



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Goître ovarien et cancer thyroïdien :
étude de 7 cas lillois et revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2022 à 18 heures
dans la Salle des Thèses du Pôle Recherche de l'Hôpital Huriez
par Mélanie-Clothilde LACHARME

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Madame le Docteur Clara LEROY

Monsieur le Docteur Jérôme PHALIPPOU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Arnaud JANNIN

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	4
1) Généralités sur les tumeurs ovariennes.....	4
2) Tératome ovarien.....	6
3) Goître ovarien.....	7
A- Définition.....	7
B- Épidémiologie.....	7
C- Histologie.....	7
D- Morphologie.....	8
4) Carcinome thyroïdien et goître ovarien.....	10
A- Définition et caractéristiques histologiques.....	10
B- Modalités diagnostiques.....	11
C- Stadification oncologique.....	12
D- Métastases.....	13
2) Prise en charge.....	13
3) Surveillance.....	16
A- Tg et bilan thyroïdien.....	16
B- Autres.....	17
4) Pronostic.....	18
5) Cas particulier de la grossesse.....	18
A- Effet de la grossesse sur les CT.....	18
B- Chirurgie conservatrice.....	18
C- Traitement à l'iode I-131.....	19
D- Préservation de la fertilité.....	19
Objectifs de cette étude.....	21
ARTICLE.....	22
PATIENTS AND METHODS.....	23
Study Design.....	23
Search Strategy.....	23
Exclusion Criteria.....	23
Inclusion Criteria.....	24
Data Extraction.....	25
Definitions.....	26
Statistical Analyses.....	27
RESULTS.....	28

1) General characteristics of « Lille case serie »	28
2) General characteristics of the entire cohort	33
A- Histology	33
B- Clinical characteristics at diagnosis	34
C- Biological characteristics at diagnosis	34
D- Thyroid features	34
E- Metastases	35
F- Treatment	37
G- Outcomes	40
DISCUSSION	47
CONCLUSION	54
RÉFÉRENCES	56

ABREVIATIONS

Française

BRAF : *B-Raf* proto-oncogène
CA 125 : Antigène tumoral 125
CA 19-9 : Antigène carbohydre 19-9, ou antigène carbohydre sialyl Lewis a
CF : Carcinome folliculaire thyroïdien
CP : Carcinome papillaire thyroïdien
CT : Carcinome thyroïdien
CTGO : Cancer thyroïdien développé aux dépens d'un goître ovarien
FDG : Fluorodésoxyglucose
GO : Goître ovarien
hCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine, ou gonadotropine humaine
HRAS : HRas proto-oncogène, ou *Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*
IRAthérapie : traitement par iode radioactif I131

IRM : Imagerie par résonance magnétique
MAPK : MAP kinases, ou *mitogen-activated protein kinases*
mTOR : *Mammalian target of rapamycin*
NRAS : NRas proto-oncogène, ou *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*
rhTSH : TSH recombinante humaine
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par Emission de Positons
Tg : Thyroglobuline
TOPB : Tumeurs ovariennes présumées bénignes
TSH : Thyréostimuline, ou thyrotrophine
VFCP : Variant folliculaire d'un carcinome papillaire thyroïdien

English

BMI: Body Mass Index
BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy
CA-125: Cancer antigen 125
CA 19-9: Carbohydrate antigen 19-9
CI: Confidence interval
CT: Computed tomography scan
EBRT: External beam radiotherapy
FTC: Follicular thyroid carcinoma
FVTPC: Follicular variant thyroid-type papillary carcinoma
HBME-1 : Human bone marrow endothelium marker-1
HPF: High-power fields
HR: Hazard ratio
IQR: Interquartile range
cKIT: Proto-oncogene cKIT
MRI: Magnetic resonance imaging
NA: Non-available
NE: Non-evaluable

OS: Overall survival
PFS: Progression free survival
PIK3CA: Protein coding gene Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PTC: Classical papillary thyroid carcinoma
PTMC: Papillary thyroid microcarcinoma
RAI: Radio active iodine 131-I
SO: Struma ovarii
TAHBSO: Total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy
TCASO: Thyroid carcinoma arising from struma ovarii
Tg : Thyroglobulin
TSH: Thyroid-stimulating hormone
TTF1: Thyroid transcription factor 1
US: Ultra-sonography
WBS: Whole Body Scanner

INTRODUCTION

1) Généralités sur les tumeurs ovariennes

Les masses ovariennes sont fréquemment découvertes fortuitement à l'examen gynéco-abdominal ou à l'échographie, puisqu'elles sont communément asymptomatique (1). Les tumeurs ovariennes présumées bénignes (TOPB), anciennement nommées « kystes ovariens », sont des situations très fréquentes (2) : rencontrées chez 7% des femmes en période d'activité génitale, et environ 15% des femmes ménopausées, elles ont été la cause de 45 000 hospitalisations en France en 2012 (2,3).

Bien que la plupart des masses ovariennes soient bénignes, il existe aussi des tumeurs ovariennes malignes et frontières. L'incidence des tumeurs malignes est d'environ 8 cas / 100 000 femmes / an (4), et leur prévalence totale est d'environ 3% (5). Entre les tumeurs bénignes et malignes sont définies les tumeurs frontières de l'ovaire ou tumeur *bordeline*, formes particulières de tumeurs ovariennes épithéliales non invasives, d'évolution d'ordinaire favorable, ayant pour caractéristiques une prolifération cellulaire et des atypies cyto-nucléaires légères (6,7). Principalement diagnostiquées chez des femmes jeunes, elles représentent 10% des tumeurs épithéliales séreuses et 6% des tumeurs mucineuses (8).

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques, biologiques et échographiques. La symptomatologie associée à ces tumeurs ovariennes comprend des douleurs abdominales, une sensation de pesanteur pelvienne ou des saignements vaginaux inhabituels, et parfois aspécifique. La présence d'une altération de l'état général (asthénie, anorexie, ou amaigrissement), ou de signes de compression (urinaire, digestive, vasculaire) oriente plutôt le diagnostic vers une étiologie maligne.

Chez la femme adulte, l'examen d'imagerie de première intention est l'échographie pelvienne par voie vaginale. Selon la classification IOTA (*International Ovarian Tumour Analysis Group*), la présence d'une tumeur solide irrégulière, d'au moins 4 structures papillaires, ou d'une structure solide irrégulière multi-folliculée supérieure à 100 millimètres, associée à de l'ascite,

sont des critères échographiques en faveur de malignité. Dans ces cas-là, l'IRM pelvienne est recommandée en seconde intention afin de caractériser au mieux la masse ovarienne, selon la classification O-RADS (*Ovarian Adnexal Reporting and Data System*) (2).

