
Cancers Thyroïdiens Différenciés : Intérêt de la classification "Extension-Thyroglobuline" pour guider le traitement et la surveillance ultérieure

Didier MELLIERE*, Elif HINDIE**, Jean-Pierre BEC-
QUEMIN*, Pascal DESGRANGES*, Eric ALLAIRE*

*Service de Chirurgie Vasculaire et endocrinienne - CHU Henri
Mondor - Créteil

**Service de Médecine Nucléaire - Hôpital Saint Louis - Paris

D. Mellière, 12 Av. Paul Doumer, 75116 Paris

Téléphone : 06 79 69 21 44

Courriel : didier.melliere@laposte.net

Résumé

Objectifs. Les cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire (CTD) ne sont pas toujours bien opérés ou bien surveillés. L'une des raisons tient à l'absence de classification *fiable* quant aux risques évolutifs et *simple* d'utilisation. Aucune classification ne répond parfaitement à ces exigences. L'objectif de cette étude est de montrer l'intérêt - pour guider tant le traitement que la durée et les modalités de la surveillance et de l'hormonothérapie frénatrice - d'une classification originale, nommée EXT-TG qui tient compte de l'extension lors de l'opération puis du taux de Tg au terme du traitement initial, c'est à dire après totalisation par l'Iode¹³¹ lorsque ce complément a été jugé nécessaire.

Malades et méthodes. Une cohorte de 850 CTD opérés a été classée avec EXT-TG. La plupart ont eu une thyroïdectomie totale, une totalisation par l'iode radioactif, une surveillance et une hormonothérapie frénatrice dont les modalités et la durée ont été adaptées à la classe. Les patients dont la Tg en sérum était inférieure à 10 µg/l au terme du traitement initial ont été classés en : classe 1 (microcancers, n=268), classe 2 (cancers intra-thyroïdiens, n=310) et classe 3 (CTD avec extension uniquement ganglionnaire, n=142). La classe 4 (n=130) a réuni les CTD avec du tissu tumoral cervical inextirpable et/ou des métastases à distance et/ou une Tg supérieure à 10 µg/l après la destruction des reliquats.

Résultats. A 25 ans, les taux actuariels de décès cancer-dépendants dans les classes 1, 2, 3, et 4 ont été respectivement de 0%, 1,4%, 0% et 46,9% ; ceux de récurrences (incluant celles qui, décelées devant l'élévation isolée de la Tg ou une fixation en scintigraphie, n'étaient pas décelables sur les imageries traditionnelles) de 3,6%, 3,8%, 5,3% et 44,5% ; et ceux de réopérations pour récurrences cervicales de 3,8%, 2,4%, 3,4% et 23,7%. Les taux des classes 1, 2 et 3 en font indiscutablement un «groupe de patients à faible risque». Des récurrences ont été observées jusqu'à 11 ans dans ce groupe et jusqu'à 18 ans en classe 4.

Discussion. EXT-TG correspond mieux aux risques évolutifs que la version 2002 de TNM/UICC et est facile à utiliser. Elle nécessite un classement *temporaire* après l'opération et un classement *définitif* à la fin du traitement initial pour tenir compte du taux de Tg en stimulation en cas de thyroïdectomie totale et totalisation par l'iode¹³¹ et à défaut, sans stimulation en cas de thyroïdectomie incomplète. Elle permet d'ajuster les modalités et la durée de la surveillance et de la freination : **15 ans** pour le « groupe à faible risque », **20 ans** pour les CTD de classe 4 dont les paramètres sont normalisés et à **vie** pour les autres. Nous recommandons l'utilisation devant tout CTD.

Mots-clés : Cancers thyroïdiens différenciés, classification, Traitement, Chirurgie, Iode radioactif, Surveillance, Résultats à long terme.

Abstract

Differentiated Thyroid carcinoma : Importance of the "Extension-Thyroglobulin" classification to guide the management and the long-term survey.

Objectives- Differentiated thyroid carcinoma (CTD) are not always well operated and/or followed. One of the reasons is the lack of reliable and easy-to-use classification that points out the risks of poor evolution. None of the present classifications has these properties. The goal of this study was to demonstrate the interest of an original classification called EXT-TG which take account of the initial spread of the CTD at operation and of the Tg level at the end of the initial treatment (after the remnants ablation when Iodine¹³¹ is used), in order to guide the treatment and the modalities and length of the survey and of the suppressive thyroxin-therapy.

Patients and methods- A cohort of 850 CTD has been classified with EXT-TG. Most patients had a total thyroidectomy followed by radioiodine ablation, periodic survey and suppressive therapy, the modalities and the length of which being adapted to the stage. Patients having a stimulated Tg lower than 10 µg/l at the end of the initial treatment (with or without ablation of the remnants) were classified as follows: stage 1 (microcarcinoma, n=268), stage 2 (intra-thyroidal carcinoma, n=310), and stage 3 (DTC with nodal invasion, n=142). Stage 4 included DTC with some inextirpable tumor in the neck and/or distant metastasis and/or stimulated Tg higher than 10µg/l after ablation of remnants.

Results- At 25 year, the actuarial rates of cancer-related death in stages 1, 2, 3 and 4 were respectively 0%, 1,4%, 0% and 46,9%. The rates of recurrences (including those which were not visible on the non-isotopic imaging and suspected owing to an increasing level of Tg or an uptake on the whole body scan), were respectively 3,6%, 3,8%, 5,3% and 44,5%. The rates of cervical recurrences requiring a new operation were 3,8%, 2,4%, 3,4% and 23,7% . Those differences indicate that stages 1, 2 and 3 constitute a "low risk-group", as compared to stage 4. Recurrences occurred until 11 year in the low-risk group and until 18 year in class 4.

Discussion- EXT-TG is easy to use and provides a closer distinction between good and poor risks CTD than the 2002 version of TNM/UICC. It needs a *temporary* grading at the time of surgery and a *definitive* grading at the end of the initial treatment, considering the Tg level after stimulation in case of total thyroidectomy and radioiodine ablation, without stimulation in case of partial thyroidectomy. EXT-TG allows an appropriate planning of the modalities and duration of the surveillance and of the suppressive therapy: **15 years** for the "low-risk group", **20 years** for CTD of class 4 when the parameters have been normalized and **all-life-long** when they were not. We recommend the use of EXT-TG in all patients to guide treatment and long term follow-up.

