

Conférence de consensus

Guide de bonnes pratiques pour l'usage de l'échographie cervicale et des techniques écho-guidées dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire

L. Leenhardt^{1,*}, F. Borson-Chazot², M. Calzada³, B. Carnaille⁴, A. Charrié⁵,
B. Cochand-Priollet⁶, C. Do Cao⁷, S. Leboulleux⁸, G. Le Clech⁹, G. Mansour[†], F. Menegaux¹⁰,
H. Monpeyssen¹, J. Orgiazzi², A. Rouxel¹, JL. Sadoul¹¹, M. Schlumberger⁸, J. Tramalloni¹, F. Tran-
quart¹², JL. Wemeau⁷

Sous l'égide de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et du groupe de Recherche sur la Thyroïde (GRT) avec le soutien et la participation de la Société Française de Radiologie (SFR), la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN), l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE), la Société Française d'ORL (SFORL), la Société Française de Cytologie Clinique (SFCC), le Groupe de Biologie Spécialisé (GBS) de la SFMN et le réseau national des Tumeurs Thyroïdiennes Réfractaires (TUTHYREF).

¹ Service de Médecine Nucléaire, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

² Service d'endocrinologie, Groupement Hospitalier Est, Université Lyon 1, 69677 Bron cedex, France

³ Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

⁴ Service de Chirurgie endocrinienne, Hôpital Claude-Huriez, Place de Verdun, 59037 Lille cedex, France

⁵ Laboratoire de Biophysique, Faculté de Médecine Lyon Sud, 69921 Oullins cedex, France

⁶ Service de Pathologie, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75 Paris cedex 18, France

⁷ Service d'Endocrinologie, Clinique Endocrinologique Marc Linquette USN A, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

⁸ Service de Médecine Nucléaire, Institut Gustave Roussy, 39, bis rue Camille Desmoulins 94800 Villejuif, France

⁹ Service de chirurgie ENT, CHU de Rennes, 35000 Rennes, France

¹⁰ Service de Chirurgie endocrinienne, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

¹¹ Service d'Endocrinologie, Hôpital de l'Archet, BP 3079, 06202 Nice cedex 3, France

¹² Bracco Suisse SA, Research Centre, Bracco Imaging BV, 31, Route de la Galaise, 1228 Plan-les-Ouates, Suisse

1. Position du problème

1.1. Pourquoi un guide de bonnes pratiques échographiques ?

Des recommandations pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire ont été récemment publiées suite à une conférence de consensus française, initiée par la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et le Groupe Recherche sur la Thyroïde (GRT), et soutenue par différentes sociétés savantes.

Ces recommandations ont permis de :

- proposer une stratégie rationnelle basée sur le niveau de risque des patients, tenant compte des avancées scienti-

ifiques récentes et de la nécessaire pluridisciplinarité de la prise en charge ;

- adapter aux spécificités françaises les recommandations européennes et américaines et permettre ainsi aux cliniciens français de disposer d'un référentiel dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires d'oncologie (RCPO).

Parmi les avancées technologiques d'exploration et de suivi de ces cancers, l'échographie apparaît désormais comme un examen clef comme en attestent les récentes recommandations européennes et américaines [1-3]. Non invasif, facile à réaliser et à obtenir, peu coûteux, cet examen reste opérateur

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : laurence.leenhardt@psl.aphp.fr (L. Leenhardt).

Groupe de travail : M. Calzada, B. Carnaille, A. Charrié, B. Cochand-Priollet, C. Do Cao, S. Leboulleux, G. Le Clech, G. Mansour, F. Menegaux, H. Monpeyssen, A. Rouxel, JL. Sadoul, J. Tramalloni, F. Tranquart, JL. Wemeau ; Coordination : L. Leenhardt ; Relecteurs : F. Borson-Chazot, J. Orgiazzi, M. Schlumberger

dépendant. Il n'existe pas, à ce jour, de recommandations publiées rassemblant les aspects techniques, les résultats, les indications et les limites de cet examen dans le bilan initial et le suivi de ces cancers.

Dans un souci de standardisation de la procédure et de validation de la qualité de l'examen, un groupe de travail issu du panel d'experts ayant participé à l'élaboration du consensus général et particulièrement sensibilisé au problème et à la pratique de l'échographie s'est réuni en vue d'établir un guide de bonnes pratiques sur l'usage de l'échographie cervicale et des techniques écho guidées dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire.

1.2. Objectifs du travail

L'objectif principal est d'établir un guide de bonnes pratiques sur l'usage de l'échographie cervicale et des techniques écho-guidées dans la prise en charge des patients présentant un cancer thyroïdien différencié de souche vésiculaire.

Plus précisément, ce consensus vise à :

- standardiser la procédure et les comptes rendus ;
- définir les critères de malignité et de bénignité d'une lésion identifiée par une échographie cervicale ;
- standardiser les indications de la cytologie et du dosage des marqueurs in situ ;
- aider le médecin à sélectionner les patients qui doivent bénéficier d'une échographie et ou d'une cytologie ;
- discuter du rythme des examens en fonction du risque de récurrence.

Ces objectifs s'intègrent dans le cadre d'une réflexion plus large visant à :

- présenter les perspectives actuelles de l'échographie et des techniques écho-guidées et favoriser le développement de projets novateurs sur l'échographie cervicale diagnostique et interventionnelle ;
- identifier les questions qui préoccupent le clinicien et qui pourraient justifier des études prospectives multicentriques (France, Europe, États-Unis) ou observationnelles.

1.3. Contexte général

La classification OMS identifie au sein des cancers différenciés de la thyroïde dérivés des cellules vésiculaires des cancers bien différenciés, papillaires et vésiculaires qui représentent la grande majorité et des formes moins bien différenciées, dont le pronostic est plus mauvais.

Les études épidémiologiques récentes font état d'une forte prédominance des carcinomes papillaires qui représentent 85-90 % des cas alors que les cancers vésiculaires ne représentent que 5-8 % des cas et les formes peu différenciées (dont les formes insulaires) 3-5 %.

On estime qu'à l'heure actuelle environ 8 000 nouveaux cas de cancer thyroïdien sont découverts chaque année en

France. Le pronostic d'ensemble est bon. Cinq pour cent des patients meurent de leur cancer et 10 à 20 % d'entre eux présenteront une récurrence, le plus souvent locorégionale, parfois tardive justifiant une surveillance très prolongée.

L'incidence des tumeurs papillaires de petite taille s'est accrue au cours des dernières années sous l'effet d'un dépistage plus actif et d'une modification des pratiques. Parmi les cancers thyroïdiens opérés, 40-45 % d'entre eux mesurent moins de 1 cm. Ils sont de découverte fortuite sur la pièce de thyroïdectomie dans près de 25 % des cas. Depuis 2002, ces microcarcinomes sont inclus dans les pT1 de la nouvelle classification pTNM qui englobe maintenant les tumeurs de 2 cm de grand axe ou moins. La diffusion préférentiellement lymphatique de ces cancers papillaires avec atteinte métastatique ganglionnaire renforce l'intérêt de l'échographie cervicale comme moyen privilégié de diagnostic et ce d'autant que ces petites tumeurs pT1, lorsqu'elles sont de découverte histologique, n'ont pas fait l'objet d'un geste ganglionnaire associé à la thyroïdectomie.

Ces dernières années, de nouveaux outils diagnostiques se sont développés qui ont radicalement modifié la prise en charge et les modalités de suivi des patients. L'échographie occupe une place centrale associée à l'utilisation de la TSH recombinante en routine. De nouvelles méthodes d'imagerie performante comme la TEP-CT au FDG viennent aider à la prise en charge dans des cas bien spécifiques.

Ces méthodes facilitent le dépistage précoce des récurrences qui surviennent le plus souvent dans les 5 premières années même si elles peuvent être beaucoup plus tardives. La prise en charge des cancers thyroïdiens doit être adaptée aux niveaux de risque du patient. Le suivi doit permettre d'identifier les formes graves, de dépister précocement les récurrences et de les traiter de manière appropriée. Parallèlement il faut éviter d'imposer aux patients, les plus nombreux, porteurs de formes de bon pronostic, des examens de surveillance inutiles source d'inquiétude et de surcoût, alors même que le risque de récurrence est extrêmement faible. De plus, le bénéfice apporté par ce dépistage échographique précoce de récurrences ganglionnaires infracentimétriques par rapport à une découverte plus tardive (> 1 cm et palpables) n'est pas démontré. Il n'y a pas non plus d'éléments permettant de préconiser la pratique répétée de l'échographie et de manière systématique chez tous les patients.

La nécessité d'un suivi au long cours, en raison de la possibilité de récurrence même à très long terme, conduit au fil des années, à l'implication de non spécialistes dans le suivi. Parmi le panel d'examen d'imagerie disponible, ces praticiens choisiront en premier lieu, de par sa simplicité, l'échographie cervicale. Il semble important que les modalités pratiques, les indications et limites de cet examen puissent se référer à des bonnes pratiques.

Ceci est dans la droite ligne du plan cancer national qui recommande qu'un protocole de traitement et de suivi soit proposé à chaque patient en accord avec les référentiels locaux après examen ou enregistrement du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie (RCPO).

1.4. Méthode de travail

La base de réflexion a été les consensus européen, américain et français publiés en 2006 et 2008 [1-4]. Le groupe de travail s'est constitué afin d'être représentatif des différentes sociétés savantes impliquées dans la prise en charge de ces cancers : Société Française d'Endocrinologie (SFE), Groupe de Recherche de la Thyroïde (GRT), Société Française de Radiologie (SFR), la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN), l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne (AFCE), la Société Française d'ORL (SFORL), la Société Française de Cytologie Clinique (SFCC), le Groupe de Biologie Spécialisé (GBS) de la SFMN et le réseau national des Tumeurs Thyroïdiennes Réfractaires (TUTHYREF).

Le travail s'est effectué au sein de 6 groupes multidisciplinaires impliquant des endocrinologues, des radiologues, des médecins nucléaires, des chirurgiens endocriniens et ORL, des anatomocytopathologistes, des biologistes, des oncologues, qu'ils soient hospitaliers ou libéraux, impliqués dans la prise en charge des cancers thyroïdiens ou ayant eux-mêmes une expérience pratique de l'échographie cervicale. Ils ont travaillé sous l'égide de rapporteurs et ont été chargés d'élaborer un texte répondant aux questions posées.

La présentation des objectifs et discussion des textes ont eu lieu lors de réunions du groupe de travail au mois de mars, juin et septembre 2008 à Paris à l'hôpital de la Pitié. Elles ont permis la rédaction du document final constitué d'un texte synthétique et de recommandations accompagné d'annexes. Ce document final a été relu et validé par un groupe de 3 experts extérieurs au groupe de travail. Elles seront diffusées par l'intermédiaire du site internet de la SFE, à l'ensemble des membres de ces sociétés et à d'autres éventuellement.

Ce guide de bonnes pratiques dédié à l'échographie est en bon accord avec les consensus européen et américain. Il a été présenté en 2008 au congrès de l'European Thyroid Association (ETA) à la demande de ce comité. L'objectif est de travailler ultérieurement à la réalisation de recommandations internationales européennes et américaines.

1.4.1. Composition des groupes de travail et questions posées

Coordination : L. Leenhardt

Groupe 1 : Objectifs, Position du problème

Rapporteur : L. Leenhardt, S. Leboulleux. Participants : A. Rouxel, JL. Sadoul

Questions : objectifs du travail, méthodologie. Quel est l'enjeu ? : revue de la littérature sur les récives, types, mode de détection, localisation, survie en fonction du type de récive (ganglion/loge).

Groupe 2 : Technique de l'échographie

Rapporteur : J. Tramalloni. Participants : A. Rouxel, G. Le Clech, F. Tranquart

Questions : rappel anatomique, compartiments, matériel, réalisation de l'examen, compte rendu type, schéma, critères de qualité d'une échographie cervicale, reproductibilité de l'échographie, formation de l'opérateur

Groupe 3 : Résultats

Rapporteur : A. Rouxel. Participants : H. Monpeyssen, J. Tramalloni, JL. Sadoul, S. Leboulleux

Questions :

Résultats normaux après thyroïdectomie totale, évaluation d'un résidu du lit thyroïdien

Critère de bénignité d'un ganglion

Critères de malignité d'une masse dans la loge

Critère de malignité d'une adénopathie

Critère de persistance de la maladie en post opératoire

Critère d'efficacité de la totalisation isotopique

Groupe 4 : Indications de l'échographie et rythme de la surveillance

Rapporteur groupe 4a : G. Le Clech. Participants : H. Monpeyssen, F. Menegaux, B. Carnaille

Questions :

- Thyroïde en place et diagnostic de cancer thyroïdien fortement suspecté : indications de l'échographie préopératoire, informations fournies par cet examen, y-a-t'il des ganglions suspects ?
- Lobe restant en place : indications de l'écho sur lobe restant et étude des aires ganglionnaires.
- Réintervention : indications de l'échographie

Rapporteur groupe 4b : L. Leenhardt, S. Leboulleux. Participants : C. Do Cao, M. Calzada

Questions :

Thyroïdectomie totale : Indications en fonction du risque, arbre décisionnel à partir de résultats de l'échographie. Rythme des échographies.

Groupe 5 : Cytoponction écho-guidée et dosage de marqueurs tumoraux in situ

Rapporteurs : B. Cochand-Priollet, G. Mansour. Participants : A. Charrié, JL. Sadoul

Questions :

- Réalisation de la cytoponction écho-guidée, Compte rendu type, Schéma, Critères de qualité d'une cytoponction. Résultats de la cytoponction. Limites, Pièges. Indications de la cytoponction des ganglions et des loges.
- Critères de qualité des méthodes de dosage des marqueurs (Tg), détection des interférences.
- Seuils de réponse. Indications du dosage de la Tg in situ.

Groupe 6 : Autres applications et développement de l'échographie

Rapporteurs : F. Tranquart. Participants : J. Tramalloni, F. Menegaux, H. Monpeyssen, JL. Sadoul, L. Leenhardt

Questions :

- Diagnostic des récives : marquage ganglionnaire, élastographie, produits de contraste
- Traitement des récives : éthanol, radiofréquence, laser, HIFU

Synthèse de l'ensemble du document

Rapporteurs : L. Leenhardt

Relecture par l'ensemble du groupe

Relecteurs extérieurs : F. Borson Chazot, M. Schlumberger, J. Orgiazzi.

1.5. Données de la littérature

1.5.1. Atteinte ganglionnaire initiale

L'atteinte ganglionnaire est fréquente dans les cancers différenciés de la thyroïde. Cet envahissement intéresse 30 à 50 % des patients. Il est plus fréquent dans les cancers papillaires que dans les cancers folliculaires. Dans ce dernier cas, le diagnostic de cancer papillaire à présentation vésiculaire doit être évoqué. L'envahissement ganglionnaire est plus important chez les enfants. La détection peut se faire cliniquement, l'adénopathie est alors révélatrice du cancer, soit par l'échographie préopératoire, soit le plus souvent par l'examen histologique des ganglions enlevés en cas de curage. La localisation des métastases ganglionnaires se fait essentiellement dans les compartiments centraux (groupe VI) et latéraux (groupes III, IV) mais l'atteinte des territoires spinaux est possible (groupe V) (Fig. 1) [5,6]. Les atteintes du compartiment III et IV sont plus fréquentes que celles du II.

