expression de BCL2 est détectable en immunohistochimie.

Les lymphomes folliculaires surexprimant BCL2 sont de moins bon pronostic que les autres. En cas de négativité de BCL2, les lymphomes restent intra-thyroïdiens, leur survie étant probablement sous le contrôle de la stimulation antigénique d'origine [Bacon et al 2009].

– Les cellules constituant le centre germinatif expriment BCL6 dans plus de 90% des cas, avec parfois des réarrangements génétiques, translocations en amont du gène des immunoglobulines à chaînes légères ou des translocations touchant le gène codant pour les chaînes légères d'immunoglobulines (permettant le plus souvent de le différencier d'un lymphome du MALT) [Bacon et al 2009].

Figure 4: Lymphome folliculaire [Bacon et al 2009]



V.5. Lymphomes lymphocytiques à petits lymphocytes:

C'est une forme de lymphome constitué de petits lymphocytes B, indolent de bas grade, pouvant envahir le foie, la rate, la moelle osseuse. Il est souvent associé à des leucémies lymphoïdes chroniques sous-jacentes. Il est très rarement décrit localisé à la thyroïde.

Morphologie:

Petits lymphocytes sans atypie significative

Immunophénotypage:

Antigènes associées aux cellules B (CD19, 20, CD5, CD23, CD43). CD10 négatifs.

Un cas a été décrit par Kossev chez un patient pour lequel une leucémie lymphoïde chronique avait en fait été diagnostiquée, un autre cas est décrit dans la série de Thieblemont.

V.6. Lymphomes de Burkitt:

Il existe trois formes de lymphome de Burkitt : endémique (forme africaine, liée à l'EBV et au paludisme), sporadique (touchant les pays développés et souvent lié à l'EBV) et de l'immunodéprimé (SIDA, transplantation d'organe).

Morphologie:

Aspect monomorphe de grandes cellules rondes, multiples nucléoles volumineux, cytoplasme basophile, aspect cohésif, caractère très prolifératif (mitoses), aspect en ciel étoilé dû aux macrophages phagocytant les cellules tumorales en apoptose.

Immunophénotypage:

CD10+, CD5 et 23 -.

L'expression du Ki-67 est de 100% dans toutes les formes classiques de lymphome de Burkitt.

Anomalies cytogénétiques:

Une translocation chromosomique est toujours présente: t(8;14)(q24;q32) impliquant l'oncogène C-MYC, ou ses variantes t(2;8)(p11;q24) ou t(8;22)(q34;p11). Ces translocations réalisent une fusion

entre le gène *C-MYC* et le gène codant pour les chaînes lourdes en 14q32 ou plus rarement les chaînes légères des immunoglobulines [Young et al 1999].

Peu de cas ont été décrits dans les différentes séries publiées, certains auteurs retrouvent une thyroïdite préexistante [Thieblemont 2002].

L'analyse moléculaire retrouvait une translocation t(8;14).

Un autre cas décrit correspondait à un patient ayant une sérologie positive pour EBV, le rôle d'EBV dans les lymphomes thyroïdiens est peu étudié. Il joue un rôle fondamental dans le lymphome de Burkitt en initiant l'immortalisation des centroblastes [Takahashi 1995].

V.7. Maladie de Hodgkin:

C'est une présentation anecdotique de lymphomes thyroïdiens, 21 cas ayant été décrits dans la littérature. La plupart sous une forme scléro-nodulaire. Une prédominance féminine est notée (3 pour 1). Le lymphome semble se développer plus précocement (âge médian 42 ans) avec un pic d'incidence dans la sixième décennie.

La présentation clinique est similaire à celle des autres lymphomes de la thyroïde avec des signes compressifs dans plus de 50% des cas. Le patient peut présenter des symptômes évocateurs de maladie de Hodgkin comme une fièvre prolongée, ou un prurit *sine materia*. Un envahissement bilatéral est possible. Toutes les formes décrites étaient des formes scléro-nodulaires. Le lymphome est souvent secondaire à une thyroïdite de Hashimoto (50% des cas dans la littérature) ou même un cas décrit après thyroïdite de Riedel. Un rôle d'EBV a été recherché par certains auteurs, aucune relation n'a été retrouvée [Wang 2005].

Morphologie:

Classiquement la maladie de Hodgkin est reconnue à la présence de cellules de Reed-Sternberg, entourées de cellules lymphocytaires non malignes réactionnelles. Cette cellule très volumineuse comporte deux noyaux symétriques, ou un noyau bilobé, à chromatine lâche et nucléoles basophiles, pour lequel le diagnostic est facile.

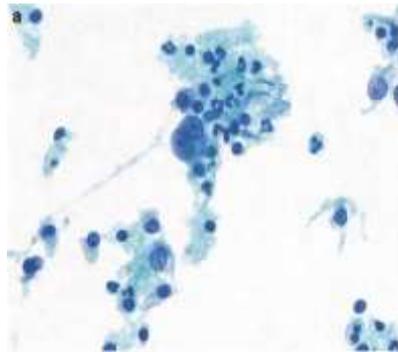
Il n'est parfois observé qu'une prolifération de petites cellules au sein d'une organisation folliculaire liée à la thyroïdite [Wang 2005].

Immunohisto-chimie:

CD30 et CD15 positifs et CD45 négatives. Rarement CD20 positif (25% des cas) [Young et al 1999].

La cellule de Reed-Sternberg est classiquement négative pour l'antigène de surface épithélial EMA, elle n'est habituellement pas reconnue par les anticorps pan-T.

Figure 5: Aspect des cellules de Reed-Sternberg en cytologie [Wang et al 2005]



(a) Case 1 showed occasional Reed-Sternberg cells

Le diagnostic peut être réalisé par cytoponction à l'aiguille fine même si aucune étude ne permet d'en calculer la sensibilité au vu du petit nombre de patients. Sur 11 patients décrits dans la littérature 3 faux négatifs sont retrouvés. La rareté de cette présentation est probablement un des facteurs expliquant la mauvaise sensibilité du diagnostic par cytoponction [Wang 2005] [Granados 1991].

V.8. Lymphomes T:

11 cas sont décrits dans la littérature.

Des signes cliniques généraux sont fréquemment présents. Le taux de mortalité est difficile à définir, sur les onze cas décrits, trois décès sont rapportés [Abdul-Rahman 1996].

Morphologie:

Les cellules sont de taille variable, le plus souvent grandes organisées en travées avec de nombreuses atypies. L'index mitotique est élevé.

Associés à une thyroïdite dans 8 cas sur 11, un mécanisme identique au lymphome du MALT pourrait être évoqué par stimulation chronique de CD4 Th1 [Koida et al 2007].

Là aussi l'infection à EBV joue probablement un rôle.

Immunophénotypage:

Pour affirmer le caractère T des cellules au moins un des anticorps pan-T doit être positif parmi: CD2, 3, 5, 7

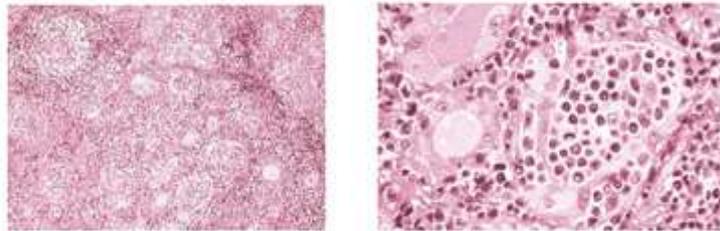
Dans la série de Koida, tous les patients analysés pour CD4 étaient positifs. L'examen anatomo-pathologique retrouvait de grandes similitudes avec les lymphomes du MALT. Ils présentaient un phénotype Th1. Un autre cas décrit était CD43 et 45RO positif [Skacel 2000].

La malignité des cellules T ne peut être définie sur l'étude de réarrangement du gène des immunoglobulines mais sur celle du TCR, la notion de perte d'expression d'un des marqueurs T ou la présence de précurseurs T peut permettre de l'évoquer : CD4+8+, CD4-8-, CD99+, CD1a+ ou TdT+ [Young et al 1999].

Analyse moléculaire:

Un réarrangement des gènes des récepteurs T est retrouvé dans 80 à 90% des lymphomes T.

Figure 6: Lymphome T thyroïdien



VI. Diagnostic

L'hétérogénéité des lymphomes, leur coexistence au sein de la thyroïde avec des lésions lymphocytaires bénignes expliquent en partie la difficulté du diagnostic. La prise en charge habituelle devant la modification ou l'apparition d'un goitre comprend en première intention une échographie plus ou moins une cytoponction le cas échéant.

VI.1. Biopsie ou cytoponction

Le diagnostic de lymphome thyroïdien peut tout à fait être réalisé à partir d'une cytoponction à l'aiguille fine [Young 1999]. Il est évoqué devant une composante lymphocytaire prédominante du matériel prélevé. Si les cellules majoritaires sont grandes, atypiques, le diagnostic de lymphome diffus peut être certain. En revanche si le matériel extrait est mixte constitué de petits et de grands lymphocytes, le diagnostic différentiel entre lymphome et thyroïdite de Hashimoto est beaucoup plus difficile. De petites et de grandes cellules peuvent coexister, dérivées des centres germinatifs de la prolifération lymphocytaire bénigne.

La sensibilité est variable de 61 à 94% selon les études, probablement influencée par la quantité de matériel cellulaire prélevé [Hamburger 1993] [Young 1999]. Par ailleurs, la sensibilité du diagnostic par cytoponction à l'aiguille fine de lymphome non hodgkinien, de localisation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, était de 92% [Vianello 1998].

Classiquement la cytoponction n'était pas recommandée pour le diagnostic des lymphomes thyroïdiens, l'analyse moléculaire et la cytométrie de flux ont modifié la précision de l'étude cytologique. Les données de la littérature sont donc tout à fait différentes selon la date de publication. Depuis les années 90 et l'apparition de ces techniques, l'intérêt de la cytoponction à l'aiguille fine est devenu beaucoup moins discutable.

Les études histologiques et immunophénotypiques étant nécessaires, le matériel prélevé doit l'être en quantité suffisante pour permettre les différents immunomarquages. Une étude ADN peut là aussi être nécessaire, pour identifier le type de mutation et de réarrangement présents et confirmer le type de lymphome. Cette analyse peut être réalisée par FISH, par Southern-blot ou par PCR (dans les deux derniers cas la mutation doit être connue pour être recherchée). La méthode par PCR a l'avantage de demander moins de matériel cellulaire que le Southern-blot [Takashima 2000]. La sensibilité du

diagnostic peut être alors de 92% avec une spécificité de 100% [Vianello 1998]. La seule réserve émise dans la plupart des études rapportées, est la nécessité d'une grande quantité de matériel cellulaire ainsi de nombreux auteurs proposent qu'une analyse extemporanée des lames soit faite [Cha 2002] [Kossev 1999].

L'analyse moléculaire peut permettre de conclure sur des lésions difficiles comme des lymphomes B diffus se présentant cytologiquement comme des lymphomes folliculaires ou du manteau:

Dans l'étude de Derringer, sur 17 des 25 cas comportant une architecture folliculaire, l'analyse moléculaire ne retrouvait aucune translocation $t(14:18)BCL2/MBR-JH$ (*major break point*) ou pour $t(14:18)BCL2/MCR-JH$ (*minor cluster region*). Les auteurs éliminaient donc le diagnostic de lymphome folliculaire, cependant l'absence de gène de fusion $BCL2/IGH$ n'exclut pas formellement un lymphome folliculaire (20% des folliculaires n'expriment pas la fusion).

Pour le cas simulant un lymphome du manteau la recherche de $t(11:14)$ était négative faisant rediscuter le diagnostic [Derringer 1999].

VI.2. Biopsie

Si la cytoponction à l'aiguille fine ne permet de conclure ou ne contient pas de cellules lymphoïdes, la démarche diagnostique suivante est la biopsie chirurgicale. Certains auteurs considèrent la biopsie chirurgicale comme le gold standard du diagnostic, la cytoponction à l'aiguille fine pouvant être un bilan de dépistage mais souvent prise en défaut [Thieblemont 2002].

Cette méthode est recommandée par le plus grand nombre d'auteurs. C'est une technique efficace et fiable, qui, quand elle est réalisée par voie antérieure, ne comporte pas les risques chirurgicaux habituels. Une étude histologique est réalisée, associée aux techniques de cytométrie de flux, d'analyse immunohistochimique et moléculaire.

Certains auteurs proposent d'utiliser la technique de ganglion sentinelle. Une biopsie de ce ganglion permet de réaliser le diagnostic de lymphome thyroïdien [Pasiaka 2000].

VI.3. Imagerie morphologique

Le staging est indispensable afin d'orienter les décisions thérapeutiques tout à fait différentes en cas de localisation thyroïdienne unique ou de dissémination.

Echographie, bilan diagnostic

Le diagnostic est le plus souvent évoqué sur les résultats d'une échographie cervicale réalisée devant l'augmentation de volume d'un goitre ancien.

L'échographie est la technique d'imagerie la plus facile pour explorer la thyroïde. Le caractère superficiel de la glande en fait un organe très facilement explorable. C'est un examen facile d'accès, non irradiant et peu coûteux. Elle permet par ailleurs un acte diagnostique complémentaire avec la réalisation d'une cytoponction à l'aiguille fine et améliore sa sensibilité.

Typiquement, le lymphome thyroïdien se présente comme une masse ou un goitre diffus très hypoéchogène mal limité pouvant infiltrer les structures adjacentes. Cependant cet aspect n'est absolument pas spécifique des pathologies lymphomateuses.

Les adénopathies sont très hypoéchogènes.

L'échographie permet d'explorer correctement la région cervicale et de détecter une extension locale en particulier au niveau des aires ganglionnaires.

Cependant les évolutions médiastinales lui sont totalement inaccessibles.

Scanner, bilan d'extension local et à distance

Les lymphomes thyroïdiens se présentent au scanner comme des lésions nodulaires de la thyroïde ou comme une infiltration diffuse de toute la glande thyroïdienne [Takashima 1988] [Kasagi 1991].

Une petite étude récente de 2002 portant sur neuf cas, étudie les caractéristiques scannographiques du lymphome thyroïdien:

- Le type de présentation d'une lésion le plus souvent homogène, hypodense par rapport à la thyroïde saine adjacente;
 - I: nodule unique (80%),
 - II: nodules multiples (13%),
 - III: masse unique expansive hypodense avec ou sans anneau périphérique (thyroïde normale repoussée en périphérie) (7%).

- Les ganglions sont considérés comme pathologiques en cas de taille supérieure à 10mm
- En cas de contact sur plus de la moitié de la circonférence des vaisseaux, la veine ou l'artère sont considérées comme envahies.

Dans cette étude, le type III était le plus courant (cinq cas).

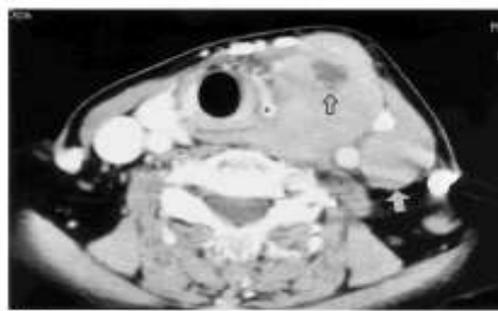
Des foyers de nécrose apparaissent sous forme de nodules hypodenses au sein de la lésion (34% de nécrose sur une série anatomique versus 6% au scanner selon les séries) [Kim 2002] [Compagno 1980].

