

Traitement des micro-carcinomes différenciés de la thyroïde

Treatment of differentiated thyroid microcarcinoma

MA. Chaabouni, S. Ayedi, R. Kharrat, S. Kallel, A. Feidi, M. Mnejja, I. Charfeddine
Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, CHU Habib Bourguiba. Sfax. Tunisie.
Université de Sfax

Reçu: 11 Décembre 2020; Accepté: 06 Mars 2021; Publié en ligne: 30 Avril 2021

RÉSUMÉ

Selon l'OMS, les microcarcinomes différenciés (mCD) de la thyroïde sont des carcinomes différenciés dont la taille ne dépasse pas 1 cm. Leur incidence est en continuelle augmentation. Ces tumeurs sont généralement rencontrées lors de l'examen anatomo-pathologique des pièces de thyroïdectomies réalisées pour une pathologie thyroïdienne bénigne, et sont rarement patentes se manifestant par une métastase ganglionnaire ou à distance. Depuis plusieurs années, la gestion optimale des mCD fait l'objet de débats intéressant essentiellement l'étendue de la chirurgie et l'utilité de l'irathérapie. Les recommandations des sociétés internationales optent de plus en plus vers une désescalade thérapeutique, en proposant une lobo-isthmectomie (LI) voire même une surveillance active (SA) comme des approches thérapeutiques suffisantes. La plupart des sociétés savantes s'accordaient sur la nécessité du curage curatif en présence de métastases ganglionnaires. Par contre, il y a un désaccord en ce qui concerne le curage prophylactique.

La majorité des auteurs s'accordait sur l'unitilité de l'irathérapie en cas de mCD à faible risque. De plus l'hormonothérapie doit être moins agressive.

Bien que présentant certains caractères de tumeurs malignes, les mCD ont un pronostic globalement excellent. Le taux de mortalité spécifique de la maladie à 10 ans ne dépasse pas 1%. Le rythme de suivi doit être adapté au caractère indolent du mCP et à son faible taux de récurrence.

Mots clés: Cancers différenciés; Thyroïde, Microcarcinomes, Chirurgie, Irathérapie, Pronostic

ABSTRACT

According to the WHO, differentiated microcarcinomas (DMC) of the thyroid gland are differentiated carcinomas measuring less than 10 mm in diameter. Their incidence is continuously increasing. These tumors are usually encountered during pathological examination of thyroid specimens parts performed for benign thyroid disease, and are rarely manifested by lymph node or distant metastasis. For several years, the optimal management of DMC has been the subject of debate, mainly concerning the extent of surgery and the usefulness of I131 therapy. The recommendations of international societies tended more and more towards therapeutic de-escalation, proposing lobectomy or even active surveillance as sufficient therapeutic approaches. Most guidelines agreed on the necessity of curative lymphadenectomy in the presence of lymph node metastases. On the other hand, there is disagreement about prophylactic lymphadenectomy. Concerning the I131 therapy, the majority of the authors agree on its non-necessity in case of low-risk DMC. The majority of patients with DMC are in the low risk category and therefore require less aggressive hormonal therapy.

Although presenting some malignant tumor characters, DMC have an overall excellent prognosis. The specific mortality rate of the disease at 10 years does not exceed 1%. The rate of follow-up must be adapted to the indolent nature of the DMC and its low rate of recurrence.

Key words: Thyroid Neoplasm, Microcarcinoma, surgery, Iodine Radioisotopes

INTRODUCTION:

L'incidence des microcarcinomes différenciés de la thyroïde (mCD) est en nette ascension pendant ces dernières années suite au développement des moyens diagnostiques tels que l'échographie de haute résolution et le recours plus fréquent à la cytoponction

écho-guidée.

Aux Etats-Unis, l'incidence a augmenté de 441% entre 1983 et 2006 [1]. Cette croissance soulevait des préoccupations sur la problématique du sur-diagnostic et sur-traitement de ces tumeurs perçues généralement comme de pronostic excellent.

Auteur correspondant: Mohamed Amin CHAABOUNI

Adresse: Service d'ORL et Chirurgie Cervico Faciale, CHU Habib Bourguiba. Sfax. Tunisie.