L'influence de l'atteinte ganglionnaire sur la survie des patients reste discutée [7-10]. En revanche, la présence d'une atteinte ganglionnaire initiale augmente le taux de récurrence [6,11]. L'échographie cervicale préopératoire est recommandée pour effectuer le bilan complet de l'atteinte ganglionnaire [1]. Mais la sensibilité de cet examen est rapportée comme limitée à 37 % en particulier pour la détection des ganglions souvent profonds du compartiment central [12]. Dans l'étude récente de Roh, l'échographie cervicale permet d'identifier en préopératoire des métastases ganglionnaires dans le compartiment central dans 57,9 % et latéral

dans 25,6 % des cas. La sensibilité de l'échographie pour la détection de métastases du compartiment central est de 61,0 % et la spécificité de 92,8 % [13]. Une étude récente souligne l'intérêt d'un staging complet fourni par la réalisation d'un curage central qui permet de réserver les indications de l'ablation par l'iode radioactif aux patients ayant un envahissement du compartiment central non détecté à l'échographie [14].

1.5.2. Récidives cervicales

Environ 5 à 27 % des patients porteurs de cancer thyroïdien différencié présenteront une récurrence [15-18], 8,9 % dans la série récente de Peltarri, 10,3 % dans la série de Frasoldati [6,19]. Ces récurrences sont habituellement localisées dans les ganglions cervicaux (60 à 75 %), plus rarement dans la loge thyroïdienne (20 %) et encore plus exceptionnellement sous la forme d'un envahissement de la trachée ou des muscles cervicaux (5 %) [20-26].

La probabilité de récurrence, en moyenne de 10 %, dépend avant tout du stade de la maladie (fondée sur la classification pTNM) [27]. La définition opérationnelle du niveau de risque utilisée dans le consensus français est la suivante [4] :

- très faible niveau de risque : microcarcinomes < 1 cm unifocaux intrathyroïdiens ;
- faible niveau de risque : carcinomes T1-T2, N0, M0 vésiculaires et papillaires bien différenciés ;
- haut niveau de risque : carcinomes T3-T4, extension ganglionnaire (tout T, N1), métastase à distance (tout T, tout N, M1), histologies défavorables : carcinomes à cellules hautes, à cellules cylindriques, sclérosants diffus, oncocytaires, insulaires, vésiculaires peu différenciés.

La majorité des patients sont à faible risque de récurrence [19,28]. L'évaluation de ce niveau de risque a été affinée grâce à la valeur ajoutée que représente l'association d'un taux de thyroglobuline (Tg) sous stimulation en dessous du seuil institutionnel et d'une échographie cervicale dite normale au bilan 6-12 mois après le traitement initial. Dans ces cas, le risque de récurrence est encore plus faible de l'ordre de 0,5 à 1 % [29,30], 0,6 % sur un suivi moyen de 10 ans si le taux de Tg en stimulation est indétectable au premier contrôle [31,32]. Ce bilan pratiqué 6-12 mois après le traitement initial peut donc faire réviser le pronostic établi initialement et ainsi modifier le type et/ou le rythme de surveillance. Les récurrences étant peu fréquentes, ces examens de surveillance doivent avoir une valeur prédictive négative élevée pour éviter des gestes inutiles chez les patients guéris.

1.5.3. Délai de survenue

La médiane de délai de survenue des récurrences est de 3,5 ans [19]. Quatre vingt treize pour cent des récurrences surviennent pendant les 10 premières années, et 71 % durant les 5 premières années [19]. Dans la série de Frasoldati [6], les récurrences surviennent en moyenne à $3,5 \pm 2$ ans du traitement initial, 3,3 ans dans la série de Rouxel [16]. Mais des récurrences

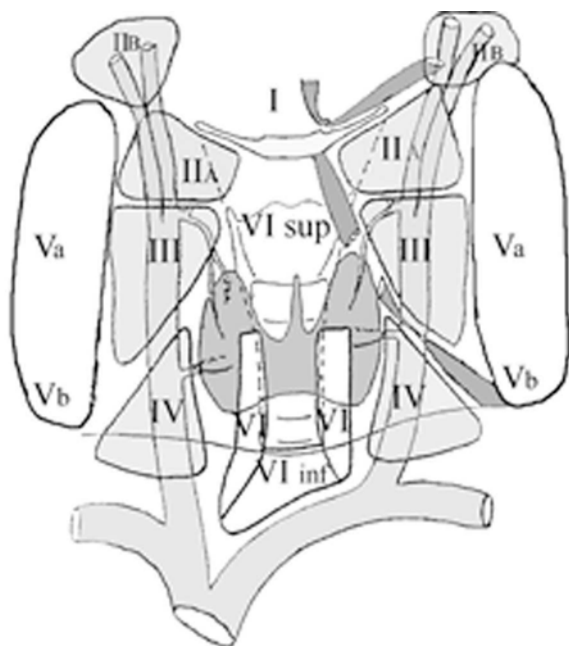


Fig. 1. Schéma de repérage échographique.
D'après J Tramalloni et H. Monpeyssen

tardives voire très tardives (21 ans) sont possibles [16,24]. Ces récurrences aggravent le pronostic et le risque de décès [16,17] même en l'absence de métastases à distance.

1.5.4. Facteurs pronostiques de récurrence locale et survie après récurrence

Les facteurs pronostiques de récurrence locale sont l'âge > 45 ans, le sexe masculin, la taille tumorale, l'invasion extrathyroïdienne, l'importance de l'extension ganglionnaire, l'histologie folliculaire, une thyroïdectomie partielle et l'absence de totalisation par l'iode radioactif. Le taux de récurrence est plus élevé chez les patients porteurs de métastases ganglionnaires initiales (18,7 %) que chez ceux qui en sont dépourvus (N0) (6,5 %, $p < 0,001$) [6]. Dans la série de Leboulleux, une tumeur initiale de plus de 4 cm, la présence de plus de 10 ganglions atteints dans le curage initial, leur localisation centrale et la présence de plus de 3 ganglions présentant une effraction capsulaire ganglionnaire sont des facteurs significativement associés à un risque de maladie persistante. S'ajoute la valeur du taux de Tg sous stimulation à 6-12 mois comme facteur significatif de récurrence [11].

Une fois la récurrence diagnostiquée, l'estimation de la survie 10 ans après récurrence (toutes localisations confondues) est de 49,1 % [16], 62 % [33] ou 68 % [23] selon les séries. Cette estimation varie en fonction de l'âge au moment du diagnostic de la récurrence : 89,3 % pour les patients âgés de moins de 45 ans versus 32,1 % pour ceux de plus de 45 ans [16].

Chez les patients porteurs de récurrence, les facteurs significativement associés à une mortalité accrue sont, en analyse multivariée, hormis l'âge ≥ 45 ans, le type vésiculaire, l'effraction capsulaire, l'absence de totalisation initiale par l'iode radioactif, la présence initiale de métastases à distance, et deux caractéristiques de la récurrence (son caractère non fixant et la localisation dans le lit thyroïdien par rapport à une localisation ganglionnaire). Le risque relatif de décès est 5 fois plus élevé en cas de récurrence localisée dans la loge par rapport à une récurrence purement ganglionnaire : RR 5,05 (IC à 95 % 2,62-9,74 ; $p < 10^{-5}$) [16]. L'équipe de Mazzaferri rapporte que la mortalité spécifique par cancer à 30 ans chez des patients présentant une récurrence cervicale dans les tissus mous est de 30 %, 2 fois plus élevée que celle observée chez des patients porteurs de récurrence ganglionnaire [21].

1.5.5. Mode de détection des récurrences

L'échographie cervicale est démontrée comme un moyen fiable de dépistage précoce des récurrences [32-34]. La détection est échographique dans 94,1 % à 96 % des patients présentant une récurrence [6,16]. Le diamètre moyen des récurrences est de $16,2 \pm 9,1$ mm [6]. Ces récurrences sont rarement palpables (17,6 % des cas) et infracentimétriques dans 29,2 % des cas [6]. Les adénopathies cliniques au diagnostic initial de cancer de la thyroïde ne représentaient que 39 % des cas dans la série de Leboulleux [11]. La taille des adénopathies initiales est un facteur important à prendre en compte. Une petite adénopathie microscopique juxtathyroïdienne est probablement de meilleur pronostic que des adénopathies

macroscopiques. La sensibilité de l'échographie est supérieure à celle de l'examen clinique. Frasoldati rapporte que sur 51 récurrences, 9 étaient palpables et 48 découvertes à l'échographie [6]. Cette faible efficacité de l'examen clinique s'explique car il s'agit de lésions ganglionnaires de petite taille ou du compartiment central, donc peu accessibles à l'examen clinique. Torlontano rapporte 50 % de lésions ganglionnaires de moins de 1 cm [34].

L'échographie met en évidence une grande hétérogénéité dans la présentation clinique de ces récurrences aussi bien par leur taille, leur localisation topographique que par leur type histologique (ganglion versus tissu tumoral thyroïdien). De ce fait, l'échographie aide aussi à l'évaluation pronostique de la récurrence, moins grave s'il s'agit de petites métastases ganglionnaires latérales, beaucoup plus grave et mettant en jeu le pronostic vital quand elle correspond à du tissu tumoral dans les loges ou envahissant les tissus sous cutanés ou l'axe trachéo-digestif.

Un taux élevé de Tg sérique détecte la persistance ou la réapparition de tissu tumoral mais n'en indique pas la localisation. De surcroît, la Tg sérique dosée sous L-Thyroxine est indétectable chez 20 % des patients présentant des métastases ganglionnaires cervicales isolées et chez 5 % de ceux présentant une métastase à distance [24]. L'utilisation de dosages de Tg ultrasensibles pourrait modifier cette répartition.

L'association échographie positive et thyroglobulinémie augmentée sous stimulation représente le meilleur critère de récurrence [6,32,35]. Dans l'étude de Pacini, la sensibilité diagnostique du taux de Tg sous stimulation est de 85 % et sa valeur prédictive négative est de 98,2 %. En y associant le résultat de l'échographie, la sensibilité couplée de ces 2 tests augmente à 96,3 % et la valeur prédictive négative à 99,5 % [32].

La scintigraphie diagnostique de surveillance (activité de 74-185 MBq (2-5 mCi) a une faible sensibilité diagnostique [18,32,36]. Elle reste indiquée dans le suivi en cas de présence d'anticorps anti Tg, en cas de scintigraphie post thérapeutiques douteuse ou avec hyperfixation cervicale intense créant des artefacts sur le thorax ou en cas de tumeur à haut risque.

Le scanner aurait une réelle valeur ajoutée à celle de l'échographie cervicale dans l'étude du compartiment latéral. Dans la série de Kim, la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive de l'association échographie et scanner cervicaux sont respectivement de 66 %, 88 %, 77 % pour l'ensemble des compartiments [37].

La TEP-CT au FDG complète l'échographie [6]. Cet examen est, en particulier, indiqué en cas d'élévation isolée de la Tg avec échographie et scintigraphie sur activité thérapeutique d'iode négatives.

2. Technique de l'échographie cervicale et des méthodes écho-guidées

2.1. Technique de l'échographie cervicale

L'échographie cervicale est devenue un examen clef du bilan initial et de la surveillance des cancers thyroïdiens opérés. La

procédure et les résultats de cet examen doivent être standardisés afin d'en limiter la variabilité inter-opérateurs.

La garantie d'un examen performant est obtenue sous réserve d'un contrôle de qualité à 4 niveaux :

2.1.1. Matériel

Le type de l'appareil et sa date de mise en service doivent être précisés. Il doit faire l'objet d'un contrôle de qualité régulier. Deux types de sondes sont utiles pour une étude correcte de la région cervicale après thyroïdectomie totale :

- sonde linéaire de haute fréquence (10 à 14 MHz), indispensable, dont les avantages sont la haute résolution et les inconvénients, la petitesse du champ et la limitation de la profondeur. Il existe maintenant chez de nombreux constructeurs des sondes de plus de 40 mm de largeur de champ de très bonne qualité. Toutefois les sondes de petits champs sont plus faciles à utiliser sur les cous brévilignes.
- sonde convexe à petit rayon (6-8 MHz) utile pour la réalisation de cytoponctions écho-guidées et l'étude des régions sous maxillaires et sus claviculaires.

L'appareil doit être équipé au minimum d'un module doppler sensible capable d'enregistrer des flux dans des petits vaisseaux : doppler couleur, pulsé et énergie (signaux recueillis indépendants du sens des flux circulatoires) qui permet l'étude de la vascularisation des ganglions et des reliquats.

Les formats trapézoïdaux électroniques, l'imagerie non linéaire (harmonique) et le mode composite sont des nouvelles modalités qui aident à mieux délimiter et caractériser les anomalies cervicales.

2.1.2. Opérateur

La réalisation de cet examen nécessite une formation spécifique (suivi de cancer thyroïdien). L'expérience de l'échographe est un gage de qualité. Mais il n'y a pas de critères publiés permettant de quantifier le degré d'expérience de l'opérateur (nombre d'examen par année ?). La reproductibilité est meilleure s'il s'agit du même échographe qui assure le suivi. Dans chaque équipe, le but doit être de diminuer le plus possible la variabilité intra et inter-observateur par la discussion en commun des dossiers et le retour d'information.

2.1.3. Réalisation de l'examen

Le patient est en décubitus en extension cervicale. Le balayage doit explorer méthodiquement les compartiments central et latéraux. L'étude des secteurs V et II B est facilitée par la rotation de la tête. L'analyse en mode B est suivie d'une étude doppler couleur systématique.

2.1.4. Limites de l'examen échographique

L'échographie cervicale ne visualise pas les lésions rétro-œsophagiennes, rétro-trachéales ou médiastinales supérieures.

Il n'est habituellement pas possible de distinguer les authentiques récidives tumorales de loge, des adénopathies récur-

rentielles du secteur VI (même aspect échographique, même topographie).

L'analyse échographique des loges de thyroïdectomies est difficile en postopératoire en raison des remaniements œdémateux. Les clips chirurgicaux peuvent gêner l'examen. Il est conseillé d'attendre un délai de 3 mois après la chirurgie avant de pouvoir analyser correctement les loges. L'étude des plans de couverture fait partie de l'examen.

Après thyroïdectomie totale, certaines limites (outre la visibilité des loges) doivent être rappelées :

- le muscle omohyoïdien a fréquemment été sectionné lors de la chirurgie initiale lorsque la thyroïdectomie totale s'est accompagnée d'un geste ganglionnaire dans le secteur latéral. Dans ces cas, il peut être difficile de distinguer le compartiment III du IV ;
- le pédicule jugulocarotidien se colle à la face latérale de la trachée et peut rendre plus postérieur des adénopathies du secteur VI latéral. La distinction entre adénopathies des secteurs IV et VI peut être difficile.

L'obésité, les morphotypes à cou court, les cicatrices hypertrophiques altèrent la qualité de l'examen et en diminuent la précision.

2.2. Technique des méthodes écho-guidées

2.2.1. Cytoponction écho-guidée

2.2.1.1. Matériel. La sonde utilisée pour la cytoponction peut être soit une sonde linéaire de haute fréquence (7,5 à 14 MHz), soit une sonde convexe à petit rayon (6-8 MHz) selon l'habitude de la personne qui ponctionne. Les aiguilles sont fines (de 22 à 27 Gauge). Le groupe recommande l'utilisation d'aiguilles de 25 à 27 Gauge.

2.2.1.2. Opérateur. Cet examen doit être réalisé par un opérateur ayant l'habitude de l'échographie cervicale à visée diagnostique et des cytoponctions sous échographie. Le geste peut se pratiquer à 2 ou 4 mains.

2.2.1.3. Réalisation de l'examen. Le patient est dans la même position que lors d'une échographie cervicale classique : en décubitus en extension cervicale. Un examen des 2 loges et des aires ganglionnaires afin d'explorer méthodiquement tous les compartiments est réalisé avant de faire la ponction (se référer au schéma échographique).