Key-words: Differentiated thyroid carcinoma, Classification, Treatment, Surgery, Radio-Iodine, Surveillance, Long-term Results.

Quatre mille cancers thyroïdiens nouveaux sont détectés chaque année en France et 90% d'entre eux sont différenciés, cad de souche vésiculaire (CTD). L'évolution de ces derniers étant lente, l'objectif de leur prise en charge doit être le résultat à long terme. Quel qu'en soit le traitement, le pronostic immédiat des CTD est toujours bon. Il n'en est pas de même du pronostic lointain : des opérations insuffisantes peuvent être responsables de l'apparition secondaire de récidives locales à partir de foyers résiduels ou de métastases; les retards de détection des unes ou des autres diminuent les chances de guérison...

Les résultats à long terme dépendent de trois facteurs : la précocité du traitement [1], la qualité de l'opération initiale et celle de la surveillance durant la période à risque. Actuellement, grâce aux progrès de l'échographie et de la cytoponction, la plupart des CTD sont opérés avant le franchissement de la capsule thyroïdienne. En revanche, leur traitement et/ou leur surveillance ultérieure sont souvent moins satisfaisants : la fréquence des thyroïdectomies pour nodules ou goîtres bénins fait que nombre d'entre eux sont traités par des équipes peu habituées aux cancers; l'évolution favorable de la plupart des CTD et leur lenteur d'évolution [2, 3] font que la surveillance est abandonnée avant la fin de la période exposée aux récidives et aux métastases dont les taux restent méconnus des opérateurs; enfin il persiste un certain flou sur l'attitude optimale, tant lors du traitement initial que pendant la surveillance, et cela est dû en partie à l'absence de classification simple et fiable.

La difficulté de démontrer l'efficacité propre de chaque mesure thérapeutique au sein de leur association [4] et leur iatrogénies potentielles [5, 6] ont fait que jusqu'à la publication en 2006 de deux consensus, l'un Nord-Américain et l'autre Européen [7, 8], il n'y avait jamais eu d'accord véritable ni sur l'ampleur de l'exérèse chirurgicale [9, 10], ni sur l'attitude vis à vis des chaînes ganglionnaires, ni sur la nécessité d'une totalisation par l'iode¹³¹ radioactif (I*th) après thyroïdectomie totale (TT), notamment dans les formes à faible risque [11]. La frénation a été critiquée en raison de ses risques à long terme, cardiaques et osseux bien qu'il ait été montré qu'une TSH proche de zéro diminue le taux de récidives [12]. Les modalités de la surveillance destinée à déceler d'éventuelles récidives ou métastases au stade où elles sont les plus sûrement curables ont aussi été discutées. Jusqu'aux années 1980, cette détection s'effectuait principalement par scintigraphie corps-entier (SCE) après stimulation par sevrage et administration d'une dose diagnostique d'iode¹³¹ radioactif (I*dg). Depuis lors, le dosage de Tg s'est révélé très sensible après sevrage hormonal, surtout après TT et totalisation par l'I*th [13], et l'échographie entre des mains expérimentées est devenue de plus en plus performante, ce qui a remis en question l'utilité des SCE systématiques [14-15]. Bien qu'elles soient devenues bien moins contraignantes depuis que la stimulation peut se faire par injections de Thyréostimuline humaine recombinante (rhTSH) en remplacement du sevrage, plus ou moins bien supporté [16] et malgré la possibilité de faux négatifs de la Tg [17-21], des équipes, nord-américaines et européennes [22,23] ont recommandé de supprimer les SCE de la surveillance après TT lorsque la Tg est indé-

tectable en stimulation, sans anticorps rendant son interprétation aléatoire, et que l'échographie ne montre ni tissu résiduel ni ganglions.

Les deux consensus récents [7,8] ont mis un terme à la plupart des hésitations en affirmant que pour tout CTD à l'exception des microcancers uniques et sans extension, les meilleurs résultats à long terme sont obtenus en faisant des TT, en totalisant en cas d'opération insuffisante et, sauf peut-être pour les formes à faible risque, en complétant par l'I*th. Ils ont aussi insisté sur la nécessité de bien classer chaque CTD afin d'adapter tant le traitement initial que les modalités et la durée de la surveillance et de la frénation, aux risques encourus qui varient avec son extension. Mais ensuite les directives sont moins précises.

Une surveillance lourde et une frénation forte ne pouvant être poursuivies excessivement en raison de leur coût, des risques iatrogéniques et de la lassitude des patients, les deux consensus s'accordent pour les réserver aux CTD à fort risque de récurrence. L'accord est moins net pour les CTD de bon pronostic : la surveillance peut-elle être rapidement abandonnée faute d'intérêt démontré [7] ou doit-elle être poursuivie à vie [8] ? Notre conviction est que la durée de surveillance et le niveau de frénation doivent être adaptés aux risques et que les décisions doivent être guidées par une classification alliant fiabilité pronostique et simplicité.

Or dès qu'on aborde la surveillance à long terme, les classifications jusqu'ici proposées ne sont ni fiables ni simples. Leur manque de fiabilité est dû à ce qu'elles ne tiennent pas compte du taux de Tg au terme du traitement initial, malgré sa valeur pronostique universellement reconnue [7, 8, 22, 23]. La première a été établie par l'EORTC en 1979 [24] et la seconde par l'institut Gustave Roussy à Paris en 1985 [25]. Cette dernière sépare deux groupes, les CTD histologiquement bien différenciés et opérés avant 45 ans dont le taux de mortalité à 25 ans était de 2% et les CTD mal différenciés et/ou opérés après 45 ans dont le taux de mortalité à 25 ans était de 30%. Depuis, une dizaine d'autres classifications ont été proposées [26-32]. La plus utilisée est TNM/UICC dont la version 2002 distingue deux grades chez les opérés de moins de 45 ans et quatre grades chez ceux de plus de 45 ans, le dernier étant subdivisé en trois sous-groupes [33].