E-mail: medamin_chaabouni@yahoo.fr



Même si l'excellent pronostic des mCD est unanimement reconnu, leur traitement fait toujours l'objet de multiples controverses. Les options thérapeutiques varient d'une attitude minimaliste proposant une simple surveillance active à une attitude maximaliste proclamant une thyroïdectomie totale, un curage ganglionnaire et une irathérapie postopératoire.

La majorité des études traitant le sujet a discuté la prise en charge des microcarcinomes papillaires de la thyroïde (mCP) sans attribuer une attitude spécifique pour les microcarcinomes vésiculaires (mCV) et souvent les cliniciens transposent aux MCV les conduites propres pour mCP. Dans cette mise au point nous présentons les conduites propres aux mCP. Les particularités des mCV seront notées en cas de besoin de précisions.

I- Circonstances de découverte des mCD:

La découverte fortuite après examen histologique des pièces de thyroïdectomies pour pathologie thyroïdienne bénigne est la circonstance de découverte la plus fréquente et concerne 71% des mCP [2]. Rarement, la première manifestation du mCP est une adénopathie (ADP) cervicale palpable ou détectée à l'échographie [2].

L'échographie est une méthode fiable de détection et de diagnostic des nodules thyroïdiens, même si sa précision dans la différenciation entre micro-nodules bénins et malin reste faible. Pour les nodules (≤ 10 mm) le risque de malignité est respectivement de 0%, 4.2%, 8.3% et 67.9% pour les scores EU-TIRDAS 2,3,4 et 5 [3]. Exceptionnellement (0,05% des cas), les mCD peuvent démontrer un caractère fortement agressif et sont révélés par des métastases viscérales [4].

II- Traitement des mCD:

Bien que le mCD soit une pathologie de plus en plus commune, son traitement adéquat suscite encore des controverses. Chow et al. ont rapporté que le traitement du mCP ne devait pas être différent de celui des autres carcinomes papillaires [5]. Cady, l'un des premiers promoteurs des définitions de groupes de risque pour les carcinomes différenciés de la thyroïde, était contre le sur-traitement des mCD [6]. Dans la littérature les options thérapeutiques variaient d'une attitude minimaliste proposant une simple surveillance active (SA) à une attitude maximaliste proclamant une thyroïdectomie totale (TT), un curage ganglionnaire et une irathérapie postopératoire [7].

1- La surveillance active (SA):

Tenant compte des études montrant que les carcinomes thyroïdiens infra cliniques sont fréquents dans la population générale saine et sont d'évolution spontanément inoffensive; la "surveillance active" (SA) des microcarcinomes thyroïdiens à faible risque de progression locorégionale a été proposée [8,9]. La SA trouve de plus en plus une place dans l'arsenal thérapeutique dans les recommandations des sociétés savantes [10,11]

La SA est absolument contre-indiquée en cas de mCPT à haut risque, en présence de l'une des conditions suivantes:

- L'atteinte ganglionnaire
- La présence de métastase à distance
- Les signes d'envahissement récurrentiel ou trachéal.
- La suspicion de haut grade de malignité à l'examen cytologique (variante à cellules hautes, carcinome peu différencié)
- L'apparition de signes de progression (augmentation de la taille, apparition d'adénopathies).

D'autant plus que les quelques tumeurs qui progressaient sous SA réagissaient très bien à une intervention chirurgicale différée, permettant d'obtenir des résultats cliniques, en terme de récurrence et de survie sans maladie, qui ne différaient pas de ceux d'une approche chirurgicale immédiate [12,13].

La société japonaise de chirurgie endocrinienne et la société japonaise de chirurgie thyroïdienne recommandent ce protocole en 1ere intention chez les malades de faible risque [14], alors que l'ATA la recommande comme une option thérapeutique [11]. Une fois qu'une surveillance active a été acceptée par le patient, une échographie cervicale est proposée à 6 mois, puis de façon annuelle. Si l'un de ces examens montre une augmentation de la taille tumorale supérieure ou égale à 3mm, ou l'apparition d'une adénopathie métastatique, la chirurgie de rattrapage sera proposée [9]. Le cout de la surveillance active au bout de 10 ans est 4 fois moindre que la prise en charge chirurgicale [14].

