

**EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES
EXTEMPORANÉS DANS LES PATHOLOGIES
MAMMAIRE ET THYROÏDIENNE**

SOMMAIRE

I. Introduction.....	3
II. Conditions de l'examen extemporané en pathologies mammaire et thyroïdienne.....	6
III. Analyse de la littérature.....	8
IV. Commentaires des résultats	14
V. Stratégie de l'examen anatomo-pathologique en pathologie mammaire	18
ANNEXES	21
BIBLIOGRAPHIES	25

EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES EXTEMPORANÉS DANS LES PATHOLOGIES MAMMAIRE ET THYROÏDIENNE

Groupe de travail

Madame le Professeur Brigitte FRANC,
anatomo-cyto-pathologiste, président du groupe, Paris
Madame le Docteur Nathalie BATAILLE, chirurgien,
chargée de projet, Paris
Madame le Docteur Véronique CABARET,
anatomo-cyto-pathologiste, Lille
Monsieur le Docteur Christian COUDRAY,
oto-rhino-laryngologiste, chirurgien maxillo-facial,
Le Havre.
Monsieur le Docteur Joël DUBERNET, généraliste,
Castillon-La-Bataille
Monsieur le Docteur Marc ESPIE, oncologue médical, Paris
Monsieur le Docteur Nicolas FROMENT,
anatomo-cyto-pathologiste, Metz

Monsieur le Docteur Jacques-Bernard GUIDON,
anatomo-cyto-pathologiste, Marseille
Madame le Docteur Violaine LLORCA, endocrinologue,
Besançon
Monsieur le Docteur Bernard MIRAMAND,
gynécologue-obstétricien, Avignon
Monsieur le Docteur Arnault OLIVIER, chirurgien,
Levallois-Perret
Monsieur le Professeur Jean-Louis PEIX, chirurgien,
Lyon
Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE,
anatomo-cyto-pathologiste, Amiens
Représentant ANDEM.

Groupe de lecture

Monsieur le Docteur Francis ABRAMOVICI, généraliste,
Lagny
Monsieur le Docteur Eric ANGER,
anatomo-cyto-pathologiste, Alençon
Madame le Docteur Nicole BERGER,
anatomo-cyto-pathologiste, Lyon
Monsieur le Docteur Marcel BOUC,
anatomo-cyto-pathologiste, Nantes
Madame le Docteur Edwige BOURSTYN, chirurgien,
Paris
Madame le Professeur Françoise BUSSIERE,
médecine nucléaire, Nice
Monsieur le Professeur Bruno CARNAILLE, chirurgien,
Lille
Madame le Docteur Geneviève CONTESSO,
anatomo-cyto-pathologiste, Villejuif
Monsieur le Docteur Frédéric DASSONVILLE,
généraliste, Ige
Monsieur le Docteur Marc de FROMONT,
anatomo-cyto-pathologiste, Marseille
Monsieur le Docteur Pierre DUSSERE,
anatomo-cyto-pathologiste, Dijon
Madame le Docteur Annie GENTILE,
anatomo-cyto-pathologiste, Saint-Cloud
Madame le Docteur Catherine GRANDMOTTET,
endocrinologue, Besançon
Monsieur le Docteur Pierre HAEHNEL, radiologue,
cancérologue, Strasbourg
Monsieur le Professeur Jacques HEMET,
anatomo-cyto-pathologiste, Rouen

Monsieur le Professeur Jean-François HENRY, chirurgien,
Marseille
Monsieur le Professeur François LAFFARGUE,
gynécologue-obstétricien, Montpellier
Madame le Docteur Françoise LANGE,
anatomo-cyto-pathologiste, Créteil
Monsieur le Professeur Yves LE CHARPENTIER,
anatomo-cyto-pathologiste, Paris
Madame le Docteur Françoise LEGER, médecine nucléaire,
Paris
Monsieur le Professeur Jacques MARESCAUX,
conseil scientifique, ANDEM, Strasbourg
Madame le Docteur Najoua MLIKA-CABANNE,
biostatisticien, Soissons
Monsieur le Professeur Lucien PIANA,
gynécologue-obstétricien, Marseille
Monsieur le Docteur Jean-Pierre RAME,
oto-rhino-laryngologiste, Caen
Monsieur le Docteur Jean-Paul TRAVAGLI, chirurgien, onco-
logue, Villejuif
Madame le Docteur Monique TROJANI,
anatomo-cyto-pathologiste, Bordeaux
Monsieur le Professeur Jacques TROTOUX,
oto-rhino-laryngologiste, chirurgien maxillo-facial, Paris
Monsieur le Docteur François VEBER,
oto-rhino-laryngologiste, chirurgien maxillo-facial,
Neuilly-sur-Seine
Monsieur le Docteur Richard VILLET, chirurgien, Paris
Monsieur le Professeur Jean-Jacques VOIGT,
anatomo-cyto-pathologiste, Toulouse

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée

La recherche de recommandations pour la pratique clinique, de conférences de consensus, d'articles d'analyse de décision médicale et de revues de la littérature et méta-analyses s'est faite sur les examens extemporanés en général.

Les mots-clés suivants ont été utilisés : *Frozen section(s)* ou *Intraoperative period* ou *Extempor?* (dans le titre ou le résumé) ou *Frozen* (dans le titre ou le résumé) associé à *Intraoperative* (dans le titre ou le résumé).

Des compléments bibliographiques ont été réalisés (publications parues depuis 1991) sur :

- Examens anatomo-pathologiques du sein :

Les mots-clés initiaux ont été : *Frozen section* ou *Intraoperative period* ou *Biopsy* associé à *Intraoperative* (dans le titre ou le résumé) ou *Specimen handling* ou *Frozen* (dans le titre) ou *Extempor?* (dans le titre ou le résumé) ou *Intraoperative consultation* (dans le titre ou le résumé) Ils ont été croisés à : *Breast*

- Examens anatomo-pathologiques de la thyroïde :

Les mots-clés initiaux ont été croisés à : *Thyroid*.

- Une recherche spécifique de la littérature française a été réalisée sur PASCAL.
- Une recherche spécifique a été faite sur CANCER-LIT.

519 références ont été obtenues lors de ces interrogations (toutes stratégies confondues avec possibilité de redondance).

Recherche manuelle

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de début septembre 1996 à fin février 1997.

Revues générales : *Annals of Internal Medicine* ; *Archives of Internal Medicine* ; *British Medical Journal* ; *Canadian Medical Association Journal* ; *Concours Médical* ; *JAMA* ; *Lancet* ; *New England Journal of Medicine* ; *Presse Médicale* ; *Revue de Médecine Interne* ; *Revue du Praticien* ; *Revue Prescrire*.

Revues spécialisées : *American Journal of Surgical Pathology* ; *Annales de Chirurgie* ; *Annales de Pathologies* ; *Archives d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques* ; *British Journal of Cancer* ; *European Journal of Cancer* ; *Histopathology* ; *Human Pathology* ; *Journal of Pathology* ; *Surgery*.

225 articles ont été sélectionnés et analysés, dont 132 références utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

ARGUMENTAIRE

Le thème des recommandations était : « La réalisation d'un examen extemporané est-elle indispensable lors de l'ablation de tumeurs cutanées (si oui, lesquelles), dans la pathologie mammaire, dans la pathologie thyroïdienne (si oui, lesquelles) ? Pratique : définition d'une stratégie d'examen anatomo-pathologique dans la pathologie mammaire ».

Il est apparu difficile de traiter l'ensemble du sujet au sein d'un même groupe de travail :

les buts de l'examen extemporané lors de l'ablation de tumeurs cutanées apparaissent très différents de ceux de l'examen extemporané dans les pathologies mammaire et thyroïdienne : essentiellement études des limites d'exérèse dans le premier cas, diagnostic de la lésion dans le second ;

l'étude de la pathologie cutanée implique à elle seule la participation au groupe de travail d'au minimum 6 médecins spécifiquement concernés (dermatologues, plasticiens, anatomo-pathologistes spécialisés en pathologie cutanée, provenant des secteurs public et libéral). Le nombre de participants devient incompatible avec un travail constructif, si l'on veut traiter les pathologies mammaire, thyroïdienne et cutanée au sein du même groupe de travail.

Le groupe de travail a souhaité que l'examen extemporané dans les tumeurs cutanées soit ultérieurement traité de façon spécifique, probablement dans un cadre particulier, celui de « l'examen extemporané du lit tumoral ». Une réflexion plus large sur ce thème paraît nécessaire. Elle pourrait prendre en compte les outils, le temps de réponse et la stratégie globale d'examen d'un lit tumoral, toutes pathologies d'organes confondues.

Le groupe de travail s'est limité à l'examen extemporané dans les pathologies mammaire et thyroïdienne. Il a considéré qu'il devait au préalable définir l'examen extemporané et les conditions de son déroulement. La stratégie de l'examen anatomo-pathologique a été abordée uniquement pour la pathologie mammaire. Les recommandations ont été fondées sur les études publiées dont certaines sont anciennes. L'évolution des techniques et des pratiques rendra nécessaire une réévaluation de ces recommandations.

I. Introduction

I.1. Historique de l'examen extemporané (EE)

La technique de durcissement des tissus par congélation permettant la préparation de coupes suffisamment fines pour être interprétées au microscope a été décrite par De Reimer en 1818. Stelling a utilisé cette méthode en 1843 dans ses études du système nerveux central. L'utilisation d'une procédure rapide de coupes en congélation pour établir un diagnostic histopatholo-

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENCES

- Un examen anatomo-pathologique extemporané (examen extemporané) est un « examen qui se fait sur le champ ». Il s'agit d'un examen à la fois macroscopique et microscopique rapide après congélation d'un fragment tissulaire prélevé durant une intervention chirurgicale. La réponse diagnostique est immédiate. L'examen extemporané est justifié s'il est susceptible de modifier le déroulement de l'acte chirurgical.
 - La décision d'effectuer un examen extemporané doit être dans la mesure du possible prise de façon concertée entre chirurgien et anatomo-cyto-pathologiste.
 - Des renseignements cliniques informatifs doivent accompagner la demande d'examen extemporané.
 - Il est recommandé d'utiliser un microscope permettant une analyse à la fois topographique, architecturale et cytologique (utilisant faible, moyen et fort grossissement).
 - L'examen extemporané doit rester un examen rapide. La nécessité de multiplier les prélèvements doit faire discuter une réponse différée.
 - Il convient de transmettre la réponse diagnostique directement au chirurgien et de l'écrire.
 - La réponse doit rendre compte de la bénignité ou de la malignité de la lésion et si possible de son type histologique.
 - Pour toute lésion dont le diagnostic est incertain, la réponse est différée jusqu'à l'examen histologique définitif.
 - Le diagnostic final repose sur l'étude de coupes après fixation et inclusion. Elles sont effectuées de préférence à partir de fragments tissulaires qui n'ont pas été congelés. C'est pourquoi l'examen extemporané doit préserver une quantité suffisante de tissus pour le diagnostic final.
 - L'examen extemporané d'une tumeur de très petite taille empêche de préserver un fragment non congelé pour l'histologie usuelle. Il est recommandé de ne pas effectuer un examen extemporané sur une lésion de moins d'un centimètre de grand axe.
- EN PATHOLOGIE MAMMAIRE :
- Il est recommandé de ne pas effectuer d'examen extemporané sur une lésion sans traduction macroscopique ;
- Il est recommandé de ne pas examiner en extemporané une lésion infraclinique issue du dépistage sans tumeur macroscopique ;
- Il est recommandé de ne pas effectuer de diagnostic de malignité en extemporané sur une lésion d'architecture papillaire intracanalair ou intracystique.
- EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE :
- Il est recommandé de ne pas effectuer de diagnostic de malignité en extemporané sur une lésion d'architecture folliculaire (vésiculaire), encapsulée dépourvue de signes d'invasion et dont les noyaux n'ont pas les caractéristiques des noyaux des carcinomes papillaires. La pratique d'appositions peut aider à ce dernier diagnostic.

gique pendant une intervention chirurgicale (examen extemporané) est apparue à la fin du XIX^e siècle. Welch a fait en 1891 le premier examen extemporané (EE) pour une lésion mammaire bénigne opérée par Halsted à l'hôpital John Hopkins (USA). En 1895, Cullen a décrit la technique détaillée de l'EE. En 1929, le développement de la technique a permis à Mac Carthy de publier les résultats de 208 255 EE de la Mayo Clinic. Depuis sa conception, la technique de l'EE a été modifiée. Les principales limitations de cet examen étaient initialement d'origine technique. Le cryostat (chambre froide contenant un microtome permettant des coupes tissulaires d'environ 5 microns après congélation), commercialisé en 1960, a amélioré la qualité des coupes en EE (1-4).

I.2. Définition de l'examen extemporané

Par définition, un examen extemporané est « un examen qui se fait sur le champ » (Dictionnaire Garnier Delamarre). C'est « un examen histologique rapide

pratiqué dès le prélèvement effectué, pendant une intervention et dont les résultats immédiats peuvent orienter les suites de cette intervention » (5). Il s'agit, comme le précise le terme anglais utilisé depuis peu, d'une « consultation anatomo-pathologique per-opératoire » (6).

L'examen anatomo-pathologique extemporané représente 1,5 à 8,4 % de l'activité anatomo-pathologique globale (3 % en moyenne) (3, 7-13).

L'examen extemporané est un examen macroscopique et microscopique qui se déroule dans des conditions particulières en raison de la nécessité d'un diagnostic immédiat. Cette réponse rapide est destinée à guider le geste chirurgical en cours d'intervention. Cette réponse préliminaire doit être confirmée par une étude complémentaire du fragment examiné extemporanément et du reste de la pièce opératoire, selon les techniques d'anatomie pathologique habituelles (inclusion en paraffine). C'est ce dernier examen qui constitue l'examen définitif.

L'examen extemporané nécessite un durcissement des tissus qui ne peut être obtenu rapidement que par une technique de congélation. Celle-ci n'assure pas une parfaite conservation des détails cellulaires mais maintient parfaitement les architectures si les coupes effectuées sont de bonne qualité. Pour pallier cet inconvénient, certains préconisent l'apport d'une étude cytologique sur appositions réalisées à partir du prélèvement à l'état frais (14, 15). Ce complément d'information n'est utile que pour les praticiens ayant l'habitude de la cytologie. Les impératifs d'un diagnostic rapide ne permettent pas une réponse détaillée : elle doit cependant être suffisamment précise pour informer sur la bénignité ou la malignité de la lésion, et dans la mesure du possible sur le type histologique. Cette dernière précision n'est justifiée que si le geste chirurgical en dépend ou si la qualité du diagnostic final nécessite des prélèvements complémentaires dans des conditions particulières sur tissu frais. L'examen extemporané ne doit pas avoir un rôle qui n'est pas le sien : obtenir dans des délais plus rapides ce qui pourrait être fait dans des délais usuels sans dommage pour le traitement du patient.

I.3. Buts d'un examen extemporané (5, 16)

I.3.1. Évaluer la qualité du matériel prélevé

Si le fragment à analyser est altéré, un autre prélèvement peut être immédiatement effectué. **Si le fragment est d'une taille trop petite et ne peut être accompagné d'un autre prélèvement, si l'on estime que l'EE altérera le fragment, il est préférable de différer la réponse et d'attendre l'examen définitif.**

I.3.2. Fournir un diagnostic macroscopique et histologique rapide

Lorsqu'il est difficile de statuer rapidement, le diagnostic doit être différé. Il est nécessaire d'avoir informé le patient de cette possibilité avant l'intervention. En cas de lésion tumorale, il convient d'évaluer s'il s'agit d'un nodule unique ou de multiples nodules (dont on détermine le nombre exact). Le nombre et la dimension des nodules sont évalués pour guider l'étendue du geste chirurgical.

I.3.3. Évaluer l'intégrité des limites d'exérèse

L'évaluation de l'intégrité des limites d'exérèse d'une pièce de tumorectomie peut être effectuée en cas de doute sur la qualité de l'exérèse.

II. Conditions de l'examen extemporané en pathologies mammaire et thyroïdienne

II.1. Méthodes (5, 17)

II.1.1. Principes (18)

Si le principe de l'EE est **l'examen au microscope d'une coupe colorée d'épaisseur inférieure ou égale**

à 10 microns, il ne peut être réduit à un examen microscopique. Il est toujours précédé d'un examen macroscopique soigneux qui permet de décider de la nécessité de coupes en congélation et dans ce cas de choisir la zone à prélever. S'il existe une discordance entre les données de l'examen macroscopique et l'analyse microscopique, un nouveau prélèvement peut être effectué ou la réponse être différée.

Tout examen extemporané en pathologie thyroïdienne ou mammaire, même sur un petit fragment, doit conserver une partie non congelée à réserver pour l'examen définitif. L'EE est une occasion privilégiée pour préserver et conserver du matériel tumoral frais, utilisable ultérieurement (culture cellulaire, cytogénétique, congélation, ADN, ultrastructure, etc.).

La technique de congélation ne doit pas altérer les conditions du diagnostic final, d'où la nécessité au moment de l'EE de bien sélectionner les tissus à examiner et de prévoir la préservation de matériel pour l'examen définitif en paraffine.

II.1.2. Coloration

La plus rapide est obtenue par le bleu de toluidine phéniqué, suivie d'une différenciation à l'eau. Cette coloration confère au stroma des cancers une coloration rose, alors que les cellules tumorales prennent différents tons de bleu. L'information porte sur l'architecture et l'invasion, mais il s'agit d'une technique fugace et labile. Une coloration rapide avec de l'hémateine-éosine peut permettre une meilleure appréciation des détails histologiques.

