

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1547

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alexandra BERNARD

le 27 juin 2019

**Apport de la cytologie et de la thyroglobuline intra-ganglionnaire
dans la surveillance des cancers thyroïdiens différenciés d'origine
folliculaire**

Directeur de thèse : Dr Sébastien FONTAINE

JURY

Monsieur le Professeur Philippe CARON

Madame le Professeur Delphine VEZZOSI

Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ

Monsieur le Docteur Antoine BENNET

Monsieur le Docteur Sébastien FONTAINE

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. AËBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Francis
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LECOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTE Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

Doven : D. CARRIE

2

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADELED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elis (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H. 2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPLIT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARGHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONSY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Veronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAYANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyni	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Engite

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOLAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

REMERCIEMENTS

Au président du Jury, mon maître,

Monsieur le Pr Philippe CARON,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je suis heureuse d'avoir bénéficié de votre enseignement tout au long de ma formation.

Votre bienveillance envers votre équipe et vos internes, ainsi que votre enthousiasme à transmettre vos connaissances ont fait de mon internat un réel plaisir.

Le service que vous dirigez est à votre image, respecté, dynamique et chaleureux.

Soyez assuré de ma plus profonde admiration.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Dr Sébastien FONTAINE,

Je vous remercie d'avoir bien voulu diriger ce travail de thèse.

Votre dynamisme et votre expertise en échographie thyroïdienne forcent le respect.

Merci d'avoir su rester disponible malgré votre emploi du temps chargé.

Soyez assuré de toute ma gratitude.

Aux membres du jury,

Madame le Pr Delphine VEZZOSI,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Ton écoute des patients et ton empathie sont des qualités exemplaires.

Sois assurée de mon respect.

Monsieur le Pr Sébastien VERGEZ,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon respect.

Monsieur le Dr Antoine BENNET,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Vos connaissances encyclopédiques et votre sens logique sont un modèle au quotidien.

Vous avez toujours été très disponible pour répondre à mes interrogations et je vous en suis reconnaissante.

Soyez assuré de ma profonde estime.

A mes parents, qui me soutiennent et qui me poussent depuis le début. Tantôt cuisiniers, taxi, masseurs, coach, fan number one. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Ceci est l'achèvement d'un périple qui aura duré un peu plus de dix ans, cette thèse vous est dédiée.

A ma grand-mère, à qui je pense tous les jours.

A Clément, merci de me rendre heureuse et de prendre soin de moi. Quel bonheur de partager ta vie ! Avec toi, Toulouse est la ville de l'amour depuis 2014.

A la famille Gautié, merci pour votre accueil et votre générosité. Vive Montech et vive la pente d'eau !

A Camille, ma fidèle amie depuis 18 ans, c'est beau. Payottes de Saint Louis puis coloc d'un été, je t'ai suivie à Toulouse. Je suis contente que notre amitié ait duré à travers les années. Cagoles de Marseille à jamais.

A mes gueuses de la fac, **Sara et Magalie**, on a survécu à l'externat marseillais ensemble, et puis on a fuit aux quatre coins de la France. Je garde de ces années des fous rires devant le maxi club, des orgies de nourriture, mais aussi des voyages riches en émotion.

A Valérie, ma Serpentard préférée. Un premier semestre réussi grâce à toi, riche en salon de thé et footing. Je suis fière de ton parcours.

A ma promo d'endocrino (the best one) : **Laurie**, la surfeuse au grand cœur. **Aurore**, petit monstre plein de tendresse. **Pauline**, une amie en or. Je suis heureuse de t'avoir rencontré. Tu es toujours pleine de projets. Merci pour tes moultes conseils, tes relectures de mémoire/thèse, ta bonne humeur au quotidien. A toutes les trois, j'espère que l'on va rester amies longtemps.

Aux filles de la team Glandolove : **Chloé**, fan de troubadours et autres contrepèteries. Je n'ai rien d'autre à dire que « Salut Fred ». **Naia**, à notre chorégraphie africaine. **Hélène**, la chacsonista, cette grande lapine.

A des jolies rencontres en stage : **Charlotte G**, c'était chouette de covoiturer pendant 6 mois ! **Manon**, petit animal gourmand et fitgirl à ses heures perdues. **Sophie B**(cucu toi !), **Delphine**, **Flora**, **Sophie E**.

A toutes mes autres cointernes d'endocrino passées et présentes.

Aux plus grandes, nos cheffes qui ont été des modèles de connaissance et de gentillesse : **Magaly, Céline, Sarah, Camille, Florence.**

A Solange, un immense merci pour les statistiques, pour ta disponibilité, ton énergie positive.

A l'équipe du **service d'endocrinologie** : infirmières, aides soignantes, agent d'accueil, secrétaires : quel plaisir d'avoir travaillé avec vous. Vous êtes des femmes admirables, gentilles, patientes, drôles. Vous allez me manquer !!!!

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION.....	12
LES CANCERS THYROIDIENS	13
I. Epidémiologie	13
II. Anatomo-pathologie	17
III. Classifications proposées.....	22
IV. Principes thérapeutiques du cancer thyroïdien différencié.....	27
SURVEILLANCE DES CANCERS DIFFERNCIES D'ORIGINE FOLLICULAIRE SELON LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES	30
I. La concentration plasmatique de thyroglobuline	30
II. L'échographie cervicale	31
III. Cytoponction ganglionnaire échoguidée	36
IV. Scintigraphie I ¹³¹	39
NOTRE ETUDE	41
I. Matériel et méthodes	41
A. Patients.....	41
B. Echographie	42
C. Ponction ganglionnaire	42
D. Gold standard.....	43
II. Résultats	44
III. Discussion.....	53
CONCLUSION	59
ANNEXES	61
BIBLIOGRAPHIE	65

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : anticorps

ATA : American Thyroid Association

CDT : cancer différencié de la thyroïde

CMT : cancer médullaire de la thyroïde

CPT : cancer papillaire thyroïdien

ETA : European Thyroid Association

FN : faux négatifs

FP : faux positifs

I¹³¹ : iode 131

LT4 : Levothyroxine

NC : non contributif

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

Rh-TSH : TSH recombinante (Thyrogen®)

SCE : scintigraphie corps entier

SCM : muscle sterno cléido mastoïdien

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

Tg : thyroglobuline

TSH : thyreo stimulating hormon

TTF1 : thyroid transcription factor 1

VN : vrais négatifs

VP : vrais positifs

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Le cancer différencié de la thyroïde (CDT) est le plus fréquent des cancers endocriniens, représentant environ 90% des cancers de la thyroïde. La prévalence des CDT a augmenté ces dernières années surtout chez le sous type papillaire, responsable de plus de 80% des cas.

Le CDT, en particulier le cancer papillaire, a un excellent pronostic, cependant il est fréquemment associé à des métastases ganglionnaires cervicales au moment du diagnostic (27 à 46%), ou pendant le suivi post opératoire (3 à 30%).

Ces métastases ont un impact limité sur la survie globale, mais elles sont un facteur de risque important de récurrence locorégionale de la maladie.

Les récurrences cervicales de CDT sont habituellement mises en évidence par un examen clinique et une échographie cervicale, et seulement dans certains cas, par l'élévation de la thyroglobuline sérique.

Même si l'échographie est un outil précis pour identifier les ganglions métastatiques, aucun des critères échographiques (forme ronde, kystisation, micro-calcifications, vascularisation pathologique et perte du hile) n'est assez spécifique.

La ponction ganglionnaire est habituellement recommandée pour confirmer ou infirmer la présence de métastases, cependant, la cytologie peut être faussement négative, ou non contributive. La mesure de la Tg dans le liquide de rinçage permet d'augmenter la sensibilité de la cytoponction pour identifier les métastases ganglionnaires cervicales chez les CDT, surtout dans les petits ganglions et les ganglions kystisés. Le dosage de Tg intra-ganglionnaire est recommandé par l'ETA 2013 et par l'ATA 2015 pour sa précision.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les performances diagnostiques du dosage de la thyroglobuline et de la cytologie ganglionnaire dans le dépistage des métastases ganglionnaires de cancer thyroïdien différencié d'origine folliculaire.

L'objectif secondaire est d'analyser les critères échographiques des ganglions associés aux métastases.

LES CANCERS THYROIDIENS

I. Epidémiologie

Le cancer thyroïdien est le cinquième cancer le plus fréquent. Son incidence est en augmentation en France comme dans d'autres pays industrialisés. On estime à 8 211 le nombre de nouveaux cas de cancers de la thyroïde diagnostiqués en France en 2012, dont 72% l'étaient chez des femmes (1). Cette augmentation est majoritairement liée à l'évolution de l'incidence des cancers papillaires (CPT), qui sont de très bon pronostic contrairement aux cancers anaplasiques (pronostic péjoratif), médullaires et folliculaires (pronostic intermédiaire). Dans les registres des cancers en France, les CPT représentaient 87% de l'ensemble des cancers de la thyroïde entre 2008 et 2012 et seulement 52% des cancers de la thyroïde entre 1982 et 1986 (2).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'augmentation de l'incidence des CPT comme l'évolution des pratiques médicales et l'amélioration des techniques diagnostiques. L'étude rétrospective de Leenhardt et al (3) menée de 1980 à 2000, retrouve une augmentation des découvertes fortuites de cancer lors de l'examen anatomopathologique, en association avec une augmentation de la proportion de thyroïdectomies totales. Elle décrit aussi une augmentation de l'utilisation de l'échographie et l'amélioration des performances de celles-ci, permettant la détection de lésions de plus en plus petites. Le recours à la cytoponction des nodules a augmenté, permettant un diagnostic précoce des CT. De plus, les coupes anatomopathologiques de plus en plus fines permettent le diagnostic de CT millimétriques.

Bien que l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde concerne principalement des tumeurs de petite taille, plusieurs études ont souligné qu'elle concerne également des tumeurs de plus grande taille, comme c'est le cas dans les études réalisées à partir des registres des cancers en France qui enregistrent la taille des cancers (4,5). Ceci suggère que d'autres facteurs de risque peuvent être impliqués dans l'incidence du CT.

1. Facteurs de risque

L'exposition aux rayonnements ionisants est reconnue de longue date comme un facteur de risque pour les cancers papillaires de la thyroïde, notamment pour une exposition durant l'enfance. Les examens médicaux et dentaires ont beaucoup augmenté l'exposition de la thyroïde aux rayons X. Une étude récente a retrouvé une augmentation du risque de cancer de la thyroïde lié à une exposition dentaire aux rayons X (6).

La carence en iode est un autre facteur établi de risque de cancer de la thyroïde. Cette carence semble par ailleurs avoir également un effet modificateur, aggravant l'effet de l'exposition interne aux rayonnements ionisants (7,8).

L'hypothèse d'un effet des retombées radioactives qui ont suivi l'accident de Tchernobyl a également été avancée. Toutefois, l'augmentation du nombre de nouveaux cas de cancers de la thyroïde a commencé avant 1986 et les départements français qui ont les taux d'incidence les plus élevés de cancer de la thyroïde sont les départements situés le plus à l'ouest, géographiquement les moins exposés aux retombées radioactives de Tchernobyl (9,10).

Des études récentes suggèrent l'influence d'autres facteurs de risque, notamment les antécédents de goitre et de pathologie bénigne de la thyroïde, les caractéristiques de la vie hormonale et reproductive (11) et les caractéristiques anthropométriques (12,13). Le rôle des expositions environnementales aux polluants, notamment aux perturbateurs endocriniens, dans le cancer de la thyroïde n'a quasiment pas fait l'objet d'étude épidémiologique chez l'homme.

2. Pronostic et mortalité

Le cancer de la thyroïde est de très bon pronostic (14). La survie brute à un an est de 92 % et la survie relative de 94 %. À cinq ans, cette survie passe respectivement à 87 % et 93 %. Cette estimation correspond néanmoins à une situation extrêmement contrastée : la survie des CPT est élevée (survie brute à cinq ans de 94 % et survie relative à cinq ans de 99 %) alors que celle des cancers anaplasiques est très basse (survie brute à cinq ans de 10 % et survie relative à cinq ans de 15 %). La survie est, tout type histologique confondu, meilleure chez les femmes que chez les hommes. Le nombre de décès par cancer thyroïdien en France est faible comparé au nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année. L'évolution de la mortalité

est totalement opposée à celle de l'incidence, avec une diminution de l'ordre de $-1,9\%$ chez les hommes et de $-3,4\%$ chez les femmes entre 1980 et 2012 (1). La diminution de la mortalité est expliquée par la baisse de l'incidence des cancers anaplasiques dont le pronostic est très mauvais alors que le pronostic du type papillaire, majoritaire parmi les cancers de la thyroïde, est très bon. Dans les dernières estimations de la survie des cancers thyroïdiens en France (15) la survie nette à 5 ans était de 92% chez les hommes et de 98% chez les femmes.

	Sexe	Année						Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Homme	1,1	1,7	2,9	3,8	5,0	5,5	5,2	5,4
	Femme	2,8	5,5	9,4	11,5	13,3	13,8	5,1	2,7
Mortalité	Homme	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	-1,9	-2,7
	Femme	0,6	0,5	0,3	0,3	0,2	0,2	-3,4	-4,2
Mortalité observée	Homme	0,4	0,4	0,3	0,2	-	-	-	-
	Femme	0,6	0,5	0,3	0,3	-	-	-	-

Tableau 1: Taux d'incidence et de mortalité du cancer thyroïdien en France selon l'année (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) d'après (1).

