

PLAN

PLAN	1
INTRODUCTION	16
RAPPELS	19
I. Rappel anatomique	20
1. Anatomie topographique	20
2. Anatomie descriptive	21
3. Fixité de la glande thyroïde	23
4. Rapports de la glande thyroïde	24
a. Rapports superficiels	24
b. Rapports profonds	24
c. Rapports importants sur le plan chirurgical	26
5. Vascularisations	29
a. Vascularisation artérielle	29
b. Vascularisation veineuse	31
6. Drainage lymphatique	33
7. Innervation de la glande thyroïde	38
II. Rappel histologique	39
III. Rappel physiologique	42
1. Synthèse des hormones thyroïdiennes	42
2. Régulation des hormones thyroïdiennes	43
IV. Rappel anatomopathologique	45
1. Aspect microscopique	45
2. Variantes histologiques	46
MATERIELS ET METHODES	55
I. Type d'étude	56
II. Paramètres étudiés	56
III. Critères d'inclusion	57
IV. Critère d'exclusion	57
V. Méthodologie	57
VI. Considérations éthiques	58
OBSERVATIONS	59
Observation 1	60

Observation 2	63
Observation 3	66
Observation 4	69
Observation 5	74
Observation 6	77
RESULTATS	85
I. Données épidémiologiques	86
1. L'âge	86
2. Le sexe	87
II. Données cliniques	88
1. Antécédents	88
2. Circonstances de découverte	89
III. Données paracliniques	90
1. L'échographie	90
2. Biologie	92
3. Etude anatomopathologique	92
4. Autres explorations	92
IV. Données thérapeutiques	93
V. Données évolutives	94
1. Diagnostic des récidives	94
2. Délai d'apparition des récidives	95
3. Siège des récidives	95
4. Facteurs prédictifs de récidives	96
5. Stadification pronostique	98
6. Prise en charge des récidives	98
7. Surveillance et évolution	99
DISCUSSION	100
I. Épidémiologie	101
1. Incidence	101
2. Facteurs de risque	105
II. Diagnostic	107
III. Traitement	115
1. Le traitement chirurgical	115

2. Traitement isotopique	125
3. Le traitement hormonal	127
4. La radiothérapie externe	129
5. La chimiothérapie	129
IV. Surveillance	130
1. Les moyens de surveillance.....	130
2. Stratégies de suivi	137
V. Pronostic	139
VI. Les récurrences des carcinomes papillaires de la thyroïde.....	144
1. Taux de récurrences	144
2. Diagnostic des récurrences	146
3. Délai d'apparition des récurrences	151
4. Siège des récurrences	152
5. Facteurs prédictifs de récurrences	154
6. Traitement des récurrences	171
7. Surveillance des récurrences	183
8. Pronostic après la récurrence	183
CONCLUSION	186
RESUME	189
BIBLIOGRAPHIES	202

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	: adénopathie
Ac anti-Tg	: anticorps anti-Thyroglobuline
ATCD	: antécédent
ADO	: anti-diabétiques oraux
AJCC	: American joint committee on cancer
ATA	: American thyroid association
ASI	: Atypies signification indéterminée
AGES	: age, grade, extent, size
AMES	: age, metastases, extent, size
CPT/PTC	: cancer papillaire de la thyroïde
CPTC	: carcinome papillaire de la thyroïde classique ou conventionnel
CDT	: cancer différencié de la thyroïde
CCA	: artère carotide commune
DVS CPT	: variante sclérosante diffuse du cancer papillaire de la thyroïde
EET	: extension extra-thyroïdienne
EETm	: extension extra-thyroïdienne minimale
ETA	: European thyroid association
EU-TIRADS	: European Thyroid Imaging Reporting and Data System
EORTC	: European Organization for Research on Treatment of Cancer
FV-CPT	: variante folliculaire du cancer papillaire de la thyroïde
FTC	: carcinome folliculaire (vésiculaire) de la thyroïde

GMNH	: goitre multihétéronodulaire
GBq	: gigabecquerel
HT	: thyroïdite d'Hashimoto
HMMIV	: Hôpital militaire Moulay Ismail V
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
IJV	: veine jugulaire interne
ITK	: inhibiteurs de tyrosines kinases
JC	: jugulo-carotidienne
LFSI	: lésion folliculaire de signification indéterminée
LT4	: L-thyroxine
MCP	: microcarcinome papillaire de la thyroïde
MACIS	: metastases, age, completeness of resection, invasion, size
MAPK	: Mitogen-activated protein kinases
mCi	: millicurie
NF	: Néoplasme folliculaire
NFO	: Néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires
NLI	: nerf laryngé inférieur
NP	: non précisé
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PIK3CA	: phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
RET	: REarranged during Transfection

rhTSH	: TSH recombinante
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SCM	: sterno-cléido-mastoïdien
Tg	: thyroglobuline
TZ	: Tubercule de Zuckerkandl
TSH	: thyroïdostimuline / thyroid-stimulating hormone
TEP au 18F-FDG	: tomographie à émission de positons au Fluorodésoxyglucose
TI-RADS	: Thyroid Imaging Reporting and Data System
TDM TAP	: tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
T3	: Tri-iodothyronine
TT	: thyroïdectomie totale
TP53	: tumor protein 53
TL	: isthmolobectomie

LISTE DES TABLEAUX

1. Caractéristiques des nodules thyroïdiens
2. Sièges des récidives
3. Facteurs pronostiques
4. Stadification selon le risque de récidence
5. Risques de malignité d'un nodule thyroïdien.
6. Score EU-TIRADS European Thyroid Imaging Reporting And Data System 2017
7. Les indications de la cytoponction et chirurgicales des nodules thyroïdiens
8. Système Bethesda 2017
9. Classification TNM de l'AJCC (8^{ème} édition 2017)
10. Classification des CDT AJCC selon les stades (8^{ème} édition 2017)
11. Stadification du risque de récidence de CDT de l'ATA
12. Stadification du risque de récidence de l'ETA
13. Taux de récidence selon les séries
14. Délai d'apparition des récidence selon les études
15. Disposition des récidence locorégionales selon différentes études
16. Taux de récurrence des différentes variantes histologiques selon Yanhua Bai et al ; Encap : variante encapsulée ; CPTC : carcinome papillaire classique ; M/D : variante hobnail ; T/C : variante à cellules hautes ; solid : variante solide.
17. Tableau comparatif de taux de récurrences selon la réalisation du curage ganglionnaire
18. Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie persistante ou récidivante

LISTE DES FIGURES

1. Vue antérieure du cou
2. A : Sites potentiels de tissu glandulaire thyroïdien aberrant ou de kystes du conduit thyroïdien ; B : absence d'isthme
3. Rapports du Tubercule de Zuckerkandl avec la glande parathyroïde supérieure et le nerf laryngé inférieur
4. Rapport de la thyroïde. Coupe horizontale passant par C7
5. Rapport entre la branche interne et la branche externe du nerf laryngé supérieur avec l'artère supérieure thyroïdienne et le pôle supérieur de la thyroïde
6. Nerf laryngé inférieur en avant des branches de la division de l'artère thyroïdienne (lobe thyroïdien droit dégagé en avant).
7. Vascularisation de la glande thyroïde (vue antérieure)
8. Vascularisation de la glande thyroïde (vue postérieure)
9. Drainage lymphatique de la glande thyroïde. Les flèches indiquent la direction du flux de la lymphe.
10. Compartiments ganglionnaires du cou.
11. Photomicrographie des follicules de la glande thyroïde (x125)
12. Synthèse et régulation des hormones thyroïdiennes
13. Aspect macroscopique d'un carcinome papillaire de la thyroïde
14. Variante classique du CPT avec architecture papillaire et noyaux clairs, rainurés et chevauchés
15. Aspect microscopique du carcinome papillaire de la thyroïde et ses variantes (service d'anatomo-pathologie -Hôpital Militaire My Ismail Meknès)
16. Microcarcinome papillaire de la thyroïde

17. A : variante folliculaire invasive non encapsulée ; B : variante à cellules hautes ; C : variante en clou de tapissier ; D : variante à cellules cylindriques
18. Variantes du CPT, A : Variante sclérosante diffuse ; B : Variante solide ; C : Variante cribriforme–morulaire ; D : Variante oncocytaire ; E : Variante Warthik–Like.
19. Imagerie par résonance magnétique montrant un processus lésionnel en précarotidien droit renfermant des calcifications et de multiples adénopathies infracentimétriques jugulo–carotidiennes, spinales.
20. TEP au ^{18}F –FDG montrant un hypermétabolisme ganglionnaire pathologique jugulo–carotidien droit
21. TEP au ^{18}F –FDG : absence de foyer hypermétabolique suspect de récidence locale ou à distance
22. A : nodule thyroïdien droit tissulaire, hypoéchogène mesurant 55mm. B : deux masses thyroïdiens gauches, tissulaires, hypoéchogènes, hétérogènes, contigüs mesurant 28mm et 33mm.
23. Coupes scannographiques montrant une masse tissulaire hétérogène, basi–cervicale gauche de 55×52×42mm.
24. Vue antérieure d'une masse basi cervicale gauche. Iconographie: Service d'ORL de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
25. Figure PET–scann : foyers d'hypermétabolismes pathologiques latéro–cervicaux gauches
26. Images échographiques montrant de multiples ADP cervicales bilatérales hétérogènes au niveau des secteurs V, Ib, IV et VI.

27. Coupes scannographiques montrant un processus lésionnel tissulaire de la loge thyroïdienne latéralisé à gauche avec rehaussement hétérogène et des ADP sous mandibulaires centimétriques bilatérales.
28. Image échographique montrant une ADP submandibulaire gauche hétérogène à centre hyperéchogène
29. Image échographique objectivant ADP sous mentonnière gauche
30. Imagerie par résonance magnétique montrant de multiples formations fronto-pariétales gauches responsables d'un début d'engagement sous-falcoriel avec déviation de la ligne médiane mesurée à 7mm.
31. Taux d'incidence du cancer de la thyroïde (2003–2013) aux Etats Unis par histologie
32. Taux standardisés monde par année et par sexe pour les cancers papillaires et pour toutes histologies, entre 1982 et 2006
33. Incidence du cancer thyroïdien dans le monde en 2020
34. Figure (A) Goitre nodulaire. Nodule solide et hypoéchogène. EU–TIRADS 4, Classification ATA : forte suspicion. (B) Adénome folliculaire. Nodule solide et isoéchogène. EU–TIRADS 3; Classification ATA : faible suspicion. (C) Adénome folliculaire mixte kystique et solide. EU–TIRADS 3 Classification ATA, faible suspicion. (D) Carcinome papillaire thyroïdien. Nodule solide et hypoéchogène, bords irréguliers et microcalcification. EU–TIRADS 5; Classification ATA : forte suspicion. (E) Carcinome papillaire thyroïdien. Nodule solide et hypoéchogène avec microcalcification et macrocalcification. EU–TIRADS 5; Classification ATA : forte suspicion.
35. a) Échographie cervicale. CCA : l'artère carotide commune, IJV : la veine jugulaire interne. La flèche rouge indique un ganglion lymphatique de 8 mm dont la biopsie confirme le diagnostic de cancer papillaire de la

- thyroïde métastatique. (b)Échographie de la glande thyroïde. La flèche indique la trachée. La flèche jaune indique un nodule thyroïdien droit dont la biopsie à l'aiguille fine a prouvé le diagnostic de cancer papillaire de la thyroïde.
36. Patiente de 71 ans. ATCD : tuberculose pulmonaire. Les diagnostics posés initialement : goitre adénomateux colloïdal multiple et lymphadénopathies cervicales tuberculeuses. Une biopsie à l'aiguille confirmât la présence de MCPs multifocaux ((b) flèches bleues), ganglions cervicaux bilatéraux ((a) flèches noires) métastatiques. La patiente a subi une IRAtérapie un mois après l'opération.
37. Patiente de 25 ans présentant plusieurs ADPs jugulaires supérieures, moyennes et inférieures fermes, élargies et palpables, avec un nodule thyroïdien gauche solide palpable. Cytoponction réalisée : un carcinome thyroïdien avec métastases aux ganglions cervicaux. Réalisation d'une thyroïdectomie totale avec curage sélectif latéral gauche et central. (Group VI : compartiment central ; group LN : compartiment latéral)
38. Schéma récapitulatif des indications, selon la SEF 2007, du traitement initial par iode 131 (après thyroïdectomie totale) ; EET : extension extrathyroïdienne ; EETm : extension extrathyroïdienne minimale
39. Figure Aspect échographique normal du lit de thyroïdectomie : l'aspect échogène normal du lit de thyroïdectomie (flèche), situé latéralement à la trachée (T) et médial à l'artère carotide commune (C). SCM muscle sternocléidomastoïdien en avant et l'œsophage (E) en arrière. Le nerf vague visible dans la gaine carotidienne (pointe de flèche).
40. Patiente âgée de 49ans suivie pour CPT récidivant. Le balayage post IRA-thérapie a mis en évidence deux foyers iodofixants paramédians droits de

- fixation très faible au niveau de la loge thyroïdienne. La patiente a été suivie et a bénéficié d'un bilan objectivant une baisse de taux de Tg et la disparition des foyers iodofixants au balayage d'efficacité. (Service Des Radio-Isotopes Et De Médecine Nucléaire De L'HMIMV- Rabat)
41. Patient opéré puis traité par 3700 MBq d'iode 131 pour un carcinome papillaire bifocal du lobe gauche avec envahissement ganglionnaire jugulo-carotidien gauche et central gauche, classé pT2N1b. (A) Balayage corps entier, visualisation de foyers cervicaux dont l'aspect est en faveur de résidus thyroïdiens banaux. (B) Sur la tomoscintigraphie couplée à la TDM, visualisation d'un foyer ganglionnaire peu intense mais suspect jugulocarotidien gauche de 10 x 20 x 40 mm, qui correspondait à une adénopathie secondaire kystisée, ayant nécessité un complément de curage ganglionnaire.
42. Patient de 50 ans présentant une récurrence régionale d'un CPT. (a) Avant l'intervention, la lésion primaire se trouvait au niveau du lobe droit. (b) et (c) Au cours du suivi à 44 mois après TT, l'échographie a montré un ganglion lymphatique suspect avec des micro calcifications et une échogénicité augmentée de manière diffuse (flèches). (d) Sur l'échographie Doppler couleur, un ganglion lymphatique suspect a montré une vascularisation intense. Le diagnostic a été confirmé par l'aspiration à l'aiguille fine.
43. Une femme de 42 ans atteinte d'un CPT qui a subi une TEP après une TT et une IRAthérapie. La scintigraphie corps entier était négative avec un taux de Tg à 30,2 ng / mL. La TEP montre un CPT avec une activité fluorodésoxyglucose accrue compatible avec une maladie récurrente dans

- le lit thyroïdien. La cytologie par aspiration à l'aiguille fine des lésions a confirmé le diagnostic.
44. A : Disposition des récurrences au niveau du compartiment central vs compartiment latéral ; B : Disposition des récurrences selon les secteurs cervicaux. Selon l'étude de S. Kruijff et al.
 45. Probabilité de récurrence selon le sexe. La différence est statistiquement non significative.
 46. Taux de récurrences en fonction de la taille tumorale initiale
 47. (a) tumeur récurrente au niveau du lit thyroïdien: avant l'ablation ; (b) durant l'ablation par radiofréquence ; (c) durant l'ablation : zone d'ablation plus étendue que la masse ; (d) immédiatement après l'ablation, zone d'ablation (cercle jaune) est plus large que la tumeur car elle doit inclure le tissu adipeux adjacent ; (e) avant l'ablation hyperdensité de la tumeur ; (f) disparition de la masse après l'ablation
 48. Ablation par éthanol d'un carcinome papillaire thyroïdien récurrent au niveau des chaînes latérales droites. (a) Aiguille de calibre 23 insérée en périphérie de la tumeur. (b) Immédiatement après l'injection d'éthanol, la zone injectée est devenue échogène.

LISTE DES GRAPHIQUES

1. Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge
2. Répartition des patients selon le sexe
3. Patients répartis en fonction des circonstances de découverte
4. Aspects échographiques des nodules
5. Présence d'adénopathies
6. Résultats anatomopathologiques
7. Geste chirurgical
8. Geste ganglionnaire
9. Circonstances de découverte des récurrences

INTRODUCTION

Les carcinomes papillaires thyroïdiens sont des tumeurs épithéliales malignes présentant des signes de différenciations cellulaires folliculaires, typiquement constituées de formations papillaires et vésiculaires et caractérisées par des spécificités nucléaires distinctes. Selon la définition de l'OMS 2017. (1)

La mortalité a longuement été l'élément le plus fréquemment étudié, faisant l'objet de la plupart des publications. Toutefois, des études plus récentes remarquent une nette diminution de la mortalité au cours de ces dernières décennies. Cette diminution est expliquée par l'augmentation de la détection et prise en charge précoces des CPT. (2)

En effet, le pronostic des CPT est actuellement excellent avec un taux de survie à 10 ans dépassant 90%. (2) (3)

Cependant, certains patients développent des récurrences locales ou/et régionales, en en raison, soit de l'existence de variantes agressives, ou d'un traitement inadéquat.

Ces récurrences constituent un véritable défi diagnostique et thérapeutique vu leur impact sur la morbidité et la qualité de vie de ces patients.

Plusieurs études font le point sur les facteurs pronostiques associés à un risque de ces récurrences : âge au moment du diagnostic, sexe masculin, multifocalité, envahissement ganglionnaire initial, extension extrathyroïdienne, formes histopathologiques agressives. (4) (5)

L'identification de cette population à risque au moment du diagnostic est d'un enjeu primordial. Elle permettrait de proposer une prise en charge thérapeutique et un suivi appropriés.

La prise en charge de ces cancers papillaires thyroïdiens, englobant la reprise chirurgicale, l'IRAthérapie et le traitement hormonal freinateur, est actuellement codifiée par de nombreuses recommandations internationales. Néanmoins, il persiste encore des différences de conduites selon les équipes.

La surveillance a pour objectif la détection d'éventuelles récurrences locales, régionales et à distances, ainsi que le contrôle de l'efficacité du traitement freinateur. Elle est basée essentiellement sur l'examen clinique, le dosage de la Tg couplée à l'échographie cervicale et la scintigraphie à l'iode corps entier.

Notre travail est une étude rétrospective sur 10 ans, s'étalant du mois de janvier 2010 à janvier 2021, portant sur 06 cas présentant des récurrences locorégionales de carcinomes papillaires thyroïdiens.

L'objectif de cette présente étude est de déterminer les facteurs pronostiques de ces récurrences, de dénoter l'intérêt de leur diagnostic précoce et de discuter les différentes modalités thérapeutiques.

RAPPELS

I. Rappel anatomique :

La pierre angulaire de la prise en charge des cancers thyroïdiens consiste en une bonne connaissance des données anatomiques et histologiques de la thyroïde et de leurs variantes, afin de permettre une meilleure compréhension des techniques diagnostiques et thérapeutiques ainsi que l'importance des traitements adjuvants.

1. Anatomie topographique :

La glande thyroïde est une glande endocrine, impaire, médiane, cervicale antérieure, elle encercle la partie antérieure et latérale de la trachée cervicale et une partie de la surface du larynx. Plus précisément, elle se situe en avant des premiers anneaux trachéaux, au niveau de la région sous-hyoïdienne. Placée en profondeur par rapport aux muscles sterno-hyoïdien, sterno-thyroïdien et omo-hyoïdien, elle appartient au compartiment viscéral du cou. (10)

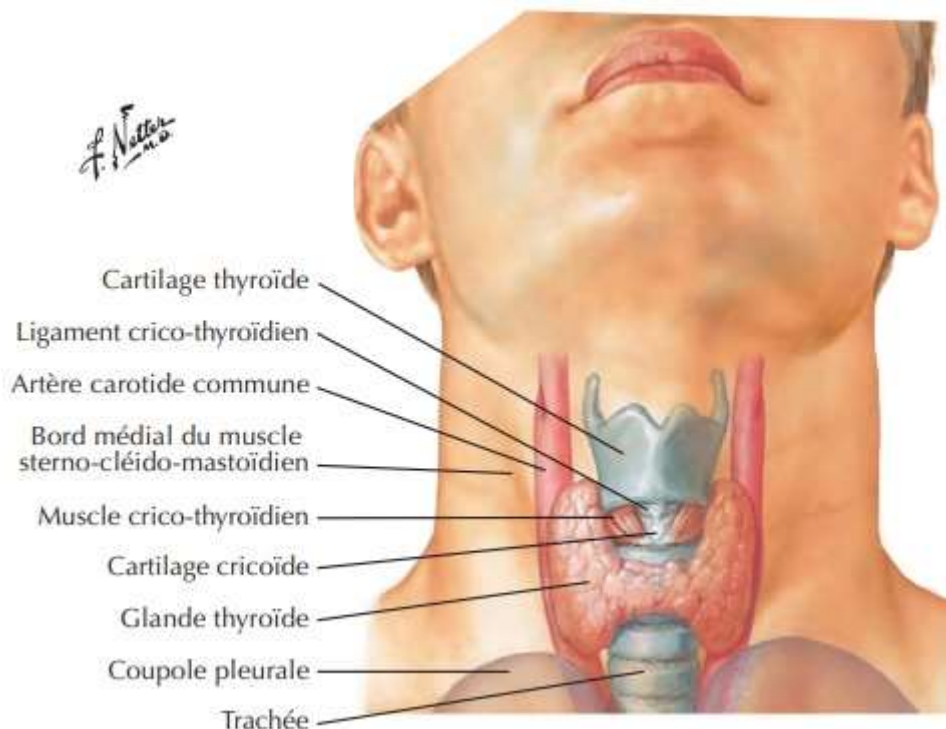


Figure 1 (9) Vue antérieure du cou

2. Anatomie descriptive :

Le corps thyroïdien a la forme d'un H ou d'un papillon, il peut être variable sous forme de V ou U (type fœtal). Il est constitué de deux lobes latéraux joints par une partie médiane, l'isthme.

On peut aussi observer de rares variations anatomiques telles qu'un lobe unique, absence de l'isthme, du tissu thyroïdien ectopique situé dans la base de la langue ou encore des localisations moins communes telles que le larynx, la trachée ou le médiastin. (7)

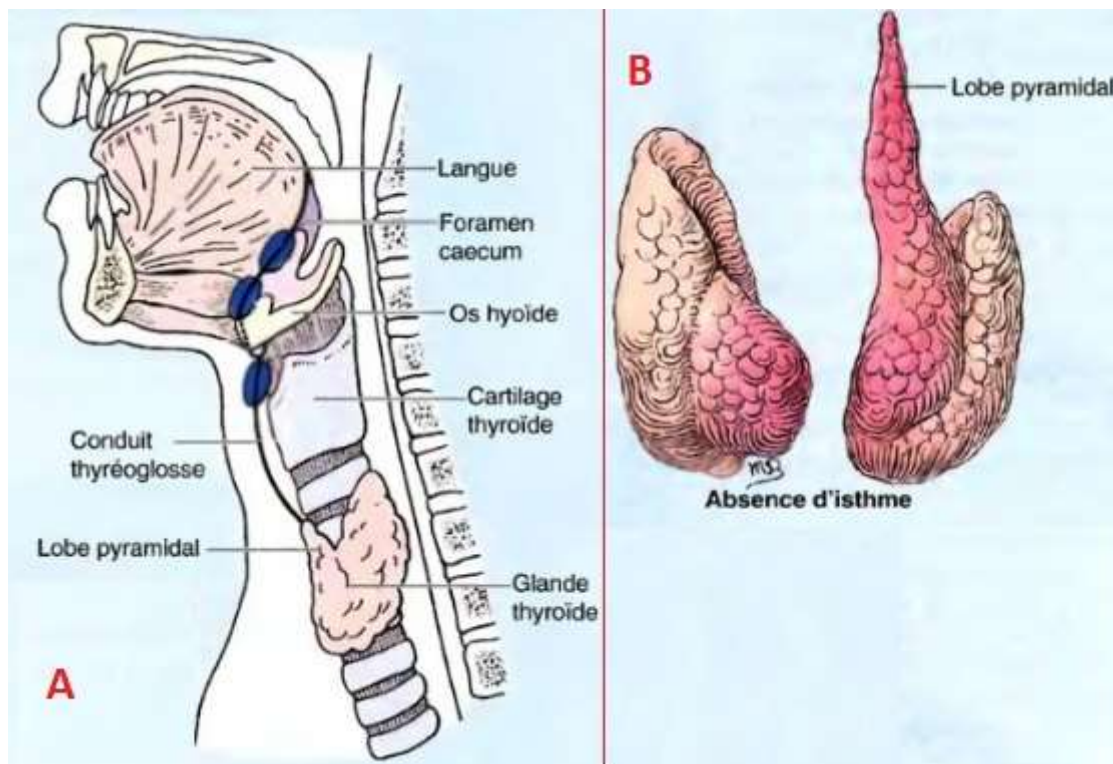


Figure 2 : (8) A : Sites potentiels de tissu glandulaire thyroïdien aberrant ou de kystes du conduit thyroïdoglosse, B : absence d'isthme

Ses dimensions, variables selon les individus, sont approximativement de 6cm de largeur, 6cm de hauteur au niveau des lobes latéraux et son épaisseur est de 2cm à la partie moyenne des deux lobes.

Son poids est d'environ 20 à 30gr. Son volume, compris généralement entre 10 et 28cm³, peut être variable selon les individus en fonction du morphotype, l'âge, le sexe et la charge en iode. (10)

De coloration rose foncée, la glande est de consistance souple et élastique, sa surface est légèrement lobulée, et est parcourue de nombreuses veines surtout si elle est hypertrophiée ou en cas de dysthyroïdie.

Les deux lobes latéraux sont grossièrement coniques d'environ 5cm de longueur et de 2 à 3 cm de dimensions transversales et antéro-postérieures maximales. La limite inférieure du lobe est au niveau du 4^{ème} ou 5^{ème} anneau trachéal.

L'isthme de la thyroïde est une lame aplatie mesurant environ 10mm de largeur, 15 mm de hauteur et 5mm d'épaisseur.

Le tubercule de Zuckerkandl, visible dans 75% des cas, est un élargissement pyramidal du bord latéral du lobe thyroïdien provenant de la fusion entre les origines embryonnaires thyroïdienne inférieure, du ligament de Berry et de la glande parathyroïde supérieure. Ce tubercule représente un repère anatomique important dont la connaissance de ses rapports notamment avec le nerf laryngé inférieur est primordiale lors d'une thyroïdectomie afin d'éviter sa lésion responsable de troubles vocaux et de séquelles fonctionnelles graves. (6)

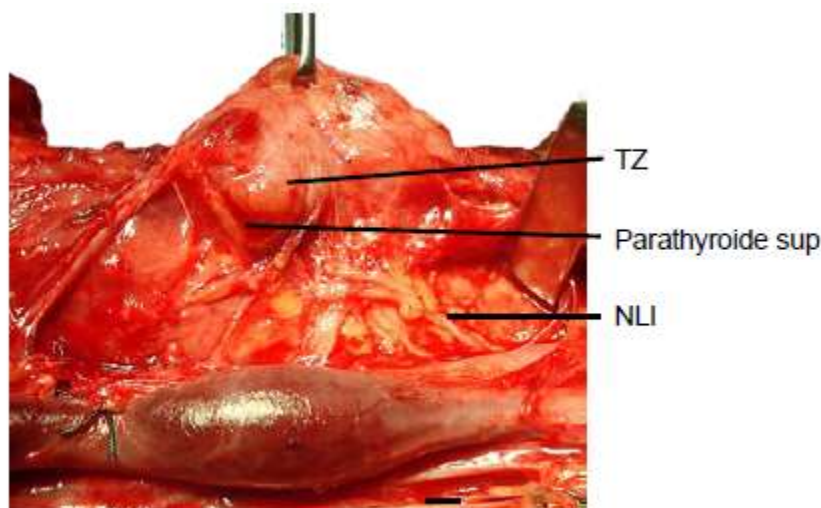


Figure 3 : rapports du Tubercule de Zuckerkandl avec la glande parathyroïde supérieure et le nerf laryngé inférieur (12)

La pyramide de Lalouette peut être présente et s'étend sur une distance variable du bord supérieur de l'isthme ou d'un lobe latéral –le plus souvent gauche– vers l'os hyoïde elle est parfois unie à l'os hyoïde par le tractus fibro-musculaire issu du muscle thyro-hyoïdien.

3. Fixité de la glande thyroïde : (7)

Les moyens de fixité de la glande thyroïde la solidarisant à l'axe laryngo-trachéal comprennent :

- La gaine viscérale du cou : fixe le corps thyroïdien aux autres viscères cervicaux,
- Le ligament médian de Berry-Gruber : lame conjonctive fibreuse unit le bord et la face postérieurs de l'isthme dans sa partie haute aux premiers anneaux trachéaux, aux ligaments (inter cartilagineux) annulaires, au ligament cricotrachéal et à la saillie médiane du cricoïde.
- Les ligaments latéraux internes se détachent du bord postéro interne des lobes latéraux et les adhèrent aux trois ou quatre premiers anneaux trachéaux et aux ligaments inter annulaires correspondants.

4. Rapports de la glande thyroïde : (8, 15, 13)

a. Rapports superficiels :

En antérieur, la glande thyroïde est recouverte de la superficie à la profondeur par :

- La peau, fine et doublée d'un tissu cellulo-cartilagineux
- L'aponévrose cervicale superficielle : s'étend entre les muscles sterno-cléïdo-mastoïdiens et contient les veines jugulaires antérieures ;
- L'aponévrose cervicale moyenne formée par deux feuillets :
 - Le feuillet superficiel : enveloppe le sterno-cléïdo-hyoïdien et l'omohyoïdien.
 - Le feuillet profond : engaine le sterno-thyroïdien et le thyro-hyoïdien.

b. Rapports profonds :

i. Rapports de l'isthme :

L'isthme thyroïdien présente deux faces et deux bords. La face postérieure, concave, est appliquée contre les deux premiers arcs trachéaux et parfois contre le cartilage cricoïde. La face antérieure est cachée par les plans de couverture de la région sous-hyoïdienne. Le bord supérieur, concave en haut, donne naissance à la pyramide de Lalouette qui monte jusqu'au bord supérieur du cartilage thyroïde. Le bord inférieur, concave en bas, est situé à 3cm de la fourchette sternale.

ii. Rapports des lobes thyroïdiens :

Les lobes latéraux ont, en coupe transversale, la forme d'une pyramide triangulaire. Chaque lobe comporte, une base, un sommet, trois faces et trois bords. La face médiale, concave, est appliquée contre les flancs de la trachée et du larynx et atteint l'œsophage et le pharynx. La face latérale, convexe, est en contact avec les vaisseaux thyroïdiens et les plans musculo-tégumentaires latéraux. La face postérieure est en rapport avec le paquet vasculo-nerveux du cou, l'artère carotide

primitive et les glandes parathyroïdes incluses dans la gaine péri-thyroïdienne. La base répond au sixième anneau trachéal, aux veines thyroïdiennes inférieures et à l'artère thyroïdienne inférieure. Le sommet remonte le long du bord postérieur du cartilage thyroïde et entre en rapport avec les vaisseaux thyroïdiens supérieurs. Le bord postéro-médial contracte des rapports avec l'œsophage, l'artère thyroïdienne inférieure, le nerf récurrent et les ganglions récurrentiels. Le bord antérieur croise la face antérolatérale des cartilages cricoïde et thyroïde. Il est suivi par la branche médiale de trifurcation de l'artère thyroïdienne supérieure. Le bord latéral répond à la veine jugulaire interne et à la chaîne des ganglions cervicaux profonds.

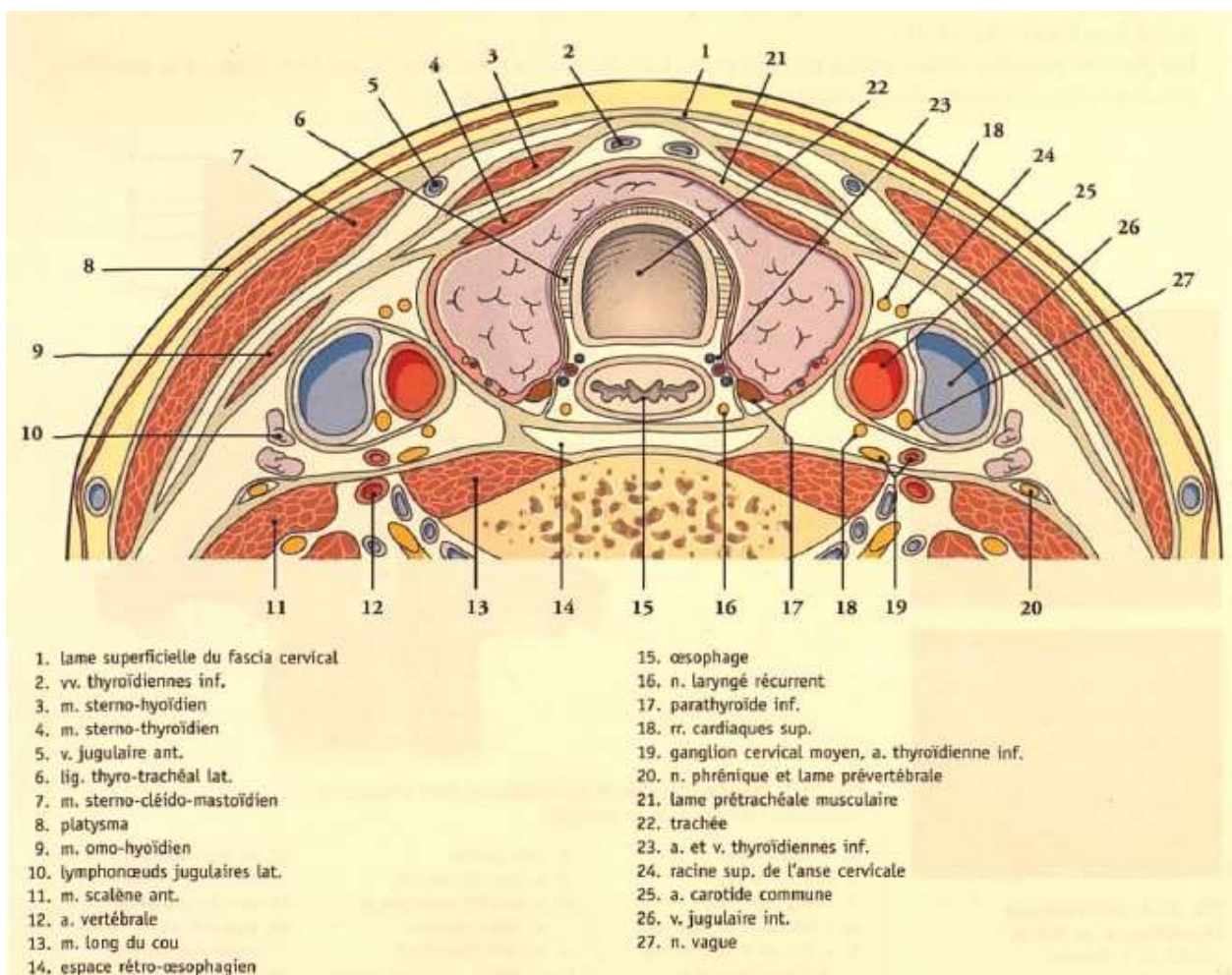


Figure 4 . (11) Rapport de la thyroïde. Coupe horizontale passant par C7

c. Rapports importants sur le plan chirurgical :

i. Les rapports du corps thyroïdien et les nerfs laryngés :

- Nerf laryngé supérieur :

Le nerf laryngé supérieur est un nerf mixte. Pair, il né du nerf vague (X) au niveau de son ganglion inférieur. Son anatomie présente de nombreuses variations rendant son identification et sa préservation difficiles. Il descend verticalement passant en arrière puis en dedans de l'artère carotide interne puis en dedans de l'artère carotide externe. Il se divise pendant son trajet, au contact de la membrane thyro-hyoïdienne, en deux branches :

- Une branche interne : elle émerge au niveau C2 en avant du ganglion cervical supérieur du tronc, descend le long de l'artère laryngée supérieure et la suit à travers la membrane thyrohyoïdienne. Elle fournit une innervation sensorielle à l'étage supra-glottique du larynx, depuis la base de la langue jusqu'au sinus piriforme, ainsi qu'à la muqueuse laryngée sus-glottique.
- Une branche externe : longe la ligne oblique de la face antérieure du cartilage thyroïde, innerve le muscle crico-thyroïdien, puis traverse le cône élastique pour donner l'innervation sensitive du ventricule laryngé à l'étage infra-glottique. Cette branche n'est pas forcément une branche collatérale du nerf laryngé supérieur, et son origine peut être soit indépendante à partir du nerf vague, soit intrinsèquement liée avec le système sympathique cervical.

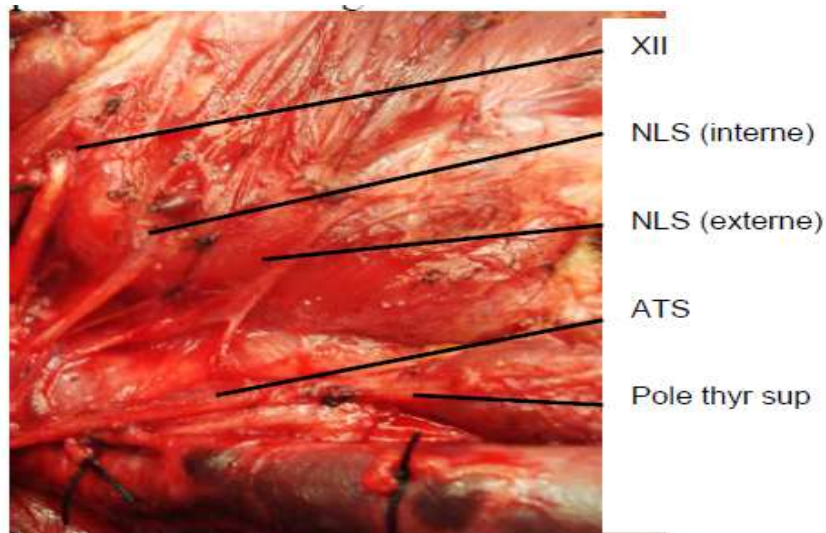


Figure 5. Rapport entre la branche interne et la branche externe du nerf laryngé supérieur avec l'artère supérieure thyroïdienne et le pôle supérieur de la thyroïde(14)

- Nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent :

Le nerf récurrent ou laryngé inférieur est le nerf moteur du larynx. C'est une branche collatérale du nerf pneumogastrique.

- Nerf récurrent gauche : naît au niveau de la face antéro-externe de la crosse de l'aorte, chemine vers le haut en pré-oesophagien et latéro-trachéal, entouré d'un tissu cellulo-ganglionnaire. Dans son segment sous thyroïdien, il reste en arrière et en dedans de l'artère thyroïdienne inférieure au sein d'un tissu celluleux contenant la chaîne ganglionnaire récurrentielle de Gougenheim. Le nerf est ensuite rétro-thyroïdien, en arrière de l'artère thyroïdienne inférieure, il est postérieur au ligament de Grüber. Au-dessus duquel le récurrent décrit une crosse à concavité interne et s'engage sous le constricteur inférieur du pharynx pour gagner la gouttière crico-thyroïdienne pour se terminer en intra laryngé par deux branches postérieure et antérieure.
- Nerf récurrent droit : naît du nerf vague dans la région carotidienne et sous-clavière, remontant sous la sous-clavière et au contact du dôme

pleural. Il se dirige en haut et en dedans, en passant en arrière de la carotide, puis se dirigeant obliquement vers le haut, pour rejoindre l'angle trachéo-œsophagien par un trajet un peu plus oblique qu'à gauche. Il remonte jusqu'au muscle constricteur du pharynx, sous lequel il se glisse pour pénétrer dans le larynx

Les fibres du nerf récurrent sont fragiles, mais peuvent donner lors des traumatismes modérés une paralysie isolée du crico-aryténoïdien, avec dyspnée, et en cas de traumatisme plus sévère, une paralysie des muscles constricteurs, avec troubles phonatoires.

Le NLI peut être non-récurrent, ne passant pas autour de l'artère sous-clavière mais prend naissance du vague de façon plus proximale, et rejoint directement le larynx en cheminant avec les vaisseaux thyroïdiens supérieurs. Cette aberration se produit presque toujours du côté droit et est associée à une artère sous-clavière rétro-œsophagienne.

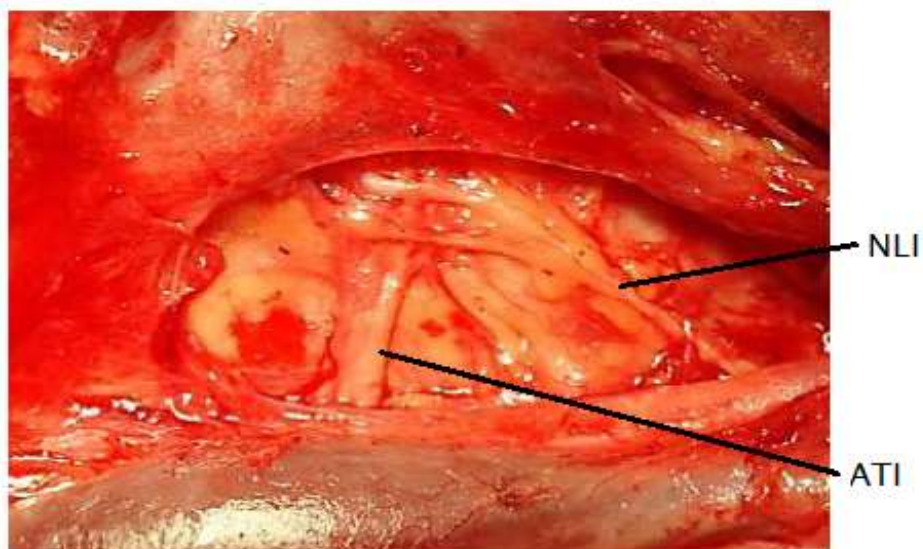


Figure 6. Nerf laryngé inférieur en avant des branches de la division de l'artère thyroïdienne (lobe thyroïdien droit dégagé en avant) (14)

ii. Rapports avec les glandes parathyroïdes :

Au nombre de 4 : 2 supérieures et 2 inférieures, les parathyroïdes sont en rapport étroit avec la face postérieure des lobes latéraux. Camouflées par une enveloppe grasseuse, elles sont contenues dans l'épaisseur du fascia périthyroïdien. Elles peuvent être accolées à la glande, intra-glandulaires ou encore isolées.

La parathyroïde supérieure est à la moitié de la face postérieure au contact de l'anastomose artériel rétrolobaire, l'inférieure à la face postérieure du pôle inférieur du corps thyroïde, au voisinage de l'artère thyroïdienne inférieure et en dehors du nerf récurrent. Mais le corps thyroïde peut entrer en rapport avec des parathyroïdes aberrantes: en variété intertrachéo-oesophagienne, sous-isthmique, ou juxtarécurrentielle.

5. Vascularisations : (10, 11, 12)

a. Vascularisation artérielle :

i. Artère thyroïdienne supérieure

L'artère thyroïdienne supérieure est la première branche de l'artère carotide externe.

Elle chemine le long du bord latéral du muscle thyrohyoïdien, pour gagner le pôle supérieur du lobe latéral de la glande où elle se divise en branches glandulaires antérieure et postérieure :

- La branche glandulaire antérieure irrigue le bord supérieur de la glande thyroïde et s'anastomose avec son homologue opposée au niveau de l'isthme;
- La branche glandulaire postérieure chemine à la face postérieure de la glande et peut s'anastomoser avec l'artère thyroïdienne inférieure.

ii. Artère thyroïdienne inférieure :

L'artère thyroïdienne inférieure est une branche du tronc thyrocervical qui provient de la première portion de l'artère subclavière. Elle monte le long du bord interne du muscle scalène antérieur, passe en arrière de la gaine carotidienne et gagne le pôle inférieur du lobe latéral de la glande thyroïde.

Au niveau de la glande thyroïde, l'artère thyroïde inférieure se divise en :

- Une branche inférieure, qui vascularise la partie inférieure de la glande thyroïde et s'anastomose avec la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure :
- Une branche ascendante, qui vascularise les glandes parathyroïdes.

iii. L'artère thyroïdienne moyenne :

Artère inconstante et impaire, elle provient du tronc artériel brachio-céphalique ou de la crosse de l'aorte et monte vers le bord inférieur de l'isthme thyroïdien.

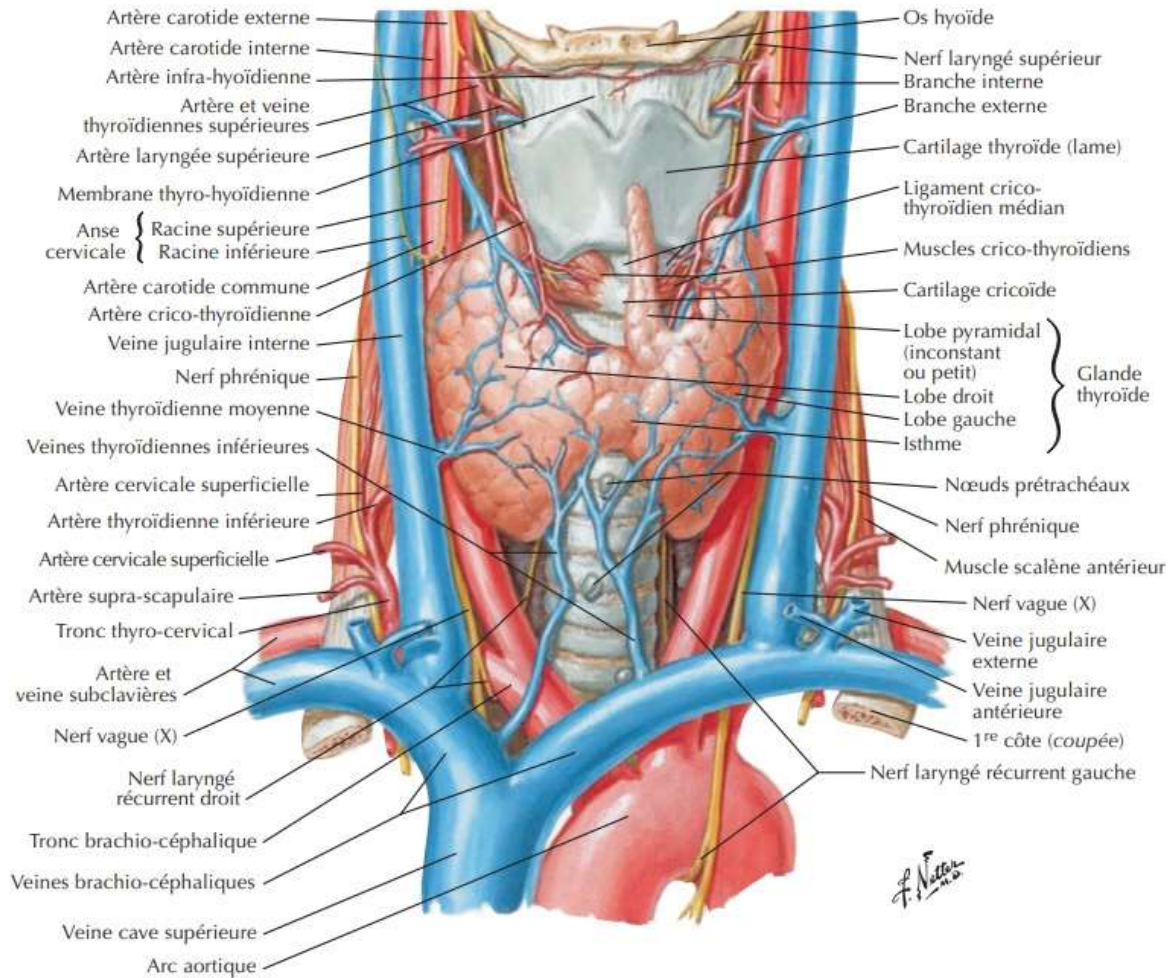


Figure 7. (9) Vascularisation de la glande thyroïde (vue antérieure)

b. Vascularisation veineuse :

Le courant sanguin efférent s'écoule par la veine thyroïdienne supérieure qui, par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-facial, rejoint la veine jugulaire interne. Du bord latéral du corps thyroïde, la veine thyroïdienne moyenne se rend directement à la veine jugulaire interne. Au bord inférieur de corps thyroïde, il existe en outre un plexus veineux sous-isthmique qui, par les veines thyroïdiennes médianes sous-isthmiques, draine le sang vers le tronc brachio-céphalique veineux gauche.