Rarement, des zones calcifiées peuvent coexister ce qui n'est pas spécifique des lymphomes.

Le lymphome thyroïdien peut envahir toute la thyroïde et encercler la trachée, réalisant le signe du «*Donut*».

Les diagnostics différentiels sont les cancers anaplasiques de la thyroïde, les thyroïdites évoluées de Hashimoto. Différencier thyroïdite et lymphome est particulièrement difficile en cas d'atteinte de type 3, la présence de signes compressifs peut permettre de faire la différence. Le carcinome anaplasique est le plus souvent calcifié, remanié, nécrotique et n'évolue pas forcément sur un terrain de thyroïdite.

En cas de lésion nécrosée ou calcifiée, associée à des signes de compression et d'envahissement, le diagnostic le plus probable reste le lymphome thyroïdien [Takashima 1988].



(A)



(B)

Fig. 1. Case 1, a 72-year-old woman with primary thyroid lymphoma. (A) Contrast-enhanced CT scan demonstrates a large mass in the left lobe of the thyroid gland with focal hypodense portion (open arrow) suggesting necrosis. Enlarged internal jugular lymph node (arrow) and deviated trachea are noted. (B) CT scan more caudal than A shows homogeneous mass with a compressed rim (open arrow) of unaffected thyroid tissue.

Figure 7: Aspect au scanner d'un lymphome partiellement nécrosé et d'un lymphome refoulant la thyroïde saine. [Kim 2002]

Dans plusieurs études un peu anciennes de 1988 et 1989, la sensibilité du scanner et de l'échographie sont comparables. Seul le scanner permet de réaliser un bilan d'extension complet, mais l'échographie est le premier examen réalisé en pratique courante dans l'exploration de la thyroïde [Takashima 1988, 1989].

Les adénopathies cervicales basses peuvent être masquées par les masses osseuses, les aires rétropharyngées et rétrooesophagiennes sont difficiles à explorer en échographie. De plus un bilan d'extension ganglionnaire sus et sous diaphragmatique est nécessaire.

La comparaison plus récente de l'IRM, du scanner et de l'échographie permet de conclure sur une série de 14 cas que l'IRM est l'examen le plus sensible pour évaluer l'envahissement local et à distance. Le scanner est un peu moins performant pour l'envahissement vasculaire et l'échographie insuffisante pour le bilan à distance. La sensibilité de l'échographie est de 100%, de l'IRM et du scanner de 86%, compatible avec les résultats des autres études. [Takashima 1995]

15 à 25% des lymphomes, considérés au moment du diagnostic comme localisés, étaient en fait des atteintes multiples [Holm 1985] [Doria 1994].

VI.4. Imagerie fonctionnelle

Scintigraphie à l'iode:

La scintigraphie à l'iode n'a pas d'intérêt dans le diagnostic du lymphome, les lymphocytes ne captant pas l'iode. Dans l'étude de Derringer, la majorité des patients avaient bénéficié d'une scintigraphie peu informative. Classiquement les nodules sont froids (21 cas), la thyroïde présente une diminution du taux de fixation (19 cas) ou apparaît hétérogène. La scintigraphie peut être éventuellement considérée comme normale (12 cas).

Scintigraphie au Gallium:

La scintigraphie au Gallium est un outil diagnostique validé dans les bilans de lymphomes non hodgkiniens avec une sensibilité de 75 à 90%. La sensibilité de cet examen a été confirmée dans une étude concernant spécifiquement les lymphomes de la thyroïde avec une sensibilité de 80%. Cette technique permettait de repérer d'éventuelles localisations thyroïdiennes [Hussain 1998]. La sensibilité de cette technique est fiable pour les métastases sus-diaphragmatiques, probablement moins en sous-diaphragmatique [Shiojima 1990].

L'objectif d'un travail, présenté par Nishiyama, était de déterminer si une scintigraphie au gallium pouvait éventuellement permettre de différencier thyroïdite de Hashimoto et lymphome thyroïdien. La scintigraphie au gallium était positive pour les 25 patients testés, l'intensité de la fixation permettait de surveiller l'évolution de la maladie au cours du traitement. Cependant, cette technique ne permettait pas de différencier thyroïdite et lymphome puisque les huit thyroïdites incluses fixaient, elles aussi, le gallium avec une intensité moindre sauf lorsque la thyroïdite était qualifiée d'active. Dans ce cas l'intensité de fixation pouvait être plus importante du même ordre que les lymphomes [Nishiyama 2003].

TEP scan au 18-FDG:

Théoriquement, la thyroïde n'est pas un lieu de fixation physiologique du fluorodesoxyglucose, les substrats thyroïdiens étant les acides gras libres [Hosaka 1992]. Cependant, un hypermétabolisme

thyroïdien, diffus ou nodulaire, est constaté sur de nombreuses séries faisant évoquer la notion d'incidentalome thyroïdien (0,6 à 3,3% des cas). Cette fixation est physiologique, homogène et de faible intensité, dans 30% des cas avec une SUV max inférieure au foie (63% des cas) [Chen 2007] [Bosgrud 2006].

En cas d'hypermétabolisme diffus, étendu à l'ensemble de la glande, plusieurs diagnostics peuvent être évoqués: thyroïdite chronique, maladie de Hashimoto, maladie de Basedow ou lymphome thyroïdien. Dans ces différentes pathologies, la SUV max des lésions était supérieure au foie dans 79% des cas.

- L'importance de la fixation thyroïdienne en cas de thyroïdite chronique ne semble pas liée au fonctionnement de la thyroïde (pas de corrélation entre TSH et SUV max et pas de normalisation de la fixation après correction de l'hypothyroïdie par levothyroxine) [Karantanis 2007]. La fixation thyroïdienne est plus probablement liée à l'inflammation intra-thyroïdienne. Aucune corrélation de la SUV max et du titre d'anticorps anti-TPO n'est retrouvée, l'intensité de la fixation reflétant plus probablement la fibrose.

- La maladie de Basedow peut, elle aussi, se traduire par un hypermétabolisme thyroïdien sans que le mécanisme physiopathologique soit clairement expliqué. Plaidant en faveur d'un hypermétabolisme cellulaire des thyrocytes, l'intensité de la fixation est corrélée au titre des anticorps anti-récepteurs de la thyroïde. Cet hypermétabolisme thyroïdien peut cependant être expliqué par l'infiltrat lymphocytaire comme dans la maladie de Hashimoto [Boerner 1998].

- Tous les patients rapportés dans les études et atteints d'un lymphome thyroïdien présentaient une fixation diffuse du FDG. La TEP permettait aussi de réaliser le bilan d'extension de la maladie initiale en recherchant des fixations pathologiques ganglionnaires à distance [Chander 2004].

- Aucun seuil ne paraît différencier une thyroïdite et un lymphome thyroïdien. L'hypermétabolisme du ^{18}F -FDG semble en effet refléter le captage cellulaire en glucose via les récepteurs GLUT. Ce captage est bien représenté par la SUV. Celle-ci est moins fidèlement corrélée au trappage du FDG par phosphorylation qui semble représenter l'agressivité de la tumeur [Juwaid 2005].

Aucun travail prospectif n'a permis de suivre par une TEP des patients porteurs d'une thyroïdite de Hashimoto pour lesquels un diagnostic de lymphome était réalisé après quelques années de suivi. Il est imaginable que l'intensité de la fixation en cas de lymphome soit plus élevée qu'en cas de thyroïdite simple pour un même individu, mais les variations inter-individuelles ne sont pas connues et aucune étude prospective ne permet de le différencier. Le PET scan ne permet donc pas de dépister la transformation lymphomateuse d'une thyroïdite chronique [Mikosch 2003]. Aucun élément ne nous

permet par ailleurs de savoir si une TEP réalisée devant l'apparition d'une zone très hypoéchogène à bords mal limités de grande taille sur une thyroïdite de Hashimoto, peut objectiver une différence de fixation entre les deux contingents cellulaires, la thyroïdite diffuse versus un lymphome d'architecture nodulaire.

VI.5. Biologie

Aucune anomalie biologique n'est spécifique du diagnostic de lymphome thyroïdien.

La plupart des patients présentent des anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline, 70 à 41% selon les études et selon l'importance relative du taux de lymphome du MALT ou de lymphome B diffus [Conconi 2007].

30% des patients ont une hypergammaglobulinémie polyclonale à IgA, IgM ou IgG [Pedersen 1996]. Parfois des immunoglobulines monoclonales à IgG K et λ (7% des cas) sont retrouvées plus souvent dans les lymphomes de haut grade mais parfois présentes dans les lymphomes du MALT [Thieblemont 2002]. Ces immunoglobulines monoclonales sont trop rares pour pouvoir permettre de dépister une transformation lymphomateuse d'une thyroïdite de Hashimoto.

10 à 25% des patients présentent une ascension des β_2 -microglobulines et des LDH [Thieblemont 2002] [Niitsu 2007].

VII. Pronostic

Le taux de survie à 5 ans des lymphomes thyroïdiens est très variable (de 34 à 83%) selon les études reflétant, l'hétérogénéité de cette pathologie [Tupchong 1986] [Blair 1985].

Les principaux éléments pronostiques discutés sont le stade, selon la classification d' Ann Arbor, et le type anatomo-pathologique du lymphome.

Le taux de survie à cinq ans semblait moins bon que dans les autres lymphomes extra-ganglionnaires. Cependant si on corrige ces données en fonction de l'âge des patients cette différence n'existe plus [Pedersen 1996].

Des données relativement récentes confirment la différence de survie selon le stade du lymphome; aucun décès n'était déploré chez les patients atteint d'un stade I, versus 44% dans le stade II, 100% dans le stade III et 75% dans le stade IV [Derringer 2000].

Par contre les données concernant la corrélation entre la survie et le type anatomo-pathologique des lymphomes sont plus discordantes. Globalement les lymphomes du MALT sont de bon pronostic par opposition aux lymphomes B diffus à grandes cellules ou aux lymphomes folliculaires.

- Les lymphomes du MALT sont d'excellent pronostic avec dans toutes les études une survie de 75 à 100%. Si l'atteinte est localisée au stade I ou II [Laing 1994] [Pedersen 1996] [Derringer 2000].
- En revanche les lymphomes d'histologie mixte, sont de moins bon pronostic. Une série retrouve une survie à 5 ans pour les lymphomes d'histologie de 25% versus 75% pour les lymphomes B diffus à grandes cellules et 100% pour les lymphomes du MALT [Skacell 2000]. Cependant dans cette étude, le groupe des lymphomes d'histologie mixte était constitué de plus de stade II et IV que les deux autres groupes, d'autres études plus récentes ne retrouvent pas cette différence [Niitsu 2007].
- Les lymphomes B diffus à grandes cellules sont globalement de moins bon pronostic. Ceux développés à partir des centres germinatifs ont un pronostic légèrement plus favorable que les autres avec une survie à cinq ans de 94,7% versus 72,9% [Niitsu 2007] [Hans 2004].

Figure 8: Survie selon le type de lymphome [Ruggiero et al 2005], [DiBiase et al 2004]

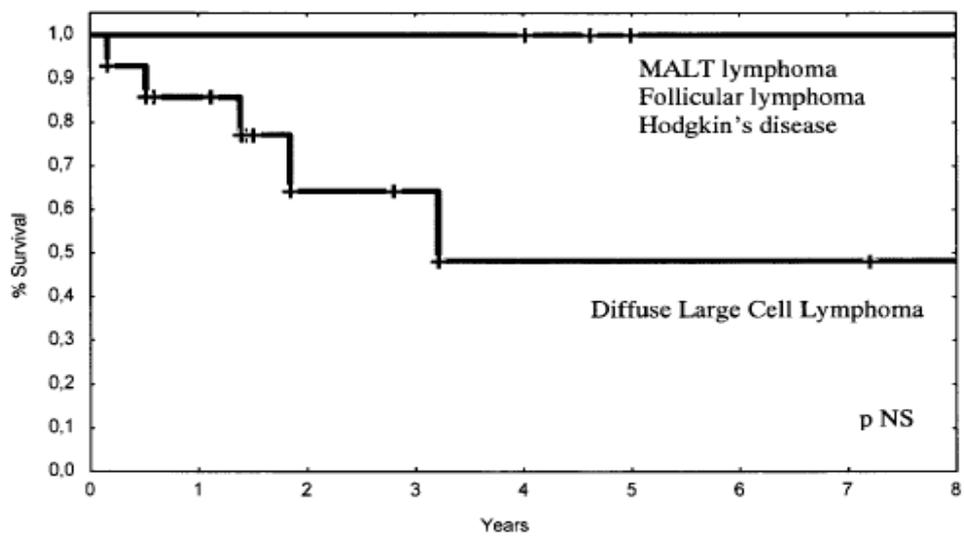
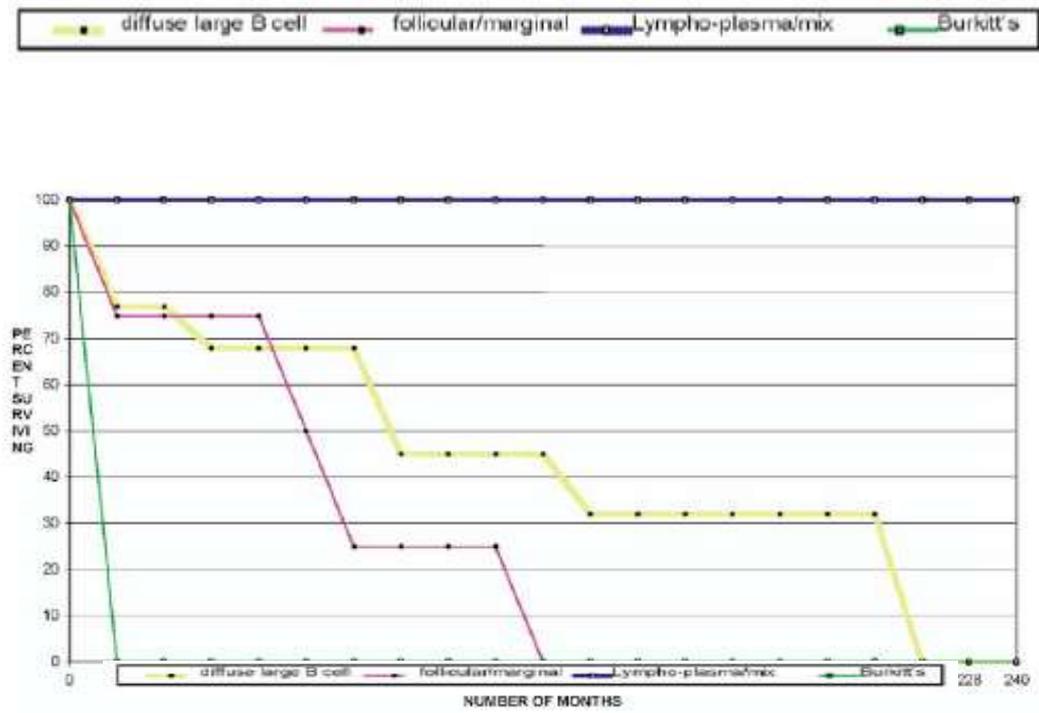
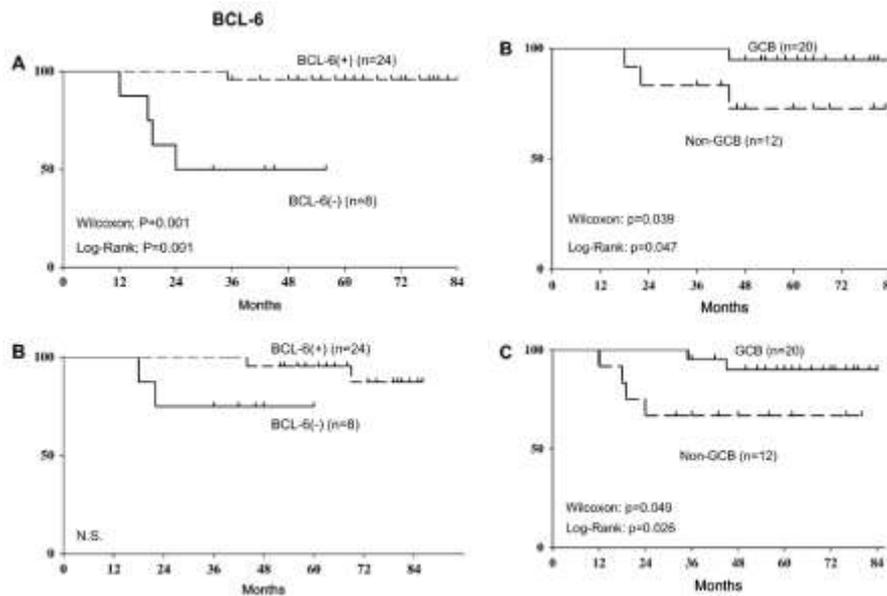


Figure 9: Courbe de survie globale et de survie sans récurrence selon le statut BCL6 à gauche et selon l'origine des cellules lymphomateuses à droite (GCB : origine centres germinatifs) [Niitsu et al 2007]



De nombreux éléments cliniques péjoratifs sont évoqués parfois de manière contradictoire.