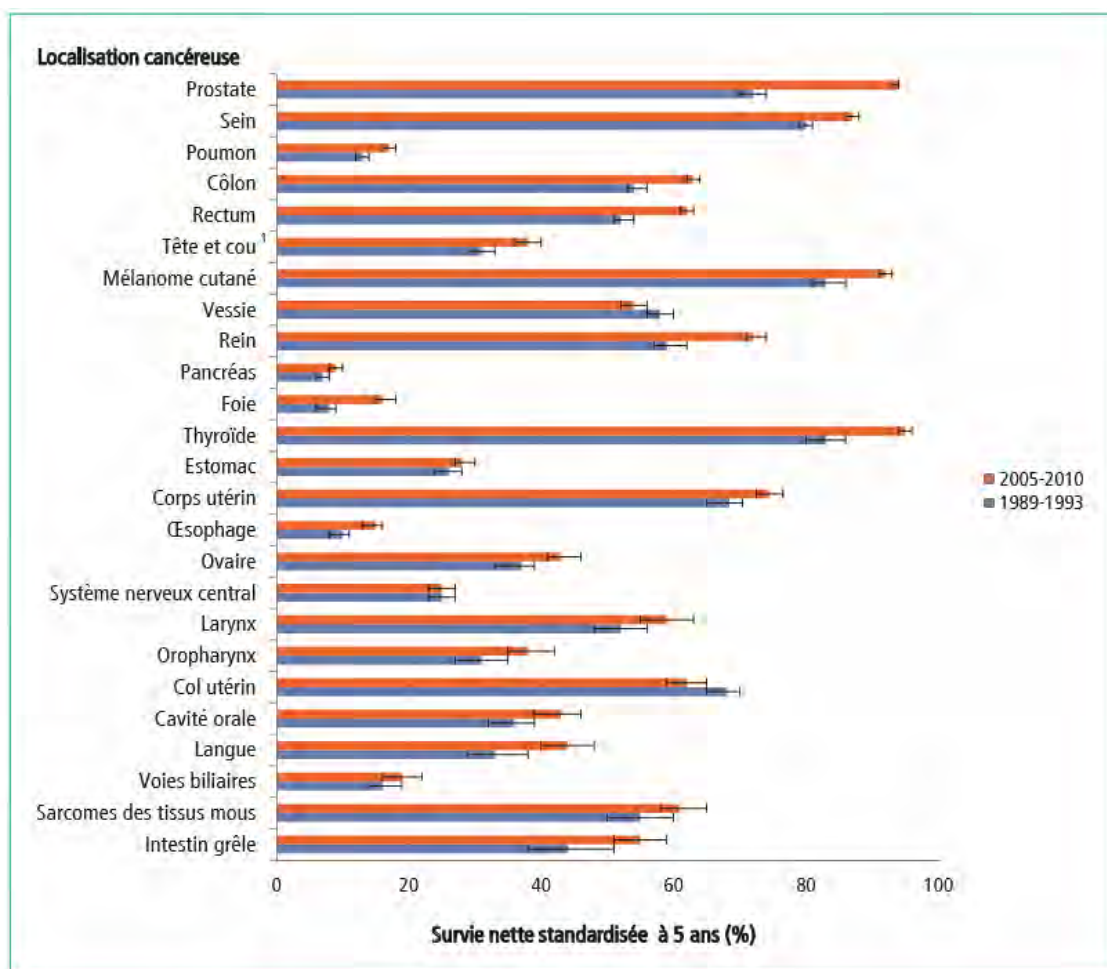


Figure 1 : Tendances de la survie nette standardisée à 5 ans par localisation cancéreuse : comparaison des périodes de diagnostic 1989-1993 et 2005-2010 d'après (15).

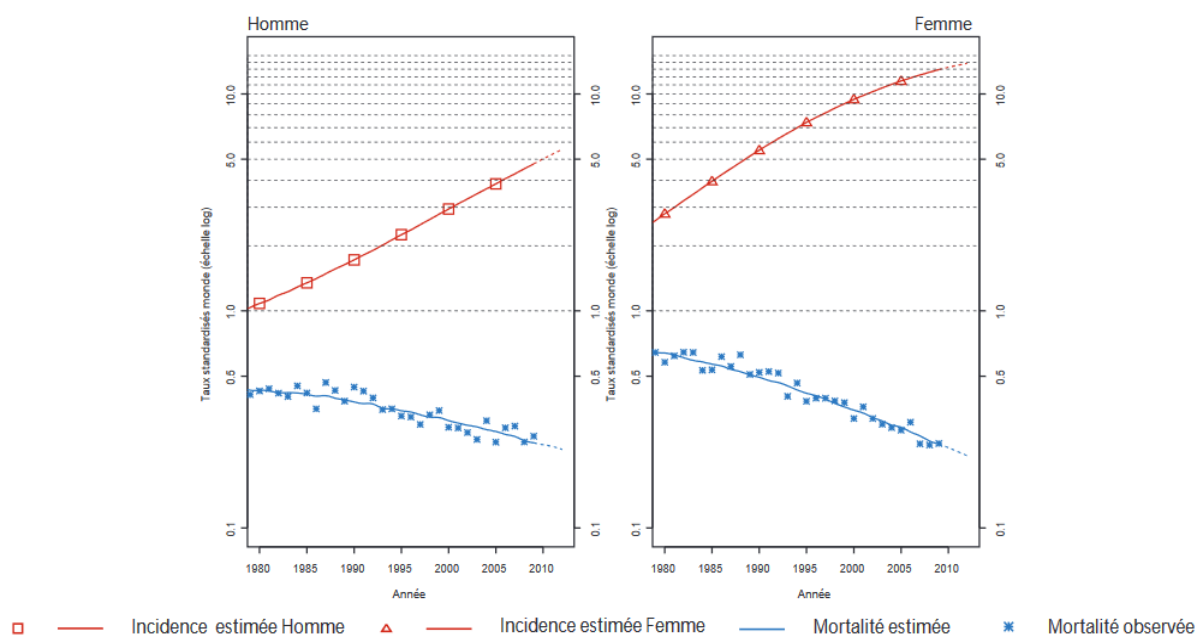


Figure 2 : Incidence et mortalité du cancer thyroïdien en France d'après (1).

II. Anatomo-pathologie

Cette classification anatomopathologique est tirée de la nouvelle classification de l'OMS 2017, de l'article de Schlumberger et al, et du référentiel Oncomip 2017 (16–18).

A. Les tumeurs différenciées d'origine folliculaire

1. Adénome folliculaire

Il s'agit d'une tumeur bénigne, encapsulée, non invasive avec des signes de différenciation de type folliculaire sans critères nucléaires de CPT.

2. Les carcinomes papillaires

La forme classique du CPT est la plus fréquente (85 à 95%). Il prédomine chez la femme et son incidence a été multipliée par 3 les trente dernières années. Il s'agit d'une tumeur non encapsulée, souvent multifocale et qui est bilatérale dans 20 à 80% des cas. L'effraction de la capsule thyroïdienne est notée dans 8 à 32% des cas. Les métastases ganglionnaires sont présentes dans 50% des cas et leur fréquence augmente avec la taille de la tumeur thyroïdienne. Les métastases à distance sont peu fréquentes et siègent principalement au niveau des poumons.

Il est typiquement constitué de papilles, structures composées d'un axe conjonctivo-vasculaire et bordées de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont caractéristiques (noyau en verre dépoli). Le stroma fibreux est souvent abondant, les petites calcifications feuilletées stromales sont inconstantes.

Des corrélations ont été mises en évidence entre chaque anomalie génétique et le phénotype tumoral: les mutations du gène BRAF sont plus souvent présentes dans les cancers papillaires de l'adulte, en particulier dans les formes étendues et à cellules hautes ; elles sont rares dans les cancers de l'enfant et dans les cancers radio-induits ; les mutations RAS sont plus fréquentes dans les formes folliculaires; les réarrangements RET-PTC sont plus fréquents dans les cancers de l'enfant et dans les cancers radio-induits, RET-PTC1 dans les formes classiques et RET-PTC3 dans les formes agressives.

Les variants du CPT représentent environ 20 % des cancers papillaires. Parmi eux certains ont un pronostic identique à celui des CPT : la variante solide du cancer papillaire de la thyroïde,

la variante oncocytaire, la variante « Warthin-like », la variante morulaire. D'autres variantes sont plus agressives qu'un CPT classique : le CPT à cellules hautes, la variante sclérosante diffuse, la variante à cellules cylindriques, la variante à cellules en « clous de tapissier ».

La variante folliculaire encapsulée du cancer papillaire est une tumeur encapsulée, d'architecture folliculaire avec les caractéristiques nucléaires d'un CPT classique. C'est l'un des diagnostics les plus fréquents en pathologie tumorale thyroïdienne. Elle peut être soit infiltrante, soit encapsulée. Si la lésion est encapsulée et sans invasion, le pronostic est excellent, et cette lésion a été renommée « tumeur » au lieu de « carcinome » (NIFTP). En revanche, la variante folliculaire infiltrante du CPT, tumeur partiellement encapsulée ou non encapsulée infiltrant le parenchyme thyroïdien de voisinage, ressemble à un type classique de CPT en termes de risque accru de métastases ganglionnaires et en termes de profil moléculaire et génétique.

3. Les carcinomes folliculaires

Il s'agit d'une tumeur maligne de souche folliculaire sans noyaux de type papillaire. Elle concerne 6-10 % des carcinomes de la thyroïde. Le diagnostic de malignité repose sur l'existence d'une invasion vasculaire et/ou capsulaire. En fonction du degré d'invasion, on distingue les cancers à invasion minime, avec angio-invasion et à invasion massive. Actuellement, on estime que le degré d'invasion vasculaire est un facteur pronostique important. Les lésions encapsulées avec une infiltration capsulaire minime (indépendamment de leur taille) sont des lésions de pronostic excellent ; en revanche, s'il existe une invasion vasculaire importante, le risque de récurrence ou de métastase à distance est très élevé.

La dissémination de ce type de cancer concerne les vaisseaux sanguins, on ne retrouve donc pas de métastases ganglionnaires mais plutôt des métastases à distance (os, poumon, cerveau et rarement peau).

4. Carcinome folliculaire à cellules oncocytaires

Il concerne 3-4% des carcinomes thyroïdiens. Il constitue une entité à part entière dans la nouvelle classification 2017 de l'OMS (en 2014, il était considéré comme une variante du carcinome folliculaire). Il est plus agressif que le carcinome folliculaire : la survie est moins

élevée, les métastases ganglionnaires, à distance, et les récurrences locales sont plus fréquentes. Ce type de carcinome est souvent réfractaire à l'iode.

B. Les carcinomes peu différenciés

Le carcinome peu différencié est un carcinome de souche folliculaire qui occupe une place intermédiaire entre les carcinomes bien différenciés (papillaire ou folliculaire) et les carcinomes indifférenciés, tant sur le plan morphologique qu'en terme de comportement clinique. Le risque de métastase à distance et la survie à 5 ans sont de l'ordre de 50%. C'est une forme fréquemment réfractaire à l'iode radioactif. Le diagnostic du carcinome peu différencié de la thyroïde est actuellement retenu lorsque la tumeur présente les trois caractéristiques suivantes :

- une architecture tumorale majoritairement solide, trabéculaire ou insulaire,
- une majorité de cellules tumorales ne présentant pas les caractéristiques nucléaires du carcinome papillaire,
- au moins l'un des trois critères suivants : présence de noyaux convolutés, compte mitotique ≥ 3 mitoses pour 10HPF (dix champs au grossissement 400) ou nécrose.

Ce diagnostic est conforté par une étude immuno-histochimique qui permet d'en affirmer la nature primitivement thyroïdienne et l'origine folliculaire par une expression conjointe de la thyroglobuline, du TTF1 et de PAX8. La présence d'un contingent minoritaire de carcinome peu différencié au sein d'un carcinome thyroïdien bien différencié doit être mentionnée dans le compte-rendu histo-pathologique.

C. Les carcinomes anaplasiques

Le carcinome anaplasique de la thyroïde se compose de cellules thyroïdiennes indifférenciées. C'est l'un des cancers les plus agressifs et la majorité des patients avec ce type de cancer décède l'année du diagnostic. Il se présente à un stade d'invasion locale avancée ainsi qu'avec une extension métastatique ganglionnaire et à distance. Il peut se révéler de novo ou à partir d'une dédifférenciation d'un carcinome thyroïdien préexistant. L'expression de cytokératines

est retrouvée dans environ 80% des cas en immuno-histochimie. L'absence d'expression de la thyroglobuline et de TTF1 est pratiquement constante.

D. Les carcinomes médullaires

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine (CT). Le CMT représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde. Le CMT peut se révéler par un nodule thyroïdien avec euthyroïdie ou un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites : une CT élevée en préopératoire permet de confirmer le diagnostic.

Il se présente sous deux formes : sporadique ou familial dans près de 30 % des cas, il s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire monogénique rattachée à des mutations germinales du gène RET, marqueur génétique du CMT. Le pronostic du CMT est essentiellement lié au stade anatomo-clinique et à la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale. Les taux de survie à dix ans atteignent 80 % pour les patients non biologiquement guéris par la chirurgie et 95 % pour ceux qui le sont en postopératoire.

E. Autres cancers

1. Lymphomes

Il peut s'agir soit d'un lymphome primitif de la thyroïde soit d'une localisation secondaire d'un lymphome généralisé. Ils représentent 2 à 3 % des tumeurs thyroïdiennes. La majorité des lymphomes primitifs se développent à partir d'une thyroïdite auto-immune (thyroïdite de Hashimoto). Cette pathologie concerne les sujets âgés, avec une prédominance féminine. Ils se présentent comme des nodules euthyroïdiens évolutifs avec parfois hypothyroïdie et signes compressifs. Le diagnostic repose sur l'étude immuno-histochimique (population monomorphe du clone lymphocytaire responsable). Le traitement et le pronostic sont celui du lymphome.

2. Cancers secondaires

Ce sont des cancers extra-thyroïdiens avec envahissement de la thyroïde. Le primitif est généralement un cancer du colon, du rein, du sein, du poumon, ou un mélanome. Le plus souvent ces cancers sont déjà diagnostiqués, leur généralisation est connue et l'apparition d'une tumeur de la thyroïde n'est qu'un épiphénomène. Il peut rarement exister des problèmes diagnostiques (métastase précessive).

III. Classifications proposées

A. TNM

La classification faisant foi actuellement est la classification de 2017 ; cependant, dans notre étude nous utiliserons celle de 2010 puisque les patients étaient inclus de janvier 2008 à décembre 2017.

TNM	2010	2017
Tumeur	• Tx : non évaluée • T1 : ≤ 2 cm ne dépassant pas la capsule thyroïdienne • T1a : < 1 cm • T1b : 1 cm à 2 cm • T2 : 2 à 4 cm intra thyroïdienne • T3 : > 4 cm et/ou extension thyroïdienne minime (SCM, tissus péri thyroïdien) • T4 : grande extension extra thyroïdienne • T4a : vers tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent • T4b : vers aponévrose pré-vertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide.	• Tx : non évaluée • T1 : ≤ 2 cm, limitée à la thyroïde • T1a : ≤ 1cm; • T1b : 1 à 2 cm • T2 : 2 à 4 cm • T3 : • T3a ≥ 4cm • T3b : extension extra thyroïdienne macroscopique aux muscles péri thyroïdiens • T4 : grande extension extra thyroïdienne • T4a : vers tissus sous cutané, larynx, trachée, œsophage, récurrent • T4b : vers aponévrose pré-vertébrale ou des vaisseaux médiastinaux ou englobant l'artère carotide
Ganglions	• Nx : non évalué • N0 : absence de métastase dans les ganglions voisins • N1 : présence d'adénopathies métastatiques régionales : • N1a : dans le compartiment central du cou • N1b : cervicales uni-, bi- ou controlatérales ou médiastinales supérieures	• Nx : non évalué • N0 : absence de métastase dans les ganglions voisins • N1 : présence d'adénopathies métastatiques régionales • N1a : dans les aires VI et VII • N1b : autres compartiments
Métastases	• Mx : La présence ou l'absence des métastases distantes ne peut pas être établie • M0 : Pas de métastase distante • M1 : Métastases distantes	• Mx : La présence ou l'absence des métastases distantes ne peut pas être établie • M0 : Pas de métastase distante • M1 : Métastases distantes

Tableau 2 : Stades TNM.