Tableau 1. Principales étiologies des masses annexielles gynécologiques (4,9–14)

Cause bénignes		
Origine ovarienne	Lésions épithéliales Lésions stromales Lésions « <i>tumour-like</i> » Lésions germinales Autres	- cystadénome séreux / mucineux - fibrome - thécome - kyste fonctionnel ovarien (kyste du corps jaune, kyste folliculaire) - endométriome, autres - tératome mature (kyste dermoïde) - syndrome des ovaires poly-microkystiques (SOPK) - torsion de l'ovaire
Origine non-ovarienne	- grossesse extra-utérine - hydrosalpinx - léiomyome - abcès tubo-ovarien - pathologie inflammatoire du pelvis	
Causes malignes		
Origine ovarienne	Tumeurs épithéliales Tumeurs germinales Tumeurs du stroma gonadiques et des cordons sexuels Autres tumeurs	- cystadénocarcinome séreux / mucineux / endométriode, - carcinome à cellules claires, - métastases - tératome immature - tumeur vitelline - carcinome embryonnaire - dysgerminome - choriocarcinome - granulosa juvénile ou adulte - gonadoblastome - tumeur de Sertoli-Leydig - carcinome à petites cellules - carcinome neuro-endocrine à grandes cellules - carcinome hépatoïde kystique - tumeur wolfienne - paragangliome - myxome - lymphome - tumeur conjonctive
Origine non-ovarienne	- Carcinome endométrial - Carcinome de la trompe de Fallope	

2) Tératome ovarien

Le tératome ovarien est la tumeur germinale la plus répandue, issue des ovogonies ou des ovocytes (15). Environ 20% des tumeurs ovariennes sont faites de cellules germinales (16). Les tumeurs germinales ovariennes peuvent être bénignes ou malignes, se composer de tissus matures ou immatures, et dériver d'une ou plusieurs couches germinales primaires (ectodermique / mésodermique / endodermique) (17,18).

Il existe trois types de tératome en fonction de la différenciation tissulaire :

- Les tératomes matures, composés de tissus adultes bien différenciés. La majorité des tératomes matures sont kystiques (95%) : ils sont alors appelés « kystes dermoïdes » (20–22). Ils représentent environ 20% de toutes les tumeurs ovariennes (19). Ce sont des tumeurs généralement bénignes, composées majoritairement de dérivés ectodermiques (peau, cheveux, matériel sébacé) ; mais pouvant aussi contenir des dérivés mésodermiques (os, muscles, cellules lymphatiques) ou endodermiques (tractus digestif, pancréas, foie, thyroïde) (15,19). Une transformation maligne est observée dans environ 1% des cas (20–23).
- Les tératomes immatures, tumeurs malignes se composant de tissus fœtaux peu différenciés (24). Ces tératomes représentent 3% des tératomes, et moins de 1% des tumeurs malignes ovariennes, et sont constitués d'un mélange de tissus embryonnaires et adultes, dérivés des différentes types cellulaires germinaux (15).
- Les tératomes monodermiques, ou tératomes spécialisés, qui sont en majorité formés par un seul sous-type de cellules germinales. Ils comprennent les tumeurs carcinoïdes de l'ovaire, les tumeurs neurales ou les goîtres ovariens, et représentent 0,1% des néoplasies ovariennes (24–27).

3) Goître ovarien

A- Définition

Classiquement, un « goître » se définit comme une augmentation de volume de la glande thyroïdienne.

Décrit pour la première fois en 1895 par Von Kalden et en 1899 par Gottschalk (28,29), le goître ovarien (GO) est une forme rare de tératome ovarien monodermique mature, contenant plus de 50% de tissu thyroïdien (30,31). Le terme « thyro-dermoïde » avait même été proposé par T.G. Stevens (32).

B- Épidémiologie

Les GO représentent environ 0,5% des tumeurs ovariennes, 2% des tumeurs germinales, et 3% des tératomes ovariens (16,33–36). Cette lésion peut survenir à tout âge, mais sa prévalence est plus importante entre la 4^e et la 6^e décade (37–40).

C- Histologie

Histologiquement, un GO se définit par la présence de plus de 50% de tissu thyroïdien (30,31,33,41,42). Le tissu thyroïdien du GO est similaire à celui de la glande thyroïde avec des follicules thyroïdiens de taille variable exprimant la Thyroglobuline (Tg) et le TTF1 (*Thyroid transcription factor-1*), formés d'un épithélium entourant la colloïde (43,44).

Différents aspects de ce tissu thyroïdien ont été décrits :

- Soit majoritairement un aspect histologique strictement similaire à celui de la thyroïde (43,45,46) ;
- Soit un aspect plus rare de prolifération sans signe de malignité (hyperplasie ou adénome) (47) ;
- Et parfois une dégénérescence maligne (carcinome thyroïdien (CT) , qui est rare, mais retrouvée dans 5 à 10% des GO (16,33,36,38,42,48–54).

Le goître ovarien est dans plus de 90% des cas unilatéral, et seulement 6% des GO bénins sont bilatéraux (28,36,55). Le diagnostic de GO est souvent fait en post-opératoire, sur la pièce d'ovariectomie ou de kystectomie.

Le tissu thyroïdien du GO peut conserver ses caractéristiques fonctionnelles ; ainsi, tous les états de dysthyroïdie peuvent être retrouvés dans les cas de GO fonctionnel, même si leur prévalence est beaucoup plus faible que dans les dysthyroïdies primitives :

- Hyperthyroxinémies (5-8% des cas) secondaires à des thyroïdites (16,30,38,42,56–60), des « maladies de Basedow » (56,61) ou un adénome ou un goître toxique (38,62).
- Ou des hypothyroxinémies secondaires par exemple à une « maladie d'Hashimoto » (63,64).

Les GO fonctionnels sont une des causes de thyrotoxicose à évoquer en cas de faible captation thyroïdienne à l'iode radioactif (65).

D- Morphologie

Aucun critère spécifique en imagerie médicale ne permet de faire le diagnostic pré-opératoire du GO. L'échographie pelvienne, qui est l'examen de première intention, met souvent en évidence une masse plutôt hétérogène, faite de tissu solide avec de nombreuses formations kystiques, et d'une surface externe lisse, ressemblant ici aux kystes dermoïdes (66). Pour les différencier, on s'aidera de l'écho-doppler, où la présence d'un afflux sanguin important mais de faible résistance dans la partie centrale de la tumeur sera un signe typique en faveur d'un GO (67,68).

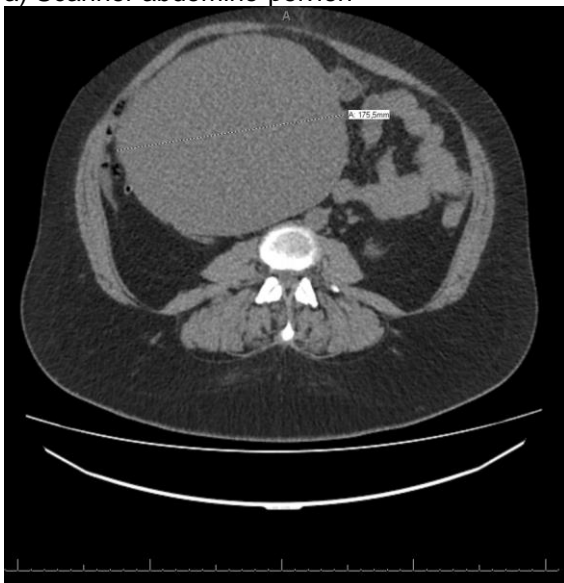
La tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne (**Figure 1a**) retrouve une masse complexe, hétérogène, multi-lobulée et kystique, avec des limites nettes qui se réhaussent après injection de produit de contraste (69). Par ailleurs, de la graisse et des calcifications peuvent être retrouvées à l'intérieur de la tumeur (70).