- Atteinte médiastinale, signes compressifs évoquant une rapidité d'évolution.
- Age supérieur à 66 ans [Pedersen 1996]. Ce seuil est variable selon les différentes études entre 60 et 65 ans [Aozasa 1986]. Aucune des études ne corrige ses résultats en fonction du type et du stade des lymphomes.

Dans les lymphomes diffus à grandes cellules, un score international, IPI, est défini pour les lymphomes B diffus à grandes cellules: le score: «*International Prognostic Index*».

Ce score comprend cinq critères avec un point par facteur de risque:

- Age supérieur à 60 ans
- Le stade d'Ann Arbor: III et IV
- L'incidence d'activité ECOG supérieure ou égale à 2
- Le taux sérique de la LDH supérieur à la normale
- Plus d'un site extra-ganglionnaire atteint

Le score est corrélé à des groupes à risque:

- Bas risque: 0-1 survie à 5 ans: 73%
- Intermédiaire bas: 2 survie à 5 ans: 51%
- Intermédiaire haut: 3 survie à 5 ans: 43%
- Haut: 4-5 survie à 5 ans: 26%

Figure 10: Courbe de survie sans récurrence dans des stades I et II selon l'âge des patients [DiBiase et al 2004]

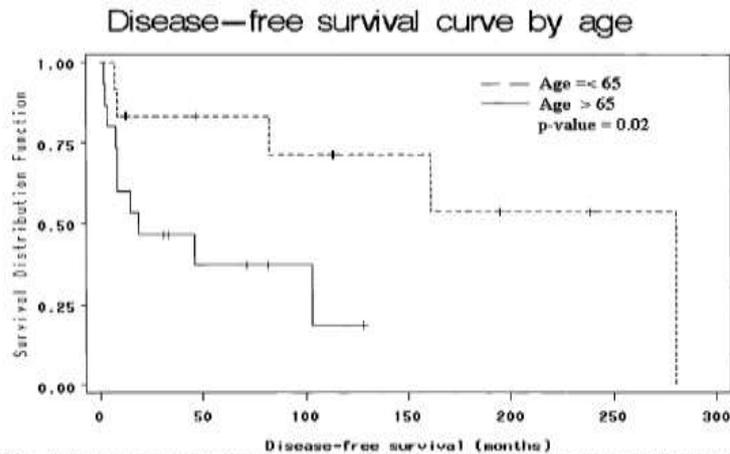


FIGURE 1. The influence of age on the disease-free survival (DFS) in the 27 patients treated with stage IE and IIE non-Hodgkin's thyroid lymphoma.

Les éléments de mauvais pronostic évoqués à l'examen anatomo-pathologique sont:

- Une extension au tissu péri-thyroïdien
- Une invasion vasculaire (uniquement retrouvé dans les lymphomes diffus à grandes cellules)
- Une apoptose importante
- Des mitoses nombreuses
- Le taux de nécrose et de fibrose ne sont pas toujours corrélés à la survie, variable selon les séries [Compagnon 1980].
- Le nombre de ganglions envahis [Thieblemont 2002]

Certaines anomalies moléculaires sont associées à de moins bon pronostic.

- Un travail permettait d'observer une évolution inverse de la présence de BCL2 et p53 dans les lymphomes dérivés des lymphomes du MALT. Ainsi l'expression de BCL2 est retrouvée dans les lymphocytes des lymphomes du MALT tandis que p53 n'est exprimé que dans moins de 5% des cas. Par opposition pour les lymphomes d'histologie mixte; BCL2 n'est pas systématiquement présent tandis que p53 est exprimé par 50 à 55% des cellules [Chetty 1995] [Navratil 1995].
- En cas d'expression de BCL6 dans les lymphomes B diffus à grandes cellules, la survie sans récurrence est de 95,8% versus 50% en cas de bcl6 négatif sans modification de la survie globale [Niitsu 2007].

VIII. Traitement

Avec l'apparition des polychimiothérapies et l'efficacité de la radiothérapie, le traitement des lymphomes de la thyroïde a été complètement modifié.

VIII.1. Chirurgie:

La place actuelle de la chirurgie est difficile à préciser. Elle peut être réalisée de manière carcinologique dans les atteintes localisées à la thyroïde. Le taux des complications dépend évidemment de l'importance de la masse lymphomateuse éventuellement d'une infiltration des organes adjacents.

Peu de complications sont décrites dans les études spécifiques au lymphome thyroïdien.

L'étude la plus précise quant aux complications de la chirurgie concerne une prise en charge chirurgicale dite palliative. Son indication était la décompression en urgence de la région cervicale. Environ 30% des patients présentent des signes compressifs. Pour certains auteurs, la compression ou l'envahissement des voies aériennes supérieures nécessite une prise en charge rapidement efficace. 27 patients ont été pris en charge de cette façon. Aucune lésion nerveuse ou parathyroïdienne n'était rapportée. Un décès en post-opératoire d'une cause cardio-vasculaire non liée à la chirurgie est décrit. Quatre trachéotomies ont été nécessaires pendant la chirurgie et une à J10. 89% ont ensuite reçu un traitement par chimio ou radiothérapie, la survie à 10 ans est de 77% [Sippel 2002].

D'autres données moins rassurantes rapportent jusqu'à 44% de complications moins justifiables devant l'efficacité des polychimiothérapies et des radiothérapies [Skarsgard 1991]. De nouvelles techniques par endoprothèse trachéale permettent d'améliorer très rapidement les symptômes sur des séries de cancers thyroïdiens différenciés et que des chimiothérapies d'urgence peuvent améliorer là aussi les symptômes compressifs [Noppen 2004].

VIII.2. Radiothérapie

La radiothérapie peut être un traitement unique du lymphome thyroïdien, elle constitue actuellement le traitement des formes localisées.

Elle permet une réponse complète dans 90% des cas de lymphome du MALT avec un taux de survie à 5 et 10 ans de 90%, et un risque de récurrence de 30% dans les premières années. Pour les lymphomes non MALT les résultats d'une radiothérapie seule sont moins bons avec un taux de survie à 5 ans de 55% [Laing 1994].

La cible d'irradiation est étendue et doit comprendre le lit thyroïdien, le cou et le médiastin avec globalement dans les stades IE une amélioration de la survie de 40 à 88%. La dose délivrée doit être supérieure à 40Gy [Harrington 2005]. Cette même notion avait déjà été évoquée [Blair 1985].

Une surveillance accrue est nécessaire dans les premières années afin de ne pas négliger les risques importants de récurrence.

VIII.3. Chimiothérapie:

50% des patients traités par radiothérapie, tous types de lymphome et tous stades confondus, récidivent dans les 5 ans avec une atteinte secondaire en dehors du champ d'irradiation ou à distance du site initial de la maladie.

Ces échappements poussent à proposer une thérapie systémique.

Plusieurs études, reprenant les différents traitements des lymphomes de la thyroïde, existent étalées sur une vingtaine d'années difficilement comparables entre elles de par l'hétérogénéité des lymphomes étudiés et des poly-chimiothérapies testées. La survie dans ces études est extrêmement variable de 42 à 85%.

Classiquement la chimiothérapie, la plus utilisée, est de type CHOP comprenant:

	Dosage standard	Contre-indications	Interactions médicamenteuses	Effets secondaires
Cyclophosphamide	750mg/m ²	Immunodépression par envahissement médullaire	Inhibiteur de p450	Immunosuppression, leucopénie, cardiomyopathie, stérilité, alopecie, nausées, anorexie, cystite hémorragique
Doxorubicine	50mg/m ²	Cardiopathie	Traitement cardiologique	Cardiomyopathie, immunodépression, alopecie, nausées, diarrhée, syndrome de lyse tumoral
Vincristine	1,4mg/m ²	Neuropathie, obstruction intestinale, Grossesse	Inhibiteur du métabolisme hépatique	Neuropathie périphérique, immunodépression, atteinte neuromusculaire, nécrose en cas d'extravasation
Prednisone	100mg/m ²	Infection mycosique systémique		Psychose, immunodépression, ulcère, rétention hydro-sodée, hyperglycémie

La vindésine peut être utilisée à la dose de 2 mg/m². Les effets secondaires principaux sont une neutropénie modérée, un iléus paralytique, une neuropathie périphérique.

Plus rarement certains auteurs rapportent l'utilisation de la bléomycine à la dose de 10mg dont la toxicité est pulmonaire (un cas rapporté dans les séries de lymphomes thyroïdiens). Elle est dans ce cas associée en polychimiothérapie à l'adriamycine, au cyclophosphamide, et à la vincristine [Thieblemont 2002].

Le chlorambucil a été utilisé avec succès, en traitement pendant un an, ou la fludarabine en six cures pour les lymphomes indolents de type lymphomes folliculaires [Thieblemont 2002].

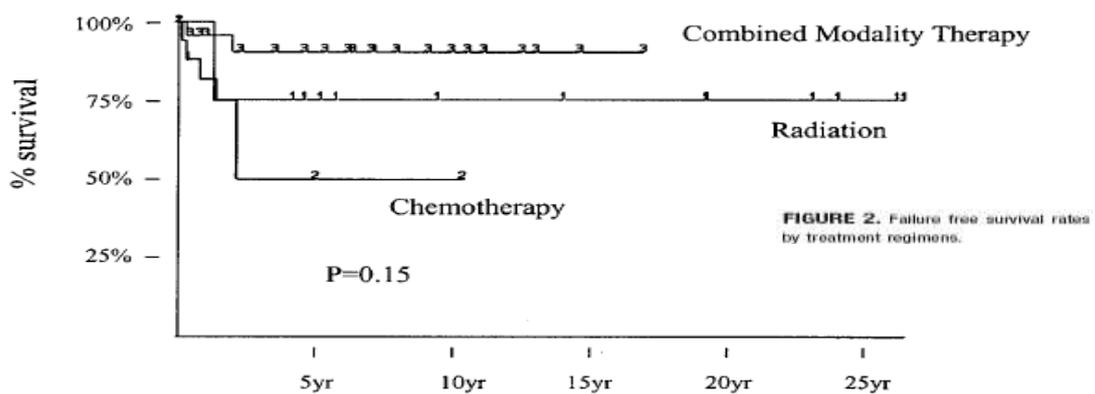
Aucune étude ne s'est intéressée particulièrement au traitement du lymphome de Burkitt thyroïdien. Un cas stade IV est rapporté, le patient ayant bénéficié dans un premier temps d'une chimiothérapie de réduction de la masse lymphomateuse par CHOP en urgence devant des signes compressifs. Le diagnostic de stade IV était réalisé à posteriori et le traitement modifié pour une polychimiothérapie par cytosan, vincristine, adriamycine, dexaméthasone, et rituximab, compliqué d'un syndrome de lyse tumorale. Une rémission était obtenue [Kalinyak 2006].

Les traitements rapportés dans les maladies de Hodgkin thyroïdiennes sont extrêmement variables: thyroïdectomie, chimio ou radiothérapie [Wang 2005] [Derringer 2000] [Vailati 1991].

Skarsgard a prouvé que l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie permettait une bonne survie à 5 ans de 70% pour des grades IE et IIE recevant le même type de chimiothérapie [Skarsgard 1991].

La figure suivante illustre l'amélioration du pronostic en cas d'association de radio et de chimiothérapie.

Figure 11: Durée de la rémission selon le traitement utilisé pour des lymphomes stade I et II [Friedberg 1994]



VIII.4. Cas particulier des lymphomes du MALT:

La plupart des séries objective une survie de 90%.

A cause de la nature indolente des lymphomes du MALT, les options thérapeutiques diffèrent. Leur localisation, le plus souvent intra-thyroïdienne au diagnostic, permet de proposer un traitement local par thyroïdectomie et radiothérapie. Les études ne rapportent pas de rechute à 5 ans, démontrant l'efficacité de cette prise en charge thérapeutique avec une survie à 5 ans de 100% [Thieblemont et al 2002] [Derringer et al 2000].

Une étude reprenant treize cas de lymphome du MALT thyroïdien et d'autres lymphomes du MALT localisés au niveau de l'estomac, des glandes salivaires, des orbites, confirme cette conduite à tenir. Tous les patients étaient classés en stade I sauf un en stade II. Une rémission complète de 100% à 10 ans était obtenue avec des doses de 30 à 35 Gy réparties en 10 à 15 séances [Tsang 2003].

Dans l'étude de Laing une réponse complète est obtenue dans 96% des lymphomes de MALT de stade I et II traités par radiothérapie seule sans traitement systémique au prix d'un taux de rechute de 30% [Laing 1994].

Cependant, le nombre de patients traités de cette manière est faible. Aucune étude randomisée sur des effectifs suffisants n'a été menée du fait de la faible prévalence de ce type de pathologie.

Certains auteurs proposent dans les stades supérieurs au stade II un traitement systémique comprenant soit une chimiothérapie de type CHOP avec un nombre de cure variable plus étalé dans le temps ou d'autres chimiothérapies moins intensives par exemple Cyclophosphamide, Emdine et Prednisolone avec des cures moins fréquentes mais poursuivies jusqu'à deux ans ou parfois de la Doxorubicine [Doria 1994] [Malek 2003] [Rohmer 2001] [Dibiase 2004].