Bien que la classification TNM/UICC soit recommandée par les deux consensus récents [7,8], elle est peu ou difficilement utilisée par les deux consensus lorsqu'il s'agit de gérer la surveillance. De plus, sa version actuelle fait l'objet de nombreuses critiques [34]. L'objectif de ce travail a été de montrer à partir des résultats à 20 ans de 850 CTD opérés que la classification que nous avons publiée en 1997 [35] et nommée EXT-TG (parce qu'elle tient compte de l'extension lors de l'opération et du dosage de Tg en stimulation à la fin du traitement initial) est fiable, simple et permet d'adapter la durée et les modalités de la surveillance et de la frénation aux risques encourus.

Malades et méthodes

De 1970 à 2004 inclus, 850 CTD ont été opérés

par ou sous la surveillance du premier auteur. La proportion de femmes a été de 79%. Les âges ont varié de 11 à 90 ans avec une médiane de 46 ans. Quatre-vingt pour cent d'entre eux étaient papillaires; les autres CTD étaient vésiculaires ou plus rarement oncocytaires. La médiane d'âge des papillaires (44 ans) était inférieure de 7 ans à celle des autres.

Globalement, le protocole de traitement initial et de surveillance est resté inchangé même si à partir de 1981, les progrès de l'échographie et de la cytoponction ont permis d'opérer les CTD plus précocement et le dépistage des récidives a bénéficié du dosage de Tg et qu'à partir de 2001, la stimulation destinée à sensibiliser tant la fixation d'I* que le dosage de Tg a pu être faite par la rhTSH pour éviter les inconvénients des sevrages. Les indications opératoires ont été limitées aux nodules suspects (que ce soit sur les données de la clinique, de l'échographie ou de la cytologie), aux nodules d'au moins 3 centimètres et aux gros goîtres. Toutes les opérations ont comporté un examen histologique extemporané portant aussi en cas de cancer de plus d'un centimètre, sur les ganglions. A l'exception des microcancers (< 1 centimètre) uniques et bien encapsulés, le traitement initial de presque tous les CTD a associé une TT, un curage central « à la demande », un hémi curage inférieur jugulo-carotidien homolatéral à visée diagnostique (enlevant la partie de chaîne accessible par la cervicotomie pour examen extemporané) suivi en cas d'envahissement, d'un curage thérapeutique de toute la chaîne (par une incision agrandie) et enfin, un mois après, une totalisation par I*th (3,7 GBq), de façon à supprimer toute cellule thyroïdienne résiduelle (bénigne ou maligne).

Six mois plus tard, un bilan en sevrage a comporté un dosage de Tg et une SCE après administration d'une dose diagnostique d'I*dg (185 MBq). Une nouvelle dose d'I*th a été administrée s'il persistait une fixation ou si la Tg restait supérieure à 3µg/l, suivie d'un nouveau contrôle six mois plus tard, et ceci jusqu'à obtention d'une scintigraphie blanche et d'une Tg inférieure à 3µg/l. Dans les rares cas où l'exérèse ne pouvait être carcinologiquement suffisante, une radiothérapie externe a précédé la totalisation par l'I*th pour ne pas dilapider les doses disponibles sans risque hématologique. Enfin, tous les opérés, à l'exception des microcancers ont reçu une hormonothérapie fortement frénatrice au début puis moyennement frénatrice durant la période exposée au risque de récurrence.

La classe EXT-TG (tableau 1) a été déterminée en deux

Classe 1: microcancers uniques (<1cm)	n=268
Classe 2: cancers intrathyroïdiens (>1cm)	n=310
Classe 3: extension ganglionnaire seule	n=142
Pour être dans ces trois classes, il faut que la Tg soit inférieure à 10µg/l à la fin du traitement initial, cad s'il y a eu destruction des reliquats par l'Iode radioactif, lors du contrôle effectué en stimulation plusieurs mois après.	
Classe 4 - exérèse chirurgicalement incomplète métastase à distance Tg > 10µg/l après destruction des reliquats	n=130

temps: temporairement lors de la réception de l'histologie et définitivement après contrôle de la Tg. Son taux a été mesuré un mois après l'opération dans les cas traités sans I*th et lors du contrôle suivant la destruction des reliquats thyroïdiens dans les cas traités avec I*th, habituellement 6 mois après l'opération, voire 12 ou exceptionnellement 18 mois lorsque plusieurs doses ont été nécessaires (ce qui a permis de tenir compte aussi des SCE en sevrage en cas d'anticorps anti-Tg).

La classe 1 concerne les microcancers uniques sans métastases (n=268), la classe 2, les cancers intra thyroïdiens (n=310) et la classe 3, les cancers avec extension ganglionnaire seule (n=142), à condition que tous ces patients aient une Tg inférieure à 10µg/l au terme du traitement initial. Ces trois classes constituent - on en verra la justification - le « groupe des patients à faible risque » (PFR). La classe 4 (n=130) regroupe une ou plusieurs des situations suivantes : 1° une exérèse carcinologiquement non satisfaisante en raison d'une extension trachéale, œsophagienne ou autre dont la résection a été incomplète ou risque de l'être ; 2° une métastase à distance ; 3° une Tg au-dessus d'un seuil fixé arbitrairement à 10µg/l en sevrage au terme de la destruction des reliquats. Dans la première présentation de cette classification, ce seuil était fixé à 3 µg/l [35] mais il a été modifié par la suite car, comme d'autres équipes [6], nous avons constaté que les Tg en sevrage comprises entre 3 et 10 µg/l au terme du traitement initial, diminuaient habituellement lors des contrôles ultérieurs sans qu'on sache si cet effet était spontané ou favorisé par l'administration ultérieure d'I*dg.

Tous les patients ont eu annuellement un examen clinique, un dosage de Tg sans stimulation et un contrôle par TSH et T3 libre de l'hormonothérapie. Celle-ci a été prescrite à doses fortement frénatrices durant les premières années puis modérément frénatrice par la suite en l'absence d'évolution. Pour les CTD traités par thyroïdectomie partielle jugée suffisante, la durée de surveillance a été de 15 ans et a comporté en plus des échographies périodiques. Les CTD du groupe PFR traités initialement par TT et I*th ont eu en plus, tous les cinq ans, une SCE et un dosage de Tg après stimulation soit par sevrage, soit plus récemment par rhTSH. La durée de surveillance conseillée a été de 15 ans pour la classe 1 et de 20 ans pour les classes 2 et 3. Les CTD de classe 4 ont été traités par des doses successives d'I*th tant que persistaient des fixations ou une Tg supérieure à 3µg/l, sauf lorsque la pente était décroissante ; au-delà de 2 doses, l'administration de nouvelles doses a été discutée cas par cas en fonc-

Tableau 1 - Classification « EXT-TG » (Extension- Thyroglobuline)

Les chiffres de droite indiquent les effectifs de chaque classe dans une série de 850 CTD.