En pathologie mammaire, il est fréquent d'utiliser le bleu de toluidine. En pathologie thyroïdienne, il est préférable d'utiliser une technique de coloration rapide par l'hémateine-éosine qui permet une meilleure appréciation des détails histologiques et cytologiques.

II.1.3. Appareils de cryotomie

On peut effectuer un EE sur un tissu congelé (par durcissement du tissu grâce à la congélation de l'eau qu'il contient) sur lequel on pratique des coupes de **10 à 15 microns**, mais la définition histologique fine n'est pas très bonne : par rapport à la microtomie ordinaire, la cryotomie est susceptible de causer certains artefacts. La coupe des tissus congelés entraîne une distorsion des détails structuraux. Il est impossible d'obtenir des rubans de coupe en congélation. Il est plus difficile d'obtenir des coupes minces à partir des tissus congelés qu'à partir des tissus inclus dans la paraffine. Le cryostat, appareil fixe à congélation, comportant une cuve conservant une température de -15 à -20 °C, dans lequel le tissu est préparé en coupes très fines d'environ 5 microns permet d'avoir une définition microscopique presque aussi bonne qu'en technique en paraffine. Si le cryostat semble apporter le meilleur support technique, il faut cependant en souligner certaines particularités : son coût est élevé, il nécessite de disposer d'un local réservé qui occupe une place

importante et impose une maintenance permanente (surveillance du bon fonctionnement pour la congélation). Il existe des systèmes de congélation portables simples (« kit » en mallette), de coût très inférieur, permettant d'obtenir des coupes d'environ 10 microns. Ils peuvent remplacer les appareils fixes. **Il n'existe pas d'argument dans la littérature qui démontre la supériorité du cryostat.** Seules des études prospectives analysant les performances des deux systèmes pourront le préciser.

Le microscope de lecture doit permettre à la fois l'analyse topographique (petit grossissement) et cytologique (fort (s) grossissement (s)).

II.2. Réponse de l'examen extemporané

II.2.1. Délai de la réponse

Aucun délai précis n'est imposé dans la réponse apportée lors de l'EE. Cependant, l'avis du groupe de travail, en accord avec les données de la littérature, est qu'**un délai moyen de 10 à 15 minutes entre la réception du prélèvement et la réponse est souhaité** (dans la mesure où l'EE est effectué à proximité du bloc opératoire). Cela implique que **le nombre de prélèvements étudiés soit limité** (2 ou 3 maximum). En cas d'examen des berges nécessitant plus de plans de coupe, le temps de réponse sera plus long (19).

II.2.2. Transmission de la réponse

Il existe un consensus sur la **nécessité d'une transmission directe de la réponse de l'EE de l'anatomo-cyto-pathologiste au chirurgien**, sans intermédiaire. Si la présence de l'anatomo-cyto-pathologiste dans le bloc opératoire est discutable (intérêt pour l'anatomo-cyto-pathologiste de voir le prélèvement *in situ*, mais aussi nécessité pour lui de travailler dans un endroit calme, « en toute sérénité »), la transmission directe semble indispensable. Elle permet une meilleure collaboration en cas de difficulté d'identification des lésions à examiner et de discordance entre les constatations cliniques et microscopiques (17, 20).

Il faut signaler la possibilité de télétransmission d'images fixes ou animées, voire avec pilotage à distance, développée dans certains pays et qui a fait l'objet de publications récentes (21-26). Pour le groupe de travail, son utilisation semble insuffisamment validée en France pour faire l'objet de recommandations.

II.2.3. Trace écrite

L'avis du groupe de travail est que **l'existence d'une trace écrite du résultat de l'EE, au moment de sa réalisation, est indispensable, et que ce résultat doit être transcrit dans le compte rendu de l'examen définitif.** Une trace écrite d'emblée semble pouvoir limiter les possibilités de litige sur une réponse entendue par rapport à une réponse donnée. L'utilisation du

télécopieur pour la réponse ne peut être recommandée, pour des raisons légales et de confidentialité de l'information. Si l'anatomo-cyto-pathologiste se trouve dans le bloc opératoire, il a la possibilité de noter la réponse de l'EE sur le dossier du patient, ou sur un registre spécifique à l'EE. Dans le cas où l'anatomo-cyto-pathologiste est seulement à proximité du bloc, dans un service différent, le résultat de l'EE peut être noté sur un registre spécifique, et un double de cette réponse doit alors être immédiatement transmis, avant le résultat définitif. On peut envisager la réalisation d'une « fiche de communication » avec doubles, comportant les renseignements cliniques préopératoires et les résultats des examens extemporanés et définitifs.

II.2.4. Contenu de la réponse

Une réponse sous la forme : bénin, malin ou différée peut être suffisante dans la plupart des cas. Si un diagnostic histologique plus précis peut avoir une incidence sur le geste chirurgical, il doit être, dans la mesure du possible, indiqué. Il peut s'agir d'un geste chirurgical plus large ou au contraire très conservateur nécessitant en outre, pour adapter le traitement ou parvenir à un diagnostic plus précis, des prélèvements particuliers (tissus congelés en azote ou à - 80°C, des dosages sériques,

Par exemple :

- dans la pathologie thyroïdienne, où le diagnostic différentiel entre carcinome indifférencié et lymphome peut être difficile ;
- dans le diagnostic de cancer infiltrant du sein, où des prélèvements tissulaires spécifiques pour biologie moléculaire peuvent être effectués ;
- dans certains types de cancers thyroïdiens (médullaires) pour lesquels un curage ganglionnaire doit être effectué d'emblée.

II.2.5. Conservation de la réponse

Certains ne conservent pas les coupes effectuées lors de l'examen extemporané. L'avis du groupe est le suivant : si la réponse écrite de l'EE doit absolument être conservée, il semble tout à fait souhaitable aussi de conserver et d'archiver les coupes effectuées lors de l'EE, afin de pouvoir au besoin les réexaminer ultérieurement.

II.3. Qui décide de l'examen extemporané

Il ne doit être demandé que s'il a une répercussion immédiate sur le traitement du patient et/ou sur la « gestion » des prélèvements à visée diagnostique ou pronostique parfois nécessaires (5, 27).

L'avis du groupe de travail est que **la décision d'effectuer un EE doit être prise, dans la mesure du possible, en commun.** Tous les partenaires de la décision doivent avoir une information équivalente sur le

dossier du patient au moment de l'EE. Par exemple, le résultat d'un diagnostic cytologique doit être communiqué s'il est connu. **L'information doit figurer sur la demande d'examen.**

Il existe cependant des cas particuliers pour lesquels la décision de pratiquer un EE ne peut être prise à l'avance, de façon collégiale. Il s'agit essentiellement de la découverte au cours d'une intervention chirurgicale d'une lésion non suspectée en préopératoire pour laquelle un diagnostic rapide est souhaitable, ou d'une intervention chirurgicale décidée « en urgence » sans le temps de la concertation. Ces situations sont rares. **Il est recommandé pour la bonne pratique d'organiser des réunions régulières de concertation entre anatomo-pathologistes et chirurgiens.**

II.4. Qui en a la responsabilité ?

Y-a-t-il responsabilité « partagée » entre anatomo-cyto-pathologiste et chirurgien, ou responsabilité unique de l'anatomo-cyto-pathologiste, ou totale du chirurgien (« maître d'œuvre ») ? Pour tenter de répondre à cette question, une recherche de la jurisprudence existante a été effectuée. Il s'agit d'une recherche non exhaustive. Elle n'a pas porté que sur des bases de données de la littérature. La littérature à ce sujet ne peut être spécifiquement recherchée.

Par arrêt du 10 mai 1996, la cour d'appel de Paris a assigné le chirurgien et l'anatomo-cyto-pathologiste pour un faux positif d'un EE au cours d'une intervention pour tumeur du sein. La lésion dite maligne en EE a entraîné la réalisation d'une mastectomie. En première instance, le tribunal a jugé la responsabilité partagée : 2/3 pour l'anatomo-cyto-pathologiste et 1/3 à la charge du chirurgien (qui « en pratiquant précipitamment une mastectomie, sans même attendre le résultat écrit des examens histologiques et ce alors qu'aux dires des experts il n'y avait aucune urgence, a commis une imprudence »). La cour d'appel, réformant ce jugement, a déclaré le seul anatomo-cyto-pathologiste responsable (« Il ne peut être fait grief au chirurgien d'avoir négligé de s'assurer de la réalité du diagnostic alors que l'anatomo-cyto-pathologiste lui avait fait part d'un avis catégorique et qu'il ne pouvait que s'en remettre en la matière à cette spécialiste »).

Dans la littérature, nous avons retenu un cas rapporté de faux positif d'un EE dans une lésion du sein, avec mastectomie (28). L'article insiste sur le préjudice physique et psychologique subi par la patiente. Le diagnostic bénin définitif lui a été communiqué très tardivement. Cet article ne donne pas d'information sur les conclusions du tribunal.

Au total, il n'existe pas d'arguments objectifs sur lesquels fonder une recommandation. On peut seulement formuler un avis qui permettrait de limiter les possibilités de litiges. La réalisation d'un EE devrait s'accompagner d'un certain nombre de préalables : **décision commune d'effectuer un EE, connaissance complète avant l'EE par tous les intervenants des**

renseignements cliniques concernant le patient, nécessité d'une transmission directe de la réponse de l'EE, et de sa transcription dans le compte rendu de l'examen définitif, information du patient.

II.5. Limites de l'examen extemporané

Trois problèmes spécifiques doivent être abordés : la taille de la lésion à examiner, l'étude des limites d'exérèse et du curage ganglionnaire (29-32).

II.5.1. Taille de la lésion

Il ne s'agit pas de retenir le caractère palpable ou non d'une lésion, mais la taille de cette lésion (certaines lésions devenant « palpables » lors de l'exposition chirurgicale).

La petite taille d'une lésion est le premier facteur limitant de l'EE. Le problème est de garder suffisamment de tissu pour l'examen définitif. L'anatomo-cyto-pathologiste doit pouvoir, après l'EE, valider un diagnostic de malignité ou de bénignité sur des prélèvements convenables, c'est-à-dire non traités en congélation. La limite inférieure de taille de la lésion à examiner est sensiblement identique en pathologies mammaire et thyroïdienne : **en deçà de 10 millimètres de plus grand axe, les conditions optimales de l'examen définitif sont difficilement réunies.** Si certaines équipes acceptent des limites inférieures, il est difficile en terme de recommandations de descendre sous le seuil de 6 à 7 mm. Il s'agit ensuite d'un problème de responsabilité individuelle.

II.5.2. Limites d'exérèse

En pathologie thyroïdienne, en l'absence de lésion macroscopique décelable, l'étude systématique de la recoupe isthmique n'a pas d'intérêt et repose plus sur une tradition que sur une validation de la littérature. Plus généralement, dans les exérèses « partielles » en chirurgie thyroïdienne, il n'y a aucun intérêt à pratiquer une étude des recoupes lorsque celles-ci sont macroscopiquement saines. L'examen macroscopique en début d'EE prend ici toute son importance.

En pathologie mammaire, il existe un accord professionnel fort pour affirmer que la vérification en totalité du lit tumoral en extemporané est illusoire. En effet, la structure tridimensionnelle de la pièce d'exérèse, « centrée » par la lésion à examiner, impose une étude des limites de recoupe sur un nombre beaucoup trop important de prélèvements pour être réalisable lors d'un EE. Dans le cas d'un traitement conservateur, la présence de l'envahissement d'une berge de la pièce d'exérèse est un facteur non négligeable de récurrence locale. Compte tenu des difficultés techniques (caractère adipeux des bords empêchant l'obtention de coupes de bonne qualité), l'avis du groupe de travail, dans le cas de traitements conservateurs, est en faveur

d'une étude en EE des limites de recoupe au « coup par coup ». Anatomo-cyto-pathologiste et chirurgien doivent déterminer la zone macroscopiquement douteuse à examiner (33). Il peut être décidé d'envoyer les marges suspectes à part.

II.5.3. Curage ganglionnaire

En pathologie thyroïdienne, l'attitude chirurgicale face au curage ganglionnaire est variable. Les curages réalisés sont différents selon le type histologique de cancer. Lorsqu'un curage ganglionnaire est nécessaire (par choix thérapeutique d'une équipe chirurgicale ou dans le cas du cancer médullaire dans lequel un curage s'impose), la pratique d'un EE sur un ou plusieurs ganglions incite, s'il est positif, à l'extension du curage.

En cas de curage ganglionnaire en pathologie mammaire, le nombre des ganglions que comporte ce curage n'est pas à vérifier en EE. L'examen du curage ganglionnaire en extemporané n'a pas actuellement d'incidence sur l'attitude thérapeutique. La notion de « ganglion sentinelle » apparue dans la littérature sur des séries comportant rarement plus de 100 patients pourrait modifier le geste chirurgical (34-39). Si les résultats déjà publiés sont confirmés par une évaluation actuellement en cours, le geste chirurgical pourrait être moins agressif, sans curage. Le groupe de travail ne souhaite pas se prononcer avant l'obtention des résultats de cette évaluation.

III. Analyse de la littérature

III.1. Préambule

1. Toutes les séries de la littérature que nous avons analysées concernant l'EE étaient rétrospectives, et de qualité méthodologique discutable.
2. Dans certaines séries le nombre d'EE ne correspondait pas au nombre de patients. Il était souvent impossible de connaître le nombre d'EE par patient.
3. Le terme « réponse différée » n'a pas la même signification selon les études. Il correspond le plus souvent à un doute impossible à lever entre malignité et bénignité mais aussi à deux prélèvements consécutifs d'aspect différent ou à un manque de concordance entre impression macroscopique et étude microscopique. Dans la même classe de réponses peuvent apparaître ce que certains auteurs appellent des réponses discordantes. Il s'agit de réponses où le type histologique, pour une même catégorie bénigne ou maligne, est différent entre l'EE et l'examen définitif. Même si cette situation n'est pas fréquente, elle est rarement précisément identifiée alors qu'elle peut avoir des implications thérapeutiques importantes.
4. Aucune étude de la littérature n'a testé la valeur diagnostique de l'EE avant d'en estimer les performances. Les indices de performance nécessaires à

l'évaluation de l'EE en tant que méthode diagnostique sont : la sensibilité (Ss), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP), la valeur prédictive négative (VPN). En fonction de la population étudiée (préalablement sélectionnée ou non), deux ou quatre de ces indices statistiques peuvent être calculés.

5. On rencontre souvent dans la littérature anglaise le terme d'*accuracy*. Il correspond à l'efficacité diagnostique des études françaises. Ce n'est pas à proprement parler un test statistique. Il est utilisé par les cliniciens pour mesurer l'aptitude de la méthode à faire un diagnostic exact.
6. Rares sont les études pour lesquelles la totalité des informations requises pour l'analyse est d'accès facile. Le plus souvent il a été nécessaire d'extraire les données brutes tant pour une analyse purement descriptive que pour le calcul des indices de performances. Ces derniers, même s'ils étaient parfois fournis, ont été systématiquement (re)calculés pour notre travail.

III.2. Séries utilisées

Certaines séries ont été éliminées pour données insuffisantes (40-44), ou parce qu'il s'agissait de séries trop spécifiques essentiellement consacrées à un type histologique (45, 46),

42 séries dont la méthodologie était correcte ont été sélectionnées (1-4, 7-13, 47-77).

Cette sélection initiale a permis de dégager 2 types de séries : 1) des séries générales tous organes confondus évaluant globalement les performances de l'EE, 2) des séries spécifiques d'organe dont certaines peuvent être pour partie extraites des séries générales si elles sont bien documentées.

Ont été ensuite exclues des séries trop peu significatives du fait d'un trop petit nombre de patients ou d'un trop petit effectif de cancers (57, 66, 68, 77).

En fonction des informations recherchées et de l'organe étudié, les critères de sélection n'ont pas été les mêmes (nombre d'EE, nombre de cancers par série). La sélection finale a permis de retenir :

- 21 séries générales comportant plus de 500 EE (*tableau 2*).
- 21 séries de pathologie mammaire comportant plus de 300 EE et plus de 100 cancers (*tableau 3*), dont certaines sont extraites des séries générales.
- 20 séries de pathologie thyroïdienne comportant plus de 100 EE et plus de 10 cancers (*tableau 4*), dont certaines sont extraites des séries générales.

Parmi cette sélection, certaines séries comportaient des données incomplètes, ne permettant pas le calcul des indices de performance. Elles ont été conservées pour leur valeur informative sur la pratique de l'EE en général. Lors de l'analyse descriptive et de l'expression des performances figure « entre parenthèses », dans chaque situation, le nombre d'études ayant permis d'extraire l'information.

III.3. Méthodes adoptées pour l'analyse de la littérature

Il s'agit de considérer l'examen anatomo-pathologique extemporané comme une méthode diagnostique. En termes statistiques, l'utilisation d'un examen comme méthode diagnostique sous-entend que sa valeur diagnostique par rapport à une référence a été testée au préalable (existence d'une relation entre la présence du signe et la présence d'une maladie), ce qui n'est jamais le cas dans les séries sélectionnées pour l'analyse de la littérature. N'ont été retenues pour le calcul des indices de performances de l'EE que les études pour lesquelles nous avons pu (rétrospectivement) en vérifier la valeur diagnostique. **Le groupe de travail recommande, lors d'études ultérieures de l'EE, la vérification de la valeur diagnostique de l'EE avant toute évaluation de ses performances.**

III.3.1. Informations nécessaires au calcul des indices de performance

Une méthode diagnostique a pour but, au sein d'une population déterminée, de rechercher la présence ou

l'absence d'une maladie. Ses résultats sont comparés aux résultats obtenus par l'examen de référence (*gold standard*) appliqué à cette même population. L'examen de référence a identifié les malades et les non malades. Les résultats observés (*tableau 1*) de l'examen étudié peuvent être :

- l'examen est positif et le patient est malade : c'est un vrai positif (VP) ;
- l'examen est positif mais le patient n'est pas malade : c'est un faux positif (FP)* ;
- l'examen est négatif et le patient n'est pas malade : c'est un vrai négatif (VN) ;
- l'examen est négatif mais le patient est malade : c'est un faux négatif (FN)*.