Figure 12: Devenir des patients selon le type histologique des lymphomes et le traitement reçu illustrant le caractère particulier des lymphomes du MALT (MZBL) [Derringer 2000]

TABLE 6. Overall patient outcome at last follow-up by treatment regimen for main histologic categories of PTLs

	MZBL N = 30 (avg mos)		Mixed DLBCL and MZBL N = 36 (avg mos)		DLBCL without MZBL N = 41 (avg mos)	
	DWD	NED	DWD	NED	DWD	NED
Survival						
Overall	0	30 (91.0)	8 (17.0)	28 (80.4)	12 (25.2)	29 (79.3)
Range in months	N/A	12–139	0.5–35	2–162	0.5–89	7–149
Type of treatment						
Surgery only	0	16 (84.1)	2 (15.0)	6 (56.4)	1 (0.1)	2 (23.3)
Surgery and radiation therapy	0	5 (105.6)	2 (14.6)	8 (93.5)	1 (4.8)	4 (71.4)
Surgery and chemotherapy	0	3 (99.0)	2 (13.1)	3 (111.9)	3 (44.5)	4 (111.9)
Surgery and combined therapy	0	6 (93.5)	2 (25.2)	11 (78.3)	7 (23.3)	19 (77.4)

PTLs, primary thyroid gland lymphomas; MZBL, marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; avg mos, average number of months of follow up; DWD, dead with disease; NED, no evidence of disease, whether alive or dead of unrelated causes; N/A, not applicable.

VIII.5. Thérapeutiques émergentes

Comme les lymphomes B expriment l'antigène de surface CD20, une étude a montré une efficacité du rituximab, un anticorps monoclonal antiCD20, chez 73% des patients porteurs d'un lymphome non Hodgkinien. Son utilisation dans les lymphomes folliculaires, diffus à grandes cellules, et dans les lymphomes du manteau en première ou en deuxième ligne en cas de rechute, a été évaluée et validée par des études randomisées [Coiffier 2007]. Cette thérapeutique semble efficace dans les lymphomes du MALT en rechute mais reste à évaluer dans le lymphome thyroïdien [Conconi 2003]. Quelques études ont aussi prouvé son efficacité dans les lymphomes lymphocytiques, les lymphomes de Burkitt mais portent sur de plus petits effectifs.

Les effets secondaires sont moindres que ceux des chimiothérapies comprenant essentiellement des réactions immunoallergiques immédiates réversibles à l'arrêt du traitement. Les autres effets indésirables comprennent une neutropénie, thrombopénie ou éventuellement une anémie. Certains patients sont réfractaires au rituximab sans que les mécanismes de résistance ne soient connus [Coiffier 2007].

Un raisonnement par analogie avec le lymphome gastrique permet de supposer qu'en supprimant la stimulation antigénique on puisse traiter ce type de lymphome. Il est donc concevable de supposer qu'une thyroïdectomie précoce en cas de lymphome de MALT débutant constitue un traitement suffisant [Kossev 1999].

CAS CLINIQUE

Notre cas clinique est l'histoire d'un homme de 56 ans aux antécédents d'hypothyroïdie découverte au cours d'un bilan hypophysaire réalisé pour troubles de la libido. Ces troubles de la libido étaient reliés à une hyperprolactinémie idiopathique (Prolactine: 58ng/ml, lésion hypophysaire de 2x1mm de l'aileron gauche à l'IRM étiquetée artéfactuelle rétrospectivement) et traités par DOSTINEX®. L'autre antécédent notable est une exposition professionnelle à des radiations ionisantes entre 1980 et 1984 (radioscopies en médecine du travail avec suivi dosimétrique sans particularité). La TSH était peu augmentée à 7,2mUI/l, reconstrôlée à 13, sans anomalies de la T4 et de la T3. Les anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline étaient négatifs. La TSH s'était normalisée sous levothyroxine à la dose de 150µg par jour.

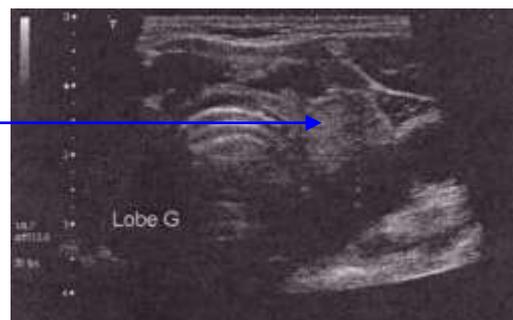
I. Diagnostic

Ce patient consulte en novembre 2007 devant l'apparition d'une masse cervicale antérieure au niveau de la loge thyroïdienne malgré une substitution adaptée par levothyroxine.

L'échographie cervicale objective une thyroïde nettement remaniée, d'allure pseudo-kystique. Le lobe droit est mesuré à 11x13x24mm et le lobe gauche à 15x12x26mm, l'isthme est augmenté de volume avec une épaisseur mesurée à 8mm. La glande est globalement hétérogène hypoéchogène. Ses limites sont difficiles à apprécier. Cet aspect pouvait évoquer une thyroïdite chronique. Aucun examen n'avait été réalisé antérieurement ne permettant pas de rechercher une modification morphologique.

Illustration 1: Première échographie réalisée devant l'apparition d'une masse cervicale antérieure

Lobe thyroïdien gauche
augmenté de volume
hétérogène pseudo-kystique



Le scanner retrouvait un goitre hétérogène dont la prise de contraste est imparfaite dans les parties inférieures des deux lobes. Les limites des lobes sont respectées, aucune adénomégalie n'est visualisée.

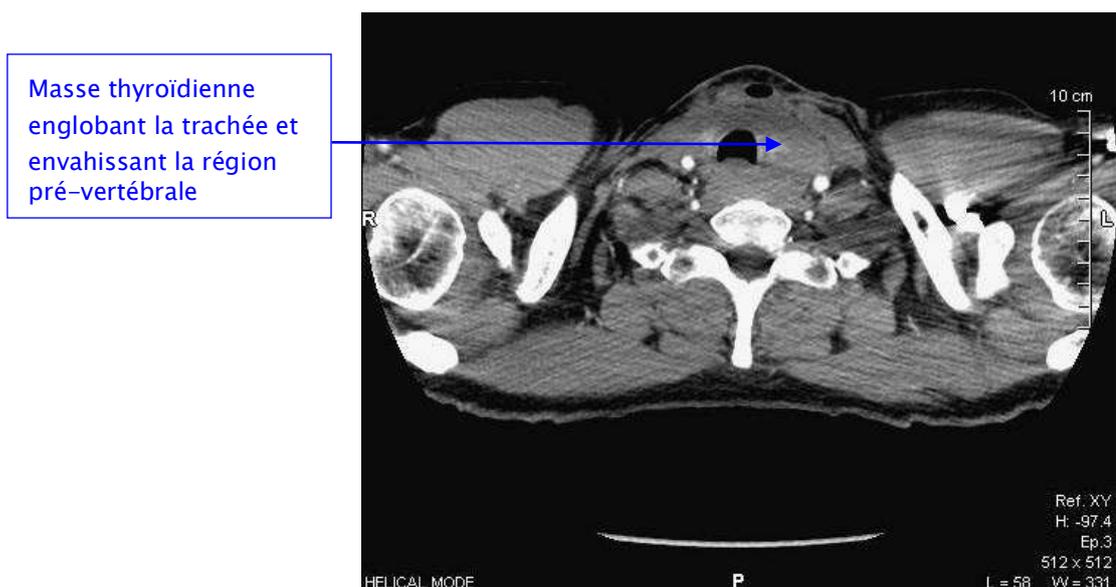
Une cytoponction réalisée, sans contrôle échographique, à cette période était non contributive.

Six mois plus tard, le patient présentait une altération de l'état général et des signes évocateurs d'une compression cervicale: une dysphonie, une paralysie récurrentielle gauche, une dyspnée d'effort. Des sueurs nocturnes complètent le tableau clinique.

Un nouveau scanner est réalisé:

- Une masse, de 8 cm, développée aux dépens de la partie moyenne du lobe thyroïdien gauche, est visualisée. Elle est hypodense par rapport au reste du parenchyme, prend le contraste de manière hétérogène et infiltre les tissus adjacents. Cette masse s'étend à la paroi postérieure de la trachée, entraînant une diminution du diamètre trachéal.
- Un élément ganglionnaire infracentimétrique est visualisé.
- Une paralysie récurrentielle gauche est notée avec flaccidité de la corde vocale gauche.

Illustration 2 : Scanner cervical réalisé lors de l'apparition des signes compressifs



Une biopsie chirurgicale est alors réalisée au niveau du lobe gauche de la thyroïde et du ganglion sus-isthmique. Macroscopiquement il existe de multiples adénopathies sus-isthmiques et une infiltration des muscles sous-hyoïdiens est constatée. L'examen anatomo-pathologique permet d'observer un lymphome B diffus à grandes cellules. Les cellules lymphomateuses sont de grande taille, d'aspect centroblastique, à noyau ovoïde à chromatine fine, porteuse de deux à trois petits nucléoles, au cytoplasme mal visible. Cette prolifération lymphomateuse est associée à une sclérose marquée et à des lésions lymphoépithélioïdes. L'infiltration des tissus adjacents en particulier musculaire est diffuse. L'index mitotique est très élevé, estimé à 90% par l'anticorps MIB1.

Lors de l'étude immunohistochimique, les cellules sont CD20, 10 positives. Une expression de BCL2 et BCL6 est objectivée. L'index de prolifération est élevé, estimé à 90% avec l'anticorps MIB-1.

Notre patient présente donc un lymphome B diffus à grandes cellules CD20+.

L'analyse cytogénétique avec caryotype standard retrouve plusieurs anomalies:

- der(1;4) avec point de cassure en 1p11 et 4p11 et pour conséquence une délétion 1p et 4p
- une trisomie 7 et 14
- une perte du chromosome 15
- et une délétion 17p-p53

En technique FISH sur 25 mitoses et 100 noyaux interphasiques:

- pas de fusion *IGH/BCL2*, pas de t(14;18) mais trois signaux 14q32-IGH en accord avec le 14 surnuméraire
- pas de réarrangement *MYC* (sonde 8q24-MYC)
- pas de réarrangement *BCL6* (sonde 3q27-BCL6)
- présence de 4p-FGFR3 sur la der(1)t(1;4) et la trisomie 14 (sonde FGFR3-IgH)
- perte du signal 17p-p53 sur 69% des cellules (sonde 17p-p53)

La biopsie du ganglion adjacent est identique avec une destruction complète de l'architecture ganglionnaire.

II. Bilan d'extension

Le bilan d'extension, est complété par un scanner thoraco–abdomino–pelvien et une TEP au FDG :

Scanner:

- Adénopathie inguinale gauche

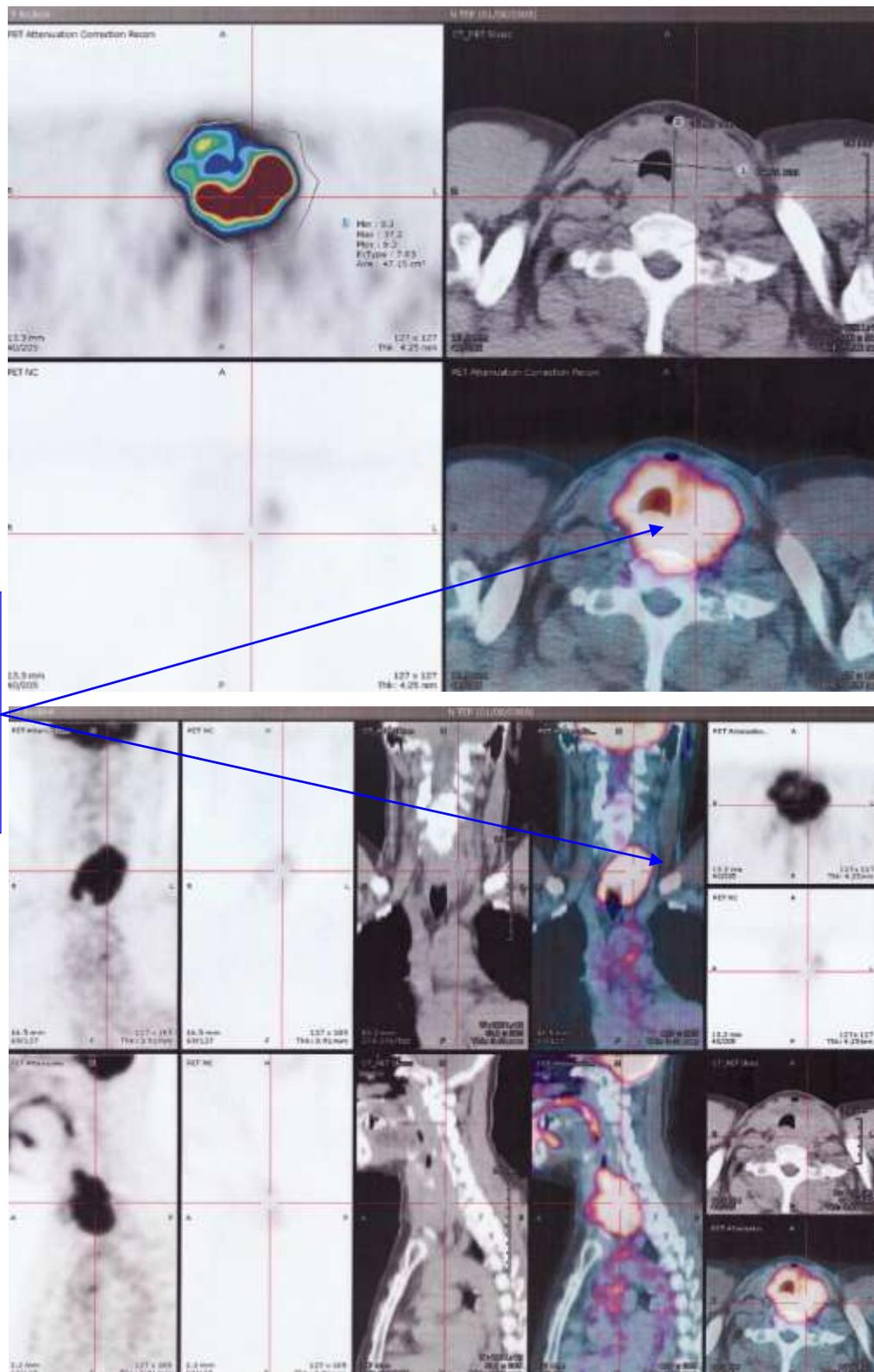
TEP au FDG:

- Hypermétabolisme intense de la masse thyroïdienne, englobant la trachée et la corde vocale gauche.
- Hypermétabolisme ganglionnaire cervical et inguinal gauche
- Hyperfixation focalisée de l'aile iliaque, rapportée à la BOM récente
- Renforcement médullaire diffus

Les LDH étaient normales ainsi que l'électrophorèse des protéines sériques. Les sérologies VIH et EBV étaient négatives. La biopsie ostéo–médullaire était normale.