A l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (**Figure 1b**), il est typique de retrouver des lésions kystiques multi-loculaires, dont l'intensité du signal varie en fonction des composants, avec une composante solide importante. Cette variation d'intensité est due à la matière colloïde, retrouvée au sein des follicules (71,72). On retrouve classiquement un hyposignal en séquence T1, qui est encore plus hypo-intense en séquence T2, notamment quand les follicules contiennent de la matière colloïde (71,73).

Parfois, le GO sera découvert à la suite d'une scintigraphie à l'iode (**Figure 1c**).

Figure 1. Aspects des goîtres ovariens en imagerie médicale. Figure 1a. Coupe axiale d'un scanner abdomino-pelvien sans injection. Figure 1b. Séquence T2 d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) abdomino-pelviennne. Figure 1c. Scintigraphie à l'iode 131 (coupes axiale et sagittale).

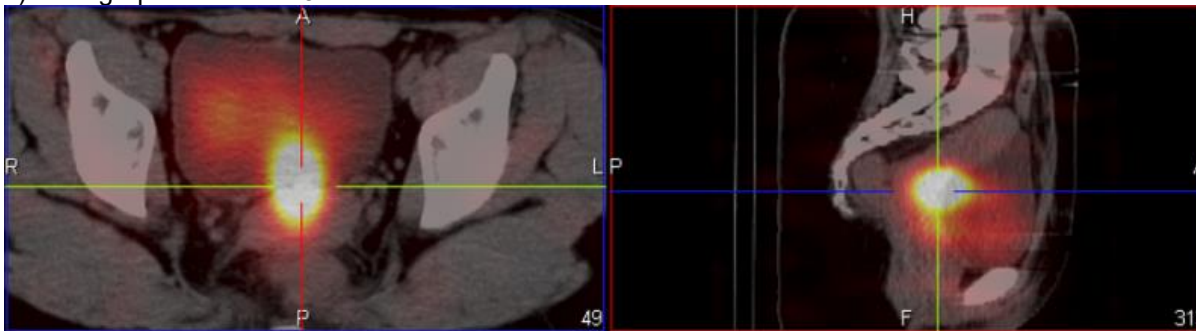
a) Scanner abdomino-pelvien



b) IRM abdomino-pelviennne



c) Scintigraphie à l'iode 131



4) Carcinome thyroïdien et goître ovarien

A- Définition et caractéristiques histologiques

Le diagnostic de CT développé aux dépens d'un GO (CTGO) sera posé à la suite de l'examen anatomopathologique de la pièce d'ovariectomie (**Figure 2**) (28,36). En général, le CTGO est composé majoritairement de tissu thyroïdien normal, avec une petite portion de tissu malin.

Lors d'une revue de la littérature datant de 2010, on notait moins de 200 cas décrits de CTGO (52).

Au milieu des années 1940, les critères initiaux de diagnostic proposés par Geist et Smith associaient la présence d'atypies cellulaires thyroïdiennes, des signes d'invasion vasculaire, et la présence de métastases de CT (74,75). Actuellement, les critères pathologiques sont les mêmes que ceux utilisés pour les CT issus de la thyroïde (16,35,42,44,76,77), et sont basés sur des anomalies nucléaires et architecturales (atypies cytologiques, aspect en verre-dépoli des noyaux, incisures nucléaires, inclusions), le nombre de mitoses et l'invasion capsulaire (42). L'invasion capsulaire n'est pas considérée comme un critère permettant d'affirmer la malignité (42,76,78,79).

De manière similaire aux néoplasies thyroïdiennes primitives, les sous-types histologiques les plus communs des CTGO sont le carcinome papillaire (CP) et le carcinome folliculaire (CF) (76,80–82) ; les autres types histologiques sont plus rares, et de pronostic plus sombre.

Figure 2. Pièce d'ovariectomie.



Par ailleurs, quand un CTGO est présent de manière synchrone avec un CT d'origine thyroïdienne, il est primordial de distinguer trois cas de figure :

- présence d'une lésion primaire thyroïdienne qui aurait pu métastaser à l'ovaire (36,42). Bien qu'extrêmement rare, des cas de CT d'évolution métastatique au niveau des ovaires ont été rapportés dans la littérature (83–86). Dans ces situations, la masse ovarienne ne présente pas de contingent tératomateux (87–89), et les métastases du CT primitif sont souvent diffuses, avec une Tg très élevée en l'absence d'anticorps anti-Tg (76,90).
- présence d'une métastase thyroïdienne d'un CTGO, bien que ce cas de figure ne semble jamais avoir été reporté dans la littérature pour le moment.
- présence synchrone d'une néoplasie thyroïdienne et ovarienne, c'est-à-dire deux tumeurs distinctes se développant indépendamment à un temps t à deux endroits différents. Cette situation est retrouvée dans 5 à 10% des GO malins (89,91). Les anomalies génétiques retrouvées dans les CTGO ne sont pas différentes de celles décrites dans les CT primitifs, comme les anomalies de la voie MAPK (avec des mutations ponctuelles de *BRAF*, *HRAS* ou *NRAS* (15,92–95), et de la voie *mTOR* (altérations de *PTEN*) (96) ; ou des réarrangements de type *RET/PTC* (97).

B- Modalités diagnostiques

Il est difficile d'évoquer un CTGO cliniquement, les signes et symptômes associés étant majoritairement aspécifiques (44). On note souvent chez ces patientes une symptomatologie secondaire à un syndrome de masse tumorale (masse pelvienne, douleurs abdominales ou distension abdominale). Parfois, le diagnostic sera fait suite à des plaintes gynécologiques (dyspareunie, troubles du cycle menstruel, saignements post-ménopausiques).

Une ascite peut également être un signe révélateur du CTGO (68,70,91), mais sa présence n'est pas assez spécifique pour être utile dans le diagnostic de CT sur GO.

Exceptionnellement, le diagnostic sera fait sur des signes de thyrotoxicose. (98).

C- Stadification oncologique

Quel que soit le type histologique de la tumeur ovarienne, la classification clinique de ces lésions est celle des tumeurs épithéliales de FIGO 2018 et de la 7^e édition TNM (**Tableau 2**).