* Le pourcentage des faux positifs et des faux négatifs est exprimé par rapport à l'effectif total. Sa valeur en est différente si ce pourcentage est rapporté à sa classe diagnostique. C'est la raison pour laquelle nous précisons le pourcentage des faux positifs au sein des lésions bénignes et des faux négatifs au sein des lésions malignes.

Tableau 1. Résultats de l'examen étudié en fonction de l'examen de référence.

Résultats de l'examen étudié	Résultats de l'examen de référence		
	Malade	Non Malade	
Positif	VP	FP	VP + FP = nombre de tests positifs
Négatif	FN	VN	VN + FN = nombre de tests négatifs
	VP + FN = Nombre de malades	FP + VN = nombre de non malades	

À partir de ces données et après avoir établi la valeur diagnostique, on peut estimer les indices usuels de l'examen considéré : sensibilité, spécificité et valeurs prédictives.

III.3.2. Indices utilisés

Sensibilité = $VP/(VP + FN)$

Elle correspond au nombre de malades dépistés par rapport au nombre total de malades. Elle rend compte de l'aptitude de la méthode à diagnostiquer la maladie, de la fréquence avec laquelle le test est positif chez les sujets malades.

Spécificité = $VN/(VN + FP)$

Elle correspond au nombre de sujets non malades dépistés par rapport au nombre total de sujets non malades. Elle apprécie l'aptitude à diagnostiquer l'absence de maladie, la fréquence avec laquelle le test est négatif chez les sujets non malades.

Valeurs prédictives

– **Valeur prédictive positive (VPP) = $VP/(VP + FP)$**

C'est la probabilité d'être malade chez les sujets dont le résultat de l'examen est positif.

– **Valeur prédictive négative (VPN) = $VN/(VN + FN)$**

C'est la probabilité d'être non malade chez les sujets dont le résultat de l'examen est négatif.

Efficacité diagnostique = $(VP + VN)/TOTAL$

Il s'agit d'un indice défini par certains cliniciens sans valeur statistique propre. Elle correspond au pourcentage de sujets bien classés par le test. Elle mesure l'aptitude de la méthode pour parvenir à un diagnostic exact, que le patient soit malade ou qu'il ne le soit pas.

III.3.3. Le groupe des réponses différées

Lorsqu'ils étaient pertinents 2 ou 4 des indices (sensibilité, spécificité, VPP, VPN) ont été utilisés. Pour les estimer, nous avons eu besoin de 5 informations : l'effectif total, les VN, les VP, les FP, les FN. La collection de ces données est souvent rendue difficile par l'existence d'un groupe de lésions de diagnostic hésitant.

tant appelé : lésions dont la réponse est différée en EE. Le volume numérique de ce groupe lésionnel peut être important et modifier les résultats des performances suivant qu'il est ou non pris en compte. Tous les auteurs ne les intègrent pas de la même façon dans les analyses.

Nous avons raisonné de la façon suivante : **la réponse**

différée implique que le diagnostic de malignité n'a pu être porté de façon formelle et que persiste un doute en faveur de la bénignité. Nous avons donc considéré une réponse différée de l'EE comme un équivalent de réponse bénigne sur le plan du geste chirurgical (figure 1).

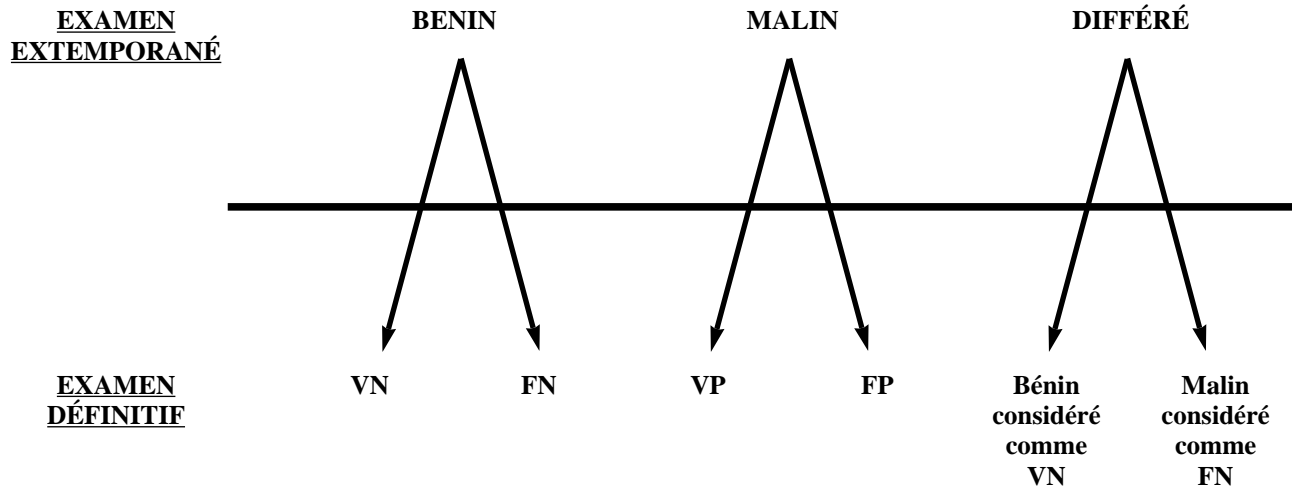


Figure 1. Résultats possibles de l'examen définitif en fonction des résultats de l'EE.

III.4. Résultats

III.4.1. Séries générales

21 séries générales comportant de 586 à 10 000 EE ont pu être analysées (*tableau 2*). Une série rapportait 10 000 EE (53), deux séries moins de 1 000 EE (9, 60). Sept d'entre elles distinguaient clairement le nombre d'EE du nombre de patients. **Aucune étude ne permettait d'estimer la sensibilité et la spécificité, par contre VPP et VPN pouvaient l'être dans 3 études.**

Le volume occupé par les diagnostics dits « discordants » était de 0,58 à 8,9 %. Seules 12 études les mentionnaient et ne précisait pas ce que sont réellement ces discordants : erreurs de type histologique

dans une même classe bénigne ou maligne, et/ou mauvais diagnostic de bénignité ou de malignité.

Les cancers représentaient 15,4 à 74 % des lésions étudiées (10 études). Le pourcentage de lésions malignes non détectées par l'EE (en dehors des réponses différées) variait entre 2,9 et 11 %. 0,2 à 1,3 % des lésions bénignes lors de l'examen définitif ont été à tort considérées comme malignes lors de l'EE. Les faux positifs représentaient 0 à 0,67 % des réponses non différées de l'EE (20 études). Les faux négatifs représentaient 0,3 à 3 % des réponses non différées de l'EE (20 études).

L'efficacité diagnostique (ED) de l'EE était de 91 à 99 % (19 études). La VPP était de 98 à 100 % et la VPN était de 89 à 97 % (3 études).

Tableau 2. Performances diagnostiques de l'examen extemporané dans les séries générales.

Auteurs	Total EE	Cancers	FP	FN	Différés	VPP (%)	VPN (%)	ED (%)
Ackerman, 1959 (47)	1 269	611	4	22				
Winship, 1959 (48)	1 810		3	18	22			98
Funkhouser, 1966 (1)	1 176		2	20	5			98
Nakazawa, 1968 (49)	2 000		4	24	30			97
Bredahl, 1970 (50)	5 129		12	17	2			99
Lerman, 1972 (51)	3 249		4	31	43			98
Saltzstein, 1973* (52)	2 665	708	4	43	46	99	97	97
Holaday, 1974 (53)	10 000		15	88	50			98
Lessells, 1976 (7)	3 556		6	22	7			99
Remsen, 1984 (2)	1 146		4	35	5			96
Dankwa, 1985* (8)	1 000	331	0	22	13	100	95	97
Kaufman, 1986 (9)	586		1	15	7			96
Hwang, 1987 (58)	4 434		24	65	34			97
Rogers, 1987 (10)	1 414		5	16	53			95
Prey, 1989 (3)	5 493		8	154	96			95
Oneson, 1989 (11)	1 000		2	23	61			91
Howanitz, 1990 (12)	1 952				77			
Torp, 1990* (60)	594	283	4	18	40	98	89	93
Arora, 1991 (4)	1 300		1	17	2			98
Gandour-Edwards, 1993 (67)	2 210		4	6	18			99
Aijaz 1993 (13)	1 031		7	11	37			95

* Pour ces études il est possible de tester la valeur diagnostique de l'EE ($P < 10^{-8}$) et d'estimer certains indices de performance : valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN).

Les cases vides correspondent à des données manquantes dans les articles.

EE = Examen extemporané

FP = Faux positif

FN = Faux négatif

ED = Efficacité diagnostique

III.4.2. Pathologie mammaire

Nous avons analysé 21 séries d'EE en pathologie mammaire (tableau 3) comportant de 307 à 2 197 EE (de 307 à 932 EE pour 15 études et de 1 004 à 2 197 EE pour 6 études). Dans 3 études seulement, figuraient de façon distincte le nombre d'EE et le nombre de patients.

Les valeurs prédictives ont pu être estimées dans 10 études, la sensibilité et la spécificité n'ont pu l'être que dans 1 étude.

Les cancers représentaient 17 à 59,9 % des lésions étudiées (16 études). Le pourcentage de lésions malignes non détectées par l'EE (hors réponses différées) variait entre 0,9 et 8 %. Zéro à 0,8 % des lésions bénignes lors de l'examen définitif étaient malignes lors de l'EE. Les faux positifs (FP) représentaient 0 à

0,6 % des réponses non différées de l'EE (21 études). Il n'y avait pas de FP dans 11 études. Les faux négatifs représentaient 0,3 à 3,5 % des réponses non différées de l'EE (20 études).

L'efficacité diagnostique de l'EE en pathologie mammaire variait entre 94 et 99 % (19 études). La sensibilité était de 94 % et la spécificité était de 100 % dans la seule étude pour laquelle ces indices étaient calculables. Dans 10 études permettant le calcul de ces indices on a observé une VPP de 99 à 100 % et une VPN de 92 à 99 %.

Situation particulière

Il n'y a pas d'attitude consensuelle définie en matière de tumeurs phyllodes, le problème le plus important pendant l'exérèse apparaît celui d'une exérèse complète avec une marge de sécurité (78).

Tableau 3. Performance diagnostique de l'examen extemporané (EE) dans la pathologie mammaire.

Auteurs	Total EE	Cancers	FP	FN	Différés	Ss (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	ED (%)
Ackerman, 1959 ^{o*} (47)	440	205	0	4	10			100	95	97
Winship, 1959 ^o (48)	1 004	229	0	8	11					98
Funkhouser, 1966 ^o (1)	757	129	0	2						
Nakazawa, 1968 ^o (49)	677	363	1	4	9					98
Lerman, 1972 ^o (51)	1 085		0	10	5					99
Saltzstein, 1973 ^{o*} (52)	441	100	1	2	13			99	97	97
Holaday, 1974 ^o (53)	1 616		1	8	6					99
Lessells, 1976 ^o (7)	2 197		1	13						
Rosen, 1978* (54)	556	164	0	8	30			100	95	97
Dankwa, 1985 ^{o*} (8)	557	245	0	11	6			100	95	97
Hwang, 1987 ^o (58)	577	148	2	4	2					99
Rogers, 1987 ^o (10)	315		0	4	9					96
Prey, 1989 ^o (3)	1 262		0	15	14					98
Eskelinen, 1989* (59)	371	150	1	4	0			99	98	99
Oneson, 1989 ^o (11)	371	115	0	4	16					95
Torp, 1990 ^{o*} (60)	307	170	1	6	16			99	92	96
De Rosa, 1993* (69)	510	267	1	9	25	94	100	100	93	96
Ferreiro, 1995 (71)	1 490	460	0	7	77					94
Bianchi, 1995* (72)	672	300	3	24	22			99	92	95
Caya, 1995* (73)	932	345	1	6	31			100	96	97
Hou, 1995* (74)	549	329	0	3	0			100	99	99

* Pour ces études il est possible de tester la valeur diagnostique de l'EE ($p < 10^{-7}$) et d'estimer certains indices de performance : sensibilité (Ss), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN).

^o Ces données spécifiques sont extraites d'études générales sur l'EE.

Les cases vides correspondent à des données manquantes dans les articles.

FP = Faux positif, FN = Faux négatif, ED = Efficacité diagnostique

III.4.3. Pathologie thyroïdienne

Nous avons analysé 19 séries de pathologie thyroïdienne (tableau 4) comportant de 100 à 2 470 EE. 8 comportaient de 100 à 200 EE, 12 comportaient plus de 200 EE (3 de 500 à 1 000 et 2 plus de 1 000). Une étude distinguait deux situations différentes dont nous avons conservé la présentation distincte : nodule isolé et goitre multinodulaire (75). Dans 12 études seulement figuraient le nombre d'EE et le nombre de patients. **Les valeurs prédictives ont pu être estimées dans 13 études, tandis que la sensibilité et la spécificité n'ont pu l'être que dans 6 études.**

Les cancers représentaient 4,5 à 49,6 % des lésions étudiées (16 études). Le pourcentage de lésions malignes non détectées par l'EE (hors réponses différées) variait entre 2,7 et 43 %. 0 à 5,5 % des lésions bénignes thyroïdiennes à l'examen définitif ont été considérées comme malignes lors de l'EE. Les faux positifs représentaient 0 à 2,8 % des réponses non différées de l'EE (20 études). Il n'y avait pas de FP dans 14 études. Les faux négatifs représentaient 0,1 à

10,3 % des réponses non différées de l'EE (20 études). L'ED de l'EE en pathologie thyroïdienne était de 77 à 99 % (19 études). La sensibilité était de 64 à 78 % et la spécificité de 99 à 100 % (6 études). La VPP et la VPN observées étaient respectivement de 87 à 100 % et de 71 à 99 % (13 études).

Situations particulières

Par consensus professionnel, les nodules thyroïdiens hyperfonctionnels (adénomes toxiques ou nodules chauds) sont habituellement exclus du champ de l'EE en raison du faible risque de cancer. Il en est de même des maladies de Basedow sauf s'il existe un nodule froid clairement identifié.

Il n'existe pas d'attitude consensuelle en matière d'EE dans le goitre nodulaire. L'avis du groupe de travail a été de se limiter aux nodules dominants et éventuellement suspects.

Il n'existe pas d'attitude consensuelle en matière de microcancer et l'avis du groupe de travail a été de ne pas effectuer d'EE sur des tumeurs de moins d'un centimètre de grand axe.

Tableau 4. Performance diagnostique de l'examen extemporané dans la pathologie thyroïdienne

Auteurs	Total EE	Cancers	FP	FN	Différés	Ss (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	ED (%)
Winship, 1959 ^{o*} (48)	231	25	0	7	1			100	96	97
Nakazawa, 1968 ^{o*} (49)	306	57	1	10	4			98	95	95
Bredahl, 1970 ^{o*} (50)	250	16	1	1	0			100	94	99
Lerman, 1972 ^o (51)	180		0	3	4					96
Saltzstein, 1973 ^{o*} (52)	115	11	0	1	3			100	99	99
Holaday, 1974 ^o (53)	782		0	5	1					99
Lessells, 1976 ^o (7)	139		0	1						
Remsen, 1984 ^o (2)	240	44	0	2	1					99
**Hamburger, 1985 [*] (55)	359	178	10	37	66			91	71	77
Bugis, 1986 [*] (56)	182	25	0	6	4	64	100	100	95	95
Hwang, 1987 ^o (58)	319	84	4	11	4					94
Prey, 1989 ^o (3)	300		0	8	7					95
Peix, 1990 [*] (61)	100	47	0	2	21	66	100	100	77	84
**Hamburger, 1990 [*] (63)	173	78	3	16	28			94	77	82
Santini, 1990 (62)	1 680	139	0	41	118					91
Rosen, 1990 [*] (64)	504	56	0	10	26			100	95	95
Layfield, 1991 [*] (65)	161	79	0	13	30	70	100	100	77	85
Rodriguez, 1994 [*] (70)	170	27	0	6	1	78	100	100	96	96
Becouarn, 1996 [*] (75)										
Goitre	826	37	2	1	24	70	100	93	99	98
Nodule isolé	409	42	4	13	20	64	99	87	96	95
Godey, 1996 [*] (76)	2 470	205	0	32	20	75	100	100	98	98

* Pour ces études il est possible de tester la valeur diagnostique de l'EE ($p < 10^{-6}$) et d'estimer certains indices de performance : sensibilité (Ss), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN).

^o ces données spécifiques sont extraites d'études générales sur l'EE.

Les cases vides correspondent à des données manquantes dans les articles.

** Ces deux séries ont été présélectionnées par la cytoponction ce qui rend l'analyse discutable.

FP = Faux positif, FN = Faux négatif, ED = Efficacité diagnostique

III.4.4. Le groupe des réponses différées

Il importe de considérer ce groupe sous plusieurs angles : son volume par rapport à celui des réponses clairement exprimées lors de l'EE, le pourcentage de

cancers figurant dans ce groupe, ce que représente ce nombre de cancers par rapport au nombre total des cancers soumis à l'EE. Ces résultats (tableau 5) ne sont pas les mêmes en fonction de la pathologie considérée.

Tableau 5. Les réponses différées de l'examen extemporané.