B. AJCC (American Joint Committee on Cancer)

La classification AJCC basée sur l'âge du patient, son statut tumoral, ganglionnaire et métastatique (TNM) a pour but de prédire la survie des patients. La survie spécifique à 10 ans est de 98-100% dans le stade I, elle est de 85-95% dans le stade II, de 60 à 70% dans le stade III et < 50% dans le stade IV. Cette classification est cependant mal corrélée à la réponse thérapeutique. Le pronostic vital des cancers thyroïdiens étant globalement bon, c'est finalement le risque de récurrence ou de maladie persistante qui sera le plus pertinent pour guider les décisions de traitement et de suivi à long terme de ces patients.

	Age ≥55 ans :	Age <55 ans
Stade I :	T1-T2 N0 M0	tout T tout N M0
Stade II :	T1-T2 N1 M0 T3a- T3b tout N M0	tout T tout N M1
Stade III :	T4a tout N M0	
Stade IVa :	T4b tout N M0	
Stade IVb :	tout T tout N M1	

Tableau 3. 8^e édition de la classification AJCC (2017) d'après (19).

C. Risque initial de récurrence

L'ATA a proposé dans ses recommandations de 2016 une autre classification (Fig. 3) basée sur l'histologie de la tumeur, l'existence de métastases locales ou à distance, l'invasion locorégionale ou vasculaire, le caractère complet de la résection tumorale initiale et de l'apport de l'analyse moléculaire. Les cancers sont ainsi classés en risque initial de récurrence faible, intermédiaire ou élevé.

1. Faible risque : 0-10%

- Cancer papillaire (avec toutes les caractéristiques suivantes) :
 - Pas de métastases locales ou à distance,
 - Exérèse macroscopiquement complète,
 - Pas d'invasion tumorale locorégionale,
 - Histologie non agressive,

- Si IRAthérapie réalisée, pas de foyer hyperfixant en dehors du lit thyroïdien après la première scintigraphie post thérapeutique,
- Pas d'invasion vasculaire,
- Pas d'adénopathie clinique ou ≤ 5 micro métastases ganglionnaires (< 0.2 cm de plus large dimension).
- Variante folliculaire encapsulée de cancer papillaire intra thyroïdienne.
- Cancer folliculaire bien différencié avec invasion capsulaire et sans invasion vasculaire ou invasion vasculaire minime (< 4 foyers) intra thyroïdien.
- Microcarcinome papillaire intra thyroïdien, unifocal ou multifocal, y compris si mutation BRAFV600E.

2. Risque intermédiaire : 15-20%

- Invasion tumorale microscopique des tissus péri thyroïdiens.
- Foyers hyperfixants métastatiques cervicaux après 1^{re} scintigraphie post thérapeutique.
- Histologie agressive (cellules hautes, clou de tapissier, cellules cylindriques).
- Cancer papillaire avec invasion vasculaire.
- Extension ganglionnaire clinique ou > 5 N1 avec ganglions atteints tous < 3 cm de plus grand diamètre.
- Microcarcinome papillaire multifocal avec extension extra thyroïdienne et mutation BRAFV600E.

3. Risque élevé : 30-60%

- Invasion tumorale macroscopique des tissus péri thyroïdiens.
- Exérèse incomplète.
- Métastases à distance.
- Tg sérique post opératoire élevée.
- Extension ganglionnaire avec au moins un ganglion atteint ≥ 3 cm de plus grande dimension.
- Cancer folliculaire avec angio-invasion importante (> 4 foyers d'angio-invasion).

D. Réponse au traitement

Le risque initial doit être constamment réévalué : tout d'abord en fonction de la réponse au traitement initial, puis en fonction de l'évolution clinique, biologique et morphologique. En effet, un cancer initialement à haut risque, mais ayant une excellente réponse au traitement initial voit son risque de récurrence passer de 66 à 14 %, alors que ce risque s'élève à 79 % chez les patients ayant une réponse incomplète (20). Ainsi, dans ses recommandations, l'ATA propose de classer la réponse au traitement initial en quatre classes à valeur pronostique et d'adapter le suivi ultérieur en fonction :

1. Excellente réponse

Aucun signe clinique, biologique ou morphologique de maladie persistante, le risque de récurrence est très faible. Chez ces patients le suivi peut être espacé avec un dosage de thyroglobuline tous les ans puis tous les 2 ans, et le degré de freinage de la TSH allégé, l'hormonothérapie n'étant conduite qu'à visée substitutive.

2. Réponse indéterminée

Anomalies morphologiques et biologiques non spécifiques :

- thyroglobuline dosable mais en baisse,
- anticorps anti Tg présents mais en diminution,
- ganglions infra-centimétriques stables en taille.

La plupart évoluent vers la rémission, chez quelques-uns, on finira par mettre en évidence une maladie morphologiquement identifiable. Ces patients doivent être surveillés par des dosages de thyroglobuline et des examens morphologiques réguliers, l'hormonothérapie sera modérément freinatrice.

3. Réponse biologiquement incomplète

- Persistance d'une Tg anormalement élevée,
- ou une augmentation des anticorps anti Tg,
- sans maladie résiduelle visible au bilan morphologique.

Ces patients évolueront pour beaucoup vers la rémission. Il ne s'y associe pas de mortalité. Ces patients doivent justifier d'une surveillance continue sous traitement freinateur.

4. Réponse morphologiquement incomplète

Lésion persistante ou récidivante à l'imagerie, à distance ou loco-régionale. Ces patients seront rarement totalement guéris, il s'y associe une morbidité importante, et une mortalité spécifique significative. Ils doivent bénéficier de traitements complémentaires ou d'une observation active, ainsi que d'un traitement freinateur.

	Données anatomo-pathologiques	Récidives
Risque élevé	CFT, invasion vasculaire	30-55 %
	pT4a extension extrathyroïdienne sévère	30-40 %
	N1 avec extension extra-ganglionnaire	40 %
	CPT > 1 cm mutation de TERT +/- BRAF muté	> 40 %
	N1, dont une adénopathie > 3 cm	30 %
	CPT extrathyroïdien, mutation BRAF +	10-40 %
	CPT avec envahissement vasculaire	15-30 %
	N1 clinique	20 %
	N1 > 5 adénopathies envahies	20 %
	CPT intrathyroïdien < 4 cm, BRAF muté	10 %
Risque intermédiaire	T3 avec extension extrathyroïdienne mineure	3-8 %
	N1, tous < 0,2 cm	5 %
	N1 ≤ 5 adénopathies envahies	5 %
	CPT intrathyroïdien 2 à 4 cm	5 %
	Microcarcinome papillaire multifocal	4-6 %
	N1 ≤ 3 adénopathies envahies	2 %
	CFT à invasion capsulaire mineure	2-3 %
	Intrathyroïdien < 4 cm, BRAF non muté	1-2 %
	Microcarcinome intrathyroïdien unifocal, BRAF muté	1-2 %
	CPT variant folliculaire encapsulé intrathyroïdien	1-2 %
Risque faible	Microcarcinome unifocal	1-2 %

Figure 3. Classification 2014 des cancers thyroïdiens de l'ATA, selon le risque initial de récurrence.

IV. **Principes thérapeutiques du cancer thyroïdien différencié**

A. Chirurgie initiale

La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer thyroïdien. Elle a pour objectif d'éradiquer tout tissu tumoral macroscopique, de réaliser un examen anatomo-pathologique qui permet le diagnostic de certitude, de limiter le risque de récidives.

La chirurgie consiste généralement en une thyroïdectomie totale. En effet, si le cancer est suspecté en pré ou peropératoire, la lobo-isthmectomie ne peut être proposée de principe compte tenu des contraintes de surveillance du lobe restant, et de la fréquence des micronodules controlatéraux qui pourraient pousser à ré-intervenir du fait de la précision de contrôles échographiques. De plus, la lobo-isthmectomie complique la surveillance ultérieure par dosage de thyroglobuline et ne permet pas l'administration d'un complément isotopique.

Si une lobo-isthmectomie a été réalisée, l'indication de totalisation chirurgicale s'impose lorsque la thyroïdectomie aurait été effectuée, si le diagnostic de cancer avait été porté avant la chirurgie initiale. En cas de tumeur unifocale infra-centimétrique (pT1), les récidives sont très rares, ce qui autorise la réalisation de lobectomie.

Les principaux risques de la thyroïdectomie sont la paralysie récurrentielle et l'hypoparathyroïdie secondaire.

B. Le curage ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire est fréquente dans les cancers différenciés de la thyroïde. Elle concerne 30 à 50 % des patients. Elle est plus fréquente dans les cancers papillaires que dans les cancers folliculaires. L'envahissement ganglionnaire est plus important chez les enfants.

La détection des adénopathies peut se faire cliniquement, soit par l'échographie préopératoire, soit le plus souvent par l'examen histologique des ganglions enlevés en cas de curage. L'influence de l'atteinte ganglionnaire sur la survie des patients reste discutée (21,22). En revanche, la présence d'une atteinte ganglionnaire initiale augmente le taux de récurrence (23,24).

Lorsque des adénopathies cervicales suspectes sont mises en évidence en pré opératoire ou en cours d'intervention, il existe un consensus pour recommander la réalisation d'un curage associé à la thyroïdectomie. En effet, l'évidement ganglionnaire thérapeutique en première intention lorsqu'il existe des métastases ganglionnaires peut permettre de réduire le risque de récurrence chez les patients à faible risque, et d'améliorer la survie chez les patients à haut risque. Le curage comportera, au minimum, un curage central, éventuellement complété par un curage latéral, homolatéral ou bilatéral selon les données du bilan et de l'exploration per opératoire. Il n'y a pas en revanche de consensus sur l'intérêt d'un curage prophylactique, en l'absence d'adénopathie suspecte identifiée lors du bilan pré opératoire. Son principal intérêt est de permettre un staging précis de la maladie, utile pour guider les indications de traitement complémentaire (iode radioactif) et préciser les modalités de surveillance.

C. Traitement adjuvant par l'iode 131

Les objectifs de l'administration post-opératoire d'iode 131 (25–27) sont :

- Détruire les reliquats de tissu thyroïdien normal (c'est l'ablation), ce qui a pour but de faciliter la détection d'une rechute ultérieure par le dosage de la Tg dans le sérum.
- Détruire les foyers néoplasiques résiduels, soit uniquement suspectés en raison de facteurs pronostiques défavorables (c'est le traitement adjuvant) pour améliorer la survie sans récurrence, soit connus pour améliorer la survie globale.
- Pratiquer une scintigraphie du corps entier (SCE) de haute sensibilité lorsque les reliquats thyroïdiens sont de petites dimensions pour vérifier le caractère complet de l'exérèse chirurgicale, et l'absence de foyer tumoral résiduel. La SCE peut montrer des foyers de fixation de l'iode 131 au niveau de ganglions qui n'avaient pas été révélés par l'échographie post-chirurgicale du cou.

Ces objectifs dépendent des facteurs pronostiques initiaux de rechute et de décès, et des données post-opératoires de la Tg et de l'échographie cervicale. Chez les patients à faible risque, l'iode 131, lorsqu'il est administré, a pour but l'ablation des reliquats thyroïdiens, et l'activité efficace la plus faible possible est alors indiquée, alors que chez les patients à risque plus élevé, l'iode 131 a pour but de détruire les reliquats thyroïdiens normaux, et de traiter la

maladie résiduelle connue ou suspectée, et une activité plus importante est administrée. Quelle que soit l'activité administrée, une SCE est effectuée quelques jours plus tard.

Chez la plupart des patients à faible risque, l'administration post-opératoire d'iode 131 peut être évitée, et lorsqu'elle est indiquée elle doit consister en l'administration de 30 mCi après injections de rhTSH. Chez les patients avec métastases à distance connues ou après exérèse chirurgicale incomplète, le traitement consiste à administrer une activité élevée d'iode 131 (100mCi ou plus) après sevrage prolongé bien que la rhTSH puisse être utilisée chez les patients qui tolèrent mal l'hypothyroïdie. Chez les patients à risque intermédiaire ou élevé, mais sans foyer tumoral identifié, une activité élevée est administrée (100mCi ou plus) après injections de rhTSH.

D. Traitement hormonal

Les cancers thyroïdiens de souche folliculaire sont hormono-dépendants vis-à-vis de la TSH qui agit comme un facteur de croissance sur le tissu thyroïdien (28). L'administration de LT4 à dose freinatrice de la TSH a une efficacité démontrée chez les patients à haut risque de récurrence, ou en cas de cancer non guéri après traitement initial (29). Les bénéfices du traitement sont moins bien établis dans les cancers de bon pronostic. Les objectifs thérapeutiques sont posés en fonction de la balance bénéfice-risque, car les traitements freinateurs prolongés peuvent avoir des conséquences cardiaques et osseuses, notamment, chez les femmes ménopausées, les sujets fragiles ou âgés. La normalité du dosage de T3 permet de s'assurer de l'absence de surdosage thyroïdique.

Actuellement, on propose une TSH :

- entre 0.5 et 2 mUI/l pour les patients considérés comme guéris,
- entre 0.1 et 0.5 mUI/l pour les patients avec un statut indéterminé,
- < 0.1 mUI/l pour les patients avec maladie résiduelle.

SURVEILLANCE DES CANCERS DIFFERENCIÉS D'ORIGINE FOLLICULAIRE SELON LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES

I. La concentration plasmatique de thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine précurseur des hormones thyroïdiennes. Son gène est situé sur le chromosome 8 humain. Elle est synthétisée par les cellules folliculaires de la thyroïde, et est stockée dans la substance colloïde. La demi-vie de la Tg est d'environ trois jours. La concentration sérique de Tg est le reflet de trois composantes : la masse de tissu thyroïdien, le degré de stimulation par la TSH et les phénomènes inflammatoires (30).

Actuellement, le dosage de Tg sérique est réalisé par des méthodes immunométriques de seconde génération qui permettent des sensibilités fonctionnelles de l'ordre de 0,1 ng/mL. Ces dosages doivent être calibrés sur le Certified Reference Material (CRM 457). Ce standard européen permet de réduire les variations inter-méthodes (31). Il est impératif de ne pas changer de laboratoire ou de méthode de dosage de Tg dans le suivi d'un patient.