Toutes les veines proviennent d'un réseau anastomotique très développé à la surface de la glande thyroïde et se disposent en trois groupes.

- Les veines thyroïdiennes supérieures qui se jettent dans la veine jugulaire interne par l'intermédiaire du tronc thyro-linguo-facial.
- Les veines thyroïdiennes moyennes qui aboutissent directement dans la veine jugulaire interne.
- Les veines thyroïdiennes inférieures : volumineuses et dépourvues de valvules, elles se rendent au tronc brachio-céphalique.

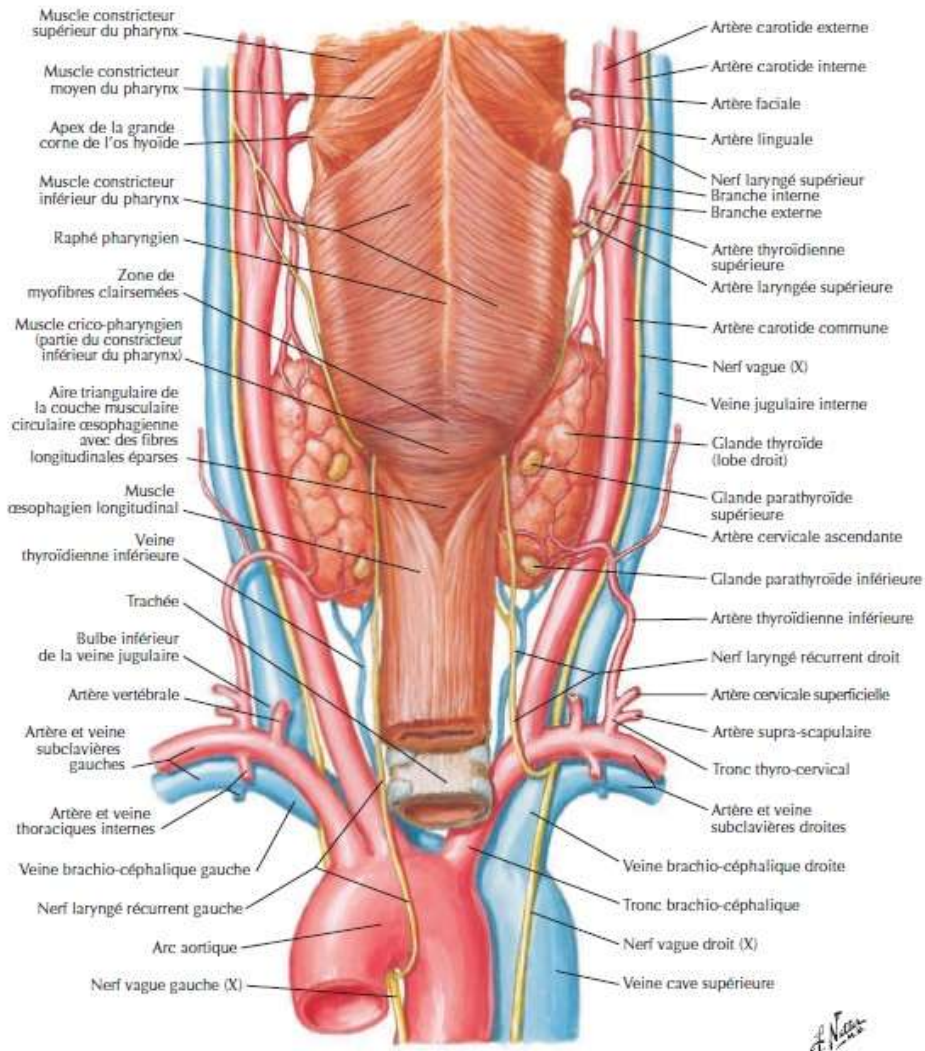


Figure 8. (9) Vascularisation de la glande thyroïde (vue postérieure)

6. Drainage lymphatique :(14, 13, 12)

Le système lymphatique drainant la glande thyroïde doit être évalué de près pour expliquer les schémas de propagation métastatique chez les patients atteints de CPT.

Les lymphatiques du corps thyroïde naissent d'un fin réseau sous capsulaire d'où émergent les collecteurs médians qui se drainent soit en haut aux ganglions pré-laryngés, soit en bas vers les ganglions pré-trachéaux jusqu'aux ganglions médiastinaux ventraux ainsi que les collecteurs latéraux qui se subdivisent en trois pédicules suivant le trajet veineux, se rendent aux ganglions de la chaîne jugulaire interne.

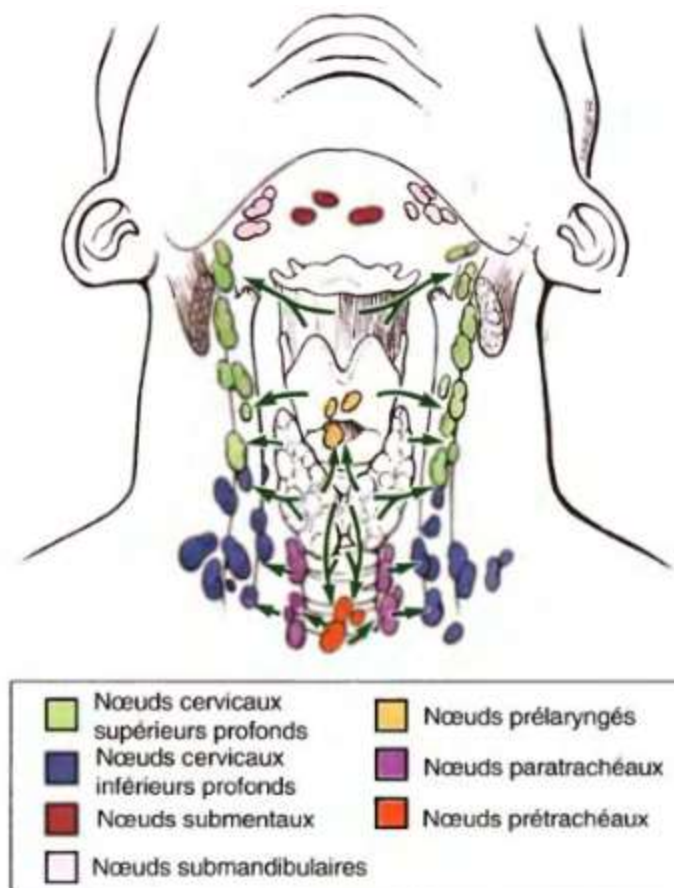


Figure 9. (14) Drainage lymphatique de la glande thyroïde. Les flèches indiquent la direction du flux de la lymphe.

Sur le plan chirurgical, les ganglions lymphatiques concernés par les curages sont répartis en trois compartiments :

- Deux compartiments latéraux
- Un compartiment central
 - Les compartiments latéraux :

Les ganglions lymphatiques du cou latéral sont regroupés en secteurs I - V, correspondant aux ganglions sous-maxillaires et sous-mentaux (secteur I); nœuds jugulaires supérieurs, moyens et inférieurs (secteurs II, III, IV respectivement); et les nœuds du triangle postérieur (secteur V).

Les limites de ces secteurs sont:

- Secteur I: les nœuds (sous-maxillaires; sous-mentaux) sont définis par le corps de la mandibule en haut, le muscle stylohyoïdien en arrière et le ventre antérieur du muscle digastrique du côté controlatéral en avant. Ce secteur est subdivisé deux territoires Ia, le triangle sous-mental (délimité par les ventres antérieurs des muscles digastriques bilatéraux et de l'os hyoïde) et Ib, contenant la glande sous-maxillaire et ses nœuds.
- Secteur II: (jugulaire supérieure) il s'étend de la base du crâne au bord inférieur de l'os hyoïde. Le bord antérieur du niveau II est le muscle stylohyoïdien et le bord postérieur est le bord postérieur du muscle sternocléidomastoïdien. Le nerf accessoire de la colonne vertébrale, qui se déplace obliquement à travers cette zone, est utilisé comme point de repère pour subdiviser ce groupe en IIb, la partie au-dessus et en arrière du nerf, et en IIa, la partie qui se trouve en antéro-inférieur. Ce secteur contient les nœuds jugulodigastriques.
- Secteur III: les nœuds (jugulaires médians) sont situés entre l'os hyoïde au-dessus et un plan horizontal défini par le bord inférieur du cartilage

cricoïde en dessous. Le muscle sterno-hyoïdien délimite la limite antérieure du niveau III et le bord postérieur du SCM est le bord postérieur de ce niveau.

- • Secteur IV: les nœuds (jugulaires inférieurs) sont adjacents au tiers inférieur de la veine jugulaire. Ces nœuds sont situés entre le bord inférieur du cartilage cricoïde et la clavicule, la limite antérieure est le muscle sterno-hyoïdien et la limite postérieure est le bord postérieur du sternocléidomastoïdien. Le cancer de la thyroïde peut provoquer une maladie métastatique importante dans cette région. Ce niveau peut contenir de nombreux vaisseaux lymphatiques qui se connectent au canal thoracique.
- Secteur V: (triangle postérieur) est lié antérieurement par le bord postérieur du sternocléidomastoïdien et postérieurement par le bord antérieur du muscle trapèze. Ce niveau est subdivisé par le bord inférieur du cartilage cricoïde en niveau Va supérieur et niveau Vb inférieur. Le niveau Va contient les nœuds entourant le nerf spinal accessoire et le niveau Vb contient les nœuds cervicaux et supraclaviculaires transversaux.
 - Le compartiment central :

Le compartiment central est composé du secteur VI et de la partie supérieure du secteur VII. Il est délimité en haut par l'os hyoïde, latéralement par les artères carotides, en avant par la couche superficielle du fascia cervical profond et en arrière par la couche profonde du fascia cervical profond, le bord inférieur du compartiment central est défini par le tronc artériel brachio-céphalique à droite et le plan axial correspondant à gauche. Le secteur VII contient les ganglions lymphatiques médiastinaux antérieurs supérieurs situés au-dessus de l'artère brachio-céphalique.

Le secteur VI du compartiment ganglionnaire peut être divisé en ganglions lymphatiques pré-laryngé, pré-trachéal et paratrachéal droit et gauche. Les ganglions lymphatiques paratrachéaux ou chaînes récurrentielles sont situés de part et d'autre de l'axe trachéo-oesophagien, répartis le long des nerfs laryngés récurrents, s'étendant latéralement à la gaine carotidienne et en bas à l'échancrure sternale. Sur le côté droit, ces ganglions peuvent être trouvés en arrière de l'artère carotide commune en raison de la position plus médiale de l'artère. Les ganglions lymphatiques pré-trachéaux se trouvent en dessous de l'isthme de la thyroïde et s'étendent jusqu'au niveau de la veine brachio-céphalique. Ils sont continus avec le thymus et les ganglions lymphatiques médiastinaux. Les ganglions pré-laryngés, également connus sous le nom de ganglions Delphiens, se trouvent au niveau de la membrane cricothyroïdienne. Une dissection centrale complète du cou englobe les bassins nodaux lymphatiques pré-laryngés, pré-trachéaux et paratrachéaux droit et gauche.

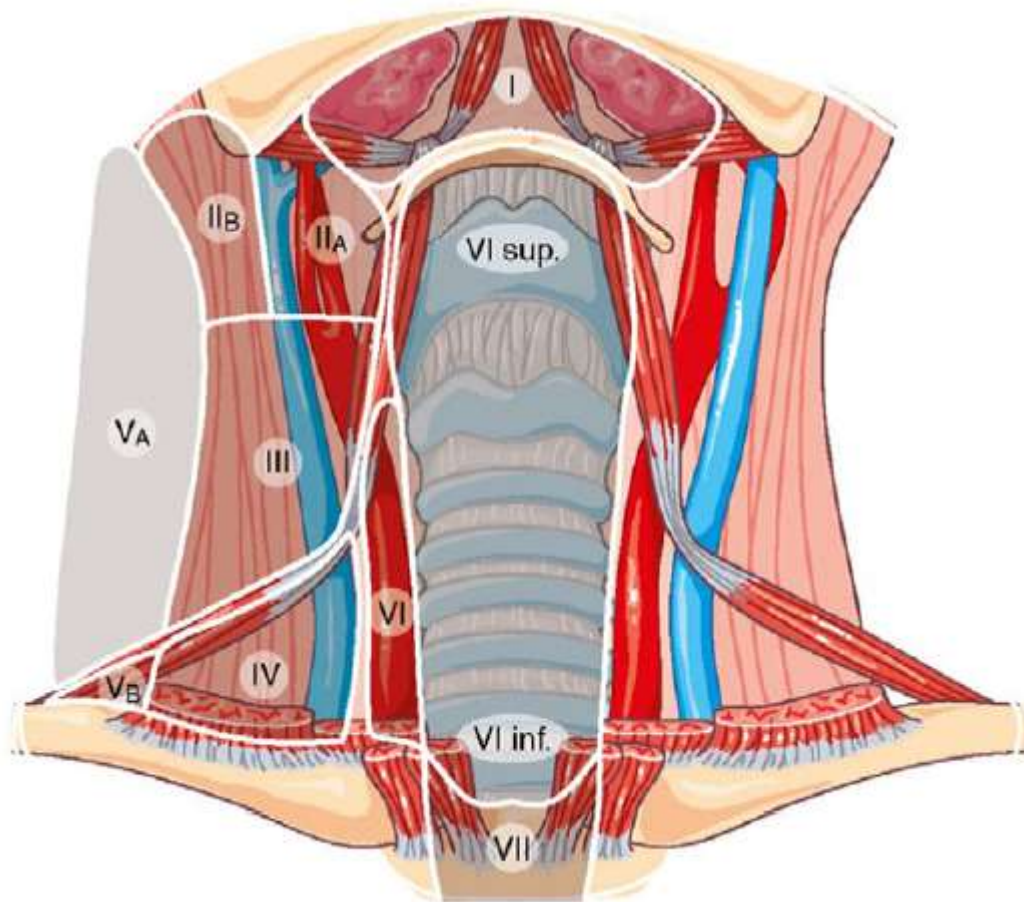


Figure 10. (14) Compartiments ganglionnaires du cou.

- IA : sous-mentonnier ; IB : sous-mandibulaire ;
- IIA et IIB : portion supérieure de la chaîne jugulocarotidienne ;
- III : portion moyenne de la chaîne jugulocarotidienne ;
- IV : portion inférieure de la chaîne jugulocarotidienne ;
- VA : triangle postérieur sus-digastrique ;
- VB : triangle postérieur sousdigastrique ou chaîne sus-claviculaire ;
- VI + VII : loge centrale.

7. Innervation de la glande thyroïde : (11, 10, 7)

L'innervation de la glande thyroïde est de nature neurovégétative. Elle provient du nerf vague (X) par l'intermédiaire du nerf laryngé supérieur, du nerf récurrent, ou nerf laryngé inférieur et surtout du sympathique cervical.

Après leur origine (X) et après avoir fait une boucle autour de l'artère subclavière à droite et de l'arc aortique à gauche, les nerfs laryngés récurrents montent dans un sillon entre la trachée et l'œsophage. Ils passent en profondeur en arrière de la face postéromédiale des lobes latéraux de la glande thyroïde, et entrent dans le larynx en passant sous le bord inférieur du constricteur inférieur du pharynx.

II. Rappel histologique : (16, 17)

La glande thyroïde est entourée d'une capsule conjonctive organisée en deux couches, une couche externe fibreuse et une couche interne plus lâche, qui donne naissance à des cloisons conjonctives divisant le parenchyme en lobules. Les lobules thyroïdiens sont constitués d'un grand nombre d'unités typiques appelées **follicules thyroïdiens**.

Les follicules thyroïdiens, sphères de 200 à 300 μm de diamètre, sont les unités structurelles et fonctionnelles d'une glande thyroïde. Ces follicules sont formés d'un épithélium unistratifié reposant sur une lame conjonctive et limitant une lumière contenant une substance visqueuse qui est le colloïde.

L'épithélium folliculaire comprend deux types de cellules séparés du tissu conjonctif par une lame basale : Les cellules folliculaires et les cellules para-folliculaires ou cellules C.

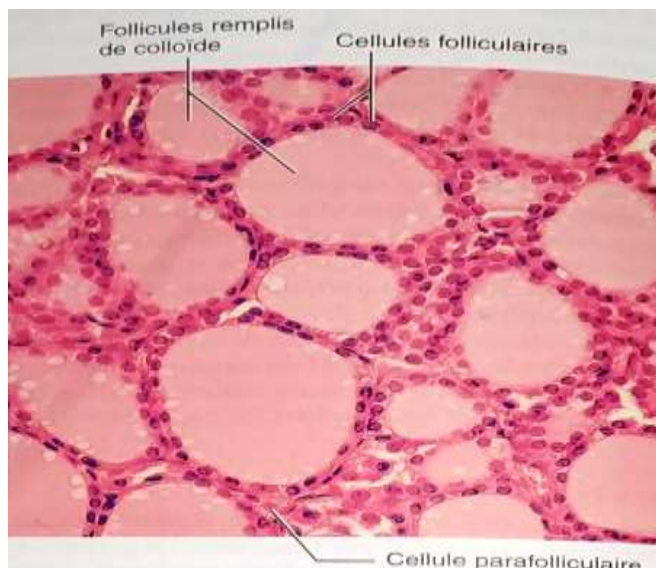


Figure 11. (17) Photomicrographie des follicules de la glande thyroïde (x125)

Les cellules folliculaires, vésiculaires ou encore appelées « thyrocytes », principales cellules de l'épithélium thyroïdien, représentent 99,9% du parenchyme total thyroïdien. Dérivées de l'endoderme, elles assurent la production des hormones thyroïdiennes et de la thyroglobuline. Leur pôle basal reposant sur la lame basale du follicule est en contact avec les capillaires, alors que leur pôle apical, recouvert de microvillosités, se projette dans le colloïde.

Elles sont de forme cubique. Le noyau, central arrondi avec un ou deux nucléoles, occupe le 1/3 inférieur de la cellule. La région apicale est riche en lysosomes et en gouttelettes PAS+, et la région supra et péri-nucléaire renferme des mitochondries, des complexes golgiens et un réticulum endoplasmique granulaire très développé. Ces caractéristiques morphologiques varient en fonction du degré d'activité des thyrocytes. En cas d'hyperactivité, elles augmentent de volume, deviennent prismatiques hautes et leurs organites se développent de façon considérable. Inversement, en cas d'hypoactivité, les thyrocytes diminuent de taille et deviennent aplatis et leurs organites se réduisent. En situation physiologique, on observe au sein de la thyroïde un nombre égal de follicules au repos et de follicules en activités. En cas d'hyperthyroïdie, on observe la disparition des follicules au repos ainsi qu'une augmentation de volume de la thyroïde. En immuno-histochimie : La cellule folliculaire exprime la Tg, la T3 et la T4 ainsi que la peroxydase. Elle est aussi immunoréactive avec la kératine de faible poids moléculaire et à l'antigène épithélial de membrane.

Les cellules parafolliculaires ou cellules C représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien, sont dispersées dans le tissu interstitiel situé entre les follicules. Elles secrètent une hormone peptidique, la calcitonine qui a un rôle important dans le métabolisme calcique mais n'a aucun rapport avec les hormones thyroïdiennes. Elles sont caractérisées par une forme globuleuse et un cytoplasme

chromophile. Le réticulum endoplasmique lisse est très développé et les complexes golgiens sont étendus, les lysosomes et les mitochondries sont en petits nombres. Elles sont reconnaissables en microscopie électronique à leurs grains de sécrétion (100 à 200 nm de diamètre) contenant la calcitonine libérée par exocytose. Les techniques histochimiques et immuno-histochimiques permettent, d'une part de mieux visualiser les cellules C, et d'autre part de mettre en évidence leurs caractéristiques de cellules neuroendocrines. A la coloration de Grimélius : les cellules C ont un caractère argyrophile alors qu'en immunohistochimie, les cellules C sont positives aux marqueurs neuroendocriniens généraux : chromogranine, synaptophysine, neuron-specific-enolase. Par ailleurs, elles sont négatives pour les protéines des neurofilaments. Sur le plan fonctionnel, elles sont positives pour les anticorps anticalcitonine.

Le colloïde est composé de thyroglobuline, une glycoprotéine iodée, qui est une forme de stockage inactive de l'hormone thyroïdienne. D'aspect variable, dense homogène ou granuleuse, elle peut être soit éosinophile soit cyanophile. Dans les vésicules au repos ou peu actives, elle est acidophile et souvent festonnée en périphérie par contre dans les vésicules hyperactives, on retrouve un colloïde basophile et des vacuoles dites: les vacuoles de résorption ou vacuoles de Max Aron.

Les cellules interstitielles sont des cellules isolées (Weber) et des amas de cellules (îlots de Wöfler) situés entre les follicules. Leur signification reste discutée, mais ils semblent s'agir de tissu thyroïdien de réserve, non actif.

III. Rappel physiologique : (18, 19, 17)

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones dérivées d'acides aminés qui contiennent toutes les deux de l'iode. Il s'agit tétra-iodothyronine (T4 ou thyroxine) et tri-iodothyronine (T3). Ces hormones sont composées de deux tyrosines liées chimiquement, elles sont fort semblables et ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent.

1. Synthèse des hormones thyroïdiennes :

La première étape consiste en la synthèse de la thyroglobuline et sa libération dans la lumière du follicule. En effet, elle est synthétisée dans les ribosomes des cellules folliculaires de la thyroïde puis transportée vers le colloïde à travers le complexe golgien. Elle est alors composée de résidus de tyrosine sur lesquels de l'iode vient se fixer.

Pour produire les hormones thyroïdiennes, les cellules folliculaires doivent intégrer les iodures (anions d'iode, I⁻) apportés par les l'alimentation. Ce captage des I⁻ repose sur un transport actif, et une fois à l'intérieur de la cellule, ils se déplacent dans la lumière du follicule par diffusion facilitée.

Entre la cellule folliculaire et le colloïde, les iodures sont oxydés et transformés en iode.

L'iode formé se lie à la thyrosine de la Tg du colloïde à la jonction de la cellule folliculaire et du colloïde. Cette réaction repose sur l'action d'une enzyme faisant partie des protéines de la membrane. La liaison de deux atomes d'iode à une tyrosine produit la diiodotyrosine, tandis que la liaison d'un seul atome produit la monoiodotyrosine.

Les tyrosines formées sont unies par des enzymes du colloïde. L'union de deux molécules de diiodotyrosine forme la LT4, celle d'une molécule de monoiodotyrosine et d'une molécule de diiodotyrosine forme la LT3 ; ces hormones sont toujours liées à la Tg.

Pour que ces hormones soient sécrétées, les cellules folliculaires doivent absorber la Tg iodée par pinocytose et que les vésicules qui en résultent se lient à des lysosomes.

Ces hormones sont séparées par la suite de la Tg par des enzymes lysosomiales pour enfin pouvoir diffuser dans la circulation sanguine. La principale hormone sécrétée est la T4, alors que la majeure partie de la T3 est produite dans les tissus périphériques.

2. Régulation des hormones thyroïdiennes :

La régulation est représentée par l'axe thyroïdienne. La diminution du taux sanguin d'hormones thyroïdiennes provoque la libération de la TSH et ainsi la libération des hormones thyroïdiennes. Paradoxalement, l'augmentation du taux sanguin d'hormones thyroïdiennes exerce une rétro-inhibition sur l'axe hypothalamus-hypophyse interrompant le stimulus déclencheur de la libération de la TSH.

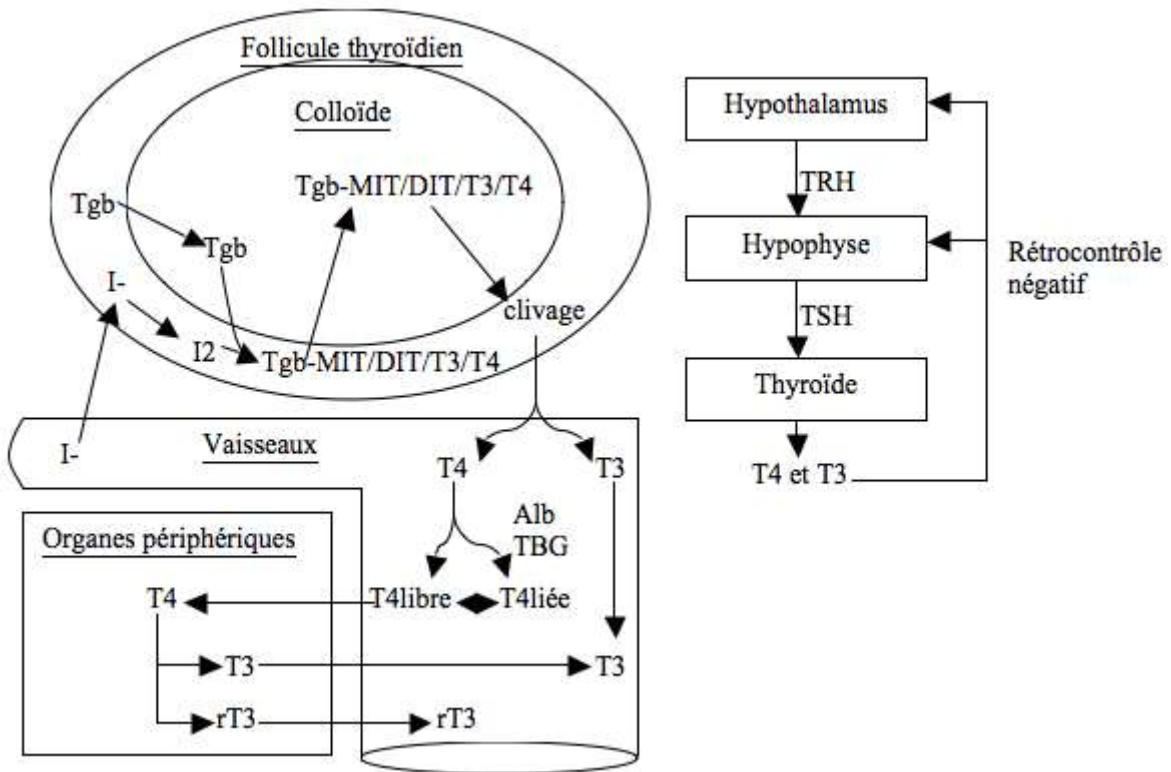


Figure 12. (18) Synthèse et régulation des hormones thyroïdiennes

IV. Rappel anatomopathologique : (41, 45, 43, 48, 46)

L'aspect macroscopique des carcinomes papillaires de la thyroïde est variable, mesurant moins d'un millimètre à plusieurs centimètres, ils sont fermes et généralement de couleur blanc grisâtre, d'aspect granuleux à la coupe, fréquemment chamois pour les formes oxyphilles. La calcification lésionnelle est une caractéristique commune. Ils peuvent être soit mal limités sans capsule donc invasifs, soit encapsulés.



Figure 13. Aspect macroscopique d'un carcinome papillaire de la thyroïde

1. Aspect microscopique :

Les carcinomes papillaires de la thyroïde ont des anomalies nucléaires pathognomoniques. Les calcosphériles situées dans l'axe conjonctivo-vasculaire des papilles sont pathognomoniques mais inconstantes. Les noyaux, souvent chevauchés, sont pâles, aux contours irréguliers, avec un aspect « en verre dépoli ». Ils sont plus larges et plus arrondis que les noyaux folliculaires normaux et présentent des incisions en grain de café. De pseudo inclusions cytoplasmiques peuvent être présentes, ainsi qu'un épaissement de la membrane nucléaire avec margination chromatinienne. Les mitoses sont rares voire absentes.

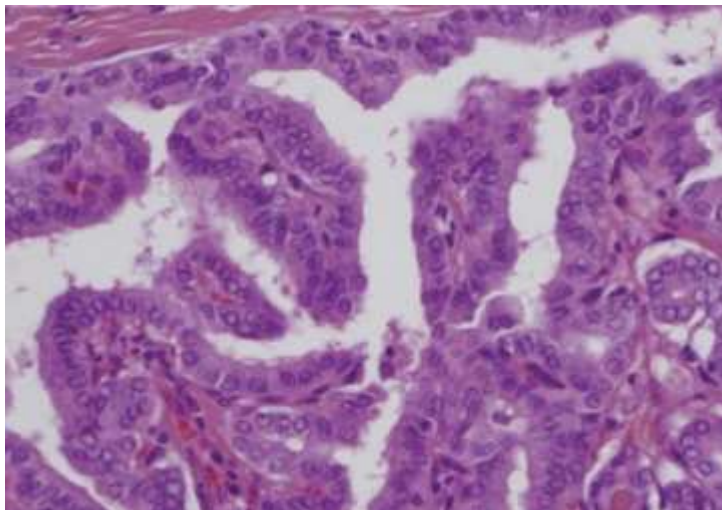


Figure 14. (41) Variante classique du CPT avec architecture papillaire et noyaux clairs, rainurés et chevauchés

2. Variantes histologiques :

En plus des PTC de type conventionnel ou classique, 14 variantes ont été rapportées dans la nouvelle classification OMS des tumeurs thyroïdiennes (43). Les variantes MCP, encapsulées, folliculaires et à cellules hautes sont relativement les plus fréquentes.

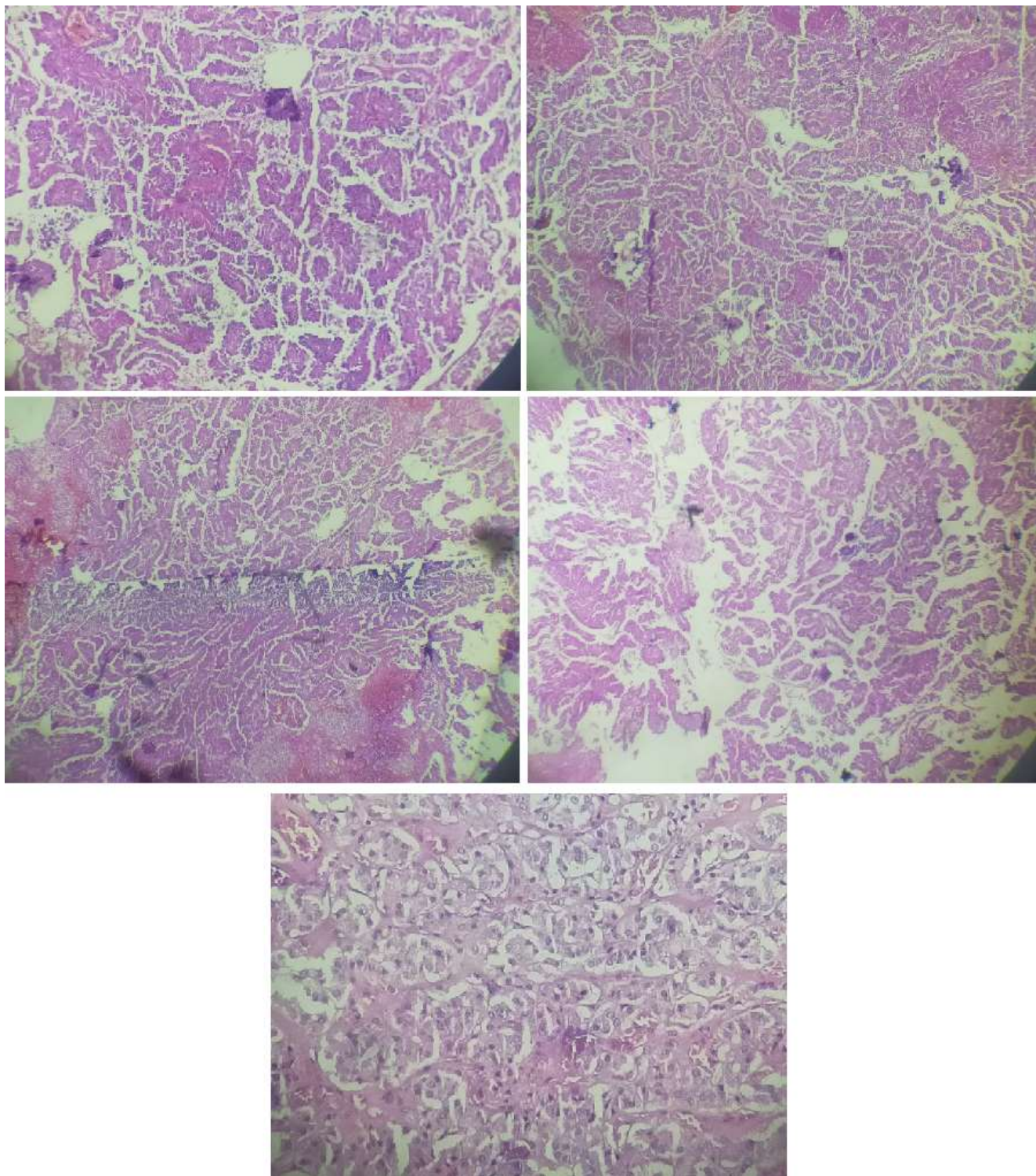


Figure 15. Aspect microscopique du carcinome papillaire de la thyroïde et ses variantes (service d'anatomo-pathologie -Hôpital Militaire My Ismail Meknès)

a. Variante du CPT encapsulé : (42)

La variante encapsulée est une CPTC complètement entourée par la capsule qui peut être intacte ou infiltrée par le carcinome. Bien que des récurrences loco-régionales soient présentes, la mortalité est exceptionnelle. (38)

b. Microcarcinomes papillaires : (47)

Le microcarcinome papillaire thyroïdien désigne tout carcinome thyroïdien papillaire mesurant moins de 1 cm. Ces tumeurs sont souvent trouvées accidentellement dans les autopsies ou en post-opératoire. Ces tumeurs ont tendance à être situées près de la capsule thyroïdienne et sont souvent non encapsulées. Les microcarcinomes papillaires étant classés en fonction de leur taille (<1 cm), ces tumeurs ne présentent pas de morphologie distinctive. Au contraire, ils peuvent avoir des caractéristiques de n'importe quel sous-type de carcinome papillaire plus grand. Les réarrangements RET et les mutations BRAF sont des mutations courantes, les mutations BRAF étant associées à un pire pronostic. La majorité des microcarcinomes papillaires présentent une évolution de la maladie relativement bénigne. Une maladie à haut risque a été associée au sexe masculin, des tumeurs de plus de 5 mm, des lésions bilatérales ou multifocales, une localisation dans le tiers inférieur du lobe thyroïdien, atteinte ganglionnaire initiale, invasion capsulaire / extension extrathyroïdienne, mutation BRAF et fibrose stromale.

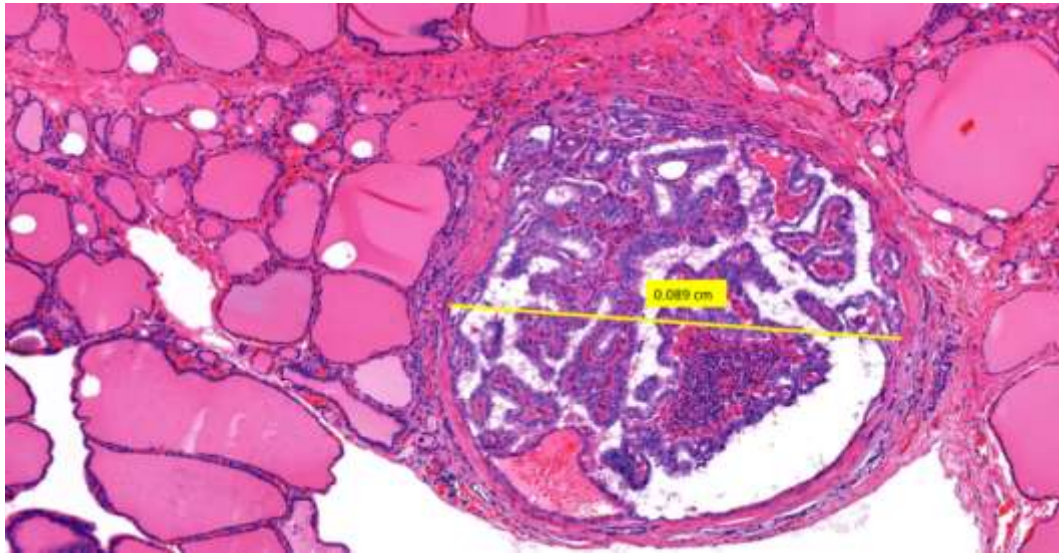


Figure 16. (44) Microcarcinome papillaire de la thyroïde

c. Variante folliculaire :

La variante folliculaire de CPT peut ressembler à un carcinome vésiculaire à l'exception des caractéristiques cytologiques. Le diagnostic de variante folliculaire de CPT peut être assez difficile et les caractéristiques cytologiques du PTC sont importantes pour l'établir.

Ces tumeurs sont constituées de follicules de taille variable, la taille moyenne de la tumeur se situant entre celle du C-PTC et du carcinome folliculaire de la thyroïde (FTC). Le colloïde est plus foncé et plus éosinophile que celui des follicules non néoplasiques. Le colloïde peut également présenter les bords festonnés caractéristiques du carcinome papillaire.

En raison de la difficulté à distinguer le variant folliculaire PTC des carcinomes vésiculaires, l'utilisation d'immunohistochimie et les marqueurs moléculaires peuvent être très utiles pour confirmer le diagnostic. Les FV-PTC encapsulés avaient un profil moléculaire similaire à celui du FTC, avec un taux élevé de RAS et l'absence de mutations BRAF, tandis que les FV-PTC infiltrants avaient plutôt un modèle moléculaire opposé, imitant plus étroitement celui du PTC (taux élevé de mutations BRAF et faible taux de RAS).

d. Variante à cellules hautes :

Cette tumeur est définie par des cellules dont la hauteur mesure au moins 2–3 fois celle de leur largeur. Ces cellules ont un cytoplasme éosinophile abondant et des caractéristiques nucléaires du CPT conventionnel.

e. Variante à cellules cylindriques :

C'est une variante fréquemment symptomatique, ou se présente sous la forme d'une masse cervicale élargie et est cliniquement indiscernable du PTC conventionnel. Ces tumeurs sont constituées de cellules cylindriques pseudostratifiées disposées en structures papillaires, ressemblant souvent à des adénocarcinomes endométriaux ou coliques. Les caractéristiques nucléaires typiques du CPT conventionnel peuvent être absentes. Contrairement au CPTC, le cytoplasme n'est pas éosinophile et peut contenir des vacuoles super- ou sous-nucléaires, et les noyaux présentent une palissade le long des noyaux fibrovasculaires épais, sont allongés et hyperchromatiques. Ces cellules tumorales sont souvent positives pour le TTF-1 et peuvent également être positives pour la thyroglobuline.

f. Variante en clou de tapissier :

C'est une variante histologique introduite pour la première fois dans la 4e édition de la classification OMS des tumeurs thyroïdiennes. Histologiquement, cette variante présente 3 caractéristiques distinctives : des micropapilles dépourvues de véritables noyaux fibrovasculaires, des cellules de Hobnail avec noyaux saillants placés apicalement et cytoplasme éosinophile, la perte marquée de la polarité et cohésion cellulaires, et une augmentation des mitoses atypiques.

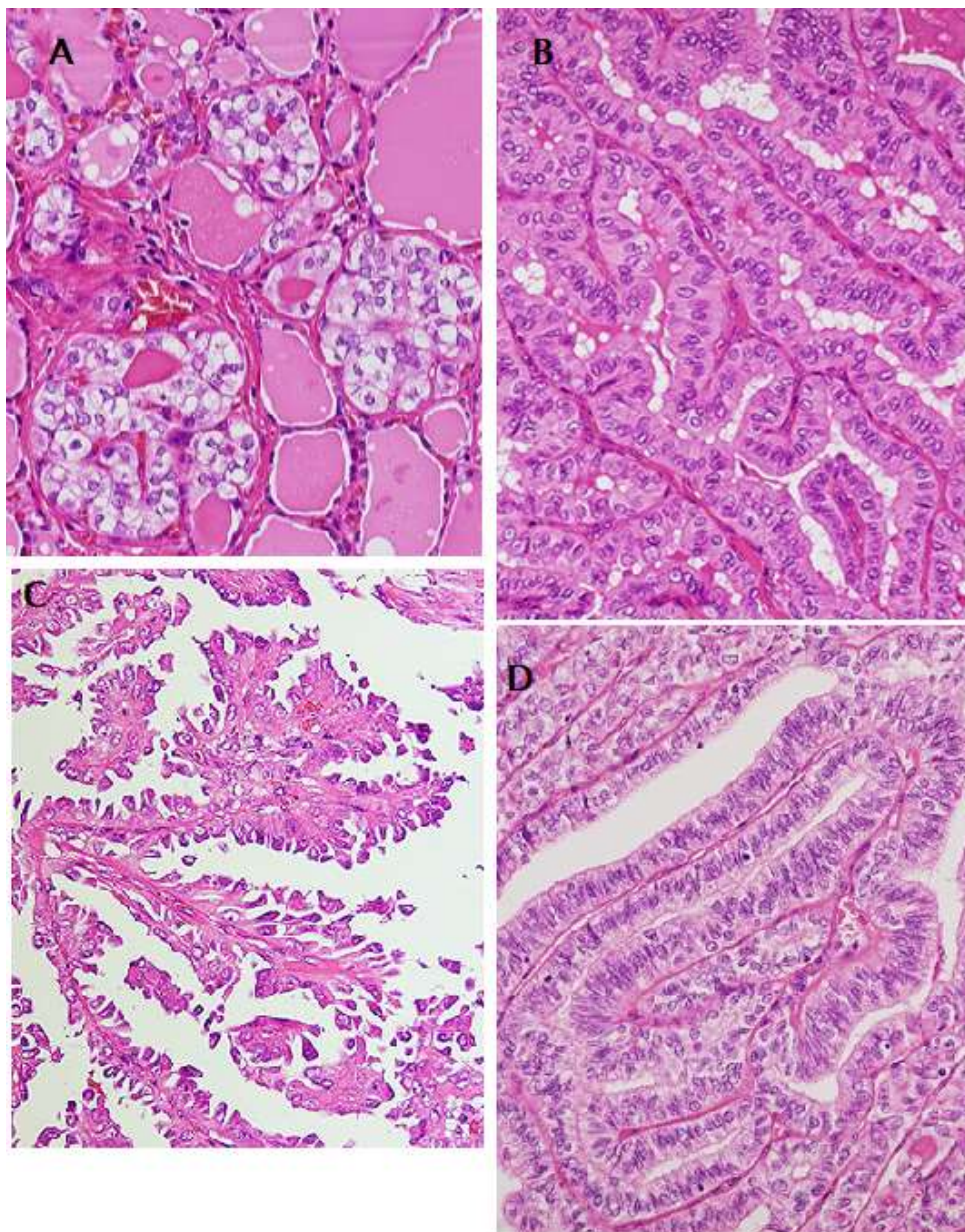


Figure 17. Variantes du CPT ; A : variante folliculaire invasive non encapsulée ; B : variante à cellules hautes ; C : variante en clou de tapissier ; D : variante à cellules cylindriques (44)

g. Variante sclérosante diffuse :

La tumeur présente des caractéristiques nucléaires papillaires classiques, avec une sclérose dense, une métaplasie squameuse étendue, une infiltration lymphocytaire focale ou diffuse, de nombreux corps de psammome et de petits dépôts tumoraux papillaires à solides dans les lymphatiques intraglandulaires et une thyroïdite lymphocytaire chronique bien développée.

Les caractéristiques morphologiques de cette variante ont été décrites dans certaines tumeurs thyroïdiennes d'enfants exposés aux rayonnements après l'accident de Tchernobyl.

Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les patients plus jeunes entre 15 et 30 ans. Elle est caractérisée par une atteinte diffuse d'un ou des deux lobes de la glande thyroïde et une tumeur extrêmement dure à l'examen macroscopique, reflétant la calcification et la sclérose étendues.

h. Variante solide :

On décrit la présence de massifs pleins ou épaisses travées séparées par un fin stroma fibreux constitué de cellules ressemblant à des cellules malpighiennes, les noyaux sont ceux d'un carcinome papillaire conventionnel.

i. Variante cribriforme–morulaire :

Sur le plan histologique, les morules et l'aspect cribriforme sont les deux caractéristiques principales, associées aux anomalies nucléaires caractéristiques des CPTC. Sur le profil immunohistochimique, l'expression diffuse cytoplasmique et nucléaire de la β -caténine sont caractéristiques.

j. Variante oncocytaire :

C'est une variante rare de CPT caractérisée par des caractéristiques nucléaires de carcinome papillaire et un cytoplasme granulaire éosinophile abondant et dense riche en mitochondries de type oncocytaire / oxyphile / Hürthle.

k. Variante wharthin-like

Elle est caractérisée par des papilles bordées de grandes cellules oncocytaires avec des caractéristiques nucléaires de CPT et un infiltrat lymphoplasmocytaire proéminent dans les noyaux papillaires.

l. Autres variantes (variante avec Fibromatose / fasciitis-like stroma, variantes fusiformes et variante à cellules claires) :

Ces variantes sont très rares avec une prévalence de 0,04%–0,5%. Ce sont des PTC à faible risque similaires aux CPTC, et aucune information pronostique définitive n'est disponible.