Dans cette classification, les Classes 1+2+3 forment le groupe à faible risque, tandis que la classe 4 forme le groupe à fort risque évolutif.

tion des avantages espérés et des risques encourus. Leur durée de surveillance a été à vie tant que persistaient une fixation ou une Tg supérieure à 3µg/l et pendant 20 ans en cas de normalisation.

Les récurrences locales ou métastatiques macroscopiques, c'est à dire visibles sur les procédés d'imageries non isotopiques, ont été traitées chaque fois que possible en premier par exérèse chirurgicale et/ou par radiothérapie externe, complétées par des doses d'I*th tant que persistaient des fixations. Les récurrences invisibles sur les imageries traditionnelles et détectées soit par une fixation soit par l'élévation isolée de la Tg, ont été traitées par l'I*th jusqu'à disparition de l'anomalie. Les patients non venus aux dates indiquées ont fait périodiquement l'objet d'une recherche directe et d'une enquête auprès de leurs médecins. Le taux de perdus de vue à 10 ans a été de 6%.

Toutes les données ont été enregistrées prospectivement dans un logiciel spécifique. Les résultats ont été établis par la méthode actuarielle : tous les résultats à 20 ans et la plupart de ceux à 25 ans ont correspondu à des taux d'erreur standard inférieurs à 10% ; ceux correspondant à des taux plus élevés sont indiqués en italique. Le test statistique utilisé a été le Logrank-test. En ce qui concerne les récurrences, nous n'avons tenu compte que des récurrences premières, les autres se chevauchant, ce qui rendait leur comptage inexploitable. Pour éviter les imprécisions rencontrées dans de nombreuses études, nous avons inclus toutes les récurrences locales ou à distance, y compris les fixations à l'I* sans traduction sur les imageries non isotopiques et les élévations progressives isolées de Tg (en classe 4, les élévations nouvelles après passage au-dessous du seuil). Enfin certaines récurrences cervicales survenues pendant les premières années étaient peut-être des localisations résiduelles ignorées lors de la première opération mais, dans le doute, elles ont été conservées parmi les récurrences pour ne pas introduire un délai arbitraire.

Résultats

Les résultats complets de cette série ayant été publiés précédemment [36], nous ne présentons ici que ceux ayant un rapport avec l'objectif de l'étude.

1° Il existe bien deux groupes de risques.

La lente dégradation des résultats confirme que sont dépourvues d'intérêt aussi bien les études à moins de 20 ans que les séries à fort taux de perdus de vue.

Avec notre protocole, la survie cancer-dépendante à 25

ans a été de 100% ou presque pour les patients appartenant aux classes 1, 2 ou 3 qui forment le « groupe à faible risque » tandis qu'elle a été d'à peine plus de 50% pour ceux de classe 4 (tableau 2). La différence a été aussi importante lorsqu'on considère les taux de récurrences à vingt cinq ans : ils ont été respectivement de 3,6%, 3,8% et 5,3% dans les trois premières classes et de 44,5% en classe 4 (tableau 3). Cette différence se retrouve dans l'évolution sans décès ni récurrences (tableau 4).

Dans le « groupe à faible risque », le seul décès directement imputable au cancer a concerné un homme de 68 ans, opéré selon le protocole habituel d'un CTD vésiculaire mal différencié de classe 2 dont la scintigraphie était blanche et la Tg < 0,5 µg/l après destruction des reliquats : il a développé 7 ans plus tard, des métastases pulmonaires bilatérales et fixantes associées à une Tg indétectable ; ces lésions ont diminué après trois doses d'I*, mais ce traitement n'ayant pas été poursuivi en raison de son mauvais état général, il est décédé à 78 ans de cachexie sans qu'on ait pu déterminer ce qui était du à l'âge ou au CTD. Les deux autres décès ont été dus aux traitements et sont liés, non à la classe, mais l'un à un contexte particulier (complications respiratoires après cervicosternotomie pour un énorme goitre plongeant et basedowifié) et l'autre à un œdème laryngé après totalisation par l'I*, au début de notre expérience lorsqu'on ne prenait pas de précaution particulière.

En classe 4, les taux de décès des trois sous-groupes (tissu tumoral partiellement inextirpable, métastase à distance et/ou taux de Tg supérieur à 10µg/l à la fin du traitement initial) n'ont pas été significativement différents les uns des autres (p= 0,15), ce qui a justifié de les réunir en une seule classe à haut risque. Dans l'ensemble de cette classe, la mortalité cancer dépendante à 10 ans a été de 8,8% avant 45 ans et de 36,7% après 45 ans. A 15 ans, elle a été de 8,8% avant 45 ans et de 52,1% après 45 ans (p<0,001). Globalement il y a eu quatre fois plus de décès après 45 ans.

2° La durée de période à risque de récurrence dépend de la classe.

Dans notre série elle a été globalement de 15 ans dans le « groupe à faible risque » et de 20 ans en classe 4 lorsque les indicateurs étaient normalisés (tableau 3).

Dans le « groupe à faible risque », les 16 récurrences sont apparues entre la première et la 11ème année (médiane : trois ans). Les localisations étaient : six indéterminées (détectées par des élévations isolées de Tg), une fixation cervicale imprécise, une localisation thyroïdienne, quatre

Tableau II. Taux actuariels de mortalité cancer- dépendante
Dans ce tableau et les suivants, les résultats en italiques correspondent à des taux d'erreur standard supérieurs à 10%.

Recul (années)	5	10	15	20	25
Classe 1	0	0	0	0	0
Classe 2	0,7	0,7	1,4	1,4	1,4
Classe 3	0	0	0	0	0
Classe 4	19,5	28,1	37,3	41,8	47,4
Toutes classes	3,5	5,2	7,4	8,5	10,1

Tableau III. Taux actuariels de récurrences, incluant les élévations isolées de Thyroglobuline

* Toutes les récurrences en classe 1 sont survenues après thyroïdectomie incomplète.