Tableau 2. Classifications FIGO 2018 et TNM (7^{ème} édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives

Stage I : Tumeur limitée aux ovaires ou aux trompes de Fallope	
IA	Tumeur limitée à un ovaire (capsule intacte) ou à la surface des trompes de Fallope; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou dans les lavages péritonéaux
IB	Tumeur limitée à un ou aux deux ovaires (capsule intacte) ou aux trompes de Fallope; pas de tumeur sur la surface externe de l'ovaire ou de la trompe de Fallope; et pas de cellules malignes dans le liquide ascitique ou dans les lavages péritonéaux
IC	Tumeur limitée à un ou aux deux ovaires ou aux trompes de Fallope, plus l'un des éléments suivants: IC1 : Fuite chirurgicale IC2 : Capsule rompue avant une intervention chirurgicale ou tumeur à la surface de l'ovaire ou de la trompe de Fallope IC3 : Cellules malignes dans l'ascite ou dans le liquide de lavage péritonéal
Stage II : Tumeur impliquant un ou deux ovaires ou une ou deux trompes de Fallope avec extension pelvienne (au-dessous du rebord pelvien) ou cancer péritonéal primitif	
IIA	Extension et/ou implants sur l'utérus, les trompes de Fallope et/ou les ovaires
IIB	Extension et/ou des implants à d'autres tissus pelviens intrapéritonéaux
Stage III : Tumeur impliquant un ou deux ovaires ou une ou deux trompes de Fallope ou cancer péritonéal microscopiquement confirmées à l'extérieur du pelvis et/ou des métastases aux ganglions lymphatiques rétropéritonéaux	
IIIA	Ganglions lymphatiques rétropéritonéaux positifs, avec ou sans métastases péritonéales microscopiques qui s'étendent au-delà du bassin IIIA1 : Ganglions lymphatiques rétropéritonéaux positifs seulement (prouvés histologiquement) (i. Métastases ≤ 10 mm ; ii. Métastases > 10 mm) IIIA2 : Atteinte péritonéale extrapelvienne microscopique (au-delà du bord pelvien), avec ou sans ganglions lymphatiques rétropéritonéaux positifs
IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques qui s'étendent hors du pelvis et font ≤ 2 cm dans leur plus grande dimension, avec ou sans ganglions lymphatiques rétropéritonéaux positifs
IIIC	Les métastases macroscopiques péritonéales qui s'étendent au-delà du bassin et ont leur plus grande dimension > 2 cm, avec ou sans métastase ganglionnaire lymphatique rétropéritonéale (ce qui comprend l'extension de la tumeur à la capsule hépatique et à celle de la rate sans atteinte parenchymateuse de l'un ou l'autre organe)
Stage IV : Métastases à distance	
IVA	Epanchement pleural avec cytologie positive
IVB	Métastases hépatiques ou spléniques et/ou les métastases aux organes extra-abdominaux (y compris les ganglions inguinaux et les ganglions lymphatiques en dehors de la cavité abdominale) et/ou atteinte transmurale de l'intestin

D- Métastases

L'apparition de métastases est décrite dans 5 à 10% des patientes avec un CTGO, secondairement à une dissémination hématogène et lymphatique (28,42,55,99–102).

Bien que la majorité des CTGO soit localisée à l'ovaire sans autre dissémination (44), les sites les plus fréquents des métastases, à l'instar des cancers ovariens épithéliaux, sont :

- les structures pelviennes adjacentes, telles que le péritoine, le méésentère et l'épiploon (103). Ce mode de dissémination est permis par l'implantation de clones cellulaires tumoraux sur les surfaces péritonéales, de manière similaire aux chemins de résorption du liquide péritonéal.
- les structures abdominales proches, comme l'ovaire controlatéral, le foie et les ganglions lymphatiques pelviens et lombo-aortiques.
- les organes à distance comme les os et les poumons ; sites de métastases moins fréquents, mais plus proches des voies de dissémination du CT primitif (37,39,41,42,51–53,99,100,104–109), par extension hématogène principalement.

Les facteurs de risque de dissémination métastatique identifiés dans la littérature sont : une taille tumorale importante, la présence de signes histologiques d'agressivité (nombre de mitoses supérieur à 5 par champs, nécrose, emboles vasculaires, effraction capsulaire), d'implants sur la séreuse ovarienne ou dans la cavité péritonéale, ou d'une ascite (29,76,77).

2) Prise en charge

En raison de la rareté de la maladie, aucune étude prospective comparant les modalités thérapeutiques n'a pu voir le jour. Ainsi, aucun consensus n'existe actuellement pour permettre une prise en charge optimale, et les recommandations sont basées sur des cas cliniques ou des séries de faible échantillonnage (37,40,77,110–112).

En l'absence de recommandations, de nombreux auteurs proposent tout d'abord une chirurgie pelvienne, sans critères précis pour définir l'ampleur du geste chirurgical (113) : soit

conservatrice (kystectomie, annexectomie unilatérale) ; soit radicale (hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale ou annexectomie bilatérale) (**Tableau 3**) (114,115).

Tableau 3. Options de traitement des CTGO (16)

Chirurgie pelvienne	<ul style="list-style-type: none"> - Kystectomie - Annexectomie unilatérale - Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale
Traitements adjuvants	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun - Thyroïdectomie totale avec traitement par iode radioactif I131 - Chimiothérapie - Radiothérapie

Dans les situations où une TOPB est suspectée, le traitement conservateur est toujours privilégié, afin de préserver les fonctions exocrines et endocrines de l'ovaire, permettant ainsi une conservation ovarienne avant de compléter la chirurgie si nécessaire.

La chirurgie radicale est traditionnellement privilégiée dans la prise en charge des tumeurs ovariennes malignes, ce qui en facilite la surveillance. L'imagerie pelvienne (échographie et scanner) est en effet peu sensible pour mettre en évidence une récurrence pelvienne, contrairement à l'échographie cervicale pour les CT d'origine thyroïdienne.

A l'heure actuelle, nous ne disposons que de très peu de données quant au risque de récurrence. Certaines revues définissent ce taux de récurrence entre 15 et 35 % (29,116,117). La question du traitement adjuvant thyroïdien réalisé de manière systématique, qui associe thyroïdectomie totale, traitement par iode radioactif I131 (IRAthérapie) et opothérapie substitutive par hormones thyroïdiennes (à visée de supplémentation et de freination) est donc entière. Suite à cette chirurgie pelvienne, certains auteurs recommandent en effet de réaliser une prise en charge thérapeutique et une surveillance similaire à celles des CT d'origine thyroïdienne, et ceci sans que les caractéristiques tumorales ne soient prises en compte (34,42,46,57,106,115,117–121). D'autres ne réaliseront la thyroïdectomie totale suivie d'une IRAthérapie à dose ablative, puis d'un freinage par hormones thyroïdiennes, qu'en cas de

risque de récurrence important, ou en cas d'extension métastatique (40,53,78,111,112). Aucune recommandation n'existe quant à l'objectif de TSH à fixer à la suite de cette stratégie.