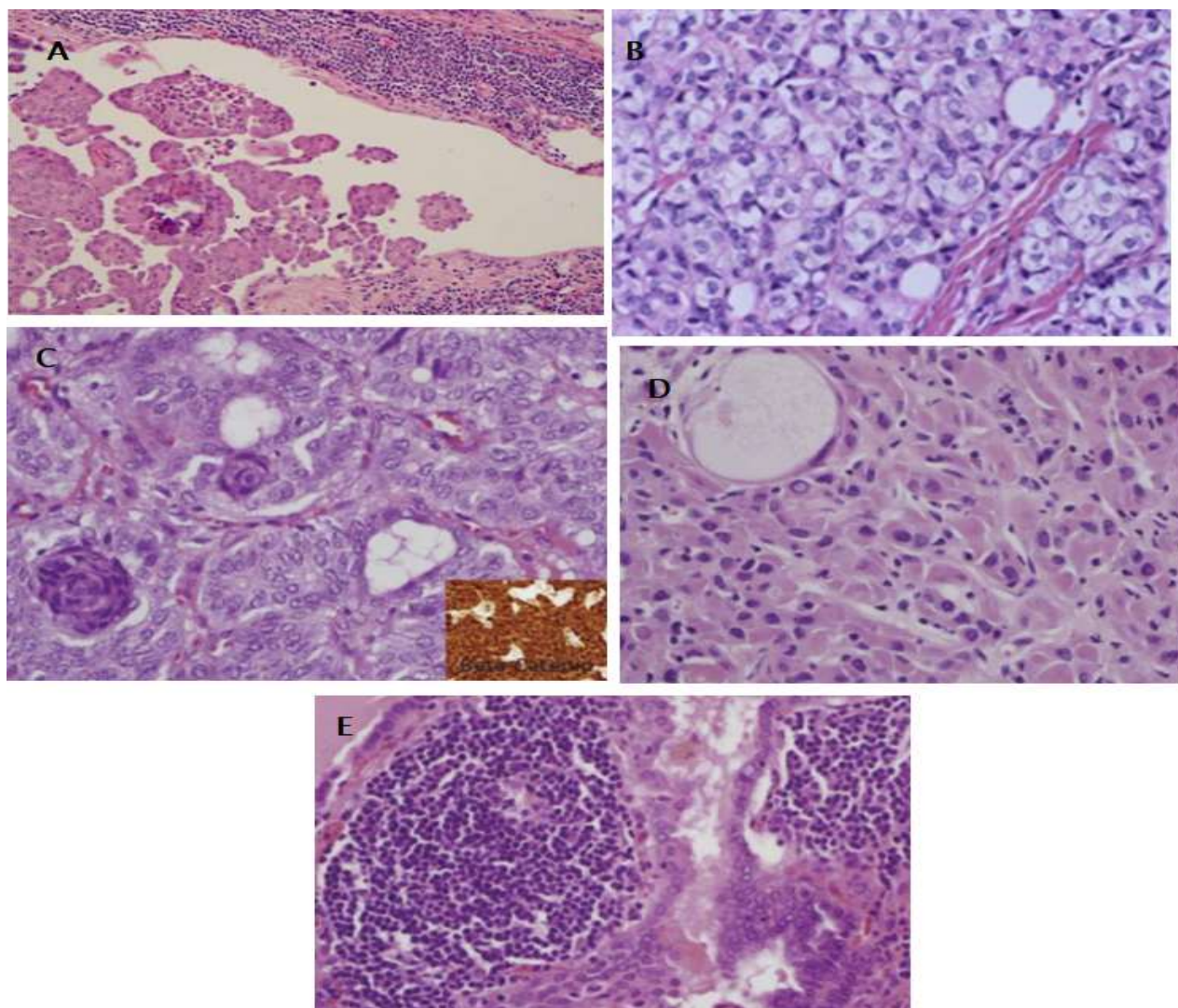


Figure 18. Variantes du CPT, A : Variante sclérosante diffuse ; B : Variante solide ; C : Variante cribriforme-morulaire ; D : Variante oncocytaire ; E : Variante Warthik-Like.(46)

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 6 cas de récurrences de carcinomes papillaires de la thyroïde colligés au service d'oto-rhino-laryngologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. L'ensemble des dossiers ont été traités sur une période de 10 ans.

II. Paramètres étudiés

Pour chaque dossier exploité nous avons relevé les renseignements suivants :

Données Épidémiologiques :

- L'âge, le sexe, Origine géographique
- Les antécédents personnels et / ou familiaux,

Données Cliniques :

- Circonstances de découverte
- La localisation
- Les signes fonctionnels et l'examen physique

Données Paracliniques :

- L'étude biologique
- L'étude radiologique
- L'étude histologique

Modalités thérapeutiques :

- Chirurgicales : chirurgie initiale et curage ganglionnaire
- Médicales : IRAthérapie, hormonothérapie

Suivi et Évolution

III. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans cette étude, les patients pris en charge pour récidives locorégionales des carcinomes papillaires de la thyroïde confirmées à l'étude anatomopathologique, durant la période de l'étude au service d'ORL de l'hôpital Moulay Ismail.

IV. Critère d'exclusion :

- Dossiers ne présentant pas les informations requises pour notre étude.
- Patients qui présentent d'autres formes histologiques de cancer thyroïdien.
- Patients ayant des métastases à distance isolées.

V. Méthodologie :

L'ensemble des paramètres étudiés ont été exploités à partir des dossiers médicaux du service d'oto-rhino-laryngologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Pour obtenir plus d'informations et de compléter l'iconographie de notre étude, une collaboration a été sollicitée auprès des structures hospitalières :

- Service d'endocrinologie de l'Hôpital Moulay Ismail MEKNES.
- Service D'imagerie Médicale Et De Radiologie Conventionnelle De l'Hôpital Moulay Ismail MEKNES.
- Service d'Anatomie Pathologique De l'Hôpital Moulay Ismail MEKNES.
- Service Des Radio-Isotopes Et De Médecine Nucléaire De L'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V RABAT.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient inclus dans notre étude, permettant le recueil des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

L'étape suivante concernait la saisie, le traitement et l'analyse de ces données sur logiciel EXEL, suivie d'une recherche bibliographique électronique approfondie à l'aide des moteurs de recherche Google Scholar, Science Direct, springer Link, Pubmed, EMC...

VI. Considérations éthiques

La confidentialité a été garantie pour les informations recueillies dans le cadre de cette étude.

OBSERVATIONS

Observation 1

Il s'agit d'une patiente âgée de 55 ans sans antécédents pathologiques notables, suivie pour un carcinome papillaire de la thyroïde classé T4N1Mx.

La patiente est suivie depuis 2012 pour un CPT découvert lors d'une chirurgie pour goitre compressif.

L'intervention initiale a consisté en une réduction tumorale vu la mise en évidence d'une masse indissécable de la trachée et envahissant l'axe jugulo-carotidien droit. La taille tumorale n'a pas pu être précisée vu le caractère fragmenté de la masse réséquée et que la prolifération tumorale arrivait au contact des tissus fibro-musculaires de la loge thyroïdienne. La tumeur a été classée initialement T4NxMx.

La patiente a subi une totalisation chirurgicale sans curage ganglionnaire 2 mois plus tard suivie de deux cures d'IRA-thérapie.

L'évolution a été marquée par la persistance de taux élevés de Tg en défreination 553ng.ml^{-1} / 224ng.ml^{-1} / 230ng.ml^{-1} , la persistance de résidu thyroïdien droit avec une ADP para-pharyngée droite, ainsi que la persistance de deux discrets foyers iodofixants au niveau de la loge thyroïdienne sur le balayage d'efficacité de la 2^{ème} cure d'IRA-thérapie.

Devant des taux très élevés de Tg discordant avec le résultat du balayage isotopique, la patiente a bénéficié d'un bilan d'extension :

- Une scintigraphie osseuse le 13.06.2013 revenue normale.
- Une TDM cervico-thoracique le 19.06.2013 montrant une masse pharyngée froite hypodense de 25mm de grand axe et des ADP sous mentonnières, sous angulo-maxillaires et spinales.

- Une IRM cervicale le 04.07.2013 objectivant de multiples ADP infracentimétriques jugulo-carotidiennes, spinales et sous angulo maxillaires bilatérales.

Une 3^{ème} reprise chirurgicale a été décidée avec un curage ganglionnaire en 2014. L'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'une métastase ganglionnaire d'un carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire : prolifération tumorale d'architecture vasculaire, les vésicules bordées par des cellules aux noyaux augmentés de taille variable, chevauchés, en verre dépoli et rainurés, le cytoplasme est éosinophile et le stroma fibreux. La tumeur a été ainsi classée T4N1Mx.

L'évaluation 6mois après la chirurgie trouve une baisse de Tg mais restant toujours à des seuils interventionnels 34 ng.ml^{-1} avec la présence d'un résidu latéralisé à droite avec des ADPs jugulo-carotidiennes droites à l'échographie, d'où la décision d'une 3^{ème} cure d'IRA-thérapie le 27.11.2014. Le balayage post IRA-thérapie a mis en évidence deux foyers iodofixants paramédians droits de fixation très faible au niveau de la loge thyroïdienne.

La patiente a été suivie régulièrement et a bénéficié d'un bilan objectivant une baisse de taux de Tg et la disparition des foyers iodofixants au balayage d'efficacité.

Une échographie cervicale faite en 2017 a montré la présence d'une masse para-laryngée droite. Un PET-scan a été demandé mettant en évidence un foyer d'hypermétabolisme pathologique au niveau de la loge thyroïdienne droite en faveur d'une récidive locale.

Une reprise chirurgicale a été proposée mais non approuvée par l'équipe chirurgicale vu le risque de complication opératoire d'une 4^{ème} reprise.

La patiente est mise sous traitement freinateur avec un objectif de TSH $< 0,1$.

Une surveillance est maintenue avec un bilan clinique, biologique et morphologique, qui met en évidence une rémission de la maladie. Le bilan biologique objective un taux de Tg stimulée de $1,03 \text{ ng.ml}^{-1}$ en 2020 par rapport à $0,12 \text{ ng.ml}^{-1}$ en 2018. L'échographie montre la présence d'un bourgeon tissulaire droit sans lésion spécifique ou tumorale à l'étude anatomopathologique.

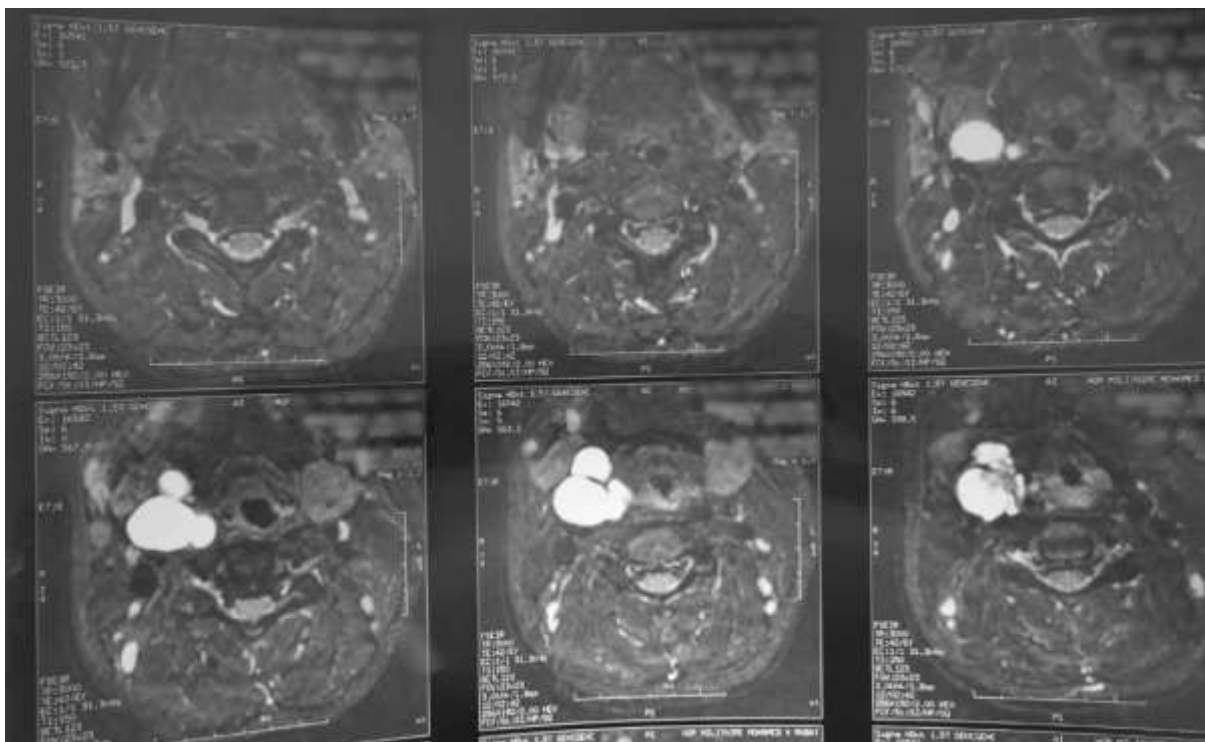


Figure 19. Imagerie par résonance magnétique montrant un processus lésionnel en précarotidien droit renfermant des calcifications et de multiples adénopathies infracentimétriques jugulo-carotidiennes, spinales.

Observation 2

Il s'agit d'un patient de 45ans, tabagique et éthylique sevré il y'a 12ans, opéré en 2004 pour péritonite sur perforation d'ulcère, suivi pour carcinome papillaire thyroïdien classé T2N1Mx.

Le patient a été opéré en 2009 suite à la découverte d'un goitre au dépend du lobe droit en euthyroïdie. Il a bénéficié d'une isthmolobectomie droite dont l'étude histologique était en faveur d'un carcinome papillaire de 2cm classé T2NxMx avec présence d'emboles vasculaires. Le patient a bénéficié alors d'une totalisation 2 mois plus tard avec absence d'anomalie à l'étude anatomopathologique au niveau du lobe gauche.

Le patient a reçu 5mois plus tard une première cure d'IRA-thérapie avec un balayage post IRA-thérapie objectivant un discret résidu d'intervention.

Le patient a été mis sous traitement freinateur L-thyroxine 150 $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ avec une surveillance régulière. (P=100kg)

Devant la persistance de taux élevés de Tg en défreination à 18,28 ng/ml le 19.10.2011, un bilan a été réalisé, objectivant une ADP jugulo-carotidienne droite de 6mm de contours flous à l'échographie cervicale, un nodule hépatique du segment VII à l'échographie abdominale et un aspect en faveur d'un angiome hépatique à l'IRM.

Le patient a reçu une deuxième cure d'IRA-thérapie le 04.2012, avec une cartographie blanche au balayage post IRA-thérapie.

Vu la persistance des taux élevés des Tg, un aspect stable des ADP qui étaient difficiles à ponctionner et un reprise chirurgicale difficile, la décision de la RCP a été d'instaurer un traitement freinateur avec un objectif de TSH<0,1 mUI/ml.

Une reprise chirurgicale a été décidée en 2015 devant une échographie de contrôle montrant une augmentation de volume des ADP, ainsi qu'un PET scan qui a mis en évidence un hypermétabolisme ganglionnaire pathologique jugulo-carotidien droit. Le compte rendu anatomopathologique a démontré une métastase ganglionnaire au niveau de la chaîne jugulo-carotidienne inférieure et moyenne.

La surveillance clinique, biologique et échographique a été poursuivie, et le patient a bénéficié d'un balayage le 13.02.2017 montrant une carte blanche isotopique, et une échographie le 17.02.2017 qui est revenue sans anomalies.

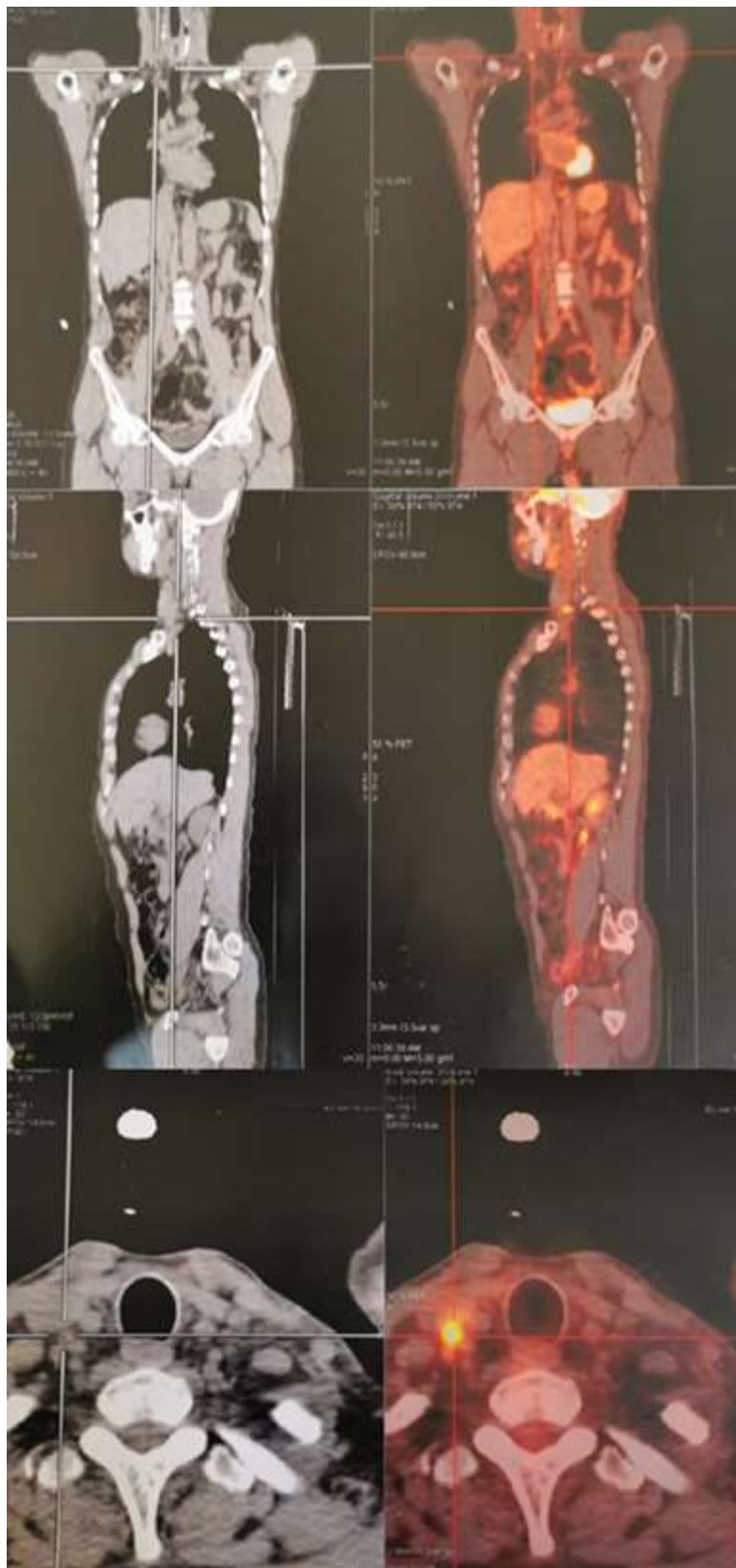


Figure 20. TEP au ^{18}F -FDG montrant un hypermétabolisme ganglionnaire pathologique jugulo-carotidien droit

Observation 3

Il s'agit d'un patient âgé de 36ans sans ATCD pathologiques notables suivi pour carcinome papillaire de la thyroïde classé T1N1Mx.

Il a été suivi pendant deux ans pour GMHN et a bénéficié d'un bilan :

- Une échographie le 09.12.2015 montrant une glande augmentée de volume avec de multiples nodules classés TI-RADS 4A pour les nodules hypoéchogènes, TI-RADS 4B pour nodules calcifiés et TI-RADS 3 pour les nodules isoéchogènes polaires inférieurs gauches. Il s'y associe un magma d'adénomégalies latéro-cervicales suspectes.
- Une biopsie du cavum le 03.08.2015 revenue indemne de lésion spécifique ou tumorale.
- Un bilan biologique le 16.04.2015 normal notamment un bilan thyroïdien normal et une calcitonine négative.

L'intervention initiale le 13.01. 2017 a consisté en une thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire central et latéral bilatéral. Les suites opératoires étaient simples en dehors d'une hypocalcémie transitoire. Le compte rendu anatomopathologique est revenu en faveur d'un carcinome papillaire T1N1Mx avec effraction capsulaire sans embolies vasculaires.

Le patient a bénéficié d'une cure d'IRA-thérapie deux mois plus tard. Le balayage post IRA-thérapie à J6 a objectivé la présence de quatre résidus d'intervention de taille inégale et de fixation assez intense au niveau de la loge thyroïdienne, ainsi qu'un foyer iodofixant en faveur d'une localisation secondaire se projetant en paramédian postérieur droit dans la région lombo-aortique. Une TDM TAP et une scintigraphie ont été faites revenues normales.

Le patient a été mis sous traitement freinateur avec objectif de TSH < 0,1.

L'évolution a été marquée par la persistance d'un taux de Tg élevé à 4,27 ng/ml sous traitement freinateur. L'échographie n'a pas montré d'aspect de résidu ou de récurrence au niveau de la loge de thyroïdectomie, ni d'ADP cervicale.

La décision a été de réaliser une deuxième cure d'IRA-thérapie le 11.12.2017, avec un bilan post IRA-thérapie :

- L'échographie est revenue normale : loge thyroïdienne vide, absence d'ADP.
- Une carte blanche isotopique au balayage.
- Tg élevée à 123 ng/ml.

Devant cette discordance, un TEP scan a été demandé le 22.03.2018 ne mettant pas en évidence un foyer pathologique évoquant une récurrence ou une extension.

Un traitement freinateur a été maintenu.

La surveillance régulière instaurée avec un bilan :

- Une baisse de taux de Tg $0,34\text{ng.ml}^{-1}$ le 17.06.2019 avec une TSH à $0,09\ \mu\text{UI.ml}^{-1}$ par rapport à $2,51\text{ng.ml}^{-1}$ le 25.02.2019 avec une TSH à $169,58\mu\text{UI.ml}^{-1}$.
- La persistance d'une carte blanche isotopique sur deux balayages à 6 mois d'intervalle.



Figure 21. TEP au ^{18}F -FDG : absence de foyer hypermétabolique suspect de récurrence locale ou à distance

Observation 4

Il s'agit d'une patiente âgée de 79 ans diabétique depuis 5ans sous ADO suivie pour carcinome papillaire de la thyroïde classé T4N1M1.

Elle est suivie depuis 2014 pour carcinome papillaire multifocal de la thyroïde découvert sur une isthmo-lobectomie pour goitre compressif, complétée par la suite par une totalisation chirurgicale associée à un curage ganglionnaire central.

Le compte rendu anatomopathologique trouve un carcinome papillaire de la thyroïde de 5cm de grand axe avec emboles vasculaires et effraction de la capsule thyroïdienne et de la graisse périthyroïdienne au niveau du lobe droit, et deux micro-foyers de 6 et 2mm au niveau du lobe gauche sans effraction capsulaire ou de nécrose ni d'emboles vasculaires. Le curage ganglionnaire médiastinal ne retrouve pas de métastases ganglionnaires. La tumeur est classée initialement T4NxMx.

La patiente a reçu une 1^{ière} cure d'IRA-thérapie 2 mois plus tard, le balayage d'efficacité trouve trois résidus d'intervention de taille et de fixation inégales au niveau de la loge thyroïdienne avec une Tg à 137 ng/ml.

L'évolution a été marquée par l'apparition en octobre 2015 d'une ADP cervicale gauche dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'une métastase ganglionnaire d'un carcinome papillaire de la thyroïde.

La patiente a bénéficié en 2016 d'une échographie cervicale revenue normale et d'un balayage revenu en faveur d'une carte blanche isotopique avec une Tg à 171 ng.ml⁻¹. Devant cette discordance, un TEP scan a été demandé objectivant un foyer d'hypermétabolisme de la loge thyroïdienne gauche, un hypermétabolisme ganglionnaire pathologique cervical jugulo-carotidien droit et sus-sternal, et une atteinte osseuse crânienne de l'os pariétal droit.

La patiente est mise sous traitement freinateur L-thyroxine 100µg (P=80kg), mais perdue de vue.

Elle présente en 2020 une masse basi-cervicale latérale gauche pour laquelle elle a bénéficié d'un bilan :

- Une TDM le 30.09.2020 objectivant un aspect d'une grosse adénomégalie isolée au niveau de la filière pharyngo-laryngée légèrement nécrosée au centre sans contact vasculaire, et absence d'ADP cervicales.
- Une échographie le 07.10.2020 évoquant l'aspect d'une récurrence tumorale thyroïdienne bilatérale : présence de deux masses thyroïdiennes gauches tissulaires hypoéchogènes hétérogènes contiguës vascularisées au doppler mesurant 28 et 33mm, et d'un nodule thyroïdien droit ayant les mêmes caractéristiques échographiques.
- Au bilan thyroïdien : Tg à 172 ng/ml, TSH à 32,66 mU/l.
- Une TDM TAP en faveur de localisations secondaires pulmonaires

La patiente fut opérée le 09.11.2020. L'étude histologique a mis en évidence un carcinome papillaire dans sa variante vésiculaire : la présence d'une prolifération carcinomateuse faite de papilles et de vésicules à axe conjonctif grêle et coalescente bordées de cellules aux noyaux en verre dépoli avec remaniements fibreux. Le parenchyme est fait de vésicules de taille variable et bordé de cellules cubiques aux noyaux réguliers. On notait la présence d'embolies vasculaires.

Elle a reçu une cure d'IRA-thérapie en janvier 2021, puis mise sous traitement freinateur à raison de 250µg/j.



Figure 22. **A** : nodule thyroïdien droit tissulaire, hypoéchogène mesurant 55mm.

B : deux masses thyroïdiens gauches, tissulaires, hypoéchogènes, hétérogènes, contigus mesurant 28mm et 33mm.

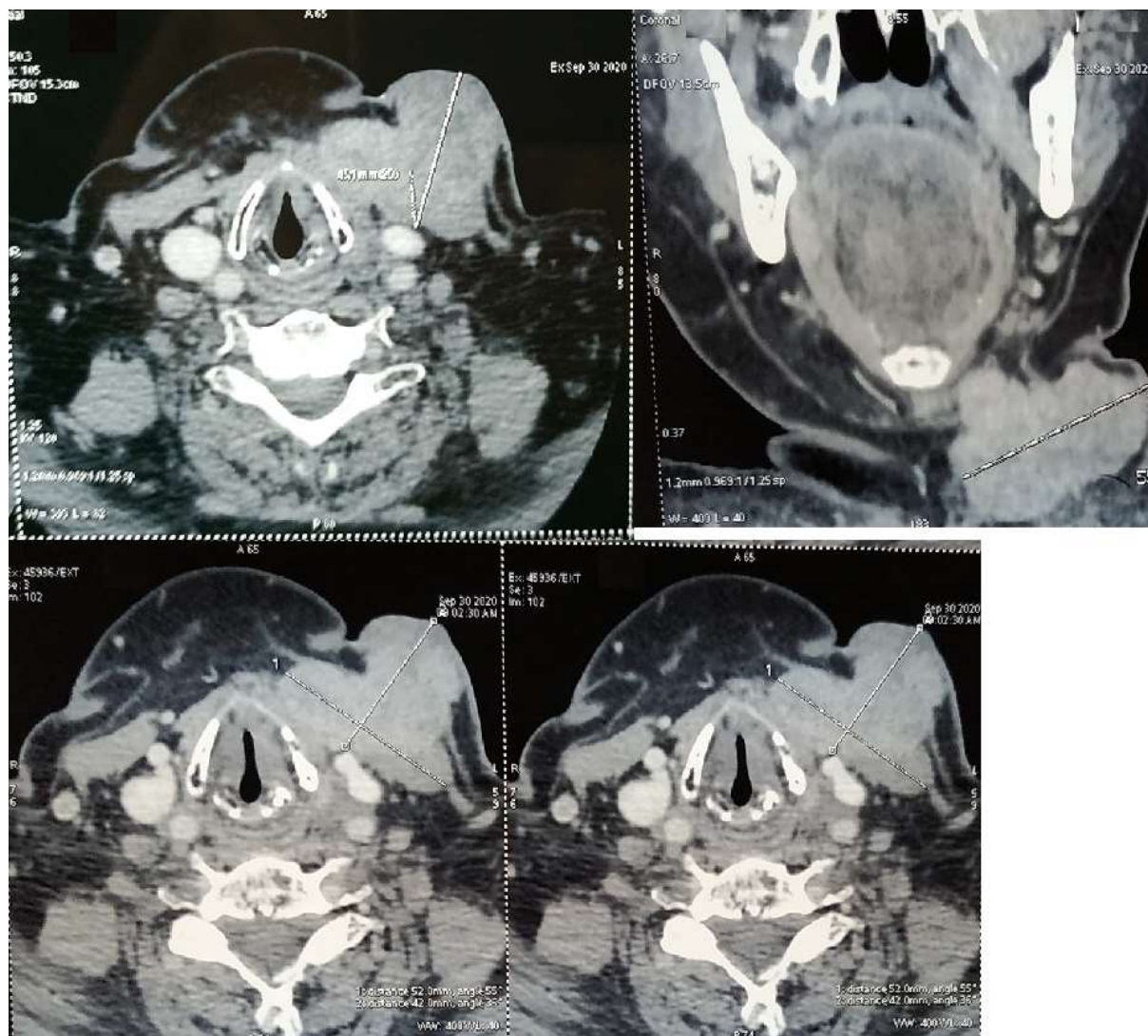


Figure 23. Coupes scannographiques montrant une masse tissulaire hétérogène, basi-cervicale gauche de 55×52×42mm.



Figure 24. Vue antérieure d'une masse basi cervicale gauche. Iconographie (Service d'ORL de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès)

Observation 5 :

Il s'agit d'un patient âgé de 58 ans, ayant travaillé dans une centrale nucléaire entre 2003 et 2013, suivi pour carcinome papillaire de la thyroïde récidivant.

Il a bénéficié d'une thyroïdectomie totale en 2013 suivie de 2 cures d'IRAthérapie en 2015 et 2016.

Un traitement freinateur a été instauré à raison de 200µg/j (P=65kg).

Au cours du suivi, il a bénéficié d'un bilan qui a objectivé :

- Une Tg en défreination positive à 500ng.ml⁻¹.
- Une TDM cervico-thoracique le 15.09.2017 revenue sans anomalies.
- Une échographie le 20.09.2017 normale : loge thyroïdienne libre, absence d'ADP.
- Cartographie blanche isotopique au contrôle post-IRAthérapie.

Devant la discordance de ces résultats, un PET-scan et une IRM ont été réalisés :

Le TEP scan fait le 23.11.2017 a mis en évidence des foyers d'hypermétabolismes pathologiques latéro-cervicaux gauches du groupe II, IV, Vb en faveur d'atteintes ganglionnaires compatibles avec le contexte du patient.

L'IRM faite le 22.01.2018 a démontré la présence d'un ganglion sous-claviculaire gauche, un ganglion latéro-cervical gauche antérieur et une loge thyroïdienne vide.

Le patient fut opéré le 27.02.2018 et a bénéficié d'un curage jonctionnel et sélectif des territoires IIa+IIb, III, IV, Va+Vb. L'étude histologique a révélé la présence d'une prolifération tumorale d'architecture papillaire sans effraction capsulaire.

Il a reçu une cure d'IRAthérapie 1 mois plus tard.

Le bilan post-IRAthérapie a montré une diminution de la Tg à $3,7\text{ng.ml}^{-1}$ en décembre 2020 avec une TSH à $0,02\text{mUI.ml}^{-1}$ et des ac anti-Tg négatifs.

Le traitement freinateur est maintenu L-thyroxine à $200\mu\text{g/j}$

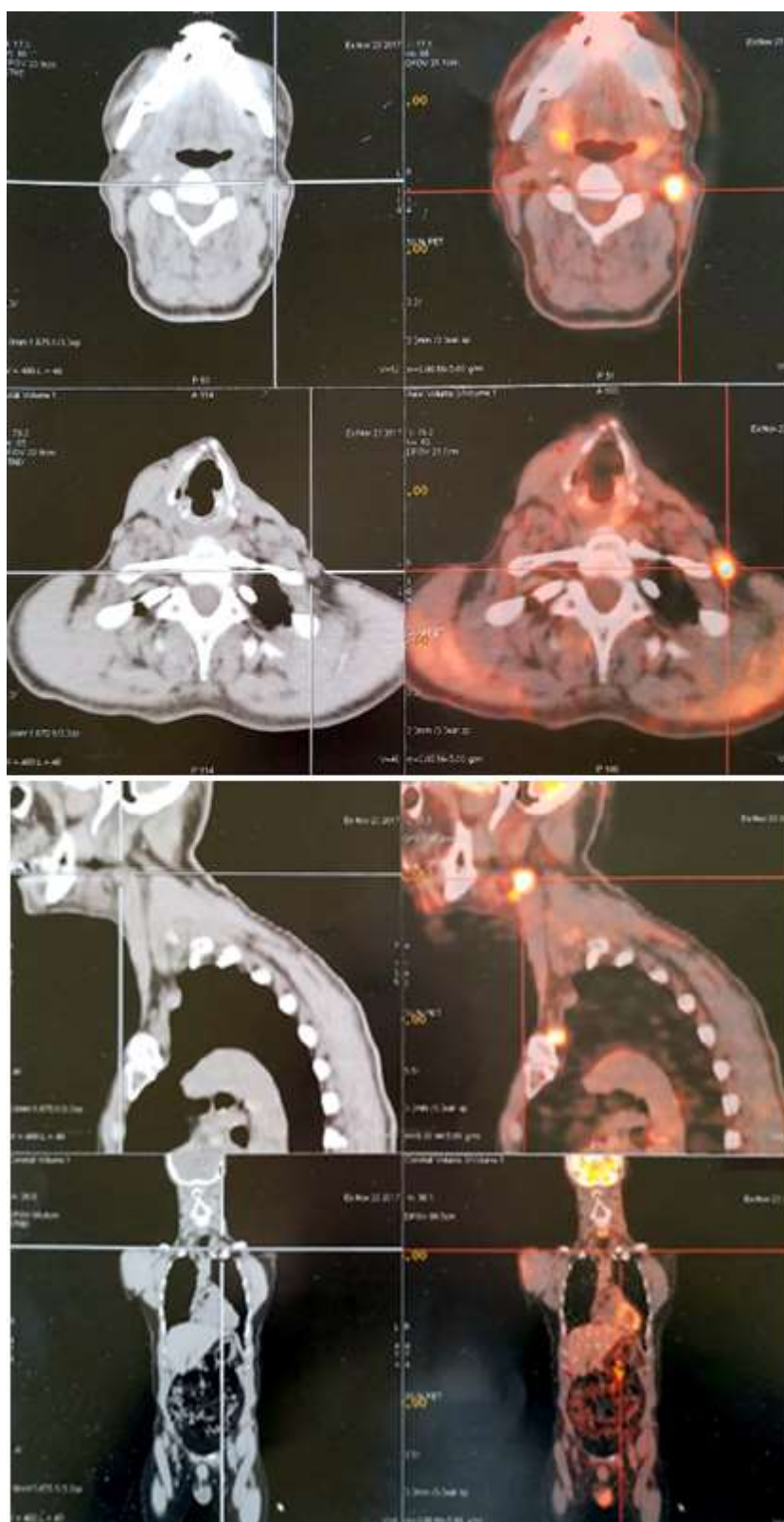


Figure 25. PET-scann : foyers d'hypermétabolismes pathologiques latéro-cervicaux gauches

Observation 6

Il s'agit d'une patiente âgée de 67ans, diabétique sous metformine depuis 7ans et hypertendue depuis 6ans sous inhibiteur calcique et IEC.

L'histoire de la maladie remonte à 2014, soit 2 ans avant son admission par l'apparition d'une tuméfaction basi-cervicale indolore augmentant progressivement de volume sans signes de dysthyroïdie ni de signes compressifs. L'examen trouvait une masse basi-cervicale gauche avec des signes inflammatoires en regard, ferme à la palpation, mobile à la déglutition mesurant 4cm de grand axe, associée à des ADP centimétriques de consistance fermes mobiles par rapport aux 2 plans des chaînes JC en bilatéral.

Une échographie faite le 22.09.2016 objectivait la présence d'un macronodule toto-lobaire gauche classé TIRADS IVa, relativement bien limité hyperéchogène hétérogène, plongeant avec quelques foyers internes atténuants et de vascularisation centrale, ainsi que des ADP jugulo-carotidiennes gauches. Le bilan thyroïdien réalisé le 24.01.2017 trouvait une TSH : 1.7mUI.l^{-1} , une LT_4 : 17.16pmol.l^{-1} et une LT_3 : 5.44pmol.l^{-1}

La patiente a subi une isthmolobectomie le 23.10.2017 avec exérèse de l'ADP en regard. L'étude histologique a mis en évidence une prolifération adénocarcinomateuse papillaire infiltrant les muscles sous hyoïdiens ainsi que le plan sous cutané, en particulier le derme et l'hypoderme avec de nombreuses images d'embolies lymphatiques et veineuses. La qualité de l'exérèse ne pouvait pas être appréciée vu le caractère fragmenté des prélèvements. L'absence de tissu thyroïdien normal a été observée dans tous les fragments analysés. L'étude de l'ADP réséquée montre 4 ganglions lymphatiques infiltrés par une prolifération adénocarcinomateuse papillaire comportant des atypies nucléaires de type papillaire. Cette prolifération dépasse la capsule ganglionnaire et infiltre le tissu adipeux avoisinant.

L'étude immuno-histochimique a démontré la présence des Ac anti-TTF1 et des Ac anti-Thyroglobuline permettant de confirmer le diagnostic de CPT.

La décision a été la reprise chirurgicale pour totalisation. L'étude histologique notait la présence de parenchyme thyroïdien sans signes de malignité.

L'intervention a été suivie d'une cure d'IRA-thérapie 1 mois plus tard.

La patiente a été mise sous traitement freinateur à raison de 200µg/j (P=75kg).

Au cours du suivi, elle a bénéficié d'un bilan :

- Un bilan biologique le 04.06.2018 objectivant une TSH_{US} : 1.4 mUI.l⁻¹ et une LT₄ : 15.64 pmol.l⁻¹
- Une échographie le 12.06.2018 montrant une thyroïde de taille normale et un nodule isthmolaire gauche hypoéchogène hétérogène de contours lobulés renfermant des micros et des macrocalcifications et présentant une vascularisation mixte au doppler. La présence de multiples ADP cervicales bilatérales présentant une échostructure semblable à celle du nodule thyroïdien a été rapportée, intéressant les secteurs Ib, IV, V et VI.

Une reprise chirurgicale a été décidée pour une totalisation avec curage ganglionnaire bilatéral le 28.06.2018. L'étude anatomopathologique objective un carcinome papillaire classé pT2 infiltrant la capsule et le tissu adipeux en périphérie du parenchyme thyroïdien et la présence d'embolies vasculaires. Le curage ganglionnaire droit montre 12 ganglions infiltrés et la présence d'images d'embolies mais sans effraction capsulaire. Le curage ganglionnaire gauche montre des métastases ganglionnaires sans effraction capsulaire ni embolies vasculaires.

La patiente a bénéficié d'une cure d'IRAthérapie 1 mois plus tard.

Le traitement freinateur a été maintenu. Le bilan de contrôle a montré une TSH_{US} à 0.0107mUI.ml⁻¹ le 10.04.2019 par rapport à 0.024 mUI.ml⁻¹ le 02.04.2019.

Elle fut admise le 29.10.2019 suite à l'apparition d'une dyspnée Stade II, et d'une masse sous-mentonnaire médiane sans signes inflammatoires en regard, dont l'étude histologique a révélé une prolifération carcinomateuse faite par place de papilles à axe conjonctif grêle et coalescente bordées de cellules aux noyaux clarifiés en verre dépoli, avec des rainures et des chevauchements. La prolifération prenait par plusieurs endroits un aspect vésiculaire et solide, fait de vésicules rétractées. On notait l'absence d'effraction capsulaire et d'emboles vasculaires.

Le bilan réalisé a objectivé :

- TSH : 0.107 mUI.l⁻¹
- LT₄ : 18.28 pmol.l⁻¹
- Tg : 4.540 ng.ml⁻¹
- Anti-Tg : 589 UI.ml⁻¹

Le bilan biologique a été complété par une TDM cervico-thoracique le 31.10.2019 qui a révélé la présence d'un processus lésionnel tissulaire de la loge thyroïdienne latéralisé à gauche avec rehaussement hétérogène et des ADP sous mandibulaires centimétriques bilatérales, indiquant ainsi une probable récurrence tumorale.

La décision a été d'administrer une cure d'IRAthérapie.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'ADP cervicales latéro-cervicales gauches et sous-mentonnaires, et l'aggravation de sa dyspnée.

Une échographie faite le 14.10.2019 a révélé la présence de multiples ADP latéro-cervicales bilatérales dont la plus marquée est sous-mandibulaire gauche mesurant 22mm de diamètre hétérogène à centre hyperéchogène probablement calcifié ainsi que la présence d'ADP sous-mentonnaires de 13mm de diamètre. On notait la présence d'un tissu thyroïdien résiduel lobaire droit minime de 5mm de diamètre assez homogène.

Le bilan biologique a objectivé :

- TSH à $>100\text{mUI.ml}^{-1}$
- Tg $4,42\ \mu\text{g.l}^{-1}$
- Ac anti-Tg $704\ \text{UI.ml}^{-1}$

La patiente a bénéficié le 22.01.2020 d'un curage ganglionnaire qui a mis en évidence une ADP JC supérieur gauche, une ADP préaryngée médiane et une ADP JC sous mentonnière droite et gauche. Le curage a été suivi en 2^{ème} temps par une trachéotomie.

L'étude histologique a révélé la présence d'une prolifération tumorale d'architecture papillaire. Les papilles étaient à axe fibro-vasculaire faites de cellules conoidales à noyaux chevauchés, incisures, parfois en verre dépoli. On notait aussi la présence d'embolies vasculaires et l'effraction capsulaire des ganglions par endroits.

Un bilan de contrôle a été demandé.

La patiente a présenté une hémiparésie droite, 15 jours après son intervention. Une IRM a été réalisée objectivant la présence de multiples formations lésionnelles intra-axiales fronto-pariétales gauches, mesurant pour la plus volumineuse 33mm de diamètre jouxtant la faux du cerveau, rehaussées de façon intense et hétérogène après contraste entourées d'une vaste plage d'œdème péri-lésionnel en doigts de gant en hypersignal FLAIR, exerçant un effet de masse sur les structures de la ligne médiane de voisinage responsable d'un début d'engagement sous-falcien.

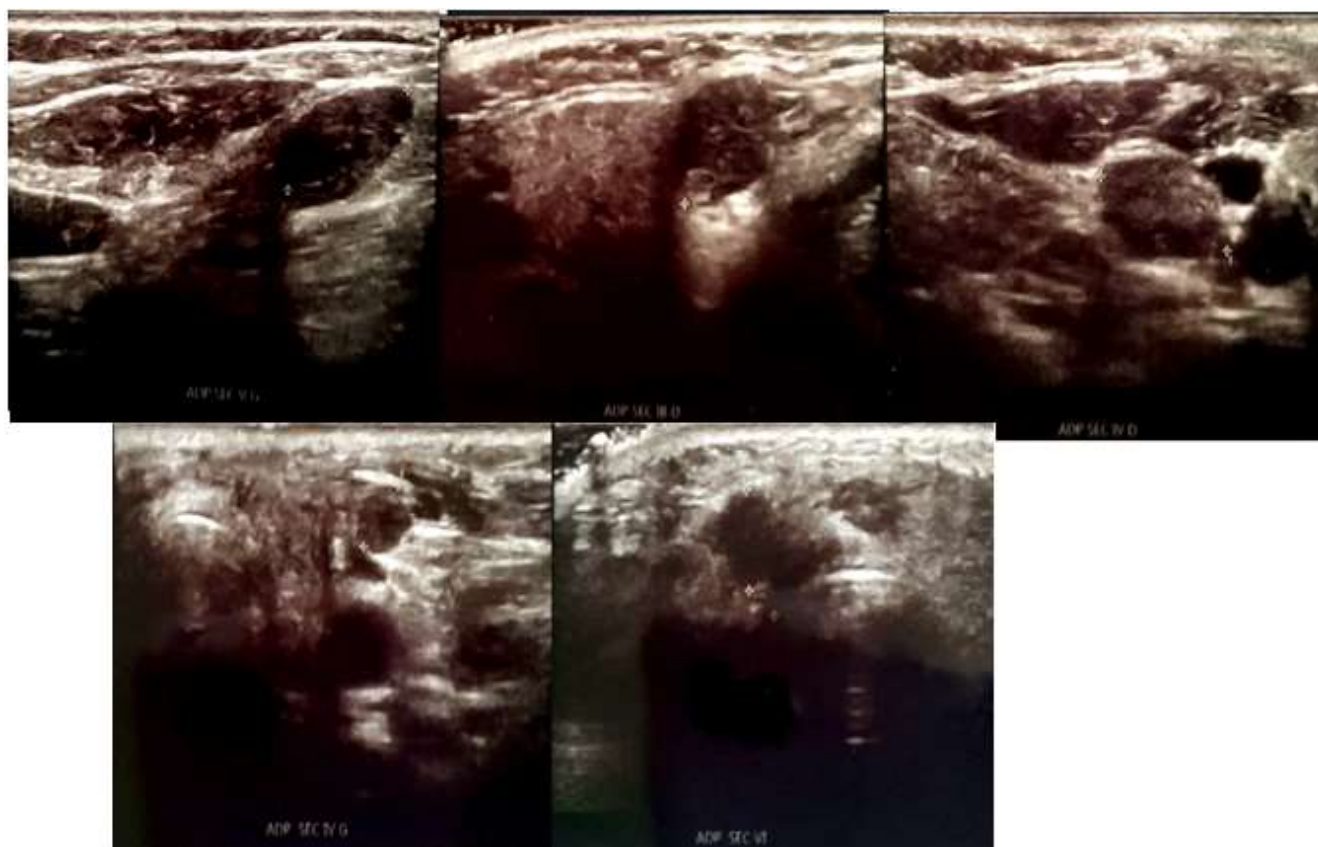


Figure 26. Images échographiques montrant de multiples ADP cervicales bilatérales hétérogènes au niveau des secteurs V, Ib, IV et VI.