Recul (années)	5	10	15	20	25
Classe 1	0	0	3,6*	3,6	3,6
Classe 2	1,3	3,1	3,8	3,8	3,8
Classe 3	3,1	5,3	5,3	5,3	5,3
Classe 4	21	27,2	37,4	44,5	44,5
Toutes classes	4,8	7	10,1	12	12

localisations ganglionnaires et quatre métastases. En classe 1, il n'y a eu aucune récurrence après TT. En classe 3, il y a eu deux fois plus de récurrences locales et à distance chez les patients de plus de 45 ans que chez ceux de moins de 45 ans (8,3% versus 4%) mais cette différence n'est pas significative ($p=0,7$).

En classe 4, les délais d'apparition des 38 récurrences ont varié de 0 à 18 ans (médiane = trois ans). Les localisations étaient: élévation isolée de Tg ($n=5$), cervicale imprécise ($n=3$), dans la loge thyroïdienne ($n=8$), ganglionnaire ($n=9$), métastatique ($n=13$). La récurrence première la plus tardive est survenue chez une femme rangée en classe 4 sur le seul critère d'une Tg restée élevée au terme du traitement initial : cette récurrence ganglionnaire non fixante fut soupçonnée devant l'élévation de la Tg et localisée dans le médiastin supérieur par échographie. L'âge a joué là aussi un rôle, le taux de récurrence étant globalement deux fois plus important après 45 ans ($p<0,03$).

3° La moitié des récurrences du groupe PFR ont été décelées avant d'être visibles en imagerie traditionnelle

Elles ont été détectées sur l'élévation de la Tg et/ou sur les scintigraphies corps-entier, avant d'avoir une traduction sur les examens morphologiques traditionnels, cad à un stade où elles étaient plus sûrement et plus facilement curables. Remarquons que dans le « groupe à faible risque », trois récurrences étaient fixantes sans élévation de la Tg (Tg < 0,5; = 1,3 et 1,5 μ g/l) malgré l'absence d'anticorps.

4° La classification EXT-TG est la plus appropriée au pronostic et à la surveillance.

La macroscopie de la thyroïde n'aurait pas été un indicateur suffisant. Par exemple, tous les microcancers n'ont pas eu une évolution favorable. Dans cette série, 14 ont été révélés par des ganglions apparemment isolés et de ce fait appartenaient à la classe 3 et 6 autres, par des métastases à distance ce qui les mettait en classe 4. Quand aux 301 microcancers sans métastase ganglionnaire ou à distance connue avant l'opération, ils n'ont été en classe 1 que dans 85,7% des cas; parmi les autres, 8,7% étaient en classe 2 (16 pour multifocalité unilatérale et 10 pour foyers controlatéraux), 4,7% en classe 3 et 1% en classe 4.

La classification TNM/UICC, a été peu fiable quand au pronostic. Par exemple, elle classe en grade 2 les CTD avec métastases des opérés de moins de quarante cinq ans au même niveau que les CTD sans extension ganglionnaire

ni métastatique de ceux de plus de quarante cinq ans alors que nous avons observé une mortalité cancer-dépendante à dix ans de 12,7% chez les premiers et nulle chez les seconds. Elle place en grade 1, les CTD avec envahissement ganglionnaire latéral ou médiastinal des sujets de moins quarante cinq ans et en grade 4 ceux des plus de quarante cinq ans alors que dans notre série, la mortalité cancer-dépendante des uns et des autres a été nulle et que l'augmentation du taux de récurrence après quarante cinq ans a été loin de la significativité ($p=0,70$). Enfin TNM/UICC dans sa version 2002 a inclus parmi les T1, les CTD d'un diamètre de 1 à 2 cm au côté de ceux de moins de 1 cm alors que le pronostic des premiers aurait probablement été moins bon si on ne les avait pas traités par TT et I*th.

En revanche, la classification EXT-TG, parce qu'elle tenait compte de l'extension histologique et du taux de Tg, a permis de séparer deux groupes de pronostics bien différents (tableau 2, 3, 4). De plus elle s'est révélée d'utilisation simple. Une fois le CTD classé, il a été facile d'expliquer à chaque patient le degré de risque lié à sa classe, la durée et les modalités de surveillance souhaitables, l'importance de la freination, et les signes qui devaient l'amener à consulter entre deux rendez-vous systématiques. Nous avons constaté que ces explications basées sur nos résultats loin d'inquiéter nos opérés, renforçaient leur confiance et leur adhésion au protocole proposé.

5° Nos résultats tardifs ont confirmé l'intérêt d'une éradication aussi totale que possible.

Les bénéfiques des TT ont été largement supérieurs aux risques : 1° non nécessité de réintervention en cas de diagnostic post opératoire du CTD; 2° découverte de foyers controlatéraux qui a permis de ranger en classe 2 des microcancers pluri focaux, ce qui a conduit à totaliser en ce cas par I*Th; 3° possibilité de totaliser avec le plus souvent une seule dose d'I*Th ; 4° détection plus précoce des métastases, l'I* ne se dispersant pas sur les reliquats thyroïdiens ; 5° excellente sensibilité de la Tg induisant une plus grande sécurité dans la surveillance; 6° taux de récurrences locales exceptionnellement faible (6,1% à vingt cinq ans pour l'ensemble des CTD); 7° suppression des angoisses fréquemment provoquées chez les patients n'ayant pas eu une TT, par la découverte d'un nodule controlatéral qui, dans notre expérience, était le plus souvent bénin. Certes les TT ont été grevées de séquelles définitives (2 à 4% de paralysies récurrentielles et d'hypocalcémies définitives) mais ces dernières ont le plus souvent été traitées facilement et ces aléas ont été mineurs quand on les compare au bénéfice de survie. Dans la littérature, les protocoles moins agressifs procurent de moins bons résultats à long terme (5) et impliquent une surveillance plus lourde [7].