La réalisation d'une thyroïdectomie totale répond à 3 objectifs :

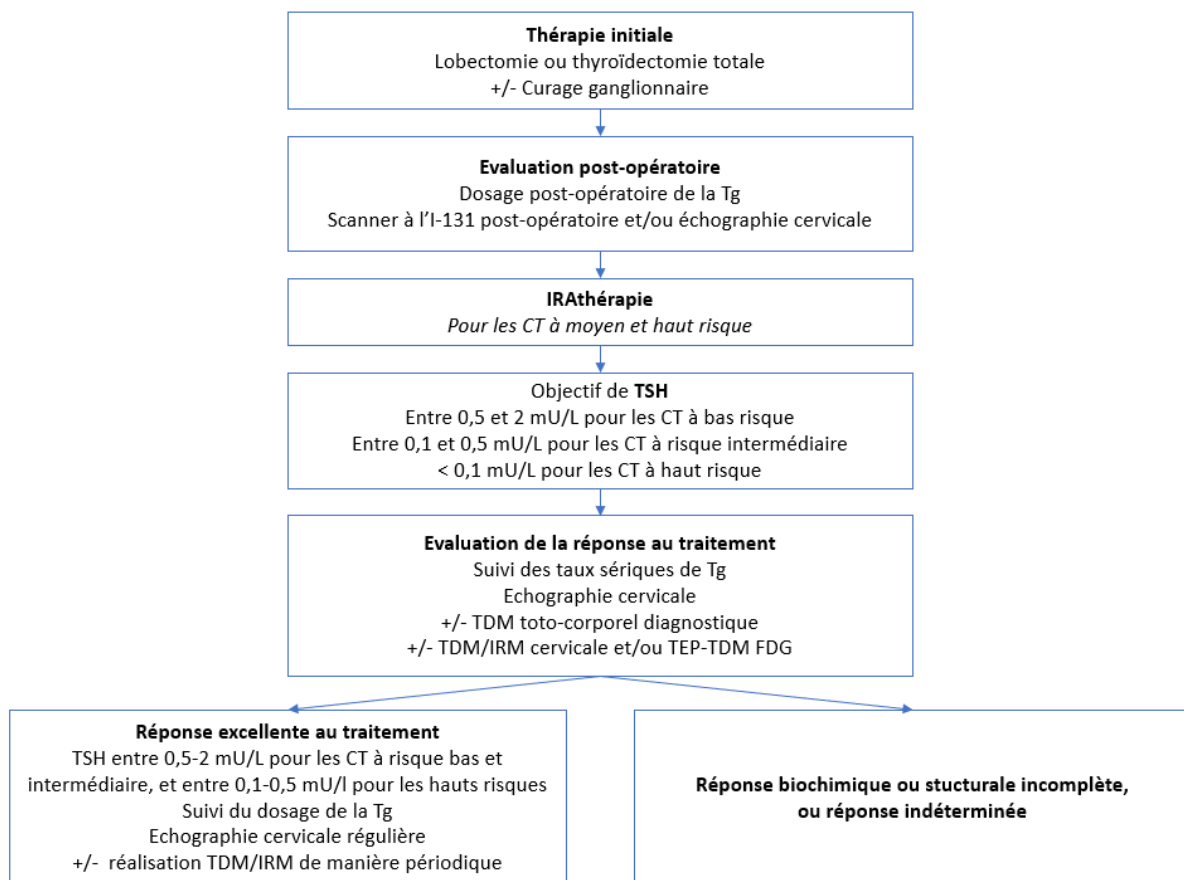
- permettre une captation de l'iode uniquement par le CTGO ou ses métastases (et non par la thyroïde saine). En effet, il a bien été démontré que la captation d'iode se fait préférentiellement par les cellules thyroïdiennes primitives saines (110,115), localisées au niveau de la glande thyroïde « *in situ* », par rapport aux cellules cancéreuses (108,117).
- rendre possible un suivi au long terme par le dosage sérique de la thyroglobuline (Tg), qui est un marqueur biologique du tissu thyroïdien différencié.
- exclure un CT d'origine thyroïdienne qui aurait pu métastaser au niveau ovarien (122).

Une analyse reprenant les données de 68 patients présentant un CTGO à partir du registre de la *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) révélait une excellente survie malgré ces différences de prise en charge, et concluait au fait que ces CTGO pouvaient donc être surtraités (123) (**Figure 3**).

Lorsque le CTGO est réfractaire à l'iode, une prise en charge similaire aux CT d'origine thyroïdienne sera proposée (**Figure 3**). De manière empirique, certains centres réalisent des protocoles de chimiothérapie, comprenant notamment le paclitaxel et les sels de platine (traitements standards des cancers épithéliaux ovariens). Dans de très rares cas (90,124,125), une radiothérapie pelvienne externe est réalisée à visée palliative pour des pathologies extensives ou pour celles ne répondant pas à l'IRAthérapie (57).

Figure 3. Recommandations ATA 2015 pour la prise en charge des CT différenciés (126).

CT: carcinome thyroïdien. IRM: Imagerie par résonnance magnétique. TDM: Tomodensitométrie. TEP-FDG: Tomographie par Emission de Positons au Fluorodésoxyglucose. Tg: Thyroglobuline. TSH: Thyroïdostimuline.



3) Surveillance

Le suivi standard des CT différenciés d'origine thyroïdienne inclut la réalisation régulière d'une échographie thyroïdienne au dosage de la thyroglobuline.

A- Tg et bilan thyroïdien

Les dosages de Tg et d'anticorps anti-Tg sont essentiels pour la surveillance des CT d'origine thyroïdienne (selon les recommandations 2015 de l'*American Thyroid Society*) (126). La Tg est produite de manière physiologique par le tissu thyroïdien. Une atteinte de la glande thyroïde, une inflammation, une infection ou une stimulation du récepteur à la TSH sont autant de causes qui peuvent augmenter les concentrations sériques de Tg.

La chirurgie radicale, associée à un traitement ablatif par iode radioactif, rend indétectable la Tg en l'absence de métastase ou de récurrence de la maladie (34). La Tg semble donc être un marqueur de choix après thyroïdectomie totale pour détecter les rechutes de la maladie (16,110,115). De manière similaire au CT d'origine thyroïdienne, lorsqu'un traitement des CTGO par thyroïdectomie totale suivi d'une IRa thérapie est réalisé, il est communément admis de réaliser une surveillance régulière de la Tg selon une fréquence similaire à celle des CT d'origine thyroïdienne. Une augmentation de la Tg dans ce contexte amènera à rechercher une rechute ou une progression et à réaliser un nouveau traitement par IRa thérapie si la lésion n'est pas réfractaire à l'iode. Le scanner toto-corporel à l'iode 131, réalisé après traitement, permettra de confirmer la récurrence de la maladie (15,53,111,115).

B- Autres

Les autres marqueurs tumoraux classiquement utilisés pour les tumeurs épithéliales ovariennes sont le CA-125 et le CA 19-9, mais ces marqueurs n'ont pas montré leurs utilités dans le suivi de CTGO en raison de leurs faibles spécificités (**Tableau 4**).