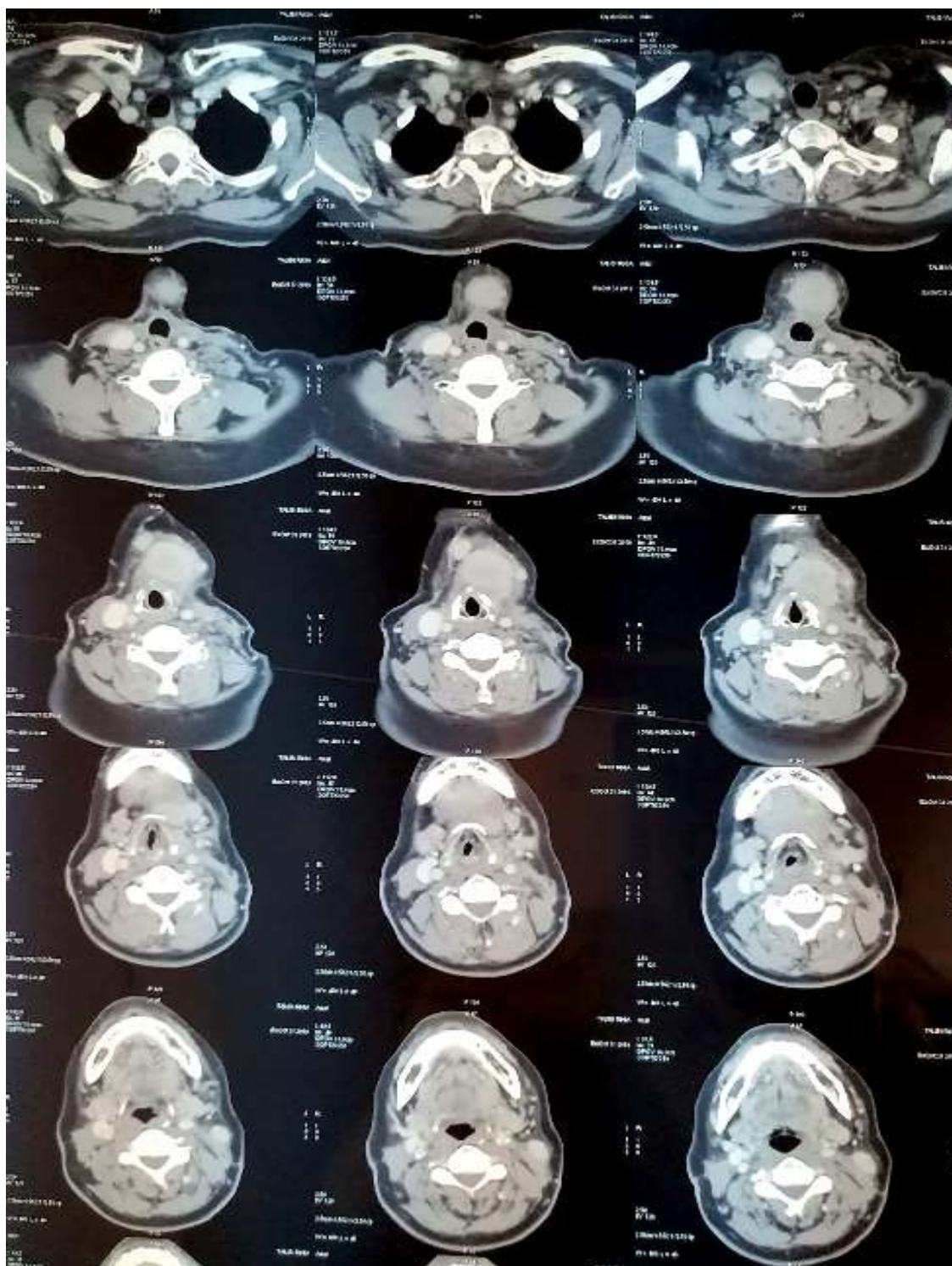


Figure 27. Coupes scannographiques montrant un processus lésionnel tissulaire de la loge thyroïdienne latéralisé à gauche avec rehaussement hétérogène et des ADP sous mandibulaires centimétriques bilatérales.



Figure 28. Image échographique montrant une ADP submandibulaire gauche hétérogène à centre hyperéchogène



Figure 29. Image échographique objectivant ADP sous mentonnière gauche

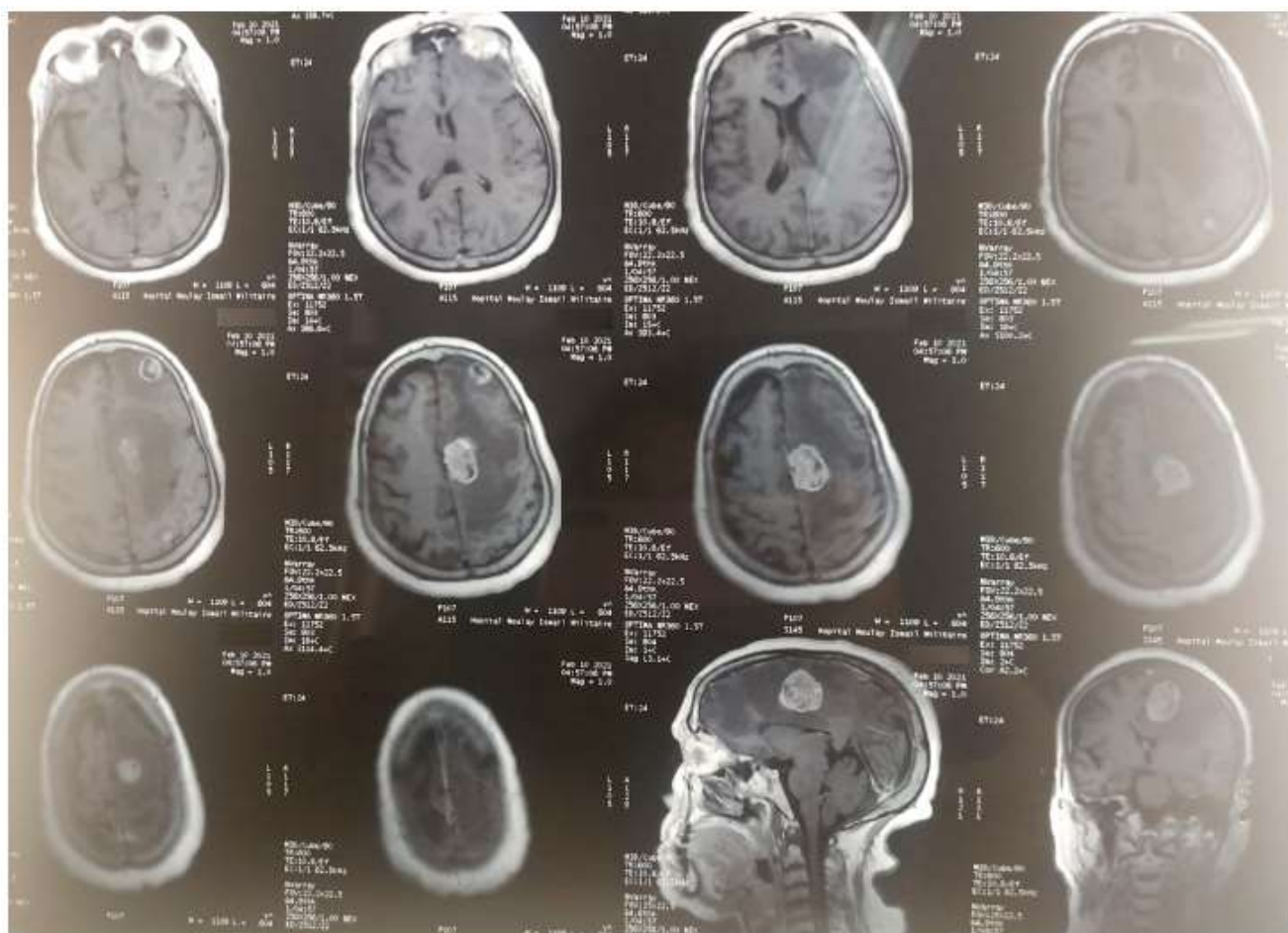


Figure 30. Imagerie par résonance magnétique montrant de multiples formations fronto–pariétales gauches responsables d'un début d'engagement sous–falcorien avec déviation de la ligne médiane mesurée à 7mm.

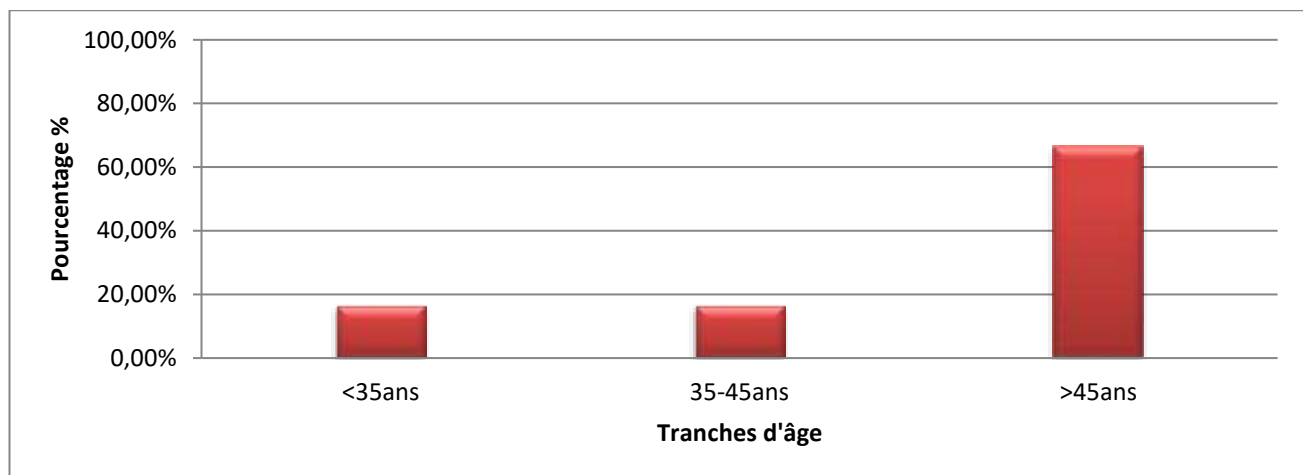
RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

Sur une période de 10ans, étalée de janvier 2010 à janvier 2021, 1730 patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. L'étude histologique a révélé 60 cas de carcinomes papillaires thyroïdiens. Notre étude s'est portée sur 6 patients qui ont présentés des récurrences locorégionales, avec un taux de récurrences de 10 %.

1. L'âge :

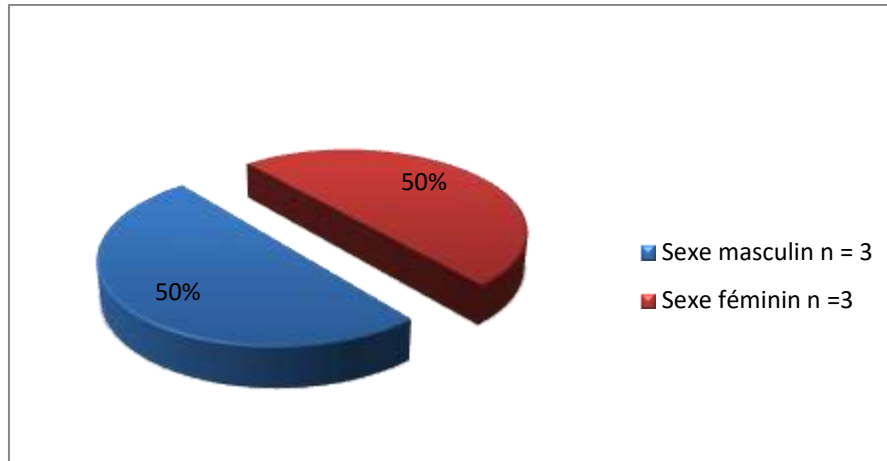
L'âge de nos patients varie entre 34 et 79ans avec une moyenne d'âge de 56,3ans.



Graphique 1 : Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge.

2. Le sexe :

Dans notre série, les récurrences ont été diagnostiquées chez 3 hommes et 3 femmes avec un sexe Ratio =1.



Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe

II. Données cliniques :

1. Antécédents :

Les antécédents médicaux :

- 1 patient présentait un ATCD d'irradiation cervicale.
- 2 patients étaient diabétiques sous ADO dont une était hypertendue sous IEC et IC.
- 1 patient avait pour ATCD le tabagisme et l'œnolisme.

Les antécédents chirurgicaux :

1 patient avait été opéré pour péritonite sur ulcère perforé.

Les antécédents familiaux :

Pas de cas similaires dans la famille chez tous les patients.

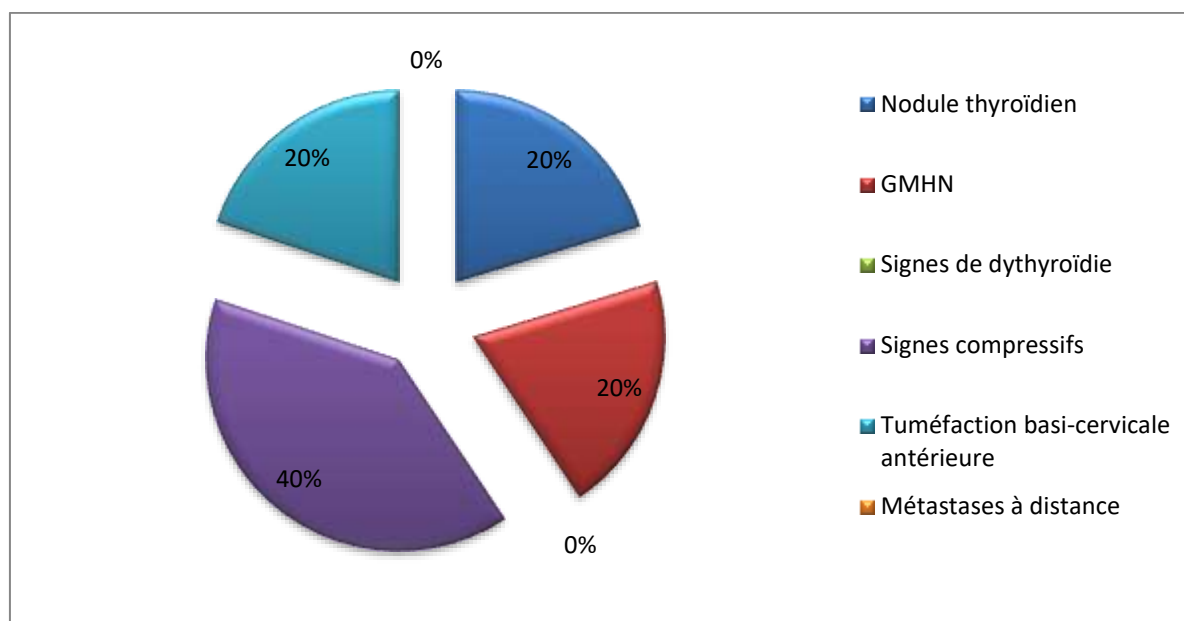
Pas d'ATCD familiaux néoplasiques chez tous les patients.

2. Circonstances de découverte :

Dans notre série, le cancer papillaire thyroïdien a été découvert suite à :

- Thyroïdectomie d'un goitre compressif chez 02 patients
- Un nodule thyroïdien chez 01 patient.
- Une tuméfaction basi-cervicale chez 01 patient.
- Un goitre multihétéronodulaire chez 01 patient.

Aucun patient n'a présenté de signes de dysthyroïdie ni de métastases à distance au moment du diagnostic.



Graphique 3 : Patients répartis en fonction des circonstances de découverte

III. Données paracliniques :

1. L'échographie :

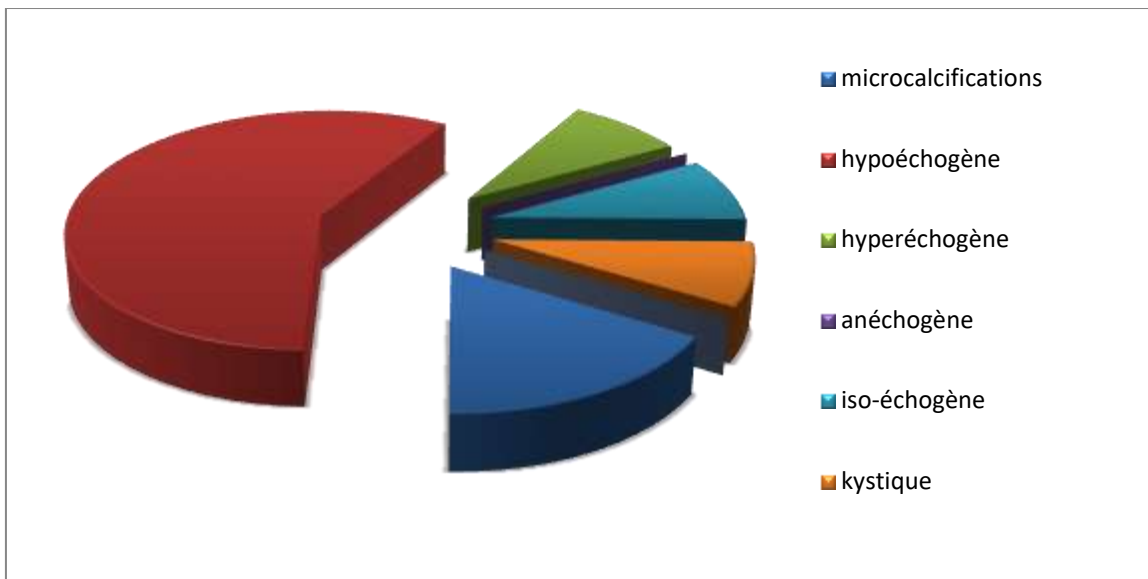
Le compte rendu échographique préopératoire n'était disponible que chez 2 patients soit 33%.

- 01 patient était porteur de nodules multiples de tailles différentes dont le plus volumineux mesurait 17,5mm.
- 01 patient présentait un nodule unique.

Tableau 1: caractéristiques des nodules thyroïdiens

	Nombres de nodules	localisations de nodules	taille		
Patient 1 <i>cas n°3</i>	Multiples	Lobaire gauche	Nodules polaires inférieurs – 4mm		
			– 7,5×6,5mm		
			Nodule polaire supérieur 5×1,5mm		
				Lobaire droit	Nodule isthmolobaire 5,5×4,5mm
					Nodules polaires inférieurs – 4×3,5mm
					– 15×12,5×8,5mm
					Nodule médio-lobaire 6,5×6mm
			Nodule polaire supérieur 17,5×12,5mm		
Patient 3 <i>Cas n°6</i>	Unique	Macro nodule toto-lobaire gauche	5,4×3,6mm		

Aspects échographiques des nodules :

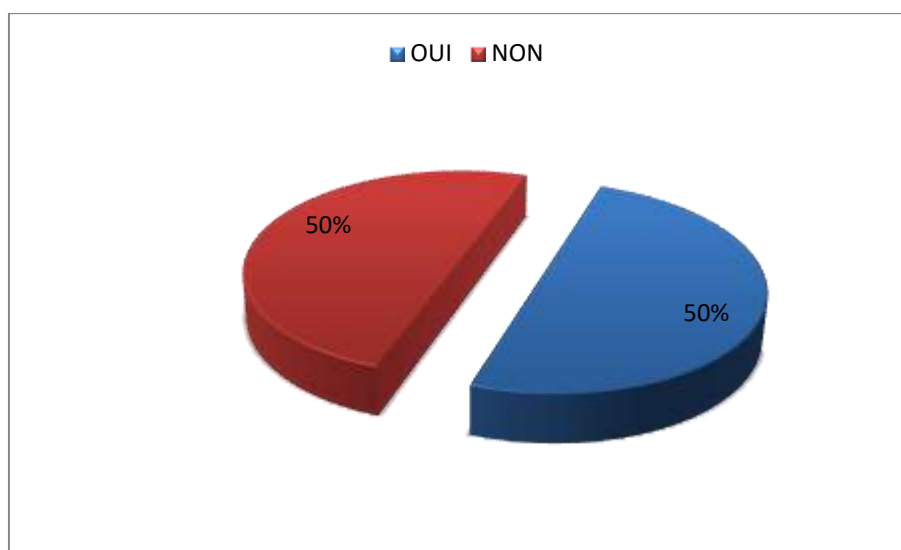


Graphique 3 : aspects échographiques des nodules

Adénopathies cervicales :

L’envahissement ganglionnaire a été noté chez 02 patients :

- 01 patient présentait de multiples ADP latéro-cervicales bilatérales nécrosées dont la plus volumineuses mesurait 31mm au niveau de la chaîne jugulo-carotidienne moyenne gauche.
- 01 patient présentait de multiples ADP jugulo-carotidiennes gauches de 11 à 15mm.



Graphique 4 Présence d'adénopathies

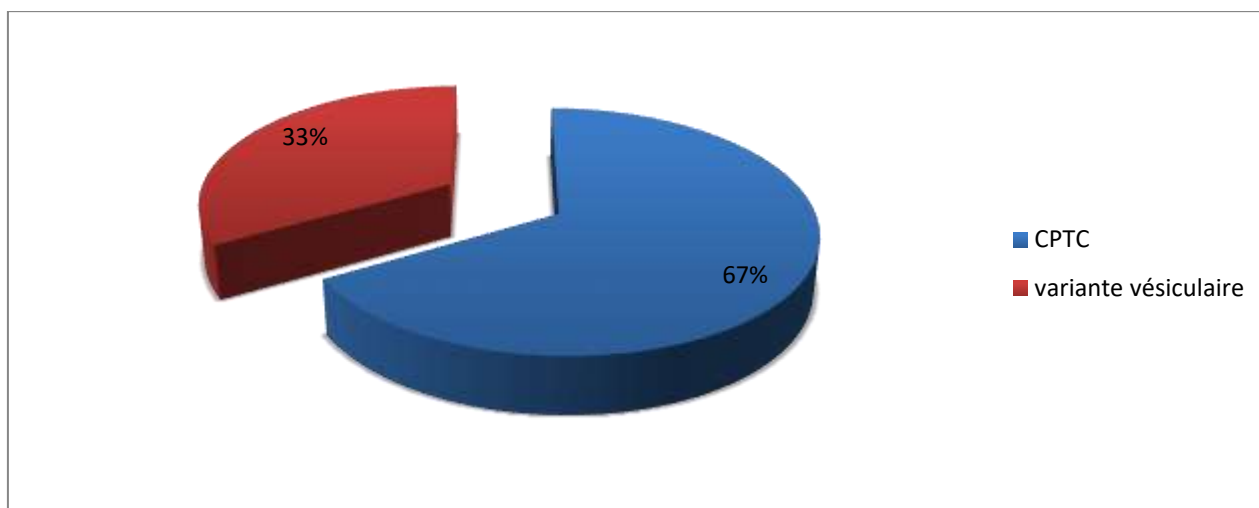
2. Biologie :

Le bilan thyroïdien a été réalisé chez 3 patients, il n'a pas montré de dysthyroïdie chez aucun d'entre eux.

3. Etude anatomopathologique :

Le carcinome papillaire conventionnel représentait la variante la plus fréquente 66,66%.

L'étude histologique a révélé la présence de la variante vésiculaire du cancer papillaire thyroïdien chez 2 patientes.



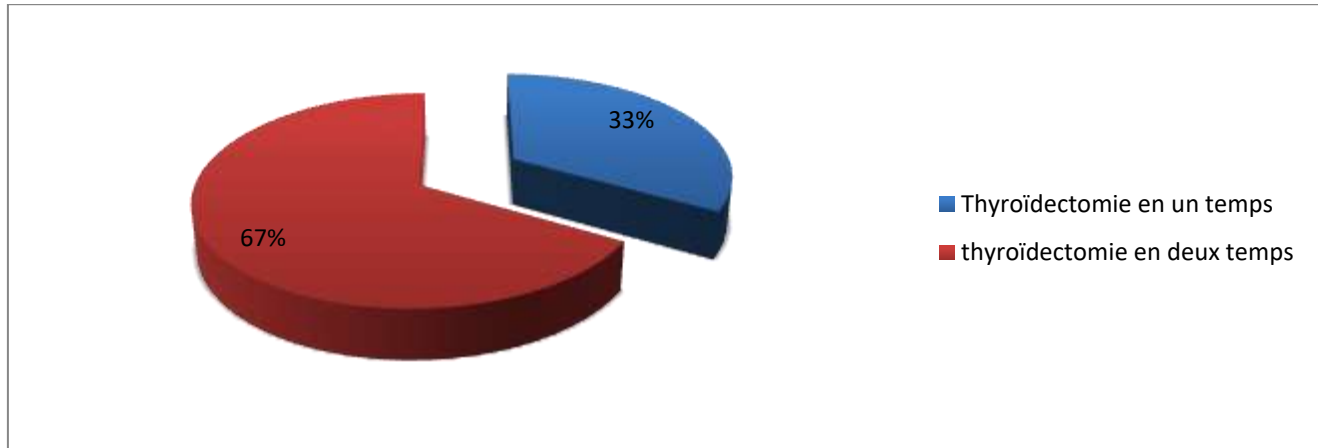
Graphique 5 : Résultats anatomopathologiques

4. Autres explorations :

Une biopsie du cavum a été réalisée chez un patient, revenue normale.

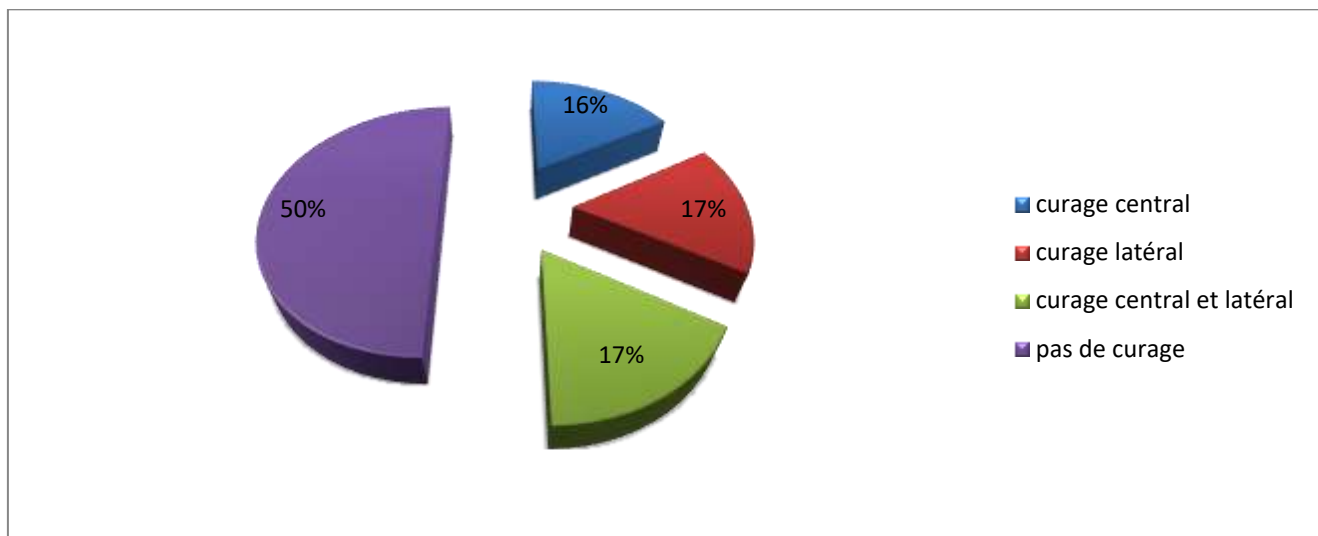
IV. Données thérapeutiques :

Tous nos patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale ou totalisation après isthmolobectomie.



Graphique 6 : Geste chirurgical

Parmi nos patients, le geste chirurgical thyroïdien était associé à un curage ganglionnaire chez 3 patients.



Graphique 7 : geste ganglionnaire

L'IRAthérapie a été indiquée chez tous nos patients.

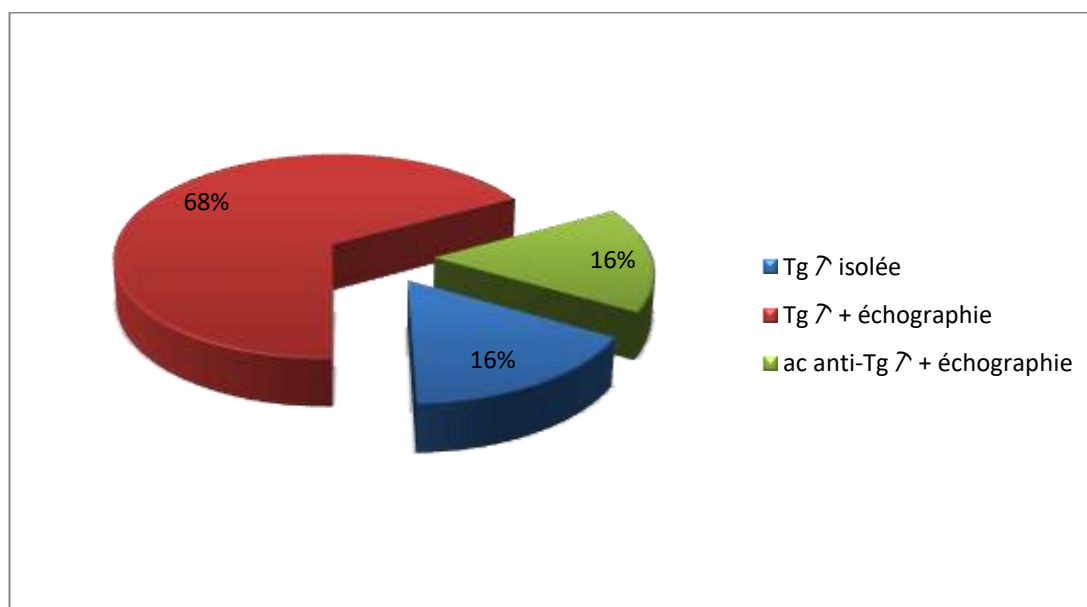
Tous nos patients sont sous traitement hormonal freinateur.

Tous nos patients ont bénéficié d'une surveillance régulière par dosage de Tg associée à une échographie cervicale et au balayage isotopique du corps entier à l'iode 131.

V. Données évolutives :

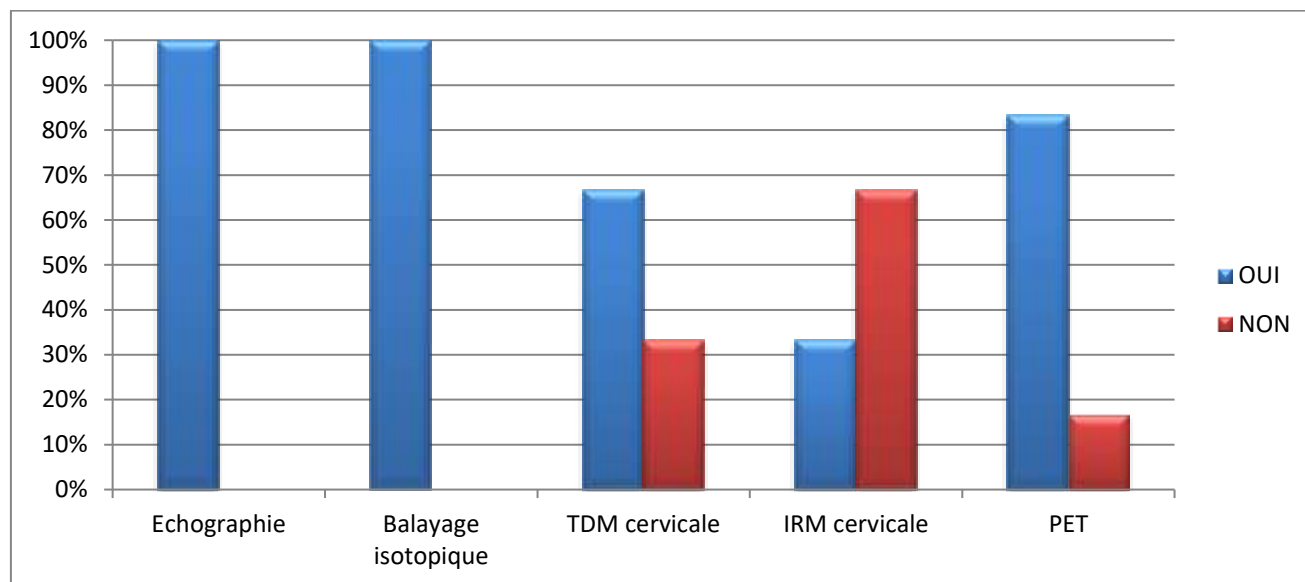
1. Diagnostic des récurrences :

- Chez 4 patients, les récurrences ont été diagnostiquées suite à la découverte de taux élevé de Tg associé à une maladie structurale à l'échographie cervicale.
- Les récurrences ont été diagnostiquées chez un patient par des Ac anti-Tg élevés associés à une échographie cervicale.
- Chez 1 patient, elles ont été diagnostiquées par un taux élevé de Tg isolé.



Graphique 8 : Circonstances de découverte des récurrences

Une TEP a été réalisée chez 4 patients. Elle a été indiquée chez 2 patients devant une imagerie négative (échographie, scintigraphie à l'iode, TDM cervicale) contrastant avec un bilan biologique positif (dosage de la Tg et ac anti-Tg).



2. Délai d'apparition des récurrences :

Avec un suivi médian de 5ans, le délai de récurrences médian dans notre série est de 1an, cette période varie entre 1an et 4ans.

3. Sièges des récurrences :

Dans notre série, 3 patients ont présenté des récurrences régionales isolée (50%), 2 patients ont présenté des récurrences locorégionales (34%).

On note la prédominance des récurrences au niveau du compartiment latéral (chaînes jugulo-carotidiennes) : 5 patients ont présenté des récurrences au niveau des chaînes ganglionnaires latérales dont 3 patients ont présenté des récurrences au niveau du compartiment central.

Tableau 2 : siège des récurrences

Siège des récurrences

Cas n°1	Régionale (chaînes jugulo-carotidiennes + sous mentonnières)
Cas n°2	Régionale (chaînes jugulo-carotidiennes)
Cas n°3	–
Cas n°4	<ul style="list-style-type: none"> • Locale • Régionale (chaînes jugulo-carotidiennes)
Cas n°5	Régionales (chaînes jugulo-carotidiennes et médiastinales supérieures)
Cas n°6	<ul style="list-style-type: none"> • Locale • Régionale (chaînes jugulo-carotidiennes et sous mentonnières)

4. Facteurs prédictifs de récurrences :

Les facteurs de risque étudiés dans notre série sont : l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la taille tumorale, la multifocalité, l'invasion capsulaire et extension extra-thyroïdienne, l'atteinte ganglionnaire initiale, le type histologique, l'invasion vasculaire et le traitement initial.

Tableau 3 : facteurs pronostiques

	Cas n°1	Cas n°2	Cas n°3	Cas n°4	Cas n°5	Cas n°6
L'âge au moment du diagnostic	47	34	29	73	51	63
Le sexe	F	H	H	F	H	F
La taille tumorale	NP	2cm	1cm	5cm	NP	1.5cm
La multifocalité	-	-	-	+	-	+
Invasion capsulaire et EET	+	-	+	+	-	+
			EETm			
Atteinte ganglionnaire initiale	-	-	+	-	-	+
Type histologique	CPT Variante vésiculaire	CPTC	CPTC	CPT Variante vésiculaire	CPTC	CPTC
Invasion vasculaire	-	+	-	+	-	+
Traitement chirurgical initial	TT	TT	TT+ curage central et latéral bilatéral	TT curage central	+ TT	TT+ curage latéral
IRAthérapie	+	+	+	+	+	+
Traitement freinateur	+	+	+	+	+	+
	(dose NP)	(1.5µg/kg/ j)	(dose NP)	(1.25µg/kg /j)	(2.5µg/kg/ j)	(1.25µg/kg /j)

5. Stadification pronostique :

Tableau 4 : stadification selon le risque de récurrence

	Classification TNM initiale	Classification des CDT AJCC selon les stades	Stadification du risque de récurrences de CDT de l'ATA	Stradification du risque de récurrences de l'ETA
Cas n°1	T4NxMx	Stade I	Risque intermédiaire	Risque élevé
Cas n°2	T2NxMx	Stade I	Risque intermédiaire	Risque élevé
Cas n°3	T1N1Mx	Stade I	Risque intermédiaire	Risque élevé
Cas n°4	T4N0M1	Stade IVb	Risque élevé	Risque élevé
Cas n°5	-	stade I	-	-
Cas n°6	T4NxM0	Stade III	Risque élevé	Risque élevé

6. Prise en charge des récurrences :

- Une reprise chirurgicale, reposant sur un curage ganglionnaire, a été décidée chez 04 de nos patients dont 03 ont reçu une totalisation isotopique associée.
- Un patient a présenté une récurrence biologique isolée pour laquelle il a bénéficié uniquement d'une cure d'IRAthérapie.
- Une patiente a bénéficié d'une totalisation associée à un curage ganglionnaire bilatéral suivis d'une IRAthérapie.
- Chez 03 patients, le traitement hormonal initial a été instauré à dose substitutive. Le traitement des récurrences a été alors complété par une augmentation à une dose freinatrice supérieure à $2\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

7. Surveillance et évolution :

La surveillance clinique, biologique et échographique a été maintenue chez tous nos patients :

- 03 patients ont eu une bonne évolution avec une rémission complète de la maladie.
- 01 patiente a gardé des taux élevés de Tg et d'ac anti-Tg, ainsi que la présence d'ADP à l'échographie.
- 02 patientes ont présenté des métastases à distance pulmonaires, osseuses et cérébrales.

DISCUSSION

I. Épidémiologie

1. Incidence :

Les cancers différenciés de la thyroïde sont des cancers assez rares ne représentant que 1,5% de l'ensemble des tumeurs malignes. Par ailleurs, ils restent les tumeurs les plus fréquentes du système endocrine. Leur incidence a fortement augmenté au cours des dernières décennies à l'échelle mondiale. (20, 23)

En Europe, les taux standardisés à la population mondiale varient de 1 à 10 pour 100 000 chez l'homme et 2,5 à 20 pour 100 000 chez la femme. L'incidence la plus élevée est constatée en Islande, suivie par la Finlande, alors qu'une incidence relativement faible caractérise le Royaume-Uni et le Danemark. (22)

En Afrique, l'incidence est de 1 et 2,5 pour 100 000 chez les hommes et les femmes respectivement. Le sexe ratio (F/H) est de 2,1 au Niger, de 2,5 au Soudan, de 3,7 à Madagascar et de 4,5 à l'Île de la Réunion. (21)

Des études menées dans certains pays montrent que la quasi-totalité de l'augmentation de l'incidence des cancers thyroïdiens est due à l'augmentation du diagnostic des carcinomes du type papillaire. L'âge moyen des patients varie de 30 à 50 ans au diagnostic des cancers papillaires thyroïdiens, selon les études.

Aux USA, (figure 12) l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde était presque entièrement due à une augmentation du cancer papillaire, qui est passée de 7,8 pour 100 000 en 2003 à 15,4 pour 100 000 en 2013. (21)

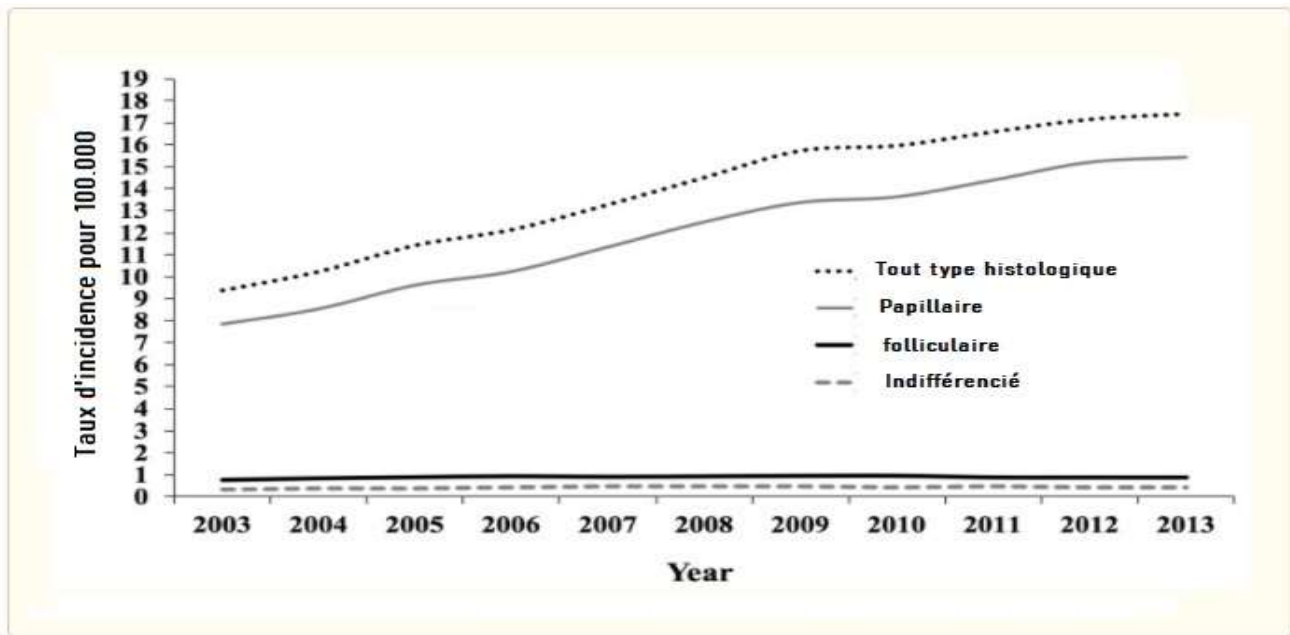


Figure 31. (21) Taux d'incidence du cancer de la thyroïde (2003–2013) aux Etats Unis par histologie

En France, (figure 13) l’augmentation de l’incidence des cancers thyroïdiens sur une période entre 1982–2006 est majoritairement attribuable à celle des carcinomes papillaires dont l’incidence a été multipliée par 5,4 chez les femmes et 4,9 chez les hommes. (24)

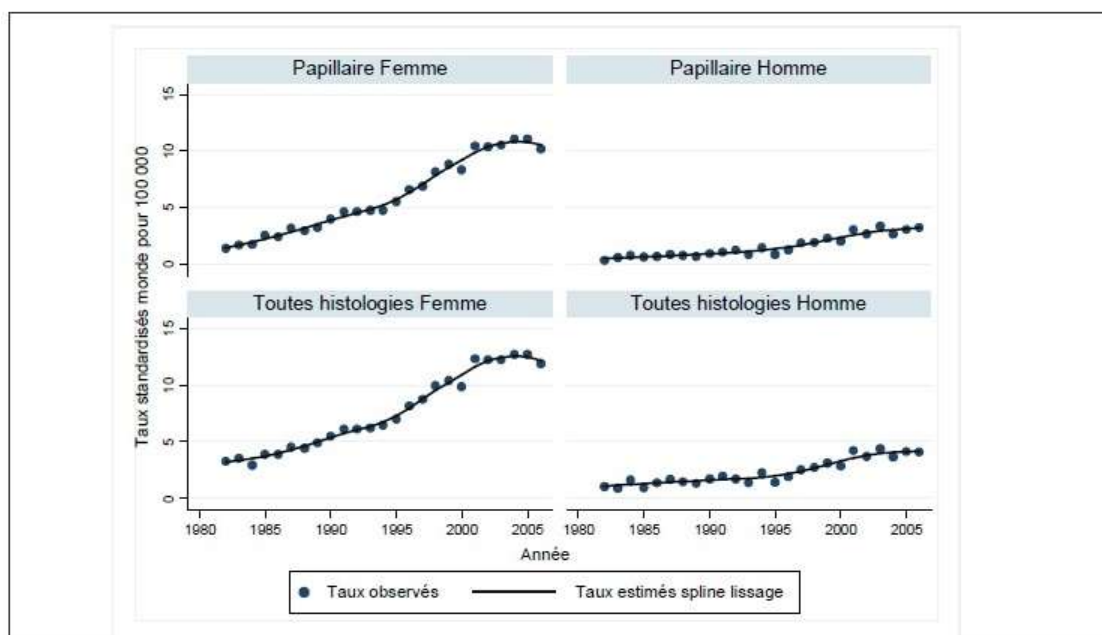


Figure 32. (22) Taux standardisés monde par année et par sexe pour les cancers papillaires et pour toutes histologies, entre 1982 et 2006

Dans des institutions africaines, les résultats des études ont montré une augmentation du taux de cancer papillaire : le taux de CPT est passé de 27,3% des CDT sur une période ente 1980–1989, à un taux de 35,7% des CDT entre 1990–2004. (26)

Au Maroc, l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a augmenté de +0,3 / 100 000 cas en 20 ans, elle est estimée en 2007 à 0,6 pour 100 000. Le sexe ratio est de 3,5 femmes pour 1 homme. Le cancer papillaire de la thyroïde représente 66 % contre 22 % pour le cancer vésiculaire bien différencié et 12 % pour le carcinome vésiculaire moyennent différencié. (24)

L'augmentation de cette incidence provient de la détection de cancers papillaires de la thyroïde de diamètre inférieur ou égal à 1 cm. Étant donné que les carcinomes de cette taille sont généralement difficiles à détecter par examen physique (palpation), l'augmentation de l'incidence de ces microcarcinomes est globalement due à l'amélioration des performances d'imagerie sensibles notamment l'échographie et la cytoponction.

Elle peut également être expliquée par la sensibilisation de la population et le suivi des personnes à haut risque voire l'évolution des définitions anatomopathologiques de l'OMS.

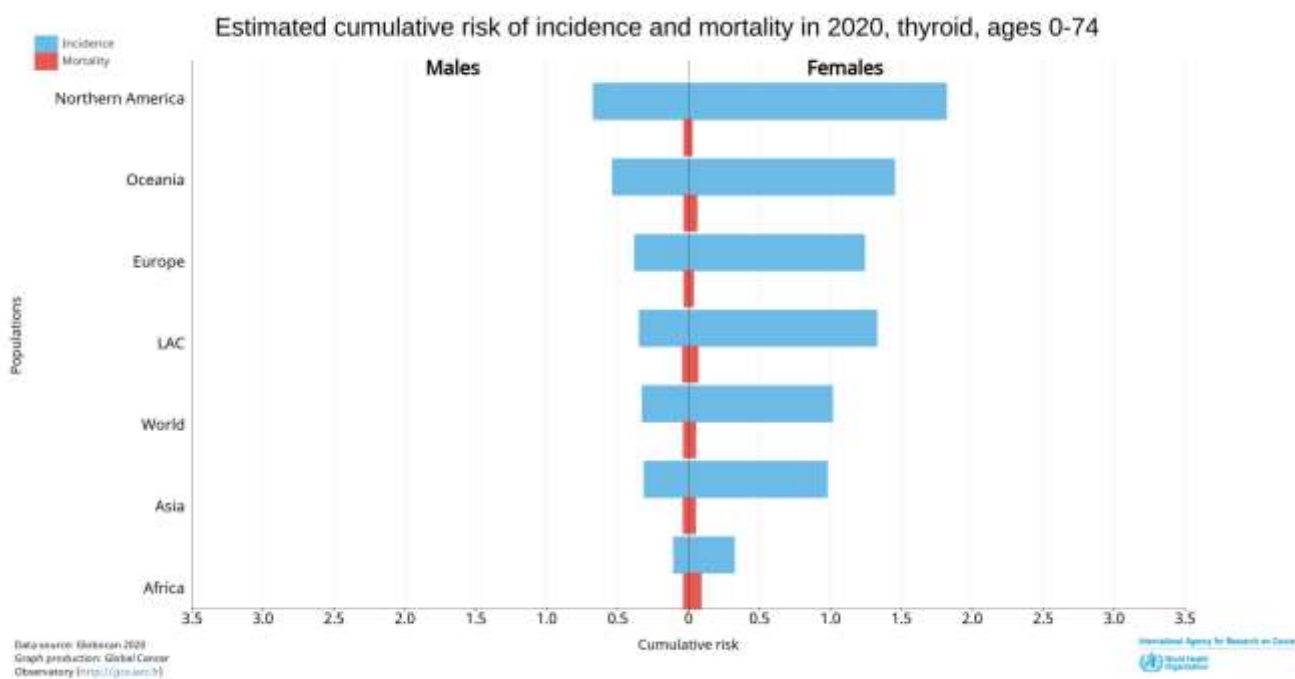


Figure 33. Incidence du cancer thyroïdien dans le monde en 2020

2. Facteurs de risque :

- Radiations ionisantes :

L'exposition aux rayonnements est le facteur de risque le plus important du cancer papillaire de la thyroïde, et l'âge au moment de l'exposition est significativement lié au risque. Le CPT survient au moins 5 à 10 ans après l'exposition aux rayonnements et peut survenir plusieurs décennies après l'exposition.