Cette attitude présente un défi pour les cliniciens. En effet les patients préféreraient une approche chirurgicale. La SA ne leur procurait pas une assurance suffisante et les patients ont tendance à être anxieux lorsqu'on diagnostiquait un cancer [13].

2- Traitement chirurgical:

a- Thyroïdectomie totale (TT) ou loboisthmectomie (LI):

L'attitude chirurgicale devant un mCP est partagée entre deux alternatives: minimaliste (lobectomie ou LI) et maximaliste (TT ou sub totale) [7,15,16].

-- La loboisthmectomie:

Les partisans de la chirurgie conservatrice, pensent qu'une LI ou une lobectomie unilatérale est suffisante. Une méta-analyse, incluant 11 études, soit 13801 patients, n'a pas trouvé de différence significative en terme de récurrence entre les patients traités par une loboisthmectomie et ceux traités par une thyroïdectomie totale [17]. De plus, le type de chirurgie n'augmentait pas le risque de mortalité liée à la maladie [17]. Ces résultats sont concordants avec les guidelines de l'ATA 2015, qui recommandent un traitement chirurgical moins extensif des mCPT. En effet, ces guidelines préconisent une loboisthmectomie pour un mCPT unifocal, intra-thyroïdien en l'absence d'une histoire d'irradiation cervicale, des antécédents familiaux de cancer thyroïdien et de métastases à distance ou de métastases ganglionnaires cervicales cliniques ou échographiques [11]. Il n'y a pas encore d'études randomisées qui ont démontré la supériorité de la TT chez les patients à bas risque en termes de récurrence et de mortalité. En plus la LI permet de réduire le taux de complications post opératoires.



-- La thyroïdectomie totale:

Celle-ci permet l'ablation de la totalité de la tumeur et sa meilleure stadification notamment en cas de multifocalité et de bilatéralité [15,16]. L'irathérapie, après TT, peut être utilisée pour la détection et le traitement des reliquats tumoraux et des récurrences locales et régionales [15,16]. Le dosage de la TG comme marqueur sensible de récurrence n'est possible qu'en cas de TT [15,16].

Auparavant indiquée pour tout mCP. Actuellement la TT est réservée pour les mCP ne répondant aux critères de la LI [11]. La TT est nécessaire aussi, selon certains auteurs, en cas de mCV vu la nature invasive de celui-ci [18,19].

-- La totalisation:

En ce qui concerne la totalisation, selon l'ATA 2015, elle devait être proposée aux patients pour lesquels une TT aurait été recommandée si le diagnostic avait été disponible avant ou pendant la chirurgie initiale [11]. Selon Donatini et al. [16] une totalisation était indiquée en cas de:

- Multifocalité avec somme de tailles de foci >10 mm
- Extension extra-thyroïdienne micro ou macroscopique
- Métastase ganglionnaire
- Variante histologique agressive (mCP à cellules hautes par exemple).

b- Le curage médastino-récurrentiel:

La plupart des sociétés savantes s'accordait sur la nécessité du curage médastino-récurrentiel (CMR) curatif en présence de métastases ganglionnaires dans ce secteur généralement découvertes en per opératoire [20]. Par contre il y a un désaccord en ce qui concerne le CMR prophylactique.

Le bénéfice du CMR prophylactique était démontré pour les patients ayant un des critères suivants [20,21]:

- Sexe masculin
- Age < 45 ans; ou > 70 ans
- Multifocalité
- Extension extra-thyroïdienne (EET)
- Taille tumorale > 5 mm
- mCP familial

Le curage central unilatéral pour les mCP était très pratiqué par certains auteurs du fait de la relative rareté des métastases ganglionnaires controlatérales (inférieure à 10% des cas) et l'absence d'amélioration de la survie, malgré un évidement central bilatéral [22]. Selon les recommandations de la SFORL 2012[23]:

- En cas de mCP avéré en peropératoire, classé T1a

cN0 (Tumeur < 1cm sans adénopathie échographique), l'évidement central au moins unilatéral est recommandé. Il est réalisé par un chirurgien entraîné à cette technique. Il revêt un rôle de staging pN.