Le ganglion suspect une fois repéré, la ponction à l'aiguille fine est réalisée. Le produit de la ponction peut être :

- soit propulsé sur des lames avec une seringue vide, étalé et coloré avec la coloration de May Gröndwald et Giemsa (MGG) (technique des étalements directs ou frottis) ;
- soit mis en suspension dans un milieu liquide spécifique (technique en milieux liquides). L'aiguille est ensuite rincée pour le dosage de la Tg in situ (cf. paragraphe 2.2.2).

Si plusieurs adénopathies sont suspectes dans un même territoire, la ponction d'une seule suffit. De préférence, on

choisira celui qui cumule le plus grand nombre de caractères de suspicion. Néanmoins, si le degré de suspicion est comparable pour plusieurs adénopathies d'un même territoire, le choix de la lésion à ponctionner privilégiera la lésion la plus accessible.

Le geste de ponction d'une adénopathie peut être utilisé pour marquer cette dernière afin de la retrouver plus facilement lors du curage. Ce marquage peut se faire par du bleu de méthylène, mais qui pose le problème de sa diffusion rapide, ou par du charbon colloïdal. Des études sont en cours. Ces repérages peuvent se révéler indispensables en cas de curages itératifs mais aussi pour permettre l'exérèse d'adénopathies de petites tailles dont la cytoponction est en faveur de la malignité et que le chirurgien peut avoir des difficultés à retrouver.

2.2.1.4. Limites, précautions et contre indications de la cytoponction écho-guidée. La cytoponction sous contrôle échographique est un acte bénin mais néanmoins invasif. Les règles habituelles de tout geste invasif concernant l'asepsie, les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires doivent être respectées :

2.2.1.4.1. Précautions. Toutes les précautions doivent être prises pour assurer l'asepsie :

- nettoyage des mains ;
- nettoyage de la peau ;
- protection des sondes : les sondes peuvent être en contact avec le sang du patient au cours de la ponction : il est donc indispensable d'avoir un système de protection et de nettoyage des sondes. Les sondes doivent être protégées physiquement pendant les ponctions avec un matériel stérile adapté. Si l'on dispose de plusieurs sondes, un système de bains stérilisants conformes aux normes d'hygiène peut éventuellement être mise en œuvre. Entre 2 patients, les sondes doivent être nettoyées avec un stérilisant.

2.2.1.4.2. Contre indications. Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires : il n'existe pas d'études disponibles portant sur la fréquence des complications hémorragiques graves des ponctions ganglionnaires. En pratique courante, ce type de complication apparaît rare. D'après les recommandations GHET-SFAR parues en avril 2008, les actes invasifs responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés peuvent être réalisés chez des patients traités par un antivitaminique K dans la zone thérapeutique usuelle (INR compris entre 2 et 3), après avoir vérifié l'absence de surdosage. Si le geste prévu est considéré à haut risque hémorragique (c'est-à-dire risque hémorragique supérieur à 1 %), il est de bonne pratique de relayer les antivitamine K par de l'héparine. Il est conseillé d'arrêter les antiagrégants 7 jours avant la ponction chez les patients en prévention primaire. En revanche, chez les patients en prévention secondaire (pathologie cérébro-vasculaire ou coronarienne), un traitement par antiagrégants au long cours ne peut être arrêté que lorsque le risque hémorragique spécifique lié à l'acte réalisé paraît nettement

supérieur au risque cardio-vasculaire lié à l'arrêt (conférence d'experts GHET-SFAR 2001, actualisées en 2006). Ce risque est maximal après pose d'un stent en particulier pharmaco-actif et nécessite le maintien pendant plusieurs mois d'un double traitement anti-agrégant (aspirine-clopidogrel). Dans cette situation, en prévision d'un geste à risque hémorragique faible, il est recommandé de maintenir le traitement anti-agrégant. L'arrêt du clopidogrel pendant 5 jours est envisageable chez les patients à risque de thrombose du stent modéré si le risque hémorragique lié à l'acte est considéré comme intermédiaire. En résumé, l'arrêt d'un traitement antiagrégant en prévention secondaire ne peut se justifier que par un risque hémorragique important (> 1 %). Tous ces éléments doivent faire peser la notion de bénéfice-risque dans l'indication de la ponction. La réalisation d'une ponction sous AVK ou antiagrégants impose l'utilisation de l'échoguidage, d'un matériel fin (aiguilles 25 ou 27 gauge), la limitation du nombre de passages (1 ou 2) et une compression manuelle après le geste.

Les troubles de la crase sanguine sont une contre-indication relative. Les ponctions doivent être dans la mesure du possible évitées et le rapport bénéfices-risque toujours être soigneusement pesé. Si l'indication est finalement retenue, le geste doit être entouré de toutes les précautions jugées nécessaires par l'hématologue.

2.2.1.4.2. Limites de l'examen. Les limites de l'examen portent sur la contributivité du prélèvement. Les risques d'échec sont d'autant plus grands que le ganglion est petit. Les ganglions rétro-œsophagiens ou en arrière des gros vaisseaux du cou sont inaccessibles à la ponction.

2.2.2. Dosage de thyroglobuline in situ

La ponction sous échographie est réalisée à l'aide d'une aiguille fine de préférence 25 à 27 Gauge. Les aiguilles ayant servi à la ponction sont ensuite rincées. Le rinçage des aiguilles se fait selon deux modes différents :

- soit avec du sérum salé physiologique (0,9 % NaCl) [6, 38-41]. Baskin a réalisé des dosages sur des contrôles salins : les valeurs obtenues ne sont pas négligeables. Elles restent inférieures à 5 ng/ml et sont appelées « bruit de fond du dosage » dans certaines études [42]. Une étude faite par Snozek montre, à l'aide d'un test de récupération après surcharge de Tg exogène, des valeurs de Tg de 25 % plus élevées dans les rinçages d'aiguilles avec sérum physiologique par rapport à une matrice sérique [43].
- soit avec le tampon du dosage ou un pool de sérum « Tg free », fourni par le laboratoire qui effectue le dosage pour préserver la matrice prévue dans les trousse de dosage [6,38,42,44,45].

La quantité de liquide utilisée pour le rinçage est variable (0,5 à 1 ml). Snozek fait un pool des différents rinçages d'aiguille (respectivement de 0,1 à 0,5 ml) pour obtenir un volume final de 0,5 à 1 ml [43]. Le consensus français recommande l'utilisation d'un volume de 1 ml [4].

Le rinçage des aiguilles est souvent réalisé avec du sérum physiologique pour des raisons de commodité. Avant d'utiliser le sérum physiologique, il est recommandé de vérifier l'absence d'effet matrice dans le dosage. Il est toujours préférable d'utiliser le tampon du dosage pour respecter la matrice prévue dans la trousse utilisée. Le volume utilisé pour ce rinçage est en général de 1 ml. En cas de passages multiples pour un même ganglion, les différentes rinçures d'aiguilles peuvent être recueillies dans un même tube.

3. Résultats

3.1. Résultats de l'échographie cervicale

3.1.1. Rappel anatomique

Robbins a proposé à l'American Head and Neck Society une classification topographique ganglionnaire en secteurs qui repose sur des repères anatomiques chirurgicaux facilement retrouvés en imagerie et notamment en échographie [46] (Tableau 1). L'importance de cette classification et la terminologie utilisée a été re-soulignée récemment [47]. Elle est connue de tous les chirurgiens spécialisés en chirurgie thyroïdienne et doit être systématiquement utilisée en échographie pour le suivi des cancers thyroïdiens [47].

3.1.2. Repères échographiques

Les repères chirurgicaux de la classification de Robbins ont tous une correspondance échographique commode.

L'ostium de l'artère thyroïdienne supérieure est difficile à repérer à l'échographie. On peut le remplacer facilement par la bifurcation carotidienne (l'artère thyroïdienne supérieure est la première branche collatérale de la carotide externe) qui est au même niveau.

Tableau 1
Compartiments cervicaux.

La classification topographique des ganglions proposée par Robbins à l'American Head and Neck Society (46) divise le cou en 6 niveaux ou secteurs désignés par un chiffre romain. Ces secteurs sont regroupés en 3 groupes principaux : un central et deux latéraux.

- Groupe central situé entre les 2 carotides
- Secteur I : entre la mandibule et le bord supérieur de l'os hyoïde
- Secteur VI : entre le bord inférieur de l'os hyoïde et le tronc veineux innominé. Il comprend 4 sous-secteurs :
 - VI supérieur, au-dessus de l'isthme, avec le ganglion Delphien
 - VI droit et VI gauche, le long du N Récurrent,
 - VI inférieur, au-dessus du TVBC ou cervical transverse
- Groupes latéraux : de chaque côté
- Secteur II : subdivisé en IIa (au-dessus de l'ostium de l'ATS) et IIb plus postérieur et plus haut,
- Secteur III : au-dessus du croisement du muscle omo-hyoïdien et de la veine jugulaire interne,
- Secteur IV : au-dessous de ce croisement,
- Secteur V : plus externe, derrière le bord postérieur du sternocléidomastoïdien, divisé en
 - Va est en regard du II et du III,
 - Vb en regard du IV.

Le croisement du muscle omohyoïdien et de la veine jugulaire commune est facile à voir. Le muscle omohyoïdien peut avoir été sectionné lors de certains curages latéraux : il n'est alors plus visible.

L'os hyoïde est visible à l'échographie.

3.1.3. Compte rendu et iconographie

3.1.3.1. Compte-rendu. Il doit rappeler la date et le type du traitement initial, le coté de la lésion, la classification pTNM et les traitements complémentaires et leur (s) date (s) (IRA, réintervention...). Il est de la responsabilité du clinicien demandeur de l'examen de fournir ces renseignements au médecin échographiste.

Le compte-rendu doit comporter une liste minimum d'items (Tableau 2) :

- état des loges ;
- images ganglionnaires avec localisation dans les secteurs et degré de suspicion. Le terme adénopathie doit être réservé aux ganglions jugés pathologiques selon les critères échographiques. Les ganglions d'aspect échographique normal peuvent ne pas être mentionnés ;
- plan musculaire et sous cutané ;
- présence et perméabilité des 2 jugulaires internes.

3.1.3.2. Iconographie. Elle est obligatoire pour tout acte d'échographie. Elle doit comprendre au minimum, pour chaque structure pathologique ou significative, deux coupes perpendiculaires correctement orientées et annotées. Les repères de mesure (« calipers ») doivent être visibles afin d'aider à la reproductibilité des mesures au cours de la surveillance.

Tableau 2
Compte rendu standardisé d'échographie cervicale.

Nom du patient
Dossier N°
Date
ÉCHOGRAPHIE CERVICALE
INDICATIONS : préciser le type histologique, le côté, le pTNM du cancer et l'indication de l'échographie
TECHNIQUE : Type et marque de l'appareil, date de mise en service, type de sonde
RÉSULTATS :
Loge droite
Loge gauche
Compartiment central
Secteur VI droit :
Secteur VI gauche :
Secteur VI supérieur :
Secteur VI inférieur :
Compartiment latéral droit
Secteur II :
Secteur III :
Secteur IV :
Secteur V ou Spinal :
Compartiment latéral gauche
Secteur II :
Secteur III :
Secteur IV :
Secteur V ou spinal :
CONCLUSION

3.1.3.3. Schéma de repérage. Un schéma des lésions basé sur la classification chirurgicale de Robbins est obligatoire afin d'éviter toute imprécision concernant la localisation d'une lésion. Le schéma ci-dessous proposé par J Tramalloni et H Monpeyssen est inspiré de cette classification et détaille les différents compartiments [48] (Fig. 1). Les reliquats, les adénopathies et les ganglions y sont consignés dans leur secteur correspondant. Ce schéma est important pour le suivi échographique et tout particulièrement lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée car il aidera le chirurgien à diriger son geste d'exérèse.

3.1.4. Résultats

L'échographie est particulièrement performante dans le dépistage des métastases ganglionnaires avec une sensibilité de l'ordre de 90 à 95 % [6,16], et de 96 % pour Pacini lorsqu'elle est associée au dosage de la Tg sérique stimulée [32]. L'étude échographique de la région cervicale après thyroïdectomie permet :

- de rechercher la présence et d'évaluer la taille d'éventuels reliquats dans les loges de thyroïdectomie ;
- de rechercher une masse tumorale au niveau dans les loges de thyroïdectomie ;
- de rechercher et caractériser des adénopathies suspectes au niveau des chaînes ganglionnaires cervicales.

Les caractéristiques des ganglions cervicaux normaux et pathologiques ont fait l'objet de nombreux travaux et sont assez bien établis. En revanche, l'étude des loges est difficile. Les critères de malignité d'une masse dans la loge de thyroïdectomie ont fait l'objet de très peu de publications, et la distinction entre un reliquat banal et une masse tumorale n'est pas toujours facile. D'autres examens d'imagerie peuvent être nécessaires (scintigraphie diagnostique, TEP-CTau FDG).

3.1.4.1. Évaluation des loges de thyroïdectomie

3.1.4.1.1. Aspect normal des loges après thyroïdectomie. On observe normalement une zone hyperéchogène, plus ou moins homogène, entre la trachée et la carotide, et une internalisation du paquet jugulocarotidien qui est habituellement plus marquée du côté du débord œsophagien, observé le plus souvent à gauche. Ces aspects peuvent être variables d'un patient à l'autre. L'observation de reliquats de tissu thyroïdien est courante et n'a pas de caractère pathologique. Leur description doit préciser leur taille, leur échogénicité, leur forme et leur vascularisation.

3.1.4.1.2. Critères de malignité d'une masse dans la loge. Il existe très peu de publications décrivant les caractéristiques échographiques des récidives cervicales au niveau des loges [49]. Doit être considérée comme suspecte, une masse hypo-échogène, richement vascularisée.

La distinction entre une authentique récidive de la loge et une lésion non tumorale est difficile [49]. L'échographie n'est pas toujours suffisamment discriminante ; il n'est pas évident de faire la différence entre une récidive de loge et une adé-

nopathie du secteur VI. Parmi les causes non tumorales de masse de la loge, on citera :

- les reliquats glandulaires : il s'agit de masses tissulaires, ovoïdes, d'échogénicité proche de celle du tissu thyroïdien ; ils peuvent être hypo-échogènes ou hypervascularisés en cas de reliquat de thyroïdite auto-immune (maladie de Hashimoto ou Basedow) ;
- la fibrose : elle se présente comme une zone non ovoïde, hyperéchogène, non vascularisée ;
- les structures musculaires ;
- les ganglions réactionnels ;
- une parathyroïde, difficile à différencier d'un ganglion du secteur VI ;
- les lymphocèles, difficiles à différencier d'une adénopathie kystique du secteur VI ;
- plus rarement du cartilage trachéal ou de la nécrose graisseuse.

3.1.4.2. Évaluation des chaînes ganglionnaires cervicales. L'étude des ganglions cervicaux est une étape essentielle de l'évaluation et du suivi échographique des patients traités pour un carcinome thyroïdien. La distinction entre des ganglions physiologiques ou réactionnels bénins et véritables adénopathies est cruciale pour ne pas méconnaître une récidive ganglionnaire cervicale en premier lieu, mais aussi pour ne pas soumettre à une surveillance inutile et excessive des ganglions sans caractère pathologique. La caractérisation échographique et la topographie des différents ganglions visibles permettent de sélectionner les ganglions nécessitant une surveillance ou une cytoponction.

3.1.4.2.1. Topographie. Le cou est physiologiquement le siège d'environ 300 ganglions dont la taille moyenne varie de 3 à 30 mm. Une dizaine de ganglions en moyenne (5 ou 6 au moins) sont habituellement visibles en échographie chez un individu [50-56]. Le nombre de ganglions visibles dépend du type de sonde utilisé. Avec les sondes haute fréquence (10-14 MHz) actuelles, il est fréquent de visualiser un plus grand nombre de ganglions physiologiques. Le nombre de ganglions visibles aurait tendance à diminuer avec l'âge [55]. Il ne semble pas y avoir de différence significative dans le nombre, la taille, l'aspect ou la topographie des ganglions selon l'origine ethnique des patients [55].