La majorité des récurrences locales étant situées dans les ganglions cervicaux [7], notre faible taux de réintervention à 25 ans (tableau 5), est très probablement lié à notre protocole de curage diagnostique et à la totalisation postopératoire par l'I*th qui détruit des micro métastases restantes [7]. L'examen histologique de toute la lame

Tableau IV. Evolutions actuarielles sans décès cancer-dépendant ni récurrence

Recul (années)	5	10	15	20	25
Classe 1	100	100	96,4	96,4	96,4
Classe 2	98,1	96,3	95,6	95,6	95,6
Classe 3	96,9	94,7	94,7	94,7	94,7
Classe 4	67	58,2	48,7	39,5	39,5
Toutes classes	93,1	90,3	87,4	85	85

jugulo-carotidienne basse accessible sans agrandissement de l'incision nous a permis de compléter par un grand curage en cas d'envahissement, ce que n'auraient pas permis les impressions visuelles et palpatoires dont nous avons constaté l'absence de fiabilité en cours d'opération, nombre d'envahissements étant insoupçonnables et à l'inverse de gros ganglions pouvant être simplement inflammatoires.

6° Notre série a confirmé les avantages et les dangers de l'I*Thérapeutique en classe 4.

Il a permis qu'en classe 4, au moment de l'étude, 52% des patients ayant reçu un maximum de six doses et 35% de ceux qui en ont reçu davantage soient en rémission avec une Tg inférieure à 3µg/l. En incluant ceux qui avaient une Tg plus élevée mais sans lésion macroscopique décelable ni fixation à l'I*, les taux de rémission apparente étaient de 63% chez les premiers et de 41% chez les seconds.

Mais l'I*Th n'a pas été dépourvu de risques au delà de 6 doses. Les 101 CTD ayant reçu 6 doses ou moins n'ont fait aucune complication grave attribuable au traitement. En revanche il y en a eu trois parmi les 17 CTD qui en ont reçu davantage: une aplasie après la 7ème dose, chez une femme bourrée de métastases osseuses, une fibrose pulmonaire chez une autre qui avait cumulé de la radiothérapie externe et 17 doses d'I*Th, et une leucémie aiguë après la 11ème dose, chez une femme porteuse de métastases osseuses et pulmonaires, qui fut guérie par greffe de moelle et qui était toujours vivante et indemne de récurrence 16 ans après l'opération. La sixième dose représente donc le seuil au delà duquel il faut discuter le rapport bénéfices/risques avant toute nouvelle administration.

Discussion

Dans cette série, le protocole associant « thyroïdectomie totale + totalisation par I*th + surveillance et niveau d'hormonothérapie guidés par la classe EXT-TG » nous a permis d'obtenir des taux de mortalité parmi les plus faibles de la littérature et un taux actuariel de récurrence à 25 ans (en incluant celles qui ne se traduisaient que par une élévation isolée de la Tg, ce que ne font pas toutes les publications) de 12% pour l'ensemble de la série qui se divise en 5% dans le groupe PFR et en 55% en classe 4. L'importance d'un faible taux de récurrences tient au confort psychologique et à une meilleure survie [9].

Tableau V. Taux actuariel de réinterventions cervicales pour récurrences de CTD

Le taux de réinterventions cervicales en classe 1, plus élevé que celui de récurrences, est du au décalage entre la découverte et la réopération.

Recul (années)	5	10	15	20	25
Classe 1	0	0	3,8*	3,8	3,8
Classe 2	0,4	0,4	1,4	1,4	1,4
Classe 3	2,3	3,4	3,4	3,4	3,4
Classe 4	8,3	12,2	14,5	23,7	23,7
Toutes classes	1,9	2,7	4,2	6	6

Ces bons résultats ont été dus à deux raisons : le traitement initial visant à détruire tous les foyers résiduels et la surveillance qui a permis de déceler les récurrences à un stade extrêmement précoce, souvent avant qu'elles ne se manifestent sur les imageries classiques (une fois sur deux dans le groupe PFR), donc lorsqu'elles avaient les plus grandes chances d'être curables [37, 38]. Les protocoles moins rigoureux ayant de moins bons résultats [1] impliquent une surveillance plus astreignante et d'être certain que la surveillance ne sera pas abandonnée après quelques bilans normaux [7].

Cette série confirme qu'entre des mains expertes les risques d'une exérèse se voulant totale tant au niveau thyroïdien que ganglionnaire sont très inférieurs à ceux de la persistance de tissu tumoral [1, 39, 40, 41], contrairement à ce qui avait pu être défendu antérieurement [42]. Le seul véritable problème est celui des centres ayant un faible débit de CTD où souvent les taux de séquelles sont plus élevés et les exérèses insuffisantes grèvent le pronostic, comme le constatent les centres de Médecine Nucléaire où ces patients sont adressés secondairement [43].

Nos résultats montrent aussi l'intérêt du curage jugulo-carotidien inférieur homolatéral à visée diagnostique qui a permis de déceler plus de la moitié des envahissements ganglionnaires et en ce cas de toujours faire une TT (y compris en cas de microcancers), un curage de toute la chaîne et une totalisation par l'I*th. Notre très faible taux de réinterventions cervicales ultérieures (tableau 5) tire son importance du fait que si la chirurgie dite de rattrapage a de bons résultats précoces, elle s'accompagne d'une morbidité plus lourde [44] et que ces récurrences sont associées à une moins bonne survie [9]. Enfin, concernant l'utilisation de l'I*th, nos bons résultats à long terme confirment l'intérêt de la totalisation [1, 7, 45] et l'absence de risques, tant qu'on ne dépasse pas un total de 6 doses thérapeutiques [45,46].