- Un évidement central controlatéral à la tumeur est optionnel. Il est réalisé en l'absence de doute sur l'existence d'une atteinte récurrentielle et si une parathyroïde fonctionnelle a été préservée.

c- Le curage latéral:

Il n'y a aucun doute sur la nécessité d'un évidement cervical latéral (ECL) curatif en présence de métastase ganglionnaire dans le secteur latéral. Cependant, des divergences existent en ce qui concerne l'ECL prophylactique notamment lorsqu'il y a une atteinte du secteur central. L'ECL n'est pas dénué de complications, et les patients ayant subi cet acte se plaignent fréquemment d'inconfort prolongé au niveau du site opératoire à cause de l'œdème et de l'insensibilité. D'autres complications, bien que rares, étaient rapportées comme la faiblesse des épaules, fuite de chyle, paralysie des nerfs accessoires, paralysie du nerf phrénique, atteinte du plexus cervical et un syndrome d'Horner. L'ECL n'améliore pas le pronostic des patients présentant un mCP N0 ou N1a [24]. Les différentes sociétés savantes s'accordent qu'il y a plus d'indication d'un ECL prophylactique [11,25,26].

d- Guidelines des sociétés internationales:

Il existe une tendance claire vers la désescalade thérapeutique dans l'évolution des guidelines concernant la gestion chirurgicale du mCD, avec des recommandations reconnaissant le rôle de la SA des patients à très faible risque et l'acceptation d'une thyroïdectomie moins que totale lorsque la chirurgie est recommandée [27]. L'absence de consensus dans les recommandations persiste en raison de différences dans la pratique clinique, de différences dans l'interprétation et l'évaluation des preuves existantes, de différences culturelles et géographiques (carence en iode) et dans les ressources disponibles pour le diagnostic et le traitement [27]. Les attitudes thérapeutiques différaient malgré les recommandations existantes, avec une tendance à un traitement plus agressif que celui recommandé par les sociétés internationales pour l'étendue chirurgicale et l'utilisation de l'irathérapie[28].

Les recommandations des sociétés internationales ont été résumées dans le tableau I.



Tableau I: Recommandations des sociétés internationales concernant le traitement chirurgical du mCD:

	Japon: JSTS/JAES 2014 [10]	Royaume-Uni BTA 2014 [25]	Etats-Unis: ATA 2015 [11]	Etats-Unis: NCCN 2018 [26]
Surveillance active	mCP à faible risque***	Pas de recommandation	mCP à très faible risque*	Pas de recommandation
LI	- mCP cN0 cM0 - mCV à invasion vasculaire minimale	mCD unifocal avec: EET(-) et cN0 et cM0 et Irr(-) et HF(-)		
TT	- mCP avec: cN1et/ou cM1 - mCV largement invasif	mCD: multifocal et/ou bilatéral et/ou EET (+) et/ou HF(+) et ou Irr(+) et/ou cN1et/ou cM1	mCD: multifocal et/ou EET(+) et/ou cN1 et/ou cM1 et/ou Irr(+) et/ou HF(+)	
CMR	- Curatif: cN1a - Prophylactique: Peser les avantages et les inconvénients	- Curatif: cN1 - Prophylactique: non recommandé pour les mCD à faible risque**. Personnalisée: Variante histologique non classique, âge>45 ans, multifocal, EET(+) - Unilatéral: non recommandé	- Curatif: cN1a - Prophylactique (uni ou bilatéral): T3-T4 et/ou cN1b et/ou nécessité de stadification	- Curatif cN1a - Prophylactique: T3-T4* et/ou cN1b
ECL	- Curatif: cN1b -Prophylactique: non	- Curatif: cN1b - Prophylactique: non	- Curatif: cN1b -Prophylactique: non	- Curatif: cN1b -Prophylactique: non

CMR: Curage médiastino-récurrentiel, cM0: Pas d'évidence clinique de métastase à distance, cM1: Evidence clinique de métastase à distance, cN0: Pas d'évidence clinique de métastase ganglionnaire, cN1: Evidence clinique de métastase ganglionnaire, ECL: Evidement cervical latéral, EET: Extension extra-thyroïdienne, HF: Histoire familiale du cancer de la thyroïde, Irr: Antécédents d'irradiation cervicale, LI: Lobo-isthmectomie, mCD: Microcarcinome différencié, mCP: Microcarcinome papillaire, mCV: Microcarcinome vésiculaire, TT: Thyroïdectomie totale.