L'accident de Tchernobyl l'illustre parfaitement, les études démontrent une forte augmentation de l'incidence de cancers thyroïdiens chez les survivants, en particulier ceux qui avaient moins de 19ans au moment du l'accident. Ceux qui avaient moins de 5 ans au moment de l'exposition avaient le risque le plus élevé et présentaient le sous-type solide avec un comportement agressif et une courte période de latence, et ceux qui avaient plus de 19 ans au moment de l'exposition ne présentaient pas un risque plus élevé par rapport aux personnes non irradiées. (26)

Bien que la corrélation entre l'exposition aux rayonnements et le développement du cancer papillaire de la thyroïde ait été démontrée dans plusieurs études, ce facteur n'a pas pu être incriminé dans un caractère plus agressif. Cela a été démontré dans une étude de Grogan et al. qui trouvait un taux de récurrence similaire chez les patients ayant des antécédents d'irradiation comparés à ceux non irradiés.

La carence en iode interagit avec les effets du rayonnement, cela a en effet augmenté la gravité des effets de l'accident de Tchernobyl, car la carence en iode était courante dans les populations des zones touchées, ainsi la dose d'iode radioactif absorbée est plus importante chez les personnes exposées.

Par ailleurs, l'exposition répétée aux examens d'imagerie durant l'enfance, tels que le scanner a un effet sur le risque de développer un cancer cérébral ou une leucémie sans pour autant avoir de rôle dans la survenue des cancers thyroïdiens.

– Thyroïdite d'Hashimoto :

Plusieurs études ont démontré un risque accru de développer un cancer papillaire thyroïdien chez les patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto, en particulier chez les femmes. (27, 28, 31)

Les CPT avec HT sont caractérisés par une multifocalité, aucune extension extrathyroïdienne, aucune métastase ganglionnaire et de meilleurs résultats de survie sans récurrence. (29, 30)

– Facteurs génétiques : (32, 33)

Les différentes altérations génétiques, notamment des réarrangements et des mutations ponctuelles observées dans les PTC siègent au niveau de la voie de signalisation MAP-kinases (MAPK) : les gènes BRAF, RAS (mutations ponctuelles) et RET-PTC (réarrangements).

Les anomalies de ces gènes sont présentes dans environ 70% des CPT et se chevauchent rarement dans la même tumeur. L'origine des mutations ponctuelles reste inconnue, par ailleurs les réarrangements ont été liés à l'exposition aux rayonnements.

– Association à d'autres cancers : (34)

De multiples associations ont été notées entre le cancer papillaire thyroïdien et les lymphomes hodgkiniens, les tumeurs cérébrales, les leucémies et les cancers du rein et de sein. L'excès significatif de carcinomes du sein et du rein chez les patients atteints de carcinome papillaire de la thyroïde suggère des facteurs étiologiques communs de carcinomes sur ces sites, environnementaux ou génétiques.

Dans une étude menée par Schottenfeld et Berg, une augmentation significative de l'incidence du carcinome thyroïdien a été constatée chez des patientes atteintes de carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire. (67)

II. Diagnostic :

Le cancer thyroïdien est découvert de plus en plus de façon fortuite et est révélé d'autant plus à des stades précoces grâce à l'exploration plus systématique des nodules thyroïdiens. Il est actuellement exceptionnel qu'une complication constitue le tableau inaugural du diagnostic.

- Nodules thyroïdiens (37)

Les nodules thyroïdiens constituent le mode de révélation le plus fréquent des cancers thyroïdiens. L'augmentation de leur prévalence est due essentiellement à la proportion croissante d'incidentalomes découverts par imagerie notamment l'échographie cervicale, la TDM cervicale, ou la scintigraphie. Selon les circonstances de découverte du nodule, cette prévalence reste variable selon les séries : clinique environ 6%, échographique entre 11% et 38%.

Il existe plusieurs données cliniques et anamnestiques qui augmentent le risque de malignité d'un nodule thyroïdien, le tableau ci-dessous classe ces éléments selon leur degré de suspicion : élevé, moyen, faible.

Tableau 5 : Risques de malignité d'un nodule thyroïdien.(78)

Risque modéré	Risque élevé	Faible risque
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age < 16ans ▪ Age > 65ans ▪ ATCD d'irradiation cervicale ▪ Sexe masculin ▪ Doute sur la fixité ▪ Nodule > 4cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Croissance rapide ▪ Consistance (dur, irrégulier) ▪ Adhérent aux tissus adjacents ▪ Adénopathies cervicales ▪ Présence de signes compressifs : dyspnée, dysphonie, dysphagie. 	<ul style="list-style-type: none"> Absence d'éléments de suspicion

Cependant, la palpation clinique n'est pas un moyen précis pour évaluer les anomalies de la glande thyroïde, et sa fiabilité est influencée par la taille et la localisation du nodule, la taille, et l'expérience de l'opérateur. La plupart des nodules de moins de 1 cm de diamètre échappent à l'examen clinique, d'où la nécessité de moyens d'imageries.

L'échographie représente le premier examen complémentaire demandé chez les patients porteurs de nodules thyroïdiens notamment pour son accessibilité, ne nécessitant aucune préparation, anodine et peu onéreuse. La classification TI-RADS a pour but de proposer un système standardisé d'analyse et de compte rendu afin d'homogénéiser les descriptions et conduites à tenir face à un nodule thyroïdien. Cette classification a pour but d'établir un score de malignité basé sur des critères échographiques précis. Elle comprend 6 scores permettant de manière simple et reproductible de préciser le risque de carcinome et la conduite à tenir qui en découle.

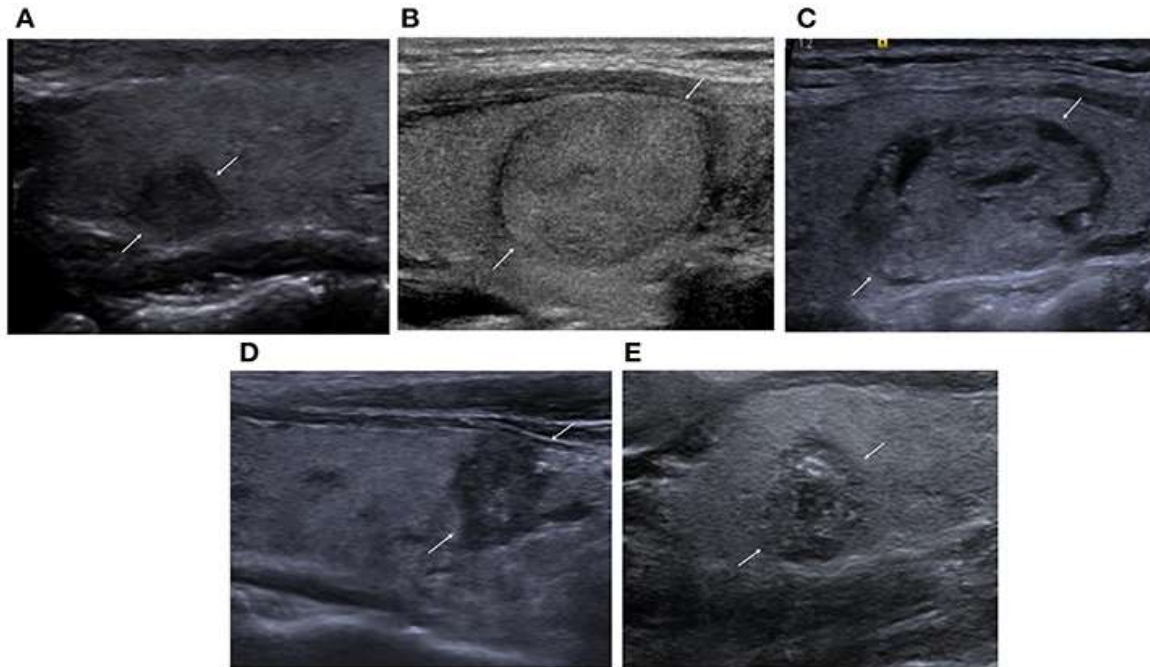


Figure 34. (A) Goitre nodulaire. Nodule solide et hypoéchogène. EU-TIRADS 4, Classification ATA : forte suspicion. (B) Adénome folliculaire. Nodule solide et isoéchogène. EU-TIRADS 3; Classification ATA : faible suspicion. (C) Adénome folliculaire mixte kystique et solide. EU-TIRADS 3 Classification ATA, faible suspicion. (D) Carcinome papillaire thyroïdien. Nodule solide et hypoéchogène, bords irréguliers et microcalcification. EU-TIRADS 5; Classification ATA : forte suspicion. (E) Carcinome papillaire thyroïdien. Nodule solide et hypoéchogène avec microcalcification et macrocalcification. EU-TIRADS 5; Classification ATA : forte suspicion. (38)

Tableau 6: Score EU-TIRADS European Thyroid Imaging Reporting And Data System
2017 (40)

Catégories EU-TIRADS et risque de malignité		
Catégories	Caractéristiques échographiques	Risque de malignité %
EU-TIRADS 1 : normal	Pas de nodule	None
EU-TIRADS 2 : bénin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kyste ▪ Entièrement spongiforme 	≈0
EU-TIRADS 3 : faible risque	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ovalaire, régulier ▪ Isoéchogène ou Hyperéchogène 	2-4
EU-TIRADS 4 : risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ovalaire, régulier, modérément hypoéchogène ▪ Absence de critères de haut risque 	6-17
EU-TIRADS 5 : haut risque	<p>Au moins 01 des critères de forte suspicion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Forme irrégulière ▪ Contours irréguliers ▪ Microcalcifications ▪ Fortement hypoéchogènes (et solides) 	26-87

Entre 5% et 11% des nodules sont des cancers, en particulier les nodules isolés, qui seraient plus fréquemment malins que dans les cas de goitre hétéromultinodulaire. Les recommandations actuelles permettent d'individualiser les lésions à surveiller, à cytoponctionner et/ou à opérer systématiquement. La ponction à l'aiguille fine (PAF) sous guidage échographique joue un rôle clé dans l'évaluation des patients avec un ou plusieurs nodules thyroïdiens.

Tableau 7 : Les indications de la cytoponction et chirurgicales des nodules thyroïdiens (35)

Les indications de la cytoponction				
La taille du nodule guide l'indication de la cytoponction				Les indications chirurgicales
≤10mm	>10mm	>15mm	>20mm	
<ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'une métastase à distance ou d'un ganglion primitif (la ponction de ganglion avec dosage de la Tg in situ doit être systématique) - Score EU-TIRADS 5 : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de la taille ▪ Juxta-capsulaire (≤2mm) ▪ Multifocalité suspectée ▪ Age < 40ans 	EU- TIRADS 5	EU- TIRADS 4 à 5	EU- TIRADS 3 à 5 Kyste simple si compressif	<ul style="list-style-type: none"> - Tout résultat de cytoponction malin ou suspect - Les macro-nodules (> 40 mm de grand diamètre) - Les signes de compression: dysphagie, corps étranger, dyspnée - ± Quand la surveillance devient trop contraignante

La cytoponction est jugée satisfaisante lorsqu'elle comporte 5 à 6 placards composés chacun de plus de 10 cellules épithéliales thyroïdiennes. Le compte-rendu anatomopathologique est rédigé selon les recommandations définies à partir du référentiel de Bethesda.

Tableau 8 : Système Bethesda 2017 (36)

Catégories cytologiques	Risque de malignité	de Conduite à tenir proposée	
I	Non diagnostique	1-4	2 ^{ème} cytoponction échoguidée à 3mois
II	Bénin	0-3	Surveillance échographique
III	Atypies de signification indéterminée (ASI)/lésion folliculaire de signification indéterminée (LFSI)	5-15	2 ^{ème} cytoponction échoguidée à 3-6mois
IV	Néoplasme folliculaire (NF) Néoplasme folliculaire à cellules oncocytaires (NFO)	15-30	Chirurgie (lobectomie)
V	Suspect de malignité	60-75	Chirurgie (thyroïdectomie ou lobectomie)
VI	Malin (type de cancer suspecté à préciser)	97-99	Chirurgie (thyroïdectomie)

L'exploration échographique et la cytoponction si nécessaire, constituent ainsi les examens les plus discriminants actuellement.

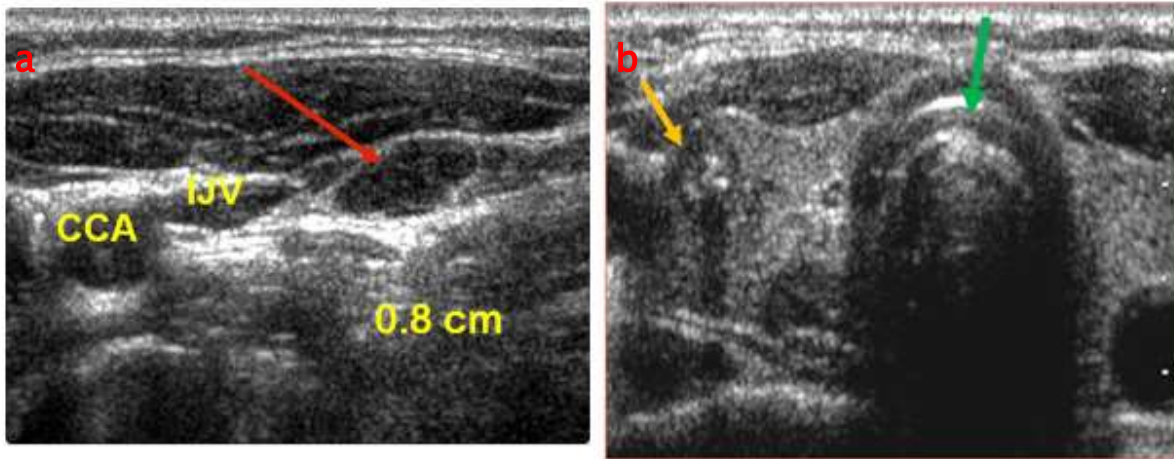


Figure 35. (a)Échographie cervicale. CCA : l'artère carotide commune, IJV : la veine jugulaire interne. La flèche rouge indique un ganglion lymphatique de 8 mm dont la biopsie confirme le diagnostic de cancer papillaire de la thyroïde métastatique. (b)Échographie de la glande thyroïde. La flèche indique la trachée. La flèche jaune indique un nodule thyroïdien droit dont la biopsie à l'aiguille fine a prouvé le diagnostic de cancer papillaire de la thyroïde. (39)

- Adénopathies cervicales :

La palpation de ganglions, dans la majorité des cas au niveau des chaînes jugulo-carotidiennes, est aussi un mode de révélation classique et fréquent. L'atteinte ganglionnaire est présente chez plus de 50% des patients lors du diagnostic, essentiellement dans le compartiment central, puis jugulocarotidien.

L'échographie permet d'obtenir un staging des chaînes ganglionnaires. Elle doit ainsi permettre, par une analyse précise et bilatérale d'obtenir un bilan précis de l'extension ganglionnaire, ce qui peut éventuellement modifier l'étendue du curage ganglionnaire.

- Signes de compressions :

Les cancers papillaires peuvent se révéler par des signes de compressions à type de dysphagie, de dyspnée, ou de dysphonie. Ses manifestations sont en rapport avec une compression et un envahissement des organes de voisinage. Ils signent une expansion locale importante de la tumeur, ils sont présents dans 20% des cas de carcinomes papillaires.

- Découverte sur pièce de thyroïdectomie

Ce cas de figure est de plus en plus fréquent en raison de l'augmentation du nombre de thyroïdectomies réalisées et de la standardisation des techniques d'anatomopathologie. Les microcarcinomes sont découverts sur pièce de thyroïdectomie dans 25% des cas environ.

- Métastases à distance :

Il s'agit généralement de métastases osseuses ou/et pulmonaires qui peuvent être révélatrices d'un carcinome thyroïdien, dans 5% des cas ou en compliquer l'évolution. Les autres sites métastatiques sont beaucoup plus rares : cérébraux, pulmonaires ou rénaux. Ces métastases sont rapportées le plus souvent pour les tumeurs primitives vésiculaires (54% des cas) que papillaires (40%) et de stades localement plus avancés avec des critères d'agressivité histologiques (pT3/pT4, carcinome papillaire à cellules hautes).

III. Traitement :

1. Le traitement chirurgical :

La chirurgie est la base du traitement du cancer papillaire de la thyroïde. Elle est primordiale, elle va conditionner la stratégie thérapeutique, la surveillance, les risques de récurrence et la survie. Elle comprend un geste sur la thyroïde et un geste sur les ganglions.

Une évaluation préopératoire précise est essentielle pour la prise de décision chirurgicale.

Les objectifs de la chirurgie, à ne pas méconnaître, sont :

- Eradiquer la tumeur primaire
- Permettre une stadification précise
- Rendre plus efficace les traitements adjuvants et faciliter la surveillance
- Diminuer le risque de récurrence et d'améliorer la survie
- Limiter la morbidité liée au traitement et à la maladie

a. Le geste sur la thyroïde : (51, 52, 53)

➤ Isthmolobectomie :

La lobo-isthmectomie se définit en étant la résection d'un lobe thyroïdien emportant l'isthme à la différence de la lobectomie qui exclut l'isthme. Cette intervention est généralement réalisée dans un but diagnostique.

Elle trouve son indication en cas de tumeur infracentimétrique, unifocale et sans extension extra-thyroïdienne. Elle peut être discutée également chez les patients < 45ans avec une tumeur pT1 10 à 20mm unifocale en l'absence d'anomalie thyroïdienne dans le lobe controlatéral, en l'absence de suspicion d'atteinte ganglionnaire à l'échographie et avec la possibilité d'une surveillance prolongée. Certains auteurs recommandent cette approche du fait de son faible taux

de complications contrairement à la thyroïdectomie totale (paralysie récurrentielle bilatérale, hypoparathyroïdie et hypothyroïdie), ainsi que l'inutilité de l'hormonothérapie substitutive. Cependant, la lobo-isthmectomie complique la surveillance ultérieure par dosage de la Tg et ne permet pas l'administration d'un traitement isotopique complémentaire.

➤ La thyroïdectomie totale ou quasi-totale :

La thyroïdectomie totale consiste en l'ablation de la totalité de la glande thyroïde et sa capsule. La thyroïdectomie quasi-totale préserve quant à elle du parenchyme thyroïdien en postérieur du lobe controlatéral de la tumeur en regard du nerf récurrent ou des glandes parathyroïdes.

En cas de découverte d'un microcarcinome multifocal, à invasion minime sur l'analyse définitive d'une pièce de lobo-isthmectomie dont l'examen extemporané n'était pas concluant, une réintervention pour totalisation peut être discutée dans la semaine qui suit la 1^{ère} intervention afin d'éviter les adhérences engendrées par la fibrose compliquant ainsi la réintervention et augmentant sa morbidité.

En outre, la thyroïdectomie totale est recommandée par tous les consensus en cas de carcinome ≥ 1 cm, d'extension extra-thyroïdienne, d'atteinte ganglionnaire, d'irradiation cervicale antérieure et/ou de pathologie carcinologique thyroïdienne familiale. Les bénéfices carcinologiques d'une thyroïdectomie totale sont très supérieurs aux risques de morbidité opératoire. De plus, la surveillance clinique, échographique et biologique (Tg) est beaucoup plus fiable. Egalement, l'IRAthérapie si indiquée, est beaucoup plus efficace. Le risque de récurrence locale et de métastases ganglionnaires est réduit de façon très significative notamment dans le sous-groupe de patients à faibles risques.

L'ATA guide 2015 a ainsi élargi les indications de la chirurgie conservatrice (isthmolobectomie) : (50)

Tm >4cm ou T4 ou N1 ou M1 : thyroïdectomie totale

- Tm entre 1cm et 4cm et N0 clinique : thyroïdectomie totale ou isthmolobectomie
- Tm <1cm sans extension extrathyroïdienne et N0 unifocale, sans ATCD d'irradiation cervicale ni ATCD familiaux de cancer thyroïdien : isthmolobectomie à l'exception des patients de > 45ans en raison d'un risque de récurrence plus important chez ce groupe de patients.

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale dont 4 patients ont subi une isthmolobectomie en 1^{er} temps.

b. Le curage ganglionnaire : (56, 57, 58, 62, 63)

L'envahissement ganglionnaire dans les cancers papillaires de la thyroïde est très fréquent, retrouvé chez plus de 50% des patients.

➤ Le Berry Picking :

Il n'emporte que les adénopathies suspectes–augmentées de volume ou kystisées– découvertes en pré ou peropératoire. Cette technique n'est généralement pas recommandée comme approche chirurgicale initiale, mais réalisée qu'en cas de récurrence locale. La palpation peropératoire et l'échographie potentiellement peropératoire aident à orienter cette approche.

➤ Le ganglion sentinelle :

Le ganglion sentinelle correspond au premier relai drainant une tumeur. Il serait, par principe, le premier à être envahi. Si ce ganglion, est négatif, la totalité du réseau lymphatique serait potentiellement indemne d'atteinte métastatique.

Il n'y a aucun consensus sur la technique à utiliser. Dans les CDT, la technique du ganglion sentinelle est encore très peu utilisée. Elle présente toutefois plusieurs intérêts :

- Détecter les patients qui ont un envahissement ganglionnaire infraclinique ;
 - Indiquer le type de curage à effectuer, éviter un curage ganglionnaire inutile et ne faire que des curages de nécessité
 - Diminuer la morbidité postopératoire ;
 - Affiner l'analyse histopathologique du statut ganglionnaire, et faciliter en peropératoire le diagnostic de malignité et éviter des réinterventions délétères.
- Le curage ganglionnaire sélectif « partiel » :

C'est un évidement n'emportant pas l'ensemble des niveaux ganglionnaires, le type d'évidement est désigné en fonction des niveaux et sous niveaux ganglionnaires emportés. On distingue cinq types d'évidements sélectifs, dont l'évidement sélectif du niveau VII et VII (compartiment central), et l'évidement jugulaire II, III, IV (compartiment latéral) sont les plus utilisés en chirurgie des carcinomes thyroïdiens.

- La lymphadénectomie centrale :

Ce type de curage emporte le tissu cellulolymphatique récurrentiel et médiastinal antéropostérieur. Il est généralement effectué en même temps que la thyroïdectomie par la même voie d'abord. La résection du tissu cellulolymphatique se prolonge facilement vers le bas dans le médiastin antérosupérieur.

Le trajet du nerf récurrent ou nerf laryngé inférieur doit être identifié dès le début de l'intervention par le repérage de l'artère thyroïdienne inférieure.

Les parathyroïdes supérieures doivent être préservées. Les parathyroïdes inférieures doivent être recherchées. Si leur pédicule vasculaire ne peut être sauvegardé, il est préférable de les réimplanter en fin d'intervention dans le muscle SCM homolatéral. Le curage emporte tout le tissu cellulaire sous-isthmique et le ligament thyrothymique. Les cornes thymiques peuvent héberger du tissu parathyroïdien et doivent être laissées en place.

- La lymphadénectomie latérale :

Ce type de curage emporte le tissu cellulolymphatique jugulocarotidien.

Il peut se poursuivre en direction des chaînes sus-claviculaires en bas, spinales vers l'arrière, ou sous-mandibulaires en haut. C'est un prolongement de l'évidement du compartiment central. Si l'évidement latéral a été décidé avant l'intervention, il est préférable de débiter par celui-ci et de terminer par le geste central. Cette stratégie expose moins le nerf récurrent à la dessiccation.

La gaine vasculaire doit être ouverte sur toute sa hauteur et réséquée. Ce geste est simplifié par le rassemblement de la carotide interne, de la veine jugulaire interne et du nerf vague dans un même lacs. Sa non-réséction expose à une récurrence tumorale. La veine jugulaire interne n'est réséquée que si sa paroi est massivement envahie ;

La lymphostase doit être soigneuse, surtout au contact du confluent veineux sub-clavier gauche qui reçoit le conduit ou canal thoracique. Son contrôle par ligature appuyée permet d'éviter une lymphorrhée prolongée en postopératoire. En arrière, le muscle scalène antérieur est mis à nu, mais le nerf phénique doit être préservé dans sa gaine. La chaîne sympathique cervicale est plaquée contre le muscle long du cou dans un dédoublement du fascia prévertébral. Sa mobilisation lors de la dissection de la gaine vasculaire en regard de l'artère thyroïdienne inférieure, peut provoquer une blessure du ganglion sympathique moyen qui sera à

l'origine d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner.

L'étendue et les indications du curage ganglionnaire dans le traitement des CPT restent controversées. On distingue deux types de curages :

- Le curage ganglionnaire thérapeutique :

Les différentes sociétés savantes s'accordent sur le fait de pratiquer systématiquement une exérèse des ganglions dont l'atteinte est prouvée en pré ou peropératoire. Il permet d'obtenir un staging tumoral qui permet la classification des patients dans des catégories à risque et ainsi l'adaptation des stratégies thérapeutiques. Il permet aussi de réduire les risques de récurrence et de mortalité chez les patients à haut risque.

Quelques différences existent entre les différents consensus sur l'étendue du curage à réaliser, l'European Thyroid Association (ETA) préconise un curage central en cas d'atteinte ganglionnaire centrale, et un curage latéral en cas d'atteinte ganglionnaire suspecte dans ce compartiment. (59)

L'American Thyroid Association recommande un curage central associé à un curage latéral homolatéral lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire centrale ou latérale. (60)

- Le curage ganglionnaire prophylactique :

D'un autre côté, l'indication du curage prophylactique, en l'absence de suspicion ou de preuve d'atteinte métastatique, reste controversée à la fois sur son utilité pronostique et plus encore sur son étendue. Il correspond à la réalisation systématique d'un évidement ganglionnaire pour tout carcinome thyroïdien en absence d'envahissement ganglionnaire avéré (patient N0).

L'ETA ne recommande pas de curage prophylactique en considérant qu'il n'a jamais démontré son intérêt pour prévenir les récurrences et qu'il expose à un risque élevé de complications post-opératoires (lésion récurrentielle, hypoparathyroïdie).

L'ATA préconise un curage central prophylactique systématique en cas de tumeur T3 ou T4 ; mais pas pour les tumeurs T1 ou T2. (60)

Les directives asiatiques proposent un curage central et latéral systématique en s'appuyant sur le fait que les métastases ganglionnaires du compartiment central sont difficiles à mettre en évidence en préopératoire.

L'extension du curage doit prendre en compte les données de l'examen clinique, échographique et de l'exploration peropératoire des aires ganglionnaires. (61)

□ Curage ganglionnaire latéral :

➤ Patients N0 :

Controlatéral :

- En cas de Tumeur pT4 si :
 - multifocalité
 - ADP homolatérale du secteur latéral > 3cm
 - Variante histologique agressive

Homolatéral :

- Tumeur agressive (T3, T4, rupture capsulaire, âge > 55ans, variante agressive)
- Siège tiers supérieur du lobe
- cN1a sans atteinte latérale

➤ Patients N1 :

- MCP avec cN+
- cN+ (clinique, échographique, per-opératoire)
- cytoponction ganglionnaire positive

□ Curage ganglionnaire central :

➤ Patients N0 :

Diagnostic posé sur examen extemporané :

- Unilatéral si lobo-isthmectomie
- Bilatéral si thyroïdectomie totale

Diagnostic posé examen histologique définitif: TT associée à un curage central bilatéral

- Tout carcinome papillaire > 1 cm
- Si MCP :
 - Taille > 5mm
 - Faible différenciation tumorale
 - Tumeurs multifocales
 - Tumeurs bilatérales
 - Rupture capsulaire
 - Invasions vasculaires ou lymphatiques
 - Age < 20ans et > 40ans chez l'homme et âge > 50 ans chez la femme
- Patient N1 :
 - Bilatéral systématique

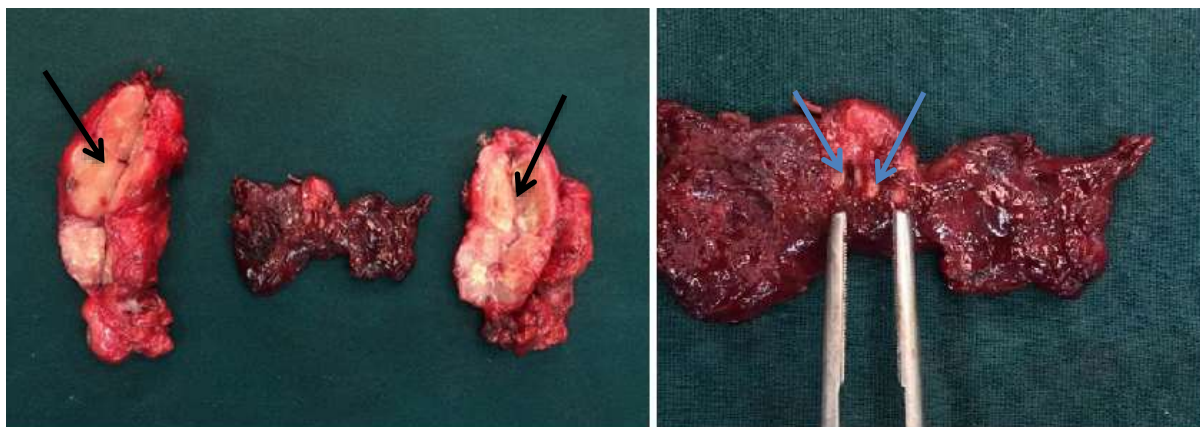


Figure 36. Patiente de 71 ans. ATCD : tuberculose pulmonaire. Les diagnostics posés initialement : goitre adénomateux colloïdal multiple et lymphadénothies cervicales tuberculeuses. Une biopsie à l'aiguille confirmât la présence de MCPs multifocaux ((b) flèches bleues), ganglions cervicaux bilatéraux ((a) flèches noires) métastatiques. La patiente a subi une IRAthérapie un mois après l'opération.(54)

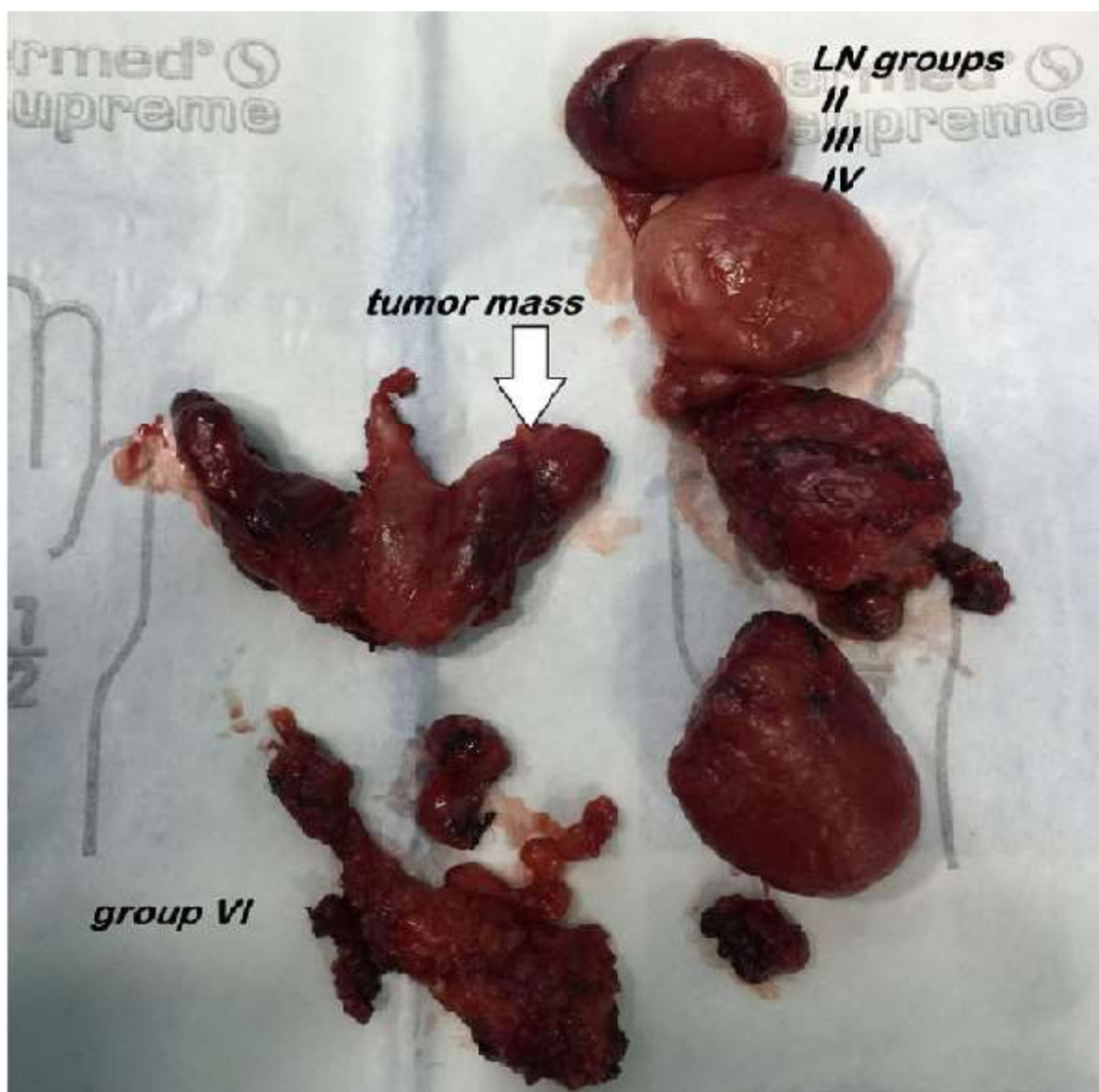


Figure 37. Patiente de 25 ans présentant plusieurs ADPs jugulaires supérieures, moyennes et inférieures fermes, élargies et palpables, avec un nodule thyroïdien gauche solide palpable. Cytoponction réalisée : un carcinome thyroïdien avec métastases aux ganglions cervicaux. Réalisation d'une thyroïdectomie totale avec curage sélectif latéral gauche et central. (group VI : compartiment central ; group LN : compartiment latéral) (55)

2. Traitement isotopique : (189, 190)

La radiothérapie métabolique interne vectorisée par l'iode 131 ou IRAthérapie est le seul traitement adjuvant recommandé dans les cancers thyroïdiens différenciés de souche.

On distingue les objectifs suivants.

- Ablation des reliquats thyroïdiens sains après la chirurgie permettant de faciliter la surveillance
- Destruction des résidus tumoraux post-chirurgicaux possibles de faible volume, infraradiologiques afin de réduire le risque de récurrence et de mortalité spécifique
- Recherche d'éventuels foyers tumoraux de petites dimensions par scintigraphie du corps entier permettant ainsi de diagnostiquer et de localiser une éventuelle maladie résiduelle. Cette scintigraphie post-ablation aide également à la reclassification dynamique dont l'intérêt pronostique permet une personnalisation du suivi.

Sa réalisation n'est pas systématique et ses indications après thyroïdectomie totale ou quasi totale, dépendent du risque de maladie résiduelle ou du risque de récurrence ultérieure.

L'ATA recommande de délivrer une activité de 100 mCi d'Iode-131 de manière systématique chez tous les patients présentant une tumeur T4 ou M1.

Bien que le bénéfice de l'IRA-thérapie ne soit pas formellement prouvé chez les patients atteints d'un cancer T1-T3 avec ou sans métastase ganglionnaire, l'ATA indique qu'elle peut être envisagée chez certains patients (âge > 45 ans, plus de 5 métastases ganglionnaires).

L’ETA préconise une IRA–thérapie par une activité de 100 mCi d’iode 131 chez les patients ayant un cancer T3–T4 et/ou N+ ou en cas de résection incomplète de la tumeur. Elle n’est pas indiquée pour les cancers de taille inférieure ou égale à 1 cm sans métastase ganglionnaire. Il n’y existe pas de consensus pour les tumeurs de plus de 1 cm, mais l’ETA retient une probable indication pour ces tumeurs.

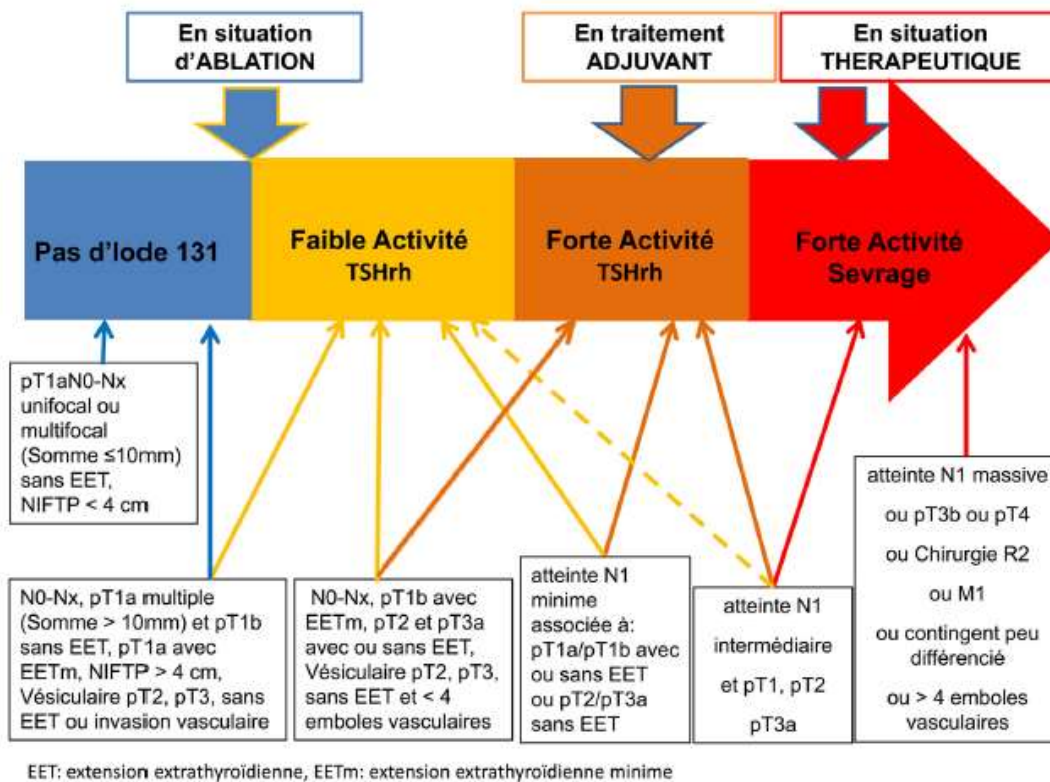


Figure 38. Schéma récapitulatif des indications, selon la SEF 2017, du traitement initial par iode 131 (après thyroïdectomie totale) ;

EET : extension extrathyroïdienne ; EETm : extension extrathyroïdienne minime

(190)

3. Le traitement hormonal : (60)

Le traitement chirurgical et/ou isotopique est suivi d'un traitement hormonal par L-thyroxine. Il a pour intention d'assurer la substitution hormonale après thyroïdectomie et de supprimer toute stimulation d'un éventuel tissu tumoral résiduel en abaissant le taux de TSH.

La dose nécessaire varie de 1.8 et 2.5 µg/kg/j, cette dose diminue avec l'âge.

Le traitement est débuté 3 jours après l'IRAthérapie ou le lendemain de la chirurgie en l'absence de traitement isotopique.

L'efficacité du traitement doit être contrôlée par un dosage de la TSH 4 à 6 semaines après le début du traitement. La T3I doit être demandée en cas de suspicion de surdosage clinique.

Les objectifs de la TSH sont en fonction du niveau de risque de récidence.

La Société française d'endocrinologie recommande au décours de la chirurgie :

- Une hormonothérapie initiale avec des objectifs de TSH :
 - Une valeur entre 0,1 et 0,5mUI/l) en cas de cancers de bon pronostic (T1 et 2, N0, Nx, M0)
 - Une valeur \leq 0,1mUI/l en cas de cancers de moins bon pronostic (T3 et 4, extension ganglionnaire, métastase à distance, histologie agressive).
- Hormonothérapie ultérieure :

Après échographie cervicale, évaluation de la Tg sous TSH recombinante entre le 6^{ème} et le 12^{ème} mois :

- Chez les patients en rémission et à faible risque de récidence, la TSH peut être maintenue dans les normes : TSH= 0,3 à 2mUI/l.
- Pour les patients à haut risque de récides et en absence de contre-indications, la TSH doit être maintenue à un niveau bas, inférieur à 0.1 et 0.5 mUI.l-1 pendant 5 à 10 ans.

- Chez les patients non guéris, la TSH est à maintenir en permanence à une valeur inférieure à 0,1 mU/l.

L'ATA 2015 recommande des objectifs de la TSH adaptés au traitement et au risque du traitement freinateur :

- Après le traitement initial
- Chez les patients à faible risque :
 - Si Tg sous traitement frénateur est $< 0,2$ ng/ml, maintien d'une TSH entre 0,5 et 2 mU/l
 - Si Tg sous traitement frénateur est $\geq 0,2$ ng/ml, maintien d'une TSH entre 0,1 et 0,5 mU/l.
- Chez les patients à haut risque et risque intermédiaire : maintien d'une TSH $< 0,1$ mU/l.
- Les objectifs de la TSH seront ensuite adaptés à la réponse au traitement et aux risques du traitement frénateur.

Les risques cardiaques et osseux sont manifestes surtout pour les traitements frénateurs prolongés ou inadaptés, et chez les sujets âgés.

Ils peuvent être prévenus par l'utilisation de bêtabloqueurs, et les diphosphonates.

La surveillance de l'état osseux est particulièrement recommandée chez la femme ménopausée. Une surveillance spécifique de l'état cardiaque s'impose chez les personnes disposées ou âgées.

4. La radiothérapie externe :

La radiothérapie externe n'est pas considérée comme traitement de première intention. Elle est proposée à titre complémentaire et palliatif sur des lésions résiduelles ou récurrences locorégionales et métastases non accessibles chirurgicalement et/ou ne fixant pas l'iode. Elle s'effectue au moyen de 25 à 35 séances pour une dose cumulée de 50 à 70Gy.

5. La chimiothérapie :

La chimiothérapie classique n'a pas prouvé son efficacité dans le traitement des CPT et ne doit être réalisée qu'en cas de développement incontrôlable après échec des autres possibilités thérapeutiques. Les thérapies ciblées par inhibiteurs de tyrosine kinase (Lenvatinib et Sorafenib) peuvent être indiquées pour les formes évolutives et réfractaires au traitement conventionnel.

IV. Surveillance : (73, 74, 75)

La surveillance a pour objectifs le maintien d'un traitement frénateur adapté, la détection des tissus tumoraux résiduels et le dépistage précoce d'une récurrence locale dans le lit thyroïdien ou les aires ganglionnaires ainsi que d'éventuelles métastases à distance. Elle doit être instaurée très précocement et être maintenue à vie.

1. Les moyens de surveillance

Elle est fondée sur plusieurs moyens, mais le dosage de la Tg couplé à l'échographie reste les éléments cardinaux de la surveillance.

a. Le dosage de la Tg :

Le dosage de thyroglobuline (Tg) est un paramètre essentiel dans le suivi des patients ayant subi une thyroïdectomie totale seule ou suivie d'une dose ablative d'iode 131.

Son taux reflète la masse de tissu thyroïdien, la différenciation du tissu tumoral, et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH. Elle est produite à la fois par les cellules thyroïdiennes normales et cancéreuses et sa production est sous contrôle de la TSH, ainsi cette dernière doit toujours être mesurée lors du dosage de la Tg.

La recherche systématique d'interférences par dosage d'AC anti-Tg est nécessaire vu que leur présence peut méjuger le taux de Tg. Les AC anti-Tg diminuent et disparaissent chez les patients en rémission complète, généralement dans les 2-3 ans suivant la dose ablative d'iode 131, et leur persistance ou leur réapparition en regard d'une Tg indétectable est à considérer comme un indicateur d'éventuelle récurrence.

La Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après la chirurgie ou une IRAthérapie, ainsi elle ne doit pas être considérée au cours des trois 1^{ers} mois après le traitement initial. L'évaluation doit tenir compte du taux de Tg et de l'évolution de ce taux lors de déterminations consécutives.

Un dosage de Tg doit être fait tous les 6 à 12 mois, associé à un dosage de TSH et des anticorps anti-TG notamment chez les patients ayant subi une irathérapie.

b. L'échographie cervicale :

L'échographie cervicale constitue l'examen clé de la surveillance des cancers thyroïdiens. Elle a pour objectif de rechercher du tissu dans les loges thyroïdiennes (résidu ou récurrence tumorale) et des métastases ganglionnaires.

Les ganglions n'ayant pas de caractéristiques inquiétantes ne justifient qu'une description détaillée et un contrôle périodique par échographie. En cas de ganglion échographiquement suspect, dont dépend une décision thérapeutique (reprise chirurgicale notamment), les caractéristiques échographiques ne sont pas suffisamment discriminantes et la réalisation d'une ponction écho guidée à l'aiguille fine est nécessaire. Il est recommandé d'associer un dosage de Tg sur liquide de rinçage à toute ponction de ganglion suspect, un taux de Tg > 10 ng.ml⁻¹ est suspect.

Un schéma établi au terme de l'examen est indispensable pour le chirurgien en cas de curage de rattrapage.

Une échographie cervicale doit être effectuée 6 à 12 mois après la chirurgie étant associée à un traitement ablatif par l'iode ou non, pour examiner la loge thyroïdienne et les compartiments ganglionnaires centraux et latéraux. Elle sera ensuite refaite en fonction du risque de rechute et du taux de Tg.

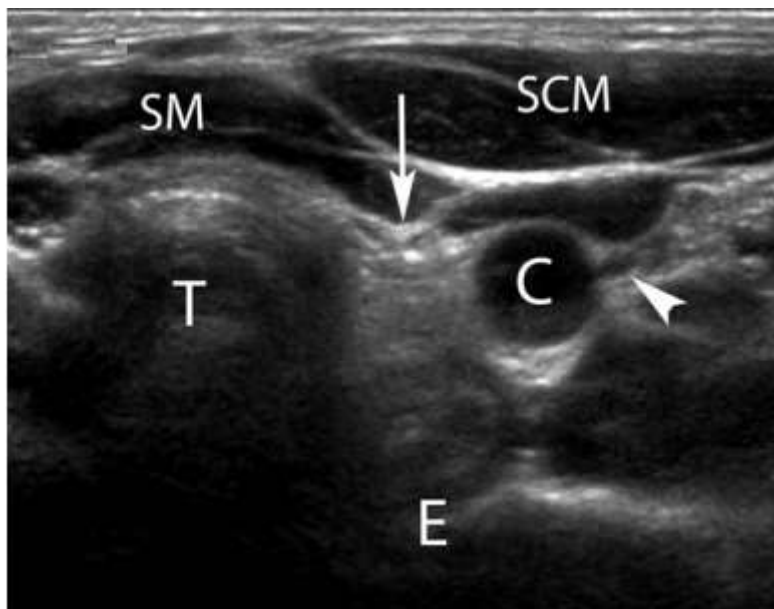


Figure 39. Aspect échographique normal du lit de thyroïdectomie : l'aspect échogène normal du lit de thyroïdectomie (flèche), situé latéralement à la trachée (T) et médial à l'artère carotide commune (C). SCM muscle sternocléidomastoïdien en avant et l'œsophage (E) en arrière. Le nerf vague visible dans la gaine carotidienne (pointe de flèche). (76)

c. La cytoponction :

Une cytoponction sous repérage échographique avec dosage in situ de la thyroglobuline est recommandée devant une suspicion échographique de récidence tumorale dans le lit thyroïdien ou d'adénopathies métastatiques. S'il existe plusieurs adénopathies suspectes dans un même territoire, la ponction d'une seule adénopathie suffit.

d. La scintigraphie corps entier à l'iode 131 :

L'iode 131 est administré avec des activités diagnostique (5 mCi) ou thérapeutique (100 mCi), soit après sevrage en hormones thyroïdiennes, soit après rhTSH avec néanmoins, dans ce dernier cas, une qualité d'images moins bonne.