Tableau 4. Causes d'élévation des taux sériques du CA-125 (11,127)

Etiologies bénignes	
Origine gynécologique	- endométriose - maladies inflammatoires pelviennes - kystes ovariens - fibrome ou léiomyome utérin
Physiologiques	- âge - statut ménopausique - menstruations - grossesse
Autres	- cirrhose avec ou sans ascite - pathologie pleurale ou péritonéale
Etiologies malignes	
Origine gynécologique	- cancer de l'ovaire - cancer endométrial - cancer de la trompe de Fallope - cancer du sein
Autres origines	- cancer du pancréas - cancer pulmonaire - cancer colo-rectal - cancer gastrique

4) Pronostic

Les CTGO sont des cancers lentement évolutifs (39,99,107), comme en témoigne les délais médians de survie sans progression de 72,5% à 5 ans (116), et les taux de survie globale au cours du temps : 97% à 5 ans, 90% à 10 ans, et 84% à 25 ans (29,51,76,90,128).

5) Cas particulier de la grossesse

A- Effet de la grossesse sur les CT

Il est rapporté que les œstrogènes ont un effet stimulant sur les cellules thyroïdiennes bénignes et malignes *in vitro* (129). En effet, les CT expriment des récepteurs à la progestérone et aux œstrogènes (129,130), et ces derniers auraient ainsi un impact sur l'adhésion, l'invasion, la migration et l'angiogenèse des CT (129). Par ailleurs, il est aussi rapporté que l'hCG stimule les récepteurs à la TSH, ce qui pourrait promouvoir la croissance cellulaire des CT (131).

Pour toutes ces raisons, et bien que les données dans la littérature soient limitées, il semblerait que la grossesse favoriserait la croissance du tissu thyroïdien malin du GO (132), probablement par l'hyperœstrogénie (133) et la sécrétion d'hCG au cours de la grossesse.

B- Chirurgie conservatrice

Chez les patientes jeunes, en âge de procréer, et avec un désir futur de grossesse, une chirurgie conservatrice peut être envisagée puisque les CTGO sont généralement des tumeurs d'évolution indolente. En effet, toute intervention ovarienne peut affecter la fertilité future de la patiente, avec une atteinte endocrine qui provoque parfois la survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée ; et exocrine par diminution du capital folliculaire, secondaire à l'atteinte du tissu ovarien sain pendant la chirurgie (134–138).

L'indication de la kystectomie ou annexectomie unilatérale pourra être discutée dans les stades localisés, après avoir éliminé une extension extra-ovarienne par imagerie ou exploration chirurgicale (16,100,109,117,120,139).

Cette chirurgie pourra être totalisée après les grossesses (hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, curage ganglionnaire et omentectomie) (37,55), notamment s'il existe des facteurs de mauvais pronostic, afin de maximiser le temps de survie sans progression, comme cela a été montré par *Ayhan et al.* (116).

Chez les femmes ménopausées ou ne souhaitant pas enfanter à nouveau, la chirurgie pourra être d'emblée radicale (111,117).

C- Traitement à l'iode I-131

L'IRAthérapie utilisée dans les CT primitifs pourrait induire une insuffisance ovarienne prématurée (140) ou une aménorrhée transitoire associée à des gonadotrophines élevées après de nombreuses cures (141). Le recours répété à des traitements par iode radioactif pourrait ainsi affecter la fonction endocrine et exocrine ovarienne en émettant des radiations à hautes doses aux alentours des ovaires dans les CTGO (51).

D- Préservation de la fertilité

Dès qu'un traitement est potentiellement délétère pour la fertilité future, il existe une obligation légale de remettre à la patiente une information quant aux effets secondaires attendus et les techniques de préservation de fertilité possibles.

Ainsi, pour les patientes présentant des CTGO de stade avancé, qui nécessitent une chirurgie extensive et/ou une IRAthérapie sans délai, il peut être proposé d'autres techniques de préservation de fertilité :

- une cryoconservation des ovocytes matures après stimulation ovarienne chez les patientes pubères, ou la cryoconservation des embryons au sein d'un couple
- les prélèvements d'ovocytes immatures, associé dans un second temps à une maturation ovocytaire *in vitro* (MIV). Cela permet de palier à la problématique de temps en se passant d'une stimulation ovarienne, mais pose le problème du faible nombre d'ovocytes matures obtenus.

- le prélèvement et la conservation de cortex ovarien, qui peuvent être exécutés sur le même temps opératoire. Cette technique est réalisable chez toutes les patientes, quel que soit leur stade pubertaire, et sans délai puisqu'elle ne nécessite pas de stimulation ovarienne. De plus, les ovocytes immatures présents dans le cortex ovariens sont moins sensibles à la congélation puis décongélation que les ovocytes plus matures (142).

Objectifs de cette étude

Le CTGO est une pathologie rare et méconnue. Ses caractéristiques, sa prise en charge et ses modalités de suivi ne sont pas soumises à des recommandations standardisées. La majorité des informations originaires de la littérature sont issues de cas cliniques ou de séries de cas, puisqu'aucune étude randomisée et contrôlée n'a pu être réalisée.

Afin de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, morphologiques et thérapeutiques de ces patientes suivies pour un CTGO, nous avons analysé les données de patientes suivies au sein du CHU de Lille, associées aux données de la littérature.

L'objectif primaire était de déterminer les facteurs de risque de récurrence chez les patientes suivies pour un CTGO.

Les objectifs secondaires sont de définir les facteurs pronostiques de survenue de métastases, de survie globale et de survie sans progression. Nous souhaitons également déterminer la prévalence des CTGO parmi les tératomes ovariens.

Les résultats de ce travail, ainsi qu'une partie de la discussion, sont présentés sous la forme d'un article.

THYROID CARCINOMA ARISING FROM STRUMA OVARII : STUDY OF 7 CASES AND SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid carcinoma arising from struma ovarii (TCASO) is a rare tumour arising within an ovarian teratoma. The limited data available are largely based on case reports, with a lack of knowledge about this tumour characteristics, and about the therapeutic strategy to be carried out; in particular, radioactive iodine (RAI) remains debated. In this study, we aimed to define the risk factors for recurrence, metastasis, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Methods: 7 consecutive TCASO patients, treated in Lille University Hospital between 2007 and 2022 and 167 TCASO cases were enrolled in this retrospective study after a systematic review.

Results: In the cohort of 174 patients, the median age was 45 years (IQR34-53), and median BMI 30kg/m². The whole strumal cyst median diameter was 90 mm (IQR: 68-125), and mainly associated to papillary thyroid carcinoma (PTC) (51%), follicular variant of PTC (FVPTC) (30%) and follicular TC (16%). *BRAF* mutations were observed in 18% of the cases. At diagnosis, 17% of patients were metastatic, mainly in the pelvis (69%), then lungs (20%), liver (16%) and bones (12%); 92% of metastases were RAI avid. The recurrence rate was 24% after a median of 40 months (IQR:11-129); FVPTC was a factor associated with recurrence ($p=0.0016$; $HR=8.033$ [$CI:2.202-29.311$]). The median PFS was 16 months (IQR:8-36), and median OS time 21 months (IQR:8-60). Four specific deaths due to TCASO were reported (5%).