Il existe des situations d'interférences par anticorps avec les méthodes immunométriques telles que l'interférence par anticorps hétérophiles, l'interférence par auto-anticorps antiTg et l'effet crochet (32). La présence d'anticorps anti Tg constitue l'interférence de dosage la plus fréquente, c'est pourquoi les différents consensus et recommandations de prise en charge des CDT (27,33) conseillent de faire une recherche systématique des Ac antiTg avant toute mesure de Tg. Le taux des Ac antiTg reste détectable en présence de tissu tumoral (persistance ou récurrence). En présence d'Ac antiTg et d'un taux indétectable de Tg, on ne peut affirmer la rémission du patient. En présence d'Ac anti Tg et d'un taux détectable de Tg on considèrera cette concentration de Tg comme étant la valeur a minima car minorée.

Les dosages de première génération, par leur manque de sensibilité, ont nécessité la réalisation de tests de stimulation de la TSH (endogène par sevrage de l'hormonothérapie thyroïdienne ou exogène par l'injection de TSH recombinante) (34). Les dosages de seconde génération présentent une meilleure sensibilité de détection des récurrences (35) et

permettent, pour les cancers de bon et très bon pronostic, de s'affranchir de stimulations par de la rhTSH (36,37).

Un patient thyroïdectomisé pour CDT présentant un taux de Tg (seconde génération) $<0,1\text{ng/mL}$ ou indétectable est considéré comme en rémission si l'échographie est normale (26,27,33). Chez les patients non guéris, l'évolution dans le temps des concentrations de Tg sérique ou plasmatique permet de calculer le temps de doublement de la Tg qui a une valeur pronostique (38).

II. **L'échographie cervicale**

L'échographie cervicale est un moyen fiable de dépistage précoce des récidives. Le diamètre moyen des récidives est de $16,2 \pm 9,1$ mm (24). Ces récidives sont rarement palpables (17,6 % des cas) et infracentimétriques dans 29.2 % des cas (24). La sensibilité de l'échographie est supérieure à celle de l'examen clinique. 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. L'échographie met en évidence une grande hétérogénéité dans la présentation clinique de ces récidives aussi bien par leur taille, leur localisation topographique que par leur type histologique (ganglion versus tissu tumoral thyroïdien).

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.

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 (26)(Annexe 3).

1. Matériel utilisé et technique de réalisation

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.
- sonde convexe à petit rayon (6-8 MHz) utile pour la réalisation de cytoponctions échoguidées 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 qui permet l'étude de la vascularisation des ganglions et des reliquats.

Le patient est positionné en décubitus en extension cervicale. Le balayage échographique doit explorer méthodiquement les compartiments centraux et latéraux. L'échographe doit explorer les loges de thyroïdectomie, les chaînes ganglionnaires en précisant les caractéristiques échographiques des éventuelles adénopathies et leur localisation.

2. Aires ganglionnaires

La classification topographique des ganglions proposée par Robbins à l'American Head and Neck Society 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 nerf récurrent, VI inférieur, au-dessus du tronc veineux brachio-céphalique ou cervical transverse.
- Groupes latéraux : de chaque côté :
 - Secteur II : subdivisé en IIa (au-dessus de l'ostium de l'artère thyroïdienne supérieure) 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.

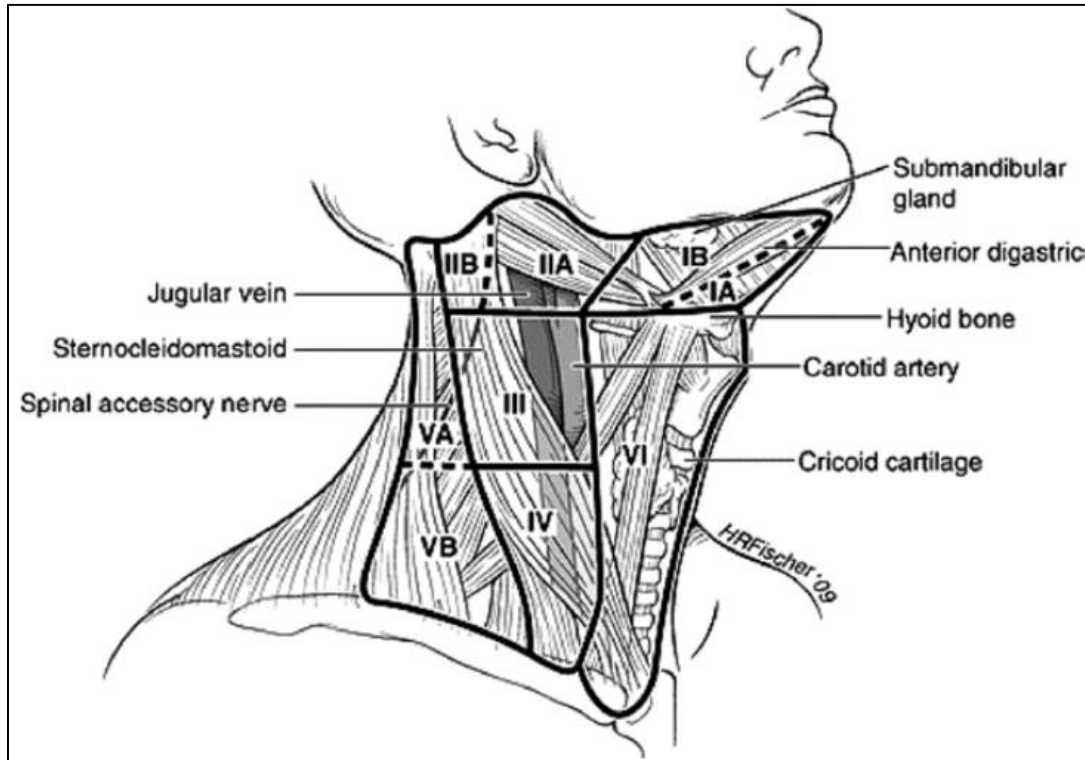


Figure 4. Aires ganglionnaires d'après Robbins.

3. Caractéristiques échographiques des ganglions

a) Taille.

La taille n'est pas un critère de malignité formel. Le petit diamètre apparaît plus discriminant que le grand diamètre (39,40). Le petit diamètre ne doit pas dépasser 5 mm, sauf dans le secteur II où il ne doit pas dépasser 8 mm. Les ganglions du secteur II sont fréquemment plus volumineux que ceux observés dans les autres régions du cou.

b) Forme du ganglion.

Un ganglion normal doit être ovale ou fusiforme. Les adénopathies métastatiques sont volontiers arrondies, avec un rapport grand diamètre sur petit diamètre inférieur à 2.

c) Hypo-échogénicité.

Plus de 90 % des ganglions bénins sont hypo-échogènes. Les adénopathies métastatiques sont habituellement hypo-échogènes. Le caractère hypo-échogène d'un ganglion semble peu discriminant pour l'identification des adénopathies d'origine thyroïdienne.

d) Hile.

Un hile hyperéchogène central visible est très évocateur de bénignité. 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, c'est donc un signe peu spécifique.

e) Micro-calcifications

La présence de micro-calcifications est très spécifique des adénopathies d'origine thyroïdienne (40,41). Il ne faut pas les confondre avec du tissu cicatriciel post opératoire. Les punctuations hyperéchogènes sont évocatrices de granulations colloïdes.

f) Zones kystiques.

La présence de zones kystiques est fortement évocatrice de malignité. C'est un signe très spécifique du carcinome thyroïdien (40–42). Toutefois on peut voir des ganglions kystisés dans les ganglions d'origine tuberculeuse et les métastases de carcinomes à cellules malpighiennes. La kystisation peut également être liée à un lymphocèle.

g) Vascularisation.

La vascularisation des ganglions physiologiques ou réactionnels bénins est purement hilare (60 à 98 % des ganglions), parfois absente (32 à 35 %), jamais anarchique (43). La vascularisation des adénopathies est désorganisée. Elle peut être anarchique ou périphérique, traduisant un refoulement des vaisseaux par la masse tumorale.

4. Fréquence de surveillance

La fréquence de réalisation de l'échographie thyroïdienne dépend du contexte (Annexe 4).

Elle peut être réalisée après une thyroïdectomie totale afin de dépister des métastases cervicales si le CDT est de découverte fortuite sur la pièce opératoire, si il n'existe pas de compte rendu échographique détaillé en préopératoire, si il existe une fixation extra thyroïdienne sur la scintigraphie post IRAtérapie, et enfin si le taux de Tg avant IRAtérapie

est élevé. En post opératoire, avant l'IRAthérapie, l'échographie cervicale va permettre de déterminer si il existe une persistance de la maladie, et de réévaluer le risque de récurrence (44).

Elle est réalisée 3 mois après IRAthérapie pour les stades pT4, R1 afin de vérifier l'extension tumorale par l'échographie ou d'autres techniques d'imagerie.

Elle est réalisée à 6-12 mois après thyroïdectomie afin de recalculer le risque de récurrence. Si l'échographie à 6 mois est normale, une échographie annuelle n'est pas nécessaire pour les patients à bas risque et très bas risque. Pour les patients à haut risque, une échographie annuelle est recommandée.

Après 5 ans de suivi, un contrôle échographique régulier n'est pas recommandé pour les patients à bas risque et très bas risque. Une échographie cervicale associée à une Tg ultrasensible 5 à 7 ans après le traitement initial peut être réalisée. Pour les patients à haut risque, le risque de récurrence doit être recalculé 5 ans après le traitement initial. Une échographie associée à une Tg basale ou sous rhTSH peut être faite annuellement.

Après une lobectomie, le 1^{er} contrôle échographique est recommandé entre 6 et 12 mois après la chirurgie et doit être contrôlé tous les 2 à 3 ans.

Sign	Sensitivity, %	Specificity, %
Microcalcifications	5–69	93–100
Cystic aspect	10–34	91–100
Peripheral vascularization	40–86	57–93
Hyperechogenicity	30–87	43–95
Round shape	37	70
Hilum present	0–0.5	
Absent vascularization	0	

Tableau 4. Critères échographiques et leur valeur diagnostique (d'après ETA (26)).

III. Cytoponction ganglionnaire échoguidée

Une cytoponction doit être réalisée si l'échographie met en évidence des ganglions avec des critères de suspicion (27). Une analyse cytologique ainsi qu'un dosage de la Tg dans le liquide de rinçage sont alors réalisés.

Normaux	Indéterminés	Suspect
• Hile visible • Forme ovoïde et taille normale • Vascularisation absente ou hilaire • Pas d'autre signe de suspicion	• Absence de hile • Et au moins une de ces caractéristiques : ➤ forme ronde, ➤ petit diamètre ≥ 8 mm dans l'aire II et ≥ 5 mm dans l'aire III et IV, ➤ vascularisation centrale augmentée	• Micro-calcifications • Présence de kystisation • Vascularisation périphérique ou très augmentée • Tissu hyperéchogène ressemblant à la thyroïde

Tableau 5. Classifications des ganglions cervicaux en 3 groupes échographiques.

De même que pour l'échographie diagnostique, le type de l'appareil et sa date de mise en service doivent être précisés, et il doit être équipé d'un mode doppler. 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 26 Gauges). Il est recommandé d'utiliser des aiguilles de 25 à 27 Gauge (45).

L'opérateur doit être entraîné. Il faut éviter ce geste en cas de troubles de la crase sanguine. Si la cytoponction est indispensable, un traitement préventif et des précautions sont à prévoir avec l'hématologue. De même, des précautions sont à prendre en cas de traitement par antivitamine K ou par antiagrégant, avec évaluation des risques et des bénéfices. Les précautions habituelles d'asepsie seront respectées et de 1 à 3 passages à l'aiguille fine seront réalisés.

1. Cytologie

Le produit de la ponction peut être soit propulsé sur des lames avec une seringue vide, étalé et coloré avec la coloration de May Gründwald et Giemsa (MGG) ; soit mis en suspension dans un milieu liquide spécifique. Le compte-rendu doit indiquer si le matériel est satisfaisant ou non pour permettre un diagnostic et indiquer le résultat :

- *prélèvement non satisfaisant* : constitué de globules rouges sans matériel lymphoïde ni cellules épithéliales ;
- *adénopathie réactionnelle* : présence de lymphocytes, de macrophages à corps tingibles et de plasmocytes sans cellules épithéliales ;
- *adénopathie maligne* : il s'agit le plus souvent d'une métastase d'un carcinome thyroïdien de souche folliculaire, mais une métastase ganglionnaire d'un autre type de cancer est possible bien que rare. Elle se définit par la présence de cellules épithéliales atypiques.

Les taux de sensibilité rapportés de la cytoponction ganglionnaire sont de 73 à 94 % dans les principales études (46–49). Les prélèvements non diagnostiques ont été décrits dans 20 à 30% des cas, et sont dépendants des opérateurs (radiologue et cyto-pathologiste) ou peuvent être dus à une kystisation (50). Des faux négatifs à la cytologie peuvent se rencontrer notamment en cas de micro métastase ganglionnaire (46).

Dans le cas d'une hypertrophie ganglionnaire cervicale dû à une métastase extra thyroïdienne avec des critères échographiques suspects, la morphologie seule ne permet pas de distinguer une pathologie thyroïdienne d'une pathologie extra thyroïdienne. Dans ces cas où le doute existe sur l'origine des cellules néoplasiques, il peut être réalisé un immunomarquage de la thyroglobuline combinée à TTF1 (51).

2. Thyroglobuline dans le liquide de rinçage

Afin d'améliorer le rendement diagnostique de la ponction ganglionnaire, plusieurs auteurs ont proposé de mesurer la thyroglobuline dans le liquide de ponction. La mesure de thyroglobuline dans le liquide de rinçage a été proposée pour la première fois par Pacini et al. en 1992 (46). La sensibilité était alors de 100% pour la Tg et 85% pour la cytologie et il n'avait pas été retrouvé de faux positif avec la Tg. Plus tard, Frasoldati et al (47), ont analysé 69 ganglions, enregistrant une sensibilité de 84% et spécificité de 95% pour la Tg et, dans un article suivant du même auteur, sur 51 patients, la combinaison de la cytologie et de la Tg

atteignait 95% de sensibilité. Par la suite, plusieurs études ont rapporté une sensibilité augmentée de la Tg, en particulier pour le diagnostic de matériel pauci cellulaire obtenu de ganglions kystiques ou petits. Un total de 256 échantillons de 145 patients ont été évalués pour la Tg intraganglionnaire et comparés avec la cytologie et l'histologie de 46 spécimens opérés par Sigstad et al (52). La Tg intra-ganglionnaire a atteint 100% de sensibilité et avait une meilleure performance que la cytologie dans les lésions kystiques ou les très petites lésions.

Le prélèvement pour dosage de Tg intra-ganglionnaire se fait par le 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.