Les séries	% des réponses différées de l'EE	% des cancers parmi les réponses différées	% des cancers dont la réponse est différée
Séries générales	0,1-6,7 (20 études)	32-76,9 (4 études)	3-7 (3 études)
Pathologie mammaire	0-5,4 (19 études)	32-100 (10 études)	2-9 (9 études)
Pathologie thyroïdienne	0-21 (19 études)	0-100 (13 études)	0-37,5 (13 études)

— *En pathologie mammaire*

Dans 2 études il n'y a pas de réponse différée. Dans 6 études sur 10 plus de 50 % des réponses différées étaient constituées par des cancers.

Le groupe a estimé que moins d'un cancer sur 10 sera de diagnostic différé.

— *En pathologie thyroïdienne*

14 études sur 20 avaient un taux de réponses différées compris entre 0 et 5 %. Certaines séries ne comportaient pas de réponses différées, tandis que d'autres en comportaient jusqu'à 21 %, ce qui remet 1 fois sur 5 en cause la possibilité d'adapter le geste chirurgical grâce à un diagnostic immédiat.

On peut estimer que 3 cancers pour 8 seront de diagnostic différé.

IV. Commentaires des résultats

Cette analyse de la littérature a porté sur plus de 30 ans tant pour les séries générales (1959-1993) que pour la pathologie mammaire (1959-1995) ou thyroïdienne (1959-1996). Elle a permis de situer la place des pathologies mammaires (13 à 64 %), (calculé à partir des tableaux 2 et 3) et thyroïdiennes (2,9 à 20,9 %), (calculé à partir des tableaux 2 et 4) au sein de l'ensemble des examens extemporanés. Il y avait de 2 à 49 fois plus de cancers du sein que de la thyroïde (*tableau 6*).

Tableau 6. Cancers mammaires et thyroïdiens lors de l'examen extemporané.

Études	Nombre total d'EE	Nombre de cancers mammaires	Nombre de cancers thyroïdiens
Ackerman, 1959 (47)	1 269	205	12
Winship, 1959 (48)	1 810	229	25
Funkhouser, 1966 (1)	1 176	129	6
Nakazawa, 1968 (49)	2 000	363	57
Bredahl, 1970 (50)	1 964	106	16
Saltzstein, 1973 (52)	2 665	100	11
Dankwa, 1985 (8)	1 000	245	5
Hwang, 1987 (58)	4 434	148	84
Oneson, 1989 (11)	1 000	115	7
Arora, 1991 (4)	1 300	75	2

Le nombre de cancers en terme d'EE par rapport au nombre total d'EE était très variable (16,1 à 59,9 % en pathologie mammaire ; 4,5 à 49,6 % en pathologie thyroïdienne). Nous avons estimé qu'en pathologie mammaire une lésion sur 2 à 5 correspondrait à un cancer tandis qu'en pathologie thyroïdienne ce serait une lésion sur 3 à 20. Les séries de la littérature que nous avons analysées comportaient un nombre de patients très variable, globalement plus élevé en pathologie mammaire que thyroïdienne. D'après l'observation de ces résultats, l'expérience d'un anatomo-cyto-pathologiste risque d'être meilleure en matière de cancer du sein qu'en matière de cancer de la thyroïde puisque l'occasion d'être confronté au diagnostic de malignité sera plus fréquent dans un cas que dans l'autre (79).

Ces différences sont à l'image de l'épidémiologie des cancers du sein et de la thyroïde. Aux États-Unis, le nombre de nouveaux cas de cancers du sein par an est estimé à 181 600 pour 12 fois moins de cancers de la thyroïde soit 16 100 nouveaux cas par an (80). En France, 20 000 nouveaux cas de cancers du sein ont été observés par an avec une mortalité de 10 000 soit 35/100 000 (81). Le cancer du sein est traité comme un problème de santé publique, son incidence annuelle

brute est estimée à 77,4 pour 100 000 femmes et 0,62 pour 100 000 hommes. Il n'en est pas de même pour la thyroïde avec 0,4 à 9,6 nouveaux cas de cancer thyroïdien pour 100 000 chez la femme et de 0,1 à 3,7 pour 100 000 chez l'homme (19, 81).

IV.1. Résultats et limites de l'examen extemporané**IV.1.1. Séries générales**

L'analyse des performances de l'examen extemporané dans les séries générales a montré sa bonne fiabilité globale avec une efficacité diagnostique de 91 à 99 %. Certaines réserves subsistent : même si les faux positifs représentent moins de 1 % des résultats, il persiste des lésions malignes non détectées dans 0,6 à 11 % des cas.

IV.1.2. Pathologie mammaire

L'ED était entre 94 et 99 %, la sensibilité était de 94 %, la spécificité de 100 %, la VPP entre 99 et 100 % et la VPN entre 92 et 99 % (*tableau 3*). Est-ce que l'examen extemporané répond à sa fonction :

empêcher les gestes chirurgicaux abusifs (car non adaptés à la pathologie), réduire d'un temps le geste chirurgical avec un maximum d'efficacité.

L'EE est très sensible en pathologie mammaire. L'EE répond aux questions : assurer le diagnostic de malignité dans le sein sans faux positifs abusifs (aucun dans plus d'une étude sur 2, moins de 0,6 % dans les autres études).

Les faux positifs sont représentés par :

- Les cicatrices radiaires qui restent le problème dominant, viennent ensuite l'adénose sclérosante, l'adénomatoïse érosive du mamelon, les mastopathies proliférantes, les mastites granulomateuses et à plasmocytes, la liponécrose, et l'hyperplasie pseudoangiomateuse, et plus rarement les tumeurs myoépithéliales et pour les pathologistes moins entraînés les adénomes tubuleux de la femme jeune (en particulier au cours de la grossesse) (29).

- Il ne faut pas oublier les erreurs d'interprétation dans les pathologies induites : fausses images d'invasion vasculaire après biopsies mammaires à visée diagnostique (82, 83) qui nécessitent de renoncer à l'EE, images inflammatoires trompeuses dans les réexcisions de lit tumoral, ou anomalies tissulaires de diagnostic périlleux après traitement par radiothérapie ou chimiothérapie (5).

- Une situation particulière et exceptionnelle est représentée par les tumeurs à cellules granuleuses qui peuvent à tort être prises pour des carcinomes, dont la fréquence serait de 1 pour 570 à 1 000 adénocarcinomes mammaires, soit 0,08 % des résections mammaires (84).

Reste le problème des faux négatifs. Si on les rapporte aux taux de cancers, moins de 8 % des lésions malignes ne sont pas détectées dans le sein.

Très performant en pathologie mammaire, l'EE n'y permet cependant pas tous les diagnostics.

Les diagnostics exclus du champ de l'EE : il semble exister un consensus pour ne pas examiner en EE les lésions papillaires intragalactophoriques ou intrakystiques (ou pour ne pas donner de réponse formelle lors de l'EE) (29). En tout état de cause cette lésion est rare, de 3 à 7 % selon les études (85, 86).

Sont exclues du champ de l'EE les petites lésions de moins d'un centimètre de diamètre, les lésions de dépistage infracliniques à type de microcalcifications isolées, sans nodule tumoral associé. Elles sont pour beaucoup représentées par les proliférations intracanalaires, quelle qu'en soit leur nature.

Ce problème des lésions hyperplasiques et des carcinomes *in situ* (le plus souvent lésions infracliniques issues du dépistage) a été réglé par des attitudes de consensus tant nord-américaines qu'européennes (81, 87-89).

Cependant, l'équipe très entraînée de la Mayo Clinic (71) semble aller à l'encontre de ces recommandations. Elle enregistre de bonnes performances sur des lésions de moins d'un centimètre de grand axe, voire sur des lésions non palpables issues du repérage mammographique. Si cette équipe avait appliqué les strictes recommandations de l'ADASP (90) et les recommandations européennes (81) elle aurait dû renoncer à effectuer un EE ou à répondre en EE dans 21,8 % des 1 490 biopsies mammaires issues du repérage. Sur les 460 cancers détectés, 70 % auraient dû être exclus du champ de l'EE (dans 30 % des cas il s'agissait de cancers *in situ*, les cas restants étant représentés par des carcinomes invasifs de moins d'un centimètre de plus grand axe). Nombre de publications d'autres équipes n'ont pas fait ou ne font pas état des mêmes résultats (72, 86, 91, 92). L'analyse de la littérature (tableau 7) en matière de carcinome mammaire non invasif (peu de séries disponibles) permet cependant, quelle que soit la taille de l'effectif étudié de constater qu'un diagnostic correct de carcinome intracanaire même dans la série très récente de Cheng (93) n'est fait lors de l'EE que dans 65 % des cas. Ces résultats justifient les attitudes consensuelles tant nord-américaines qu'européennes en matière de carcinome *in situ* le plus souvent représenté par des lésions infracliniques issues du dépistage (81, 87-89).

Ces limites imposées à l'utilisation de l'EE permettent de protéger les patientes d'une chirurgie mutilante inutile mais confèrent au premier temps chirurgical une fonction plus diagnostique que thérapeutique. Le volume d'examen que représentent ces limites n'est pas toujours explicité.

Tableau 7. Carcinomes mammaires non invasifs (*in situ*) (CIS) et performance de l'EE dans les CIS.

Auteurs	Nombre d'EE	CIS n	Bons diagnostics EE (%)	Différés n	CIS différés %
Contesso, 1982 (86)	1 136	53	53	13	25
Tinnemans, 1987 (57)	297	23	52	7	30
Cheng*, 1997 (93)	153	153	55	13	8
Bianchi, 1995 (72)	672	71	65	7	10

* Cette étude est essentiellement consacrée aux performances de l'examen extemporané dans les carcinomes intracanalaires.

IV.1.3. Pathologie thyroïdienne

L'efficacité diagnostique était entre 77 et 99 %, la sensibilité entre 64 et 78 %, la spécificité entre 99 et 100 %. Les VPP et VPN observées étaient respectivement de 87 à 100 % et de 71 à 99 % (tableau 4). Il s'agit donc en pathologie thyroïdienne, dominée par les tumeurs bénignes, d'un examen spécifique mais peu sensible. Les cancers de la thyroïde sont rares et de mortalité faible. Les faux positifs dans la thyroïde (2,8 %) sont moins préoccupants que dans le sein puisque les thyroïdectomies totales sont parfois effectuées dans le traitement de pathologies bénignes (goître multinodulaire).

Reste le problème des faux négatifs. Si on les rapporte aux taux de cancers, ils varient entre 2,7 et 43 %. En moyenne on peut estimer que 15 à 25 % du total des cancers ne sont pas détectés par l'EE. Ce chiffre est préoccupant. Il doit être pondéré par les arguments suivants :

- Des gestes chirurgicaux limités sont encore admis dans des pathologies malignes thyroïdiennes. Une réponse définitive maligne n'entraîne pas de réintervention pour certaines équipes, surtout si une lobectomie a été effectuée de première intention ;
- La réintervention sur loge intacte semble peu modifier la morbidité et la mortalité en pathologie thyroïdienne (annexe 1).

On pourrait croire à l'amélioration des performances avec l'expérience mais le taux de faux négatifs en pathologie thyroïdienne par rapport au nombre total de cancers reste élevé (13,6 à 15 % dans les séries de plus de 50 cancers (58,76).

— *Les difficultés diagnostiques inhérentes à la pathologie thyroïdienne.*

À l'inverse de la pathologie mammaire le champ de l'EE en pathologie thyroïdienne est peu restrictif. Ses causes d'erreur se situent préférentiellement dans le groupe des tumeurs encapsulées d'architecture vésiculaire (folliculaire) qui correspondent à l'examen définitif soit à des lésions bénignes, soit à des carcinomes papillaires encapsulés à forme vésiculaire, soit à d'authentiques formes encapsulées à invasion minime de carcinome vésiculaire (folliculaire) (32).

C'est dans ce même groupe que se trouvent les tumeurs oncocytaires encapsulées bénignes ou malignes. L'analyse de la littérature ne permet pas d'estimer précisément les performances de l'EE dans le groupe de l'ensemble de ces tumeurs « dites d'architecture vésiculaire » (folliculaire) (94, 95, 46, 96, 97). Certains auteurs ont contourné les difficultés diagnostiques de ces lésions « d'architecture vésiculaire (folliculaire) » encapsulées en ayant le plus souvent recours à une réponse différée (30, 32).

Si l'on s'intéresse plus précisément aux différents sous-groupes lésionnels que recouvre le terme de tumeur « d'architecture vésiculaire » encapsulée le problème de la réponse différée est dominé par le non diagnostic de carcinome de première intention, qu'il s'agisse de carcinomes papillaires à forme vésiculaire

(folliculaire) sensibilité de l'EE 27 % pour Tielens (96) ou des formes encapsulées à invasion minime des carcinomes vésiculaires (folliculaires).

Le carcinome vésiculaire proprement dit (folliculaire) est rare. Il représente 8 à 21 % des cancers, toutes formes confondues (invasion minime et invasive), dans les séries étudiées où l'information est disponible (annexe 2). Son diagnostic en EE est difficile sauf s'il est invasif (98, 32). Il n'a été fait que dans moins de la moitié des cas sans que l'on connaisse la proportion de diagnostics exacts lorsqu'il est encapsulé. Son diagnostic a été différé dans 8 à 55 % des cas (annexe 2). Il n'existe pas d'attitude consensuelle concernant le nombre de prélèvements à examiner en EE pour identifier les invasions vasculaires ou capsulaires nécessaires au diagnostic de malignité. On aurait tendance à ne pas dépasser le chiffre de 3 prélèvements distincts étudiant la capsule de la lésion, perpendiculaires à l'interface tumeur-tissu sain quelle que soit la taille de la tumeur (99, 32) ou sur les tumeurs de plus de 1,5 centimètre de diamètre (40).

— *Faut-il remettre en cause l'EE en pathologie thyroïdienne ?*

Le développement des techniques de cytoponction préopératoire à visée diagnostique et les bonnes performances de cette technique ont conduit certains auteurs nord-américains à remettre en cause l'examen extemporané (63,77). Les performances de l'EE dans leurs séries sont moins bonnes que dans d'autres. Leur équipe d'anatomo-pathologistes est-elle moins performante que leur équipe de cytologistes ou bien la cytoponction a-t-elle sélectionné des lésions plus difficiles et majoré les impossibilités de l'EE ? Quoi qu'il en soit, leurs résultats sont discutables car il s'agit de séries biaisées : sélection par le résultat de la cytoponction préopératoire des patients inclus dans l'étude de l'EE. Ces auteurs (63) ont considéré que l'EE n'était utile que dans un très faible nombre de cas (3 cas pour l'ensemble de leur série).

— *En règle générale, les limites de l'EE en pathologie thyroïdienne sont représentées par :*

- Les lésions calcifiées ou totalement nécrotiques qui ne permettent aucune interprétation pendant l'EE, (62, 64, 76) ;
- Les microcancers (62, 64, 76) pour lesquels il n'existe pas d'attitude consensuelle quand à l'EE systématique si le microcancer n'est pas l'objet du geste chirurgical ayant permis sa découverte. L'avis du groupe est de ne pas « être à l'affût » de microlésions de quelques millimètres de diamètre ;
- Les cancers encapsulés de morphologie folliculaire (vésiculaire) (61, 62, 64) pour lesquels les difficultés diagnostiques sont intrinsèques. La multiplication des prélèvements à la recherche d'une invasion n'est pas souhaitable en EE.

Si l'on considère que l'EE en pathologie thyroïdienne a peu d'avantages, il faut se poser une question : **que se passerait-il s'il était supprimé ?**

Tableau 8. Diagnostic de cancer d'emblée à l'examen extemporané en pathologie thyroïdienne.

Études	Nombre de cancers	VP	Bons diagnostics d'emblée (%)
Winship, 1959 (48)	25	17	68
Nakazawa, 1968 (49)	57	43	75
Bredahl, 1970 (50)	16	15	94
Saltzstein, 1973 (52)	11	10	91
Hamburger, 1985 (55)	178	107	60
Bugis 1986 (56)	25	16	64
Hwang, 1987 (58)	84	73	87
Peix, 1990 (61)	47	31	66
Hamburger, 1990 (63)	78	50	64
Rosen, 1990 (64)	56	30	54
Layfield, 1991 (65)	79	55	70
Rodriguez, 1994 (70)	27	21	78
Becouarn, 1996 (75)	37*	26	70
	42**	27	64
Godey, 1996 (76)	205	153	75

* = goitre ; ** = nodule isolé

VP = Vrai positif

En éliminant l'EE pour toute lésion thyroïdienne, on élimine la possibilité d'un diagnostic de cancer d'emblée pour 54 à 94 % des cancers (14 études utilisables), pour plus de 60 % en excluant 1 étude) (tableau 8). Il est souhaitable dans certains diagnostics rares comme le cancer médullaire que le geste initial soit d'emblée adapté (curage ganglionnaire nécessaire).

Si le diagnostic de malignité n'est pas fait d'emblée, se pose alors le problème de la réintervention et de ses risques : anesthésique, récurrentiel, parathyroïdien (annexe 1). Ils semblent plus importants si la loge thyroïdienne a déjà été abordée.

IV.1.4. Les réponses différées

Le volume des réponses différées lorsqu'il est faible influe peu sur les performances de l'EE. Il n'en est pas de même lorsqu'il augmente.

— En pathologie mammaire

Le volume des réponses différées est resté stable : entre 1959 et 1985, 0,4 à 5,4 % des réponses sont différées, pour 0 à 5, 2 % entre 1987 et 1995.

Les attitudes consensuelles nord-américaines et européennes ayant en outre limité le champ de l'EE, les occasions d'utiliser le groupe des différés pour pallier les hésitations diagnostiques au cours de l'EE n'ont pas été nécessaires.