Cet examen permet de localiser les foyers scintigraphiques avec précision grâce aux images de fusion avec le scanner ; cette technique est très utile pour repérer la localisation d'un envahissement ganglionnaire cervical ou médiastinal, pour préciser le caractère pulmonaire ou costal d'un foyer thoracique, et pour détecter la localisation d'une métastase osseuse, et la présence éventuelle d'une extension aux tissus mous.

La scintigraphie après activité thérapeutique d'iode 131 a un intérêt chez les patients présentant un taux de Tg détectable voire augmentant à des dosages successifs.

La scintigraphie après activité diagnostique d'iode 131 a un intérêt en cas de persistance d'anticorps anti-thyroglobuline.

Ses limites sont liées au fait que seules 60% environ des lésions métastatiques fixent l'iode 131.

Pour une interprétation fiable du résultat d'une scintigraphie, il faut que le taux de TSH soit au moins supérieur ou égal à 30 mUi.l⁻¹, et qu'il n'y ait pas de surcharge iodée (iodurie/24 heures ou sur échantillon). Cet examen est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

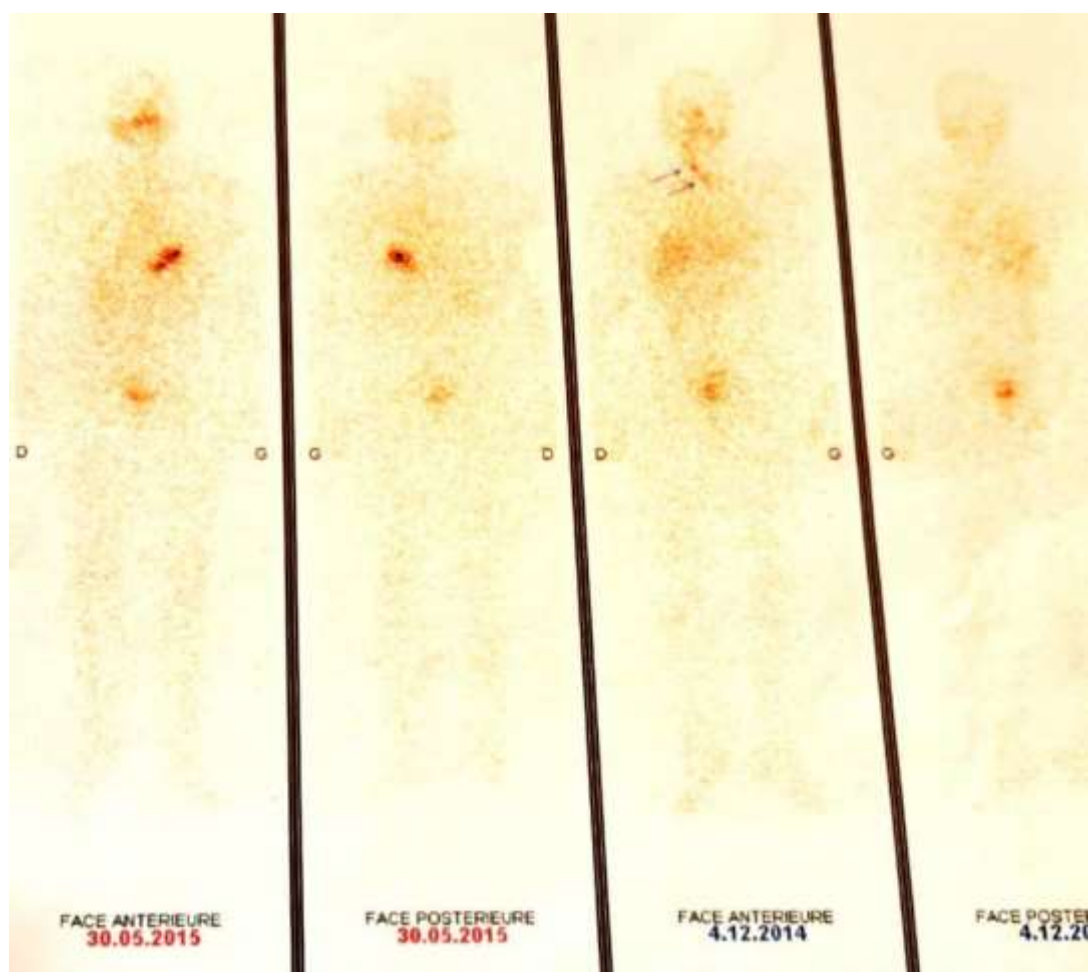


Figure 40. Patiente âgée de 49ans suivie pour CPT récidivant. Le balayage post IRA-thérapie a mis en évidence deux foyers iodofixants paramédians droits de fixation très faible au niveau de la loge thyroïdienne. La patiente a été suivie et a bénéficié d'un bilan objectivant une baisse de taux de Tg et la disparition des foyers iodofixants au balayage d'efficacité. (Service Des Radio-Isotopes Et De Médecine Nucléaire De L'HMIMV- Rabat)

e. Tomographie par émission de positons (TEP scan) :

La TEP-18FDG/TDM a un intérêt pronostic majeur, pouvant impacter la prise en charge des patients. Elle est recommandée après traitement initial d'un CPT (chirurgie suivie d'une IRAthérapie) lorsqu'il existe une élévation significative du taux de thyroglobuline avec une scintigraphie à iode 131 est négative.

De plus, cet examen a pour avantage sa réalisation sans arrêter la L-thyroxine. Cependant, sa sensibilité est meilleure sous stimulation par la TSH.

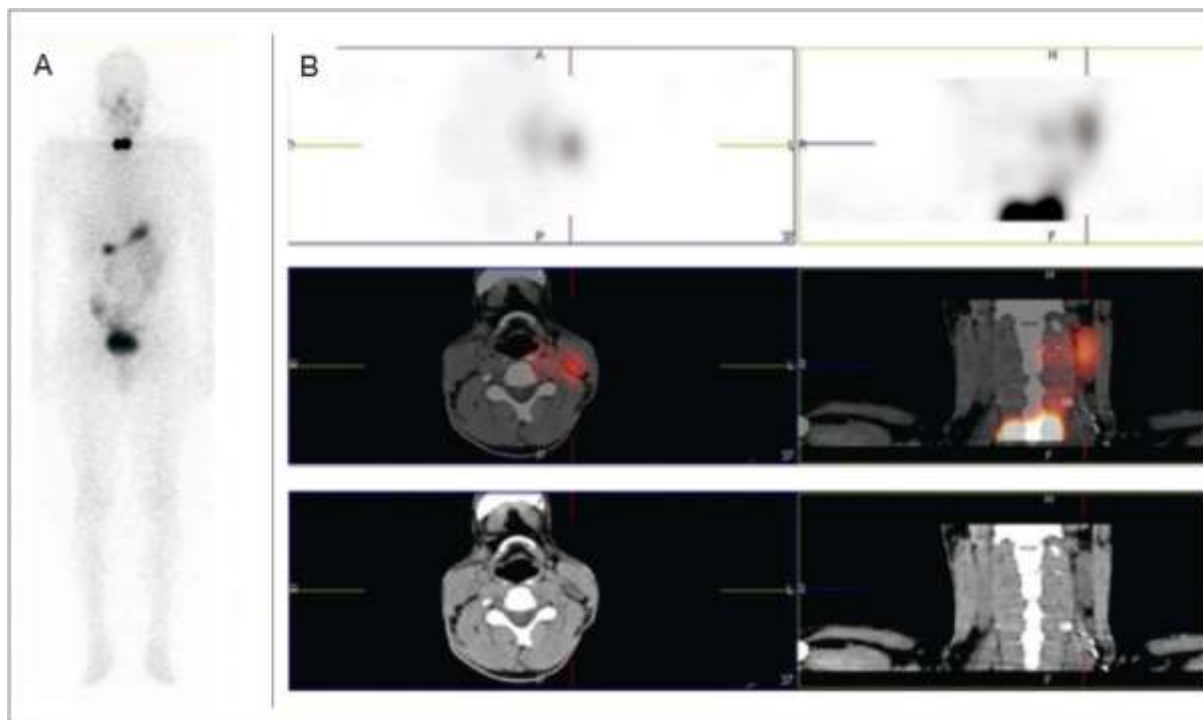


Figure 41. Patient opéré puis traité par 3700 MBq d'iode 131 pour un carcinome papillaire bifocal du lobe gauche avec envahissement ganglionnaire jugulo-carotidien gauche et central gauche, classé pT2N1b. (A) Balayage corps entier, visualisation de foyers cervicaux dont l'aspect est en faveur de résidus thyroïdiens banaux. (B) Sur la tomoscintigraphie couplée à la TDM, visualisation d'un foyer ganglionnaire peu intense mais suspect jugulocarotidien gauche de 10 x 20 x 40 mm, qui correspondait à une adénopathie secondaire kystisée, ayant nécessité un complément de curage ganglionnaire. (77)

f. Scanner et imagerie par résonance magnétique :

Ces examens sont pratiqués en cas d'élévation de la Tg à la recherche de métastases.

2. Stratégies de suivi :**a. Patients traités par chirurgie seule (thyroïdectomie totale ou subtotale) :**

Le premier bilan dans les 6 mois suivant la chirurgie comprend un dosage de la Tg sérique sous traitement freinateur et sur l'échographie cervicale. En présence d'ac anti-Tg interférant avec dosage de la Tg constatée avant ou après thyroïdectomie totale, l'évolution de ces anticorps sera également suivie.

b. Patient traités par thyroïdectomie totale et totalisation par l'iode 131

Le traitement par L-thyroxine est instauré avec un contrôle de TSH 6 semaines après, puis à 3 mois.

Le bilan 6 mois après l'IRAthérapie s'effectue sous stimulation endogène (arrêt de la LT4) ou exogène (injection de TSH recombinante humaine) par la TSH. Il comprend : un examen clinique, un dosage de thyroglobuline couplé à celui de la TSH, une échographie cervicale et une scintigraphie diagnostique à l'iode 131 dont l'intérêt est de vérifier la destruction des reliquats thyroïdiens.

Quand l'échographie est normale et la thyroglobuline indétectable sous stimulation, 6 mois après l'IRAthérapie, le risque de récidence est faible (< 1 %) chez les patients à faible risque.

La surveillance est poursuivie de principe à vie : 18 mois après IRAthérapie puis tous les 3 ans ou bien annuellement par une échographie et un dosage de thyroglobuline.

Quand la thyroglobuline devient détectable ou ne s'est jamais normalisée, la conduite à tenir dépend du taux de thyroglobuline :

- Au-dessus de 10 ng.ml⁻¹, l'administration d'une dose thérapeutique d'iode 131 à visée diagnostique est justifiée quand il n'y a pas de point d'appel (pas de récurrence détectée à l'échographie cervicale et scanner cervicothoracique normal). Si la scintigraphie sur dose thérapeutique ne permet pas de retrouver la source de thyroglobuline (métastases non fixantes) une TEP est alors indiquée.
- Entre 2 et 10 ng ml⁻¹, il s'agit généralement de métastases ganglionnaires cervicales. Une échographie couplée à une cytoponction d'une adénopathie est l'examen de choix.
- Un taux de Tg entre 0,15 et 2 ng ml⁻¹ n'a pas de signification pathologique évidente et se normalise souvent spontanément.

V. Pronostic : (70, 71, 72)

Bien que les CPT soient caractérisés par le pronostic excellent avec une mortalité très faible, certains patients vont présenter une évolution défavorable greffée de récurrences. Des facteurs pronostiques de récurrence et de survie ont alors été défini par de nombreuses études, permettant de classer un patient dans un sous-groupe à bas ou à haut risque d'évolution défavorable, afin d'établir des protocoles de surveillance à long terme pour chaque groupe.

On distingue parmi les facteurs de récurrences :

- Ceux liés aux caractéristiques des patients comme l'âge ou le sexe ;
- Ceux liés à la tumeur ;
 - Taille
 - multifocalité
 - Statut ganglionnaire initial et présence précoce de métastases à distance
 - Invasion capsulaire et extension extrathyroïdienne
 - Emboles vasculaires
 - Type histologique
 - Facteurs génétique : mutation de BRAFV600E, TERT
- Ceux liés au traitement initial ;

Il existe plusieurs systèmes de scores pronostiques qui étudient les facteurs de risque de mortalité et sont :

- MACIS : metastases, age, completeness of resection, invasion, size
- AGES : age, grade, extent, size
- AMES age, metastases, extent, size
- EORTC : European Organization for Research on Treatment of Cancer

Cependant, le système de classification TNM de l'AJCC demeure le système le plus couramment utilisé.

Tableau 9 Classification TNM de l'AJCC (8^{ème} édition 2017) (72)

T	
T1	T1a : $T \leq 1\text{cm}$ (ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne) T1b : $T > 1\text{cm}$ et $\leq 2\text{cm}$ (avec ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne)
T2	$T > 2\text{cm}$ et $\leq 4\text{cm}$ (avec ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne)
T3	$T > 4\text{cm}$ T3a : avec ou sans extension microscopique extra-thyroïdienne T3b : avec extension macroscopique aux muscles péri-thyroïdiens (muscles sternohyroidiens, sternothyroïdien, thyrohyoïdien ou omohyoïdien)
T4	T4a : quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion des tissus sous-cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent T4b : quelle que soit la taille tumorale, tumeur avec extension extra-thyroïdienne et invasion de fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux
N	
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
Nx	Statut ganglionnaire inconnu (pas de curage)
N1a	Envahissement ganglionnaire du secteur VI (secteurs prétrachéal ou récurrentiels) ou VII (médiastinal supérieur)
N1b	Envahissement ganglionnaire latéro-cervical (I, II, III, IV ou V) ou rétropharyngé
M	
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance

Tableau 10 : Classification des CDT AJCC selon les stades (8^{ème} édition 2017) (72)

Age au moment du diagnostic	M	EET macroscopique	Structures envahies	T	N	Stade
<55ans	M0	Oui ou non		Tout T	Tout N	I
	M1	Oui ou non		Tout T	Tout N	II
>55ans	M0	Non		< 4cm (T1-2)	N0/Nx	I
				>4cm (T3a)	N1a/N1b	II
					Tout N	II
		Oui	muscles péri-thyroïdiens (T3b)	Tout	Tout	II
			tissus sous-cutanées, ou du larynx, ou de la trachée, ou de l'œsophage ou du nerf récurrent (T4a)	Tout	Tout	III
			Fascia prévertébral, de la carotide ou des vaisseaux médiastinaux (T4b)	Tout	Tout	IVa
	M1	Oui ou non	Toutes ou aucune	Tout	Tout	IVb

Ce système TNM, ainsi que ceux cités précédemment, permettent de prédire les risques de mortalité sans pour autant prévoir le risque de récurrences. Des sociétés notamment l'ATA et l'ETA ont donc proposé des systèmes de classification spécifiques qui évaluent le risque de récurrence utilisant une classification à trois niveaux de risque de récurrence (faible, intermédiaire et élevé), en fonction du degré d'extension, de l'intégrité de la résection de la tumeur, de l'extension extrathyroïdienne, de la présence des métastases à distance, du type histologique et du dosage de la Tg sérique.

Tableau 11 : Stratification du risque de récurrences de CDT de l'ATA (78)

A faible risque	Risque intermédiaire	Risque élevé
– Absence de métastases locales ou à distance	– Invasion microscopique de la tumeur dans les tissus mous périthyroïdiens	– Invasion macroscopique de la tumeur dans les tissus mous périthyroïdiens
– Résection de toute tumeur macroscopique	– Métastases ganglionnaires cervicales	– Résection tumorale incomplète
– Absence d'invasion tumorale de tissu locorégional et structures	– Invasion vasculaire ou autre histologie agressive	– Métastases à distance
– Absence d'envahissement vasculaire ou autre histologie agressive	– La fixation à la scintigraphie corps entier en dehors de la loge thyroïdienne	– Thyroglobuline sérique post-opératoire suggérant une métastase à distance
– Scintigraphie corps entier en dehors de la loge thyroïdienne négative		

L'ETA répartit les patients autrement, toujours en 3 groupes, mais elle individualise de 1^{er} groupe un risque plus faible « groupe à très faible risque » sans qu'elle consacre un rang indépendant pour le risque intermédiaire.

Tableau 12 : Stradification du risque de récurrences de l'ETA (75)

Risque très faible	Risque faible	Risque élevé
– Chirurgie incomplète	– Pas de métastases locales ou à distances	– Pas de thyroïdectomie totale
– Patients atteints de microcarcinome unifocal	– Aucune invasion tumorale locorégionale	– Envahissement tumoral locorégional
– Pas d'extension extracapsulaire	– Pas d'histologie agressive ou d'invasion vasculaire	– Métastases ganglionnaires cervicales
– Pas de métastases ganglionnaires		– Métastases à distance
		– Histologie agressive ou invasion vasculaire
T<1cm, N0, M0	T1 > 1cm à T2, N0, M0	T3–T4 ou N1 ou M1

VI. Les récurrences des carcinomes papillaires de la thyroïde

1. Taux de récurrences :

La définition d'une récurrence n'est pas clairement établie dans la littérature. Les dernières directives de l'ATA la définissent comme suit :

- La présence de taux de Tg $>0,2$ ng/ml si non stimulée, et $>1,0$ ng/ml pour les concentrations stimulées.
- La présence d'une maladie structurale à l'imagerie au niveau du lit de thyroïdectomie ou des chaînes ganglionnaires cervicales.
- L'augmentation des taux sériques d'ac anti-Tg.

Elle est à différencier d'une maladie persistante qui se définit par la présence de ces signes durant la première année suivant l'intervention initiale.

Le taux de récurrence des carcinomes papillaires thyroïdiens varie entre les études de 2,2% à 16,6%. (Tableau 13)

Tableau 13 : taux de récurrences selon les séries

Etudes	Période	Durée médiane du suivi (mois/années)	Nb de récurrence/nb des patients	Taux des récurrences
Hay. et al 2002 (USA) (79)	1940–1999	25 années	270/2444	11,04%
Kruijff et al. 2013 (Finland) (80)	1980–2013	85mois	94/1183	7,9%
Ito et al. 2012 (Japon) (81)	1987–2005	10,8 années (12–280 mois)	392/5778	6,8%
A. Toniato et al. 2008(Italie) (82)	1990–2005	7,8 années (2–17 années)	25/950	2,6%
Pereira et al. 2005 (Espagne) (83)	1995–2003	56mois	5/43	11,6
Y. J. Suh et al 2015 (Corée du sud) (84)	2004–2012	5,6 années (2,1–10,1 années)	75/3381	2,2%
Jin Seong Cho, et al. 2012 (Corée du sud) (85)	2004 – 2008	50 mois	148/2890	5,12%
A. Arianpoor et al 2019 (Iran) (86)	2004–2011	72,9 mois	48/289	16,6%
D. L. Danilovic et al. 2019 (Brésil) (87)	2012–2018	44,4 mois (12–322 mois)	59/596	9,9%
Lu et al. 2020 (Chine) (88)	2005–2014	40 mois (3–129 mois)	41/1896	2,16%
Notre série	2010–2020	5ans	6/60	10%

Le taux de récurrences dans notre étude était de 10 %.

2. Diagnostic des récurrences :

La surveillance des carcinomes papillaires se base essentiellement sur l'examen clinique, l'imagerie notamment l'échographie et la scintigraphie, et le dosage de la Thyroglobuline. Néanmoins, ce dernier, associé à l'échographie, reste le marqueur principal de détection des récurrences en absence d'Ac anti-Tg interférents.

Une étude menée par J. Alagić-Smailbegović et al démontre que le dosage de Tg sérique est un excellent marqueur biologique de PTC persistant ou récurrent. La détection de taux de Tg stimulés positif après une thyroïdectomie totale suggère la présence de récurrence de la maladie justifiant la nécessité d'une évaluation diagnostique supplémentaire. (89)

Gülseren Aras et al. ont conclu que l'association de Tg et Ac anti-Tg s'est révélée avoir une valeur prédictive de récurrences plus importante que la valeur Tg seule. (90)

Lisi Yuan et al. ainsi que H. Jack Baskin et al, conviennent qu'une cytoponction avec dosage in situ de Tg est une excellente modalité de diagnostic avec une sensibilité et une spécificité élevées pour l'identification d'une récurrence du CPT. (91, 92)

Siegrid G. A. de Meer et al. suggèrent que le taux d'Ac anti-Tg peut être utilisé comme comme marqueur de substitution pour la Tg. Chez les patients présentant des taux d'ac anti-Tg en baisse ou stables sans augmentation concomitante de la Tg, le risque de récurrence est négligeable. Cependant, une augmentation du taux d'Ac anti-Tg > 50% sur une période de 2ans chez des patients avec une Tg indétectable justifie la nécessité d'exams supplémentaires. (93)

Selon Francis et Schlumberg, la spécificité du dosage de la thyroglobuline sérique varie selon le traitement initial. Chez les patients ayant subi une thyroïdectomie totale suivie d'une totalisation isotopique, la détection de taux de Tg sérique – en l'absence d'interférence des anticorps anti-Tg – affirme la présence d'une éventuelle récurrence. Cependant, les patients qui ont subi une thyroïdectomie totale seule sans ablation isotopique ou hémithyroïdectomie seule, l'échographie cervicale reste le moyen le plus sensible pour détecter des récurrences au niveau du lit thyroïdien ou des ganglions lymphatiques régionaux. (94)

A. Frasoldati et al. comparent dans leur étude le rôle de la Tg, la scintigraphie à I131 et l'échographie dans la détection des récurrences locorégionales des CDT. Les résultats démontrent une forte sensibilité de l'échographie dans le diagnostic des récurrences par rapport aux autres techniques. Les taux sériques de Tg après le traitement freinateur par LT4 étaient inférieurs à 2ng/ml et la scintigraphie était négative chez 43% et 55% respectivement des patients présentant des récurrences démontrées à l'échographie. (95)

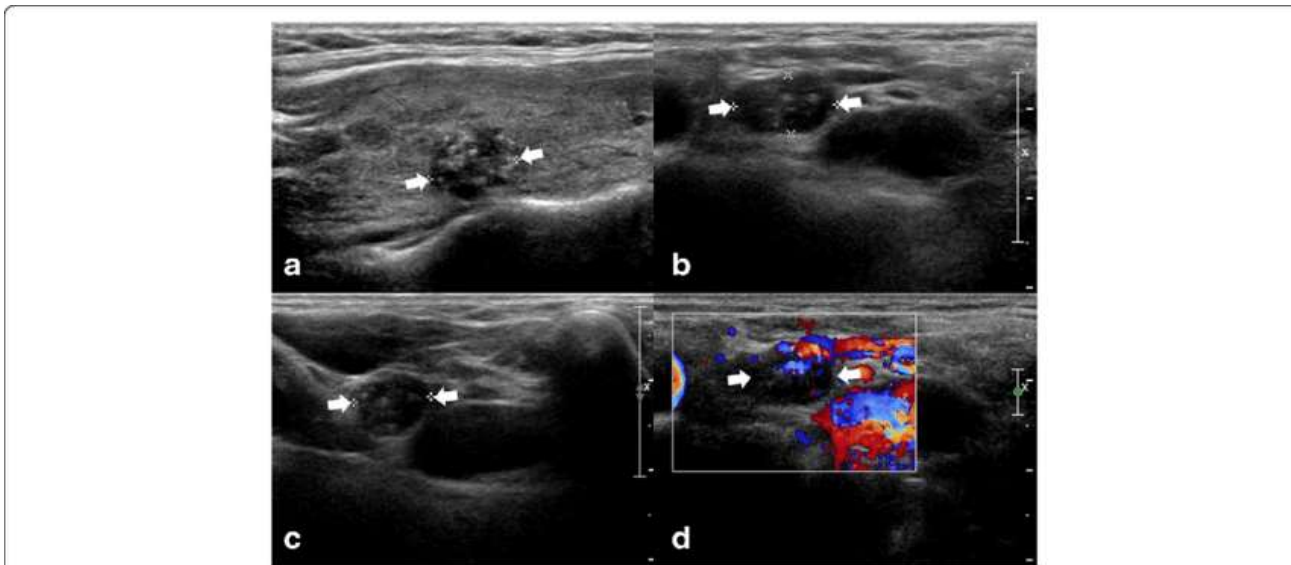


Figure 42. Patient de 50 ans présentant une récurrence régionale d'un CPT. (a) Avant l'intervention, la lésion primaire se trouvait au niveau du lobe droit. (b) et (c) Au cours du suivi à 44 mois après TT, l'échographie a montré un ganglion lymphatique suspect avec des microcalcifications et une échogénicité augmentée de manière diffuse (flèches). (d) Sur l'échographie Doppler couleur, un ganglion lymphatique suspect a montré une vascularisation intense. Le diagnostic a été confirmé par l'aspiration à l'aiguille fine. (96)

Amit Ritter et al. ont mené une étude dont les résultats ont démontré que l'échographie était la modalité principale pour le suivi de PTC après une lobectomie. Cette étude a inclus 167 patients traités par lobectomie pour un PTC. Une récurrence a été diagnostiquée chez 12 patients. Les résultats ont démontrés que le taux de Tg ne différait pas entre les groupes de patients présentant une récurrence et les groupes indemnes : 22.5 ± 22.3 vs 11.3 ± 13.8 ng.ml⁻¹. Chez six patients présentant une récurrence suivis pendant > 2 ans, il y a eu une augmentation de la Tg dans trois cas, la Tg était stable dans deux cas et dans un cas les ac anti-Tg ont diminué de 1534 à 276 UI / mL malgré la présence de ganglions métastatiques détectés par échographie cervicales. (97)

Récemment, l'utilisation de la TEP a provoqué un changement de paradigme dans la détection des récurrences. La TEP / TDM est utile dans l'évaluation des patients qui ont des tumeurs récurrentes qui ne sont pas détectées par d'autres modalités d'imagerie. Inversement, la scintigraphie du corps entier à l'iode 131 est devenue moins importante. Une méta-analyse effectuée par Mia E. Miller et al. portant sur plusieurs études de 20 patients ou plus, publiées de 1999 à 2010, traitant le rôle de la PET dans les récurrences du CPT après un traitement ablatif antérieur. Les résultats ont démontré que la ¹⁸F-FDG-PET/CT a un intérêt majeur dans le diagnostic des récurrences chez les patients présentant un taux significatif de Tg avec une scintigraphie à I131 négative. (98)

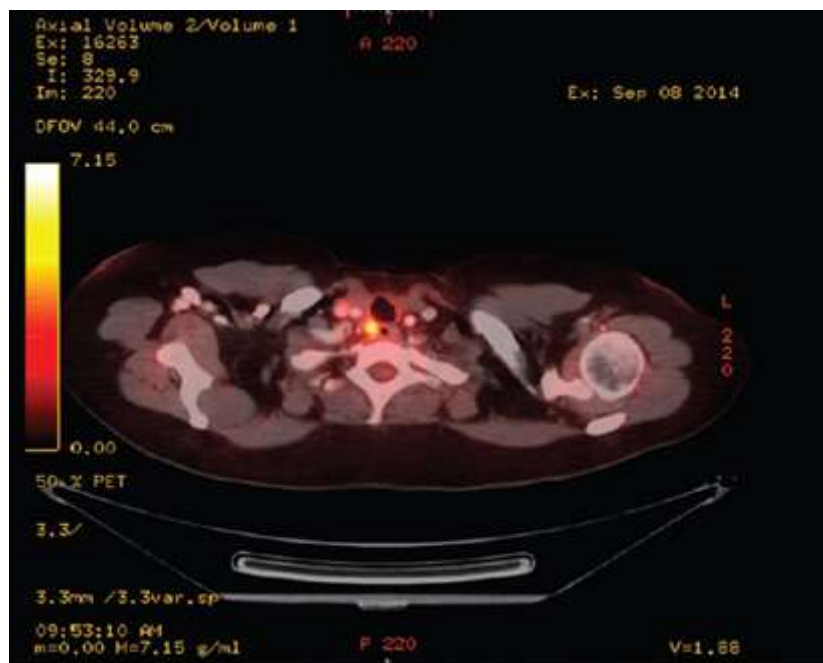


Figure 43. Une femme de 42 ans atteinte d'un CPT qui a subi une TEP après une TT et une IRAthérapie. La scintigraphie corps entier était négative avec un taux de Tg à 30,2 ng / mL. La TEP montre un CPT avec une activité fluorodésoxyglucose accrue compatible avec une maladie récurrente dans le lit thyroïdien. La cytologie par aspiration à l'aiguille fine des lésions a confirmé le diagnostic. (99)

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une thyroïdectomie totale en un ou deux temps. Les récurrences ont été diagnostiquées par la découverte de taux élevés de Tg chez 5 patients. D'un autre côté, une récurrence a été diagnostiquée par des ac anti-Tg élevés concordant avec les résultats de Siegrid et al.

3. Délai d'apparition des récurrences :

Le délai de récurrence correspond à l'intervalle de temps entre la fin du traitement de la lésion primaire et la détection d'une lésion résiduelle ou récurrent. Cet intervalle varie selon les études.

Tableau 14 : délai d'apparition des récurrences selon les études

Séries	Délai médian de suivi	Délai de récurrences
W. Dong et al. (1981–1991) (100)	18.4 années	9.23 ± 7.75 années
S. Kruijff et al. (1980–2013) (80)	85 mois	31 mois (6–402 mois)
Y. Joon Suh et al. (2004–2012) (84)	5.6 années (2.1–10.1 années)	2.4 années (2.1–6.6 années)
N. Chéreau et al. (1978–2012) (101)	6.5 années (2–36.4 années)	19 mois (3–173 mois)
Notre série (2010–2020)	5 années	1 année (1année–4années)

Dans notre série, le délai médian d'apparition des récurrences était de 1 an après le traitement initial.

4. Siège des récurrences :

Il a été rapporté initialement que les ganglions lymphatiques du compartiment central et le lit thyroïdien étaient les sites de récurrence les plus fréquents après une thyroïdectomie. Noguchi et al. ont été les premiers à le démontrer chez les patients ayant subi une TT sans curage central. Frasoldati et al. ont suivi plus de 400 patients atteints d'un CDT ayant été traité par thyroïdectomie totale isolée. Ils ont diagnostiqué 48 récurrences, dont les deux tiers se sont développées au niveau du compartiment central.

Cependant, des études récentes montrent un taux élevé de récurrences au niveau du compartiment latéral. Cela peut être expliqué par l'inclusion du curage ganglionnaire central prophylactique par plusieurs équipes, le considérant comme un prolongement de la thyroïdectomie totale principalement en cas de tumeurs de stade avancé (T3 ou T4).

Tableau 15 : Disposition des récurrences locorégionales selon différentes études

	Lit thyroïdien	C. central	C. latéral	C. central + latéral	Récurrence LR
Sywak et al (102)	0	7	19	24	–
Bardet et al (103)	0	4	10	10	–
Roh et al (104)	0	3	2	3	–
Notre série	0	0	2	1	2

L'étude de Schelto Kruijff et al. a noté une prédominance des récurrences au niveau du compartiment latéral (figure 44). Parmi les 94 patients qui ont présenté une récurrence, 90 patients ont eu une récurrence ganglionnaire et 4 patients ont eu une récurrence locale. La plupart des récurrences étaient localisées dans le compartiment latéral (67%), par opposition au compartiment central, qui représentait 32% des récurrences.

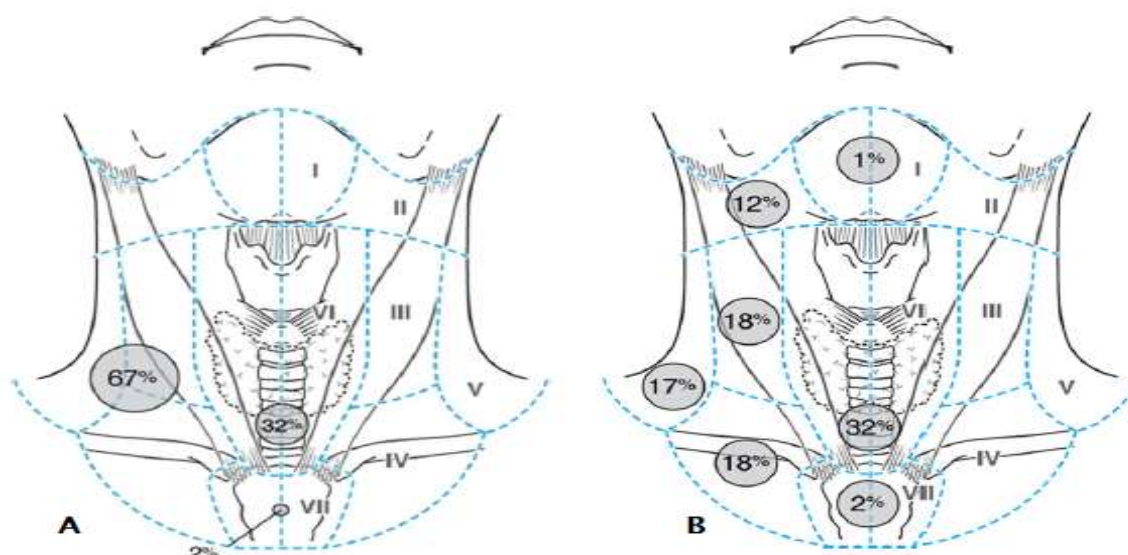


Figure 44. A : Disposition des récurrences au niveau du compartiment central vs compartiment latéral

B : Disposition des récurrences selon les secteurs cervicaux. Selon l'étude de S. Kruijff et al. (80)

Les résultats de notre série concordent avec ceux de l'étude de Schelto Kruijff et al. Une prédominance des récurrences a été notée au niveau des compartiments latéraux. Cette prédominance est remarquée même en cas d'absence de métastases ganglionnaires centrales initiales avérées, pouvant être imputé à l'épiphénomène de « Skip Metastases ».

« Skip metastases » réfère à l'atteinte des chaînes ganglionnaires latérales sans atteinte centrale associée (niveau VI). Il peut survenir chez les patients atteints de carcinome papillaire de la thyroïde (CPT) et sa fréquence varie selon les études entre 11,11% et 37,5% (105, 106, 107, 108). Il est associé à un risque modéré de récurrence locale, par conséquent, l'évidement du compartiment central doit être envisagé lorsque des compartiments ganglionnaires lymphatiques latéraux ou médiastinaux sont atteints.

5. Facteurs prédictifs de récurrences :

Au fil des ans, un groupe relativement restreint de facteurs cliniques et histopathologiques s'est avéré être des prédicteurs significatifs du risque de récurrence. Ceux-ci incluent des facteurs liés au patient tels que l'âge au diagnostic et le sexe et des facteurs liés à la tumeur tels que la taille, l'extension extrathyroïdienne, l'histologie spécifique de la tumeur.

a. Age :

L'implication de l'âge dans la récurrence des CPT est controversée.

Des auteurs ont identifié qu'un âge <45ans au moment du diagnostic serait significativement associé à la récurrence des CPT. (65)

Néanmoins, Wenwu Dong et al. montrent qu'un âge >55ans au moment du diagnostic est un facteur pronostic indépendant associé aux récurrences des PTC. Cela rejoint la nouvelle classification de la 8^{ème} édition de l'AJCC où le seuil d'âge, en tant que facteur pronostic, a été modifié de ≥ 45 ans à ≥ 55 ans. (100)

Jin Seong Cho et al. ont constaté que l'âge était associé à la récurrence locorégionale avec un profil biphasique dans la répartition par âge des patients. Le taux de récurrence était élevé chez les patients de moins de 35 ans et de plus de 65 ans. 15,7% des patients présentant des récurrences locorégionales étaient âgés de moins de 25 ans. (109)

Alors que des auteurs suggèrent que l'âge est un facteur important d'autres réfutent entièrement cette hypothèse, le liant plutôt au risque de décès. (110)

Les résultats de notre étude démontrent qu'un âge supérieur à 45ans au moment du diagnostic serait un facteur de risque de récurrence. En effet, quatre de nos patients ont un âge >45ans.

b. Sexe :

L'influence du sexe est controversée, plusieurs auteurs retiennent une hausse de taux de récidence chez les hommes, d'autres par contre retiennent l'absence de différences entre les sexes. (111, 112)

Maria Luisa Carcangiu et al. n'ont pas noté de corrélation significative entre le sexe et le taux de récurrence. (figure45) (113)

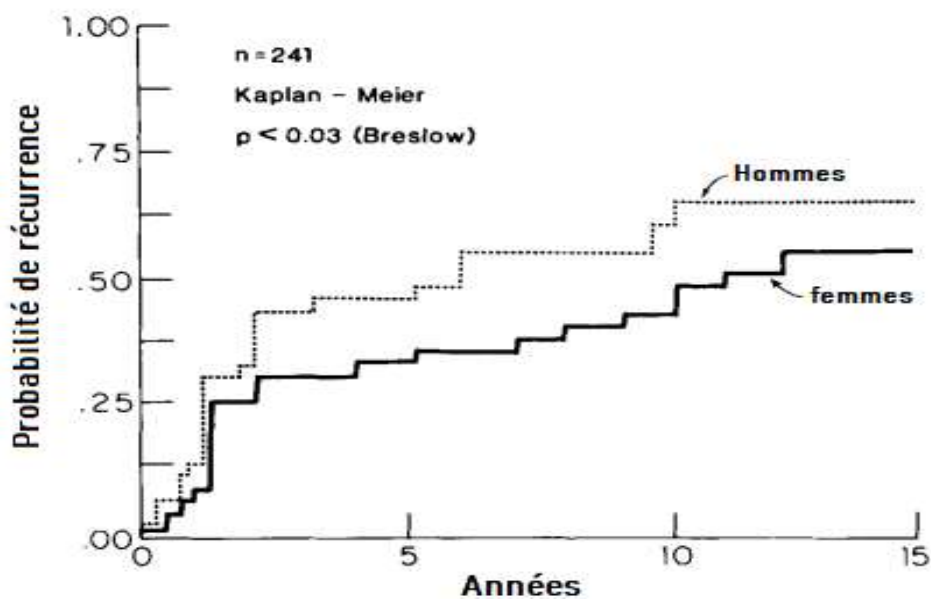


Figure 45. Probabilité de récurrence selon le sexe. La différence est statistiquement non significative. (113)

Dans notre série, on ne note aucune différence entre les deux sexes. Nos résultats concordent ainsi avec l'étude précédente.

c. Multifocalité :

La multifocalité et la bilatéralité sont fréquentes 20 à 50 % des cas et 25 à 70% des cas respectivement. La multifocalité apparaît dans certaines études comme un facteur pronostique de récurrence locale et/ou ganglionnaire.

Hye Jeong Kim et al. ont étudié l'association entre la multifocalité et la bilatéralité du CPT et sa récurrence / persistance. Les résultats ont démontré que seule la multifocalité est un facteur prédictif significatif et indépendant de récurrence des PTC. Les paramètres clinicopathologiques ne différaient pas entre les patients atteints de CPT multifocal unilatéral et ceux atteints de CPT multifocal bilatéral. (114)

Selon Fei Wang et al. la multifocalité est associée à des métastases ganglionnaires et à une invasion extrathyroïdienne et peut donc être potentiellement utile pour la prise en charge initiale. En revanche, ils considèrent qu'elle n'a pas d'impact indépendant sur le pronostic post-opératoire et les récurrences. Les CPT multifocaux intra-thyroïdiens ne présentent pas par conséquent un risque accru et ne devraient pas entraîner de traitements plus agressifs. (115)

Yossi Geron et al. avaient constaté que la multifocalité était significativement liée à un taux de récurrence plus élevé, mais l'association a été perdue après ajustement des autres variables (âge, sexe, taille tumorale, stade TNM, présence d'embolies vasculaires). Ils suggèrent qu'elle doit être considérée comme un marqueur d'une maladie plus étendue au moment du diagnostic, et non pas comme un prédicteur indépendant de l'évolution de la maladie. (116)

Parmi nos patients, deux présentaient une atteinte multifocale.

d. La taille :

Les tumeurs volumineuses sont généralement associées à des types histologiques agressifs, une extension extra-thyroïdienne, des métastases ganglionnaires ou à distance et sont souvent non résécables chirurgicalement expliquant un pronostic plus péjoratif.

Yusra Chema et al. ont menés une étude sur 174 patients atteints de PTC qui ont été triés selon la taille de la tumeur initiale. Les quatre groupes de tailles de tumeurs avaient des taux de récurrence relativement faibles. Concernant les tumeurs mesurant moins de 10 mm, le taux de récurrence n'était que de 8%. Le taux de récurrence pour les tumeurs de taille moyenne n'était que légèrement plus élevé à 15%. Ceux dont les tumeurs étaient supérieures à 4 cm avaient un taux de récurrence de 21%. Cependant, il n'y avait aucune différence statistique entre les groupes [p=NS]. Par conséquent, ils suggèrent que la prise en charge thérapeutique des cancers papillaires thyroïdiens doit être similaire quelle que soit la taille de la tumeur. (117)

En revanche, d'autres auteurs considèrent que la taille ≥ 2 cm est un facteur prédictif de récurrence (119). Bryan et al. suggèrent que l'impact de la taille de la tumeur sur les récurrences était lié à l'âge. Les résultats ont montré que la taille n'a pas d'impact sur les récurrences chez les patients de ≤ 55 ans et encore que les tumeurs dont la taille est > 2 cm sont 5 fois plus associées aux récurrences que celles ayant une taille ≤ 2 cm. (118)

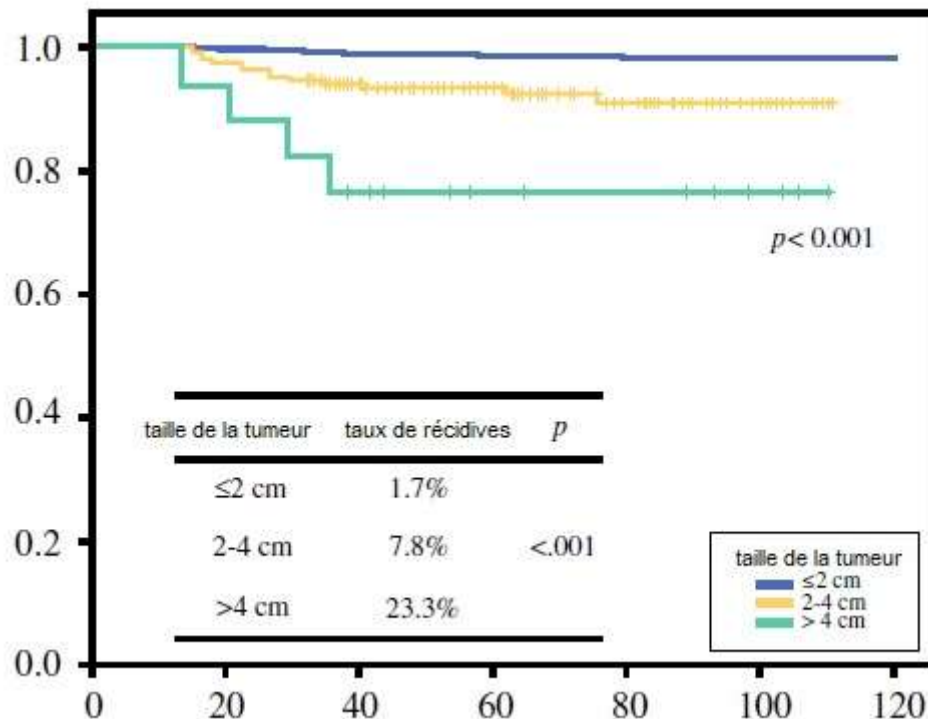


Figure 46. Taux de récurrences en fonction de la taille tumorale initiale (117)

Quatre de nos patients avaient une taille tumorale ≥ 1 cm dont deux avaient une taille 2 cm–5 cm. Nous ne disposons pas de données anatomopathologiques concernant un patient.

e. Extension extra-thyroïdienne :

L'extension extra-thyroïdienne est définie par l'extension de la tumeur en dehors de la capsule thyroïdienne. Aux stades précoces, l'extension extra-thyroïdienne est cliniquement occulte et ne peut être observée qu'à l'analyse histologique, on parle alors d'extension minimale. A des stades plus avancés, l'extension extra-thyroïdienne est dite macroscopique et peut envahir les muscles cervicaux, les vaisseaux sanguins, le nerf laryngé récurrent, le larynx, l'œsophage voire le plexus brachial et la moelle épinière. Sa prévalence dans le CPT varie de 5% à 55,3%, et les tumeurs de grande taille sont associées à une probabilité accrue d'EET. La plupart des auteurs conviennent que l'EET macroscopique est un facteur péjoratif lié à un risque accru de mortalité et de récurrence. Cependant, la causalité de l'EET

minimale reste controversée.

Selon Leboulleux, l'extension extrathyroïdienne minimale serait plutôt liée à la présence d'extension ganglionnaire et ne semblerait pas être un facteur pronostique indépendant de la maladie récurrente. (120)

Bong Joon Jin et al. ont étudié une série de 967 patients atteints de CPT. Le taux de récurrence était de 4.8% soit chez 46 patients, dont 16 (3.3%) n'avaient pas d'extension extrathyroïdienne, 10 (2.5%) présentaient une EETm et 20 (27,4%) présentaient une EET macroscopique. Ces résultats ont démontré que l'EET macroscopique est un facteur important de mauvais pronostic en raison d'un taux plus élevé de récurrence. Cependant, une EET minimale n'est pas corrélée à un taux accru de récurrence. (121)

Dans une étude rétrospective incluant 514 patients atteints de CPT dont 127 (24.7%) présentaient une EETm et 387 (75.3%) patients sans EET. M. G. Castagna et al. ont évalué l'impact de l'EETm chez les patients atteints de PTC en fonction de la taille de la tumeur et d'autres facteurs pronostiques. Les résultats ont montré que chez les patients atteints de CPT sans métastases ganglionnaires au moment du diagnostic, la EETm n'est un facteur pronostique péjoratif qu'en cas de tumeurs $\geq 1,5$ cm et donc, en l'absence d'autres facteurs pronostiques, ces tumeurs doivent être classées et prises en charge comme des tumeurs à «faible risque de récurrence». (122)

L'étude menée par Arora et al. sur 212 patients dont 71 présentaient une extension extra-thyroïdienne : 32% étaient macroscopiques et 68% microscopiques, trouve que l'EET macroscopique est un facteur prédictif de récurrence avec un taux de récurrence de 52%. Cependant, les patients avec EET microscopique ne présentaient pas un risque significativement élevé de récurrence par rapport à ceux sans EET avec un taux de récurrences de 21% et 13% respectivement. (123)

Dans notre étude, l'extension extrathyroïdienne a été notée chez 4 patients dont 1 présentait une extension extrathyroïdienne minime.

f. La variante histologique :

Il existe de nombreuses variantes de carcinome papillaire, et certaines de ces variantes ont été rapportées pour montrer des comportements plus agressifs comparés au carcinome papillaire conventionnel.

Les variantes CPT à cellules hautes, sclérosante diffuse et à cellules en clou de tapissier se révèlent les variantes les plus agressives.