*: mCP sans évidence de métastases ou d'invasion locale et sans signes cytologiques d'agressivité

** : tumeur sans invasion loco régionale, complètement réséquée, N0, M0, sans signes histologiques d'agressivité.

***: mCP, N0, M0, sans signes cliniques d'agressivité (comme paralysie récurrentielle)

3 - L'irathérapie:

Le rôle de l'irathérapie à visée ablative en cas de mCP est très controversé, et l'intérêt de cette procédure dans la diminution du taux de récurrence déjà faible n'est pas clair [29]. La décision d'administrer de l'iode radioactif ne doit être prise qu'après avoir mis en balance les avantages et les risques [29]. Certains auteurs continuaient à préconiser l'administration systématique de l'iode 131[30]. D'autres ont jugé inutile, l'irathérapie pour les mCD à faible risque, définit selon l'ATA par un mCP uni ou multifocal, sans extension extra thyroïdienne (EET), avec une résection complète, absence de variante histologique agressive, pN0 et M0.

L'ATA 2015 ne recommandait pas l'administration systématique d'iode 131 en cas de mCD sauf en cas de [11]:

- Extension extra thyroïdienne macroscopique
- Présence d'adénopathie métastatique supérieure à 3 cm
- mCV avec foyers d'invasion vasculaire > 4
- Métastase à distance
- Résection tumorale incomplète

Deux études prospectives randomisées menées par Mallick et al. [31] et Schlumberger et al. [32] rapportaient que l'utilisation de doses plus faibles d'iode 131(30 mci) était une approche thérapeutique attractive pour les patients à faible risque. Elle réduisait l'irradiation et maintenait une qualité de vie meilleure tout en ayant la même efficacité qu'une dose de 100 mci. De même, l'ATA 2015 a recommandé l'utilisation des doses aux alentours de 30 mci pour le traitement des mCD à faible risque [11].

4 - Le traitement hormonal:

La majorité des patients atteints de mCP appartenait à la catégorie à faible risque et nécessitait donc une opothérapie moins agressive. Les objectifs de la TSH selon les recommandations des sociétés internationales ont été résumés dans le tableau II.



Tableau N° II: Recommandations des sociétés internationales concernant la valeur de la TSH cible en cas de micro carcinome différencié de la thyroïde

	Réponse excellente*	Réponse incomplète**	Récidive
ATA 2015 [11]	[0.5-2] mU/L (Si haut risque [0,1-0,5] mU/L pendant 5 ans)	[0.1-0.5] mU/L	<0.1 mU/L
BTA 2014 [25]	[0.3-2] mU/L	<0.1 mU/L (En l'absence de contre-indications)	<0.1 mU/L
NCCN 2018 [26]	[0.5-2] mU/L	[0.1-0.5] mU/L si bas risque	<0.1 mU/L

ATA: American Thyroid Association, BTA: British Thyroid Association, NCCN: National Comprehensive Cancer Network

* Une réponse excellente est définie par [11]:

- Absence de signes cliniques et radiologiques (échographiques ou isotopiques) en faveur de la tumeur.

- TG < 0,2 ng/ml ou TG stimulée < 1 ng/ml et Anticorps anti-TG (-).

** Une réponse incomplète: au moins un parmi les critères sus-cités n'est pas rempli.

III- Evolution

1- Rémission complète

Tenant compte de la nature indolente de la tumeur une rémission complète est l'apanage évolutif de la majorité des mCP traités [11].

2- Récidive

Un suivi à long terme décelait un taux de récurrence de 8 à 28,5%. La récidive de mCP peut ne pas être associée avec un taux plus élevé de mortalité. Toutefois il y a une majoration des complications chirurgicales lors des reprises opératoires [33].

3- Métastase à distance

Le taux de métastase à distance variait de 0 à 3 % [34]. Ces métastases sont le plus souvent pulmonaires ou osseuses [35]. D'autres localisations plus rares (cérébrale, rénale, cutanée) étaient aussi décrites dans la littérature. Le taux de survie à 10 ans en cas de métastase à distance est de 68%, soit 30% de moins par rapport à ceux n'ayant pas de métastase à distance [34].