Des ganglions réactionnels bénins peuvent être visibles dans tous les compartiments ganglionnaires cervicaux. Leur aspect peut être différent selon le compartiment. Ainsi, on observe fréquemment des ganglions hypertrophiques, pouvant mesurer jusqu'à 2 ou 3 cm de plus grand axe, souvent arrondis, dans la région sous-mandibulaire (secteur II).

Les ganglions physiologiques ou réactionnels se distribuent, par ordre de fréquence, dans :

- la région spinale (triangle postérieur, secteur V) pour 32 à 37,5 % ;
- sous mandibulaire et cervicale haute (secteurs IIa et IIb) pour 30 à 50 % (fréquence équivalente dans les 2 localisations) ;

- parotidienne pour 15 à 16 % ;
- moins fréquemment sous mentale (secteur I) pour 3 à 4 % ;
- médio ou basi-cervicale (secteurs III et IV) pour 4 à 9 % ;
- sus claviculaire pour moins de 1 % [50, 54-56].

Il n'en est généralement observé qu'un seul par localisation, excepté au niveau des secteurs IIa et IIb où ils peuvent aller par paire, et au niveau du secteur V où ils sont volontiers multiples [54]. La présence de formations ganglionnaires multiples dans les secteurs III et/ou IV, au niveau desquels on observe habituellement peu de ganglions physiologiques (cf. *supra*), doit éveiller les soupçons [50]. Ces données sont probablement à nuancer, car issues d'études déjà un peu anciennes réalisées le plus souvent avec des sondes de 7,5 MHz. La pratique actuelle avec les sondes haute fréquence de 10 à 14 MHz permet de visualiser de façon courante des ganglions physiologiques multiples au niveau en particulier des secteurs III et IV.

Les métastases ganglionnaires des carcinomes thyroïdiens différenciés peuvent se situer dans les compartiments centraux et/ou latéraux. Elles sont le plus souvent homolatérales à la tumeur initiale (3 à 16 % d'atteinte bilatérale) [55,56]. Elles se localisent préférentiellement, par ordre de fréquence au niveau du secteur VI et en particulier en paratrachéal, dans les compartiments latéraux (groupes IIa, III et IV), et plus rarement dans la partie basse du secteur V (triangle postérieur), dans le secteur IIb, ou dans le secteur I [57-62]. La présence de localisations ganglionnaires dans plusieurs compartiments est fréquente. L'atteinte des secteurs latéraux est habituellement associée à une atteinte du secteur VI [57,58,60,61] mais des skip métastases seraient présentes chez 10 à 15 % des patients [11,63].

3.1.4.2.2. Caractérisation échographique et doppler des ganglions cervicaux. L'évaluation échographique des ganglions cervicaux doit impérativement comprendre une étude en mode B et une étude Doppler Couleur ou Energie. L'échographie cervicale offre d'excellentes performances diagnostiques dans la détection des ganglions métastatiques [5,64,65]. La majorité des publications ne portent pas spécifiquement sur les adénopathies d'origine thyroïdienne, ce qui explique certaines disparités entre les études. Certains critères de malignité sont communs aux adénopathies métastatiques de différents types de néoplasies comme les cancers ORL, les lymphomes, et d'autres sont plus spécifiques des métastases d'origine thyroïdienne. Aucun de ces critères n'est pathognomonique de malignité, mais leur association constitue un fort argument de présomption [53]. Les critères les plus spécifiques de l'origine thyroïdienne d'une adénopathie sont la présence de microcalcifications ou de zones kystiques [5]. L'étude des sept critères suivant doit être systématique pour la caractérisation des formations ganglionnaires : la taille, la forme, l'échogénicité, le hile, les microcalcifications, la kystisation, la distribution de la vascularisation.

Taille. Il n'y a pas de différence significative de la taille des ganglions selon l'âge ou le sexe [55]. Les

ganglions du secteur II sont fréquemment plus volumineux que ceux observés dans les autres régions du cou [50]. Les ganglions normaux auraient tendance à être plus petits chez les sujets jeunes (20-39 ans) [55]. La taille n'est pas un critère de malignité formel [66]. Le petit diamètre est un critère intéressant qui apparaît plus discriminant que le grand diamètre [67]. Différentes valeurs seuils ont été proposées : supérieur à 8 mm [52,54,55,65] supérieur à 7 mm (pour les ganglions du secteur II) ou 6 mm (pour les ganglions des autres secteurs) dans l'étude de Van den Brekel et al. [68]. Quatre-vingt-quinze à 100 % des ganglions bénins ont un petit diamètre inférieur à 0,8 cm [52,54,55]. Trois études portent spécifiquement sur les adénopathies d'origine thyroïdienne. Dans l'étude de Kuna, la taille était significativement associée à la malignité, et le petit diamètre apparaissait comme le critère le plus fiable : 97 % des ganglions bénins avaient un petit diamètre inférieur à 1 cm, contre 52 % des adénopathies métastatiques, et les petits diamètres moyens étaient de 0,5 cm ± 0,26 et 1,2 cm ± 1,2, respectivement ($p < 0,01$) [69]. La sensibilité du petit diamètre (> 5 mm) est évaluée à 61 %, et sa spécificité à 96 %, dans l'étude de Leboulleux et al. [5]. Dans l'étude de Frasoldati, la valeur seuil utilisée est 8 mm avec une sensibilité à 42 % et une spécificité à 87 % pour la détection des métastases ganglionnaires [6].

Forme du ganglion. La forme du ganglion s'objective par le rapport L/S (diamètre du plus grand axe / diamètre du plus petit axe). Soixante-huit à 88 % des ganglions bénins ont un rapport L/S supérieur ou égal à 2 [52,55,66,69]. Autrement dit, ils sont ovales ou fusiformes. Le rapport L/S est moins fiable dans les régions sous mandibulaire et parotidienne, où les ganglions normaux sont volontiers plus arrondis [50,70].

Les adénopathies métastatiques sont volontiers arrondies, avec un rapport L/S inférieur à 2 ; 65,6 à 85 % des adénopathies malignes répondent à ce critère [66,69]. La sensibilité de ce critère est évaluée de 46 à 95 %, sa spécificité de 64 à 95 % [5,65,70]. L'excellente spécificité retrouvée dans l'étude de Steinkamp est expliquée par la population étudiée puisque seuls, les ganglions de grande taille ont été inclus. Or le critère L/S < 2 est d'autant plus spécifique que le ganglion est de grande taille [70].

Hypo-échogénicité. Plus de 90 % des ganglions bénins sont hypo-échogènes. Les adénopathies métastatiques sont habituellement hypo-échogènes. Néanmoins, les adénopathies d'origine thyroïdienne papillaire peuvent être hyperéchogènes [71]. L'échogénicité du ganglion évoque celle du tissu thyroïdien normal. Le caractère hypo-échogène d'un ganglion semble peu discriminant pour l'identification des adénopathies d'origine thyroïdienne, avec une sensibilité de 39 % et une spécificité de 18 % [5].

Hile. Un hile hyperéchogène central visible est très évocateur de bénignité. L'épaisseur du hile est variable, de très fine et linéaire, à épaisse, pouvant occuper presque tout le volume du ganglion, ce qui peut rendre la distinction difficile entre un ganglion bien structuré et

une adénopathie échogène. La fréquence de la visualisation d'un hile a tendance à augmenter avec l'âge [55]. Un hile est visible dans 68 à 100 % des ganglions bénins [54-56], d'autant plus facilement que le ganglion est plus volumineux. La perte du hile est un signe sensible en faveur de la malignité. Néanmoins, 9 à 73 % des ganglions normaux peuvent ne pas avoir de hile visible [66,67,69]. Dans l'étude de Leboulleux, aucun des ganglions qui avaient un hile visible ne s'est avéré malin en histologie [5]. La présence d'un hile apparaît donc comme un critère majeur en faveur de la bénignité dans cette étude (sensibilité de 100 %), alors que l'absence de hile était peu spécifique (29 %) de malignité. Dans l'étude de Frasoldati, l'absence du hile apparaît aussi comme un signe sensible en faveur de la malignité (88 %) et peu spécifique (35 %) [65].

Le hile doit également être recherché en mode doppler couleur ou énergie. Il peut ne pas être visible en étude 2B et se révéler en mode doppler couleur ou énergie par sa vascularisation [72]. Dans l'étude d'Ahuja, 91,5 % des adénopathies métastatiques (thyroïde et autres tumeurs malignes) n'avaient pas de hile visible en mode 2B. Quand le hile était révélé en mode Doppler Energie, il s'associait dans 58,3 % des cas à une vascularisation périphérique [73].

Microcalcifications ou ponctuations hyperéchogènes. La présence de microcalcifications est très spécifique des adénopathies d'origine thyroïdienne [5,65,67,71]. Elles sont observées dans 5,4 à 52 % des cas [5,69,72]. Il ne faut pas les confondre avec du tissu cicatriciel post opératoire. Les ponctuations hyperéchogènes sont évocatrices de granulations colloïdes.

Zones kystiques. La présence de zones kystiques est fortement évocatrice de malignité [53,67]. Les adénopathies thyroïdiennes kystisées se présentent avec une paroi, une végétation ou des cloisons internes, plus rarement sous forme purement kystique [74]. La fréquence de la kystisation dans les adénopathies d'origine thyroïdienne est variable selon les séries, 5 à 70 % des cas [5,69,72,75,76]. La sensibilité de ce signe de kystisation varie de 11 à 70 % et sa spécificité atteint 100 % dans la détection des adénopathies chez des patients suivis pour carcinome thyroïdien [5,65,75]. La kystisation peut néanmoins se voir dans d'autres étiologies, en particulier les ganglions d'origine tuberculeuse et les métastases de carcinomes à cellules malpighiennes. Elle peut également être liée à un lymphocèle.

Vascularisation. La vascularisation des ganglions physiologiques ou réactionnels bénins est purement hilare (60 à 98 % des ganglions), parfois absente (32 à 35 %), jamais anarchique [53,55]. Son étude est sujette à une variabilité importante, selon le type et l'ancienneté du matériel utilisé, ce qui rend l'interprétation et la comparaison des résultats des différentes études difficiles. Les ganglions sous-mentaux ou sous mandibulaires ont tendance à apparaître plus vascularisés que dans les autres topographies [77].

La vascularisation des adénopathies est désorganisée. Elle peut être anarchique ou périphérique traduisant un refoulement des vaisseaux par la masse tumorale [53,67].

L'étude de Ahuja qui porte sur des adénopathies de différentes étiologies décrit les différents types de vascularisation, selon la visibilité ou non d'un hile en mode 2B ; 80 % des adénopathies avec hile visible et 58,3 de celles sans hile visible ont une vascularisation mixte, 36,1 % des adénopathies sans hile visible ont une vascularisation périphérique exclusive [72]. Les adénopathies métastatiques avec vascularisation hilare exclusive sont rares (2,5 %), mais cette observation est peut-être moins vraie pour les adénopathies de carcinome thyroïdien, comme cela est rapporté dans une seule étude : Ahuja et al. rapportent 24 % d'adénopathies d'origine papillaire avec une vascularisation exclusivement hilare, 29 % avec une vascularisation capsulaire et 47 % avec une vascularisation mixte ; aucune n'était avasculaire [72]. Dans l'étude de Leboulleux et al. [5], la présence d'une vascularisation périphérique est un excellent signe en faveur de la malignité, avec une sensibilité de 86 % et une spécificité de 82 %. Dans l'étude de Frasoldati, la présence d'une vascularisation mixte est associée à une sensibilité de 65 % et une spécificité de 95 % [65].

L'étude Doppler pulsé au sein d'une formation ganglionnaire est difficile, et sujette à des difficultés de reproductibilité encore plus importantes que l'étude Doppler couleur ou énergie. Les résultats des études sont parfois contradictoires. Les adénopathies malignes ont plutôt un index de résistance élevé, supérieur à 0,7 ou 0,8 [53,67,73]. Ce critère n'est pas retrouvé dans l'étude de Ahuja et al., qui a étudié spécifiquement les métastases de cancer papillaire : dans cette étude, 80 % des 21 adénopathies étudiées avaient un index de résistance inférieur à 0,7 [72]. L'utilisation de ce critère n'est pas recommandée en routine.

3.1.4.2.3 Synthèse de l'analyse des 7 critères échographiques. Les quatre critères écho-doppler suivants sont fortement suspects :

- microcalcifications ;
- présence de zone(s) kystique(s) ;
- vascularisation périphérique et/ou mixte périphérique et interne anarchique (sauf contexte infectieux évident) ;
- ganglion hyperéchogène rappelant le tissu thyroïdien.

Les trois critères écho-doppler suivants sont individuellement peu discriminants :

- petit axe ≥ 8 mm ;
- ET rapport L/S < 2 ;
- ET absence de hile.

Les critères suivants sont très fortement évocateurs de bénignité :

- absence des quatre critères majeurs de suspicion
- ET hile hyperéchogène et/ou vascularisation centrale hilare sans vascularisation périphérique.

3.1.4.2.4. Le problème des petits ganglions. L'interprétation des différents critères échographiques de suspicion de malignité des ganglions est d'autant plus difficile que les ganglions décrits sont de petite taille. Les ganglions normaux de

moins de 8 mm sont très souvent arrondis et sans hile hyperéchogène. Le groupe s'accorde pour dire :

- qu'il est déconseillé de ponctionner systématiquement des ganglions dont le petit diamètre est inférieur à 5-7 mm ;
- qu'il est licite de les ponctionner si le taux de Tg sérique est anormal et qu'ils s'accompagnent d'au moins 2 critères échographiques de suspicion de malignité.

S'ils ne sont pas ponctionnés, une échographie de contrôle est préconisée pour s'assurer qu'ils ne progressent pas et qu'aucun critère échographique de suspicion de malignité n'apparaît. Le délai de l'échographie de contrôle est de 6 à 12 mois, à adapter aux autres critères de risque de rechute (pTNM initial, nombre de ganglions envahis, ruptures capsulaires...) et au taux de thyroglobuline sérique.

3.1.4.3. Diagnostic des récidives sous cutanées et ou musculaires. Il n'existe pas dans la littérature de séries échographiques décrivant les caractéristiques des récidives sous cutanées et/ou musculaires des cancers thyroïdiens. Enchâssées dans les tissus superficiels musculocutanés, le groupe s'accorde à les décrire comme des zones tissulaires solides franchement hypo-échogènes dont la vascularisation est variable, riche ou au contraire faible mais anormalement pénétrante. Leur topographie antérieure et leur caractère hypo-échogène doivent faire éliminer un granulome postopératoire (sur fil résiduel).

3.2. Résultats de la cytoponction écho-guidée

3.2.1. Compte rendu

La ponction à l'aiguille fine joue un rôle important dans la prise en charge des patients présentant un cancer thyroïdien différencié de souche vésiculaire. Elle peut permettre de confirmer une suspicion échographique de récurrence tumorale locale sur résidu thyroïdien ou de métastase ganglionnaire. Il est donc important de bien corréliser les données cytologiques et échographiques.

Dans un premier temps, il est indispensable d'obtenir un prélèvement cytologique de qualité, c'est à dire en cas de frottis, un étalement régulier mince avec une coloration de May-Grünwald-Giemsa bien standardisée. En cas de recueil des cellules en milieu liquide, la technique est de principe optimale.

Le compte rendu de cytologie peut constituer le document idéal pour rassembler, confronter et archiver les informations cliniques, échographiques et cytologiques. Il doit comporter une partie bien renseignée par le clinicien indiquant le contexte clinique, l'aspect échographique des lésions, un texte de description des données cytologiques recueillies par le cytopathologiste et une conclusion.