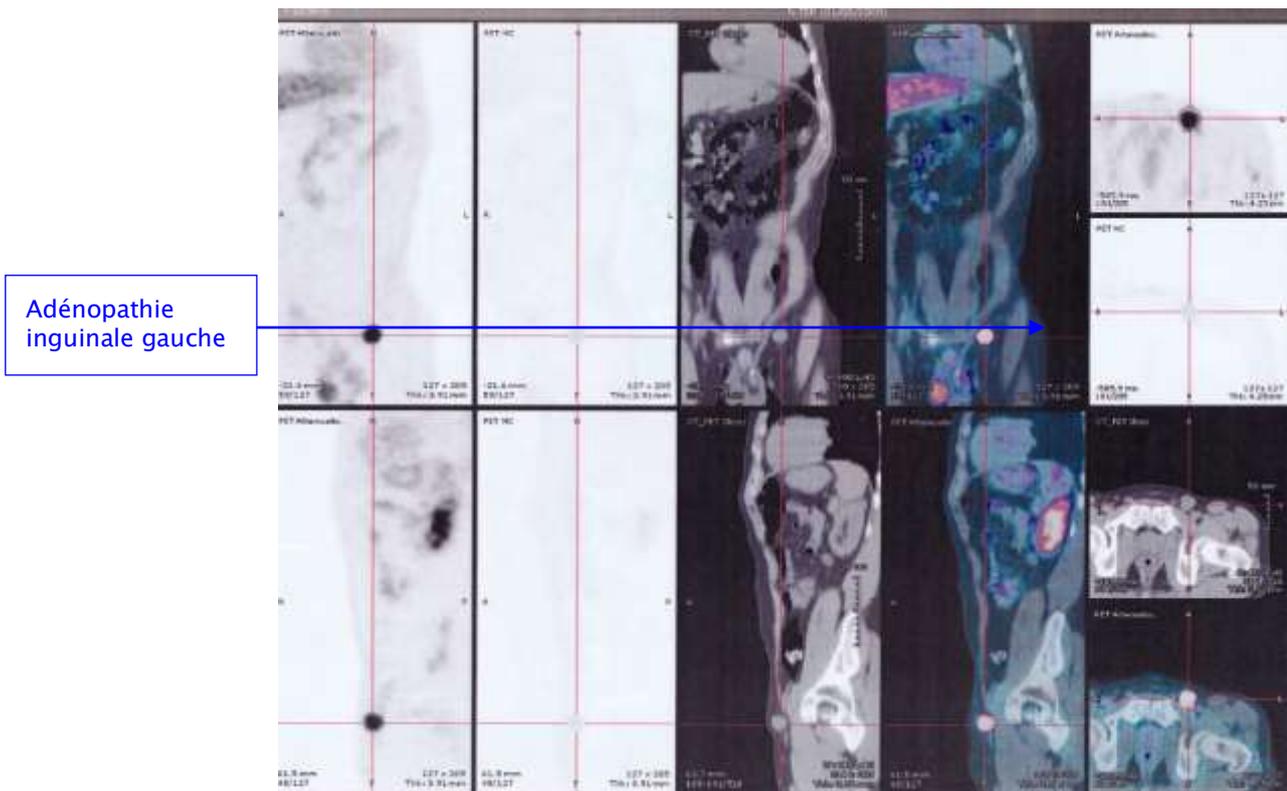
En conclusion après le bilan d'extension le patient présentait un lymphome B thyroïdien diffus à grandes cellules, de stade IV selon la classification de Ann Arbor. Le score IPI est à 1.

Illustration 3: Première TEP d'évaluation du bilan d'extension



Masse hypermétabolique localisée au lobe gauche de la thyroïde englobant la trachée et les muscles péri-thyroïdiens

Illustration 4: Hypermétabolisme inguinal gauche



III. Traitement

Une première chimiothérapie de debulking est organisée en urgence devant les signes compressifs par COP (Cyclophosphamide 750mg/m²: 1424mg, Vincristine 1mg/m²: 1.9mg, Prednisolone 40mg/m²: 76mg). Elle est associée à une première cure de Rituximab à la dose de 375mg/m².

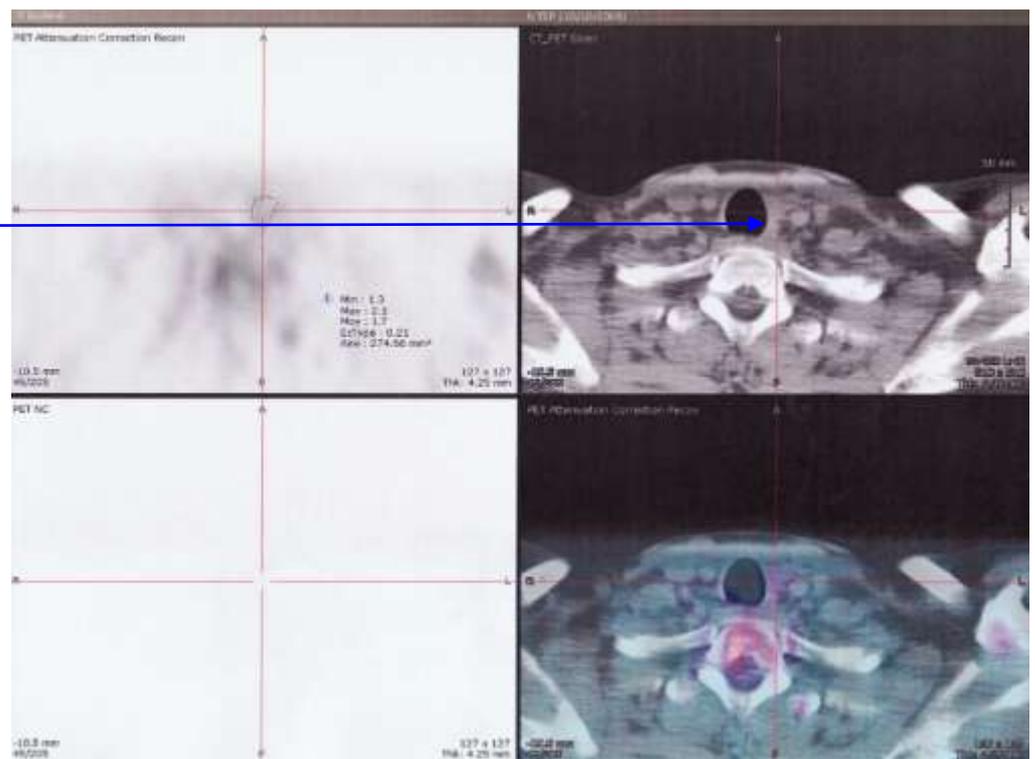
Une chimiothérapie première de type R-CEEP est ensuite programmée. Elle comprend: Prednisolone 80mg/m²/j pendant 5 jours, Vindesine à la dose de 3mg/m², Cyclophosphamide à la dose de 1200mg/m², Epirubicine à la dose de 100mg/m². Deux cures à deux semaines d'intervalle sont réalisées puis associées à une troisième cure par Rituximab, Methotrexate 3000mg/m² et Cytarabine 100mg/m². Une anémie et une lymphopénie compliquent ces premières cures de chimiothérapie.

Cliniquement le patient note une disparition progressive des signes cliniques généraux et compressifs. Un bilan d'évaluation de l'efficacité de la première ligne de chimiothérapie est organisé comprenant un nouveau scanner thoraco-abdomino-pelvien et une TEP au FDG.

Le scanner ne retrouve pas d'argument en faveur d'une persistance lymphomateuse. La TEP, en revanche, objective la persistance d'un discret hypermétabolisme se projetant en regard d'une masse tissulaire en avant et à gauche de la trachée en lieu et place de la lésion primitive. Les chaînes ganglionnaires cervico-médiastinales sont normales. L'hypermétabolisme inguinal gauche a disparu.

Illustration 5: TEP scan réalisé après les deux premières cures de chimiothérapie montrant une persistance partielle des lésions au niveau cervical

Persistance d'un hypermétabolisme en regard du lobe thyroïdien gauche

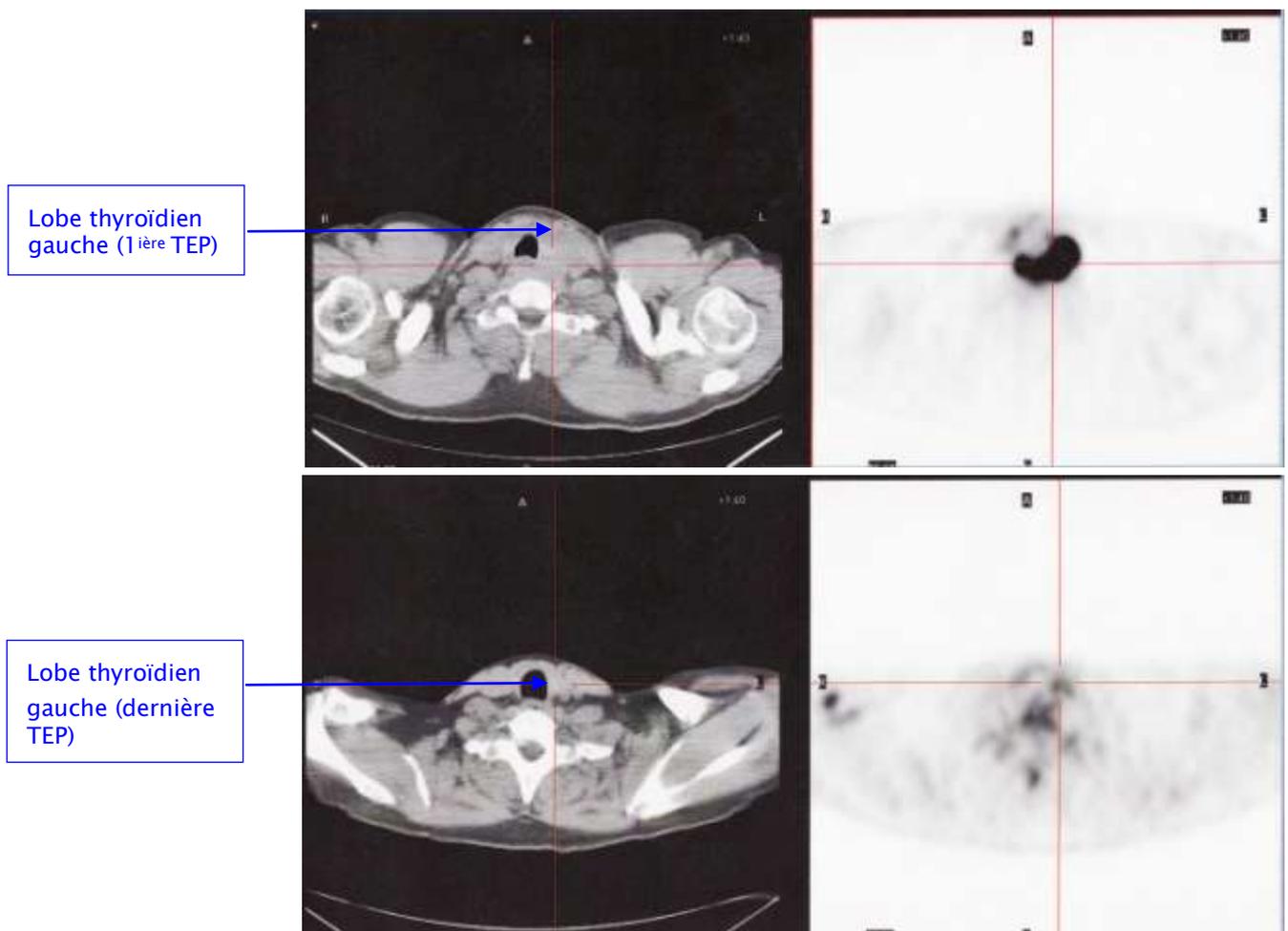


Même si le scanner montre une disparition quasi complète de la masse cervicale, les résultats de la TEP sont considérés comme une réponse partielle à la première chimiothérapie.

Un traitement de rattrapage est alors décidé avant une autogreffe par R-DHAC trois cures (Rituximab 375mg/m², Dexaméthasone 40mg, Carboplatine 350mg/m², Cytarabine 2g/m²).

Un nouveau bilan est réalisé après la chimiothérapie de rattrapage. Le scanner est inchangé et n'apporte aucun argument en faveur d'une maladie résiduelle (en dehors du reliquat thyroïdien). La TEP présente toujours, après la chimiothérapie de rattrapage, un hypermétabolisme localisé à la corde vocale gauche et au lobe thyroïdien gauche. Les autres localisations ont disparu.

Illustration 6: Dernière TEP: Persistance d'un discret hypermétabolisme



Le traitement est ensuite consolidé par une autogreffe de cellule souches de sang périphérique dont l'efficacité sera à nouveau évaluée par une TEP au FDG.

DISCUSSION

L'histoire clinique de ce patient est donc assez classique même si les lymphomes thyroïdiens sont plus rares chez les hommes. Il présente en effet des antécédents d'hypothyroïdie évoluant depuis 8 ans au moment du diagnostic.

La notion d'une thyroïdite de Hashimoto préexistante peut se discuter, devant l'absence d'anticorps contrôlés à plusieurs reprises. Les anticorps anti-thyroperoxydase, les anticorps anti-thyroglobuline sont classiquement positifs (près de 100% et 80% des cas). Les anticorps anti-récepteur de la TSH n'ont pas été réalisés.

Cependant, de réelles thyroïdites de Hashimoto peuvent se présenter à des anticorps négatifs, le diagnostic étant évoqué sur l'échographie. L'aspect échographique des parties supérieures des deux lobes thyroïdiens à priori initialement indemnes des lésions lymphomateuses, est évocateur de thyroïdite avec un aspect pseudo-nodulaire globalement hypoéchogène.

Par ailleurs l'examen anatomo-pathologique de la lésion confirme la présence de sclérose.

L'histoire clinique évoque une évolution en deux temps:

- Dans un premier temps, l'apparition d'un lymphome du MALT expliquant les lésions pseudo-kystiques isthmiques et lobaire inférieures. La cytoponction n'était malheureusement pas contributive.
- Dans un deuxième temps, après six mois d'évolution, aggravation relativement rapide des signes cliniques avec apparition de la dysphonie, de la dyspnée d'effort et des signes cliniques généraux.

Cependant aucune lésion de lymphome du MALT primitif n'est retrouvée sur les fragments de la biopsie chirurgicale. Seule la lésion thyroïdienne du lobe gauche a été biopsiée et ne laisse pas présager de l'état du reste de la glande.

Certains cas de lymphomes B diffus, sans lymphome du MALT préexistant documenté, sont décrits dans la littérature. Ils présentaient des formes particulières semblables à des lymphomes folliculaires ou à des lymphomes du manteau, soutenant l'hypothèse d'autres anomalies chromosomiques à la base de ces lymphomes [Derringer 2000].

Ainsi un cas de lymphome diffus de haut grade pour lequel aucun argument anamnestique, anatomo-pathologique, biologique en faveur d'une thyroïdite ancienne, n'était retrouvé a été décrit en détail. L'analyse cytogénétique de cellules lymphomateuses a retrouvé de complexes mutations inhabituelles en particulier sur le chromosome 6.