4- Mortalité

Plusieurs études rapportaient que la mortalité par un mCP est un événement exceptionnel même en cas de récidive ganglionnaire avec un taux de mortalité spécifique inférieur à 1% [36]. Une étude menée par Sugitani et al. signalait que le seul facteur de risque significatif de mortalité était une maladie symptomatique à cause de métastase ganglionnaire ou d'invasion tumorale loco-régionale [37].

IV- Suivi:

Le terme carcinome dans le rapport du pathologiste est généralement déroutant pour le patient et le chirurgien et envoie un message ayant un impact thérapeutique, pronostique, psychologique et financier considérable. Toutefois, le rythme de suivi doit être adapté au caractère indolent du mCP et à son faible taux de récidive [38].

L'examen clinique du cou est systématique à chaque consultation pendant le suivi post-thérapeutique du mCP. Un suivi échographique annuel est généralement effectué au cours des 3 à 5 premières années après la chirurgie chez les patients avec mCP pour détecter les

récidives tumorales ou les métastases ganglionnaires. Néanmoins, il n'y a pas de protocoles bien établis concernant la fréquence ou l'intervalle de temps approprié de la surveillance échographique postopératoire chez les patients atteints de mCP [38]. Kim a rapporté que le suivi précoce échographique, à intervalles rapprochés, peut être inutile chez les patients avec mCP en raison du faible taux de récidive [39].

La thyroglobuline (TG) et la scintigraphie corps entier sont d'usage en cas de traitement par thyroïdectomie totale suivie d'Iode 131.

Les patients avec une TG initiale indétectable et des Anticorps anti Tg négatif ne nécessitent qu'une surveillance minimale à long terme alors que les patients présentant des valeurs initiales de TG supérieures à 10 ng/ml doivent être suivis de près [38]. Une augmentation de la TG au cours du suivi doit évoquer une récidive de la maladie.

Chez les patients à bas risque l'association de Tg et d'échographie cervicale pour le dépistage de récidive ganglionnaire avait une sensibilité de 96,3% et une valeur prédictive négative de 99,5%[40].

CONCLUSION:

Le mCD apparaît globalement comme une tumeur de bon pronostic, même si dans certains cas il peut se montrer agressif. Il reste néanmoins difficile de prédire avec certitude si un mCD évoluera d'une façon agressive ou restera quiescent. La gestion optimale de ces tumeurs reste encore débattue et peu codifiée, même si les recommandations récentes des sociétés internationales se penchaient de plus en plus vers une attitude minimaliste.

Considérations éthiques:

Déclaration d'intérêts: Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Déclaration de financement: Les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement particulier pour ce travail.



REFERENCES:

1. Hay ID, Johnson TR, Kaggal S, et al. Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) in Children and Adults: Comparison of Initial Presentation and Long-Term Postoperative Outcome in 4432 Patients Consecutively Treated at the Mayo Clinic During Eight Decades (1936-2015). *World J Surg.* 2018;42(2):329-42
2. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(6):659-73.
3. Schenke S, Klett R, Seifert P et al. Diagnostic Performance of Different Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (Kwak-TIRADS, EU-TIRADS and ACR TI-RADS) for Risk Stratification of Small Thyroid Nodules (≤ 10 mm). *J Clin Med.* 2020 Jan 16;9(1):236..
4. Jeon MJ, Kim WG, Choi YM et al. Features Predictive of Distant Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinomas. *Thyroid.* 2016;26:161-168.
5. Chow S-M, Law SCK, Chan JKC, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.*2003;98(1):31-40.
6. Cady B. Presidential address: beyond risk groups-a new look at differentiated thyroid cancer. *Surgery.*1998;124(6):947-57.
7. Dong L, Wang X, Wang Q, et al. Total thyroidectomy versus lobectomy for recurrence and complications of papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *IJCEM.*2018;11(1):23-32.
8. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg.* 2016;40(3):516-22.
9. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003;13(4):381-7.
10. Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: a gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2014;38(8):2002-10.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.*2016;26(1):1-133.
12. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, et al. Revisiting Low-Risk Thyroid Papillary Microcarcinomas Resected Without Observation: Was Immediate Surgery Necessary? *World J Surg.*2016;40(3):523-8.
13. Nickel B, Brito JP, Barratt A, et al. Clinicians' Views on Management and Terminology for Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Qualitative Study. *Thyroid.*2017;27(5):661-71.
14. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Mar;44(3):307-315.
15. Dobrinja C, Pastoricchio M, Troian M, et al. Partial thyroidectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Is completion total thyroidectomy indicated? *Int J Surg.*2017;41:S34-9.
16. Donatini G, Castagnet M, Desurmont T, et al L. Partial Thyroidectomy for Papillary Thyroid Microcarcinoma: Is Completion Total Thyroidectomy Indicated? *World J Surg.*2016;40(3):510-5.
17. Zheng W, Li J, Lv P, Chen Z, Fan P. Treatment efficacy between total thyroidectomy and lobectomy for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(11):1679-84.
18. Clerici T, Kolb W, Beutner U, et al. Diagnosis and treatment of small follicular thyroid carcinomas. *Br J Surg.*2010;97(6):839-44.
19. Kuo EJ, Roman SA, Sosa JA. Patients with follicular and Hurthle cell microcarcinomas have compromised survival: a population level study of 22,738 patients. *Surgery.* 2013;154(6):1246-53.
20. Zhang L, Wei W, Ji Q, et al. Risk Factors for Neck Nodal Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Study of 1066 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.*2012;97(4):1250-7.
21. Feng JW, Pan H, Wang L, Ye J, Jiang Y, Qu Z. Determine the Optimal Extent of Thyroidectomy and Lymphadenectomy for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Jun 19;10:363.
22. Caliskan M, Park JH, Jeong JS, et al. Role of prophylactic ipsilateral central compartment lymph node dissection in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocr J.* 2012;59(4):305-11.
23. Guerrier B, Berthet J-P, Cartier C, et al. Recommandation de la Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou pour la prise en charge ganglionnaire dans les cancers différenciés de souche folliculaire du corps thyroïde chez l'adulte. Recommandation pour la pratique clinique. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale.*2012;129(4):250-60
24. Ito Y, Miyauchi A. Lateral lymph node dissection guided by preoperative and intraoperative findings in differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2008;32(5):729-39.
25. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).*2014;81:1-122.
26. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Dec;16(12):1429-1440.
27. Kovatch KJ, Hoban CW, Shuman AG. Thyroid cancer surgery guidelines in an era of de-escalation. *Eur J Surg Oncol.*2018;44(3):297-306.
28. Haymart MR, Banerjee M, Yang D, et al. Variation in the Management of Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.*2013;98(5):2001-8.
29. Hanks JB, Inabnet III WB, éditeurs. *Controversies in Thyroid Surgery.* Cham: Springer International Publishing; 2016.
30. Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT, et al. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(6):R473-484.
31. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.*2012;366(18):1674-85.
32. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663-73.
33. Zeng R, Zhang W, Gao E, et al. Number of central lymph node metastasis for predicting lateral lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: Predicting lateral lymph node metastasis. *Head Neck.* 2014;36(1):101-6.
34. Yu X-M, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated?: an analysis



- of 18,445 cases. *Ann Surg.* 2011;254(4):653-660.
35. Du Y-R, Ji C-L, Wu Y, et al. Combination of ultrasound elastography with TI-RADS in the diagnosis of small thyroid nodules (≤ 10 mm): A new method to increase the diagnostic performance. *Eur J Radiol.* 2018;109:33-40.
- Yu X-M, Wan Y, Sippel RS, et al. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated?: an analysis of 18,445 cases. *Ann Surg.* 2011;254(4):653-660.
36. AlSaif A. The epidemic of papillary thyroid microcarcinoma: An overview. *J Health Spec.* 2016;4(1):24.
37. Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three Distinctly Different Kinds of Papillary Thyroid Microcarcinoma should be Recognized: Our Treatment Strategies and Outcomes. *World J Surg.* 2010;34(6):1222-31.
38. Baek HJ, Kim DW, Lee CY, et al. Analysis of postoperative ultrasonography surveillance after hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma: a multicenter study. *Endocr pract.* 2017;23(7):794-802.
39. Kim DW. Long-term follow-up ultrasonography after lobectomy in papillary thyroid microcarcinoma patients: A single-center study. *Endocr Res.* 2016;41(3):213-7.
40. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, 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(8):3668-73.
-