— En pathologie thyroïdienne

Le taux des réponses différées en pathologie thyroïdienne semble avec le temps évoluer dans le sens d'une augmentation. Les différences observées peu-

vent avoir plusieurs origines : l'expérience de l'anatomo-cyto-pathologiste, la sélection des lésions à étudier en EE, les différences d'attitude chirurgicale devant une réponse maligne de l'EE, le contexte de la lésion à examiner en EE. Pour une même équipe, les performances de l'EE ont été influencées par le contexte du nodule (nodule isolé *versus* goitre multinodulaire) (75).

Il faut également invoquer les exigences thérapeutiques de diagnostic histologique plus précis, l'évolution de la « mentalité » des équipes médicales qui ne redoutent plus les interventions en deux temps, si cela n'influe que peu ou pas sur la morbidité et la mortalité.

Une sélection de plus en plus précise des lésions à opérer, sans restriction des indications de l'EE, semble avoir entraîné une augmentation du volume des réponses différées mais, dans le même temps, l'expérience des équipes entraînées tempère les comportements diagnostiques hésitants et récuse les demandes d'EE injustifiées avec un volume de réponses différées moins important.

IV.2. Conclusion

Traiter de façon conjointe de l'EE en pathologies mammaire et thyroïdienne peut paraître paradoxal. Les impératifs techniques de l'examen y sont les mêmes. Les performances en sont différentes. En pathologie mammaire les indications de l'EE ont été progressivement restreintes au diagnostic de réelle faisabilité ; en pathologie thyroïdienne les indications sont toujours très larges alors que les lésions d'archi-

texture folliculaire encapsulée sont à bien des égards « le pendant » des lésions mammaires écartées du champ de l'EE. Il conviendrait donc que des réflexions consensuelles analogues à celles qui existent en pathologie mammaire se développent et permettent de mieux délimiter les strictes indications de l'EE en pathologie thyroïdienne. Il devient en effet nécessaire d'en évaluer les performances avant que l'habitude trop systématique de la réponse différée ne lui enlève tout son intérêt. Il est souhaitable de déterminer des valeurs repères régissant un taux de réponses différées et de faux négatifs « acceptables ». Il ne faudrait pas oublier, sous prétexte de prudence, un patient anxieux pour lequel la réintervention reste un risque. Des études prospectives et des travaux collaboratifs à la recherche de critères de meilleure reproductibilité diagnostique sont nécessaires.

V. Stratégie de l'examen anatomo-pathologique en pathologie mammaire (Figure 2)

V.1. Généralités

V.1.1. Architecture de la glande mammaire (100)

La glande mammaire ressemble à un bouquet de 9 ou 10 arbres dont les troncs s'abouchent de façon distincte au niveau du mamelon, équivalents des galactophores principaux ou proximaux de la région sous-aréolaire. Ces troncs sont ensuite pourvus d'un réseau de branches ramifiées (de moyen puis de petit calibre) équivalent de la segmentation galactophorique. Ces branches se terminent par des bouquets de feuilles équivalents d'unités terminales ducto-lobulaires.

V.1.2. Particularités du cancer du sein (81)

On distingue schématiquement dans le sein deux grands types de carcinomes : les carcinomes canaux et les carcinomes lobulaires. Ces appellations ne préjugent pas de la topographie de ces carcinomes mais correspondent à des morphologies cellulaires.

Si ces carcinomes restent « dans les limites de l'arbre et de ses feuilles » ils sont dits carcinomes *in situ*. S'ils dépassent ces limites, ils sont dits invasifs. Entre le diagnostic de carcinome *in situ* et de carcinome manifestement invasif, il existe un diagnostic d'invasion débutante parfois limité à quelques plans de coupe : le carcinome micro-invasif.

Ces différents aspects : carcinome lobulaire *in situ*, carcinome intracanaux, carcinome infiltrant lobulaire ou canalaire, peuvent être associés.

Les carcinomes mammaires sont fréquemment multifocaux, distribués en multiples foyers dans un segment (101), ou multicentriques situés dans plusieurs segments dans 10 % à 60 % des cas (102, 103). Ils peuvent être bilatéraux. Dans leurs différentes localisations, ils peuvent être d'aspect et de niveau d'infiltration différents.

Un certain nombre de proliférations cellulaires ou de lésions inflammatoires bénignes peuvent ressembler à ces cancers. Il s'agit essentiellement des cicatrices radiaires ou centres prolifératifs d'Aschoff, des adénoses sclérosantes et des hyperplasies épithéliales ou épithélioses. Moins fréquentes, mais constituant autant de pièges diagnostiques en EE, doivent être mentionnés : les adénomatoses érosives du mamelon, les tumeurs à cellules granuleuses, les tumeurs papillaires bénignes, les mastopathies proliférantes, les mastites à plasmocytes, les foyers de cytotéatone-crose, les mastites granulomateuses, les hyperplasies pseudoangiomateuses (29, 31).

V.1.3. Évolution thérapeutique dans le cancer du sein et évolution des comportements diagnostiques

Contrairement aux pratiques antérieures aux années 80, la chirurgie du cancer du sein est actuellement conservatrice. Il existe donc des impératifs différents pour l'anatomo-cyto-pathologiste qui ne doit pas se contenter de faire un diagnostic de bénignité ou de malignité. Pour adapter les meilleures thérapeutiques à des patientes par ailleurs averties des risques inhérents à leur pathologie, il est important que chirurgien, radiologue et anatomo-cyto-pathologiste travaillent en bonne intelligence avec des stratégies bien définies. L'anatomo-cyto-pathologiste doit **assurer le diagnostic histologique de la lésion, établir un grade histopronostique, préciser la distribution topographique de la ou des lésions, en déterminer une mesure la plus exacte possible, consigner l'état des marges** (81, 88-90, 104-106).

V.1.4. Notion de lésions infracliniques

Ce sont des lésions issues du dépistage sans tumeur cliniquement palpable. Elles correspondent en général à des anomalies mammographiques ou échographiques (91, 107), plus ou moins étendues, infracentimétriques ou plus volumineuses, à type de microcalcifications, anomalies de structure, opacités etc.. On distingue dans ce groupe des lésions qui restent impalpables lors de l'intervention chirurgicale (à « sein ouvert ») de celles qui deviennent palpables à l'intervention (« seins volumineux »). À partir du moment où ces lésions deviennent palpables « à sein ouvert », on les considère comme des lésions cliniquement palpables.

V.1.5. Différence entre une masse et une tumeur

Qui dit masse palpable ne dit pas tumeur. Tant que la masse palpée n'est pas fendue selon son grand axe, il est impossible de savoir s'il existe ou non une tumeur macroscopique. Lorsque celle-ci est évidente, on ne la traite pas de la même façon suivant qu'elle mesure moins (examen extemporané déconseillé) ou plus d'un centimètre de grand axe.

V.2. Examen anatomo-pathologique en pathologie mammaire dans le cadre de l'examen extemporané

V.2.1. Diagnostic lésionnel

— *L'examen extemporané est possible*

Par accord professionnel, ne peut être examinée extemporanément qu'une lésion identifiable macroscopiquement :

- dont la section fait apparaître deux tranches identiques ;
- dont l'une peut être réservée à l'histologie usuelle et l'autre à l'examen extemporané.

Suivant que la lésion, palpable cliniquement ou à « sein ouvert », mesure plus ou moins d'un centimètre de grand axe, elle est ou non candidate à un diagnostic peropératoire immédiat par examen extemporané. L'EE est effectué à la jonction tumeur-tissu sain.

Cette limite de taille d'un centimètre a été adoptée tant en Europe que dans les pays nord-américains pour minorer les causes d'erreur conduisant à des gestes chirurgicaux abusivement extensifs (81, 88-90).

— *L'examen extemporané est interrompu et aboutit à une réponse différée*

Par accord professionnel, lorsque la lésion s'avère être en EE une tumeur papillaire (papillome, tumeur intrakystique, autre tumeur d'architecture papillaire), ou une lésion canalaire ou lobulaire susceptible de correspondre à un carcinome *in situ*, l'EE doit être interrompu pour ne pas :

- altérer les conditions du diagnostic définitif ;
- empêcher de détecter un foyer invasif ;
- porter à tort un diagnostic de malignité.

Ces différents diagnostics ne peuvent se faire correctement que dans de bonnes conditions techniques, sur coupes en paraffine (29, 86, 88, 89).

V.2.2. Problème de l'échantillonnage des lésions

Pour des conditions optimales d'examen trois impératifs sont à respecter :

- une demande d'examen suffisamment informative ;
- une pièce opératoire correctement repérée, anatomiquement respectée, fixée dans de bonnes conditions ;
- une analyse microscopique répondant à plusieurs questions : la nature de la tumeur, l'aspect de la glande mammaire en dehors de la tumeur, les limites de recoupes.

Le groupe de travail a analysé 6 articles sur ce sujet (81, 89, 90, 104, 105, 106).

La demande d'examen comporte :

- des renseignements cliniques : nom, âge, sexe, grossesse éventuelle, antécédents (en particulier mammaires), côté, siège de la tumeur dans le sein ;
- des informations sur le type de prélèvement : biopsie exérèse, réexcision, quadrantectomie, etc ;
- le résultat de la mammographie.

La pièce opératoire

Elle doit, dans la mesure du possible, être envoyée au laboratoire d'anatomie pathologique : **entière, intacte**, (afin de ne pas perdre l'information concernant les limites d'exérèse et de ne pas modifier l'architecture). L'idéal est une pièce non fixée, avec deux fils repères situés de façon orthogonale (supérieur et interne, ou inférieur et externe, etc.). Il paraît utile aussi de repérer la portion de glande située le plus près de l'axe du mamelon. Si la pièce parvient au laboratoire fragmentée, non repérée ou déjà fixée voire encrée, il est souhaitable de le noter. La pièce est mesurée dans ses trois dimensions. Sa surface est séchée puis colorée soit à l'encre de Chine, soit à la pâte à tatouer. Ces repères identifient les limites d'exérèse lorsque la pièce est intacte.

Où prélever ?

La stratégie d'examen microscopique est régie par des principes communs : **informer sur la tumeur et informer sur le tissu mammaire en dehors de la tumeur macroscopiquement identifiée.**

Lorsqu'aucun foyer macroscopique n'est identifié dans la masse palpable, combien de prélèvements faut-il effectuer pour être suffisamment informatif et où ? Les Recommandations européennes (81), celles du Royal College of Pathologists Working Group (106) et celles de l'ADASP (89, 90) ne le précisent pas. Schnitt (108), dans une étude rétrospective de 384 **lésions palpables sans tumeur macroscopique évidente**, conseille de commencer par effectuer dix prélèvements repérés dans les **secteurs fibreux** et de ne les compléter par des prélèvements supplémentaires **que s'il existe des lésions de carcinome ou d'hyperplasie atypique**. Il a suggéré de faire de même au niveau du tissu fibro-adipeux si celui-ci est le seul constituant du prélèvement.

V.2.3. Les masses contenant une tumeur macroscopiquement évidente

Quelle que soit la taille du prélèvement, les principes sont les mêmes. On ne peut espérer une étude aussi exhaustive sur une pièce de plus de 3 cm de diamètre et sur une pièce de moins de 3 cm de diamètre (104, 105). La zone tumorale est repérée par la palpation. Une section centrale franche (104, 105, 109) perpendiculaire à l'axe de la tumeur permet de la visualiser, d'en apprécier les caractères macroscopiques, de la mesurer et d'identifier sa position par rapport aux limites d'exérèse. **Le prélèvement pour l'examen extemporané se fait à la jonction tumeur-tissu sain si la taille de la tumeur est suffisante (>1 cm).**

Si la pièce de tumorectomie mesure moins de 3 cm de grand diamètre, elle est coupée selon des sections perpendiculaires au côté le plus proche de la tumeur. Ces sections parallèles entre elles sont successivement numérotées et effectuées tous les 3 à 4 mm.

Tous les prélèvements peuvent être inclus. Si la pièce de tumorectomie est de plus de 3 cm de grand diamètre, on procède de la même façon en n'incluant pas tous les prélèvements. Les prélèvements laissés en réserve et préalablement numérotés seront inclus à la demande (104, 105, 109).

Les masses < 1 cm de plus grand axe

Le rapport des anatomo-pathologistes du groupe de travail « dépistage du cancer du sein de l'Union européenne » (81), Zafrani (87), l'ADASP (90) et le Rapport au Haut Comité de Santé Publique (110) préconisent **l'absence d'examen extemporané sur des lésions dont le plus grand diamètre est inférieur à 1 cm**. Il faut cependant admettre que des équipes entraînées (71) conscientes de la responsabilité qu'elles prennent et de la nécessité d'avoir un document définitif interprétable, peuvent être performantes pour des diamètres inférieurs. **La priorité reste de rendre un diagnostic histologique définitif sans prendre le risque (par la dissection du tissu et la perte de matériel lors de l'examen extemporané) de ne jamais plus pouvoir parvenir à un diagnostic formel. Il n'est pas non plus recommandé d'effectuer des prélèvements pour l'étude des récepteurs** (celle-ci, si elle est nécessaire, pourra toujours se faire par immunohistochimie sur coupes après fixation) ou **pour d'autres études** (flux, biologie moléculaire etc.). Ces prélèvements peuvent empêcher de distinguer cicatrices radiaires et adénose sclérosante d'un cancer invasif qu'elles peuvent simuler macroscopiquement et radiologiquement.

V.2.4. Les lésions non palpables de découverte mammographique

Dans le cas des lésions de découverte mammographique non identifiables macroscopiquement, l'anatomo-cyto-pathologiste a plusieurs responsabilités :

- **identifier ce qui correspond à la zone mammographiquement pathologique,**
- **ne pas compromettre le diagnostic définitif par des prélèvements intempestifs** (EE, prélèvement pour étude des récepteurs hormonaux) (87, 89, 110).

Avant son envoi frais au laboratoire, la pièce opératoire intacte est radiographiée afin de vérifier si elle contient bien les anomalies détectées à la mammographie, sinon un nouveau prélèvement est effectué par le chirurgien et contrôlé radiologiquement. La pièce est orientée, et munie de repères radio-opaques (permettant de localiser les secteurs pathologiques à l'aide de la radiographie). Un repérage des lésions peut également être obtenu à l'aide d'un dispositif de type « grille » sur lequel le prélèvement est maintenu (87). Les prélèvements sont effectués après fixation. Certaines recommandations déconseillent les fixations acides (liquide de Bouin), car elles pourraient dissoudre les microcalcifications (110). On distingue les pièces de résection qui mesurent moins de 3 centimètres (la pièce est incluse en totalité) et les pièces de plus de 3 centimètres.

- Si la pièce mesure moins de 3 centimètres : des tranches perpendiculaires au grand axe de la pièce sont effectuées tous les 3 ou 4 mm (89, 105). Ces prélèvements sont identifiés en ordre consécutif et inclus en totalité.

- Si la pièce mesure plus de 3 centimètres :

elle est traitée selon le même principe mais tous les prélèvements ne sont pas inclus dans un premier temps. L'ensemble des prélèvements est numéroté en ordre successif. Sont inclus d'emblée la ou les tranches correspondant aux lésions mammographiques, ainsi que le tissu adjacent et toute autre zone suspecte repérée macroscopiquement. Si les aspects sont bénins, l'analyse s'arrête. Si par contre les premiers prélèvements révèlent des lésions malignes ou des lésions frontières, la totalité des prélèvements est incluse.

Il faut préciser dans le compte rendu final à quoi correspondent les anomalies mammographiques détectées. Il faut également préciser si les microcalcifications ont été retrouvées ou non.

Owings (111) précise que si les prélèvements intéressent les secteurs de microcalcifications et les secteurs fibreux, tous les cancers et 89 % des hyperplasies atypiques sont identifiés (étude prospective de 157 prélèvements mammaires). De Mascarel (112) estime que pour parvenir à une identification de 100 % des lésions, tout le matériel devrait être inclus (étude portant sur 2 859 prélèvements mammaires).