Les dosages de Tg sont réalisés à l'aide de trousses commerciales, raccordées au standard CRM 457 (sensibilité fonctionnelle entre 0,1 et 1,0 µg/l) (33) et destinées initialement à des dosages sériques. 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). Si plusieurs adénopathies sont suspectées dans un même territoire, la ponction d'une seule suffit.

La Tg dans le liquide de rinçage est particulièrement utile dans les cas où les ganglions sont kystiques, la cytologie non contributive, ou quand la cytologie et l'échographie sont divergentes. Les principaux faux négatifs au dosage de Tg intra-ganglionnaire sont dus à des cancers peu différenciés.

Le seuil de Tg varie selon les études. L'ETA recommande (26) :

- 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.

La mesure de Tg intra-ganglionnaire est valide même pour les patients avec des taux d'anticorps anti Tg bien qu'une étude remette en question la validité de la mesure chez les patients avec des AC anti Tg (53).

IV. Scintigraphie I¹³¹

On utilise de l'iode 131 sous forme d'iodure de sodium. Cet isotope a une période de 8 jours et l'irradiation qu'il délivre provient pour 90 % de l'émission du rayonnement β^- . L'examen est le reflet de la répartition du radio-isotope de l'iode dans le corps, détectée grâce à l'émission de photons. L'iode 131 est administré habituellement sous forme d'une gélule enveloppée de gélatine.

L'examen consiste en un balayage corps entier avec des clichés statiques centrés sur la région cervicale et le thorax ou toute autre région ayant montré un foyer pathologique. L'utilisation de la tomoscintigraphie couplée à la tomодensitométrie (SPECT/CT) peut être utilisée ; elle permet une meilleure précision anatomique des foyers visualisés, une meilleure caractérisation des lésions, et une meilleure sensibilité de détection par rapport à l'imagerie planaire.

Pour optimiser la captation par les reliquats ou le tissu tumoral, une stimulation par TSH doit être obtenue. Celle-ci peut se faire lors d'un sevrage en hormones thyroïdiennes, soit après stimulation par la TSH humaine recombinante (rhTSH).

Seuls les cancers de souche folliculaire captent l'iode, et les cancers médullaires ne sont pas visualisés. Néanmoins, environ 20 à 30 % des métastases de cancer folliculaire ne captent pas l'iode et ne seront pas visualisées (notamment les métastases osseuses en cas de contingent carcinomateux moins différencié).

Une scintigraphie à l'iode 131, 6 à 12 mois après traitement adjuvant par irathérapie peut être utile dans le suivi des patients à haut risque ou à risque intermédiaire de maladie persistante.

Une scintigraphie diagnostique peut être indiquée dans ces trois conditions :

- fixation anormale en dehors du lit thyroïdien sur la scintigraphie post irathérapie.
- scintigraphie post irathérapie peu informative du fait de larges reliquats thyroïdiens avec fixation importante, qui peuvent entraver la visualisation de fixation plus modérée de ganglions lymphatiques.
- présence d'anticorps anti Tg, dont le risque est d'avoir des Tg sériques faussement négatives, même si l'échographie cervicale est normale.

Une scintigraphie corps entier n'est pas nécessaire au cours du suivi après un premier traitement par irathérapie (27) :

- chez les patients à risque bas et intermédiaire,
- et avec un taux indétectable de Tg,
- et avec des anticorps anti Tg négatifs,
- et avec une échographie cervicale négative.

La scintigraphie conserve de l'intérêt chez les patients à haut risque et en cas de Tg détectable et augmentant lors des dosages successifs. Dans ces cas, l'examen est réalisé après administration d'une forte activité d'iode 131. En cas de persistance d'anticorps anti-thyroglobuline à des taux significatifs, la surveillance repose sur un examen scintigraphique avec une activité diagnostique et sur l'échographie cervicale.

NOTRE ETUDE

I. Matériel et méthodes

A. Patients

Nous avons étudié de manière rétrospective 226 patients suivis pour un CDT à l'hôpital Joseph Ducuing et à l'Oncopôle à Toulouse.

Nous avons inclus 289 ponctions ganglionnaires entre janvier 2008 et décembre 2017. Les critères de non inclusion étaient les cancers médullaires, et les patients indemnes de cancer thyroïdien.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les performances diagnostiques de la thyroglobuline et de la cytologie ganglionnaire dans le diagnostic de métastases ganglionnaires de CDT d'origine folliculaire.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les critères échographiques des ganglions associés à une métastase ganglionnaire.

Afin de répondre à l'objectif principal, nous avons calculé la sensibilité, spécificité, la valeur prédictive positive et négative de la thyroglobuline intra-ganglionnaire, de la cytologie, et des deux pris ensemble.

Afin de répondre à l'objectif secondaire nous avons comparé les critères échographiques en utilisant un test non paramétriques de Wilcoxon pour les valeurs quantitatives et un test non paramétrique de Fisher pour les valeurs qualitatives. Nous avons aussi calculé la sensibilité, spécificité, la valeur prédictive positive et négative de chaque critère.

Les données sont décrites en moyenne et dispersion, valeur maximale et minimale. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel STATA®.

B. Echographie

Les échographies cervicales ont toutes été réalisées par le Dr Sébastien FONTAINE en utilisant un échographe GE Healthcare Logiq S8 avec une sonde linéaire de 12 MHz et sonde club de golf pour ponctionner.

Les caractéristiques échographiques qui ont été décrites sont : la longueur et l'épaisseur du ganglion en millimètres, la visualisation du hile, la régularité des contours, la présence de calcification, la kystisation, la vascularisation. La localisation des adénopathies était notée selon le schéma de Robbins.

C. Ponction ganglionnaire

Les ponctions ont toutes été réalisées par le Dr Sébastien Fontaine sous repérage échographique en utilisant des aiguilles TERUMO de 23G.

Il y avait en moyenne deux passages par ponction avec à chaque fois :

- une première goutte déposée sur une lame d'étalement pour analyse cytologique
- puis le reste rincé avec 1 mL de sérum physiologique dans un tube sec.

Les résultats de cytologie étaient classés en 4 catégories :

- Non contributive : présence d'hématies sans lymphocytes, histiocytes et cellules épithéliales.
- Bénigne : présence de lymphocytes et quelques cellules plasmatiques sans cellules épithéliales malignes.
- Maligne en faveur d'un cancer thyroïdien : présence de cellules épithéliales avec des caractéristiques cytologiques suspectes de malignité ou présence de colloïde.
- Autre maladie : présence de cellules d'allure suspectes en faveur d'une pathologie maligne exceptée d'origine thyroïdienne.

Le dosage de la thyroglobuline a été réalisé selon une méthode immunométrique raccordée au CRM 457. Deux trousse de dosage différentes ont été utilisées selon les centres :

- *BECKMAN-COULTER* (limite de quantification de 0,1 ng/ml) à l'Oncopôle,
- *CISBIO IRMA* (limite de quantification à 0,7 ng/ml) à l'hôpital Ducuing.

La Tg est exprimée en ng/ml et l'interprétation est considérée comme :

- Négative si <10 ng/ml,
- Douteuse si entre 10 et 20 ng/ml,
- Positive si > 20 ng/ml.

D. Gold standard

Selon les résultats de Tg intra-ganglionnaire, de la cytologie et des éléments cliniques, les patients ont soit bénéficié d'un curage ganglionnaire, soit d'une IRAtérapie de retraitement, soit d'une surveillance après une décision collégiale prise lors d'une RCP dédiée aux cancers thyroïdiens.

L'examen anatomo-pathologique du curage ganglionnaire était considéré comme le gold standard pour déterminer le statut ganglionnaire et donc la fiabilité du dosage de Tg intra-ganglionnaire et de la cytologie.

Les patients qui n'ont pas été opérés ont été suivis de façon clinique et paraclinique (échographie, Tg sérique ± nouvelle cytoponction ganglionnaire) pendant au moins 1 an.

II. Résultats

A. Description de la population

Nous avons étudié les dossiers de 290 patients ayant bénéficié d'au moins une cytoponction ganglionnaire entre janvier 2008 et décembre 2017.

Nous n'avons pas inclus dans l'analyse 51 patients sans cancer thyroïdien identifié préalablement à la cytoponction ou au cours du suivi, et 13 patients porteurs d'un CMT (Figure 5).

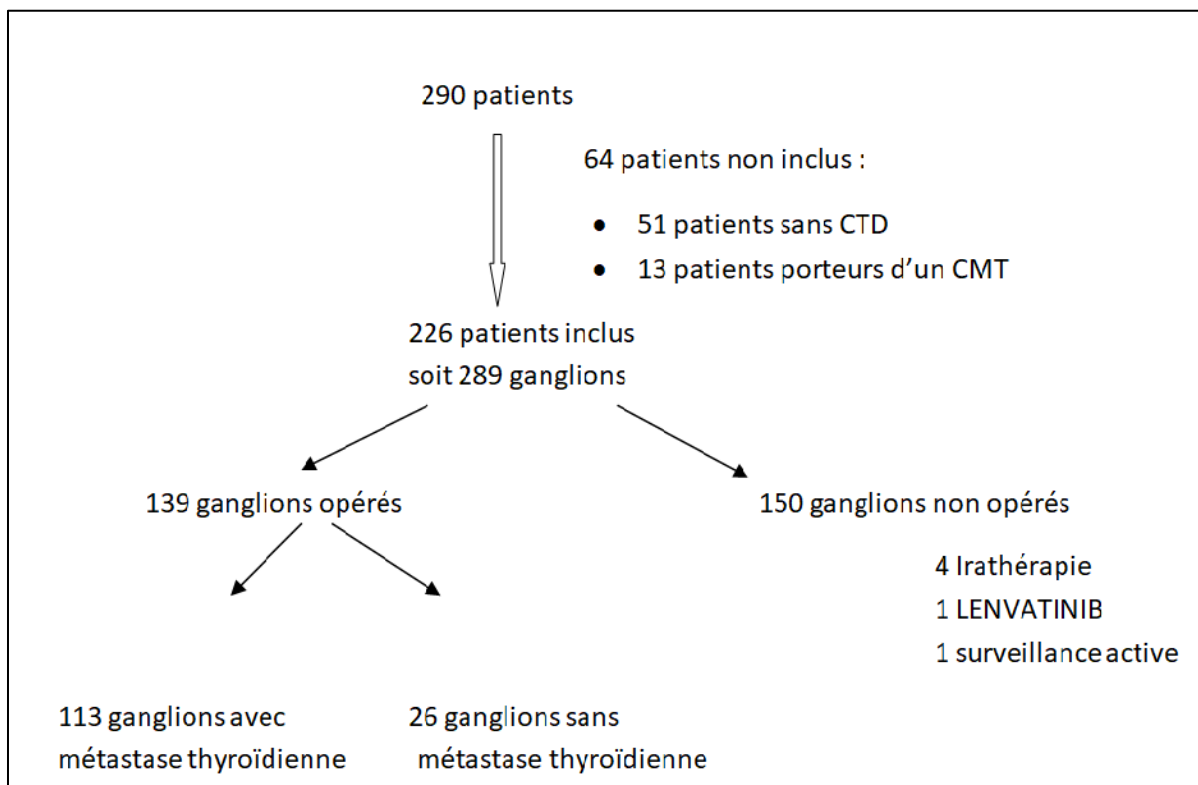


Figure 5: Flow chart de l'étude.

Nous avons analysé les données de 226 patients, soit 289 ganglions ponctionnés. La moyenne d'âge des patients inclus était de 46,9 ans. On dénombre une majorité de femmes: 69,5% de femmes contre 30,5% d'hommes.

Concernant la classification histologique, on compte 218 cancers papillaires soit 96,5% et 8 cancers folliculaires soit 3,5%.

Concernant le stade TNM, le stade pT3 est plus fréquent (46,5%), il existe une extension ganglionnaire initiale dans 61,1% des cas, et les métastases à distances sont connues dans 3,5% des cas (Tableau 6).

Concernant les caractéristiques échographiques des ganglions ponctionnés, le hile est absent dans 50,5% des cas, les contours sont déformés dans 15,7% des cas, les calcifications présentes dans 18,1% des cas, la kystisation présente dans 17,1% des cas, la vascularisation est pathologique dans 5,6% des cas (Tableau 7). La longueur moyenne des ganglions ponctionnés était de 13 mm $\pm$ 5,6 [4-35], et l'épaisseur moyenne de 7,3 mm $\pm$ 3,7 [3-20].

Concernant la localisation des ganglions ponctionnés (Figure 6), l'aire IV est ponctionnée le plus souvent (30,5%), puis l'aire III (28%).

	pT	pN	pM
x	3 (1,3%)	55 (24,3%)	195 (86,3%)
0	0	33 (14,6%)	23 (10,2%)
1	80 (35,4%)	138 (61,1%)	8 (3,5%)
2	34 (15 %)		
3	105 (46,5%)		
4	4 (1,8%)		

Tableau 6. Stade anatomopathologique des patients inclus.

Critères échographiques	n= 287 [§]
Absence du hile *	145 (50,5 %)
Contours déformés *	45 (15,7%)
Micro calcification *	52 (18,1%)
Kystisation *	49 (17,1%)
Vascularisation pathologique *	16 (5,6%)

Tableau 7. Critères échographiques des ganglions ponctionnés.