Dans cette série la classification TNM/UICC [33] aurait été de faible intérêt du fait de ses incohérences. Remarquons que les deux consensus récents recommandent son utilisation mais qu'au moment des indications, leur utilisation est pour le moins complexe : Le consensus Nord Américain [7] recommande l'I*th chez les patients des grades 3 et 4, chez tous ceux de grade 2 avant 45 ans, la plupart de ceux de grade 2 après 45 ans et dans des grades 1 sélectionnés mais pour la surveillance, arguant que UICC n'a pas été conçu pour prédire le risque de récurrences, ils distinguent trois grades de risques indépendants de UICC. Quand au consensus Européen [8], il utilise une gradation différente de TNM/UICC:

- Très bas risque : T1 (< 1cm), ce qui n'est pas la définition de TNM/UICC (< 2cm),
- Bas risque : T1 (1-2cm) N0M0 ou T2 N0M0 ou multifocal T1N0M0
- Haut risque : T 3, T4, et tout TN1 ou M1

A l'opposé, la classification EXT-TG a été simple et fiable, distinguant des risques différents parce qu'elle a tenu compte de la Tg, ce qu'elle a été la première à faire [35]. Elle a été rejointe depuis par les études qui ont individualisé un groupe à faible risque [22,23]. L'inclusion en clas-

se 4 des CTD dont la Tg est restée supérieure à 10 µg/l au terme du traitement initial est justifiée par le fait qu'ils ont eu la même évolution que les CTD ayant eu du tissu tumoral cervical inextirpable ou des métastases. Toutefois le seuil de 10µg/l, utilisé parce que les Tg comprises entre 3 et 10µg en sevrage au terme du traitement initial s'abaissent ultérieurement dans un protocole qui a comporté l'administration de doses d'I¹³¹, devra être validé avec les protocoles de surveillance qui n'en comportent pas. En revanche, EXT-TG n'a pas tenu compte de l'âge car la distinction entre les moins et les plus de 45 ans n'a d'incidence qu'en classe 4 et que même dans ce groupe, elle a peu de valeur décisionnelle.

La simplicité et l'intérêt de EXT-TG dépassent largement l'inconvénient d'avoir à faire deux classements successifs : un classement **temporaire** à l'issue de l'opération et un classement **définitif** lorsque seront connus les résultats de la Tg soit sans stimulation en cas de thyroïdectomie incomplète, soit après stimulation en cas de thyroïdectomie totale et destruction des reliquats, ce qui permet de tenir compte aussi de la SCE si on en fait une. Cette classification est d'autant plus précise que la thyroïdectomie a été totale : d'abord parce qu'en cas de microcancer, la découverte d'un foyer controlatéral conduit à classer ce CTD en classe 2 et à totaliser par l'I¹³¹ ; ensuite parce que la Tg est infiniment plus sensible.

Le classement avec EXT-TG permet donc de dresser facilement pour chaque patient, le protocole de surveillance, son rythme, ses modalités et la *durée de surveillance impérieuse*, c'est à dire celle où il ne faut pas cesser d'être vigilant. Cette durée est déterminée en fonction des délais d'apparition des récurrences les plus tardives : **15 ans** pour les classes 1, 2 et 3, **20 ans** pour la classe 4 après normalisation, tout événement faisant repartir le compteur à zéro ; **à vie** tant que persiste une anomalie. Nous avons constaté que les patients bien informés de la durée de surveillance impérieuse et qui en ont compris les raisons abandonnent exceptionnellement leur surveillance avant son terme et que cette responsabilisation est perçue comme rassurante.

Durant cette période, les patients doivent avoir périodiquement un contrôle en Médecine Nucléaire (dont les modalités doivent être discutées au cas par cas) et tous les ans, des dosages de T3 libre, TSH et Tg, ainsi qu'une palpation du cou, complétée systématiquement par une échographie dans trois circonstances: en cas de doute à la palpation, chez les sujets difficiles à palper et chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une TT. Une radiographie pulmonaire périodique peut être utile en cas de CTD vésiculaire.

La durée et l'intensité de la frénation gagnent aussi à être guidés par EXT-TG. Bien que ce ne soit pas démontré, il est probable qu'un CTD de classe 4 a davantage besoin d'une TSH effondrée qu'un CTD de classe 1 [7] et qu'une frénation forte est plus nécessaire durant les premières années lorsque le risque de récurrence est plus élevé que par la suite. En adaptant le degré de frénation à la classe et au délai écoulé, on en diminue les risques de complications.

Récemment les SCE - que nous avons effectuées six mois après la totalisation puis tous les cinq ans durant la durée

de surveillance impérieuse - ont été supprimées de la surveillance des patients « sans évidence d'évolution » (définis par un taux de Tg très bas après TT en l'absence d'anticorps anti-Tg). La suppression des SCE, dans notre série, aurait méconnu chez les opérés de classes 2 et 3 un quart des récurrences au stade où elles sont le plus curables (3/12). Ce protocole implique impérativement que les échographies et les dosages de Tg soient réalisés dans des centres validés, les premières répondant à des critères précis et étant effectuées par des opérateurs ayant une grande pratique de la surveillance des CTD, les seconds, étant associés à une recherche d'anticorps et réalisés toujours dans le même centre pour un même patient, étant donné les variations des résultats d'un laboratoire à l'autre [22,23]. Cette attitude confirme l'importance du taux de Tg au terme du traitement initial pour déterminer tant le pronostic que les modalités de surveillance et donc l'intérêt de EXT-TG.

Conclusion

Le traitement des CTD doit se baser sur une classification fiable quant aux risques évolutifs et d'utilisation facile. La classification EXT-TG est la seule à remplir ces conditions. Nous en recommandons l'utilisation pour adapter les modalités et la durée aussi bien de la surveillance que de la frénation.

Références

1. MAZZAFERRI EL, KLOOS RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86, 1047-63.
2. TUBIANA M. Le cancer du corps thyroïde. Evolution à long terme, Traitement et Recherches physiopathologiques. *Rev Franç Endocrinol Clin* 1980, 21, 103-23.
3. BLONDEAU Ph. Le cancer thyroïdien est-il grave ? Etude pronostique de 800 cancers opérés dont 143 cancers nodulaires différenciés suivis plus de vingt ans, *Bull. Acad. Natl. Méd.*, 1992, 176, 1087-1096
4. HAY ID, CONAHEY WM, GOELLNER JM. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002, 113, 241-61
5. de VATHAIRE F, SCHLUMBERGER M, DELISLE MJ et al. Leukemias and cancers following Iodine 131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997, 75, 734-9.
6. ROBBINS RJ, SCHLUMBERGER MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005, 46 Suppl 1, 28S-37S. Review
7. COOPER DS and The American thyroid association guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006, 16, 1-26
8. PACINI F, SCHLUMBERGER M, DRALLE H, ELISEI R, SMIT JWA, WIERSINGA W and the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154, 787-803
9. 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
10. SAMAAN NA, SCHULTZ PN, HICKEY RC et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75, 714-20
11. PACINI F, SCHLUMBERGER M, HARMER C et al. Post-surgical use of radioiodine in patients with papillary and follicu-