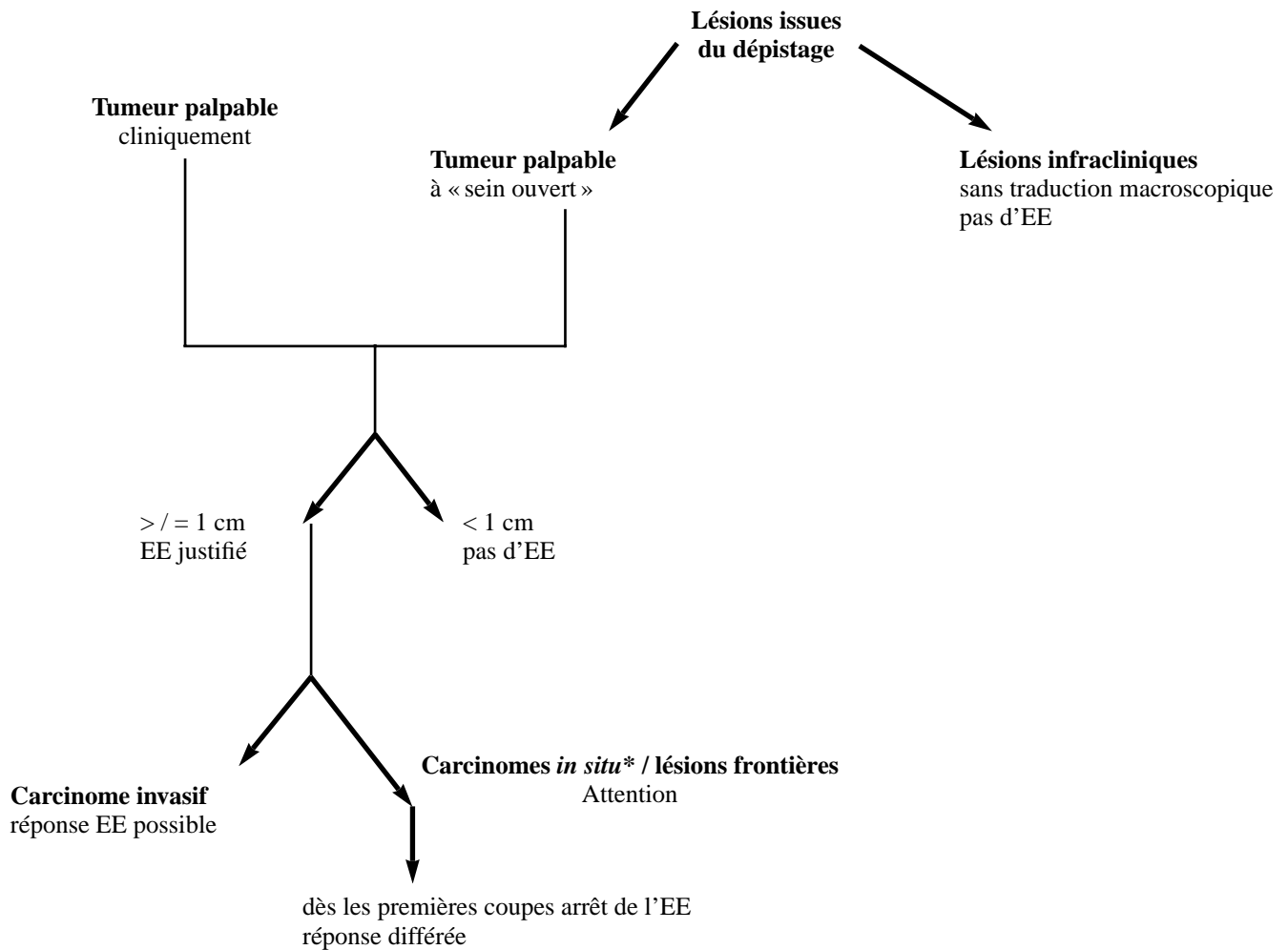
V.2.5. Étude des limites d'exérèse

Ce problème reste très controversé. Une analyse complète du lit tumoral en EE est illusoire, d'autant qu'il s'agit d'un tissu grasseux peu apte aux coupes en congélation. L'étude des limites d'exérèse en EE est un geste efficace essentiellement « au coup par coup » lorsque la tumeur affleure un des bords ou lorsque la limite d'exérèse paraît douteuse au chirurgien (104, 109). La fréquence des foyers carcinomateux multiples ne permet pas, même si les marges étudiées sont apparemment négatives, d'affirmer l'intégrité de la glande mammaire résiduelle. Il est recommandé de noter la plus courte distance (exprimée en millimètres) entre le bord du foyer invasif ou in situ et les limites de résection (encrées) chirurgicales sur coupes histologiques (81).

Les tumeurs phyllodes posent un problème particulier : leur exérèse incomplète et/ou une marge de sécurité insuffisante sont facteurs de récurrence (78). Il est donc recommandé pour les tumeurs phyllodes de s'assurer en EE de la présence d'une marge de sécurité suffisante au pourtour de ces tumeurs.

V.2.6. Tumeurs déjà traitées

Qu'il s'agisse de tumeurs traitées par radiothérapie ou chimiothérapie, ou d'une récurrence dans le lit tumoral, l'EE peut être difficile en raison des modifications induites par ces traitements (5). La réponse est différée en cas d'incertitude diagnostique.



* le diagnostic de comédo-carcinome intragalactophorique est possible en EE recherche d'invasion → différée

Figure 2. L'examen extemporané EE. Stratégie d'examen anatomo-pathologique d'une tumeur du sein.

ANNEXE 1 : MORBIDITÉ DES RÉINTERVENTIONS THYROÏDIENNES

Pour évaluer la morbidité des réinterventions thyroïdiennes, en termes de paralysie récurrentielle et d'hypoparathyroïdie, nous avons d'abord évalué celle des thyroïdectomies de première intention

I. MORBIDITÉ DES THYROÏDECTOMIES

Nous avons retenu 15 études (tableau 9). Les séries étaient disparates, en nombre de patients (de 64 à 1 300), en pourcentage de cancers (0 à 100 %) et en type d'intervention (bilatérale dans 42 à 100 %, unilatérale dans 0 à 58 %). Certaines séries comportaient des réinterventions (113-115). Dans l'expression de la morbidité, on ne sait pas toujours si l'étude a tenu compte des « sacrifices » de nerfs récurrents par nécessité carcinologique. Il est souvent difficile de comparer les gestes effectués et de savoir exactement quelle quantité de glande thyroïdienne a été laissée en place dans les thyroïdectomies dites « subtotaux ».

La mortalité, lorsqu'elle était précisée, était inférieure à 0,2 %.

Une paralysie récurrentielle tardive, à distance de l'intervention, a été observée chez 0 à 5,8 % des patients. Une hypoparathyroïdie définitive a été observée chez 0 à 4,3 % des patients.

Ces résultats amènent les commentaires suivants : les taux de paralysie récurrentielle sont globalement inférieurs lorsqu'il s'agit d'équipes entraînées (116). Le taux de paralysie récurrentielle définitive peut être dépendant de la lésion opérée (117) ou du type d'intervention (118). Pour Peix et Reeve (114, 119), cette complication est indépendante du type d'intervention et du type histologique du cancer. Le taux d'hypoparathyroïdie définitive est plus élevé pour les interventions étendues (geste bilatéral +/- curage) et pour certaines lésions (cancers, maladie de Basedow). Tous les auteurs insistent sur la diminution du taux de complications avec l'expérience de l'opérateur, sur la nécessité d'une extrême rigueur technique (ligatures électives des pédicules au plus proche de la glande, dissection « intracapsulaire »). Certains soulignent

l'intérêt éventuel d'une réimplantation parathyroïdienne lorsqu'elle est possible.

II. MORBIDITÉ DES RÉINTERVENTIONS THYROÏDIENNES

Nous avons retenu 6 études (tableau 10). La réintervention en pathologie thyroïdienne n'est pas fréquente : 5 à 10 % de la chirurgie thyroïdienne (120). Les études ont été réalisées pour la plupart sur une durée de plus de 10 ans et comportaient un petit nombre de patients. Certaines étaient anciennes (121). L'indication chirurgicale de la réintervention était très variable (cancer dans 25 à 100 % des cas). Selon les études, il peut s'agir d'analyser une seule réintervention ou plusieurs réinterventions. La réintervention ne consiste pas toujours en une totalisation de la thyroïdectomie (il semblerait logique de rapporter le taux d'hypoparathyroïdie seulement au nombre de gestes bilatéraux). Il existe *a priori* un biais de sélection des patients. Les réinterventions thyroïdiennes sont le plus souvent effectuées par des équipes entraînées.

On observe un taux de paralysie récurrentielle définitive de 0 à 14 % (0 à 7,6 % dans les équipes spécialisées) et un taux d'hypoparathyroïdie définitive de 2,9 à 5,8 % dans les réinterventions thyroïdiennes.

Tous les auteurs insistent sur la nécessité de la rigueur technique (dissection « intracapsulaire », préservation des pédicules parathyroïdiens) pour diminuer le taux de complications. Ils soulignent le rôle, dans la survenue des complications, de la dissection répétée d'une loge, de la pratique d'un curage ganglionnaire (120) et des réinterventions pour cancer (120-122). Le délai entre la première intervention et la réintervention semble jouer un rôle. Il n'y a pas de consensus sur le délai souhaitable pour diminuer les risques de complications. Certains auteurs soulignent l'intérêt d'une réimplantation parathyroïdienne (120, 123). La survenue de complications semble globalement diminuer avec l'expérience de l'opérateur.

III. CONCLUSION

Paralysie récurrentielle et hypoparathyroïdie définitive sont retrouvées dans des proportions comparables qu'il s'agisse d'une première intervention thyroïdienne ou d'une réintervention.

Tableau 9. Morbidité des thyroïdectomies.

Études	Nombre de patients	Cancers (%)	Type d'intervention (%)	Mortalité (%)	Paralysie récurrentielle tardive (%)	Hypoparathyroïdisme définitif (%)
Scanlon, 1981 (124)	245		b=100	0	0,4	0,8
Proye, 1982 (125)	502	16,5	b=100			1,6
Kenneth Jacobs, 1983 (113)	213°	38	b=100	0	2,8	0
Paineau, 1984 (126)	350	7,4	b=61 u=39			4,3
Karlan, 1984 (127)	1 000	12	b=100	0,1	0,3	0
Martensson, 1985 (116)	464		b=61 u=39		5,8	
Vigneau, 1987 (117)	1 000	4	b=52 u=48	0,1	1,2	1,4
Van Heerden, 1987 (128)	103	100	b=91 u=9	0	2	1
Reeve, 1987 (119)	853	0	b=100	0,2	0,1	0,2
Peix, 1988 (114)	407°	21	b=42 u=58	0,2	2,2	0
Mellière, 1990 (129)	477	0	b=100	0	1	0,8
Shemen, 1989 (130)	64	47	b=100		1,5	9
Carditello, 1990 (118)	1 300		b=51 u=49	0,15	0,5	0,07
Rodier, 1991 (131)	75	0 *	b=100	0	0	2,6
Orsenigo, 1995 (115)	189°	100	b=100		0	0,5

b= geste bilatéral, u = geste unilatéral ; ° = dont des réinterventions ; * = 3 microcancers occultes
Les cases vides correspondent à des données manquantes dans les articles.

Tableau 10. Morbidité des réinterventions.

Étude	Durée de l'étude (années)	Nombre de patients	Indication chirurgicale (%)	Paralysie récurrentielle définitive (%)	Hypoparathyroïdisme définitive (%)
Beahrs, 1963 (121)	10	548	KC=25 Bénin=75	6	5,8
Martensson, 1985 (116)	10	50		14	
Calabro, 1988 (132)	24	66	KC=100	0	0
Reeve, 1988 (122)	20	408	GN=56 KC=37 TT=7	1,5	2,9
Peix, 1990 (120)	3	65	KC=43 Bénin=57	10,6 7,6 **	4,5
Wax, 1992 (123)	10	32	KC=100	0	3,1

GN = goitre nodulaire, KC = cancer, TT = thyrotoxicose ; ** = sans les patients ayant une paralysie récurrentielle préopératoire.
Les cases vides correspondent à des données manquantes dans les articles.

**ANNEXE 2 : PERFORMANCES
DE L'EXAMEN EXTEMPORANÉ
EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE
EN PATHOLOGIE THYROÏDIENNE**

Pour évaluer les performances de l'EE en fonction du type histologique des cancers thyroïdiens, nous avons retenu 5 études comportant les informations suffisantes (*tableaux 11 et 12*). Deux études n'ont pas été retenues pour l'analyse des résultats, l'une comportant un taux de carcinomes vésiculaires (folliculaires) très élevé, par biais de recrutement des patients ou étude orientée sur la pathologie vésiculaire (45), l'autre ne comportant qu'une seule réponse différée (70). Nous avons comparé :

1. pour chaque type histologique : le nombre de cancers, le pourcentage de bons diagnostics effectués en EE et le pourcentage de réponses différées (*tableau 11*) ;
 2. le volume de réponses différées et le type histologique des cancers correspondant à ces réponses différées (*tableau 12*).
- Les carcinomes papillaires représentent 55 à 85 % des cancers opérés. Leur diagnostic est fait correctement d'emblée lors de l'EE dans 68 à 75 % des cas. Leur diagnostic est différé dans 10 à 19 % des cas.
 - Les carcinomes vésiculaires (folliculaires) représentent 8 à 21 % des cancers. Leur diagnostic est fait à l'EE dans 0 à 50 % des cas. Leur diagnostic est différé dans 10 à 100 % des cas.
 - Les carcinomes médullaires représentent 0 à 8 % des cancers. Leur diagnostic est fait à l'EE dans 88 à 100 % des cas. Ils ne font pas partie des diagnostics

différés, mais ils peuvent être totalement méconnus lors de l'EE.

- Les carcinomes indifférenciés (anaplasiques) représentent 0 à 18 % des cancers. Leur diagnostic est fait à l'EE dans 82 à 87 % des cas. Leur diagnostic est différé dans 0 à 16 % des cas.
- Les lymphomes représentent 0 à 5 % des cancers. Leur diagnostic est fait à l'EE dans 0 à 100 % des cas. Leur diagnostic est différé dans 0 à 67 % des cas.

Les cancers pour lesquels la réponse a été différée à l'EE représentent 10 à 37,5 % des cancers. Il s'agit de carcinomes papillaires dans 37 à 83 % des cas, de carcinomes vésiculaires (folliculaires) dans 8 à 55 % des cas, de carcinomes indifférenciés dans 0 à 30 % des cas, et de lymphomes dans 0 à 12 % des cas.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du faible effectif qu'ils représentent. En outre, les études ne font pas état de la réalité des problèmes rencontrés : contingent indifférencié partiel non identifié, lymphome associé à une thyroïdite chronique particulièrement floride, forme vésiculaire encapsulée des carcinomes papillaires.

Globalement, les cancers thyroïdiens sont par ordre de fréquence : papillaires, vésiculaires (plus de 70 % à eux 2), indifférenciés, médullaires et lymphomes. Un bon diagnostic est fait à l'EE dans plus de 2 cas sur 3 pour les papillaires, mais dans moins de 1 cas sur 2 pour les vésiculaires (folliculaires). Le caractère encapsulé ou non de ces carcinomes papillaires et vésiculaires n'est pas discuté, alors que c'est ce caractère qui explique dans les lésions encapsulées les moindres performances de l'EE. Le pronostic de ces lésions est particulièrement favorable et les règles du traitement ne sont pas toujours consensuelles.

Tableau 11. Résultats de l'EE par type histologique en pathologie thyroïdienne.

Études	Nombre d'EE/ de cancers	Papillaire : Fr/Dg +/Diff (%)	Vésiculaire : Fr/Dg +/Diff (%)	Médullaire : Fr/Dg +/Diff (%)	Indifférence Fr/Dg +/Diff (%)	Lymphome : Fr/Dg +/Diff (%)
Rosen, 1990 (64)	504/56	55	18	2	14	5
		68	0	100	87	33
		19	70	0	0	67
Hamburger 1990 (63)	173/72	85	8			
		70	17			
		16	17			
Layfield, 1991 (65)	161/79	85	9	2	0	2
		70	43	100		100
		10	57	0		0
Godey, 1996 (76)	2 470/205	56	15	8	18	0
		75	50	88	82	
		10	10	0	16	
McHenry, 1996 (77)	76/24	79	21	0	0	0
		74	0			
		17	100			

Fr = fréquence, Dg + = pourcentage de carcinomes bien diagnostiqués selon le type histologique, Diff = pourcentage de carcinomes de réponse différée à l'EE selon le type histologique.
Les cases vides correspondent à des données manquantes dans les articles.

Tableau 12. Type histologique des carcinomes thyroïdiens dont la réponse est différée à l'EE.