[§] 2 données manquantes, * n (%)

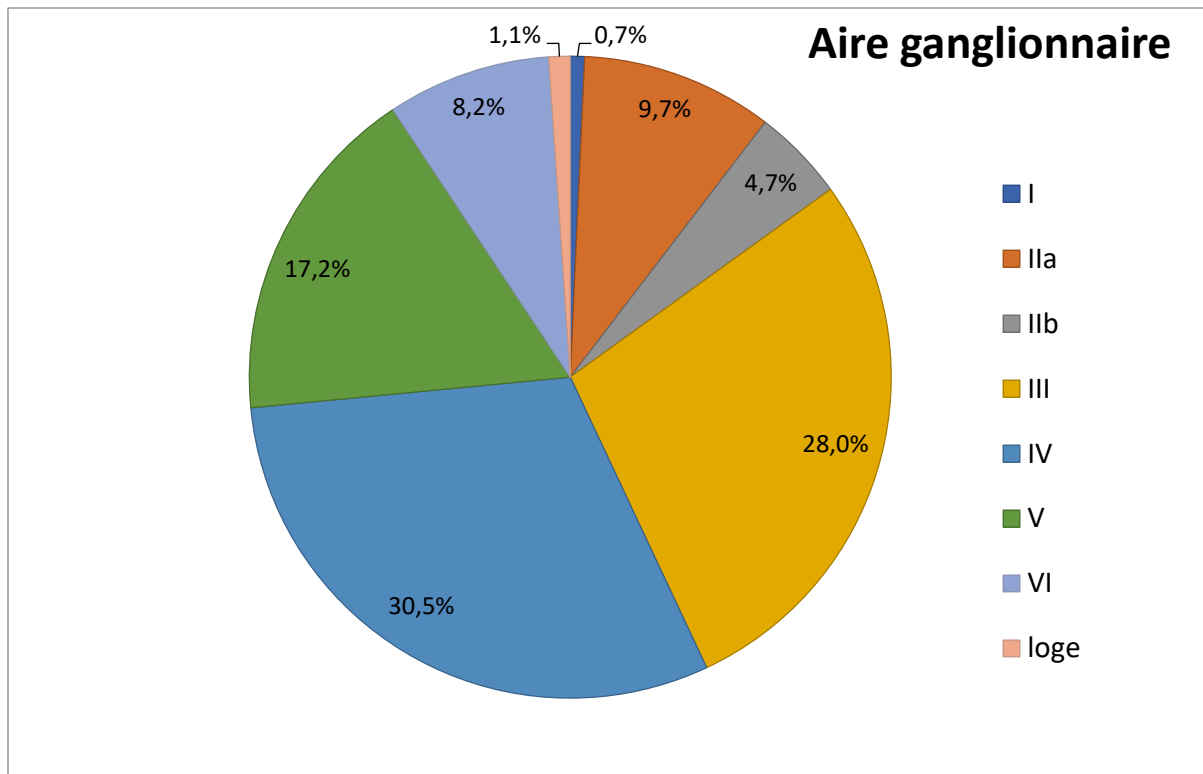


Figure 6. Répartition des ganglions ponctionnés selon leur localisation.

B. Résultats cytologiques

Les données cytologiques étaient manquantes pour 3 ganglions. 146 ganglions ont présenté une cytologie bénigne (51,1%), 105 ganglions ont présenté une cytologie maligne (36,7%), 32 ganglions ont présenté une cytologie non contributive (11,2%), 3 ganglions ont présenté une cytologie en faveur d'une autre maladie (1,1%) : 2 en faveur d'un lymphome, 1 en faveur d'un carcinome épidermoïde.

Parmi les 146 ganglions avec une cytologie bénigne, 20 ont bénéficié d'une chirurgie complémentaire et la malignité a été confirmée chez 9 ganglions.

Parmi les 32 ganglions avec une cytologie non contributive, 16 ont bénéficié d'une chirurgie et la malignité a été confirmée dans 11 ganglions.

Parmi les 105 patients qui présentaient une cytologie maligne, 99 ont été opérés et la malignité a été confirmée dans 93 ganglions.

La sensibilité calculée pour la cytologie est donc de 91%, la VPP est de 94%, sa spécificité de 65 %, sa VPN de 55%.

	Ganglion métastatique (n=113)	Ganglion non thyroïdien (n= 26)	Non opéré (n= 150)
Maligne (n=105)	93 (88,6%)	6 (5,7%)	6 (5,7%)
Bénigne (n=146)	9 (6,2%)	11 (7,5%)	126 (86,3%)
Non contributive (n=32)	11 (34,4%)	5 (15,6%)	16 (50%)
Autre maladie (n=3)	0	3 (100%)	0
Données manquantes (n=3)	0	1(33,3%)	2 (66,7%)

Tableau 8. : Résultats de cytologie selon l'anatomopathologie finale.

C. Résultats de la Tg intra-ganglionnaire

1. Moyenne

La moyenne de Tg intra-ganglionnaire est significativement plus haute dans le groupe métastase thyroïdienne avec un $p=0,001$. Dans les ganglions avec métastase thyroïdienne, la moyenne de Tg est de $8189 \text{ ng/ml} \pm 2441$ [0,2-200000]. Dans les ganglions non métastatiques elle est de $24 \text{ ng/ml} \pm 19$ [0,1-500] dans les ganglions non métastatiques.

La thyroglobuline était manquante pour 1 ganglion.

	Métastase thyroïdienne (n=112)[§]	Pas de métastase thyroïdienne (n=26)	p
Tg en ng/ml*	8189 ± 2441 [0,2-200000]	24 ± 19 [0,1-500]	0,001

Tableau 9. Moyenne de Tg selon statut opératoire.

* moyenne (ng/ml) $\pm$ déviation standard [min-max], [§] 1 donnée manquante

Six patients présentaient une Tg élevée ($>20 \text{ ng/ml}$) et n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire. Parmi eux :

- 4 ont bénéficié d'une IRa thérapie de retraitement.
- 1 a bénéficié d'une surveillance active en raison de la petite taille du ganglion ponctionné.

- 1 a bénéficié d'un traitement par LENVATINIB en raison d'une maladie multi-métastatique.

2. Pour un seuil de Tg à 10 ng/ml

Parmi les 115 ganglions avec une Tg >10 ng/ml, 107 ont été opérés et la malignité a été confirmée dans 103 ganglions.

Parmi les 173 ganglions avec une Tg <10 ng/ml, 31 ont été opérés et la malignité a été confirmée dans 9 ganglions.

La sensibilité de la Tg >10 ng/ml est de 92%, sa VPP est de 96%, sa spécificité de 85%, sa VPN de 71%.

3. Pour un seuil de Tg à 4 ng/ml

Parmi les 119 ganglions avec une Tg >4 ng/ml, 111 ont été opérés et la malignité a été confirmée dans 107 ganglions.

Parmi les 169 ganglions avec une Tg <4 ng/ml, 27 ont été opérés et la malignité a été confirmée dans 5 ganglions.

La sensibilité de la Tg >4 ng/ml est de 96%, sa VPP est de 96%, la spécificité est de 85%, la VPN est de 81%.

4. Pour un seuil de Tg à 20 ng/ml

Parmi les 113 ganglions avec une Tg >20 ng/ml, 106 ont été opérés et la malignité a été confirmée dans 103 ganglions.

Parmi les 175 ganglions avec une Tg <20 ng/ml, 32 ont été opérés et la malignité a été confirmée dans 9 ganglions.

La sensibilité de la Tg >20 ng/ml est de 92% sa VPP est de 97%, sa spécificité est de 88%, sa VPN de 72%.

	Métastase thyroïdienne (n=112 [§])	Pas de métastase thyroïdienne (n=26)	Non opérés (n=150)
Tg>10 (n=115)	103 (89,6%)	4 (3,5%)	8 (6,9%)
Tg<10 (n=173)	9 (5,2%)	22 (12,7%)	142 (82,1%)
Tg>4 (n=119)	107 (89,9%)	4 (3,4%)	8 (6,7%)
Tg<4 (n=169)	5 (3%)	22 (13%)	142 (84%)
Tg>20 (n=113)	103 (91,2%)	3 (2,6%)	7 (6,2%)
Tg<20 (n=175)	9 (5,2%)	23 (13,1%)	143 (81,7%)

Tableau 10. Statut opératoire selon le seuil de Tg (en ng/ml)

§ 1 donnée manquante

D. Résultat combiné de la Tg>10 ng/ml et de la cytologie

	Métastase thyroïdienne (n=113)	Pas de métastase thyroïdienne (n=26)	Non opérés (n=150)
Tg>10 et cytologie maligne (n=91)	84 (92,3%)	3 (3,3%)	4 (4,4%)
Tg<10 et cytologie bénigne (n=135)	1 (0,7%)	11 (8,1%)	123 (91,1%)
Tg>10 et cytologie NC (n=13)	11 (84,6%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)
Tg<10 et cytologie NC (n=19)	0	4 (21,1%)	15 (78,9%)
Tg<10 et cytologie maligne (n=13)	8 (61,5%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)
Tg>10 et cytologie bénigne (n=11)	8 (72,7%)	0	3 (27,3%)

Tableau 11. Statut opératoire selon Tg et cytologie.

NC : non contributif

87 ganglions avec Tg>10 ng/ml et cytologie maligne ont été opérés, parmi eux 3 ne présentaient pas d'évidence de métastase sur l'anatomopathologie finale.

4 ganglions (4 patients), avec Tg>10 et cytologie maligne n'ont pas été opérés : parmi eux, 2 ont bénéficié d'une IRAtérapie , 1 a bénéficié d'une surveillance active et 1 d'un traitement par LENVATINIB.

12 ganglions avec Tg<10 ng/ml et cytologie bénigne ont été opérés, parmi eux 1 présentait un diagnostic final de métastase (Annexe 2).

19 ganglions avec des résultats de cytologie et de Tg discordants ont été opérés, parmi eux 16 présentaient un diagnostic final de métastase.

11 ganglions présentaient une cytologie bénigne et Tg>10, parmi eux 8 ont été opérés, tous avaient un diagnostic final de métastase.

13 ganglions présentaient une cytologie maligne et Tg < 10 ng/ml, 11 ont été opérés, 8 avaient un diagnostic final de métastase.

13 ganglions présentaient une cytologie non contributive et Tg>10 ng/ml, parmi eux, 12 ont été opérés, et 11 présentaient un diagnostic final de métastase.

La sensibilité de la Tg>10 ng/ml et de la cytologie pris conjointement est de 99 % sa VPP de 97%, la spécificité est de 79%, la VPN est de 92%.

	Cytologie	Tg >10 ng/ml	Tg >4 ng/ml	Tg>20 ng/ml	Cytologie + Tg>10 ng/ml
Sensibilité (%)	91	92	96	92	99
VPP (%)	94	96	96	97	97
Spécificité (%)	65	85	85	88	79
VPN (%)	55	71	81	72	92

Tableau 12. Performances diagnostiques des différents tests.

E. Critères échographiques

Parmi les 139 ganglions ponctionnés et opérés, nous avons comparé les critères échographiques des ganglions avec métastases thyroïdiennes et sans métastase thyroïdienne (voir Annexe 6).

L'absence de hile est un critère qu'on retrouve significativement plus dans le groupe « métastase thyroïdienne » que dans le groupe « pas de métastase thyroïdienne » (64,8% vs 42,3% avec $p=0,001$). L'absence de hile à une sensibilité de 65 %, une VPP de 87%, une spécificité de 58%, une VPN de 28%.

La déformation des contours est un critère qu'on retrouve significativement plus dans le groupe « métastase thyroïdienne » que dans le groupe « pas de métastase thyroïdienne » (27% vs 7,7% avec $p<0,001$). La déformation des contours à une sensibilité de 27%, une VPP de 94%, une spécificité de 92%, une VPN de 23%.

La présence de micro-calcifications est un critère qu'on retrouve significativement plus dans le groupe « métastase thyroïdienne » que dans le groupe « pas de métastase thyroïdienne » (36% vs 15,4 % avec $p<0,001$). La présence de micro-calcifications à une sensibilité de 36%, une VPP de 91%, une spécificité de 85%, une VPN de 24%.

La kystisation est un critère qu'on retrouve significativement plus dans le groupe « métastase thyroïdienne » que dans le groupe « pas de métastase thyroïdienne » (36,9% vs 7,7%, $p<0,001$). La kystisation à une sensibilité de 37%, une VPP de 95%, une spécificité de 92%, une VPN de 26%.

La vascularisation pathologique est un critère qu'on retrouve significativement plus dans le groupe « métastase thyroïdienne » que dans le groupe « pas de métastase thyroïdienne » (10,8% vs 7,7% avec $p=0,002$). La vascularisation pathologique à une sensibilité de 11%, une VPP de 86%, une spécificité de 92%, une VPN de 18%.

Les ganglions métastatiques ont une longueur significativement plus petite que dans le groupe « pas de métastase thyroïdienne » ($14,5 \pm 6,4$ mm [6-31] vs $15,7 \pm 6,7$ mm [7-35] avec $p=0,005$). Les ganglions métastatiques ont une épaisseur significativement plus petite que dans le groupe « pas de métastase thyroïdienne » ($8,6 \pm 3,9$ [3-20] vs $9,4 \pm 4,8$ [4-20] avec $p=0,001$).

	Métastase thyroïdienne (n=111)*	Pas de métastase thyroïdienne (n=26)	p
Absence du hile	72 (64,8%)	11 (42,3%)	0,001
Contours déformés	30 (27%)	2 (7,7%)	<0,001
Micro-calcifications	40 (36%)	4 (15,4%)	<0,001
Kystisation	41 (36,9%)	2 (7,7%)	<0,001
Vascularisation pathologique	12 (10,8%)	2 (7,7%)	0,002
Longueur	14,5 ±6,4 [6-31]	15,7 ±6,7 [7-35]	0,005
Epaisseur	8,6 ±3,9 [3-20]	9,4 ± 4,8 [4-20]	0,001

Tableau 13 : Caractéristiques échographiques des ganglions selon anatomo-pathologie finale.

*2 données manquantes

III. Discussion

L'échographie cervicale et la cytoponction ganglionnaire ont une place clairement établie dans le dépistage des métastases ganglionnaires au cours du suivi des carcinomes différenciés de souche folliculaire.

Deux informations complémentaires sont recueillies à partir du produit de ponction ganglionnaire : l'analyse cytologique et le dosage de la Tg intra-ganglionnaire.

L'intérêt du dosage de la Tg intra-ganglionnaire a été suggéré en 1992 par Pacini et al. Il a ensuite été démontré qu'un taux élevé de Tg dans les ganglions cervicaux de patients thyroïdectomisés et irradiés à l'iode 131 était associé à une extension métastatique du cancer thyroïdien, tandis qu'une Tg intra-ganglionnaire indétectable était en faveur de ganglions réactionnels bénins ou d'une pathologie extra thyroïdienne.

Discussion point par point :

Concernant les caractéristiques de la population étudiée, on retrouve une majorité de femmes, un âge moyen de 46,9 ans, ce qui vient conforter les données d'épidémiologie du CDT. Le cancer papillaire est représenté en majorité dans notre étude. Il s'agit du cancer le plus fréquent dans la population générale et il s'agit d'un cancer lymphophile, contrairement au cancer folliculaire. On remarque qu'une majorité de nos patients a déjà une extension ganglionnaire au stade TNM initial, suggérant que ces patients ont un risque élevé de récurrence. Les ponctions ganglionnaires ont concerné majoritairement les aires III et IV, ce qui était attendu dans la mesure où il s'agit des aires cervicales les plus fréquemment envahies au cours de l'extension de ce type de cancer (40).

Concernant les performances diagnostiques de la cytologie dans le dépistage des métastases ganglionnaires des CDT, on retrouve une sensibilité de 91%, et une spécificité de 65%. Ces résultats sont globalement meilleurs que ceux retrouvés dans la littérature : Pacini retrouvait une sensibilité de 85%, Frassoldati de 76 %, Cunha de 55%, Urano de 81,4%, et Sigstad de 92 % (46,47,52,54,55). De plus, le nombre de cytologies non contributives est moindre que dans la littérature : dans notre étude : 11,2% des échantillons étaient non contributifs contre 27 % chez Cunha, 28,5% chez Pacini et al, 9,4% chez Sigstad.