Conclusion: TCASO is a rare malignancy with heterogenous characteristics at diagnosis. The presence of FVPTC subtype within the tumour was an independent adverse prognostic factor for recurrence; therefore, RAI therapy should be performed in this group.

PATIENTS AND METHODS

Study Design

This is a retrospective observational single-centre cohort study. All patients who were evaluated at the University Hospital of Lille for thyroid carcinoma arising from struma ovarii (TCASO) between 2007 et 2022 were included.

Search Strategy

A systematic review of the medical literature was conducted from inception to March the 2nd 2022 in MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library, and CINAHL, for English and French language articles.

Review of the abstracts and full text was conducted independently by the investigators MCL and AJ, using the search approach that incorporated the terms of « teratoma, ovarian » OR « dermoid cyst, ovarian » OR struma ovarii » AND « Neoplasm, Thyroid » OR « Thyroid Neoplasm » OR « Neoplasms, Thyroid » OR « Thyroid Carcinoma » OR « Carcinoma, Thyroid » OR « Carcinomas, Thyroid » OR « Thyroid Carcinomas » OR « Cancer of Thyroid » OR « Thyroid Cancers » OR « Thyroid Cancer » OR « Cancer, Thyroid » OR « Cancers, Thyroid » OR « Cancer of the Thyroid » OR « Thyroid Adenoma » OR « Adenoma, Thyroid » OR « Adenomas, Thyroid » OR « Thyroid Adenomas ». Differing decisions were solved by mutual consensus.

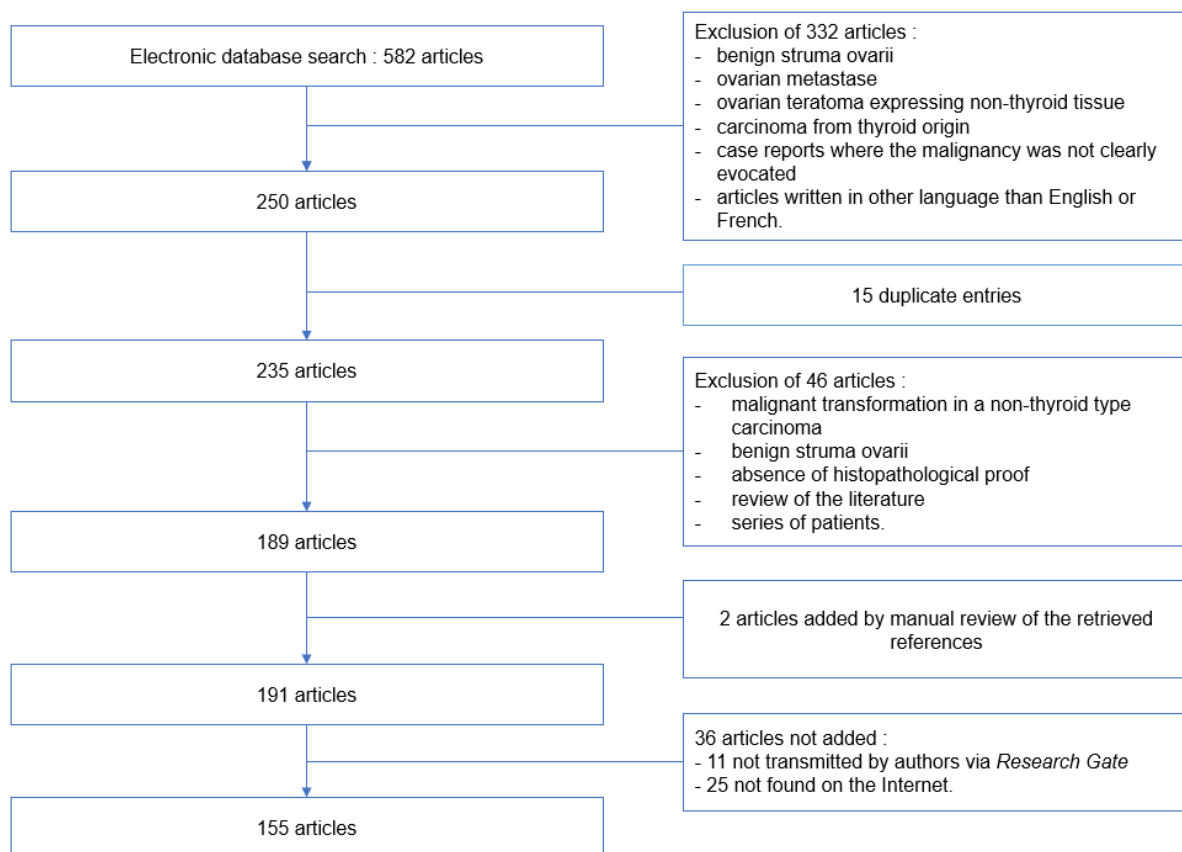
We conducted this systematic review in accordance with the PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) guidelines.

Exclusion Criteria

The electronic database search permitted the selection of 582 articles. 332 articles were excluded after reading the title or the abstract, based on the following criteria: benign struma ovarii (SO), ovarian metastases, ovarian teratoma expressing non-thyroid tissue, carcinoma from thyroid origin, case reports where the malignancy was not clearly evocated, articles

written in other language than English or French. 15 articles were removed due to a duplicate entry. 46 articles were excluded after reading the full text, based on the following criteria: malignant transformation in a non-thyroid type carcinoma, benign SO, absence of histopathological proof, review of the literature, series of patients. We obtained 7 pertinent references via manual review of the retrieved references. We asked 11 authors to communicate their article via *Research Gate*, but didn't get any answer. 25 articles were excluded due to lack of institutional access. (Figure 4)

Figure 4. Flowchart.



Inclusion Criteria

Our intended population was all published cases of patients with a TCASO. Only TCASO histologically confirmed were included, based on the same histologic criteria used to define a primary thyroid carcinoma (TC).

We included 155 articles from the electronic database, for a total of 167 patients, called « literature cohort ». In addition, we included 7 consecutive patients followed in Lille University Hospital for TCASO, called « Lille case serie ». In total, 174 patients were included and analysed in this study, and are referred to as « entire cohort ».

Data Extraction

We used a standardized data collection template (Google Form) to extract the following information : articles (name, authors, date), country of origin, patient age, gynaecologic history (parity, pregnancy status), medical history, Body Mass Index (BMI) (kg/m²), background circumstances, symptoms (goiter, abdominal pain, pelvis mass, abdominal distension, gynaecological symptoms, ascites and other symptoms), tumour characteristics (laterality, strumal cyst median diameter), medical imaging (ultrasound (US) features, magnetic resonance imaging (IRM) and computed tomography scan (CT) results), extension (tumor size, adenopathy, presence of metastases at diagnosis, metastases localisation, radioactive iodine 131-I (RAI) uptake by the metastases), tumour markers (CA 125, CEA, CA 19-9, hCG, AFP, thyroglobulin (Tg), Tg antibodies), surgical management (laparotomy or laparoscopy, chirurgical method), adjuvant treatments (chemotherapy, radiotherapy), pathological analysis (histological subtype, necrosis, mitosis count, vascular invasion, capsular invasion, immunohistochemistry, genetic alterations), FIGO stage, tumour staging, thyroid history (thyroid-stimulating hormone (TSH), FT4, FT3, Tg at diagnosis and at the end of treatment, US features, cervical adenopathy, total thyroidectomy, thyroid pathology analysis), RAI therapy, follow-up (follow-up time after diagnosis, status at latest news, disease recurrence, time of recurrence, location of recurrence, death related to TCASO).