L'immunohistochimie des cellules lymphomateuses apporte quelques précisions sur l'origine du lymphome:

- La positivité de BCL6 est présente dans 30% des lymphomes B diffus d'origine centro-germinative développés à partir des lésions lymphoépithéliales de thyroïdite chroniques [Falini et al 1997].
- La positivité des CD10

Notre patient présente des anomalies des chromosomes 1 et 4 qui n'ont jamais été décrites dans les lymphomes de la thyroïde.

Seule la délétion du gène de p53 sur le bras court du chromosome 17, est plus fréquemment retrouvée dans les lymphomes à grandes cellules, l'expression de p53 étant de mauvais pronostic [Phan 2004]. Les trisomies 7 et 14 retrouvées ne sont pas non plus décrites dans les lymphomes B diffus, contrairement à la 3 plus classique.

Ce lymphome de la thyroïde se présente dans un contexte apparemment habituel d'hypothyroïdie.

Cependant si l'on convient sur ces arguments d'une évolution en deux temps et de la transformation en lymphome d'histologie mixte d'une thyroïdite chronique; la rapidité de l'évolution est surprenante:

- à la fois entre le diagnostic d'hypothyroïdie et la première modification du goitre
- et entre ces premières modifications et l'apparition de signes cliniques plus inquiétants

Cette rapidité d'évolution est probablement en rapport avec les multiples anomalies cytogénétiques retrouvées plutôt inhabituelles.

I. Cytoponction: Comment améliorer le dépistage?

Le diagnostic positif du type de lymphome est indispensable afin de ne pas retarder le traitement de lymphome et d'améliorer le pronostic. La cytoponction à l'aiguille fine est un bon moyen de diagnostic précoce appliqué à la thyroïde, organe superficiel facilement accessible. Le contrôle échographique concomitant en améliore la sensibilité en permettant de ponctionner au niveau d'une zone d'intérêt.

La sensibilité de la cytoponction à l'aiguille fine peut alors permettre le diagnostic de lymphome avec une sensibilité de 76% à 90% si on considère positives des cytoponctions douteuses conduisant à une biopsie chirurgicale [Takashima 1995] [Pyke 1992] [Matsuzuka 1993]. Dans le bilan de nodules et de cancers différenciés de la thyroïde, l'écho-guidage des cytoponctions améliore la sensibilité de la technique. Aucune étude n'est disponible dans le cas précis des lymphomes thyroïdiens.

S'il est relativement aisé de diagnostiquer un lymphome B diffus thyroïdien à grandes cellules sur du matériel cellulaire obtenu par cytoponction, devant la morphologie typique des cellules et leur phénotype B; il est bien moins facile en cas de lymphome du MALT sur fond de thyroïdite chronique et de lésions lymphoépithéliales. La différenciation des cellules bénignes liées à la réaction immunitaire chronique et des cellules néoplasiques de bas grade peut être difficile. Les techniques actuelles d'immunohistochimie, d'analyse moléculaire et cytogénétique sont alors une aide indispensable pour différencier les lymphocytes et certifier le caractère monoclonal de la prolifération lymphomateuse. Il est alors primordial de préciser à l'anatomo-pathologiste la suspicion clinique de lymphome et de prélever du matériel cellulaire en quantité suffisante pour toutes les analyses nécessaires.

- Le statut CD19, CD20 positifs permettant d'identifier le type lymphocytes B
- Les autres anticorps de surface permettent de confirmer le type de cellules lymphomateuses et donc le diagnostic
- Le caractère monotypique kappa ou lambda en immunohistochimie
- La cytométrie de flux permet de détecter des aneuploïdies ou l'augmentation de l'activité proliférative des lymphocytes
- Par PCR, des réarrangements génétiques sont recherchés

La différenciation entre une thyroïdite de Hashimoto et un lymphome thyroïdien est possible selon les études de 58 à 88% des cas avec l'aide de l'immunohistochimie et de l'immunophénotypage [Sangalli et al 2001] [Cha et al 2002]. La précision du diagnostic peut alors être de 80 à 100% [Young et al 1999].

Afin de différencier lymphome du MALT et Hashimoto, le diagnostic peut être affiné:

- Par la recherche de réarrangements génétiques par PCR ou par Southern-blot permettant de différencier chaque fois thyroïdite de Hashimoto et lymphome du MALT. Un réarrangement des gènes des immunoglobulines peut ainsi être retrouvé par Southern-Blot dans 85% des lymphomes mais n'est jamais présent dans les thyroïdites simples [Matsuzuka 1998]. Par PCR la sensibilité semble meilleure, la quantité de matériel cellulaire nécessaire étant moins importante, et suffisante en cas de cytoponction à l'aiguille fine. La recherche d'une monoclonalité des immunoglobulines peut aussi aider au diagnostic avec une sensibilité de 76% et aucun faux positif dans les thyroïdites de Hashimoto [Takano 2005].
- Les recherches de BCL2 et BCL6 peuvent permettre de préciser là aussi les diagnostics différentiels.

BCL6 est exprimé par les lymphocytes des centres germinatifs, par les lymphomes diffus à grandes cellules dans environ 30% des cas mais est absent dans les lymphomes du MALT. BCL6 est un régulateur des centres germinatifs et pourrait avoir un rôle dans la lymphomagenèse [Falini 1997]. Elle semble associée à une meilleure survie sans récurrence (95,8% versus 50%) [Niitsu 2007].

BCL2 est exprimé dans les cellules lymphomateuses de type MALT et dans les thyroïdites chroniques.

- Une mutation de p53

Une analyse génétique de lymphomes du MALT et des lymphomes d'histologie mixte a permis de constater que dans les lymphomes du MALT, une mutation de p53 peut être présente ainsi qu'une perte d'allèle mais les deux allèles de gène ne sont pas touchés simultanément, contrairement aux lymphomes d'histologie mixte. Les lymphocytes des lésions lymphoépithéliales sont toujours négatifs pour la recherche de mutation de p53. Il semblerait que BCL6 inhibe l'expression de p53 [Phan 2004].

L'avantage certain de la cytoponction est la facilité de réalisation pouvant seule permettre de surveiller au long cours des patients porteurs d'une thyroïdite de Hashimoto. Une cytoponction répétée des zones les plus hypoéchogènes ou aux limites imprécises en prélevant une quantité cellulaire suffisante et en précisant à l'anatomo-pathologiste le diagnostic suspecté pourrait permettre un diagnostic plus précoce améliorant significativement la survie (80% dans les stades I strictement intra-thyroïdiens versus 58% et 50% dans les stades I avec extension extra-thyroïdienne et les stades II) [Pyke 1992].

II. Biopsie chirurgicale: Bilan d'extension locale précis?

La biopsie reste le gold standard pour la plupart des auteurs [Thieblemont 1999]. Elle permet à la fois de réaliser le diagnostic positif du lymphome plus facilement en ajoutant à la cytologie l'aspect histologique important pour le lymphome folliculaire par exemple.

Elle est surtout particulièrement utile dans les lymphomes du MALT d'histologie mixte difficiles à différencier d'une thyroïdite chronique, la cytoponction à l'aiguille fine est en effet moins sensible pour les lymphomes du MALT (40%) que pour les lymphomes B diffus à grandes cellules (85%).

Elle peut permettre de rechercher un franchissement de la capsule thyroïdienne. Cette différence est importante dans la gestion du traitement, le taux de réponse thérapeutique étant différent entre les stades I strictement intra-thyroïdien et extra-thyroïdien.

La sensibilité du scanner n'est en effet pas suffisante pour éliminer formellement un franchissement de la capsule.

III. Bilan d'extension et diagnostic de rémission

Les bilans d'extension réalisés par un scanner thoraco-abdomino-pelvien peuvent être complétés par une TEP au ^{18}F -FDG afin de ne pas négliger d'autres localisations et de disposer d'une évaluation pré-thérapeutique. Dans le cas de notre patient, les résultats des deux techniques d'explorations sont concordants.

Un TEP scan sera réalisé systématiquement en pré-thérapeutique pour les lymphomes dont l'avidité en glucose est variable comme les lymphomes du MALT ou les lymphomes lymphocytiques à petits lymphocytes; cela est par contre plus discuté pour les lymphomes toujours avides de glucose comme les lymphomes B diffus à grandes cellules [Juwaid 2007].

Cette évaluation paraît plus difficile après une chirurgie, les processus inflammatoires locaux rendant l'interprétation dans la loge thyroïdienne impossible de part les remaniements inflammatoires [Marchesi 2004].

Il est actuellement reconnu que le suivi des lymphomes peut être réalisé par un TEP scan au ^{18}F -FDG afin de juger de l'efficacité des thérapeutiques. Une grande revue objective une sensibilité de

72% et une spécificité de 100% de la TEP dans les récives ou rechutes de lymphomes non Hodgkinien agressifs après une première ligne de traitement [Zijlstra 2006]. Une bonne corrélation était même retrouvée entre le devenir des patients et la visualisation d'une fixation du FDG normalisée après quatre cures de chimiothérapie [Juweid 2005]. Cependant, des faux positifs sont possibles en particulier si la TEP est réalisée trop précocement par rapport à une chimiothérapie ou à une radiothérapie. Un délai de 3 semaines après une chimiothérapie et de 8 à 12 semaines après une radiothérapie est préconisé afin de limiter le nombre de faux positifs [Spaepen 2003].

Quelques cas cliniques, dans la littérature anglo-saxonne, rapportent l'efficacité de la TEP dans cette indication [Lin 2007] [Mikosch 2003]. Un travail reprend une série de 5 cas dont un cas objectivant une rémission complète, deux cas de surveillance post-thérapeutique et deux cas de récive. Ces lymphomes étaient des lymphomes B diffus à grandes cellules, 2 de stade I, 2 de stade II et 1 de stade III. Le TEP scan permettait de diagnostiquer de manière plus précoce les récurrences mais aussi la réponse complète en moyenne de trois mois avant le scanner.

Cette notion de suivi des maladies de Hodgkin ou des lymphomes B diffus à grandes cellules afin d'évaluer la réponse thérapeutique est reconnue. Ainsi dans les lymphomes B diffus à grandes cellules la sensibilité et la spécificité de la TEP au FDG, pour le diagnostic de reliquat lymphomateux, sont de 72 et 100% respectivement [Zijlstra 2006]. Une corrélation est retrouvée entre la normalisation de l'hypermétabolisme de la lésion après un à quatre cycles et la survie des patients [Juweid 2005]. Cette notion est confirmée par une autre étude, la normalisation de la fixation après 2 à 3 cures de chimiothérapie est prédictive d'une rémission complète et au contraire la persistance d'un hypermétabolisme de l'absence de rémission [Spaepen 2002].

Les recommandations actuelles de la TEP dans le suivi et le bilan des lymphomes sont l'utilisation en routine clinique dans le bilan des lymphomes B diffus à grandes cellules et dans les maladies de Hodgkin. Elles sont plus discutées dans les lymphomes indolents [Juweid 2005].

Cependant en cas de lymphome d'autre localisation initiale, la TEP ne permet pas de différencier une localisation lymphomateuse thyroïdienne secondaire, d'une thyroïdite ou d'un cancer différencié [Basu 2008].

Le cas de notre patient illustre parfaitement cette notion avec la persistance d'un hypermétabolisme pathologique après les premières cures de chimiothérapie puis avec les cures de rattrapage permettant d'objectiver, contrairement à l'évaluation du scanner, une rémission partielle et de poursuivre le traitement.

IV. Revues des principales études récentes.

Les deux tableaux suivants reprennent les données de la littérature les plus récentes comparables. Les tumeurs sont classées selon la classification OMS. Le même type de chimiothérapie (CHOP) est prescrit, et la dose de radiothérapie est en moyenne de 40 Gy.

Tableau 1: Résultats des études publiées après 2000 et les taux de survie selon le stade de lymphome

ETUDE	TYPE DE TRAITEMENT	Patients	SURVIE	Globale	STADE I	STADE II	STADE III	STADE IV	Commentaire
DiBiase 2004	Chirurgie (17) Radiothérapie (18) Chimio+Radiothérapie (9)	27	A 5 ANS SANS RECURENCE	56,00% 57,00%	69,00% 69,00%	41,00% 45,00%			Aucune rechute en cas de chimio
Ruggiero 2005	Chirurgie (16) Radiothérapie (6), Chimiothérapie (4) Radio+chimiothérapie (10)	22	A 5 ANS SANS RECURENCE	61,00%	42,00%	100,00% %		50,00%	Aucun lymphome de MALT de bas grade
Derringer 2000	Chirurgie 100% Radiothérapie (36) Radio+Chimiothérapie (43)	108	A 5 ANS SANS RECURENCE	79,00%	100,00% %	56,00%	0,00%	25,00%	Pas de corrélation entre ttt et survie
Thieblemont 2002 (1987-2000)	Chirurgie en cas de MALT: (27%) Chimiothérapie: (73%)	26	A 5 ANS SANS RECURENCE	77,00% 66,00%	100,00% %				Chirurgie en cas de MALT de bas grade ou de lymphome à petits lymphocytes
Ha 2001 (1959-1994)	Chirurgie (4) Radiothérapie (18), Chimiothérapie (5) Radio+chimiothérapie (24)	51	A 5 ANS SANS RECURENCE	64,00% 76,00%	80,00% 88,00%	53,00% 68,00%			Score IPI: =0 survie 86%, >1 survie 50%
Wirtzfeld 2001	Chirurgie (10) Radiothérapie (4), Chimiothérapie (3) Radio+chimiothérapie (2)	10	A 5 ANS SANS RECURENCE	100,00% 100,00%	100,00% %	100,00% %			Un patient traité par chirurgie seule
Niitsu 2007 (1998-2005)	Radio+chimiothérapie pour les stades I, 6 cures de CHOP pour les stades II		A 5 ANS SANS RECURENCE	90,00% 84,00%	93,40%	88,90%			lymphome B diffus à grandes cellules uniquement. IPI<1 dans 91,6% des cas

Tableau 2: Résultats des mêmes études selon le type de traitement

	TYPE DE LYMPHOME	Patients	SURVIE	Globale	Chirurgie seule	Radio thérapie	Chimio thérapie	Radio+ Chimio thérapie	Commentaire
DiBiase 2004	STADE: IE (14), IIE (13), MALT de bas grade: (11%)	27	A 5 ANS SANS RECURENCE	56,00% 57,00%		52,00%	0%	87%	Aucune rechute en cas de chimio
Ruggiero 2005	STADE: IE (10), IIE (4), IV (4) MALT de bas grade: 0	22	A 5 ANS SANS RECURENCE	61,00%	66,00%	83%	50%	100%	Aucun lymphome de MALT de bas grade
Derringer 2000	STADE: IE (71), IIE (27), III (2), IV (8) MALT de bas grade: (27%)	108	A 5 ANS SANS RECURENCE	79,00%	100,00%	88,00%	85,00%	66,00% 80,00%	Pas de corrélation entre ttt et survie
Ha 2001 (1959-1994)	STADE: IE (21; 41%), IIE (30; 59%), MALT de bas grade: 1	51	A 5 ANS SANS RECURENCE	64,00% 76,00%	100,00% 25,00%	76,00% 78,00%	50,00% 50,00%	91,00% 92,00%	Score IPI: IPI=0 survie 86%, IPI>1 survie 50%

V. Thyroïdectomie: traitement local des stades IE strictement intrathyroïdiens?

Initialement, la place de la chirurgie curative dans le lymphome thyroïdien était prépondérante, cependant l'apparition des polychimiothérapies a clairement modifié les indications de la chirurgie. Ce que retrouve Meyer et al avec une diminution des indications de la chirurgie au fur et à mesure des années: de 80% dans les années 70 à 10% dans les années 2000 [Meyer 2007].