La meilleure sensibilité et le taux moindre de cytologies non contributives peut s'expliquer par le fait que dans notre étude, tous les prélèvements ont été réalisés par le même préleveur expérimenté et que les expertises cytologiques ont été pratiquées sur site, avec un délai très court.

Les principales causes rapportées de faux négatifs (FN) à la cytologie sont les métastases de petites taille et la ponction dans un contingent kystique exempt de cellules thyroïdiennes métastatiques (56). On retrouve 9 FN à la cytologie dans notre étude. Parmi eux, 1 ganglion était kystisé et 7 ganglions avaient un plus grand diamètre ≤ 10 mm, avec une longueur moyenne de 9,8 mm et épaisseur moyenne de 6,3 mm, pouvant donc être considérés comme petits, puisque la taille moyenne des ganglions métastatiques est de $16,2 \pm 9,1$ mm (24).

Nous retrouvons dans notre étude 6 ganglions faux positifs (FP) pour la cytologie pour laquelle on retrouve une explication plausible :

- 1^{er} FP : le curage ganglionnaire était incomplet (Annexe 1) et le suivi ultérieur a prouvé la récurrence du CDT.
- 2^e FP : le matériel ponctionné a été interprété comme étant de la colloïde mais il n'y avait pas de cellules épithéliales à la cytologie.
- 3^e FP : l'anatomopathologie finale était en faveur d'une tumeur de Whartin.
- 4^e FP : la structure ponctionnée n'était pas un ganglion mais un nodule thyroïdien dystrophique.
- 5^e FP : l'anatomopathologie finale était en faveur d'une tumeur de Whartin.
- 6^e FP : la ponction a intéressé l'aire sous maxillaire. L'anatomopathologie finale retrouvait des ganglions réactionnels et des fragments de tissu scléreux cicatriciels mêlés à des fragments de parenchyme salivaire.

La tumeur de Warthin ou cystadénolymphome est une tumeur bénigne fréquente (4 à 11 % des tumeurs salivaires), la deuxième après l'adénome pléomorphe. Elle se caractérise par l'association de cellules oncocytaires et d'un stroma lymphoïde (57). Elle constitue un piège pour le cytologiste puisqu'elle peut mimer à tort une métastase ganglionnaire d'un carcinome papillaire. La thyroglobuline dans le liquide de rinçage permet de faire la part des choses puisqu'elle sera négative dans une tumeur de Whartin.

Concernant les performances diagnostiques de la Tg intra-ganglionnaire, la moyenne de Tg est significativement plus élevée dans le groupe métastatique que dans le groupe non métastatique (8189 ng/ml vs 24 ng/ml), ce qui était attendu.

La Tg intra-ganglionnaire a une sensibilité similaire quoique discrètement meilleure à la cytologie (Se=92% pour un seuil de Tg à 10 ng/ml). La sensibilité de la Tg intra-ganglionnaire augmente de façon attendue lorsqu'on abaisse le seuil à 4 ng/ml (Se=96%).

On retrouve une moyenne de Tg faussement élevé dans le groupe « ganglion non métastatique » en raison de la présence de 3 FP à la Tg :

- 1^e FP (Tg à 26 ng/ml) : le curage ganglionnaire était incomplet et le suivi ultérieur a prouvé la récurrence du CDT.
- 2^e FP (Tg à 77 ng/ml) : la structure ponctionnée n'était pas un ganglion mais un nodule thyroïdien dystrophique.
- 3^e FP : (Tg =500 ng/ml) : la ponction a été réalisée dans la loge thyroïdienne droite alors que le lobe thyroïdien droit était en place. Il s'agit donc d'une probable contamination de la Tg par le lobe thyroïdien restant.

En effet, la principale cause de FP à la Tg décrite dans la littérature est la ponction des ganglions au niveau de l'aire VI, situés dans le compartiment central. Dans cette aire, il est difficile de distinguer les ganglions du tissu thyroïdien résiduel après une thyroïdectomie quasi totale. Si du tissu thyroïdien normal est ponctionné, la Tg dans le liquide de ponction pourra être positive, menant à un diagnostic erroné de métastase ou de récurrence. L'aire VI doit être attentivement interprétée car un résultat FP peut conduire à tort à une chirurgie plus large ou à une reprise chirurgicale qui nécessitera une incision plus large et à un temps opératoire plus long, associé à un plus haut risque d'hémorragie et de lésion du nerf récurrent. Pour des raisons similaires, chez les patients avec la glande thyroïde en place, le trajet de l'aiguille doit éviter de croiser le tissu thyroïdien pour éviter les artéfacts (46,47,55).

Chez les patients avec tout ou partie de thyroïde restante, la manipulation ou la palpation de la thyroïde peut provoquer une « fuite » de Tg dans la lymphe, causant un FP à la Tg intra-ganglionnaire.

La contamination par la Tg sérique lors d'un prélèvement hémorragique pourrait aussi être à l'origine de FP (48), cependant certaines études ont montré que cette contamination était négligeable (58).

Parmi les causes de FN à la Tg intra-ganglionnaire on retrouve la perte de différenciation cellulaire qui peut expliquer l'incapacité des tissus néoplasique à synthétiser de la Tg. La présence d'AC anti Tg dans le liquide de rinçage pourrait provoquer une sous estimation de la concentration de Tg intra-ganglionnaire. Toutefois, plusieurs études concluent que la présence d'AC anti Tg affectent peu le dosage de Tg intra-ganglionnaire (48,52,59). L'interférence des anticorps anti Tg dans le liquide de rinçage est probablement moins important que dans le sérum, en raison d'une concentration de Tg plus élevée dans le liquide de rinçage.

Les FN à la Tg sont au nombre de 8 dans notre étude :

- 1 FN était dû à une probable erreur de localisation échographique (Annexe 2)
- On ne retrouve pas d'explication pour les autres FN, notamment nous n'avons pas pu savoir s'ils présentaient des AC anti Tg (données indisponibles).

Concernant le seuil de Tg, celui-ci est encore débattu. Les seuils de Tg intra-ganglionnaires adoptés chez les patients avant et après thyroïdectomie doivent permettre une distinction claire entre ganglion métastatique et réactionnel. En 2015, Pak et al.(60) ont publié une méta-analyse afin d'évaluer le meilleur seuil pour la Tg intra-ganglionnaire en distinguant les valeurs postopératoires et préopératoires recommandées pour identifier les métastases ganglionnaires cervicales : 0,9 et 32,04 ng/ml respectivement. L'étude la plus largement reconnue et publiée par Moon et al en 2013 (61) a validé un seuil optimal de 1 ng/ml. Cependant, ce seuil de Tg intra-ganglionnaire n'a pas été unanimement validé. La revue de la littérature trouve d'importants écarts de seuils proposés allant de 0,2 jusqu'à 50 ng/ml.

Concernant les performances diagnostiques de la Tg>10 ng/ml et de la cytologie étudiées conjointement, la sensibilité est excellente à 99% et la spécificité de 79%, ce qui est concordant avec les principales études sur le sujet (47,54,59,62).

On retrouve 3 FP à la cytologie et Tg>10 ng/ml (voir annexe 1)

- 1^{er} FP : le curage ganglionnaire était incomplet et le suivi ultérieur a prouvé la récurrence du CDT.
- 2^e FP : la structure ponctionnée n'était pas un ganglion mais un nodule thyroïdien dystrophique.

- 3° FP : la ponction a été réalisée dans la loge thyroïdienne droite alors que le lobe thyroïdien droit était en place. Il s'agit donc d'une probable contamination de la Tg par le lobe thyroïdien restant.

On retrouve 1 FN à la cytologie et à la Tg > 10 ng/ml : il s'agit d'une probable erreur de localisation échographique du ganglion lors de la ponction (Annexe 2).

Si la cytologie est non contributive, la Tg intra-ganglionnaire permet d'orienter le diagnostic. En effet, quand la Tg était supérieure à 10 ng/ml, alors le ganglion s'est avéré métastatique dans 84,6% des cas ; quand la Tg était inférieure à 10 ng/ml, aucun ganglion ne s'est avéré métastatique.

Concernant l'objectif secondaire de notre étude, l'absence de hile, la kystisation, la présence de micro-calcifications, la vascularisation anormale et la déformation des contours sont des paramètres échographiques associés de manière significative aux ganglions métastatiques comme le suggérait la littérature.

L'absence de hile est le critère échographique qui a la sensibilité la plus importante (65%), cependant sa spécificité est plus basse que les autres critères (58%) comme le rapportait Sohn et al (63) qui a étudié les critères échographiques associés aux métastases des CDT. La kystisation obtient la plus forte spécificité (92%) à égalité avec la déformation des contours et la vascularisation pathologique, cependant leur sensibilité est faible. Les micro-calcifications ont une bonne spécificité dans notre étude (85%), mais celle-ci est plus faible que dans la littérature. Peut-être avons-nous identifié à tort comme micro-calcification, des zones de fibrose, qui sont fréquentes en post opératoire et prennent une apparence hyperéchogène en échographie. Plusieurs études ont montré que les calcifications et la kystisation avait une spécificité de 100% et que ces critères ne sont pas observés dans les ganglions normaux ou réactionnels. Les calcifications dans les ganglions métastatiques sont visibles de manière punctiforme à l'échographie. Sur l'analyse cytologique, elles sont appelées psammomes. Les psammomes sont formées de calcifications de thrombus tumoraux intravasculaires et leur présence est considérée comme maligne (64).

Des chercheurs ont rapporté que la kystisation des ganglions était hautement en faveur d'une métastase d'origine thyroïdienne (42,65,66) et de carcinome à cellules squameuse de la tête et du cou. La présence de kystisation dans les métastases ganglionnaires de CPT est commune et

l'incidence de la kystisation est reportée dans 10 à 25 % des cas. La kystisation est le résultat de la nécrose liquidienne spontanée ou post radiothérapie.

Notre étude connaît des faiblesses. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective. De plus, la majorité des patients avec cytologie bénigne et Tg négative n'a pas bénéficié d'un curage cervical. Chez ces patients, nous ne pouvons pas être certains de la bénignité des ganglions étudiés. Par conséquent, des faux négatifs pour la cytologie associée à une Tg négative ne peuvent être exclus. Il existe un biais de sélection puisque tous les patients inclus étaient suivis pour un CDT et la population étudiée ne correspond donc pas à la population générale. Les deux différentes trousse de dosage de Tg constituent aussi un biais puisqu'elles n'avaient pas les mêmes seuils de sensibilité fonctionnelle.

Notre étude a des forces : son effectif est important, les données manquantes sont peu nombreuses. Enfin, les ponctions ganglionnaires et échographies ont toutes été réalisées par le même opérateur, réduisant ainsi le biais opérateur dépendant.

CONCLUSION

Le cancer différencié de la thyroïde est le plus fréquent des cancers endocriniens, représentant environ 90% des cancers de la thyroïde. Le sous type papillaire, est responsable de plus de 80% des cas.

Le suivi des malades se fait grâce à la thyroglobuline sérique, l'échographie cervicale et la scintigraphie à l'iode 131. L'extension ganglionnaire de la maladie représente jusqu'à 50% des patients, que ce soit au moment du diagnostic ou durant le suivi post opératoire (27). Ces métastases ganglionnaires ont un impact limité sur la survie globale, mais elles sont un facteur de risque important de récurrence locorégionale de la maladie.

Tandis que l'échographie cervicale est utile pour détecter les lésions suspectes de métastase, la cytoponction ganglionnaire est réalisée afin d'obtenir un argument en faveur de la malignité afin de guider une éventuelle reprise chirurgicale. L'analyse cytologique des ganglions peut cependant être non contributive ou faussement négative. La mesure de la Tg dans le liquide de rinçage a été proposée à partir des années 1990 et est devenue un outil essentiel combiné à la cytologie (46).

Les résultats de notre étude menée sur 289 ganglions montrent que la mesure de la Tg dans le liquide de rinçage devrait être réalisée systématiquement en plus de la cytologie chez les patients avec des ganglions cervicaux suspects car leur analyse conjointe a une excellente sensibilité et spécificité dans la détection des métastases ganglionnaire d'origine thyroïdienne. Au vu de la très bonne sensibilité de la thyroglobuline intra-ganglionnaire, le curage ganglionnaire devrait être envisagé en présence d'une Tg supérieure aux seuils en vigueur, même si la cytologie est négative.

Le seuil de Tg intra-ganglionnaire est encore débattu dans les principales études, aussi nous proposons d'utiliser les seuils recommandés par l'ETA.

Les critères échographiques des ganglions cervicaux tels que la perte du hile, la kystisation, les micro-calcifications, la déformation des contours et la vascularisation pathologique sont

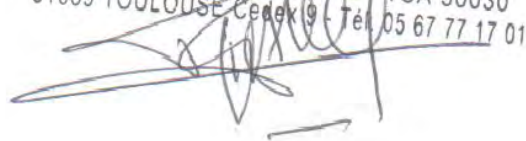
des critères unanimement établis comme suspect de métastase thyroïdienne dans la littérature scientifique. La présence de l'un d'entre eux, ou leur association doit faire réaliser une ponction ganglionnaire avec analyse cytologique et mesure de la Tg dans le liquide de rinçage.

Ainsi, l'analyse de la cytologie et de la thyroglobuline intra-ganglionnaire fait la preuve de sa fiabilité dans le suivi des patients avec un CDT, et permet d'identifier avec certitude les métastases ganglionnaires, contribuant à diminuer le nombre de reprises chirurgicales inutiles, réduisant les coûts de santé et la morbidité des patients.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

14/06/19 E. SERRANO


Professeur Philippe CARON
Chef de service - RPPS 10002852803
Service d'Endocrinologie Maladies Métaboliques Nutrition
CHU TOULOUSE - Hôpital Larrey
24, chemin de Pouycurville TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9 - Tél. 05 67 77 17 01



ANNEXES

Annexe 1 : Faux positifs pour la Tg et la cytologie.

Description	Homme de 21 ans, thyroïdectomie totale pour CPT classé pT3N1
Critères écho	Ganglion de l'aire IV-V, 17x20 mm, calcifié, vascularisation pathologique.
Tg intra ganglionnaire	26 ng/ml
Cytologie	Substance colloïde, amas de cellules épithéliales atypiques, absence de fond lymphoïde résiduel.
Anatomo-pathologie finale	Ganglions inflammatoires Suivi ultérieur : reprise chirurgicale 3 mois plus tard retrouvant des métastases sus claviculaires et médiastinales.

Hypothèse pour le FP : Curage ganglionnaire incomplet.