3.2.1.1. Partie du compte-rendu de cytologie destinée à être renseignée par le clinicien

Les informations échographiques transmises par le radiologue ou le préleveur et utiles au cytopathologiste pour l'in-

terprétation des données cytologiques doivent figurer sur le compte rendu cytologique (Tableau 3).

3.2.1.2. Partie descriptive du compte rendu de cytologie

Il faut distinguer la cytologie des résidus thyroïdiens de celle des lésions ganglionnaires. Dans la surveillance des reliquats thyroïdiens, la cytoponction à l'aiguille fine peut être considérée comme un test diagnostique pour le carcinome papillaire et un test de dépistage pour le carcinome vésiculaire. En effet, les nodules vésiculaires bénins et les carcinomes vésiculaires bien différenciés se caractérisent essentiellement par une architecture microvésiculaire. Par conséquent, toute cytoarchitecture microvésiculaire sera considérée comme suspecte de malignité, mais la malignité ne pourra être affirmée [78].

Le texte du compte rendu cytologique doit comporter une description faite pour chaque site de ponction en indiquant le nombre de lames ou de flacons confiés à l'analyse. Les principaux items (analysés en fonction du siège thyroïdien ou ganglionnaire de la ponction) et devant figurer sur le compte rendu sont proposés dans le tableau 3.

3.2.1.3. Conclusion du compte-rendu de cytologie

La conclusion du cytopathologiste doit indiquer si le matériel est satisfaisant ou non pour l'évaluation. Un prélèvement non satisfaisant est constitué de globules rouges sans matériel lymphoïde, plasmocytes ni cellules épithéliales.

En cas de matériel suffisant, une lésion bénigne peut correspondre à une adénopathie réactionnelle ou à un reliquat thyroïdien normal. Une adénopathie réactionnelle se caractérise par la présence de lymphocytes, de macrophages à corps tingibles et des plasmocytes sans cellules épithéliales. Un reliquat thyroïdien normal se présente en cytologie sous la forme de cellules épithéliales vésiculaires sans critère de malignité.

Une adénopathie maligne est le plus souvent la métastase d'un carcinome thyroïdien de souche vésiculaire. Mais d'autres conclusions sont possibles notamment en cas de métastase ganglionnaire d'un autre type de cancer. Elle se définit par la présence de cellules épithéliales atypiques.

Du tissu tumoral dans la loge se définit par la présence d'atypies cytonucléaires, d'une architecture papillaire avec pseudo-inclusions (noyaux perforés) [79]. En l'absence de critères nucléaires en faveur d'un carcinome papillaire, le diagnostic repose sur la présence de cellules épithéliales en anneaux, l'absence de colloïde, l'aspect oncocytaire du cytoplasme.

3.2.2. Résultats, limites et pièges de la cytologie ganglionnaire

Les résultats de la cytoponction ganglionnaire dans le suivi des cancers thyroïdiens ne sont que rarement rapportés en tant que tels et de façon suffisamment distincte pour pouvoir être évalués. Dans la plupart des articles sur ce sujet, les résultats sont couplés avec ceux de l'échographie ou du dosage de la Tg. Deux études récentes suffisamment documentées permettent d'apprécier la sensibilité, spécificité, valeurs prédictive positive et négative de la cytologie

Tableau 3
Compte rendu de cytologie.

Renseignements concernant la lésion :				
Identification de la structure :		Schéma échographique joint		
<input type="checkbox"/> adénopathie suspecte				
<input type="checkbox"/> masse dans la loge				
<input type="checkbox"/> masse sous cutanée				
<input type="checkbox"/> nodule sur lobe restant				
Localisation :				
Taille :				
Nombre de lames confiés à l'analyse				
Compte rendu descriptif :				
Lésion ganglionnaire				
Cellularité :	0	+ <input type="checkbox"/>	++ <input type="checkbox"/>	+++ <input type="checkbox"/>
Fond lymphocytaire :	0	+ <input type="checkbox"/>	++ <input type="checkbox"/>	+++ <input type="checkbox"/>
Macrophages à corps tingibles :		oui	non	
Cellules épithéliales :		oui	non	
Atypies cytonucléaires :		oui	non	
Arguments en faveur d'un carcinome papillaire sur résidu thyroïdien				
Gros noyaux ovales anguleux :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Chromatine pâle (poussièreuse) :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Chromatine en verre dépoli (en milieu liquide) :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Petit nucléole excentré :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Rainures nucléaires longitudinales :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Pseudoinclusions intranucléaires :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Chevauchement des noyaux :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Papilles :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Larges lambeaux (en milieu liquide) :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Corps psammomateux :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Cellules géantes multinucléées :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Colloïde épaisse hyperéosinophile :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
En l'absence de critères nucléaires en faveur d'un carcinome papillaire				
Cyto-architecture macrovésiculaire (en faveur de la bénignité) :				
Plage syncytiale monostratifiée :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Colloïde abondante :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Petits noyaux ronds à chromatine dense :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Noyaux régulièrement disposés :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Aspect oncocytaire du cytoplasme :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Cyto-architecture microvésiculaire (lésion suspecte de malignité) :				
Cellules épithéliales en anneaux (6-12) :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Colloïde peu abondante :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Cellules épithéliales en travée :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Larges amas tridimensionnels :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Aspect oncocytaire du cytoplasme :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
Anomalies cytonucléaires :		oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	

qui sont évaluées à respectivement 94 et 77,3 % ; 100 et 98 % ; 100 et 98,9 % ; 87 et 64 % [80,81]. Dans d'autres études de la littérature, on retrouve des résultats globaux concernant l'échographie couplée à la cytologie. La sensibilité varie alors de 65 à 98 % avec, dans l'étude de Torlonato, une sensibilité et une spécificité à 100 % et ce bien que l'analyse ait inclus des ganglions de petite taille inférieurs à 8 mm (taille variant de 4 × 4 mm à 14 × 15 mm) [34].

La cytologie ganglionnaire offre donc des résultats encourageants mais présente des limites avec en particulier un risque plus élevé de faux négatifs que de faux positifs, la spécificité et la VPP étant toujours excellentes. Dans la littérature sont soulignés les points suivants :

- la qualité des résultats de cytoponction est très opérateur-dépendante, nécessitant un couple radiologue-

cytopathologiste motivé. Une des principales causes de « non diagnostic cytologique » est une absence de matériel ganglionnaire ou une cellularité pauvre.

- la qualité des résultats tient aussi à la taille des foyers métastatiques. Une autre cause majeure de « non diagnostic cytologique » est la présence d'un microfoyer métastatique non concerné par la ponction.
- en revanche, la taille du ganglion ne semble pas influencer sur la qualité de la ponction, des résultats performants étant obtenus sur des ponctions de ganglions de petite taille [34,80].

Un point particulier reste sujet à débats : à partir de quand peut-on considérer qu'une cytoponction ganglionnaire est représentative ? Aucun consensus n'est retrouvé

dans la littérature, ou plutôt aucune définition rigoureuse. Communément, il est admis qu'une ponction ganglionnaire est représentative lorsqu'elle comporte du matériel ganglionnaire. Mais il n'y a aucune description cytologique précise de ce que représente quantitativement ce matériel ganglionnaire. Cela peut se concevoir si l'on comprend qu'un ganglion presque entièrement métastatique peut ne présenter que peu d'éléments lymphoïdes, cette faible quantité de matériel ganglionnaire n'étant pas un signe de non représentativité.

Quels seraient à l'heure actuelle les moyens d'améliorer la fiabilité diagnostique des cytoponctions ganglionnaires dans le suivi des cancers thyroïdiens ?

- L'immunocytochimie, avec l'utilisation d'anticorps anti-Cytokératine 19, Calcitonine, TTF1, Thyroperoxydase ou HBME1 ou de lectines tels que la galectine 3 n'est pas nécessaire lorsque le cancer initial est connu et que les cellules tumorales sont en nombre suffisant pour être identifiées. En revanche, l'immunocytochimie est fortement recommandée lorsqu'il existe sur la cytoponction ganglionnaire des cellules épithéliales de diagnostic difficile amenant à discuter soit une autre origine tumorale que la thyroïde. L'association anticorps anti-TTF1, – calcitonine et – Tg semble la plus performante pour affirmer une origine thyroïdienne [82].
- Il n'y a pas utilité, à ce jour, à utiliser des marqueurs biologiques tels que BRAF, RET oncogène etc. En revanche, une étude effectuée en PCR et couplant la détection des gènes des récepteurs de la TSH et de la Tg a montré une sensibilité et une spécificité de 100 % sur des ganglions de taille inférieure à 15 mm dès lors que du matériel ganglionnaire était présent [83].

3.3. Résultats du dosage de la thyroglobuline in situ

3.3.1. Mode d'expression des résultats – Seuil de décision

3.3.1.1. *Dans un ganglion.* Les études concernant le dosage de la Tg sur liquide de ponction ganglionnaire ont été réalisées sur une période allant de 1992 à 2008. Les troupes de dosages utilisées sont donc très différentes en termes de sensibilité analytique et fonctionnelle. Les premières études mentionnaient des sensibilités de l'ordre de 3 µg/l [42].

La trousse de dosage utilisée pour le dosage dans les liquides de rinçage est la même que celle permettant les dosages sériques. Actuellement les dosages utilisés sont de type immunométrique et calibrés sur le standard international CRM 457. La sensibilité fonctionnelle du dosage est en général inférieure à 1,0 µg/l.

Deux **modes d'expression des résultats** de Tg sont utilisés dans la littérature :

- ng/ml utilisé par de nombreuses équipes. Certaines mentionnent cependant qu'elles ne tiennent pas compte de la dilution due au rinçage [38,39,41,43-45,81,84-86]. L'inconvénient de ce mode d'expression est qu'il ne représente pas une réelle concentration de Tg dans le ganglion ;

- ng/cytoponction : unité plus adaptée car elle est le reflet de la quantité de Tg présente dans l'aiguille après son rinçage et non d'une concentration dans le ganglion [32,40,83,87].

Le **seuil de décision** appliqué est variable selon les études. Il s'agit soit de la sensibilité fonctionnelle du dosage : 0,9 à 1,0 ng/cytoponction [41,43] soit de la moyenne plus 2 écarts-type des valeurs de Tg in situ obtenue dans un groupe témoin négatif [32,44,45,84,87]. Cette méthode a pour inconvénient de comparer les résultats à la cytologie (définissant dans certaines études le groupe négatif), qui n'est pas le « gold standard » et qui peut être prise en défaut. Dans plusieurs études, la Tg in situ est comparée à la Tg sérique [38,39]. Mais il a été montré qu'il n'existait pas de corrélation entre Tg sérique et Tg dans le ganglion [86]. Kim utilise aussi le rapport Tg in situ / Tg sérique [81]. Enfin certains utilisent des seuils « arbitraires » : 10 ou 100 µg/l [81,85].

Le seuil de décision doit être relié à la sensibilité fonctionnelle du dosage. L'absence d'effet matrice dû au liquide utilisé pour le prélèvement doit être vérifié car il peut être une cause de « faux positifs » si le seuil de décision est bas. Une valeur de Tg supérieure à la sensibilité fonctionnelle du dosage signe la présence de Tg [4].

Les recommandations du groupe sont encadrées au paragraphe 4.3.

3.3.1.2. *Dans une masse située dans le lit thyroïdien.* Le dosage de Tg in situ lors de la cytoponction d'une masse située dans le lit thyroïdien n'est pas codifié dans la littérature. Le risque est d'obtenir un taux significatif de Tg difficile à interpréter (reliquat thyroïdien ?). Si l'aspect est typique d'adénopathie centrale, le dosage est indiqué, mais le diagnostic échographique différentiel avec un reliquat peut être difficile. En l'absence d'ablation par le radioiode, le groupe déconseille le dosage de Tg in situ dans une masse évocatrice de reliquat.

3.3.2. Interférences avec le dosage de la thyroglobuline in situ

3.3.2.1. *Contamination par la thyroglobuline sérique.* Il n'existe pas de contamination significative par la Tg sérique [38,40]. Une évaluation de cette contamination a été réalisée par Borel : elle est de l'ordre de 0,003 à 0,012 % donc négligeable [40].

3.3.2.2. *Interférences avec les anticorps anti-thyroglobuline.* Plusieurs études ont montré qu'il n'existait pas d'interférence due aux auto-anticorps anti-Tg (Ac anti-Tg) dans le dosage sur le liquide de rinçage [38,40,41,45,84]. Pour Baskin, la Tg dans le liquide de ponction pourrait même fournir une méthode sûre de suivi des patients avec anticorps anti-Tg [84]. Boi a réalisé une étude rétrospective montrant une sensibilité et une spécificité de 100 % indépendamment de la présence ou non d'Ac anti-Tg [45]. Une explication à cela pourrait être que la concentration excessivement élevée de Tg dans le liquide de rinçage de ponction est capable de saturer les sites de liaison des anticorps anti Tg.

4. Indications de l'échographie cervicale et des techniques écho-guidées

4.1. Indications de l'échographie cervicale

4.1.1. Avant thyroïdectomie pour suspicion de cancer

L'échographie est recommandée pour obtenir un descriptif précis des chaînes ganglionnaires.

Elle doit permettre, par une analyse précise de tous les groupes ganglionnaires cervicaux de façon bilatérale, d'obtenir un bilan précis de l'extension ganglionnaire [1]. Cette cartographie doit être reportée sur un schéma, car le résultat de l'échographie est susceptible de modifier l'étendue du curage ganglionnaire. L'atteinte des compartiments latéraux est fréquente (78 % des 50 % des patients qui ont des métastases ganglionnaires dans la série de Leboulleux) [11]. Il est essentiel de préciser, avant la chirurgie, l'étendue de cette atteinte métastatique supposée. En revanche, l'étude échographique du compartiment central est difficile voire impossible quand la thyroïde est en place. Cette limite est un argument en faveur d'un curage central d'emblée, la morbidité des réinterventions dans cette zone étant importante [14,88].

4.1.2. Après thyroïdectomie totale et avant traitement ablatif par l'iode 131

Une échographie est conseillée pour vérifier les compartiments latéraux (surtout si le cancer est de découverte histologique fortuite). Elle permet de visualiser la persistance éventuelle de métastases ganglionnaires (absence de curage ou curage incomplet) et permet aussi d'apprécier la taille d'éventuels reliquats (utile pour la prévention de la réaction inflammatoire due au traitement ablatif par radioiode).

4.1.3. Six à 12 mois après thyroïdectomie totale

Une échographie cervicale doit être effectuée pour examiner la loge thyroïdienne, les compartiments ganglionnaires central et latéraux, qu'il y ait eu traitement ablatif par l'iode ou non. Un dosage de la Tg est pratiqué sous stimulation par la TSH recombinante et permet de s'assurer que l'ablation est complète et qu'il n'y a pas de maladie résiduelle. Le développement de dosages de Tg super sensibles va probablement, dans un avenir proche, diminuer la nécessité de répéter les stimulations par rhTSH quand le premier bilan n'aura pas décelé d'anomalie.

4.1.4. Au cours du suivi

4.1.4.1. *L'échographie cervicale est recommandée en cas d'élévation de la Tg sérique [4] et ou en cas d'anomalie palpatoire cervicale.* Le rythme de la surveillance échographique dépend ensuite des facteurs prédictifs de récurrence, liés au patient lui-même ou aux caractéristiques de son cancer. En cas de Tg élevée à 6 mois, quel que soit le niveau de risque, il faut tenir compte de la pente évolutive de la Tg. Si aggravation, l'échographie doit être couplée à

d'autres moyens d'imagerie (scanner cervicothoracique, TEP-CT au FDG).