La place de la chirurgie seule préconisée par certains auteurs semble plus difficile à situer.

Ce choix thérapeutique a fait la preuve de son efficacité dans les traitements des lésions localisées. Sur une série de 8 cas (stade I intra-thyroïdien) aucune rechute n'était rapportée [Thieblemont 2002].

Cependant la chirurgie seule ne semble pas plus efficace qu'un traitement local par radiothérapie, au prix de plus de risque de lésions des récurrents et des parathyroïdes [Pyke 1992].

Concernant la chirurgie de debulking: plusieurs études aux résultats contradictoires ont été publiées:

- La série de Pyke portant sur 62 patients ne retrouve aucune différence pour les stades I et II traités par radio et chimiothérapie plus ou moins thyroïdectomie. Les modalités de chimiothérapie ne sont pas précisées.
- Celle plus ancienne de Rosen, de 61 patients, au contraire objective une survie sans rechute dans les stades I et II corrélée à la taille des reliquats thyroïdiens laissés en place, le traitement comprenait une radiothérapie associée à la chirurgie [Rosen 1988]. La survie globale dans l'étude de Rosen à 5 ans était de 59% versus 85 à 88% dans la série de Pyke où la majorité (44 sur 50) des patients recevait une chimiothérapie adjuvante. Ruggiero constate tous stades confondus une survie à 5 ans de 65% pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie et de traitement adjuvant, versus 60% sans chirurgie [Ruggiero 2005].
- De nombreuses études rapportent que la survie est améliorée en cas de debulking chirurgical associé à un traitement adjuvant [Blair 1985] [Doria 1994] [Junor 1992] [Tsang 1993] [Harrington 2005].

En conclusion la chirurgie pourrait permettre de certifier le caractère localisé du lymphome et d'en constituer le seul traitement; en cas de lymphome du MALT évoqué sur une cytoponction positive et pour lequel le bilan d'extension est négatif. En revanche en cas de stade II une radiothérapie adjuvante pourrait être proposée.

VI. Adapter le traitement au type anatomo-pathologique du lymphome?

Les lymphomes du MALT, localisés de stades I ou II, peuvent bénéficier d'un traitement local uniquement avec une radiothérapie de 40 Gy avec un taux de rémission complète de 100% [Tsang 2003].

Ces résultats sont identiques à ceux observés dans les grandes séries, les sous-groupes de patients atteints d'un lymphome du MALT bénéficient soit d'un traitement unique local par chirurgie et radiothérapie ou du même traitement en association à un traitement systémique. Quel que soit le traitement une rémission complète est obtenue dans 100% des cas [Derringer 2000] [Thieblemont 2002] ou dans 90% des cas de lymphome du MALT de stade I et II [Laing 1994].

Même si aucune de ces études n'est prospective, il ne semble pas justifié d'imposer une chimiothérapie et ses complications à ces patients de stade I strictement localisés à la thyroïde [Zinzani 1999].

Aucune étude ne permet de discuter des autres lymphomes indolents de bas grade comme certains lymphomes folliculaires pour lesquels il est possible qu'un traitement local puisse suffire.

Par ailleurs, aucune étude ne reprend les résultats du traitement associé par rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 seul ou couplé à un radioélément (ZEVALIN® ou BEXXAR®). Une étude de phase II concernant les lymphomes du MALT a été publiée mais ne comprend aucun cas de lymphome thyroïdien. Une réponse est obtenue dans 73% des cas (rémission complète dans 44%), 25% de rechutes sont notées d'autant plus tardives que les patients n'avaient pas bénéficié d'une chimiothérapie antérieure [Conconi 2003].

Par contre, les autres types de lymphomes thyroïdiens, plus agressifs, quelle que soit leur origine, et les lymphomes du MALT étendus de stades III et IV nécessitent un traitement systémique associé, au même titre que les lymphomes d'autres localisations. En effet tous types de lymphomes confondus majoritairement de haut grade, un traitement par radiothérapie seule aux stades I et II entraîne une rechute locale ou à distance dans 47% des cas [DiBiase 2004]. A l'inverse, un traitement, associant radio et chimiothérapie, des stades I et II des lymphomes diffus à grandes cellules permet une réponse complète dans 94% des cas avec une survie à 5 ans de 90% des cas [Niitsu 2007].

VII. Le traitement des stades IIE doit-il différer du traitement des stades III et IV?

Les stades II peuvent-ils être traités uniquement de manière locale ou relèvent-ils d'un traitement systémique comme les stades III et IV?

Les stades II ne répondent pas aussi bien au traitement local que les stades I. Ainsi Vigliotti observe une survie de 100% des stades I traités par radiothérapie seule, versus 88% des stades II [Vigliotti 1986]. Globalement, dans toutes les études la survie des stades II est moins bonne même s'il est difficile de les comparer, les traitements étant relativement disparates. Une étude récente peut donner quelques éléments de réponse. Cette étude reprenant des stades I et II de lymphome diffus B à grandes cellules. Les stades I bénéficient d'un traitement local par radiothérapie et les stades II d'un traitement systémique par 6 cures de CHOP. La survie globale de ces stades II est bonne, mais reste inférieure à celles des stades I même traités uniquement localement: 88% de survie à 5 ans versus 93%, avec surtout un taux de rechute de 23% versus 8% [Niitsu 2007]. La revue de Dorian bien qu'ancienne retrouve une fréquence des rechutes de 30% des lymphomes localisés traités par radiothérapie seule, en cas de chimiothérapie associée le risque de rechute à distance diminue. A l'inverse sans radiothérapie les rechutes locales étaient plus nombreuses.

Ces lymphomes doivent donc probablement être considérés comme des maladies systémiques.

Cette conduite à tenir a été appliquée par l'équipe de Niitsu avec d'excellents résultats en terme de survie dans les stades I traités par radiothérapie seule et des stades II des lymphomes B diffus à grandes cellules traités par radiothérapie et six cures de CHOP, avec une survie de 90% à 5 ans sans récurrence dans 84,3% des cas [Niitsu 2007].

Le traitement combiné permet une survie de 91% pour des patients là aussi de stade I et II, comprenant une radiothérapie et une chimiothérapie par CHOP versus 76% sans la chimiothérapie [Ha 2001]. Cette conduite à tenir est confirmée par d'autres auteurs avec une meilleure survie si la chimiothérapie est poursuivie au-delà de une à deux cures par une polychimiothérapie de type CHOP [Matsuzuka 1993].

Le traitement de référence actuel des lymphomes B diffus à grandes cellules systémiques de stade III et IV comprend une chimiothérapie suivie d'une autogreffe. La maladie se conçoit alors non pas comme une maladie thyroïdienne mais comme un lymphome de localisation initiale inhabituelle.

Aucune des études concernant les lymphomes de la thyroïde ne reprend ce type de protocole, il est difficile de savoir si une radiothérapie associée améliore le pronostic après ce type de chimiothérapie et où se situe l'intérêt d'une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe ayant prouvé son efficacité dans les lymphomes de stade III et IV et localisés de forte masse tumorale (Bulky) [Milpied 2004].

En tout état de cause, le taux de rémission des stades III et IV des lymphomes de la thyroïde est médiocre dans la majorité des études comprenant une chimiothérapie classique, il paraît logique de les considérer comme des lymphomes diffus agressifs et de les traiter selon les protocoles actuels comprenant une polychimiothérapie plus ou moins associée à une autogreffe et un traitement par rituximab comme notre patient. Aucune autogreffe n'a été décrite.

Concernant le rituximab, son utilisation a été rapportée dans trois cas de lymphomes thyroïdiens, en association avec une polychimiothérapie, avec efficacité. Un protocole en cours (GOELAMS 075) propose de comparer l'intérêt de l'autogreffe systématique ou d'une chimiothérapie par CHOP associée au rituximab en première ligne de traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules de stade III et IV.

CONCLUSION

Le lymphome thyroïdien est une localisation rare des pathologies lymphomateuses, relativement peu étudiée et dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore parfaitement connus.

La présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire bénin, développé au cours d'une maladie de Hashimoto ou de Basedow, semble être une condition indispensable à la sélection d'un clone lymphocytaire monoclonal.

Les lymphomes de la thyroïde constituent un groupe de pathologies hétérogènes, tant par leur type anatomopathologique que par leur stade au diagnostic.

Les lymphomes les plus couramment retrouvés sont les lymphomes du MALT, les lymphomes d'histologie mixte et les lymphomes B diffus à grandes cellules. La présence d'un contingent de lymphome du MALT est retrouvée dans presque 85% des cas, la possibilité de l'apparition *de novo* d'un lymphome B diffus à grandes cellules est donc discutée par certains auteurs.

Les progrès réalisés en analyse cytogénétique, permettent d'évoquer le diagnostic sur une cytoponction à l'aiguille fine, sous réserve d'une quantité suffisante de cellules prélevées. La réalisation de cette ponction doit, au mieux, être réalisée sous contrôle échographique pour en améliorer la sensibilité.

La biopsie chirurgicale reste cependant le gold standard et doit être pratiquée au moindre doute.

L'hétérogénéité de la maladie est telle qu'il est difficile de conclure sur une prise en charge unique. Les lymphomes du MALT localisés au stade I ou II semblent pouvoir bénéficier d'un traitement local alors que les autres types de lymphomes plus agressifs nécessitent d'un traitement systémique et doivent être considérés comme une pathologie lymphomateuse classique (bien que de localisation inhabituelle) plutôt que comme une maladie primitivement thyroïdienne. Leur prise en charge rejoint donc la prise en charge habituelle des lymphomes B.

BIBLIOGRAPHIE

- Abdul-Rahman, Z. H., H. J. Gogas, et al. (1996). "T-cell lymphoma in Hashimoto's thyroiditis." Histopathology **29**(5): 455-9.
- Akaishi, J., M. Onda, et al. (2006). "Growth-suppressive function of phosphatidylethanolamine-binding protein in anaplastic thyroid cancer." Anticancer Res **26**(6B): 4437-42.
- Anscombe, A. M. and D. H. Wright (1985). "Primary malignant lymphoma of the thyroid--a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases." Histopathology **9**(1): 81-97.
- Ansell, S. M., C. S. Grant, et al. (1999). "Primary thyroid lymphoma." Semin Oncol **26**(3): 316-23.
- Ashton-Key, M., S. C. Biddolph, et al. (1995). "Heterogeneity of bcl-2 expression in MALT lymphoma." Histopathology **26**(1): 75-8.
- Bacon, C. M., T. C. Diss, et al. (2009). "Follicular lymphoma of the thyroid gland." Am J Surg Pathol **33**(1): 22-34.
- Basu, S., G. Li, et al. (2008). "Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) and PET/Computed Tomography Imaging Characteristics of Thyroid Lymphoma and Their Potential Clinical Utility." Acta Radiol: 1-4.
- Belal, A. A., A. Allam, et al. (2001). "Primary thyroid lymphoma: a retrospective analysis of prognostic factors and treatment outcome for localized intermediate and high grade lymphoma." Am J Clin Oncol **24**(3): 299-305.
- Blair, T. J., R. G. Evans, et al. (1985). "Radiotherapeutic management of primary thyroid lymphoma." Int J Radiat Oncol Biol Phys **11**(2): 365-70.
- Cha, C., H. Chen, et al. (2002). "Primary thyroid lymphoma: can the diagnosis be made solely by fine-needle aspiration?" Ann Surg Oncol **9**(3): 298-302.
- Chander, S., A. P. Zingas, et al. (2004). "Positron emission tomography in primary thyroid lymphoma." Clin Nucl Med **29**(9): 572-3.
- Chen, Y. K., Y. L. Chen, et al. (2007). "The significance of FDG uptake in bilateral thyroid glands." Nucl Med Commun **28**(2): 117-22.
- Chetty, R., J. J. O'Leary, et al. (1995). "Immunohistochemical detection of p53 and Bcl-2 proteins in Hashimoto's thyroiditis and primary thyroid lymphomas." J Clin Pathol **48**(3): 239-41.
- Chiofalo, M. G., G. Corazzelli, et al. (2008). "Thyroid lymphoma: early clinical suspicion may be critical for cure." J Endocrinol Invest **31**(8): 739-40.
- Coiffier, B. Lepage, E. Brière, J. Herbrecht, R. Tilly, H. Bouabdallah R et al. (2002) "CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma." N Engl J Med **346**: 235-242.
- Coiffier, B. (2007). "Rituximab therapy in malignant lymphoma." Oncogen **26**: 3603-3613.
- Colovic, M., S. Matic, et al. (2007). "Outcomes of primary thyroid non-Hodgkin's lymphoma: a series of nine consecutive cases." Med Oncol **24**(2): 203-8.
- Compagno, J. and J. E. Oertel (1980). "Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases." Am J Clin Pathol **74**(1): 1-11.
- Conconi, A., G. Martinelli, et al. (2003). "Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type." Blood **102**(8): 2741-5.
- Conconi, A., G. Martinelli, et al. (2003). "Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type." Blood **102**(8): 2741-5.
- Dai, C. W., G. S. Zhang, et al. (2008). "Thyroid diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) following thyroid medullary cancer: long-term complete remission with R-CHOP therapy." Ann Hematol.
- Dequanter, D., P. Lothaire, et al. (2008). "[Primary lymphoma of the thyroid gland]." Rev Med Brux **29**(3): 177-9.
- Derringer, G. A., L. D. Thompson, et al. (2000). "Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases." Am J Surg Pathol **24**(5): 623-39.
- DiBiase, S. J., P. W. Grigsby, et al. (2004). "Outcome analysis for stage IE and IIE thyroid lymphoma." Am J Clin Oncol **27**(2): 178-84.
- Doi, Y., A. Goto, et al. (2004). "Primary thyroid lymphoma associated with Graves' disease." Thyroid **14**(9): 772-6.
- Doria, R., J. F. Jekel, et al. (1994). "Thyroid lymphoma. The case for combined modality therapy." Cancer **73**(1): 200-6.