Description	Femme de 33 ans, loboisthmectomie droite pour dystrophie nodulaire bénigne.
Critères écho	Ganglion de l'aire IV droite, 23x12 mm, hile absent, calcifié.
Tg intra ganglionnaire	77 ng/ml
Cytologie	Ganglionnaire maligne avec présence de placards cellulaires épithéliaux denses et atypies cyto nucleaires.
Anatomo-pathologie finale	Ganglions non métastatiques. Thyroïdectomie gauche : 2 foyers de micro carcinomes papillaires de 0.4 cm et 1 cm. Nodule thyroïdien d'allure dystrophique sans signe de malignité cervical droit.

Hypothèse pour le FP : la structure ponctionnée n'était pas un ganglion mais un nodule thyroïdien dystrophique.

Description	Femme de 46 ans, thyroïdectomie totale pour CPT classé pT1aNx.
Critères écho	Ganglion de la loge droite de 25 x8 mm, hile absent.
Tg intra ganglionnaire	500 ng/ml
Cytologie	Prélèvement hémorragique dans lequel on observe de rares lymphocytes mais de nombreux macrophages. Des amas de cellule en voie de lyse avec un agencement cohésif et d'allure épithéliale sont visibles.
Anatomo-pathologie finale	Hemi thyroïdectomie droite : parenchyme normal. Curage cervical droit et gauche : absence d'envahissement ganglionnaire. Formation tumorale droite : tumeur de Whartin.

Hypothèse pour le FP : probable contamination de la Tg par le résidu thyroïdien.

Annexe 2 : Faux négatif pour la Tg et cytologie.

Description	Femme de 68 ans, thyroïdectomie totale pour CPT classé pT3
Critères écho	Ganglion de l'aire IV, 11x6 mm, contours déformés
Tg intra ganglionnaire	< 0.2 n/ml
Cytologie	Fond hémorragique, éléments lymphoïdes activés, absence de matériel colloïde, absence de cellules épithéliales
Anatomo-pathologie finale	Curage jugulo-carotidien : 2 ganglions métastatiques sur 18 (aire IIA et IV, le plus volumineux de 1,3 cm, sans rupture capsulaire). NB : le ganglion II homolatéral a lui aussi été ponctionné avec Tg + et cytologie maligne.

Hypothèse pour le FN : erreur de localisation échographique du ganglion.

Annexe 3. 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
<i>Secteur VI droit :</i>
<i>Secteur VI gauche :</i>
<i>Secteur VI supérieur :</i>
<i>Secteur VI inférieur :</i>
Compartiment latéral droit
<i>Secteur II :</i>
<i>Secteur III :</i>
<i>Secteur IV :</i>
<i>Secteur V ou Spinal :</i>
Compartiment latéral gauche
<i>Secteur II :</i>
<i>Secteur III :</i>
<i>Secteur IV :</i>
<i>Secteur V ou spinal :</i>
CONCLUSION

Annexe 4. Indications de l'échographie dans les CDT.

<i>After total thyroidectomy, at the time of ablation</i>	
US should be performed to check the lateral compartments if:	– Cancer fortuitously discovered at histology
	– No available detailed preoperative US
	– Radioiodine activity outside the thyroid bed on post ablation scan
	– High preablation Tg value
<i>Three months after ablation, for pT4, R1</i>	
	Reassess tumor extension or persistence with US or other imaging methods
<i>Six to 12 months after total thyroidectomy: reassess the risk of recurrence</i>	
	US mandatory + serum Tg level (under LT4 or rhTSH stimulation)
<i>During follow-up (1 – 5years)</i>	
Very-low-risk and low-risk patients	If checkup at 6 months is normal, annual US is not necessary
High-risk patients	Annual cervical US is recommended, depending on pTNM staging, serum Tg level and reassessment results
<i>After 5 years</i>	
Very-low-risk and low-risk patients	Regular US is not recommended. A final US scan combined with basal ultrasensitive serum Tg 5 – 7 years after initial treatment may be carried out
High-risk patients	– A second risk assessment 5 years postoperatively should be carried out
	– US combined with basal and/or stimulated serum Tg measurements can be continued annually depending on the results of the risk reassessment
<i>After a lobectomy</i>	
	First US recommended 6 – 12 months after surgery and should, in principle, be regular and at 2- to 3-year intervals

Annexe 5. Compte rendu type de cytologie.

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

Annexe 6. Critères échographiques selon anatomopathologie finale.

HILE	Ganglion métastatique	Ganglion non métastatique
Absence	72	11
Présence	39	15
total	111	26

CONTOURS	Ganglion métastatique	Ganglion non métastatique
Déformés	30	2
Réguliers	81	24
total	111	26

MICRO-CALCIFICATIONS	Ganglion métastatique	Ganglion non métastatique
Présence	40	4
Absence	71	22
total	111	26

KYSTISATION	Ganglion métastatique	Ganglion non métastatique
Présence	41	2
Absence	70	24
total	111	26

VASCULARISATION	Ganglion métastatique	Ganglion non métastatique
Pathologique	12	2
Normale	99	24
total	111	26

BIBLIOGRAPHIE

1. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9064
2. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/11-12/2016_11-12_2.html
3. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol.* févr 2004;150(2):133-9.
4. Colonna M, Uhry Z, Guizard Av, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, et al. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France. *Cancer Epidemiol.* août 2015;39(4):511-8.
5. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/11-12/2016_11-12_2.html
6. Neta G, Rajaraman P, Berrington de Gonzalez A, Doody MM, Alexander BH, Preston D, et al. A prospective study of medical diagnostic radiography and risk of thyroid cancer. *Am J Epidemiol.* 15 avr 2013;177(8):800-9.
7. Bosetti C, Kolonel L, Negri E, Ron E, Franceschi S, Dal Maso L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. *Cancer Causes Control CCC.* mai 2001;12(4):375-82.
8. D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Talamini R. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mai 1995;4(3):193-9.
9. Cardis E, Krewski D, Boniol M, Drozdovitch V, Darby SC, Gilbert ES, et al. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer.* 15 sept 2006;119(6):1224-35.
10. Rogel A. Épidémiologie du cancer de la thyroïde 30 ans après l'accident de Tchernobyl : fréquence, facteurs de risque et impact des pratiques diagnostiques. :7.
11. Truong T, Orsi L, Dubourdieu D, Rougier Y, Hémon D, Guénel P. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol.* 1 juin 2005;161(11):1056-65.
12. Brindel P, Doyon F, Rachédi F, Boissin J-L, Sebbag J, Shan L, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study. *Cancer Causes Control CCC.* juill 2009;20(5):581-90.
13. Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron-Dubourdieu D, Guénel P. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia. *Am J Epidemiol.* 15 nov 2007;166(10):1140-9.

14. Colonna M, Grande E, Jónasson JG, Eurocare Working Group null. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983-1994 (EUROCare-3 study). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2006;42(15):2598-608.
15. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : tumeurs solides / 2016. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>
16. Claire Renaud Solange Grunenwald Sébastien Fontaine Anne Decotte Delphine Bastié Anne Decotte Samir Dahimene Brune Baudet Albert Daoudi Frédérique Savagner Jérôme Sarini Pierre Graff-Cailleaud Michel Rives. ONCOMIP- Référentiel Régional-Thyroïde Version 3 - 2017.
17. Schlumberger M. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. *Ann Endocrinol*. juin 2007;68(2-3):120-8.
18. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Neuro endocrine Tumors - 4th Edition, Volume 10- Thyroid- 2017. In.
19. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. juin 2017;27(6):751-6.
20. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. déc 2010;20(12):1341-9.
21. 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*. déc 1986;61(12):978-96.
22. 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*. déc 2008;144(6):1070-7; discussion 1077-1078.
23. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart J-M, 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*. oct 2005;90(10):5723-9.
24. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1 janv 2003;97(1):90-6.
25. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human

- thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2006;91(3):926-32.
26. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017749/>
 27. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 1 janv 2016;26(1):1-133.
 28. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2008;93(4):1167-9.
 29. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7-8):554-64.
 30. Bachelot A. , et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12225639>
 31. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st Part: Assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Biol Clin (Paris).* 1996;54(10-11):337-42.
 32. d'Herbomez M, Lion G, Béron A, Wémeau J-L, DoCao C. [Advances in thyroglobulin assays and their impact on the management of differentiated thyroid cancers]. *Ann Biol Clin (Paris).* févr 2016;74(1):21-7.
 33. Borson-Chazot 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.* déc 2008;69(6):472-86.
 34. 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.* août 2003;88(8):3668-73.
 35. Schlumberger M. , et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Endocrinol+Metab2007+%3B+92+%3A+2487-95>.
 36. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* juin 2010;20(6):587-95.

37. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol.* août 2014;171(2):R33-46.
38. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* juill 2011;21(7):707-16.
39. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* déc 2006;25(12):1531-7; quiz 1538-40.
40. 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.* 1 sept 2007;92(9):3590-4.
41. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2004;10(3):261-8.
42. 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 JCU.* janv 2003;31(1):21-5.
43. Ying M, Ahuja A, Brook F. Sonographic appearances of cervical lymph nodes: variations by age and sex. *J Clin Ultrasound JCU.* janv 2002;30(1):1-11.
44. Lepoutre-Lussey C, Maddah D, Golmard J-L, Russ G, Tissier F, Trésallet C, et al. Post-operative neck ultrasound and risk stratification in differentiated thyroid cancer patients with initial lymph node involvement. *Eur J Endocrinol.* juin 2014;170(6):837-46.
45. Leenhardt L, Borson-Chazot F, Calzada M, Carnaille B, Charrié A, Cochand-Priollet B, et al. [Best practices guideline for the use of neck ultrasonography and echo-guided techniques in the management of differentiated thyroid cancers of the follicular type. Société Française d'Endocrinologie.Groupe de Recherche sur la Thyroïde]. *Ann Endocrinol.* sept 2011;72(4 Suppl 1):H1-26.
46. 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.* juin 1992;74(6):1401-4.
47. 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 Off J Am Thyroid Assoc.* févr 1999;9(2):105-11.
48. 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.* avr 2006;91(4):1364-9.

49. Bernier MO, Moisan C, Mansour G, Aurengo A, Ménégaux F, Leenhardt L. Usefulness of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of loco-regional recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* avr 2005;31(3):288-93.
50. Orija IB, Hamrahian AH, Reddy SSK. Management of nondiagnostic thyroid fine-needle aspiration biopsy: survey of endocrinologists. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* août 2004;10(4):317-23.
51. 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.* juin 2008;36(6):438-41.
52. Sigstad E, Heilo A, Paus E, Holgersen K, Grøholt KK, Jørgensen LH, et al. The usefulness of detecting thyroglobulin in fine-needle aspirates from patients with neck lesions using a sensitive thyroglobulin assay. *Diagn Cytopathol.* déc 2007;35(12):761-7.
53. Jeon MJ, Park JW, Han JM, Yim JH, Song DE, Gong G, et al. Serum Antithyroglobulin Antibodies Interfere with Thyroglobulin Detection in Fine-Needle Aspirates of Metastatic Neck Nodes in Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2013;98(1):153-60.
54. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhéu O, Cruz C, Naidenov 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.* 7 janv 2007;157(1):101-7.
55. 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.* avr 2005;29(4):483-5.
56. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal DL. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer.* 15 févr 1989;63(4):718-25.
57. Bellevisine C, Iaccarino A, Malapelle U, Troncone G. Warthin tumor with signet-ring cell features as a pitfall in salivary gland cytopathology. *Acta Cytol.* 2013;57(3):309-12.
58. Borel A-L, 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.* mai 2008;158(5):691-8.
59. Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* nov 2004;14(11):959-63.
60. Pak K, Suh S, Hong H, Cheon GJ, Hahn SK, Kang KW, et al. Diagnostic values of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with thyroid cancer. *Endocrine.* mai 2015;49(1):70-7.
61. Moon JH, Kim YI, Lim JA, Choi HS, Cho SW, Kim KW, et al. Thyroglobulin in Washout Fluid From Lymph Node Fine-needle Aspiration Biopsy in Papillary Thyroid

Cancer: Large-scale Validation of the Cutoff Value to Determine Malignancy and Evaluation of Discrepant Results. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2013;98(3):1061-8.

62. 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.* déc 2003;13(12):1163-7.
63. Sohn Y-M, Kwak JY, Kim E-K, Moon HJ, Kim SJ, Kim MJ. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2010;194(1):38-43.
64. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE. Psammoma bodies in fine-needle aspirates of the thyroid: predictive value for papillary carcinoma. *Cancer.* 25 juin 1998;84(3):169-75.
65. Miseikyte-Kaubriene E, Trakymas M, Ulys A. Cystic lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Med Kaunas Lith.* 2008;44(6):455-9.
66. Ustün M, Risberg B, Davidson B, Berner A. Cystic change in metastatic lymph nodes: a common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* déc 2002;27(6):387-92.

Apport de la cytologie et de la thyroglobuline intra-ganglionnaire dans la surveillance des cancers thyroïdiens différenciés d'origine folliculaire

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : Les cancers différenciés thyroïdiens sont des cancers de bon pronostic. Toutefois, 5 à 27% des patients présenteront une récurrence qui sera majoritairement localisée au niveau cervical. La présence de critères de suspicion échographique de ganglions cervicaux doit faire réaliser une ponction ganglionnaire avec analyse cytologique et mesure de la thyroglobuline (Tg) dans le liquide de rinçage.

Objectifs : Evaluer la performance diagnostique de la Tg intra-ganglionnaire et de la cytologie dans la détection des métastases ganglionnaires d'origine thyroïdienne.

Méthodes : Nous avons inclus 289 ganglions ayant bénéficié d'une ponction ganglionnaire avec un dosage de Tg et/ou cytologie. Nous avons comparé ces résultats à l'analyse anatomopathologique des curages ganglionnaires.

Résultats : La cytologie ganglionnaire a une sensibilité de 91 % et spécificité de 65%, la Tg avec un seuil arbitraire de 10 ng/ml a une sensibilité de 92% et spécificité de 85%, l'analyse conjointe de la Tg>10 ng/ml et de la cytologie permet d'atteindre une sensibilité de 99% et spécificité de 79%.

Conclusion : La mesure de la Tg dans le liquide de rinçage devrait être réalisée systématiquement en plus de la cytologie car leur analyse conjointe a une excellente performance diagnostique dans la détection des métastases ganglionnaires d'origine thyroïdienne.

TITRE EN ANGLAIS : Usefulness of detecting thyroglobulin in fine-needle aspirations for diagnosis of cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid carcinoma.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : cancer différencié thyroïdien, thyroglobuline intra-ganglionnaire, métastases ganglionnaires cervicales, surveillance

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Sébastien FONTAINE