Les CPT à cellules hautes :

Ces tumeurs ont tendance à se présenter chez les patients plus âgés (plus de 50 ans) et sont généralement plus volumineuses que les PTC conventionnels, souvent avec une extension extra-thyroïdienne. Une prévalence variée des mutations BRAF (V600) a été rapportée, le comportement agressif du TCV PTC étant attribué à ces mutations. Certains cas se sont révélés réfractaires à l'IRA-thérapie. Cette variante présente un pronostic plus défavorable que la forme classique avec un risque accru de récurrences et une mortalité globale plus élevée.

Shi et coll. ont examiné 6282 cas de PTC. La variante CPT à cellules hautes (3,8%, n = 239) avait un taux de récurrence de 27,3%, tandis que la PTC conventionnelle (74,8%, n = 4702) avait un taux de récurrence de 16,1%. (124)

En revanche, H. Terry et al. trouvaient que cette variante ne présentait pas un facteur prédictif indépendant. Le taux de récurrence plus élevé du TCV était limité à la tranche d'âge des 50 ans et plus. (125)

La variante sclérosante diffuse :

La plupart des cas sont associés au moment de la présentation à une extension extrathyroïdienne, des métastases ganglionnaires et, parfois, même des métastases à distance (généralement au poumon). Les récurrences locorégionales sont

fréquentes. Le profil moléculaire de cette variante est variable : les altérations génétiques courantes sont les réarrangements RET et les mutations BRAFV600E.

Falvo et al. ont entrepris une étude rétrospective en comparant 2 groupes de patients atteints de PTC. Le 1^{er} groupe était composé de 83 patients atteints de CPT variante sclérosante diffuse et le 2^{ème} était composé de 168 atteints de de CPTC. Ils avaient observé un taux de récurrences de 15,7% chez le 1^{er} groupe et de 3,6% chez le 2^{ème} groupe ($p < 0,001$). Cette analyse a conclu que la DSV était liée à une plus grande agressivité, une croissance intra thyroïdienne diffuse et un risque plus accru de récurrences ganglionnaires et à distance, nécessitant un traitement plus agressif et un suivi plus rapproché. (126)

Cependant, d'autres auteurs ont montré que le pronostic du DSV PTC est semblable à celui PTC classique avec un traitement agressif.

Une étude de Chereau et al. ont rapporté un taux de survie sans récurrence à 7 ans de 63% dans une cohorte de 46 cas de DSV PTC. Cette étude a montré, par analyse multivariée, que l'extension extra ganglionnaire était le seul facteur pronostique de récurrence tumorale. Les auteurs ont conclu que le DSV PTC a le même comportement clinique que le PTC à haut risque. (127)

Les CPT à cellules en clou de tapissier :

Ce sont des tumeurs extrêmement invasives avec une extension extrathyroïdienne, de multiples zones d'invasion vasculaire. La transformation focale en cancer de la thyroïde mal différencié et même anaplasique est observée.

Le taux de récurrence locale est de 23%, les récurrences régionales 60% – 75%, les métastases à distance 25% – 40. Le risque de mortalité est accru chez les patients porteurs de mutations multiples, généralement BRAF avec TP53 ou PIK3CA.

Tang et al. ont décrit pour la première fois les caractéristiques cytologiques de Hobnail dans les CPT en 2003 comme la perte de cohésion cellulaire/polarité cellulaire. Yanhua Bai et al., ont appelé ces cellules micropapillaires/ CPT de type discohésif, et ses variantes ont été caractérisées par un risque élevé de récurrence de la maladie. (128)

Dans une méta-analyse, Lane B. Donaldson et al. ont constaté que la variante « Hobnail » du CPT est associée à des caractéristiques clinicopathologiques plus agressives et à un pronostic péjoratif par rapport au CPT classique. Cela se traduisait par une tumeur plus volumineuse au moment du diagnostic, des taux plus élevés d'invasion vasculaire, d'extension extra-thyroïdienne, de statut de mutation BRAF, ainsi que des taux plus élevés de récurrences locorégionales, de métastases ganglionnaires et de métastases à distance par rapport CPT conventionnel. (130)

Tableau 16 Taux de récurrence des différentes variantes histologiques selon Yanhua Bai et al ; Encap : variante encapsulée ; CPTC : carcinome papillaire classique ; M/D : variante hobnail ; T/C : variante à cellules hautes ; solid : variante solide.(129)

Groupes	Encap (n=25)	CPTC (n=126)	M/D (n=52)	T/C (n=19)	Solid (n=41)
Suivi médian (mois)	141.7±42.3	135.7±37.4	126.9±47.6	113.5±58.7	119.7±52.6
Récurrence	0	12 (9.5%)	11 (21.2%)	7 (36.8%)	8 (19.5%)

Dans notre série, on note la présence de la variante vésiculaire invasive chez 2 patientes. Le pronostic de ces tumeurs est similaire à la PTC typique à l'exception de la variante folliculaire diffuse ou multinodulaire, qui a une évolution clinique plus agressive. Le pronostic de folliculaire variante de PTC dépend du fait qu'ils soient complètement encapsulés ou invasifs.

g. Invasion vasculaire :

L'invasion vasculaire est définie par la présence d'un placard de cellules tumorales visibles dans la lumière vasculaire, recouvert de cellules endothéliales ou associé à un thrombus.

Dans la série de A. Sezer et al. , parmi 678 patients diagnostiqués avec PTC entre 2012 et 2015, seuls 14 patients (2,1%) avaient des récurrences ganglionnaires locales. La fréquence des récurrences ganglionnaires était statistiquement plus élevée chez les patients avec LVI que chez les patients qui n'avaient pas de LVI ($p < 0,001$).

Une étude rétrospective d'une cohorte de 3381 patients atteints de CPT entre janvier 2004 et janvier 2012, a démontré que l'invasion vasculaire était un facteur pronostic indépendant de récurrences locorégionales ($p=0.013$). (131)

L'étude de Falvo et al. ont inclus 421 patients atteints de CPT dont 361 patients sans invasion vasculaire (IV-) et 39 patients présentant des signes histologiques d'invasion vasculaire (IV+). L'invasion vasculaire histologique était associée à une augmentation des récurrences ganglionnaires régionales ($P < 0,001$) et des métastases à distance ($P < 0,001$). (132)

Dans notre série, l'invasion vasculaire a été rapportée chez 3 de nos patients.

h. Atteinte ganglionnaire initiale :

Dans une analyse multivariée menée par Yasuhiro Ito et al. , 57868 patients atteints de CPT ont été inclus dont 389 (7%) ont présenté des récurrences régionales et 57 patients (1%) sont décédés par CPT. Les résultats ont démontré que l'atteinte ganglionnaire initiale était un facteur pronostique associé à la mortalité (0.0002) sans pour autant l'être aux récurrences régionales ($p=0.8998$). (133)

Ces résultats contrastent avec ceux de Toniato et al. et de Bozec et al. dont les études trouvent une corrélation significative entre l'atteinte ganglionnaire initiale et le taux de récurrence et non à celui de la mortalité. (134, 135)

Dans notre série, ce facteur n'a pas pu ressortir comme facteur de risque de récurrences. On ne note la présence d'envahissement ganglionnaire que chez 2 (33%) de nos patients présentant des récurrences.

i. Facteurs génétiques :

Selon Mingzhao Xinget al., les mutations *BRAF*^{V600E} et *TERT*C228T coexistantes étaient plus fréquemment associées à des caractéristiques clinicopathologiques à haut risque de récurrences du CPT qu'elles ne l'étaient individuellement. Le taux de récurrence était de 25,8% contre 9,6% chez les patients porteurs d'une mutation *BRAF* vs patients *BRAF*^{V600E} négatifs. Le taux de récurrence était de 47,5% contre 11,4% chez les patients porteurs de mutations *TERT* vs les patients non porteurs de cette mutation. Les taux de récurrence étaient de 68,6% contre 8,7% chez les patients porteurs des deux mutations par rapport aux patients porteurs d'aucune mutation. (136)

Riesco-Eizaguirre et al. ont évalué une série de 67 personnes atteintes de CPT qui ont subi une thyroïdectomie totale. La présence de la mutation *BRAF*^{V600E} est associée à un caractère plus agressif du CPT. Cette mutation était corrélée à des récurrences précoces « 32% vs 7,6% (P = 0,02) » au cours d'une période médiane de suivi de 3ans. En plus, parmi les récurrences, une majorité significative avait des scintigraphies corps entier à l'iode (131I) négatives ce qui prédit la dédifférenciation des tumeurs devenant ainsi résistantes au traitement à l'iode 131. (137)

Afin de déterminer si la présence de la mutation *BRAF*^{V600E} est un indicateur pronostique de récurrence chez les patients à faible risque atteints de CPTC, Tae Yong Kim et al. ont analysé une série de 203 patients atteints de CPTC. La mutation *brafv600e* a été retrouvée chez 149 patients 73,4%. Au cours du suivi, 36 patients 18% ont présenté une récurrence. Les résultats de cette étude ont démontré que la mutation *BRAF*^{V600E} était associée à un risque élevé de récurrence « 21% des patients

présentant la mutation vs 7% sans mutation ». (138)

Néanmoins, dans une série de 46 patients opérés de CPT, A. Zoghlami et al. ont évalué l'association entre la présence de la mutation et le genre, l'âge avancé, l'extension extrathyroïdienne de la tumeur, la multifocalité, la présence de métastase ganglionnaire cervicale, la taille tumorale et le stade pT avancé du CPT et son rôle prédictif de risque de récurrence tumorale avec une durée de suivi moyenne de 10,1 (\pm 6,5) ans. La mutation BRAF a été retrouvée chez 20 des 46 patients (43,5 %) inclus dans l'étude. L'analyse statistique n'a mis en évidence aucune corrélation significative entre la présence de la mutation de BRAF et les différents facteurs clinico-pronostiques étudiés. La survenue de récurrence tumorale n'était pas significativement différente entre les deux sous-groupes BRAF muté et BRAF sauvage. Aucune différence significative d'iodosensibilité n'a également été retrouvée entre les deux sous-groupes BRAF muté et sauvage. (139)

Ce facteur n'a pas été recherché chez nos patients.

j. Traitement initial :

i. Chirurgie thyroïdienne :

Pour déterminer l'impact de la chirurgie initiale sur les récurrences locorégionales, 52 173 patients ont été inclus dans une étude menée par Bilimora et al. 82,9% patients ont subi une thyroïdectomie totale alors que 17% ont subi une isthmolobectomie. Pour les patients avec MCPT \leq 1,0 cm, il n'y avait aucune différence de récurrence ou de survie entre la thyroïdectomie totale et la lobectomie. Pour les patients présentant une tumeur de 1,0 cm, la lobectomie était associée à un risque de récurrence 15% plus élevé. Par rapport aux patients ayant subi une thyroïdectomie totale pour une tumeur maligne de 1,0 à 2,0 cm, ceux subissant une lobectomie avaient un risque de récurrence de 24% plus élevé. Les résultats de cette étude démontrent que la thyroïdectomie totale entraîne des taux de récurrence plus

faibles et une meilleure survie pour PTC > 10 mm par rapport à la lobectomie. (140)

Une étude menée par Kim et al. n'a pas montré de différence en ce qui concerne le taux de survie et celui de récurrence chez les patients présentant un CPT unifocal de 1 à 5 cm en l'absence de métastases ganglionnaires ou d'invasion extrathyroïdienne, qui ont subi une TL par rapport à une TT au cours du suivi médian de 7 ans. (141)

Kuba et al. rejoignent l'étude précédente. Les résultats n'ont en effet trouvé aucune différence en termes de taux de récurrence pour les patients avec CPT unilatéral de 1 à 4 cm ayant subi un TL vs TT. (142)

La thyroïdectomie a été indiquée chez tous nos patients. Quatre patients ont présenté une taille tumorale ≥ 1 cm dont un patient présentait une taille = 1 cm avec une atteinte ganglionnaire initiale et invasion capsulaire associées. Nous ne disposons pas de données anatomopathologiques concernant un patient.

ii. Curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire « thérapeutique » est systématiquement indiqué en cas d'atteinte avérée. La pratique du curage prophylactique reste discutée.

Sur 640 patients atteints de PTC inclus dans l'étude de M. Barczyński et al. Le taux de survie sans récurrences à 10 ans pour les patients qui avaient bénéficié d'une TT avec curage était de 94.5% contre 87.6% pour ceux qui ont subi une TT seule. Les résultats ont démontré que le curage prophylactique bilatéral suivi d'un traitement adjuvant à l'iode radioactif, a amélioré à la fois la survie spécifique à la maladie à 10 ans et le contrôle des récurrences locorégionales, sans augmenter le risque de morbidité permanente. (143)

Tracy-Ann Moo et al. ont comparé le taux de récurrences chez des patients qui ont bénéficié d'une TT associée à un curage ganglionnaire central prophylactique et ceux qui ont subi une TT seule. Les résultats n'ont démontré aucune récurrence au

niveau du compartiment central chez les patients qui avaient bénéficié de curage central prophylactique. Ce taux de récurrence plus faible était associé à une dose plus élevée d'iode radioactif chez les patients ayant des métastases ganglionnaires positives. Ils ont conclu alors que lorsque le curage prophylactique est utilisé en complément de la thyroïdectomie totale, il peut fournir une stadification plus précise et ainsi diriger un traitement adjuvant et un suivi à long terme plus appropriés. (144)

Les résultats de l'étude de C. Dobrinja et al. contrastent avec les études précédentes. Ils montrent en effet que le risque de complication postopératoire a augmenté significativement chez les patients qui ont bénéficié de thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire central prophylactique, sans réduction significative de taux de la récurrence. Ils ont conclu que le curage prophylactique doit être évité dans le traitement des PTC cN0, en réservant la procédure aux patients « à haut risque » pour réduire le taux de récurrence locale. (145)

Les résultats d'une méta-analyse menée par Tarek Zetoune et al. concordent avec ceux de l'étude précédente. En effet, il a été démontré que le curage prophylactique ne diminue pas les récurrences chez les patients qui en ont bénéficié, mais par contre il serait associé à une morbidité accrue, principalement une hypoparathyroïdie post-opératoire permanente. (146)

Shuai Xue et al. suggèrent que le curage central prophylactique est optimal pour les patients N0 au cours du traitement initial, en particulier pour ceux présentant d'autres facteurs prédictifs de récurrences (patients de sexe masculin, âgés ≤ 45 ans, présence d'une extension extrathyroïdienne et d'une taille tumorale > 10 mm). (147)

Tableau 17 comparatif de taux de récurrences selon la réalisation du curage ganglionnaire

Séries	Nombre de récurrences locorégionales (%)		Suivi médian (mois)	
	TT+ curage	TT seule	TT+ curage	TT seule
	Barczynski (2013)	15 (5.8)	37 (13.1)	126.4
Moo (2010)	2 (4.4)	6 (16.7)	37.2 53	37.2
C. Dobrinja 2017	4 (5.4)	4 (3.6)	66	76
Tarek Zetoune et al. (2010)	8(2.2)	34(3.92)	53	53

Dans notre série, 2 patients ont présenté une atteinte ganglionnaire initiale pour laquelle ils ont bénéficié d'un curage ganglionnaire thérapeutique. Le curage prophylactique a été indiqué chez une patiente présentant un CPT classé initialement T4N0M1, suivant ainsi les directives asiatiques et américaines.

iii. Le traitement isotopique :

Les bénéfices de l'IRA-thérapie concernant les récurrences locorégionales sont bien démontrés chez les patients appartenant au High Risk Group de l'ATA (T4 ou M1), mais elle ne semble pas améliorer le pronostic dans les groupes à plus faible risque de l'ATA, en particulier les microcarcinomes papillaires de la thyroïde.

Cela a été démontré dans une étude de Jain J. Nixon et al. qui ont conclu qu'avec une prise en charge chirurgicale appropriée, la majorité des patients des groupes à faible risque et même certains patients présentant des tumeurs de stade plus avancé (pT3) ou N1 ont de faibles taux de récurrence élevés lorsqu'ils sont traités sans IRAthérapie. (68)

Une autre étude vient aussi corroborer les nouvelles directives de l'ATA.

Lee NK et al ont étudié le rôle de la radiothérapie adjuvante dans le contrôle locorégional chez les patients atteints d'un CPT à un stade locorégional avancé (pT4 ou pN1b) en comparant un groupe ayant reçu une radiothérapie et un groupe n'ayant pas reçu de radiothérapie. Les résultats ont démontré un taux significativement bas chez les patients pT4 ou pN1b ayant reçu une IRAthérapie comparé aux patients traités sans IRAthérapie. (69)

L'IRAthérapie a été indiquée chez tous nos patients après le traitement chirurgical.

iv. L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie suppressive est largement administrée aux patients atteints d'un cancer de la thyroïde malgré l'absence de consensus sur la dose optimale de TSH nécessaire pour réduire la récurrence du cancer tout en minimisant la toxicité de l'hyperthyroïdie subclinique.

Mazzaferri et al ont rapporté, sur une base d'analyse rétrospective, que les taux de récurrence après la chirurgie initiale pour CPT étaient significativement plus faibles chez les patients sous traitement suppressif que chez les patients sans traitement adjuvant (10 vs 20%, respectivement). (148)

Pujol et al. ont constaté que la freination constante de la TSH à moins de 0,05 U / ml est associé à une survie sans rechute plus longue que les taux sériques de TSH à 1 U / ml ou plus, et le degré de suppression était un prédicteur de récurrence. (149)

Cependant Myung-Chul Lee et al montrent qu'en cas de lobectomie, les taux sériques de TSH n'ont pas affecté la récurrence à court terme chez les patients du groupe à faible risque. Ainsi, le traitement supprimeur n'est pas nécessaire pour tous les patients. La décision du traitement doit être prise avec précaution, en

particulier chez les patients plus âgés avec une courte espérance de vie ou de nombreux facteurs de risque d'effets indésirables liés à l'hypothyroïdie, y compris l'arythmie ou l'ostéoporose / fractures. (150)

D'autres auteurs rejoignent l'étude précédente. Ils ont démontré que l'hormonothérapie suppressive augmente significativement le risque d'ostéoporose postopératoire sans pour autant diminuer le risque de récurrence tumorale chez les patients des groupes à risque faible et intermédiaire. Ils préconisent une chirurgie conservatrice de la thyroïde sans hormonothérapie chez les patients présentant un CPT à faible risque afin d'éviter ses effets indésirables potentiels. (151, 152, 153,154)

Les patients inclus dans notre étude ont tous bénéficié d'un traitement freinateur après thyroïdectomie avec un objectif de TSH < 0.1UI.ml⁻¹.

6. Traitement des récurrences :

La curabilité, les risques encourus lors de la reprise chirurgicale, le résultat fonctionnel et l'espérance de vie doivent tous être pris en compte lors de la prise de décisions concernant le traitement du CPT récidivant.

Le traitement repose sur la chirurgie, l'IRAthérapie, ou l'association des deux. Les indications thérapeutiques vont dépendre en partie de la reconnaissance ou non du site de récurrence, peuvent alors se poser uniquement en présence d'un taux de Tg positif.

Dans notre série, la reprise chirurgicale a été décidée chez 5 de nos patients dont les récurrences ont été mises en évidence par imagerie.

Un patient a bénéficié d'une simple cure d'IRAthérapie suite à la découverte d'une élévation isolée de taux de Tg.

a. La reprise chirurgicale :

Le traitement chirurgical du CPT localement récurrent est encore controversé en raison de l'augmentation de la morbidité par rapport à la chirurgie initiale, et de son efficacité incertaine.

i. Récurrence locale :

Le traitement est majoritairement chirurgical associé à un curage ganglionnaire central : le curage ganglionnaire sera bilatéral si la récurrence est controlatérale par rapport à la tumeur initiale. Une IRAthérapie peut être administrée après la chirurgie, suivi d'un examen scintigraphique afin de vérifier le caractère complet de l'exérèse chirurgicale. (64, 66)

ii. Récidive ganglionnaire ou régionale : (155, 156, 157, 158)

Un traitement chirurgical d'évidement ganglionnaire doit tenir compte de deux points opposés :

- Le risque encouru d'une reprise chirurgicale au niveau des zones préalablement abordées du fait des adhérences des tissus et des fibroses liées au traitement initial
- Le fait que la reprise chirurgicale reste le traitement optimal pour la résection des récurrences macroscopiquement identifiées.

Une reprise chirurgicale ne doit pas être indiquée qu'en cas de mise en évidence d'une atteinte cliniquement apparente ou par une imagerie notamment une échographie, une scintigraphie ou une TEP, et non pas en cas de taux élevés de Tg isolés.

Une réintervention au niveau des compartiments central et / ou latéral doit être réalisée chez des patients présentant une maladie persistante ou récurrente prouvée par biopsie pour des ganglions centraux du cou ≥ 8 mm et des ganglions latéraux du cou ≥ 10 mm.

Depuis l'introduction des curages sélectifs cervicaux et la diminution significative des morbidités post-opératoire de ces procédures, le "Berry picking" a été remplacé par des curages plus régulés.

Une reprise au niveau du compartiment latéral du cou devrait inclure les niveaux II, III, IV et VB s'ils ne l'avaient pas été lors de l'intervention initiale. La résection des ganglions récurrents seule peut être suffisante dans les niveaux du cou qui ont déjà été curés initialement.

Un curage sélectif du secteur IIb est recommandé après la mise en évidence d'une atteinte du niveau IIa.

La reprise chirurgicale au niveau du compartiment central expose à un risque accru de lésions des glandes parathyroïdes et des nerfs laryngés par rapport à l'intervention initiale.

Après la section des muscles cervicaux des ganglions paratrachéaux, le chirurgien doit s'assurer de la visualisation complète de tout le tissu adipeux car les ganglions récurrents peuvent y adhérer et laissés par inadvertance.

Les ganglions lymphatiques paratrachéaux droits peuvent être divisés par le nerf laryngé droit en compartiments centraux antérieur et postérieur. Les récurrences sont souvent localisées au niveau du compartiment postérieur droit, par conséquent, il est important que la réintervention inclut ce compartiment.

b. L'IRAthérapie :

En cas de maladie locorégionale persistante ou récidivante, les indications de l'iode 131 varient selon les situations cliniques suivantes :

i. En cas de maladie biologique isolée (164, 162, 168)

L'administration de l'iode 131 est préconisée avec une activité de 3,7 GBq (100 mCi) préférentiellement en sevrage (en cas de contre-indications liées à une comorbidité générale, la stimulation sera réalisée par TSHrh) devant :

- Un taux de Tg stimulé au-delà de 10 ng/mL en sevrage ou de 5 ng/mL après TSHrh ;
- Un taux de Tg basal en progression (> 50 %) et/ ou > 1 ng/mL ;
- L'apparition d'Ac anti-Tg ou l'augmentation progressive de leur titre avec la même technique de dosage (> 50 %).

ii. En cas de maladie biologique associée à des anomalies en imagerie morphologique et/ou fonctionnelle (159, 162)

En cas de maladie biologique associée à des anomalies morphologiques et/ou fonctionnelles au TEP au 18F-FDG, l'administration d'une activité thérapeutique

d'iode 131 est discutée à visée à la fois diagnostique pour connaître le caractère iodo-fixant ou non de ces lésions, et thérapeutique en particulier lorsque les cibles identifiées sont iodo-fixantes, multiples ou de petite taille, notamment les maladies ganglionnaires de moins de 1 cm.

iii. Après un traitement chirurgical et/ou radiothérapie externe :(161, 165,166, 166, 167)

L'administration thérapeutique d'iode 131 sera discutée en « adjuvant » au traitement chirurgical en RCP. Elle dépend de la capacité des lésions tumorales à capter l'iode avant le geste local et du statut du patient après ce traitement. On peut distinguer 3 situations :

- Une rémission obtenue au décours du traitement chirurgical : le traitement à l'iode 131 n'est généralement pas indiqué, à discuter à visée adjuvante;
- Une maladie biologique isolée (absence de cible sur les examens d'imagerie dont la TEP au 18F-FDG) : le traitement est préconisé, en particulier si la maladie était connue comme iodo-fixante auparavant ;
- Une maladie morphologique : le traitement est préconisé après avoir rediscuté de la possibilité et de la pertinence d'un nouveau geste local.

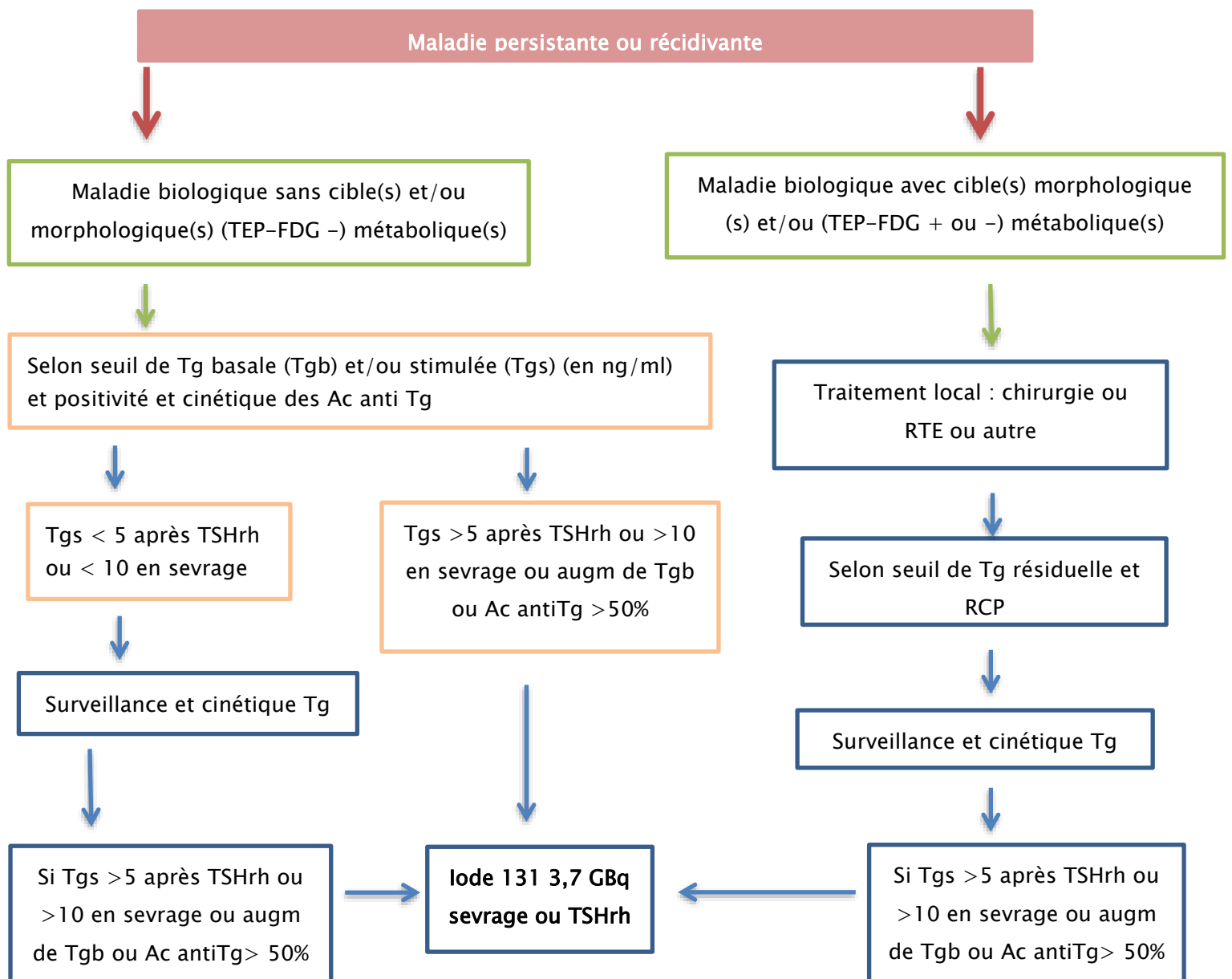
La répétition ultérieure du traitement à l'iode 131 dépend de la mise en évidence de maladie résiduelle iodo-fixante ou non. En cas de maladie iodo-réfractaire, l'administration de nouvelle activité thérapeutique d'iode 131 est déconseillée.

iv. En cas de maladie locorégionale non résécable : (168, 163)

Un traitement par l'iode 131 est discuté dans un objectif de réduction tumorale ou à visée de destruction tumorale par la répétition d'activités thérapeutiques sur une maladie iodo-fixante, éventuellement en association avec un traitement local. Les activités thérapeutiques sont administrées préférentiellement en sevrage et la répétition du traitement doit tenir compte de la captation de l'iode 131 des cibles à traiter, de leur volume, de la réponse au traitement sur le plan biologique, morpho- logique et/ou métabolique, de l'apparition de nouveaux sites métastatiques et des informations obtenues par la TEP au 18F-FDG. Les maladies fixant le 18F-FDG sont peu ou pas répondeuses au traitement à l'iode 131.

La balance bénéfice-risque de cancers secondaires qui pourraient être liés à la répétition des traitements par l'iode 131 doit être évaluée au-delà d'une activité cumulée > 22,2 GBq (600 mCi).

Tableau 18 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie persistante ou récidivante (194)



c. Autres techniques alternatives :

Le traitement standard des tumeurs récurrentes consiste en une réintervention, suivie d'un traitement à l'iode radioactif et à une hormonothérapie. Cependant, certaines récurrences ne sont pas résécables en raison de leur invasion étendue et agressive, en plus, les interventions répétées sont généralement difficiles en raison des adhérences des plans des tissus et de la fibrose causées par la formation de tissu cicatriciel au niveau du lit chirurgical, augmentant ainsi le risque de complications et de morbidités.

Les thérapies localisées non chirurgicales, y compris la radiothérapie externe, l'ablation par radiofréquence et l'ablation à l'éthanol (EA), peuvent être une alternative efficace à l'opération répétée chez les patients atteints de CPT récurrent.

i. La radiothérapie externe : (169, 170, 171, 172)

L'utilisation de la radiothérapie externe dans le cancer papillaire de la thyroïde est débattue en raison d'un manque de données cliniques prospectives à long terme, mais des études rétrospectives récentes ont rapporté des bénéfices chez certains patients.

En effet, un certain nombre d'études ont soutenu l'utilisation de cette approche chez les patients présentant des caractéristiques à haut risque de rechute et de maladie résiduelle macroscopique. Ces études ont démontré que les patients présentant une pT4, une atteinte des ganglions lymphatiques, des marges chirurgicales micro ou macroscopiques positives, une extension extrathyroïdienne ou extraganglionnaire étendue de la récurrence ou une maladie récurrente résistante à l'IRaothérapie pourraient être des candidats à la radiothérapie externe.

L'American Thyroid Association la recommande désormais pour la maladie résiduelle macroscopique non modifiable en chirurgie ou en traitement isotopique.

D'un autre côté, le comité de chirurgie endocrinienne de l'American Head and Neck Society fournit 4 recommandations concernant la radiothérapie pour le contrôle locorégional des CPT :

- Les patients atteints d'une maladie locorégionale résiduelle macroscopique ou non résécable, à l'exception des patients de moins de 45 ans présentant une maladie macroscopique fixant l'iode radioactif.
- La radiothérapie ne doit pas être utilisée en routine comme traitement adjuvant après la résection complète de la maladie macroscopique.
- Après résection complète, la radiothérapie peut être envisagée chez certains patients > 45 ans avec une forte probabilité de maladie résiduelle microscopique et une faible probabilité de réponse à l'IRAthérapie.
- L'atteinte ganglionnaire cervicale à elle seule ne devrait pas être une indication de la radiothérapie adjuvante.

ii. L'ablation par radiofréquence :

L'utilisation de l'ablation par radiofréquence (RFA) avec anesthésie locale dans le traitement du cancer récidivant de la thyroïde a été associée à une réduction de volume moyen comprise entre environ 55% et 95% et à une disparition complète des foyers métastatiques dans 40% à 60 % des cas. Plusieurs séances de traitement sont souvent nécessaires. Les complications comprennent la douleur, les brûlures cutanées et les modifications de la voix. Selon les directives de la Société coréenne de radiologie thyroïdienne (KSThR), cette approche peut être utilisée pour traiter à la fois les nodules thyroïdiens bénins et les cancers thyroïdiens inopérables et récurrents au niveau du lit thyroïdien et des ganglions lymphatiques, chez les patients à haut risque chirurgical et chez ceux qui refusent la réintervention. Néanmoins, l'efficacité de cette technique reste discutable pour les ganglions lymphatiques densément calcifiés qui auraient une probabilité accrue de laisser des

résidus. (173, 175)

Sae Rom Chung et al. ont suivi 46 patients atteints de CPT dont 29 patients ont bénéficié d'une ablation par radiofréquence. Les résultats ont démontré que le volume tumoral a diminué de manière significative, de $0,25 \pm 0,42$ mL avant l'ablation à $0,01 \pm 0,08$ mL, avec une réduction moyenne du volume de $99,5\% \pm 2,9\%$. Ils ont conclu que l'ablation par radiofréquence semble être une thérapie mini-invasive efficace pour le traitement des CPT localement récurrents. (174)

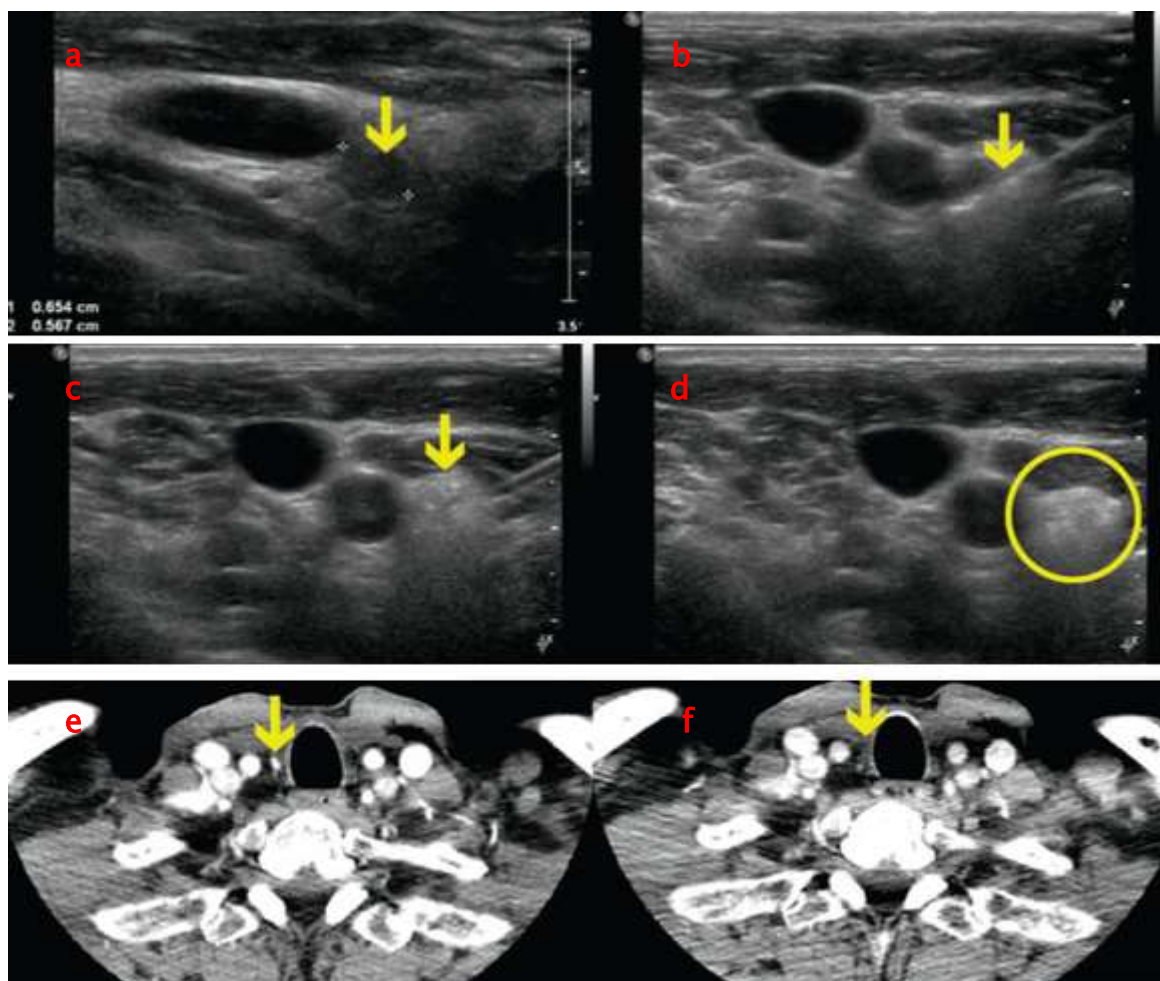


Figure 47. (a) tumeur récurrente au niveau du lit thyroïdien: avant l'ablation ; (b) durant l'ablation par radiofréquence ; (c) durant l'ablation : zone d'ablation plus étendue que la masse ; (d) immédiatement après l'ablation, zone d'ablation (cercle jaune) est plus large que la tumeur car elle doit inclure le tissu adipeux adjacent ; (e) avant l'ablation hyperdensité de la tumeur ; (f) disparition de la masse après l'ablation (176)

iii. L'injection percutanée d'éthanol :

La thérapie par injection d'éthanol percutanée est une technique dans laquelle une solution à 99,9% d'éthanol est injectée dans des lésions thyroïdiennes telles que des kystes et des adénomes bénins, ainsi que des métastases ganglionnaires cervicales. Ses avantages comprennent une procédure beaucoup moins invasive que la reprise chirurgicale au niveau cervical et sa possible administration répétée sans complications, aidant ainsi à maintenir l'équilibre entre le bénéfice oncologique et le risque chirurgical.

Un consensus général des études et des revues est que l'injection d'éthanol devrait être envisagée chez les patients qui présentent un haut risque de morbidités chirurgicales. Ce traitement représente une forme non chirurgicale du « Berry Picking ». (178, 179)

Une étude menée par Ian D. Hay et al. a examiné rétrospectivement 25 patients ayant subi une ablation de 37 ganglions lymphatiques entre les années 1994 et 2012, avec un suivi moyen de 65 mois. La plupart des ganglions lymphatiques ont diminué de taille et 46% ont complètement disparu. Les taux sériques de Tg ont été réduits chez la plupart des patients et ramenés dans une plage acceptable (<2,4 ng / mL) chez 82% des patients avec des anticorps anti-Tg négatifs. Il n'y a pas eu de complications graves ou à long terme. (177)

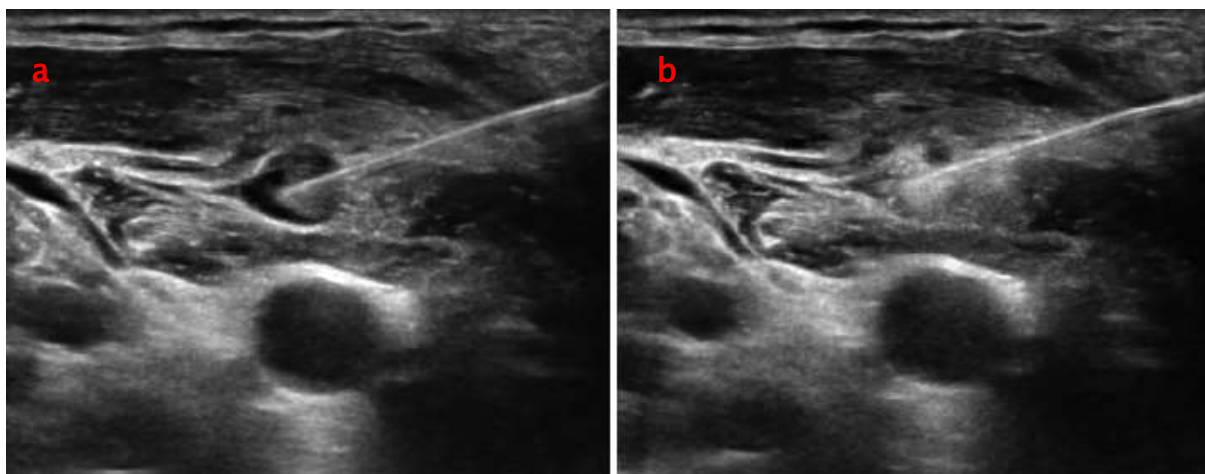


Figure 48. Ablation par éthanol d'un carcinome papillaire thyroïdien récurrent au niveau des chaînes latérales droites. (a) Aiguille de calibre 23 insérée en périphérie de la tumeur. (b) Immédiatement après l'injection d'éthanol, la zone injectée est devenue échogène. (180)

7. Surveillance des récidives :

Elle est sur l'examen clinique, les biomarqueurs sériques (Tg et/ou anticorps anti-Tg), l'imagerie fonctionnelle (scintigraphie à l'iode 131 et/ou TEP au 18F-FDG) et/ou morphologique (échographie cervicale, TDM), pareillement au suivi initial de CPT avant la récidence.

Elle a pour but de détecter une deuxième rechute et adapter la posologie des hormones thyroïdiennes.

8. Pronostic après la récidence :

Les récidives locorégionales font fréquemment l'objet des études portant sur leurs facteurs prédictifs et leur prise en charge notamment. Cependant, les facteurs qui prédisent une deuxième récidence après la première réintervention, l'efficacité du traitement des récidives ainsi que leur pronostic à long terme et leur impact sur la survie des patients atteints de CPT est rarement discuté dans la littérature bien qu'elles soient suspectées pour influencer le pronostic de ces patients.

Afin d'évaluer l'efficacité de la première reprise pour une récurrence locorégionale d'un CPT et l'utilité de la thyroglobuline stimulée pour évaluer l'efficacité de l'intervention, 83 ont été inclus dans une cohorte rétrospective de Ji Hye Yim et al. Leur étude confirme que la chirurgie est une option efficace pour gérer un CPT localement récurrent, et la mesure de la stimulation Tg immédiatement après la réopération est un marqueur très utile pour prédire le pronostic de ces patients et pour évaluer l'efficacité de la réopération. Les patients avec une valeur de Tg post-opératoire supérieure à 5 ng / ml avaient un plus grand risque de récidence. (181)

Hwan Seo Lee et al. rejoignent l'étude précédente, ils ont démontré que La Tg stimulée postopératoire ≥ 5 ng/mL était un prédicteur indépendant d'une seconde récidence, et un suivi plus rapproché chez les patients avec une Tg stimulée élevée

après la chirurgie pour la première rechute est donc recommandé. Ils considèrent aussi que l'invasion du nerf laryngé récurrent et l'extension extraganglionnaire lors de la première rechute comme des facteurs de risque significatifs pour une deuxième récurrence. L'invasion du nerf récurrent indique une tumeur plus agressive à la rechute, ainsi qu'un risque potentiel de tumeurs résiduelles entraînant une ré-récurrence malgré une réopération rigoureuse. (182)

Une étude de Agnès Rouxel et al. note la réduction de la survie des patients présentant des récidives locorégionales. Aussi, la présence d'une effraction capsulaire thyroïdienne, une résistance au traitement isotopique, un âge ≥ 45 ans au moment du diagnostic et la présence d'atteinte ganglionnaire initiale sont apparus comme des caractéristiques pronostiques indépendantes associées à une survie réduite chez les patients présentant des récurrences locorégionales. (183)

Deng-Huang Su et al. rejoignent l'étude précédente et suggèrent que malgré que les récidives locorégionales ont eu un impact péjoratif sur la survie globale, l'âge et les récidives à distance étaient les principaux facteurs liés à la mortalité spécifique. (184)

Jen-Der Lin et al. quant à eux, ont comparé l'impact des récidives précoces et tardives sur la survie des patients atteints de CPT. La récurrence précoce a été définie par sa survenue au cours de la première année suivant le traitement initial. Leurs résultats ont conclu que les carcinomes thyroïdiens papillaires et folliculaires récurrents précoces sont associés à des mortalités élevées. Par conséquent, ces patients devraient probablement recevoir un traitement initial plus agressif. (185)

Cas spécifique de cancer différencié thyroïdien réfractaire à l'IRAthérapie :

L'évolution vers une maladie réfractaire évoque une inefficacité ou une perte d'efficacité de l'iode 131, qui ne doit plus alors être proposé au patient. On considère comme réfractaire à l'iode 131 un patient présentant une des

caractéristiques suivantes :

- L'ensemble des lésions ne fixe pas l'iode 131 (après administration d'une activité thérapeutique dans des conditions satisfaisantes de stimulation et après avoir éliminé les éventuelles causes de faux-négatif) ou certaines lésions seulement fixent l'iode 131 ;
- Les lésions progressent en taille selon les critères RECIST (augmentation > 20% de la somme des grands diamètres des lésions cibles et/ou apparition de nouvelles lésions) dans un intervalle de temps de 12 à 14 mois qui suivent un traitement par iode 131 quoique bien mené.

Avec l'apparition de nouvelles stratégies thérapeutiques (thérapies ciblées) par inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK), des traitements sont maintenant disponibles. Des études (186, 187) ont montré que les inhibiteurs de la tyrosine kinase Sorafenib et Lenvatinib représentent les options thérapeutiques les plus efficaces chez les patients atteints d'un carcinome thyroïdien différencié (DTC) réfractaire à l'iode radioactif avancé avec une efficacité sur la survie sans progression en comparaison à un placebo. L'impact sur la survie globale n'a cependant pas encore été démontré. Compte tenu des effets secondaires de ces thérapies ciblées, le moment idéal pour leur introduction doit être soigneusement pesé.

CONCLUSION

L'incidence des carcinomes papillaires de la thyroïde a nettement augmenté au cours des dernières décennies. Généralement de bon pronostic, ils sont rarement liés à la mortalité. Cependant, des récurrences peuvent se révéler au cours du suivi. Celles-ci peuvent être considérées comme la première phase d'évolution vers les métastases à distance et avoir éventuellement une issue fatale.

A travers cette étude, les facteurs prédictifs de ces récurrences sont :

- L'âge jeune au moment du diagnostic ;
- La taille tumorale ;
- La multifocalité ;
- Le sexe masculin ;
- L'extension extra-thyroïdienne principalement l'extension macroscopique ;
- L'invasion vasculaire ;
- L'atteinte ganglionnaire initiale ;
- La présence de variantes agressives notamment la variante à cellules hautes, la variante sclérosante diffuse et la variante en clou de tapissier ;
- La présence de mutations génétiques notamment mutation du gène BRAFv600E ;
- Un traitement initial inadéquat principalement une chirurgie incomplète ou une hormonothérapie à dose insuffisante.

Le traitement initial reste le facteur de risque le plus important. La thyroïdectomie totale en association avec un curage central constitue le traitement de choix afin d'assurer une exérèse complète. Une IRAThérapie adjuvante doit être systématiquement indiquée. Un traitement hormonal à dose inhibitrice ou carcinostasiante doit être instauré, vu le caractère hormono-dépendant des CPT, afin de freiner l'évolution des micro-foyers et ainsi limiter la survenue de récurrences.

Ces récurrences peuvent survenir précocement après le traitement initial mais aussi après une longue durée de rémission. Une surveillance à long terme est alors primordiale.

Leur diagnostic repose globalement sur l'association du dosage de la Tg et des ac anti-Tg, couplées à l'échographie cervicale. Toutefois, d'autres moyens d'imagerie notamment la TEP trouve son indication en cas de cancers papillaires réfractaires ne fixant pas l'iode.