- Evans, T. R., J. L. Mansi, et al. (1995). "Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid with bone marrow infiltration at presentation." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **7**(1): 54-5.
- Falini, B., M. Fizzotti, et al. (1997). "Bcl-6 protein expression in normal and neoplastic lymphoid tissues." *Ann Oncol* **8 Suppl 2**: 101-4.
- Friedberg, M. H., M. C. Coburn, et al. (1994). "Role of surgery in stage IE non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid." *Surgery* **116**(6): 1061-6; discussion 1066-7.
- Ha, C. S., K. M. Shadle, et al. (2001). "Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland." *Cancer* **91**(4): 629-35.
- Hahn, J. S., H. C. Chung, et al. (1995). "Primary lymphoma of the thyroid." *Yonsei Med J* **36**(4): 315-21.
- Hamburger, J. I., J. M. Miller, et al. (1983). "Lymphoma of the thyroid." *Ann Intern Med* **99**(5): 685-93.
- Harrington, K. J., V. J. Michalaki, et al. (2005). "Management of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: the Royal Marsden Hospital experience." *Br J Radiol* **78**(929): 405-10.
- Higashi, T., K. Ito, et al. (1988). "Gallium-67 imaging in the evaluation of thyroid malignancy." *Clin Nucl Med* **13**(11): 792-9.
- Hoeve, M. A., I. A. Gisbertz, et al. (1999). "Gastric low-grade MALT lymphoma, high-grade MALT lymphoma and diffuse large B cell lymphoma show different frequencies of trisomy." *Leukemia* **13**(5): 799-807.
- Honda, N., K. Machida, et al. (2002). "Scintigraphic findings of MALT lymphoma of the thyroid." *Ann Nucl Med* **16**(4): 289-92.
- Hopkins, C., M. Stearns, et al. (2001). "Palliative tracheal stenting in invasive papillary thyroid carcinoma." *J Laryngol Otol* **115**(11): 935-7.
- Horii, A., S. Takashima, et al. (1998). "Primary thyroid lymphoma associated with metastatic thyroid tumor: discrimination with US." *Eur J Ultrasound* **7**(3): 199-203.
- Hosaka, Y., M. Tawata, et al. (1992). "The regulation of two distinct glucose transporter (GLUT1 and GLUT4) gene expressions in cultured rat thyroid cells by thyrotropin." *Endocrinology* **131**(1): 159-65.
- Ibnou Soufyane, N., A. Chadli, et al. (2002). "[Primary lymphoma of the thyroid gland]." *Ann Endocrinol (Paris)* **63**(3): 231-4.
- Inaba, T., H. Nishimura, et al. (2008). "A case of CD45-negative diffuse large B-cell lymphoma in thyroid gland." *Lab Hematol* **14**(2): 12-4.
- Isaacson, P. G., A. Androulakis-Papachristou, et al. (1992). "Follicular colonization in thyroid lymphoma." *Am J Pathol* **141**(1): 43-52.
- Joao, C., P. Farinha, et al. (2007). "Cytogenetic abnormalities in MALT lymphomas and their precursor lesions from different organs. A fluorescence in situ hybridization (FISH) study." *Histopathology* **50**(2): 217-24.
- Junor, E. J., J. Paul, et al. (1992). "Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid." *Eur J Surg Oncol* **18**(4): 313-21.
- Kalinyak, J. E., C. S. Kong, et al. (2006). "Burkitt's lymphoma presenting as a rapidly growing thyroid mass." *Thyroid* **16**(10): 1053-7.
- Karantanis, D., T. V. Bogsrud, et al. (2007). "Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland." *J Nucl Med* **48**(6): 896-901.
- Kasagi, K., H. Hatabu, et al. (1991). "Lymphoproliferative disorders of the thyroid gland: radiological appearances." *Br J Radiol* **64**(763): 569-75.
- Klyachkin, M. L., R. W. Schwartz, et al. (1998). "Thyroid lymphoma: is there a role for surgery?" *Am Surg* **64**(3): 234-8.
- Koida, S., K. Tsukasaki, et al. (2007). "Primary T-cell lymphoma of the thyroid gland with chemokine receptors of Th1 phenotype complicating autoimmune thyroiditis." *Haematologica* **92**(3): e37-40.
- Kossev, P. and V. Livolsi (1999). "Lymphoid lesions of the thyroid: review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organization classification." *Thyroid* **9**(12): 1273-80.
- Kramer, M. H., J. Hermans, et al. (1998). "Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma." *Blood* **92**(9): 3152-62.
- Kuper-Hommel, M. J., S. Snijder, et al. (2005). "Treatment and survival of patients with thyroid lymphoma: a population-based study with clinical and pathologic reviews." *Clin Lymphoma Myeloma* **6**(3): 240-7.
- Laing, R. W., P. Hoskin, et al. (1994). "The significance of MALT histology in thyroid lymphoma: a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **6**(5): 300-4.

- Lee, C. J., C. H. Hsu, et al. (2008). "FDG-PET for a thyroid MALT lymphoma." *Acta Oncol* **47**(6): 1165-7.
- Liao, Z., C. S. Ha, et al. (2000). "Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with initial supradiaphragmatic presentation: natural history and patterns of disease progression." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48**(2): 399-403.
- Licci, S., A. Boscaino, et al. (2008). "Concurrence of marginal zone B-cell lymphoma MALT-type and Langerhans cell histiocytosis in a thyroid gland with Hashimoto disease." *Ann Hematol* **87**(10): 855-7.
- Lin, E. C. (2007). "FDG PET/CT for assessing therapy response in primary thyroid lymphoma." *Clin Nucl Med* **32**(2): 152-3.
- Lovchik, J., M. A. Lane, et al. (1997). "Polymerase chain reaction-based detection of B-cell clonality in the fine needle aspiration biopsy of a thyroid mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma." *Hum Pathol* **28**(8): 989-92.
- Mack, L. A. and J. L. Pasiaka (2007). "An evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma." *World J Surg* **31**(5): 978-86.
- Matsuzuka, F., S. Fukata, et al. (1998). "Gene rearrangement of immunoglobulin as a marker of thyroid lymphoma." *World J Surg* **22**(6): 558-61.
- Matsuzuka, F., A. Miyauchi, et al. (1993). "Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases." *Thyroid* **3**(2): 93-9.
- Meyer-Rochow, G. Y., M. S. Sywak, et al. (2008). "Surgical trends in the management of thyroid lymphoma." *Eur J Surg Oncol* **34**(5): 576-80.
- Mikosch, P., F. G. Wurtz, et al. (2003). "F-18-FDG-PET in a patient with Hashimoto's thyroiditis and MALT lymphoma recurrence of the thyroid." *Wien Med Wochenschr* **153**(3-4): 89-92.
- Moshynska, O. V. and A. Saxena (2008). "Clonal relationship between Hashimoto thyroiditis and thyroid lymphoma." *J Clin Pathol* **61**(4): 438-44.
- Murayama, K., M. Kojima, et al. (2008). "Imprint cytology of primary thyroid gland B-cell lymphoma prominent epithelioid cell reaction: a case report." *Diagn Cytopathol* **36**(10): 763-5.
- Nasiri, S., H. Mahmoodzadeh, et al. (2008). "Images for surgeons. Thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis." *ANZ J Surg* **78**(12): 1134.
- Navratil, E., P. Gaulard, et al. (1995). "Expression of the bcl-2 protein in B cell lymphomas arising from mucosa associated lymphoid tissue." *J Clin Pathol* **48**(1): 18-21.
- Niitsu, N., M. Okamoto, et al. (2007). "Clinicopathologic correlations of stage IE/IIe primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma." *Ann Oncol* **18**(7): 1203-8.
- Niitsu, N., M. Okamoto, et al. (2007). "t(8;14)(q24;q32) in two patients with CD10-negative primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma." *Leuk Res* **31**(5): 707-11.
- Ota, H., Y. Ito, et al. (2006). "Usefulness of ultrasonography for diagnosis of malignant lymphoma of the thyroid." *Thyroid* **16**(10): 983-7.
- Pasiaka, J. L. (2000). "Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: role of the surgeon." *World J Surg* **24**(8): 966-70.
- Pedersen, R. K. and N. T. Pedersen (1996). "Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study." *Histopathology* **28**(1): 25-32.
- Phan, R. T. and R. Dalla-Favera (2004). "The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-centre B cells." *Nature* **432**(7017): 635-9.
- Pyke, C. M., C. S. Grant, et al. (1992). "Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: is more than biopsy necessary?" *World J Surg* **16**(4): 604-9; discussion 609-10.
- Raderer, M., B. Streubel, et al. (2005). "High relapse rate in patients with MALT lymphoma warrants lifelong follow-up." *Clin Cancer Res* **11**(9): 3349-52.
- Rego-Iraeta, A., J. Gonzalez-Carrero, et al. (2008). "Images in thyroidology--MALT lymphoma and thyroid ophthalmopathy." *Thyroid* **18**(1): 89-90.
- Rosen, I. B., S. B. Sutcliffe, et al. (1988). "The role of surgery in the management of thyroid lymphoma." *Surgery* **104**(6): 1095-9.
- Sangalli, G., G. Serio, et al. (2001). "Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases." *Cytopathology* **12**(4): 257-63.
- Saxena, A., E. C. Alport, et al. (2004). "Clonal B cell populations in a minority of patients with Hashimoto's thyroiditis." *J Clin Pathol* **57**(12): 1258-63.
- Shah, N. C., V. V. Dewoolkar, et al. (2004). "Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the thyroid in a woman with chronic lymphocytic thyroiditis." *ANZ J Surg* **74**(11): 1026-8.
- Shiojima, K., Y. Tamaki, et al. (1996). "Gallium-67 scintigraphy in evaluation of malignant lymphoma of the thyroid gland." *Radiat Med* **14**(1): 31-4.
- Singer, J. A. (1998). "Primary lymphoma of the thyroid." *Am Surg* **64**(4): 334-7.

- Sippel, R. S., P. G. Gauger, et al. (2002). "Palliative thyroidectomy for malignant lymphoma of the thyroid." Ann Surg Oncol **9**(9): 907-11.
- Skarsgard, E. D., J. M. Connors, et al. (1991). "A current analysis of primary lymphoma of the thyroid." Arch Surg **126**(10): 1199-203; discussion 1203-4.
- Souhami, L., W. J. Simpson, et al. (1980). "Malignant lymphoma of the thyroid gland." Int J Radiat Oncol Biol Phys **6**(9): 1143-7.
- Takahashi, K., K. Kashima, et al. (1995). "Contribution of Epstein-Barr virus to development of malignant lymphoma of the thyroid." Pathol Int **45**(5): 366-74.
- Takahashi, K., K. Kashima, et al. (1995). "Contribution of Epstein-Barr virus to development of malignant lymphoma of the thyroid." Pathol Int **45**(5): 366-74.
- Takano, T., S. Asahi, et al. (2008). "Aspiration biopsy-nucleic acid diagnosis of thyroid malignant lymphoma by vectorette PCR: experience of eight cases." Leuk Res **32**(1): 151-4.
- Takano, T., A. Miyauchi, et al. (2005). "Detection of monoclonality of the immunoglobulin heavy chain gene in thyroid malignant lymphoma by vectorette polymerase chain reaction." J Clin Endocrinol Metab **90**(2): 720-3.
- Takashima, S., J. Ikezoe, et al. (1988). "Primary thyroid lymphoma: evaluation with CT." Radiology **168**(3): 765-8.
- Takashima, S., S. Morimoto, et al. (1989). "Primary thyroid lymphoma: comparison of CT and US assessment." Radiology **171**(2): 439-43.
- Takashima, S., N. Nomura, et al. (1995). "Primary thyroid lymphoma: evaluation with US, CT, and MRI." J Comput Assist Tomogr **19**(2): 282-8.
- Takashima, S., N. Nomura, et al. (1995). "Primary thyroid lymphoma: evaluation with US, CT, and MRI." J Comput Assist Tomogr **19**(2): 282-8.
- Takashima, S., F. Takayama, et al. (2000). "Primary thyroid lymphoma: diagnosis of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement with polymerase chain reaction in ultrasound-guided fine-needle aspiration." Thyroid **10**(6): 507-10.
- Thieblemont, C., A. Mayer, et al. (2002). "Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease." J Clin Endocrinol Metab **87**(1): 105-11.
- Tiemann, M., M. A. Menke, et al. (1995). "Temperature gradient gel electrophoresis for analysis of clonal evolution in non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid." Electrophoresis **16**(5): 729-32.
- Tsang, R. W., M. K. Gospodarowicz, et al. (2003). "Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome." J Clin Oncol **21**(22): 4157-64.
- Tsang, R. W., M. K. Gospodarowicz, et al. (1993). "Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: prognostic factors and treatment outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group." Int J Radiat Oncol Biol Phys **27**(3): 599-604.
- Tupchong, L., F. Hughes, et al. (1986). "Primary lymphoma of the thyroid: clinical features, prognostic factors, and results of treatment." Int J Radiat Oncol Biol Phys **12**(10): 1813-21.
- Wang, S. A., A. Rahemtullah, et al. (2005). "Hodgkin's lymphoma of the thyroid: a clinicopathologic study of five cases and review of the literature." Mod Pathol **18**(12): 1577-84.
- Widder, S. and J. L. Pasiaka (2004). "Primary thyroid lymphomas." Curr Treat Options Oncol **5**(4): 307-13.
- Wirtzfeld, D. A., J. S. Winston, et al. (2001). "Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland." Ann Surg Oncol **8**(4): 338-41.
- Wotherspoon, A. C., T. M. Finn, et al. (1995). "Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue." Blood **85**(8): 2000-4.
- Yamaguchi, M., T. Ohno, et al. (1997). "gamma/delta T-cell lymphoma of the thyroid gland." N Engl J Med **336**(19): 1391-2.
- Yamauchi, A., Y. Tomita, et al. (2002). "Polymerase chain reaction-based clonality analysis in thyroid lymphoma." Int J Mol Med **10**(1): 113-7.
- Yang, H., J. Li, et al. (2008). "Primary T-cell lymphoma of the thyroid: case report and review of the literature." Med Oncol **25**(4): 462-6.
- Young, N. A. and T. Al-Saleem (1999). "Diagnosis of lymphoma by fine-needle aspiration cytology using the revised European-American classification of lymphoid neoplasms." Cancer **87**(6): 325-45.
- Zinzani, P. L., M. Magagnoli, et al. (1999). "The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients." Ann Oncol **10**(10): 1181-4.
- Zinzani, P. L., M. Magagnoli, et al. (1999). "Nongastrointestinal low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients." J Clin Oncol **17**(4): 1254.

NOM: CUSSAC-PILLEGAND

PRENOM: Camille

LYMPHOME THYROÏDIEN: A propos d'un cas, revue de la littérature

RESUME

Le lymphome primitif thyroïdien est une pathologie hétérogène sur le plan anatomopathologique. Il se présente comme l'apparition d'une masse cervicale chez une femme, aux antécédents de thyroïdite, dans la septième décennie, à un stade localisé (I ou II). Des lésions de thyroïdite et de lymphome de bas et/ou de haut grade coexistent. Le traitement habituel est une radiothérapie cervico-médiastinale plus ou moins associée à une chimiothérapie selon le stade. La présentation de notre patient n'était pas classique: de moins de 60 ans, atteint d'une pathologie agressive de stade IV, avec des mutations génétiques atypiques. La TEP au ¹⁸F-FDG permettant d'objectiver une réponse partielle au traitement, une chimiothérapie de rattrapage et une autogreffe de cellules souches de sang périphérique ont été nécessaires.

MOTS-CLES

LYMPHOME THYROÏDIEN, THYROIDITE DE HASHIMOTO, LYMPHOME DU MALT, THYROIDECTOMIE, TEP AU ¹⁸F-FDG,