- lar thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrin*, 2005, 153, 651-9
12. PUJOL P, DAURES JP, NSALAKA N, BALDET L, BRINGER J, JAFFIOL C. Degree of thyroid suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81, 4318-24
 13. SCHLUMBERGER M, FRAGU P, TRAVAGLI JP et coll. Intérêt du dosage de la thyroglobuline sérique dans le cancer de la thyroïde. *Nouv Presse Med* 1982, 11, 3101-5.
 14. CAILLEUX AF, BAUDIN E, TRAVAGLI JP et al. Is diagnostic Iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer ? *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85, 175-8.
 15. PACINI F, CAPEZZONE M, ELISEI R, CECCARELLI C, TADDEI D, PINCHERA A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87,1499-501.
 16. PACINI F, MOLINARO E, CASTAGNETA M et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3668-73.
 17. RONGA G, FIORENTINO A, PASERIO et AL. Can Iodine-131 Whole-Body Scan be replaced by Thyroglobuline measurement in the post-surgical follow-up of differentiated carcinoma ? *J Nuclear Med* 1990, 31, 1766-73.
 18. BACHELOT A, LEBoulleux S, BAUDINE, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005, 62, 376-9.
 19. GRANT S, LUTTREL B, REEVE T, et al. Thyroglobulin may be undetectable in the serum of patients with metastatic disease secondary to differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 1984, 54,1625-8.
 20. WESTBURY C, VINI L, FISCHER C, HARMER C. Recurrent differentiated thyroid cancer without elevation of serum thyroglobulin. *Thyroid*. 2000, 10,171-6.
 21. BREDEL AJ, LAMBERT B, GUYOT M et al. Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1990, 16, 35-8.
 22. MAZZAFERRI EL, ROBBINS RJ, SPENCER CA et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003, 88, 1433-41
 23. SCHLUMBERGER M, BEG G, COHEN O et al. Follow up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrin* 2004, 150,105-12
 24. BYAR DP, GREEN SB, DOR P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the EORTC thyroid cancer cooperation group. *Eur J cancer* 1979; 15 : 1033-41
 25. TUBIANA M, SCHLUMBERGER M, ROUGIER P et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma? *Cancer*, 1985; 55: 794-804
 26. BEAHR OH, HENSON DE, HUTTER RVP et al. Manual for staging of cancer. 3rd ed. CANCER AJC 1988 Edit., Philadelphia: Lippincott
 27. HAY ID, GRANT CS, TAYLOR WF, Mc CONAHEY WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognosis scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088-95
 28. CADY B, ROSSI R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-52
 29. PASIEKA JL, ZEDENIUS J, AUER G et al. Addition of nuclear DNA contents to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery* 1992; 112: 1154-60
 30. HAY ID, BERGSTRALH EJ, GOELLNER JR, EBERSOLD JR. Predicting outcome in: development of a reliable predicting scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-8
 31. DE GROOT LJ, KAPLAN EL, STRAUS FH, SHUKLA MS. Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994; 18: 123-30
 32. MAZZAFERRI EL, JHIANG SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular cancer. *Am J Med*. 1994; 97: 418-28
 33. UICC 2002, SOBIN LH, WITTEKIND Ch edits. TNM classification of malignant tumors, 6th edition.(Wiley-Liss, New York 2002) pp. 52-56.
 34. DOBERT N, MENZEL C, OESCHER S, GRUNWALD F. Differentiated thyroid carcinoma: The new ICC 6th Edition TNM classification System in a retrospective analysis of 169 patients *Thyroid*, 2004,14, 65-70
 35. MELLIERE D, BERRAHAL D, HINDIE E, BECQUEMIN JP, LANGE F. Cancers thyroïdiens différenciés. Résultats à 20 ans d'un protocole fondé sur des critères pronostiques simples. *Presse Méd* (Paris) 1997, 26, 1276-83
 36. MELLIERE D, HINDIE E, BECQUEMIN JP, DESGRANGES P, ALLAIRE E. Cancers thyroïdiens différenciés : Comment optimiser les résultats à long terme ? A propos des résultats à 25 ans d'une série de 850 opérés. *Bull Acad Natl Méd*. 2006; 190: ? -?
 37. PROYE C, DROMER D, CARNAILLE B. Is it worthwhile to treat bone metastasis from differentiated carcinoma with radioactive iodine ? *World J Surg* 1992, 16, 640-6
 38. HINDIE E, MELLIERE D, LANGE F et al. Functioning pulmonary metastases of thyroid cancer : does radioiodine influence the prognosis ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, 30, 974-8
 39. HAY ID, GRANT CS, van HEERDEN JA, GOELLNER JR, EBERSOLD JR, BERGSTRAHL EJ. Papillary Thyroid microcarcinoma : a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*, 1993, 112, 1139-47
 40. PACINI F, ELISEI R, CAPEZZONE M et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid*. 2001; 11:877-81.
 41. HAY ID, GRANT CS, BEGSTRALH EJ, THOMPSON GB, Van HEERDEN JA, GOELLNER JR. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*, 1998, 124, 958-66
 42. Van NGUYEN K, DILAWARI RA. Predictive value of AMES scoring system in selection of extent of surgery in well differentiated carcinoma of thyroid. *Am. Surg*. 1995, 61, 151-5
 43. ALEXANDER C, BADER JB, SCHAEFER A, FINKE C, KIRSCH CM. Intermediate and long-term effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med*. 1998, 39, 1551-54
 44. PROYE C, GONTIER A, CAPUANO G et coll. Persistance et récives loco-régionales des cancers thyroïdiens différenciés opérés. 22 cas sur 589 patients traités de 1964 à 1990, suivis de 5 à 31 ans. *Ann Endocrinol* (Paris), 1997, 58, 233-9
 45. DELISLE MJ, CLERC J. L'iode 131 lors du traitement initial du cancer thyroïdien. *Ann Endocrinol (Paris)*1997, 58, 197-203
 46. SCHLUMBERGER M., PACINI F. - Tumeurs de la thyroïde. (Nucleon édit. Paris) 1997