Le traitement des récurrences associe essentiellement une reprise chirurgicale suivie d'une ablation isotopique à l'iode I131. L'IRAthérapie seule peut être indiquée en cas de récurrence biologique isolée. Un traitement hormonal adapté doit être maintenu à dose suppressive.

RESUME

Résumé

Objectif de l'étude : Déterminer les facteurs pronostiques des récurrences locorégionales, de démontrer l'intérêt de leur diagnostic précoce et de comparer les différentes modalités thérapeutiques.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective étalée de janvier 2010 à janvier sur une série de 6 cas de cancers papillaires de la thyroïde récidivants, colligés au service d'oto-rhino-laryngologie de l'HMMI de Meknès.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 56.3ans avec un sexe ratio = 1. Tous les patients inclus dans notre série avaient une preuve histologique de cancer papillaire thyroïdien et avaient bénéficié d'un traitement initial. Celui-ci a consisté en une thyroïdectomie totale en 1 temps chez 02 patients et une isthmolobectomie suivie d'une totalisation chez 04 patients ; le curage ganglionnaire a été indiqué chez 03 patients : 01 patient a bénéficié d'un curage central, 01 patient d'un curage latéral et 01 patient a subi un curage latéral et central. L'IRAThérapie ainsi que le traitement hormonal freinateur ont été indiqués chez tous les patients. Le taux de récurrences dans notre série était de 10 %. Sur un suivi médian de 05ans, le délai d'apparition des récurrences était de 01an. Les facteurs pronostiques qui ressortaient comme facteurs pronostiques de récurrences sont : l'âge avancé au moment du diagnostic, la taille tumorale, l'extension extra-thyroïdienne et la présence d'embolies vasculaires. Le diagnostic de récurrences a été fait suite à la découverte de taux sériques élevés de Tg chez 05 patients et par des taux élevés d'Ac anti-Tg élevés associés à l'échographie. Les récurrences prédominaient au niveau du compartiment latéral : 05 patients ont présenté des récurrences au niveau des chaînes ganglionnaires latérales dont 01 patient a également présenté des récurrences au niveau du compartiment central. Une reprise chirurgicale avec un curage

ganglionnaire a été indiquée chez 05 patients dont 04 patients ont reçu une totalisation isotopique associée ; 01 patient a bénéficié d'une cure d'IRAthérapie seule.

Conclusion : Malgré que les carcinomes papillaires de la thyroïde soient des cancers d'excellent pronostic, il est nécessaire d'instaurer une surveillance au long cours. Le diagnostic de récurrence locorégionale nécessite l'association d'une imagerie et des dosages des marqueurs tumoraux. Une réintervention suivie d'une ablation à l'iode radioactif est le traitement de choix.

Abstract

Objective of the study: Determine the prognostic factors of locoregional recurrences, to demonstrate the value of their early diagnosis and to compare the different therapeutic modalities.

Materials and methods: Retrospective study spread from January 2010 to January on a series of 6 cases of recurrent papillary thyroid cancers, collected by the otolaryngology department of the HMMI in Meknes.

Results: The mean age of the patients was 56.3 years with a sex ratio = 1. All the patients included in our series had histological evidence of papillary thyroid cancer and had received initial treatment. This consisted of a 1-step total thyroidectomy in 02 patients and an isthmolobectomy followed by totalization in 04 patients; lymph node dissection was indicated in 03 patients: 01 patient underwent central dissection, 01 patient underwent lateral dissection and 01 patient underwent lateral and central dissection. ARRI therapy as well as hormonal braking therapy has been indicated in all patients. The recurrence rate in our series was 10%. Over a median follow-up of 05 years, the time to onset of recurrence was 01 year. The prognostic factors that emerged as prognostic factors for recurrence were: advanced age at diagnosis, tumor size, extra-thyroid extension and the presence of vascular emboli. The diagnosis of recurrence was made following the discovery of elevated serum Tg levels in 05 patients and elevated anti-Tg Ab levels associated with ultrasound. Recurrences predominated in the lateral compartment: 05 patients presented recurrences in the lateral ganglion chains of which 01 patient also presented recurrences in the central compartment. Revision surgery with lymph node dissection was indicated in 05 patients, of which 04 patients received associated isotopic totalization; 01 patient received an IRAtreatment alone.

Conclusion: Although papillary thyroid carcinomas are cancers with an excellent prognosis, long-term monitoring is necessary. The diagnosis of locoregional recurrence requires the combination of imaging and tumor marker assays. Reoperation followed by ablation with radioactive iodine is the treatment of choice.

ملخص

الهدف من الدراسة: تحديد العوامل المثبتة للتكرار الموضعي، وإظهار اهتمام تشخيصها المبكر ، ومقارنة الطرائق العلاجية المختلفة.

مواد والأساليب: دراسة بأثر رجعي انتشرت من يناير 2010 إلى يناير 2021 على سلسلة من 6 حالات نكسات لسرطان الغدة الدرقية الحليمي ، تم جمعها من قبل قسم طب الأنف والحنجرة في المستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس.

النتائج: كان متوسط عمر المرضى 56.3 سنة مع الحصة الجنسية = 1. جميع المرضى المشمولين في سلسلتنا لديهم دليل نسيجي لسرطان الغدة الدرقية الحليمي وتلقوا العلاج الأولي. يتألف هذا من استئصال الغدة الدرقية الكلي في مرحلة واحدة في 02 مريضاً واستئصال الغدة الدرقية متبوعاً بالتجميع في 04 مرضى؛ تمت الإشارة إلى تشريح العقدة الليمفاوية في 03 مريضاً؛ تلقى 01 مريضاً تشريحاً مركزياً، وتلقى 01 مريض تشريحاً جانبياً وخضع 1 مريض للتسلخ الجانبي والمركزي. تم عرض العلاج بالأشعة تحت الحمراء بالإضافة إلى العلاج المثبط للهرمونات في جميع المرضى. كان معدل التكرار في سلسلتنا 10%. على مدى متابعة متوسطها 5 سنوات، كان وقت ظهور التكرار 01 سنة. العوامل الإنذارية التي ظهرت كعوامل تنبؤية للتكرار هي: التقدم في السن عند التشخيص، حجم الورم، تمدد الغدة الدرقية ووجود الصمات الوعائية. تم تشخيص التكرار بعد اكتشاف مستويات مرتفعة من المصل Tg في 05 مريضاً ومستويات مرتفعة من مضادات Tg Ab المرتبطة بالموجات فوق الصوتية. سادت التكرارات في الحجرة الجانبية: أظهر 05 مرضى تكرار في سلاسل العقدة الجانبية، منها 1 مريض أظهر تكراراً أيضاً في المقصورة المركزية. تمت الإشارة إلى مراجعة الجراحة مع تشريح العقدة الليمفاوية في 05 مريض، منهم 04 مريضاً حصلوا على مجموع نظيري مرتبط؛ 01 تلقى العلاج الإشعاعي باليود وحده.

الخلاصة: على الرغم من أن سرطانات الغدة الدرقية الحليمية هي سرطانات ذات تشخيص ممتاز، إلا أن المراقبة طويلة المدى ضرورية. يتضمن تشخيص التكرار الموضعي الجمع بين فحوصات التصوير وعلامات الورم. العلاج المفضل هو إعادة الجراحة التي يتبعها الاجتثاث باليود المشع .

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION*Identité*

Nom / Prénom :

Age :

Sexe : F M

Origine :

Profession :

Antécédents

❖ Personnels

▪ Médicaux :

Tabagisme Œnolisme Diabète HTA Notion d'irradiation cervicale Notion de tuberculose Contage tuberculeux ATCD d'endocrinopathie Cardiopathie connue Néphropathie connue ATCD de néoplasie

▪ Chirurgicaux :

Chirurgie.....

❖ Familiaux :

Cas similaire dans la famille ATCD de néoplasie ATCD d'endocrinopathie ATCD de goitre

Chirurgie :.....

Clinique

Circonstances de découverte :

- Goitre
- ADP cervicale
- Signes compressifs : Dysphagie Dyspnée Dyphonie
- Paralysie récurrentiel
- Signes de dysthyroïdie, à préciser :.....

Examen clinique :

- Masse basi-cervicale :
 - ant drte gche Taille
- ADP cervicales
- Hépatomégalie
- Splénomégalie

Paraclinique

Biologie

- TSH
- LT4
- LT3
- Tg
- AC anti-Tg
- Ac anti-TPO

Radiologie

Echographie :

- Nodule unique multiple
- Localisation.....
- Taille <1cm 1cm<_<4cm >4cm
- Echogénicité :
- ADPs cervicales : ant gche drte

Scintigraphie thyroïdienne oui non

Balayage du corps entier à I131 oui non

Pet scann oui non

Radio thorax : oui non

- Image de métastases pulmonaires

Classification TNM

Tx <input type="checkbox"/>	Nx <input type="checkbox"/>
T0 <input type="checkbox"/>	N0 <input type="checkbox"/>
T1 <input type="checkbox"/>	N1a <input type="checkbox"/>
T1a <input type="checkbox"/>	N1b <input type="checkbox"/>
T1b <input type="checkbox"/>	Mx <input type="checkbox"/>
T2 <input type="checkbox"/>	M0 <input type="checkbox"/>
T3 <input type="checkbox"/>	M1 <input type="checkbox"/>
T4 <input type="checkbox"/>	
T4a <input type="checkbox"/>	
T4b <input type="checkbox"/>	

Traitement des récidives

Réintervention :

- Reprise chirurgicale au niveau de la loge thyroïdienne
- Curage ganglionnaire

IRA-thérapie

Dose

Durée

Radiothérapie externe

oui non **Surveillance**

- ❖ Examen clinique :
 - Vacuité de la loge thyroïdienne : oui non
 - ADP cervicales : oui non
- ❖ Examen général.....
- ❖ Rythme de la surveillance
- ❖ Echographie cervicale :
 - Vacuité de la loge thyroïdienne : oui non
 - Métastases ganglionnaires : oui non
- ❖ Biologie :
 - Thyroglobuline
 - Ac anti-Tg
 - LT4
 - TSH.....
- ❖ Cytoponction
- ❖ Radiographie pulmonaire
- ❖ Scintigraphie corps entier à l'iode 131
- ❖ TDM cervicothoracique
- ❖ Imagerie par résonance magnétique
- ❖ Tomographie numérisée à émission de positons (PET scan)

	Age	Sexe	ATCD	Circonstances de découverte	Bilan pré-opératoire	Traitement initial
Cas n°1	55ans	F	∅	Goitre compressif	-	Réduction tumorale complétée par une thyroïdectomie totale et une IRAthérapie
Cas n°2	45ans	M	<ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme et œnolisme • Chirurgie pour péritonite sur perforation d'ulcère 	Nodule du lobe droit	-	Isthmlobectomie droite complétée par une totalisation et une IRAthérapie
Cas n°3	34ans	M	∅	GMHN	<ul style="list-style-type: none"> • Echographie : multiples nodules + ADP latéro-cervicales • Biopsie du cavum : normale • Bilan thyroïdien normal 	Thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire central et latéral bilatéral
Cas n°4	79ans	F	Diabète depuis 5ans	Goitre compressif	-	Isthmlobectomie complétée par une totalisation associée à un curage ganglionnaire central
Cas n°5	58	M	Irradiation dans une centrale nucléaire pendant 10ans	Pièce opératoire	-	Thyroïdectomie totale
Cas n°6	67	F	Diabète depuis 7ans sous ADO HTA depuis 6ans sous traitement	Tuméfaction basi-cervicale associée à des ADP centimétriques latéro-cervicales	<ul style="list-style-type: none"> • Echographie : macronodule toto-lobaire gauche + ADP JC gauches • Bilan thyroïdien : TSH 1.7mUI.l⁻¹, LT₄ : 17.16 pmol.l⁻¹, LT₃ : 5.44 pmol.l⁻¹ 	Isthmlobectomie avec excérèse de l'ADP en regard

	Délai de récidence	Diagnostic de récidence	FDR de récidives	Traitement	Evolution
Cas n°1	1 an	<ul style="list-style-type: none"> - Tg élevée - ADP JC bilatérales mises en évidence sur la TDM et IRM 	<ul style="list-style-type: none"> - Extension extrathyroïdienne - Chirurgie incomplète, sans curage ganglionnaire - Variante vésiculaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Reprise avec curage ganglionnaire - IRAthérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la Tg - Echographie normale
Cas n°2	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Tg élevée - ADP JC droite à l'échographie 	<ul style="list-style-type: none"> - Sexe - l'âge - Emboles vasculaires - Absence de curage ganglionnaire 	<ul style="list-style-type: none"> - IRAthérapie - Curage ganglionnaire 	<ul style="list-style-type: none"> - CBI - Echographie normale
Cas n°3	1 an	<ul style="list-style-type: none"> - Tg élevée 	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Effraction capsulaire 	<ul style="list-style-type: none"> - IRAthérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Négativisation de la Tg - CBI
Cas n°4		<ul style="list-style-type: none"> - Tg élevée - ADP cervicale 	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Effraction capsulaire - Emboles vasculaires - Taille tumorale - Hormonothérapie : faible dose - Variante vésiculaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Curage ganglionnaire - IRAthérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Négativisation de la Tg - Métastases pulmonaires et osseuses
Cas n°5	4 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Tg élevée - ADP latéro-cervicales mises en évidence sur le TEP-scann et l'IRM 	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Notion d'irradiation cervicale 	<ul style="list-style-type: none"> - Curage ganglionnaire sélectif - IRAthérapie 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la Tg - Négativisation des Ac anti-Tg
Cas n°6	1 an	<ul style="list-style-type: none"> - Mises en évidences de nodules isthmiques et lobaires gauches à l'échographie 	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Extension extra-thyroïdienne - Emboles vasculaires - Atteinte ganglionnaire initiale - Exérèse incomplète 	<ul style="list-style-type: none"> - Thyroïdectomie totale associée à un curage ganglionnaire bilatéral - Curage ganglionnaire et trachéotomie (2^{ème} récidence) 	<ul style="list-style-type: none"> - Persistance d'une Tg élevée - Persistance des Ac anti-Tg positifs - Métastases cérébrales

BIBLIOGRAPHIES

- [1]. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (editors) WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th edn. Lyon, France: IARC, 2017.
- [2]. Antonio Sitges-Serra (2015) Local recurrence of papillary thyroid cancer, Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 10:4, 349–352
- [3]. Leenhardt L, Grosclaude P. Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. Ann Endocrinol (Paris) 2011;72:136–48.
- [4]. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J. Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. Cancer. 2006;106(3):524–31.
- [5]. Chenxi Liu, Cheng Xiao, Jianjia Chen, Xiangyang Li, Zijian Feng, Qiyuan Gao and Zhen Liu Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients I. BMC Cancer (2019) 19:622
- [6]. A. Lachkhema, K. Khamassia,, S. Touatia, K. Charradaa, M. Ben Mileda, Z. Oueslatia, A. El Mayb, F. Ben Slimènec, S. Gritli a Totalisation de la thyroïdectomie dans les cancers différenciés de la thyroïde : son intérêt Journal de Chirurgie (2009) 146, 520—521
- [7]. Pierre Bonfils et Jean-Marc Chevallier : Anatomie ORL 3ème édition
- [8]. Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques, Keith L. Moore et Mme Anne M.R. Agur 2011
- [9]. Franck NETTER ATLAS D'ANATOMIE HUMAINE. 6ème édition
- [10]. A. Lahlaïdi Anatomie topographique trilingue Volume II
- [11]. P. Kamina Anatomie clinique Tome II 3ème édition
- [12]. Clinically Oriented Anatomy, 6th edn. Edited by K L Moore, A F Daly and A M R Agur. ISBN 978-0-7817-7525-0. 1168 pp

- [13]. Harish K. Neck dissections: radical to conservative. World J Surg Oncol 2005;3.
- [14]. Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes Antony Koroulakis; Zohaib Jamal; Manuj Agarwal.
- [15]. Y. Chapuis : Anatomie du corps thyroïde. EMC, endocrinologie–nutrition, 10–002–10.
- [16]. Leclère L, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J.L, Wémeau J.L . Histologie de la thyroïde. Elsevier. Paris: 2001,617p
- [17]. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE 8ème par ELAINE MARIEB et KATIA HOEN, 2010
- [18]. L. Sherwood : Physiologie humaine 2^{ème} édition
- [19]. S. Khairi : Manuel de médecine clinique : endocrinologie
- [20]. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M et al. Lyon; Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X IARC Scientific Publications;160.
- [21]. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database Evan Olson, Grant Wintheiser, Katrina M Wolfe, Jonathan Droessler, and Peter T Silberstein
- [22]. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine : Bilan sur 25 ans :Agnès Rogel et al
- [23]. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors Gabriella Pellegriti, Francesco Frasca, Concetto Regalbuto, Sebastiano Squatrito, and Riccardo Vigneri3
- [24]. Global variation in the pattern of differentiated thyroid cancer Stacey L. Woodruff et al. The American Journal of Surgery (2010) 200, 462–466

- [25]. Epidemiological aspects of differentiated thyroid carcinoma (excluding medullary) in Morocco N. Ben Raïs Aouad et al. Service de médecine nucléaire, CHU Ibn-Sina, Rabat, Maroc
- [26]. Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Ericsson UB, et al. Cancer risk in population examined with diagnostic doses of ¹³¹I. J Natl Cancer Inst. 1989;81(4):302-6.
- [27]. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? Fábio Muradás Girardi, Marinez Bizarro Barra b, Cláudio Galleano Zettle
- [28]. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis ; European Journal of Endocrinology (2013) 168 343-349
- [29]. Is Hashimoto's Thyroiditis a Risk Factor for Papillary Thyroid Cancer ? Daniel Replinger et al Journal of Surgical Research 150, 49-52 (2008)
- [30]. Pathology and Genetics of Thyroid Carcinoma : RONALD A. DELELLIS, Journal of Surgical Oncology 2006;94:662-669
- [31]. Familial Papillary Thyroid Carcinoma: Genetics, Criteria for Diagnosis, Clinical Features, and Surgical Treatment Thomas J. Musholt World J. Surg. 24, 1409-1417, 2000
- [32]. Analysis of BRAF Point Mutation and RET/PTC Rearrangement Refines the Fine-Needle Aspiration Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma, Giuliana Salvatore et al
- [33]. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma : Yoram Cohen et al JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 95, Issue 8, 16 April 2003, Pages 625-627

- [34]. Papillary Thyroid Carcinoma in Iceland: A study of the Occurrence in families and the coexistence of other primary tumours J. Hrafnkelsson
- [35]. Les indications de la cytoponction Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017 Sep;6(5):225–237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895.
- [36]. Nayar, Ritu, Wilbur, David; The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes 2017
- [37]. Stacey B. Gabriel, Ian Ganly, Jianjiong Gao, Levi A. Garraway, Julie M. Gastier-Foster, Gad Getz, Nils Gehlenborg, Ronald Ghossein, Richard A. Gibbs, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma, *Cell*, Volume 159, Issue 3, 2014, Pages 676–690, ISSN 0092–8674,
- [38]. Shen, Yan & Liu, Miao & He, Jie & Wu, Shu & Chen, Ming & Wan, Yonglin & Gao, Linjun & Cai, Xiaoyan & Ding, Jun & Fu, Xiaohong. (2019). Comparison of Different Risk-Stratification Systems for the Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Frontiers in Oncology*. 9. 378. 10.3389/fonc.2019.00378.
- [39]. Wemeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurre E, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011; 72(4):251–81.
- [40]. Dr Gilles Russ, TIRADS, Centre de Pathologie et d'Imagerie – Paris 14^{ème} et Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
- [41]. The Spectrum of Papillary Thyroid Carcinoma Variants Elham Khanafshar

- [42]. Rivera M, Tuttle RM, Patel S et al. Encapsulated papillary thyroid carcinoma: A clinico-pathologic study of 106 cases with emphasis on its morphologic subtypes (histologic growth pattern). *Thyroid* 2009; 19: 119–27.
- [43]. Pathology International ; The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives ; Kennichi Kakudo
- [44]. Variants of Papillary Thyroid Carcinoma (Microcarcinoma, Tall Cell, Columnar, Follicular) : Department of Otolaryngology and the University of Iowa
- [45]. Papillary Thyroid Carcinoma Variants Ricardo V. Lloyd *Head and Neck Pathol* (2011) 5:51–56
- [46]. Special types of thyroid carcinoma ; Zubair W Baloch
- [47]. Three Distinctly Different Kinds of Papillary Thyroid Microcarcinoma should be Recognized: Our Treatment Strategies and Outcomes Iwao Sugitani
- [48]. Coca-Pelaz, A., Shah, J.P., Hernandez-Prera, J.C. et al. Papillary Thyroid Cancer—Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. *Adv Ther* 37, 3112–3128 (2020).
- [49]. Prognostic Scoring Systems in Patients with Follicular Thyroid Cancer: A Comparison of Different Staging Systems in Predicting the Patient Outcome A. D'Avanzo et al
- [50]. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.

- [51]. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109–42. doi: 10.1089/thy.2006.16.109. PMID: 16420177.
- [52]. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Non toxic goiter and thyroid neoplasia. In: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p. 457–90.
- [53]. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):787–803.
- [54]. Emmeline Elaine L. Cua, Rey Benjamin I. Josen, et al. Occult Papillary Thyroid Carcinoma Presenting with Bilateral Paratracheal Neck Masses – A Case Report and a Diagnostic Challenge. August 2019
- [55]. Pattern and Distribution of Lymph Node Metastases in Papillary Thyroid Cancer Hossam A El-Foll¹, Hesham I El-Sebaey², Ahmad F El-Kased¹, Ali
- [56]. Ron Mitzner, Francisco Talavera, Karen H Calhoun, Karen H Calhoun, MD, Arlen D Meyers, MD, Neck Dissection Classification Updated: Aug 19, 2020
- [57]. Mathonnet M. Chirurgie ganglionnaire des cancers thyroïdiens différenciés non médullaires [Lymph node dissection in non-medullary differentiated thyroid carcinoma]. *Ann Chir*. 2006 Jul–Aug;131(6–7):361–8. French.
- [58]. J.-L Peix, J.-C Lifante, Curages cervicaux et cancers thyroïdiens, *Annales de Chirurgie*, Volume 128, Issue 7, 2003, Pages 468–474, ISSN 0003–3944.

- [59]. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013 Sep;2(3):147–59.
- [60]. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult ; Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer THYROID Volume 26, Number 1, 2016 Mary Ann Liebert, Inc.
- [61]. Ferlito A, Robbins KT, Shah JP, Medina JE, Silver CE, et al. Proposal for a rational classification of neck dissections. *Head Neck*. 2011 Mar;33(3):445–50. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21319256.
- [62]. Guerrier B, Berthet JP, Cartier C, Dehesdin A, Edte-Sanson A, Le Clech G et al. Prise en charge ganglionnaire des cancers différenciés de souche folliculaire du corps thyroïde chez l'adulte. *Recommandations de la Société Française d'Oto Rhino Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou*. Paris 2012:491–562.
- [63]. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. Consensus européen pour la prise en charge des patients avec cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire. *Eur J Endocrinol* 2005;153:651–9.
- [64]. Tarik Y. Farrag, Nishant Agrawal, Sheila Sheth, Chetan Bettgowda, et al. ALGORITHM FOR SAFE AND EFFECTIVE REOPERATIVE THYROID BED SURGERY FOR RECURRENT/PERSISTENT PAPILLARY THYROID CARCINOMA
- [65]. Raimonda Klimaite, Dalia Dauksiene, Albertas Dauksa, Valdas Sarauskas et al. The relationship between clinicopathological factors and recurrence risk of papillary thyroid cancer 22nd European Congress of Endocrinology 2020

- [66]. J. Visset, A. Hamy, E. Miraille, J. Paineau et al. récidives loco-régionales des cancers différenciés de la thyroïde : Diagnostic et traitement Ann Chirg ; 2002
- [67]. Sara J. Schonfeld, Lindsay M. Morton, et al. Risk of second primary papillary thyroid cancer among adult cancer survivors in the United States, 2000–2015, Cancer Epidemiology, Volume 64, 2020. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Di Lorenzo MM, Grewal RK, Larson SM, Tuttle RM, Shaha A, Shah JP. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. Thyroid. 2013 Jun;23(6):683–94.
- [68]. Lee N, K, Kim C, Y, Baek S, -K, Jung K, -Y: The Role of Adjuvant Radiation Therapy for Locoregionally Advanced Papillary Thyroid Carcinoma. Oncology 2016;90:209–214.
- [69]. Prognostic Scoring Systems in Patients with Follicular Thyroid Cancer: A Comparison of Different Staging Systems in Predicting the Patient Outcome A. D'Avanzo et al
- [70]. Prognostic Scores for Predicting Recurrence in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Charoonsak Somboonporn Review
- [71]. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition ; Mahul B. Amin
- [72]. Surveillance des cancers papillaires et vésiculaires ; J.-L. Wemeau
- [73]. Thyroid cancer ; L. Leenhardt EMC-Endocrinologie 2 (2005) 1–38
- [74]. 2013 European Thyroid Association Guidelines for Cervical Ultrasound Scan and Ultrasound-Guided Techniques in the Postoperative Management of Patients with Thyroid Cancer ; L. Leenhardt

- [75]. Chua WY, Langer JE, Jones LP. Surveillance Neck Sonography After Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma: Pitfalls in the Diagnosis of Locally Recurrent and Metastatic Disease. *J Ultrasound Med.* 2017 Jul;36(7):1511–1530. Epub 2017 Apr 10.
- [76]. Scintigraphie thyroïdienne de l'adulte et de l'enfant, A. Béron, A. Legendre, D. Huglo et al, Numéro 85 Novembre décembre 2016
- [77]. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult ; Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer THYROID Volume 26, Number 1, 2016 Mary Ann Liebert, Inc.
- [78]. Ian D Hay, Geoffrey B Thompson, Clive S Grant et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients
- [79]. Kruijff S, Petersen JF, Chen P, Aniss AM, Clifton–Bligh RJ, Sidhu SB, Delbridge LW, Gill AJ, Learoyd D, Sywak MS. Patterns of structural recurrence in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 2014 Mar;38(3):653–9.
- [80]. Yasuhiro Ito, Akira Miyauchi, Minoru Kihara et al. Relationship between prognosis of papillary thyroid carcinoma patient and age: A retrospective single-institution study
- [81]. Antonio Toniato, Isabella Boschini, Dario Casara et al. Papillary Thyroid Carcinoma: Factors Influencing Recurrence and Survival
- [82]. Jose A. Pereira, Jaime Jimeno, Joana Miquel, Mar Iglesias, Asumpta Munne et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma

- [83]. Suh YJ, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE, Park YJ, Park DJ, Youn YK. Factors Affecting the Locoregional Recurrence of Conventional Papillary Thyroid Carcinoma After Surgery: A Retrospective Analysis of 3381 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(11):3543–9.
- [84]. Jin Seong Cho, Jung Han Yoon, Min Ho Park, Sun Hyoung Shin et al. Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: retrospective stratification into three groups
- [85]. Arash Arianpoor, Mehdi Asadi, Elahe Amini, Aghigh Ziaemehr, Saeideh Ahmadi Simab & Seyed Rasoul Zakavi (2019): Investigating the prevalence of risk factors of papillary thyroid carcinoma recurrence and disease-free survival after thyroidectomy and central neck dissection in Iranian patients, *Acta Chirurgica Belgica*
- [86]. Debora L.S. Danilovic, Luciana A. Castroneves, Claudia K. Suemoto et al. Is There a Difference Between Minimal and Gross Extension into the Strap Muscles for the Risk of Recurrence in Papillary Thyroid Carcinomas?
- [87]. Yi Lu , Lin Jiang, Chao Chen, Haitao Chen et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of papillary thyroid carcinoma in younger patients
- [88]. Alagić–Smailbegović J, Kucukalić–Selimović E, Setić I, Bećirović M, Begović L. Importance of measurement of thyroglobulin and anti–thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer.
- [89]. Aras G, Gültekin SS, Küçük NO. The additive clinical value of combined thyroglobulin and antithyroglobulin antibody measurements to define persistent and recurrent disease in patients with differentiated thyroid cancer.

- [90]. Lisi Yuan, MD, PhD, Judith Jebastin Thangaiah, MD, Deborah J Chute, MD, The Role of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Bed Lesions and Clinical Predictors of Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma
- [91]. H. Jack Baskin Detection of Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma by Thyroglobulin Assessment in the Needle Washout After Fine-Needle Aspiration of Suspicious Lymph Nodes
- [92]. de Meer SGA, Vorselaars WMCM, Kist JW, Stokkel MPM, de Keizer B, Valk GD, Borel Rinkes IHM, Vriens MR. Follow-up of patients with thyroglobulin-antibodies: Rising Tg-Ab trend is a risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer.
- [93]. Zélia Francis et Martin Schlumberger Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients
- [94]. Andrea Frasoldati, Marialaura Pesenti, Marco Gallo et al. Diagnosis of Neck Recurrences in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma
- [95]. Ha Kyoung Park, Dong Wook Kim, Tae Kwun Ha, Young Jin Heo, Jin Wook Baek, Yoo Jin Lee et al. Utility of routine ultrasonography follow-up after total thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma: a single-center study
- [96]. Amit Ritter, Aviram Mizrachi, Gideon Bachar, Igor Vainer, Ilan Shimon, Dania Hirsch, Talia Diker-Cohen, Hadar Duskin-Bitan, Eyal Robenshtok, Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies,
- [97]. Mia E. Miller, Qiaolin Chen, David Elashoff, Elliot Abemayor, et al. POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY AND POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY-CT EVALUATION FOR RECURRENT PAPILLARY THYROID CARCINOMA: META-ANALYSIS AND LITERATURE REVIEW

- [98]. Nuclear Medicine and Molecular Imaging Review ; Chartles Marcus, Pat X Whitworth, Devaki S Susasi et al PET/CT in the management of Thyroid Cancers
- [99]. Wenwu Dong, Kiyomi Horiuchi, Hiroki Tokumitsu, Akiko Sakamoto et al. Time-varying Pattern of Mortality and Recurrence from Papillary Thyroid Cancer: Lessons from a Long-Term Follow-Up
- [100]. Nathalie Chéreau, Camille Buffet, Christophe Trésallet et al. Recurrence of papillary thyroid carcinoma with lateral cervical node metastases: Predictive factors and operative management, Surgery,
- [101]. Mark Sywak, Lachlan Cornford, Paul Roach, Peter Stalberg, Stan Sidhu, Leigh Delbridge et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer
- [102]. Stéphane Bardet, Elodie Malville, Jean-Pierre Rame et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma
- [103]. Roh, J.L., Kim, J.M. & Park, C.I. Lateral Cervical Lymph Node Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma: Pattern of Nodal Metastases and Optimal Strategy for Neck Dissection
- [104]. Young Chang Lim, Bon Seok Koo et al. Predictive factors of skip metastases to lateral neck compartment leaping central neck compartment in papillary thyroid carcinoma
- [105]. Nie, X., Tan, Z. & Ge, M. Skip metastasis in papillary thyroid carcinoma is difficult to predict in clinical practice
- [106]. Jin WX, Jin YX, Ye DR, et al. Predictive Factors of Skip Metastasis in Papillary Thyroid Cancer.

- [107]. Machens A, Holzhausen H, Dralle H. Skip Metastases in Thyroid Cancer Leaping the Central Lymph Node Compartment
- [108]. Jin Seong Cho, Jung Han Yoon, Min Ho et al. Park Age and prognosis of papillary thyroid carcinoma: retrospective stratification into three group. J Korean Surg Soc 2012;83:259–266.
- [109]. Lang, B.HH., Lo, CY., Wong, K.P. et al. Long–Term Outcomes for Older Patients with Papillary Thyroid Carcinoma: Should Another Age Cutoff Beyond 45 Years Be Added?. Ann Surg Oncol 22, 446–453 (2015).
- [110]. Kai Guo, Zhuoying Wang et al. Risk factors influencing the recurrence of papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta–analysis. Int J Clin Exp Pathol 2014;7(9):5393–5403
- [111]. Chunping Liu, Tianwen Chen, Wen Zeng et al. Reevaluating the prognostic significance of male gender for papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: a SEER database analysis Scientific reports| 7: 11412
- [112]. Maria Luisa Crcangiu, Giancarlo Zamp et al. Papillary Carcinoma of the Thyroid A Clinicopathologic Study of 247 Cases Treated at the University of Florence, Italy Cancer 55805–828, 1985.
- [113]. Kim HJ, Sohn SY, Jang HW, Kim SW, Chung JH. Multifocality, but not bilaterality, is a predictor of disease recurrence/persistence of papillary thyroid carcinoma. World J Surg. 2013 Feb;37(2):376–84.
- [114]. Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, Viola D, et al. The Prognostic Value of Tumor Multifocality in Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 1;102(9):3241–3250.

- [115]. Geron Y, Benbassat C, Shteinshneider M, Or K, Markus E, Hirsch D, Levy S, Ziv-Baran T, Muallem-Kalmovich L. Multifocality Is not an Independent Prognostic Factor in Papillary Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matching Analysis. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):513–522.
- [116]. Cheema Y, Replinger D, Elson D, Chen H. Is tumor size the best predictor of outcome for papillary thyroid cancer? *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1524–8.
- [117]. Tran B, Roshan D, Abraham E, Wang L, Garibotto N, Wykes J, Campbell P, Ebrahimi A. The Prognostic Impact of Tumor Size in Papillary Thyroid Carcinoma is Modified by Age. *Thyroid*. 2018 Aug;28(8):991–996.
- [118]. Ito Y, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Investigation of the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma by tumor size. *Endocr J*. 2012;59(6):457–64.
- [119]. Sophie Leboulleux, Carole Rubino, Eric Baudin, Bernard Caillou, et al. Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 90, Issue 10, 1 October 2005, Pages 5723–5729
- [120]. Jin BJ, Kim MK, Ji YB, Song CM, Park JH, Tae K. Characteristics and significance of minimal and maximal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol*. 2015 Aug;51(8):759–63.
- [121]. Castagna, M.G., Forleo, R., Maino, F. *et al.* Small papillary thyroid carcinoma with minimal extrathyroidal extension should be managed as ATA low-risk tumor. *J Endocrinol Invest* 41, 1029–1035 (2018)

- [122]. Nimmi Arora, Harma K. Turbendian, Theresa Scognamiglio, Patrick L. Wagner, Stanley J. Goldsmith, Rasa Zarnegar, Thomas J. Fahey, Extrathyroidal extension is not all equal: Implications of macroscopic versus microscopic extent in papillary thyroid carcinoma, *Surgery* Volume 144, Issue 6, December 2008, Pages 942–948
- [123]. Xiaoguang Shi, Rengyun Liu, Fulvio Basolo, Riccardo Giannini, Xiaopei Shen, Di Teng, Haixia Guan, Zhongyan Shan, Weiping Teng, et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 101, Issue 1, 1 January 2016, Pages 264–274.
- [124]. James H. Terry, Susan A. St. John, Frederick J. Karkowski, Jorge R. Suarez, Naguib H. Yassa, Corneliu D. Platica, Jose R. Marti, Tall cell papillary thyroid cancer: Incidence and prognosis, *The American Journal of Surgery*, Volume 168, Issue 5, 1994, Pages 459–461
- [125]. Falvo L, Giacomelli L, D'Andrea V, Marzullo A, Guerriero G, de Antoni E. Prognostic importance of sclerosing variant in papillary thyroid carcinoma. *Am Surg*. 2006 May;72(5):438–44. PMID: 16719201.
- [126]. Chereau N, Giudicelli X, Pattou F, Lifante JC, Triponez F, Mirallié E, Goudet P, et al. Diffuse Sclerosing Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Is Associated With Aggressive Histopathological Features and a Poor Outcome: Results of a Large Multicentric Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):4603–4610.
- [127]. Tang W, Nakamura Y, Zuo H, Yasuoka H, Yang Q, Wang X, Nakamura M, Mori I, Miyauchi A, Kakudo K. Differentiation, proliferation and retinoid receptor status of papillary carcinoma of the thyroid. *Pathol Int*. 2003 Apr;53(4):204–13.

- [128]. Yanhua Bai, Kennichi Kakudo, Yaqiong Li, Zhiyan Liu et al. Subclassification of non-solid-type papillary thyroid carcinoma identification of high-risk group in common type Volume 99 Issue 12 Cancer Science ; pages: 2548–2548
- [129]. Donaldson, L.B., Yan, F., Morgan, P.F. et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Endocrine (2020).
- [130]. Sezer A, Celik M, Yilmaz Bulbul B, Can N, Tastekin E, et al. Relationship between lymphovascular invasion and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. Bosn J of Basic Med Sci. 2017May20 [cited 2021Feb.25];17(2):144–51.
- [131]. Laura Falvo, Antonio Catania, Vito D'Andrea, et al. Prognostic Importance of Histologic Vascular Invasion in Papillary Thyroid Carcinoma Annals of Surgery ; Volume 241, Number 4, April 2005
- [132]. Yasuhiro Ito, Takumi Kudo, Kaoru Kobayashi et al. Prognostic Factors for Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in the Lymph Nodes, Lung, and Bone: Analysis of 5,768 Patients with Average 10-year Follow-up World J Surg (2012) 36:1274–1278.
- [133]. Antonio Toniato, Isabella Boschin, Dario Casara, et al. Papillary Thyroid Carcinoma: Factors Influencing Recurrence and Survival Annals of Surgical Oncology 15(5):1518–1522.
- [134]. Bozec A, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Sudaka A, Peyrottes I, Ettore F, Haudebourg J, et al. Clinical impact of cervical lymph node involvement and central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of 368 cases. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Aug;268(8):1205–1212.

- [135]. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, Elisei R, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):42–50.
- [136]. Riesco–Eizaguirre G, Gutiérrez–Martínez P, García–Cabezas MA, Nistal M, Santisteban P, et al. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na⁺/I⁻ targeting to the membrane. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Mar;13(1):257–69.
- [137]. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, Gong G, Lee S, Kim SY, et al. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low–risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Sep;65(3):364–8.
- [138]. A. Zoghlami, F. Rousselb, J.–C. Sabourinb, J.–M. Kuhn, et al. La mutation BRAF dans le carcinome papillaire de la thyroïde : intérêt dans le pronostic à long terme et dans l'iodosensibilité *Annales françaises d'oto–rhino–laryngologie et de pathologie cervico–faciale* 131 (2014) 5–9.
- [139]. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):375–81; discussion 381–4.
- [140]. Kim SK, Park I, Woo JW, Lee JH, Choe JH, Kim JH, Kim JS. Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery*. 2017 Feb;161(2):485–492.
- [141]. Kuba S, Yamanouchi K, Hayashida N, Maeda S, Adachi T, Sakimura C, et al. Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Comparative analysis after propensity score matching: A multicenter study. *Int J Surg*. 2017 Feb;38:143–148.

- [142]. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, Nowak W. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Br J Surg*. 2013 Feb;100(3):410–8.
- [143]. Moo, TA., McGill, J., Allendorf, J. et al. Impact of Prophylactic Central Neck Lymph Node Dissection on Early Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 34, 1187–1191 (2010).
- [144]. Dobrinja C, Troian M, Cipolat Mis T, Rebez G, Bernardi S, Fabris B, Piscopello L, Makovac P, Di Gregorio F, de Manzini N. Rationality in prophylactic central neck dissection in clinically node–negative (cN0) papillary thyroid carcinoma: Is there anything more to say? A decade experience in a single–center. *Int J Surg*. 2017 May;41 Suppl 1:S40–S47.
- [145]. Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, Aldailami H, Shao H, Mazumdar M, Fahey TJ 3rd, Zarnegar R. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta–analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec;17(12):3287–93.
- [146]. Shuai Xue, Peisong Wang, Jia Liu, Rui Li, Li Zhang, Guang Chen, Prophylactic central lymph node dissection in cN0 patients with papillary thyroid carcinoma: A retrospective study in China, *Asian Journal of Surgery*, Volume 39, Issue 3, 2016, Pages 131–136.
- [147]. Mazzaferri EL. Long–term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract*. 2000 Nov–Dec;6(6):469–76.
- [148]. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Dec;81(12):4318–23.

- [149]. Lee MC, Kim MJ, Choi HS, Cho SW, Lee GH, Park YJ, Park DJ. Postoperative Thyroid-Stimulating Hormone Levels Did Not Affect Recurrence after Thyroid Lobectomy in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Jun;34(2):150–157.
- [150]. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, Tuttle RM, Mahrous A, Nixon IJ, Patel SG, Ganly I, Fagin JA, Boucai L. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Mar;25(3):300–7.
- [151]. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4576–83.
- [152]. Sugitani, Iwao & Fujimoto, Yoshihide. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: A prospective controlled study. *Surgery*. (2011).
- [153]. Wang Z, Angell TE, Sun W, Qin Y, He L, Dong W, Zhang D, Zhang T, Shao L, Lv C, Zhang P, Guan H, Zhang H. Analysis of the strategy of LT4 prescribing and TSH monitoring for thyroid carcinoma after lobectomy. *Ann Transl Med*. 2020 Oct;8(19):1238.
- [154]. Robert Udelsman et al. Treatment of Persistent or Recurrent Papillary Carcinoma of the Thyroid—The Good, the Bad, and the Unknown
- [155]. Sara I. Pai, Ralph P. Tufano, Reoperation for Recurrent/Persistent Well-Differentiated Thyroid Cancer *Otolaryngol Clin N Am* 43 (2010) 353–363
- [156]. Grant CS, Hay ID, Gough IR, et al. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 1988;104: 954–62.

- [157]. Kim HK, Ha EJ, Han M, Lee J, Soh EY. Reoperations for structurally persistent or recurrent disease after thyroidectomy: analysis via preoperative CT. *Sci Rep*. 2020 Jul 23;10(1):12376.
- [158]. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006.
- [159]. Hindie E, Zanotti-Fregonara P, Duron F, Keller I, Bouchard P, Devaux JY. Should 'low-risk' thyroid cancer patients with residual thyroglobulin be re-treated with iodine 131? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;
- [160]. Ilhan H, Mustafa M, Bartenstein P, Kuwert T, Schmidt D. Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study. *Nuklearmedizin* 2016
- [161]. Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I. Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1500-4.
- [162]. Urken ML, Milas M, Randolph GW, Tufano R, Bergman D, Bernet V, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. *Head Neck* 2015
- [163]. Smallridge RC, Diehl N, Bernet V. Practice trends in patients with persistent detectable thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scans: a survey of American Thyroid Association members. *Thyroid* 2014

- [164]. Rosario P, Mourão GF, Siman TL, Calsolari MR. Adjuvant therapy with ¹³¹I-iodine in patients with elevated serum thyroglobulin after reoperation due to papillary thyroid carcinoma lymph node metastases. *Endocrine* 2015
- [165]. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011
- [166]. Piccardo A, Puntoni M, Bottoni G, Treglia G, Foppiani L, Bertoli M, et al. Differentiated thyroid cancer lymph-node relapse. Role of adjuvant radioactive iodine therapy after lymphadenectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016.
- [167]. Salvatori M, Biondi M, Rufini V. Imaging in endocrinology: 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol* 2015.
- [168]. Takayuki Ishigaki, Takashi Urano, Tomoaki Tanaka, Yuna Ogimi, Chie Masaki et al. Usefulness of stereotactic Radiotherapy Using the CyberKnife for Patients with Inoperable Locoregional Recurrences of Differentiated Thyroid Cancer *Société Internationale de Chirurgie* 2018
- [169]. Nancy Lee¹ and Michael Tuttle et al. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer *Endocrine-Related Cancer* (2006) 13 971-977
- [170]. Kim et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *Radiation Oncology* 2010 5:69.

- [171]. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, Duvvuri U, Ferris RL, Genden E, Wong RJ, Tuttle RM, Lee NY, Randolph GW. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck*. 2016 Apr;38(4):493–8.
- [172]. Roh-Eul Yoo, MDa, Ji-hoon Kim, MD, PhDa, Jin Chul Paeng et al. Radiofrequency ablation for treatment of locally recurrent thyroid cancer presenting as a metastatic lymph node with dense macrocalcification *Medicine* (2018) 97:9
- [173]. Chung, S.R., Baek, J.H., Choi, Y.J. *et al.* Longer-term outcomes of radiofrequency ablation for locally recurrent papillary thyroid cancer. *Eur Radiol* 29, 4897–4903 (2019).
- [174]. Sun Jin Lee, So Lyung Jung, Bum Soo Kim, Kook Jin Ahn, et al. Radiofrequency Ablation to Treat Loco-Regional Recurrence of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma *Korean J Radiol* 2014;15(6):817–826
- [175]. Hyun Kyung Lim, Jung Hwan Baek, Jeong Hyun Lee et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treating locoregional recurrence from papillary thyroid cancer *Eur Radiol* (2015) 25:163–170
- [176]. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1448–54;
- [177]. Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Park SI, Park CS, Chung WY. Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection. *Eur Radiol*. 2008 Apr;18(4):835–42.

- [178]. Chi Young Lim, M.D., Ji-Sup Yun, M.D., Jandee Lee, M.D., Kee-Hyun Nam, M.D., Woong Youn Chung, M.D., et al. Percutaneous Ethanol Injection Therapy for Locally Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma *Thyroid* Apr 2007 347–350
- [179]. Soo Yeon Hahn, Jung Hee Shin, Dong Gyu Na, Eun Joo Ha et al. Ethanol Ablation of the Thyroid Nodules: 2018 Consensus Statement by the Korean Society of Thyroid Radiology ; *Korean J Radiol* 2019
- [180]. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. The outcomes of first reoperation for locoregionally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma in patients who initially underwent total thyroidectomy and remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):2049–56.
- [181]. Lee HS, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Risk Factors for Recurrence After First Reoperative Surgery for Locoregional Recurrent/Persistent Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg.* 2015 Aug;39(8):1943–50.
- [182]. Agnès Rouxel, Gilles Hejblum, Marie-Odile Bernier, Pierre-Yves Boëlle, et al. Prognostic Factors Associated with the Survival of Patients Developing Locoregional Recurrences of Differentiated Thyroid Carcinomas, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 89, Issue 11, 1 November 2004, Pages 5362–5368
- [183]. Deng-Huang Su, Shu-Hui Chang, and Tien-Chun Chang The impact of locoregional recurrences and distant metastases on the survival of patients with papillary thyroid carcinoma *Clinical Endocrinology* (2015) 82, 286–294
- [184]. Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome. *Thyroid.* 2009 Oct;19(10):1053–9.

- [185]. Costante, Giuseppe Multikinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory thyroid cancer: what have we learned from the 'real-world' experience?, *Current Opinion in Oncology*: January 2021 – Volume 33 – Issue 1 – p 3–8.
- [186]. Berdelou A., Lamartina L., Klain M., Leboulleux S, Sclumberger M., Treatment of refractory thyroid cancer, *Endocrine-Related Cancer*, 25(4), R209–R223. Retrieved Feb 23, 2021.
- [187]. Raimonda Klimaite, Dalia Dauksiene, Albertas Dauksa, Valdas Sarauskas et al. The relationship between clinicopathological factors and recurrence risk of papillary thyroid cancer 22nd European Congress of Endocrinology 2020
- [188]. F. Pacini et al., European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium , *Eur. J. Endocrinol.*, vol.154, n° 6, p. 787–803, 2006.
- [189]. Zerdoud, S. & Leboulleux, Sophie & Clerc, et al. Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés : recommandations 2017 des sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/ SFBC/AFCE/SFORL.