4.1.4.2. *Patients à faible risque.* Chez les patients à faible risque (80 % des patients), il est déconseillé de renouveler annuellement l'échographie si la Tg est indétectable sous stimulation et l'échographie satisfaisante lors du premier contrôle à 6-12 mois. Dans ce cas précis, la surveillance peut être allégée (risque de récurrence inférieur à 1 % à 10 ans) [32,89-92]. Le groupe propose un dernier contrôle échographique à 5 ou 7 ans afin de clore cette période où le risque de récurrence est rapporté comme le plus élevé. Ceci est une proposition d'experts. Il n'y a pas de données scientifiques sur ce point. Il n'y a pas de données démontrant qu'il est utile d'effectuer cette dernière échographie sous stimulation. La surveillance se fait ensuite sous LThyroxine.

4.1.4.3. *Patients à haut risque.* Chez les patients à haut risque (20 %), le groupe propose un suivi échographique couplé à un dosage de Tg sous stimulation à 1, 3, 5 et 7 ans en accord avec les recommandations émises par l'HAS et l'Inca concernant le guide ALD 30 sur la prise en charge du cancer thyroïdien publié en mai 2010 (www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr). Ce rythme est à adapter à la présence ou non d'une effraction capsulaire ganglionnaire initiale (plus de 3) qui est un facteur de risque de récurrence [11]. À l'opposé, la normalité du bilan à 6 mois chez des patients initialement considérés à haut risque doit faire reconsidérer ce risque et peut permettre d'alléger le rythme de surveillance échographique ci dessus proposé [93].

4.1.4.4. *Tumeurs pT4.* Pour les tumeurs pT4 qui ont un envahissement œsophagien et/ou trachéal et les R1, un bilan à 3 mois est utile comprenant une échographie cervicale et un autre moyen d'imagerie (scanner cervicothoracique avec injection de produit de contraste, TEP-CT au FDG, IRM).

4.1.5. Après lobectomie

Après lobectomie (ce qui correspond habituellement à la découverte secondaire d'un cancer de petite taille), la scintigraphie à l'iode est inopérante et l'échographie est l'élément central de la surveillance [1]. L'échographie permet d'analyser les aires ganglionnaires de façon bilatérale, de rechercher une récurrence ou une persistance tumorale dans le lit de la thyroïdectomie, et de préciser l'aspect du lobe controlatéral à la recherche de nodules qui pourraient justifier une cytoponction, voire une totalisation chirurgicale de la thyroïdectomie. Cette échographie est indiquée à 1 an de la chirurgie. Le rythme ultérieur des contrôles ne fait pas l'objet de recommandations publiées. Le groupe propose un contrôle à 3 et 5 ans en l'absence d'évolutivité. Le taux de thyroglobuline est peu informatif. Il peut être détectable à un taux faible (pas de normes). Si ce dosage de thyroglobuline est effectué, il faut s'assurer que ce taux n'augmente pas avec le temps.

4.2. Indications de la cytoponction écho-guidée

4.2.1. Masse dans une loge

Les critères écho-doppler qui doivent conduire à la réalisation d'une cytoponction écho-guidée du contenu de la loge sont :

- masse hypo-échogène et vascularisation mixte ou interne ;
- et/ou kystisation ;
- et/ou microcalcifications.

4.2.2. Adénopathies

L'indication d'une cytoponction avec dosage de la Tg intraganglionnaire est fonction des caractéristiques de l'examen écho-doppler. Les quatre critères écho-doppler suivants sont fortement suspects et la présence de l'un au moins d'entre eux fait recommander une cytoponction avec dosage in situ de Tg :

- microcalcifications ;
- ET/OU présence de zone(s) kystique(s) ;
- ET/OU vascularisation périphérique et/ou mixte périphérique et interne anarchique (sauf contexte infectieux évident) ;
- ET/OU ganglion hyperéchogène rappelant le tissu thyroïdien.

Les trois critères écho-doppler suivants sont individuellement peu discriminants, leur association doit faire considérer une cytoponction avec dosage in situ de Tg selon le contexte (niveau de risque, taux de Tg) :

- petit axe ≥ 8 mm ;
- ET rapport L/S < 2 ;
- ET absence de hile.

Les critères suivants sont très fortement évocateurs de bénignité et ne doivent pas conduire à la réalisation d'une cytoponction :

- absence des quatre critères majeurs de suspicion ;
- ET hile hyperéchogène et/ou vascularisation centrale hilare sans vascularisation périphérique ET/OU chirurgie non envisageable.

4.2.3. Indications et intérêt du dosage de Tg in situ

L'intérêt du dosage a été établi pour la première fois en 1992 par Pacini, puis par de nombreuses équipes.

Il est recommandé d'associer à toute ponction de ganglion suspect de métastase d'un cancer de la thyroïde un dosage de Tg sur liquide de rinçage d'aiguilles [4].

L'intérêt majeur réside dans le cas des ganglions kystiques, lorsque la cytoponction est « pauci cellulaire », la cytologie étant alors prise en défaut, le dosage de Tg in situ se révèle très informatif [87].

Dans le cas de cancers peu différenciés, les valeurs de Tg in situ seront en général plus basses (ou négatives selon les équipes), constituant alors des « faux négatifs » [45,87].

Pour Lee, ajouter le dosage de Tg in situ à la cytologie améliore la sensibilité de 91 à 100 % [44]. La sensibilité du

dosage in situ est de 100 % pour Pacini et Cignarelli, Snozek, Sigstad ainsi que pour Cunha et Frasoldati qui mentionnent aussi une spécificité de 100 %. Pour Snozek, la spécificité est de 96,2 % et la valeur prédictive positive de 97,2 % au seuil de 1 µg/l [43].

5. Guide de bonne pratique

Le groupe de travail propose ici un consensus ayant conduit à la rédaction d'un guide de bonnes pratiques de l'échographie cervicale et des techniques écho-guidées dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés. L'objectif de ce guide de bonnes pratiques n'est pas de rediscuter ce qui a fait déjà l'objet d'un consensus validé par la SFE mais il est de compléter ce qui a déjà été publié en apportant des précisions sur 3 points : procédures d'exams ou modalités opératoires, résultats et indications :

Les objectifs de ce guide sont de standardiser :

- les procédures d'examen et les comptes rendus ;
- la présentation des résultats et la définition des critères de malignité et bénignité d'une lésion identifiée par une échographie cervicale ;
- les indications de l'échographie, des cytoponctions et des dosages des marqueurs in situ ;
- et proposer un algorithme de suivi en fonction de l'évaluation du risque de récidive.

Ce guide pourra servir ultérieurement à l'établissement de recommandations avec cotation en fonction du niveau d'évidence.

5.1. Recommandations de la SFE

Les recommandations publiées sont les suivantes [4] :

« L'échographie cervicale est devenue un examen clef du bilan initial et de la surveillance des cancers thyroïdiens opérés. La procédure et les résultats de cet examen doivent être standardisés afin d'en limiter la subjectivité.

L'échographie cervicale est un examen opératoire dépendant, et une période d'apprentissage peut améliorer les performances individuelles. Elle est plus sensible que la palpation et est utilisée en routine pour vérifier les chaînes ganglionnaires et le lit thyroïdien. Elle peut détecter des ganglions aussi petits que 2-3 mm de diamètre. L'hyperplasie ganglionnaire bénigne est fréquente. Pour un ganglion persistant au delà de plusieurs mois, la spécificité de l'échographie cervicale est améliorée par l'étude des caractéristiques échographiques (forme, structure, vascularisation, taille). Les ganglions n'ayant pas de caractéristiques

inquiétantes, ne justifient qu'une description détaillée, un contrôle périodique par échographie et de rassurer le patient. En cas de ganglion jugé échographiquement suspect, dont dépend une décision thérapeutique (reprise chirurgicale notamment), les caractéristiques échographiques ne sont pas suffisamment discriminantes et la réalisation d'une ponction écho guidée à l'aiguille fine est nécessaire. Lorsque, dans un même territoire, plusieurs ganglions sont jugés échographiquement suspects, la ponction d'un seul de ces ganglions suffit. Il est recommandé d'associer un dosage de Tg sur liquide de rinçage à toute ponction de ganglion suspect de métastase d'un cancer de la thyroïde. »

« Six à 12 mois après la chirurgie, une échographie cervicale doit être effectuée pour examiner la loge thyroïdienne et les compartiments ganglionnaires central et latéraux, qu'il y ait eu traitement ablatif par l'iode ou non. Elle sera refaite en fonction du risque de rechute et du taux de Tg.

Chez les patients à faible risque, le renouvellement annuel de l'échographie après le premier contrôle à 6-12 mois n'est pas justifié. En cas d'échographie normale, lorsque le taux de Tg est indétectable après stimulation par la TSH, le risque de rechute est inférieur à 1 % à 10 ans. L'échographie cervicale est recommandée en cas d'élévation de la Tg au cours du suivi. En cas d'échographie avec ganglion clairement pathologique, une cytoponction et un dosage de Tg sur liquide de rinçage sont indiqués.

Chez les patients à haut risque, la surveillance échographique est conseillée mais la fréquence des contrôles n'est pas consensuelle (1, 3 et 7 ans ?). En cas de lobectomie avec découverte fortuite d'un microcarcinome, la surveillance échographique du lobe restant et des aires ganglionnaires est proposée à 1 an, 3 ans et 7 ans en l'absence d'évolutivité. »

La place de l'échographie dans le suivi est résumée dans la figure 2 : Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif [4] (Fig. 2).

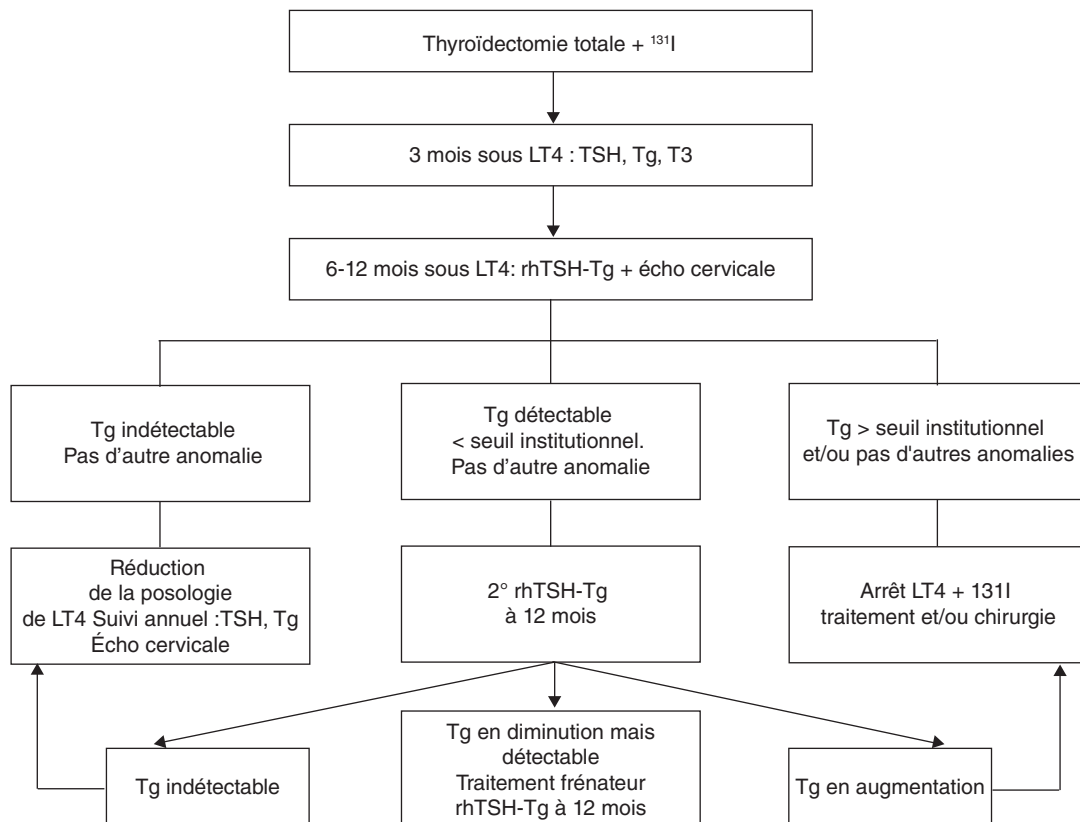


Fig. 2. Protocole de suivi à court terme après un traitement initial associant thyroïdectomie totale et iode radioactif (d'après le consensus européen) (d'après [2]).

Suite à ces recommandations de la SFE, le groupe propose le guide de bonnes pratiques suivant :

5.2. Standardisation des procédures techniques

Échographie

Le type de l'appareil et sa date de mise en service doivent être précisés

Deux types de sondes sont utiles :

- sonde linéaire de haute fréquence (10 à 14 MHz) ;
- sonde convexe à petit rayon (6-8 MHz).

Module Doppler couleur et puissance indispensable.

Opérateur expérimenté.

Patient en décubitus dorsal et extension cervicale, la rotation de la tête peut être utile.

Délai de 3 mois conseillé après une thyroïdectomie totale pour permettre une analyse performante des loges.

Repérage du muscle omohyoïdien pour distinguer le compartiment III du IV.

Cytoponction écho-guidée et prélèvement pour dosage de thyroglobuline intraganglionnaire

Aiguilles fines (25 à 27 Gauge).

Opérateur entraîné.

À éviter en cas de troubles de la crase sanguine. Si indispensable, traitement préventif et précautions à prévoir avec l'hématologue.

Précautions en cas de traitement antivitaminé K ou antiagrégant avec évaluation des risques/bénéfices.

Précautions d'asepsie.

Schéma échographique de repérage de la structure à ponctionner.

Étalement, séchage à l'air, coloration de mgG ou milieux liquides.

Rinçage de chaque aiguille de ponction dans un volume de 1 mL (en cas de passages multiples pour un même ganglion, les différentes rinçures d'aiguilles peuvent être recueillies dans un même tube) :

- soit avec du sérum salé physiologique (0,9 % NaCl) ;
- soit avec le tampon du dosage ou un pool de sérum « Tg free », fourni par le laboratoire qui effectue le dosage.

Dosage de Tg selon la technique en vigueur. Résultat rendu par le biologiste. Pas de corrélation entre Tg sérique et Tg dans le ganglion. Pas de contamination significative par la Tg sérique.

Pas d'interférence due aux auto-anticorps anti-Tg (Ac anti-Tg) dans le dosage sur le liquide de rinçage. Il n'est donc pas nécessaire de doser les anticorps anti-Tg dans le liquide de rinçage.

Si plusieurs adénopathies suspectes dans un même territoire, la ponction d'une seule suffit.

5.3. Standardisation des résultats

Échographie cervicale : standardisation et définition des résultats

Standardisation

Connaître les repères échographiques et la segmentation du cou en compartiments (Tableau 1).

Compte rendu standardisé avec mots clefs devant figurer sur le compte rendu (Tableau 2). Tous les items doivent être renseignés.

Iconographie obligatoire pour tout acte coté.

Mesures des structures avec visualisations des calipers.

Schéma de repérage (Fig. 1).

Définitions

Loge normale après thyroïdectomie : zone hyperéchogène, plus ou moins homogène, entre la trachée et la carotide, et internalisation du paquet jugulocarotidien, reliquat possible sous forme de zone tissulaire plus ou moins échogène.

Loge suspecte : masse hypo-échogène et vascularisation mixte ou interne et/ou kystisation et/ou microcalcifications.

Adénopathies métastatiques le plus souvent homolatérales à la tumeur, préférentiellement dans le secteur VI, et en IIa, III, et IV, plus rares dans le secteur V.