Études	Nbre d'EE	% de réponses différées	Cancers de réponse différée (%)	Type histologique des cancers de réponse différée					
				Papillaire (%)	Vésiculaire (%)	Médullaire (%)	Indifférencié (%)	Lymphome (%)	Autre (%)
Rosen, 1990 (64)	504	5	28,5	37	44	0	0	12	6
Hamburger, 1990 (63)	173	16	15,4	83	8	0	0	0	8
Layfield, 1991 (65)	161	19	14	64	36	0	0	0	0
Godey, 1996 (76)	2470	1	10	55	15	0	30	0	0
McHenry, 1996 (77)	76	50	37,5	44	55	0	0	0	0

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. **Funkhouser JW, Oosting M, Zipf RE, Wenyon CEM.** Evaluation of frozen sections using the cryostat. Analysis of 1176 consecutive cases. *Am Surg* 1966; 32: 416-8.
2. **Remsen KA, Lucente FE, Biller HF.** Reliability of frozen section diagnosis in head and neck neoplasms. *Laryngoscope* 1984; 94: 519-24.
3. **Prey MU, Vitale T, Martin SA.** Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. *Arch Surg* 1989; 124: 331-5.
4. **Arora HL, Solanki RL, Gupta R.** Evaluation of cryostat frozen section in the diagnosis of surgical biopsies. *Indian J Pathol Microbiol* 1991; 34: 136-9.
5. **Contesso G, Lasser P.** L'examen extemporané en cancérologie. *J Chir (Paris)* 1991; 128: 314-7.
6. **Fechner RE.** Frozen section (intraoperative consultation). *Hum Pathol* 1988; 19: 999-1000.
7. **Lessells AM, Simpson JG.** A retrospective analysis of the accuracy of immediate frozen section diagnosis in surgical pathology. *Br J Surg* 1976; 63: 327-9.
8. **Dankwa EK, Davies JD.** Frozen section diagnosis : an audit. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1235-40.
9. **Kaufman Z, Lew S, Griffel B, Dinbar A.** Frozen-section diagnosis in surgical pathology. A prospective analysis of 526 frozen sections. *Cancer* 1986; 57: 377-9.
10. **Rogers C, Klatt EC, Chandrasoma P.** Accuracy of frozen-section diagnosis in a teaching hospital. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 514-7.
11. **Oneson RH, Minke JA, Silverberg SG.** Intraoperative pathologic consultation. An audit of 1000 recent consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 237-43.
12. **Howanitz PJ, Hoffman GG, Zarbo RJ.** The accuracy of frozen-section diagnoses in 34 hospitals. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 355-9.
13. **Aijaz F, Muzaffar S, Hussainy AS, Pervez S, Hasan SH, Sheikh H.** Intraoperative frozen section consultation : an analysis of accuracy in a teaching hospital. *J Pak Med Assoc* 1993; 43: 253-5.
14. **Suen KC, Wood WS, Syed AA, Quenville NF, Clement PB.** Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis : value and limitations. *J Clin Pathol* 1978; 31: 328-37.
15. **Lee TK.** The value of imprint cytology in tumor diagnosis. A retrospective study of 522 cases in northern China. *Acta Cytol* 1982; 26: 169-71.
16. **Horn RC.** What can be expected of the surgical pathologist from frozen section examinations. *Surg Clin North Am* 1962; 42: 443-54.
17. **Berger N, Borda A.** L'examen extemporané dans le diagnostic du cancer thyroïdien. *Lyon Chir* 1995; 91: 120-3.
18. **Bozzo P.** Quality assurance in anatomic pathology : frozen sections, surgical reports, autopsies. In: *Implementing quality assurance*. Chicago: ASCP Press, American Society Clinical Pathologists; 1991. p. 33-67.
19. **Schlumberger M, Baudin E, Travagli JP.** Epithéliomas thyroïdiens différenciés. *Rev Prat* 1996; 46: 2297-302.
20. **Lasser P.** Le chirurgien et l'examen extemporané en cancérologie. *J Chir (Paris)* 1991; 128: 313.
21. **Kayser K, Fritz P, Drlicek M, Rahn W.** Expert consultation by use of telepathology - the Heidelberg experiences. *Anal Cell Pathol* 1995; 9: 53-60.
22. **Fujita M, Suzuki Y, Takahashi M, Tsukamoto KI, Nagashima K.** The validity of intraoperative frozen section diagnosis based on video-microscopy (telepathology). *Gen Diagn Pathol* 1995; 141: 105-10.
23. **Weinstein RS.** Static image telepathology in perspective [editorial]. *Hum Pathol* 1996; 27: 99-101.
24. **Weinberg DS, Allaert FA, Dusserre P, Drouot F, Retailliou B, Welch WR, et al.** Telepathology diagnosis by means of digital still images : an international validation study. *Hum Pathol* 1996; 27: 111-8.
25. **Eide TJ, Nordrum I, Stalsberg H.** The validity of frozen section diagnosis based on video-microscopy. *Zentralbl Pathol* 1992; 138: 405-7.
26. **Oberholzer M, Fischer HR, Christen H, Gerber S, Bruhlmann M, Mihatsch MJ, et al.** Telepathology: frozen section diagnosis at a distance. *Virchows Arch* 1995; 426: 3-9.
27. **Kindschi GW.** Frozen sections : their use and abuse. *JAMA* 1984; 251: 2559-60.
28. **Avery JK.** Frozen section error? Rare but disastrous. *J Tenn Med Assoc* 1993; 86: 449.
29. **Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR.** Macroscopic examination and frozen section diagnosis : general principles and major pitfalls. In: *Problems in breast pathology*. London: W.B. Saunders Company; 1979. p. 1-7.
30. **LiVolsi VA.** Surgical pathology of the thyroid. Philadelphia : WB Saunders Company 1990.
31. **Rosen PP, Oberman HA.** Atlas of tumor pathology : tumors of the mammary gland. Washington : Armed Forces Institute of Pathology, AFIP; 1993.
32. **Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA.** Atlas of tumor pathology : tumors of the thyroid gland. Washington : Army Forces Institute of Pathology, AFIP 1992.
33. **Sauter ER, Hoffman JP, Ottery FD, Kowalshyn MJ, Litwin S, Eisenberg BL.** Is frozen section analysis of reexcision lumpectomy margins worthwhile? Margin analysis in breast reexcisions. *Cancer* 1994; 73: 2607-12.
34. **Van Dongen JA, Borger JH, Nieweg OE, Peterse JL, Rutgers EJT, van Thienenhoven G, Van der Wall E.** Intraoperative staging of the axilla in operable breast cancer. *Breast* 1995; 4: 216-7.
35. **Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al.** Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
36. **Noguchi M, Minami M, Earashi M, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y, Nonomura A.** Intraoperative assessment of surgical margins and lymph node metastasis in breast-conserving surgery. *J Surg Oncol* 1995; 60: 185-90.
37. **Noguchi M, Minami M, Earashi M, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y, Nonomura A.** Intraoperative assessment of axillary lymph node metastases in operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 40: 179-85.
38. **Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL.** Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
39. **Fisher CJ, Boyle S, Burke M, Price AB.** Intraoperative assessment of nodal status in the selection of patients with breast cancer for axillary clearance. *Br J Surg* 1993; 80: 457-8.
40. **Kraemer BB.** Frozen section diagnosis and the thyroid. *Sem Diagn Pathol* 1987; 4: 169-89.
41. **Kopald KH, Layfield LJ, Mohrmann R, Foshag LJ, Giuliano AE.** Clarifying the role of fine-needle aspiration cytologic evaluation and frozen section examination in the operative management of thyroid cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 1201-5.
42. **Shaha AR, DiMaio T, Webber C, Jaffe BM.** Intraoperative decision making during thyroid surgery based on the results of preoperative needle biopsy and frozen section. *Surgery* 1990; 108: 964-71.
43. **Irish JC, Van Nostrand AWP, Asa SL, Gullane P, Rotstein L.** Accuracy of pathologic diagnosis in thyroid lesions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 918-22.

44. **Sparkman RS.** Reliability of frozen sections in the diagnosis of breast lesions. *Ann Surg* 1962; 155: 924-34.
45. **Crowe PJ, Chetty R, Dent DM.** Thyroid frozen section: flawed but helpful. *Aust N Z J Surg* 1993; 63: 275-8.
46. **Bronner MP, Hamilton R, Livolsi VA.** Utility of frozen section analysis on follicular lesions of the thyroid. *Endocr Pathol* 1994; 5: 154-61.
47. **Ackerman LV, Ramirez GA.** The indications for and limitations of frozen section diagnosis. A review of 1269 consecutive frozen section diagnoses. *Br J Surg* 1959; 46: 336-49.
48. **Winship T, Rosvoll RV.** Frozen sections : an evaluation of 1,810 cases. *Surgery* 1959; 45: 462-6.
49. **Nakazawa H, Rosen P, Lane N, Lattes R.** Frozen section experience in 3000 cases. Accuracy, limitations and value in residency training. *Am J Clin Pathol* 1968; 49: 41-51.
50. **Bredahl E, Simonsen J.** Routine performance of intra-operative frozen section microscopy, with particular reference to diagnostic accuracy. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1970; 101 (Suppl): 104-11.
51. **Lerman RI, Pitcock JA.** Frozen section experience in 3,249 specimens. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 135: 930-2.
52. **Saltzstein SL, Nahum AM.** Frozen section diagnosis : accuracy and errors ; uses and abuses. *Laryngoscope* 1973; 83: 1128-43.
53. **Holaday WJ, Assor D.** Ten thousand consecutive frozen sections. A retrospective study focusing on accuracy and quality control. *Am J Clin Pathol* 1974; 61: 769-77.
54. **Rosen PP.** Frozen section diagnosis of breast lesions. Recent experience with 556 consecutive biopsies. *Ann Surg* 1978; 187: 17-9.
55. **Hamburger JI, Hamburger SW.** Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery* 1985; 98: 307-12.
56. **Bugis SP, Young JE, Archibald SD, Chen VSM.** Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus frozen section in solitary thyroid nodules. *Am J Surg* 1986; 152: 411-6.
57. **Tinnemans JGM, Wobbes T, Holland R, Hendriks JHCL, van der Sluis RF, Lubbers EJC, de Boer HHM.** Mammographic and histopathologic correlation of nonpalpable lesions of the breast and the reliability of frozen section diagnosis. *Surg Gynecol Obst* 1987; 165: 523-9.
58. **Hwang TS, Ham EK, Kim CW, Chi JG, Park SH.** An evaluation of frozen section biopsy in 4434 cases. *J Korean Med Sci* 1987; 2: 239-45.
59. **Eskelinen M, Collan Y, Puitinen J, Valkamo E.** Frozen section diagnosis of breast cancer. *Acta Oncol* 1989; 28: 183-6.
60. **Torp SH, Skjorten FJ.** The reliability of frozen section diagnosis. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 127-30.
61. **Peix JL, Massard JL, Berger N, Bernard MH.** Etude comparative des données de la cytoponction pré-opératoire et de l'examen anatomo-pathologique extemporané dans le traitement chirurgical des nodules froids thyroïdiens. *Lyon Chir* 1990; 86: 98-100.
62. **Santini J, Ettore F, Raspaldo H, Demard F.** Examen anatomo-pathologique extemporané du corps thyroïde. Valeur, limites et incidence pratique. A propos de 1680 thyroïdectomies. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990; 107: 547-54.
63. **Hamburger JI, Husain M.** Contribution of intraoperative pathology evaluation to surgical management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 509-22.
64. **Rosen Y, Rosenblatt P, Saltzman E.** Intraoperative pathologic diagnosis of thyroid neoplasms. Report on experience with 504 specimens. *Cancer* 1990; 66: 2001-6.
65. **Layfield LJ, Mohrmann RL, Kopald KH, Giulano AE.** Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer* 1991; 68: 130-4.
66. **Kumar RV, Mukherjee G, Bhargava MK.** Frozen sections-a retrospective study. *Indian J Pathol Microbiol* 1992; 35: 27-33.
67. **Gandour-Edwards RE, Donald PJ, Wiese DA.** Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery : experience at a university medical center. *Head Neck* 1993; 15: 33-8.
68. **Jakic-Razumovic J, Cacic M, Krizanac S, Boric I.** Frozen section analysis of breast biopsy specimens. *Acta Med Croatica* 1993; 47: 75-9.
69. **De Rosa G, Boschi R, Boscaino A, Petrella G, Vetrani A, Palombini L, Pettinato G.** Intraoperative cytology in breast cancer diagnosis: comparison between cytologic and frozen section techniques. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 623-31.
70. **Rodriguez JM, Parrilla P, Sola J, Bas A, Aguilar J, Moreno A, Soria T.** Comparison between preoperative cytology and intraoperative frozen-section biopsy in the diagnosis of thyroid nodules. *Br J Surg* 1994; 81: 1151-4.
71. **Ferreiro JA, Givold JJ, Bostwick DG.** Accuracy of frozen-section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1,490 consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1267-71.
72. **Bianchi S, Palli D, Ciatto S, Galli M, Giorgi D, Vezzosi V, et al.** Accuracy and reliability of frozen section diagnosis in a series of 672 nonpalpable breast lesions. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 199-205.
73. **Caya JG.** Breast frozen section outcome in the community hospital setting. A detailed analysis of 932 cases. *Int J Surg Pathol* 1995; 2: 215-20.
74. **Hou MF, Huang TJ, Lin HJ, Sheen YY, Huang CJ, Huang YS, et al.** Frozen section of diagnosis of breast lesions. *Kaohsiung J Med Sci* 1995; 11: 621-5.
75. **Becouarn G, Duquesne M, Saint André JP, Bigorgne JC, Arnaud JP, Ronceray J.** Intérêt de la cytoponction et de l'examen extemporané en chirurgie thyroïdienne. Étude prospective à propos de 1 235 cytoponctions et examens extemporanés réalisés chez 846 patients. *J Chir (Paris)* 1996; 133: 214-21.
76. **Godey B, Le Clech G, Inigues JP, Legall F, Beust L, Bourdinière J.** L'examen anatomo-pathologique extemporané dans la chirurgie des cancers thyroïdiens : intérêts et limites. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1996; 113: 219-24.
77. **McHenry CR, Raeburn C, Strickland T, Marty JJ.** The utility of routine frozen section examination for intraoperative diagnosis of thyroid cancer. *Am J Surg* 1996; 172: 658-61.
78. **Cabaret V, Delobelle-Deroide A, Vilain MO.** Les tumeurs phyllodes. *Arch Anat Cytol Pathol* 1995; 43: 59-72.
79. **Agnantis NJ, Apostolikas N, Christodoulou I, Petrakis C, Garas J.** The reliability of frozen-section diagnosis in various breast lesions : a study based on 3451 biopsies. *Recent Results Cancer Res* 1984; 90: 205-10.
80. **Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA.** Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27.
81. **Recommandations européennes pour l'assurance de qualité dans le cadre du dépistage mammographique du cancer du sein. Rapport des anatomo-pathologistes du groupe de travail « Dépistage du cancer du sein » de l'Union européenne.** *Ann Pathol* 1996; 16: 315-33.
82. **Youngson BJ, Liberman L, Rosen PP.** Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 598-602.
83. **Lee KC, Chan JKC, Ho LC.** Histologic changes in the breast after fine-needle aspiration. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1039-47.
84. **Boulat J, Mathoulin MP, Vacheret H, Andrac L, Habib MC, Pellissier JF, et al.** Tumeurs à cellules granuleuses du sein. *Ann Pathol* 1994; 14: 93-100.
85. **Desai SB.** Uses and limitations of frozen section in diagnosis of lesions of the breast. *Br J Surg* 1966; 53: 1038-42.

86. **Contesso G, Lasser P, Zemoura L, Boddaert A, Bertin F, Castaigne D.** Les extemporanés en pathologie mammaire. *Int J Breast Mammary Pathol Senologia* 1982; 1: 291-9.
87. **Zafrani B, Contesso G, Eusebi V, Holland R, Millis RR, Peterse JL.** Guidelines for the pathological management of mammographically detected breast lesions. *Breast* 1995; 4: 52-6.
88. **Fechner RE.** Frozen section examination of breast biopsies. Practice parameter. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 6-7.
89. **Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology.** Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 850-1.
90. **Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology.** Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Hum Pathol* 1996; 27: 220-4.
91. **Charpin C, Bonnier P, Khouzami A, Andrac L, Habib M, Vacheret H, Lavaut MN, Piana L.** Non palpable breast carcinomas : histological and immunohistochemical studies of 160 cases. *Pathol Res Pract* 1993; 189: 267-74.
92. **Niemann TH, Lucas JG, Marsh WL.** To freeze or not to freeze. A comparison of methods for the handling of breast biopsies with no palpable abnormality. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 225-8.
93. **Cheng L, Al-Kaisi NK, Liu AY, Gordon NH.** The results of intraoperative consultations in 181 ductal carcinomas in situ of the breast. *Cancer* 1997; 80: 75-9.
94. **Kingston GW, Bugis SP, Davis N.** Role of frozen section and clinical parameters in distinguishing benign from malignant follicular neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 1992; 164: 603-5.
95. **Neale ML, Delbridge L, Reeve TS, Poole AG.** The value of frozen section examination in planning surgery for follicular thyroid neoplasms. *Aust N Z J Surg* 1993; 63: 610-3.
96. **Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW.** Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study. *Cancer* 1994; 73: 424-31.
97. **Paphavasit A, Thompson GB, Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Ilstrup DM, et al.** Follicular and Hürthle cell thyroid neoplasms. Is frozen-section evaluation worthwhile ? *Arch Surg* 1997; 132: 674-8.
98. **Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE.** Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2: 101-22.
99. **Meissner WA.** Follicular carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 171-3.
100. **Trojani M.** Atlas en couleurs d'histopathologie mammaire. Paris : Maloine; 1988.
101. **Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH.** Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-90.
102. **Fisher ER, Sass R, Fisher B, Gregorio R, Brown R, Wickerham L.** Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-24.
103. **Egan RL.** Multicentric breast carcinomas : clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival. *Cancer* 1982; 49: 1123-30.
104. **De Roquancourt A, Zafrani B, Bourstyn E, Espié M, Brocheriou C.** Étude macroscopique des pièces d'exérèse mammaire. *Arch Anat Cytol Pathol* 1994; 42: 206-10.
105. **Schnitt SJ, Connolly JL.** Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 125-37.
106. **Royal College of Pathologists Working Group.** Pathology reporting in breast cancer screening. *J Clin Pathol* 1991; 44: 710-25.
107. **Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Robert F, Pollet JF, Dubau A, et al.** Le traitement conservateur des cancers du sein infracliniques (TO NO). À propos de 231 canaux infiltrants. *Bull Cancer Radiothér* 1993; 80: 234-40.
108. **Schnitt SJ, Wang HH.** Histologic sampling of grossly benign breast biopsies. How much is enough ? *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 505-12.
109. **Gould EW, Robinson PG.** The pathologist's examination of the «lumpectomy». The pathologists' view of surgical margins. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 129-35.
110. **Vacher-Lavenu MC.** Contrôle de qualité en anatomo-cytopathologie. Cancer du sein. Rapport au Haut Comité de la Santé Publique. *Arch Anat Cytol Pathol* 1995; 43: 101-16.
111. **Owings DV, Hann L, Schnitt SJ.** How thoroughly should needle localization breast biopsies be sampled for microscopic examination ? A prospective mammographic/pathologic correlative study. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 578-83.
112. **de Mascarel I, Trojani M, Bonichon F, Coindre JM.** Histological examination of 2859 breast biopsies. Analysis of adequate sampling. *Pathol Annu* 1993; 28: 1-13.
113. **Kenneth Jacobs J, Aland JW, Ballinger JF.** Total thyroidectomy. A review of 213 patients. *Ann Surg* 1983; 197: 542-9.
114. **Peix JL, Zabet JM.** Complications et séquelles de la chirurgie thyroïdienne. *Presse Méd* 1988; 17: 1749-53.
115. **Orsenigo E, Beretta E, Veronesi P, Mari G, Gini P, Di Carlo V.** Total thyroidectomy in the treatment of thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 478-81.
116. **Martensson H, Terins J.** Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg* 1985; 120: 475-7.
117. **Vigneau D, Dahan M.** Indications et résultats de la chirurgie thyroïdienne. À propos de 1 000 cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1987; 108: 215-9.
118. **Carditello A.** Thyroéopathies nodulaires. Les résultats de 1300 interventions. *J Chir (Paris)* 1990; 127: 330-3.
119. **Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P.** Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg* 1987; 206: 782-6.
120. **Peix JL, Tchatirian E, Massard JL, de la Roch EE.** Les réinterventions thyroïdiennes. Complications et séquelles. A propos de 65 observations. *Lyon Chir* 1990; 86: 373-5.
121. **Beahrs OH, Vandertoll DJ.** Complications of secondary thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 535-9.
122. **Reeve TS, Delbridge L, Brady P, Crummer P, Smyth C.** Secondary thyroidectomy : a twenty-year experience. *World J Surg* 1988; 12: 449-53.
123. **Wax MK, Briant TDR.** Completion thyroidectomy in the management of well-differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 63-8.
124. **Scanlon EF, Kellogg JE, Winchester DP, Larson RH.** The morbidity of total thyroidectomy. *Arch Surg* 1981; 116: 568-71.
125. **Proye C, Maes B, Bondil P, Vanseymortier L, Lagache G.** Le risque parathyroïdien en chirurgie thyroïdienne. Sa réalité et sa prévention. 502 exérèses bilatérales. *J Chir (Paris)* 1982; 119: 491-8.
126. **Paineau J, Hingrat JY, Lehur PA, Visset J.** Le risque parathyroïdien dans la chirurgie thyroïdienne. Valeur de la réimplantation parathyroïdienne. A propos d'une série homogène de 350 interventions. *J Chir (Paris)* 1984; 121: 25-32.
127. **Karlan MS, Catz B, Dunkelman D, Uyeda RY, Gleichman S.** A safe technique for thyroidectomy with complete nerve dissection and parathyroid preservation. *Head Neck Surg* 1984; 6: 1014-9.
128. **Van Heerden JA, Groh MA, Grant OS.** Early postoperative morbidity after surgical treatment of thyroid carcinoma. *Surgery* 1987; 101: 224-7.
129. **Mellièrè D, Saliou C, Etienne G, Becquemin JP.** Place de la chirurgie dans le traitement des hyperthyroïdies diffuses. *Nouv Presse Méd* 1990; 19: 1887-97.
130. **Shemen LJ, Strong EW.** Complications after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 101: 472-5.