Les critères les plus spécifiques de l'origine thyroïdienne d'une adénopathie sont la présence de microcalcifications (ou ponctuations hyperéchogènes) et/ou de zones kystiques et/ou une échostructure rappelant le tissu thyroïdien (ganglion hyperéchogène).

L'étude des 7 critères suivants doit être systématique pour la caractérisation des formations ganglionnaires : taille, forme, échogénicité, hile, microcalcifications, kystisation, distribution de la vascularisation.

Adénopathie fortement suspecte : microcalcifications et/ou kystisation et/ou vascularisation périphérique et/ou mixte périphérique et interne anarchique (sauf contexte infectieux évident) et /ou échostructure rappelant le tissu thyroïdien (ganglion hyperéchogène).

Ganglion bénin : absence des quatre critères majeurs de suspicion et hile hyperéchogène et/ou vascularisation centrale hilaire sans vascularisation périphérique.

Cytologie : standardisation et définition des résultats

Standardisation

Date et nom du ou des médecins qui effectue le prélèvement et qui assure la lecture du compte rendu. Cette fiche est donc « partagée » entre le professionnel de l'échographie et de la ponction d'une part et le cytologiste d'autre part.

Identification de la structure (Tableau 3)

Schéma échographique joint (Fig. 1)

- ganglion suspect
- masse dans la loge
- masse sous cutanée
- nodule sur lobe restant

Localisation :

Taille :

Nombre de lames confiés à l'analyse :

Compte rendu descriptif de cytologie proposé en tableau 3 (Tableau 3)

Conclusion : doit indiquer si le matériel est satisfaisant ou non pour permettre un diagnostic et résumer le résultat.

Définitions

- prélèvement non satisfaisant : constitué de globules rouges sans matériel lymphoïde ni cellules épithéliales,
- adénopathie réactionnelle : présence de lymphocytes, de macrophages à corps tingibles et des plasmocytes sans cellules épithéliales,
- adénopathie maligne : le plus souvent métastase d'un carcinome thyroïdien de souche vésiculaire mais métastase ganglionnaire d'un autre type de cancer possible bien que rare ; elle se définit par la présence de cellules épithéliales atypiques,
- reliquat thyroïdien normal : présence de cellules épithéliales vésiculaires sans critère de malignité,
- tissu tumoral dans la loge : présence d'atypies cytonucléaires, d'une architecture papillaire avec pseudo inclusions (noyaux perforés) ; en l'absence de critères nucléaires en faveur d'un carcinome papillaire, le diagnostic repose sur la présence de cellules épithéliales en anneaux, l'absence de colloïde, l'aspect oncocytaire du cytoplasme.

Dosage de thyroglobuline sur liquide de ponction ganglionnaire : standardisation et définition des résultats

Standardisation

Dosage de Tg in situ réalisé à l'aide d'une méthode de dosage de type immunométrique, calibrée sur le standard CRM 457 (sensibilité fonctionnelle entre 0,1 et 1,0 µg/l) [4]. Les résultats en ng/cytoponction expriment la quantité de Tg présente dans le liquide de rinçage de l'aiguille utilisée pour la ponction (1 ml par aiguille rincée).

Définition

Le seuil de décision appliqué est variable selon les études. Il doit être relié à la sensibilité fonctionnelle du dosage.

Le groupe recommande :

- Tg < 1 ng/cytoponction : résultat normal.
- Tg entre 1 et 10 ng/cytoponction : à confronter aux résultats de la cytologie (peu de données dans la littérature).
- Tg > 10 ng/cytoponction : en faveur de la présence de tissu tumoral.

5.4. Indications de l'échographie cervicale et des techniques écho-guidées

5.4.1. Indications de l'échographie cervicale

Indications de l'échographie cervicale

Avant thyroïdectomie pour suspicion de cancer, l'échographie est recommandée pour obtenir un descriptif précis des chaînes ganglionnaires.

Après thyroïdectomie totale et avant traitement ablatif par l'iode 131, une échographie est conseillée pour vérifier les compartiments latéraux (surtout si le cancer est de découverte histologique fortuite). Elle permet aussi d'apprécier la taille d'éventuels reliquats.

Six à 12 mois après thyroïdectomie totale, une échographie cervicale doit être effectuée pour examiner la loge thyroïdienne, les compartiments ganglionnaires central et latéraux, qu'il y ait eu traitement ablatif par l'iode ou non.

Au cours du suivi, l'échographie cervicale est recommandée en cas d'élévation de la Tg sérique.

Chez les patients à faible risque, il est déconseillé de renouveler annuellement l'échographie si la Tg est indétectable sous stimulation et l'échographie satisfaisante lors du premier contrôle à 6-12 mois. Le groupe propose un dernier contrôle à 5 ou 7 ans sous stimulation associant échographie et dosage de Tg sous stimulation.

Chez les patients à haut risque, le groupe propose un suivi échographique couplé à un dosage de Tg sous stimulation à 1, 3, 5 et 7 ans en accord avec les recommandations émises par l'HAS et l'Inca concernant le guide ALD 30 sur la prise en charge du cancer thyroïdien. Ce rythme est à adapter à la présence ou non d'une effraction capsulaire ganglionnaire initiale (plus de 3) qui est un facteur de risque de récurrence.

Pour les tumeurs pT4 avec un envahissement œsophagien et/ou trachéal et les R1, un bilan à 3 mois est utile comprenant une échographie cervicale et un autre moyen d'imagerie (scanner cervicothoracique, TEP-CT au FDG) (analyse du médiastin).

Après lobectomie avec découverte fortuite d'un microcarcinome, la surveillance échographique du lobe restant et des aires ganglionnaires est indiquée à 1 an. Un contrôle ultérieur peut être proposé à 3 et 5 ans en l'absence d'évolutivité.

D'une façon générale, les examens de dépistage et leur rythme de prescription doivent être adaptés au niveau de risque du patient. Les récurrences étant peu fréquentes, ces examens de dépistage doivent avoir une valeur prédictive négative élevée pour éviter des gestes inutiles chez les patients guéris. Le résultat du bilan de contrôle effectué à 6 mois du traitement initial doit être pris en compte et permet de réviser l'évaluation du risque de récurrence indiqué par le statut pTNM initial.

5.4.2. Indications de la cytoponction écho-guidée

Loge de thyroïdectomie

Les critères écho-doppler qui doivent conduire à la réalisation d'une cytoponction écho-guidée du contenu de la loge sont :

- Masse hypo-échogène et vascularisation mixte ou interne ;
- Et/ou kystisation ;
- Et/ou microcalcifications.

Adénopathies

L'indication d'une cytoponction avec dosage de la Tg intraganglionnaire est fonction des caractéristiques de l'examen écho-doppler

Les critères écho-doppler de forte suspicion d'envahissement métastatique

- Microcalcifications ;
- ET/OU kystisation ;

ET/OU vascularisation périphérique et/ou mixte périphérique et interne anarchique (sauf contexte infectieux évident) ;

ET/OU échostructure rappelant le tissu thyroïdien (ganglion hyperéchogène).

Critères écho-doppler intermédiaires devant faire considérer une cytoponction avec dosage in situ de Tg selon le contexte (niveau de risque, taux de Tg)

Petit axe ≥ 8 mm ET rapport L/S < 2 ET absence de hile.

Critères de non ponction

Absence de tous les critères de forte suspicion ET Présence d'un hile hyperéchogène et/ou vascularisation centrale ET/OU chirurgie non envisageable.

5.4.3. Indications et intérêt du dosage de Tg in situ

Il est recommandé d'associer à toute ponction de ganglion suspect de métastase d'un cancer de la thyroïde un dosage de Tg sur liquide de rinçage d'aiguilles.

5.4.4. Arbre décisionnel

La figure 3 propose un arbre décisionnel à partir des résultats de l'échographie couplée au dosage de Tg sous stimulation effectuée 6 à 12 mois après le traitement initial. En cas

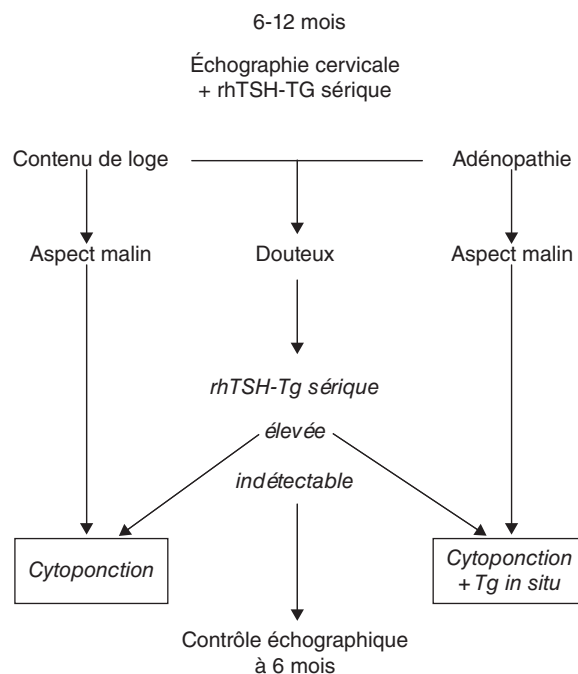


Fig. 3. Arbre décisionnel fondé sur les résultats du contrôle (échographie couplée au dosage de Tg sous stimulation) effectué 6 à 12 mois après le traitement initial.

(En cas de présence d'Ac anti Tg, de scintigraphie post thérapeutique douteuse ou avec hyperfixation cervicale intense ou en cas de patient présentant une tumeur à haut risque, la scintigraphie sur dose diagnostique peut être maintenue couplée à l'échographie et au dosage de Tg).

de présence d'Ac anti-Tg, de scintigraphie post thérapeutique douteuse ou avec hyperfixation cervicale intense ou en cas de patient présentant une tumeur à haut risque, la scintigraphie sur dose diagnostique peut être maintenue couplée à l'échographie et au dosage de Tg.

Ce schéma propose une démarche devant un résultat échographique suspect ou malin. Le cas des patients ayant une échographie cervicale normale est brièvement détaillé.

Deux groupes de patients peuvent être individualisés à 6 mois :

Patients à faible risque de récurrence :

- échographie normale et Tg indétectable sous stimulation : Dans l'article de Kloos, une Tg indétectable à 1 an avec une écho normale prédit l'absence de rechute dans un délai de 3 à 5 ans [94]. On peut proposer un dernier contrôle de l'échographie et de la Tg sous stimulation à 5 ou 7 ans ;
- échographie anormale et Tg indétectable sous stimulation : faux positif de l'échographie ? contrôle échographique des anomalies et/ou cytoponction. Certaines métastases ganglionnaires de tumeurs plus agressives ne sécrètent pas de Tg. La prudence est donc de réaliser une cytoponction au moindre doute ;
- échographie anormale et Tg détectable (analyser la pente par rapport à la valeur avant radio-iode) : cytoponction et dosage de Tg in situ.

Patients à haut risque de récurrence :

- échographie normale et Tg indétectable sous stimulation : contrôle à 1, 3, 5, 7 ans (écho + Tg sous stimulation) ;
- échographie anormale et Tg indétectable sous stimulation (prudence dans les formes histologiques agressives ou peu différenciées) : cytoponction ;
- échographie anormale et Tg détectable (analyser la pente par rapport à la valeur avant radio-iode) : cytoponction et dosage de Tg in situ.

6. Perspectives de développement de l'échographie

Au cours des dernières années un certain nombre de développements ont vu le jour permettant d'améliorer la qualité des images et de fait le nombre et la qualité des informations obtenues. Ces avancées sont aujourd'hui pour certaines disponibles sur la totalité des machines mais pour certaines, elles restent encore l'apanage de certains matériels. On peut ainsi lister l'élastographie, l'imagerie de contraste, la thérapie par ultrasons focalisés et d'autres thérapeutiques alternatives.

6.1. L'imagerie de contraste

Le principe de l'échographie de contraste repose sur le suivi du rehaussement au sein d'un tissu donné après administration d'agents de contraste ultrasonore (PCUS), qui sont des microbulles de quelques micromètres de diamètre strictement intravasculaires après leur administration par voie vei-

neuse périphérique et représentent des traceurs puissants du compartiment vasculaire autorisant la détection des microvaisseaux au sein d'un organe donné. Dans le cas précis de la thyroïde, le SonoVue™ a été moins largement utilisé en raison des limites observées qui tiennent principalement au fait que la taille de ces microbulles est adaptée à des fréquences basses inférieures à 5-6 MHz mais non à des fréquences élevées égales ou supérieures à 10 MHz. Il est alors nécessaire d'injecter une quantité supérieure d'agent pour compenser la sensibilité plus faible tout en maintenant un index mécanique suffisamment bas (< 0,3) [95].

Il apparaît cependant que, après injection d'agents de contraste, le nodule bénin ne présente pas de vidange rapide au cours du temps alors que le nodule malin va lui présenter cette vidange rapide et apparaître comme une lacune au-delà de 60 secondes après l'injection. Par ailleurs son utilisation peut être élargie aux ganglions cervicaux afin de différencier ganglions inflammatoires à rehaussement intense et prolongé des ganglions métastatiques à rehaussement nul ou faible en relation avec l'envahissement par les cellules néoplasiques. Il apparaît toutefois que les micro-métastases ne peuvent pas être correctement détectées par cette méthode [96,97].

6.2. L'élastographie par ultrasons

Le principe théorique des techniques d'imagerie par élastographie [98-103] s'appuie sur l'analyse des caractéristiques différenciées des tissus à l'aide du module de rigidité/élasticité (module de Young) tissulaire [99,100]. Ce module de Young traduit la relation existant entre la déformation d'un solide et la contrainte appliquée. Afin de pouvoir détecter des différences de comportement tissulaires, il est nécessaire d'induire des perturbations du milieu exploré et dans le même temps de détecter l'influence de ces perturbations sur le milieu. Différentes méthodes peuvent alors être proposées : palpation externe ou interne ou propagation d'une onde de cisaillement dans le milieu.

La première possibilité repose sur une compression externe considérant qu'une région molle va se déplacer et se déformer, alors qu'une région rigide sera seulement déplacée. Ces méthodes d'imagerie de déformation tissulaire sont appelées élastographie statique. L'enregistrement en temps réel des déformations induites dans le milieu étudié permet de pouvoir discriminer de façon relative des territoires à comportement différent et de ce fait de suspecter une rigidité différente. Ces méthodes ne permettent pas une quantification du module de Young car, en fait, elles imagent le module de compressibilité et non celui de cisaillement. Elles sont limitées par un certain nombre d'artéfacts au sein des zones liquidiennes ou tenant à la mise en œuvre d'une compression externe non uniforme, à la non prise en compte de la déformation latérale et enfin aux différences de comportement relatif tissus durs-tissus mous.

La détermination du module de Young par méthode ultrasonore nécessite de pouvoir mesurer le module de cisaillement d'un tissu. Ceci nécessite de faire se propager une onde

de cisaillement dans le tissu considéré et de pouvoir imager les déformations induites par cette onde. Si la propagation d'une onde mécanique externe n'est pas mise en œuvre pour la thyroïde, l'étude de la propagation d'une onde ultrasonore ou de son effet sur les tissus est maintenant disponible. Cette technologie est en cours de développement et d'évaluation par la société Supersonic Imagine (Aix en Provence). Un module spécifique (*Acoustic Radiation Force Impulse*, ARFI) est disponible sur un appareil Siemens. Ces méthodes actuellement disponibles en 2D autorisent la détermination du module de cisaillement et de fait la mesure précise du module de Young. L'absence d'artéfacts rapportée avec ces techniques améliorera certainement la qualité diagnostique.

L'élastographie peut compléter l'examen échographique classique en améliorant la précision du diagnostic des tumeurs de la thyroïde, qui apparaissent plus dures que le tissu les environnant. Dans une étude récente, le caractère dur en échographie statique est fortement relié au diagnostic de cancer alors que le caractère mou est relié systématiquement à une bénignité des nodules observés [100]. Ces résultats sont voisins de ceux rapportés par les équipes de Rago et Lyshchik qui retrouvent une forte prévalence des nodules malins parmi ceux jugés comme durs (avec respectivement une sensibilité de 97 % et 82 % et une spécificité de 100 % et 97 %) [101,102]. En l'absence d'intervention, ce caractère dur inviterait vraisemblablement à proposer un contrôle systématique par cytoponction rapprochée alors qu'un caractère mou pourrait permettre de ne pas proposer d'intervention même en cas de non réponse de l'examen cytologique [100].

6.3. Thérapie ultrasonore

En thérapie par ultrasons focalisés (FUS), l'objectif est de maximiser le dépôt énergétique provoqué par les interactions entre ultrasons de haute intensité et tissus pour élever localement la température dans le territoire ciblé. Deux paramètres doivent être adaptés : intensité acoustique et focalisation du faisceau ultrasonore. En ce qui concerne l'intensité acoustique, une puissance voisine de 100 W/cm² est requise. Ceci est obtenu par utilisation de transducteurs spécifiques associés à une électronique de puissance. L'usage de transducteurs multiples, convergents, permet une focalisation active du faisceau ultrasonore et donc une concentration énergétique au point focal qui produira l'effet ablatif, selon un principe équivalent à la concentration des rayons du soleil par une loupe. Une zone de traitement efficace dont la taille est voisine de 5 à 8 mm pour un diamètre voisin du millimètre est ainsi obtenue à chaque séquence d'impulsions ultrasonores qui dure généralement cinq secondes, appelée sonication. À chaque cycle thérapeutique, une énergie voisine de 100 Joules est délivrée, amenant un échauffement conséquent au point focal, l'objectif étant de dépasser localement 70 à 75 °C pour obtenir une destruction cellulaire. Cette méthode est très précise, les tissus distants de 0,3 mm du point focal étant laissés intacts.

La zone cervicale est positionnée en regard du transducteur d'ultrason focalisé intégré dans la tête de traitement qui contient également une sonde d'échographie permettant de localiser la zone à traiter au cours de la séance. Seront soigneusement évitées la trachée, l'œsophage et les autres structures potentiellement à risque comme la carotide.

Les premiers travaux rapportent une destruction satisfaisante du nodule sans complication notable ni locale par brûlure ni générale par modification du bilan thyroïdien [104-107].

Cette approche pourrait permettre une prise en charge non chirurgicale d'un certain nombre de lésions thyroïdiennes bénignes ou malignes sans perturber une éventuelle prise en charge différente ultérieure. Son utilisation dans les ganglions et les récurrences semble plus délicate à mettre en œuvre.

En conclusion, les avancées récentes en technologie ultrasonore ont permis une amélioration importante dans le domaine diagnostique en termes de meilleure qualité d'images mais surtout en termes d'informations complémentaires essentielles pour la caractérisation lésionnelle. Les applications thérapeutiques encore balbutiantes devraient modifier de façon notable la prise en charge des nodules dans les années futures.

6.4. Autres thérapies alternatives

D'autres thérapies alternatives à la chirurgie sont en cours de développement. Par exemple, l'alcoolisation d'adénopathies [108] chez des patients multi-opérés au niveau cervical. Le laser [109], la radiofréquence et les ultrasons focalisés [107] sont actuellement en cours de développement pour le traitement des nodules thyroïdiens et pourront probablement faire l'objet de travaux appliqués à la prise en charge thérapeutique des cancers thyroïdiens.

7. Conflits d'intérêt

L. Leenhardt : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (AMD Histoscanning) et en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Bayer, Roche) ; interventions ponctuelles : rapports d'expertise (HAS, Afsaps) ; conférences : invitations en qualité d'orateurs et auditeurs (Genzyme, Merck).

F. Borson-Chazot, A. Charrié, B. Cochand-Priollet, C. Do Cao, G. Le Clech, G. Mansour[†], F. Menegaux, H. Monpeyssen, J. Tramalloni : aucun conflit d'intérêts.

M. Calzada, J. Orgiazzi : les auteurs n'ont pas transmis leurs conflits d'intérêt.

B. Carnaille : interventions ponctuelles : activités de conseil (Medtronic) ; conférences : invitations en qualité d'intervenant (Covidien).

S. Leboulleux : conférences : invitations en qualité d'intervenant et en qualité d'auditeur (Genzyme).

A. Rouxel : conférences : invitations en qualité d'intervenant (Merck).

J.-L. Sadoul : conférences : invitations en qualité d'intervenant (Merck).

M. Schlumberger : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Genzyme) ; interventions ponctuelles : activités de conseil (Genzyme) ; conférences : invitations en qualité d'intervenant et en qualité d'auditeur (Genzyme).

F. Tranquart : propriétaire, dirigeant, employé, participation à un organe décisionnel d'une entreprise (Bracco Suisse SA).

J.-L. Wemeau : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal (Merck Serono, Novartis) et en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude (Bayer, Novartis, AMGEN, Génévrier) ; interventions ponctuelles : rapports d'expertise (Génopharm) et activités de conseil (Génopharm, Novo Nordisk) ; conférences : invitation en qualité d'intervenant (Novartis) et invitations en qualité d'auditeur (Genzyme) ; versements substantiels au profit d'une institution dont il est responsable (Ipsen, Novartis).

Références

- [1] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
- [2] Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- [3] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- [4] Borson-Chasot F, Bardet S, Bournaud C, Conte-Devolx B, Corone C, D'Herbomez M, et al. Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69:472-86.
- [5] Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590-4.
- [6] Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97:90-6.
- [7] Frazell EL, Foote FW Jr. Papillary thyroid carcinoma: pathological findings in cases with and without clinical evidence of cervical node involvement. *Cancer* 1955;8:1164-6.
- [8] Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Bookwalter JR, Romagosa V, Werber J. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976;184:541-53.
- [9] McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986;61:978-96.
- [10] Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144:1070-7;discussion 1077-8.
- [11] Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5723-9.
- [12] Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 1998;29:4-10.
- [13] Roh JL, Park JY, Kim JM, Song CJ. Use of preoperative ultrasonography as guidance for neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2009;99:28-31.
- [14] Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1162-7.
- [15] Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-76.
- [16] Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5362-8.
- [17] Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84 : 4043-9.
- [18] Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:60-3.
- [19] Peltari H, Laitinen K, Schalin-Jantti C, Valimaki MJ. Long-term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:323-31.
- [20] DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
- [21] Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
- [22] Noguchi M, Yagi H, Earashi M, Kinoshita K, Miyazaki I, Mizukami Y. Recurrence and mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Int Surg* 1995;80:162-6.
- [23] Ortiz S, Rodriguez JM, Parrilla P, Perez D, Moreno-Gallego A, Rios A, et al. Recurrent papillary thyroid cancer: analysis of prognostic factors including the histological variant. *Eur J Surg* 2001;167:406-12.
- [24] Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
- [25] Sugino K, Kure Y, Iwasaki H, Ozaki O, Mimura T, Matsumoto A, et al. Metastases to the regional lymph nodes, lymph node recurrence, and distant metastases in nonadvanced papillary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1995;25:324-8.
- [26] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
- [27] Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1519-25.
- [28] Mazzaferri EL. Changing paradigms in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer: an alternative to [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning. *Endocr Pract* 2003;9:324-6.
- [29] Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004;151:539-48.

- [30] Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2487-95.
- [31] Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-501.
- [32] Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-73.
- [33] Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
- [34] Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3402-7.
- [35] Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148:19-24.
- [36] Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29 (Suppl 2):S492-6.
- [37] Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid* 2008;18:411-8.
- [38] Sigstad E, Heilo A, Paus E, Holgersen K, Groholt KK, Jorgensen LH, et al. The usefulness of detecting thyroglobulin *in fine*-needle aspirates from patients with neck lesions using a sensitive thyroglobulin assay. *Diagn Cytopathol* 2007;35:761-7.
- [39] Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura Y, Ito Y, et al. Usefulness of thyroglobulin measurement *in fine*-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2005;29:483-5.
- [40] Borel AL, Boizel R, Faure P, Barbe G, Boutonnat J, Sturm N, et al. Significance of low levels of thyroglobulin *in fine* needle aspirates from cervical lymph nodes of patients with a history of differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2008;158:691-8.
- [41] Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilheu O, Cruz C, Naidev P, et al. Thyroglobulin detection *in fine*-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007;157:101-7.
- [42] Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin *in fine* needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1401-4.
- [43] Snozek CL, Chambers EP, Reading ML, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4278-81.
- [44] Lee MJ, Ross DS, Mueller PR, Daniels GH, Dawson SL, Simeone JF. Fine-needle biopsy of cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a prospective comparison of cytopathologic and tissue marker analysis. *Radiology* 1993;187:851-4.
- [45] Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1364-9.
- [46] Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am* 1998;31:639-55.
- [47] Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, Duh QY, Kloos RT, Mandel SJ, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1153-8.
- [48] Tramalloni J, Monpeyssen H. *Echographie de la thyroïde*. Paris: Elsevier SAS, 2003.
- [49] Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS. Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy: comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions. *J Ultrasound Med* 2007;26:1359-66.
- [50] Ying M, Ahuja A. Sonography of neck lymph nodes. Part I: normal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:351-8.
- [51] Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1691-9.
- [52] Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994;13:87-90.
- [53] Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001;11:2411-24.
- [54] Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C. Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population. *J Ultrasound Med* 1996;15:431-6.
- [55] Ying M, Ahuja A, Brook F. Sonographic appearances of cervical lymph nodes: variations by age and sex. *J Clin Ultrasound* 2002;30:1-11.
- [56] Ying M, Ahuja A, Brook F. Repeatability of power Doppler sonography of cervical lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:737-44.
- [57] Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, et al. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003;237:399-407.
- [58] Roh JL, Park JY, Rha KS, Park CI. Is central neck dissection necessary for the treatment of lateral cervical nodal recurrence of papillary thyroid carcinoma? *Head Neck* 2007;29:901-6.
- [59] Roh JL, Kim JM, Park CI. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1177-82.
- [60] Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2482-6.
- [61] Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 2001;88:1241-4.
- [62] Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:857-60.
- [63] Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139:43-5.

- [64] Ahuja A, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound Med Biol* 2003;29:353-9.
- [65] Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 2004;10:261-8.
- [66] Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology* 1992;183:215-20.
- [67] Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58:359-66.
- [68] van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:695-700.
- [69] Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, et al. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006;25:1531-7;quiz 1538-40.
- [70] Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol* 1995;68:266-70.
- [71] Ahuja AT, King W, Metreweli C. Role of ultrasonography in thyroid metastases. *Clin Radiol* 1994;49:627-9.
- [72] Ahuja AT, Ying M, Yuen HY, Metreweli C. Power Doppler sonography of metastatic nodes from papillary carcinoma of the thyroid. *Clin Radiol* 2001;56:284-8.
- [73] Ahuja A, Ying M, King A, Yuen HY. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. *J Ultrasound Med* 2001;20:987-92;quiz 994.
- [74] Wunderbaldinger P, Harisinghani MG, Hahn PF, Daniels GH, Turetschek K, Simeone J, et al. Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:693-7.
- [75] Kessler A, Rappaport Y, Blank A, Marmor S, Weiss J, Graif M. Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003;31:21-5.
- [76] Ahuja AT, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. *Clin Radiol* 1995;50:229-31.
- [77] Ying M, Ahuja A, Brook F, Metreweli C. Power Doppler sonography of normal cervical lymph nodes. *J Ultrasound Med* 2000;19:511-7.
- [78] Faquin WC. The thyroid gland: recurring problems in histologic and cytologic evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:622-32.
- [79] Scopa CD, Melachrinou M, Saradopolou C, Merino MJ. The significance of the grooved nucleus in thyroid lesions. *Mod Pathol* 1993;6:691-4.
- [80] Bernier MO, Moisan C, Mansour G, Aurengo A, Menegaux F, Leenhardt L. Usefulness of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of loco-regional recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:288-93.
- [81] Kim MJ, Kim EK, Kim BM, Kwak JY, Lee EJ, Park CS, et al. Thyroglobulin measurement *in fine*-needle aspirate washouts: The criteria for neck node dissection for patients with thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:145-51.
- [82] Filie AC, Asa SL, Geisinger KR, Logani S, Merino M, Nikiforov YE, et al. Utilization of ancillary studies in thyroid fine needle aspirates: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:438-41.
- [83] Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R, et al. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1638-41.
- [84] Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 2004;14:959-63.
- [85] Baloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, Livolsi VA, Langer JE, et al. Utility of Thyroglobulin measurement *in fine*-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal* 2008;5:1.
- [86] Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, et al. Role of thyroglobulin measurement *in fine*-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999;9:105-11.
- [87] Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, et al. Diagnostic utility of thyroglobulin detection *in fine*-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003;13:1163-7.
- [88] Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006;141:489-94;discussion 494-86.
- [89] Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-8.
- [90] Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12.
- [91] Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1107-11.
- [92] Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131) I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45:988-94.
- [93] do Rosario PW, Borges MA, Alves MF, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, et al. [Follow-up of high-risk patients with differentiated thyroid cancer without persistent disease after initial therapy]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:909-13.
- [94] Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047-57.
- [95] Tranquart F, Correas J, Bouakaz A. *Echographie de contraste*. Springer ed. Paris, 2007.
- [96] Appetecchia M, Bacaro D, Brigida R, Milardi D, Bianchi A, Solivetti F. Second generation ultrasonographic contrast agents in the diagnosis of neoplastic thyroid nodules. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:325-30.
- [97] Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, Runza G, Attard M, Savoia G, et al. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results. *Eur Radiol* 2006;16:2234-41.
- [98] Asteria C, Giovanardi A, Pizzocaro A, Cozzaglio L, Morabito A, Somalvico F, et al. US-elasticity in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 2008;18:523-31.
- [99] Bae U, Dighe M, Dubinsky T, Minoshima S, Shamdasani V, Kim Y. Ultrasound thyroid elastography using carotid

- artery pulsation: preliminary study. *J Ultrasound Med* 2007;26:797-805.
- [100] Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Giao M, Lecomte P. Elastographie ultrasonore des lésions thyroïdiennes. *J Radiol* 2008;89:35-9.
- [101] Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2917-22.
- [102] Lyschchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005;237:202-11.
- [103] Rubaltelli L, Corradin S, Dorigo A, Stabilito M, Tregnaghi A, Borsato S, et al. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules at elastosonography. *Ultraschall Med* 2009;30:175-9.
- [104] Esnault O, Franc B, Monteil JP, Chapelon JY. High-intensity focused ultrasound for localized thyroid-tissue ablation: preliminary experimental animal study. *Thyroid* 2004;14:1072-6.
- [105] Esnault O, Leenhardt L. High intensity focused ultrasound (HIFU) ablation therapy for thyroid nodules: Elsevier SAS, 2008.
- [106] Esnault O, Franc B, Chapelon JY. Localized ablation of thyroid tissue by high-intensity focused ultrasound: improvement of noninvasive tissue necrosis methods. *Thyroid* 2009;19:1085-91.
- [107] Esnault O, Rouxel A, Le Nestour E, Gheron G, Leenhardt L. Minimally Invasive Ablation of a Toxic Thyroid Nodule by High-Intensity Focused Ultrasound. *AJNR Am J Neuro-radiol* 2010;31:1967-8.
- [108] Sohn YM, Hong SW, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Kim SJ, et al. Complete eradication of metastatic lymph node after percutaneous ethanol injection therapy: pathologic correlation. *Thyroid* 2009;19:317-9.
- [109] Rotondi M, Amabile G, Leporati P, Di Filippo B, Chiovato L. Repeated laser thermal ablation of a large functioning thyroid nodule restores euthyroidism and ameliorates constrictive symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:382-3.