131. **Rodier JF, Janser JC, Rodier D.** Place de la thyroïdectomie totale dans le traitement des goîtres multihétéronodulaires. *J Chir (Paris)* 1991; 128: 403-8.
132. **Calabro S, Auguste LJ, Attie JN.** Morbidity of completion thyroïdectomy for initially misdiagnosed thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 1988; 10: 235-8.

BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

- Aguilar M, Layfield LJ, Giuliano A.** Use of aspiration cytology and frozen section examination for management of benign and malignant thyroid nodules. *Cancer* 1992; 70: 903-4.
- Al-Saleh MS, Al-Kattan KM.** Incidence of carcinoma in multinodular goitre in Saudi Arabia. *J R Coll Surg Edinb* 1994; 39: 106-8.
- Allard P, Carion F.** Fiabilité et rentabilité de l'examen extemporané dans la chirurgie des cancers thyroïdiens. A propos de 182 observations. Lille : Université Lille, thèse de Doctorat en Médecine; 1988.
- Andrew AC, Williamson JMS.** Frozen section simulation of trabecular adenoma and medullary cancer by papillary thyroid carcinoma. *J Clin Pathol* 1993; 46: 776-7.
- Barnett RN, Richman LW.** Accuracy of rapid frozen section diagnosis in a community hospital. A review of 10 years experience at the Norwalk hospital. *Conn Med* 1983; 47: 463-5.
- Barracough BH, Reeve TS.** Postoperative complications of thyroïdectomy : a comparison of two series at an interval of ten years. *Aust N Z J Surg* 1975; 45: 21-9.
- Blondeau P, Leducq J, Rouleau P, René L.** Les risques fonctionnels de la chirurgie thyroïdienne. Étude d'une série de 1 000 interventions. I. Le risque récurrentiel. *Ann Chir* 1973; 27: 771-80.
- Blondeau P, Brocard M, René L.** Les risques fonctionnels de la chirurgie thyroïdiennes. Étude d'une série de 1 000 interventions. II. Le risque parathyroïdien. *Ann Chir* 1973; 27: 1121-30.
- Blondeau P.** La chirurgie thyroïdienne actuelle. Risques récurrentiels et parathyroïdiens. *Nouv Presse Méd* 1973; 2: 3007-8.
- Bouvet M, Feldman JL, Gill GN, Dillmann WH, Nahum AM, Russack V, Robbins KT.** Surgical management of the thyroid nodule: patient selection based on the results of fine-needle aspiration cytology. *Laryngoscope* 1992; 102: 1353-6.
- Breuer MJ.** Frozen-section biopsy at operation. *Am J Clin Pathol* 1938; 8: 153-69.
- Brooks JR, Starnes F, Brooks DC, Pelkey JN.** Surgical therapy for thyroid carcinoma : a review of 1249 solitary thyroid nodules. *Surgery* 1988; 104: 940-6.
- Burch HB.** Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 663-710.
- Cannoni M, Pech A, Tiziano JP, Thomassin JM, Goubert JL, Zanaret M, Abdul S.** Le risque parathyroïdien dans les thyroïdectomies. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1982; 99: 237-44.
- Chen H, Nicol TL, Udelsman R.** Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg* 1995; 222: 101-6.
- Chonmaitri IS.** Imprint cytologic examination as an adjunct to frozen section. *J Med Assoc Thai* 1993; 76: 458-64.
- Claeys N, Debray JF, Malaise J, Mourad M, Rahier J, Squifflet JP.** Les carcinomes papillaires occultes de la thyroïde. *Lyon Chir* 1995; 91: 459-62.
- Clark OH.** Total thyroïdectomy. The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982; 196: 361-70.
- Clark OH, Levin K, Zeng QH, Greenspan FS, Siperstein A.** Thyroid cancer. The case for total thyroïdectomy. *Eur J Cancer* 1988; 24: 305-13.
- Colcock BP, King ML.** The mortality and morbidity of thyroid surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 114: 131-6.
- College of American Pathologists.** Quality improvement manual in anatomic pathology. Northfield (IL): CAP; 1993.
- Cougard P, Barry P, Melnick W, Rat P, Lalloue C, Ferry C.** Les risques fonctionnels des thyroïdectomies itératives pour goitre bénin. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1985; 26: 523-9.
- Davis NL, Gordon M, Germann E, Robins RE, McGregor GI.** Clinical parameters predictive of malignancy of thyroid follicular neoplasms. *Am J Surg* 1991; 161: 567-9.
- Davis RH, Fourman P, Smith JWG.** Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroïdectomy. *Lancet* 1961; 2: 1432-5.
- Demard F, Santini J, Pepino JM.** La thyroïdectomie subtotalée pour goitre multi-nodulaire. A propos de 223 cas. *Ann Chir* 1988; 422: 735-41.
- Edis AJ.** Prevention and management of complications associated with thyroid and parathyroid surgery. *Surg Clin North Am* 1979; 59: 83-92.
- Eide TJ, Nordrum I.** Frozen section service via the telenetwork in northern Norway. *Zentralbl Pathol* 1992; 138: 409-12.
- Emerick GT, Duh QY, Siperstein AE, Burrow GN, Clark OH.** Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 3287-95.
- Esteban JM, Zaloudek C, Silverberg SG.** Intraoperative diagnosis of breast lesions. Comparison of cytologic with frozen section technics. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 681-8.
- Fechner RE.** Breast frozen sections. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1296-7.
- Ferencic Z, Bekavac-Beslin M, Matejic A.** The use of frozen section in surgery. *Acta Clin Croat* 1994; 33: 125-9.
- Fessia L, Ghiringhello B, Arisio R, Botta G, Aimone V.** Accuracy of frozen section diagnosis in breast cancer detection. A review of 4436 biopsies and comparison with cytodiagnosis. *Pathol Res Pract* 1984; 179: 61-6.
- Fisher CJ, Egan MK, Smith P, Wicks K, Millis RR, Fentiman IS.** Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 1997; 75: 593-6.
- Flynn MB, Lyons KJ, Tarter J, Ragsdale TL.** Local complications after surgical resection for thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1994; 168: 404-7.
- Foster RS.** Morbidity and mortality after thyroïdectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 423-9.
- Franc B.** Les aspects anatomo-pathologiques actuels des cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire (vésiculaire) : intérêt et nécessité d'un langage commun. *Ann Chir* 1995; 49: 909-21.
- Gandour-Edwards RF, Donald PJ, Lie JT.** Clinical utility of intraoperative frozen section diagnosis in head and neck surgery: a quality assurance perspective. *Head Neck* 1993; 15: 373-6.
- Gaschnigard N, Letessier E, Hamy A, Sagan C, Cuillière P, Courant O, Paineau J, Visset J.** Tumeurs oncocytaires de la thyroïde. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Rapport de 17 cas et revue de la littérature. *J Chir (Paris)* 1996; 133: 201-7.
- Gibb GK, Pasiaka JL.** Assessing the need for frozen sections: still a valuable tool in thyroid surgery. *Surgery* 1995; 118: 1005-10.
- Gould EA, Hirsch E, Brecher I.** Complications arising in the course of thyroïdectomy. *Arch Surg* 1965; 90: 81-5.
- Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstrahl EJ, Goellner JR, McConahey WM.** Local recurrence in papillary thyroid carcinoma : is extent of surgical resection important ? *Surgery* 1988; 104: 954-62.
- Gras C, Picherit H, Boissin JL, Giraud P, Brisard M, Peccarrere JL, et al.** Les épithéliomas thyroïdiens en Polynésie Française. *Méd Trop* 1992; 52: 13-9.
- Halliday BE, Bhattacharyya AK, Graham AR, Davis JR, Leavitt SA, Nagle RB, et al.** Diagnostic accuracy of an international static-imaging telepathology consultation service. *Hum Pathol* 1997; 28: 17-21.

- Hannequin P, Liehn JC, Maes B, Delisle J.** Multivariate analysis in solitary cold thyroid nodules for the diagnosis of malignancy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 881-8.
- Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM.** Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56: 531-8.
- Harness JK, Fung L, Thompson NW, Burney RE, McLeod MK.** Total thyroidectomy : complications and technique. *World J Surg* 1986; 10: 781-6.
- Hoelting T, Buhr HJ, Herfarth C.** Intraoperative tumour classification in papillary thyroid cancer - a diagnostic dilemma. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 353-6.
- Hubinois P, Mogenet M, Reynier J.** Les goitres hétéromultinodulaires. Etude Clinique. Traitement. *Nouv Presse Méd* 1982; 11: 923-6.
- International Academy of Pathology.** Breast pathology. *Orlando (FL) : IAP; 1997.*
- Jennings ER, Landers JW.** The use of frozen section in cancer diagnosis. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104: 60-2.
- Jones KH, Fourman P.** Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy. *Lancet* 1963; 20 July: 121-4.
- Kayser K, Drlicek M, Rahn W.** Aids of telepathology in intraoperative histomorphological tumor diagnosis and classification. *In Vivo* 1993; 7: 395-8.
- Keller MP, Crabbe MM, Norwood SH.** Accuracy and significance of fine needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. *Surgery* 1987; 101: 632-5.
- Kim K, Phillips ER, Paolino M.** Intraoperative imprint cytology : its significance as a diagnostic adjunct. *Diagn Cytopathol* 1990; 6: 304-7.
- Kinne DW.** Primary treatment for breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 271-7.
- Lin JD, Jeng LB, Chao TC, Weng HF, Huang HS.** Surgical treatment of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Int Surg* 1996; 81: 61-6.
- Mair S, Lash RH, Suskin D, Mendelsohn G.** Intraoperative surgical specimen evaluation: frozen section analysis, cytologic examination, or both? A comparative study of 206 cases. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 8-14.
- McDonald MP, Sanders LE, Silverman ML, Chan HS, Buyske J.** Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland : prognostic factors and results of surgical treatment. *Surgery* 1996; 120: 1000-5.
- Mazzaferrri EL.** Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-9.
- McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y.** Influence of fine-needle aspiration biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg* 1993; 166: 353-6.
- Mellièrre D, Cervantes-Monteil F, Becquemin JP, Simon D, Perlemuter L, Lange F.** Les microcancers thyroïdiens différenciés, sans métastase osseuse ou viscérale connue au moment de leur découverte. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1995; 36: 17-25.
- Nies C, Sitter H, Zielke A, Bandorski T, Menze J, Ehlenz K, Rothmund M.** Parathyroid function following ligation of the inferior thyroid arteries during bilateral subtotal thyroidectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 1757-9.
- Nochomovitz L, Sidawy M, Silverberg S, Jannotta F, Schwartz A.** Breast. In: *Intraoperative consultation : a guide to smears, imprints and frozen sections.* Chicago: ASCP Press, 1989. p. 6-23.
- Nochomovitz LE, Sidawy M, Silverberg S, Jannotta F, Schwartz A.** Endocrine system. In: *Intraoperative consultation : a guide to smears, imprints and frozen section.* Chicago: ASCP Press, 1989. p. 122-6.
- Novis DA, Gephardt GN, Zarbo RJ.** Interinstitutional comparison of frozen section consultation in small hospitals. A College of American Pathologists Q-probes of 18 532 frozen section consultation diagnoses in 233 small hospitals. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 1087-93.
- Peix JL.** Évaluation des résultats de la chirurgie. *Ann Endocrinol (Paris)* 1993; 54: 277-82.
- Perzik SL.** Total thyroidectomy. Indications, complications and sequelae. *Am J Surg* 1963; 106: 744-7.
- Ranchod M.** Thyroid gland. *Pathology (Phila)* 1996; 3: 389-403.
- Rao RS, Jog VB, Baluja CA, Damle SR.** Risk of hypoparathyroidism after surgery for carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 1990; 12: 321-5.
- Raspaldo H.** Valeur et limites de l'examen histopathologique extemporané dans la conduite du traitement chirurgical des cancers thyroïdiens. (À propos de 1 680 pièces de thyroïdectomie) [thèse]. Nice : Université de Nice, Faculté de Médecine 1989.
- Ready AR, Barnes AD.** Complications of thyroidectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 1555-6.
- Riddell V.** Thyroidectomy : prevention of bilateral recurrent nerve palsy. Results of identification of the nerve over 23 consecutive years (1946-69) with a description of an additional safety measure. *Br J Surg* 1970; 57: 1-11.
- Roehrer HD, Wahl R, Nievergelt R.** Complications and prognosis of more radical surgery for thyroid cancer. An analysis of 270 patients. *Bull Soc Int Chir* 1975; 24: 433-7.
- Rosai J, Bonfiglio TA, Corson JM, Fechner RE, Harris NL, LiVolsi VA, Silverberg SG.** Recommendations on quality control and quality assurance in surgical pathology and autopsy pathology. *Mod Pathol* 1992; 5: 567-8.
- Sakai Y, Lauslahti K.** Comparison and analysis of the results of cytodiagnosis and frozen sections during operation. *Acta Cytol* 1969; 13: 359-68.
- Schindel J.** Reoperation of the thyroid gland. A new approach to subtotal thyroidectomy. *Am J Surg* 1968; 115: 540-4.
- Schnitt SJ.** Benign and in situ lesions of the breast that mimic invasive breast cancer. *Orlando (FL) : International Academy of Pathology* 1997. p. 9-16.
- Schroder DM, Chambors A, France CJ.** Operative strategy for thyroid cancer. Is total thyroidectomy worth the price ? *Cancer* 1986; 58: 2320-8.
- Silverberg E.** Cancer statistics, 1987. *CA Cancer J Clin* 1987; 37: 2-19.
- Silverstein MJ.** Incidence and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast [editorial]. *Eur J Cancer* 1997; 33: 10-1.
- Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al.** Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2165-72.
- Sobczak M.** Etude des ganglions axillaires dans le cancer du sein opéré. Intérêt de l'examen extemporané. Lille : Université de Lille, thèse pour le Doctorat de Médecine; 1984.
- Speights VO.** Evaluation of frozen sections in grossly benign breast biopsies. *Mod Pathol* 1994; 7: 762-5.
- Tezleman S, Clark OH.** Current management of thyroid cancer. *Adv Surg* 1995; 28: 191-221.
- Thompson NW, Harness JK.** Complications of total thyroidectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131: 861-8.
- Van de Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, Schelfhout L, Clark OH, Smeds S, Bruining HA, Krenning EP.** Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 287-92.
- Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ.** Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer* 1996; 74: 1796-800.
- Webber BM.** Frozen section-frozen attitudes. *J Surg Oncol* 1976; 8: 191-5.
- Weinstein LJ, Epstein JI, Edlow D, Westra WH.** Static image analysis of skin specimens: the application of telepathology to frozen section evaluation. *Hum Pathol* 1997; 28: 30-5.
- Weinstein RS, Bhattacharyya AK, Graham AR, Davis JR.** Telepathology : a ten-year progress report. *Hum Pathol* 1997; 28: 1-7.

Weiss SW, Willis J, Jansen J, Goldblum J, Greenfield L. Frozen section consultation. Utilization patterns and knowledge base of surgical faculty at a University Hospital. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 294-8.

Wick MR. Intraoperative consultations in pathology. A current perspective. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 239-42.

Zarbo RJ, Schmidt WA, Bachner P, Howanitz PJ, Meier FA, Schifman RB, et al. Indications and immediate patient outcomes of pathology intraoperative consultations. A College of American Pathologists / Centers for Disease Control and Prevention Outcomes Working Group Study. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 19-25.