Definitions

Biological “hyperthyroidism” - A low TSH associated with FT4 level superior to the normal range.

Biological “hypothyroidism” – An elevated TSH associated with FT4 level lower than the normal range .

Conservative surgery - Surgeries that preserve at least one ovary (cystectomy, unilateral adnexectomy)

Definitive surgery – Surgeries where both ovaries are removed (bilateral salpingo-oophorectomy (BSO), total abdominal hysterectomy with BSO (TAHBSO)).

Mitoses per 10 high-power fields (HPF) – The cut-off of 5 mitoses per 10 fields was used, as previously recommended by *Garg and al.* to define poorly differentiated TC (77).

Overall survival (OS) - Time from the initial surgery to the latest contact of the patient with the medical team, or to the death of the patient.

Progression-free survival (PFS) - Time from the initial surgery to the treatment failure (local recurrence or metastasis), or to the death of the patient.

Treatment failure - Local or distant recurrence of the disease after the initial therapy (pelvic surgery, associated or not to RAI therapy).

Tumour size – The most precise size of the all ovarian tumour, either by medical imaging or post-ovariectomy.

RAI therapy as « adjuvant treatment » - RAI used after pelvic surgery for patients without metastasis

RAI therapy as « metastatic treatment » - RAI used for the management of treatment failure.

Subclinical hyper or hypothyroidism – Respectively a low and elevated TSH, associated with thyroid hormone levels in the normal range.

Statistical Analyses

Descriptive statistics were performed. Quantitative variables were expressed as median (interquartile range (IQR)) and/or mean (standard deviation). Categorical variables were expressed as number (percentage).

Factors associated with the risk of recurrence were studied using univariate Cox proportional hazards models. The hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI) were estimated for each variable as the effect size. For all variables, the proportional hazards assumption will be studied by the analyses of Schoenfeld residuals. For quantitative variables, the log-linearity assumption will be verified using Martingale residuals and cubic splines. Kaplan-Meier curves of the significant factors were made. Similarly, the factors associated with the risk of death or recurrence were analysed in the same way.

All factors associated with the risk of occurrence of a recurrence with $p < 0.10$ were included in a multivariate Cox model with stepwise downward selection, with a selection criterion of $p < 0.05$.

The comparison of patients with metastases with those who were free of metastases, according to the numerical parameters, was carried out using the Student test or the Mann Whitney U test (depending on the normality of the distribution). For the qualitative parameters, we performed the Chi² test or the Fisher's exact test (if the theoretical numbers were less than 5). Similarly, comparisons of patients who underwent RAI therapy versus those who did not were analysed in the same way.

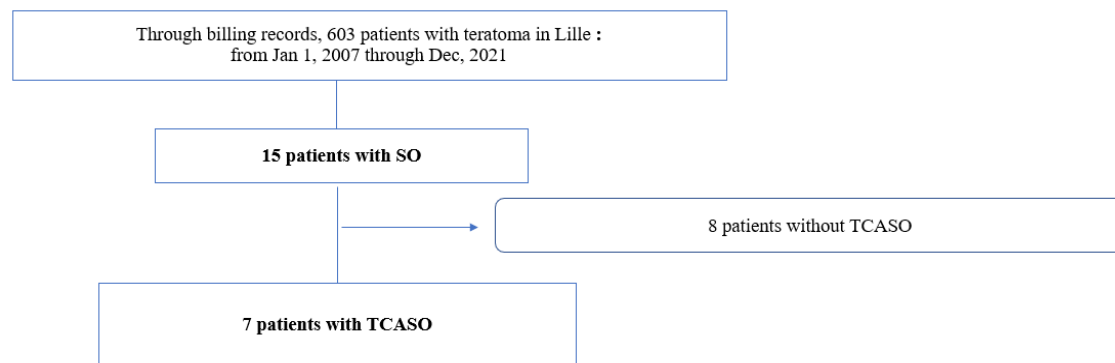
Statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute, Cary, N.C. 25513; version 9.2).

RESULTS

1) General characteristics of « Lille case serie »

From 2007 to 2022, 603 ovarian teratomas were operated in Lille University Hospital, 15 of them (2.5%) presented a SO, and 7 a TCASO (1.1%). Moreover, the prevalence of TCASO among the population of SO was 53%. (**Figure 5**).

Figure 5. Flow chart. Dec: December, Jan: January, SO: Struma ovarii, TCASO: Thyroid carcinoma arising from struma ovarii.



The median age was 43 years (IQR: 35-47), with a median BMI of 27.5 kg/m² (IQR: 24-31). Six women out of 7 were multiparous (86%), and none was pregnant at the time of the diagnosis (**Table 5**). The circumstances which led to the diagnosis were mostly a tumour syndrome (abdominal pain n=2/6, pelvic mass n=2/6, abdominal distension n=1/6) (50%), gynaecological symptoms (dyspareunia n=1/2, menstrual cycle disorders n=1/2) (33%), or an incidental finding (n=2/6, 33%).

Serum level of tumour markers were rarely measured, and none of them were higher than the normal range (CA-125 n=0/1, CEA n=0/2, CA 19-9 n=0/1, hCG n=0/3). Only 1 patient presented an alteration of the thyroid biologic tests, with subclinical hyperthyroidism; all the other patients were in an euthyroid state. Regarding Tg, only 1 patient had a higher Tg level rate, whether at diagnosis or at the end of treatment, even if she underwent thyroidectomy; for

the remaining patients, the Tg measures were normal, at the diagnosis and at the end of the treatment.

Macroscopically, the median tumour strumal cyst diameter was 80 millimetres (IQR: 72.5-130), and was mainly developed over the left ovary (n=5/7). The data concerning the exact size of the CT within the ovarian tumour was rarely available. Histological TC subtypes were only papillary thyroid carcinoma (PTC). Aggressive features were observed in only 1 patient (n=1/3): presence of necrosis, capsular invasion, and mitosis count superior to 5 mitoses per 10 HPF. Among 4 patients with mitosis count available, it was inferior to 5 mitoses per 10 HPF in 3 patients. No vascular invasion were described (n=0/4). The Ki67 immunohistochemistry staining was realised in 1 case, and was inferior to 1%. The *BRAF* mutation was searched in 3 cases, and always negative.

Pelvic surgery was performed in all patients, consisting in unilateral adnexectomy (n=4/7), cystectomy (n=2/7), and BSO (n=1/7). No TAHBSO was required. Only 1 surgery out of 7 have been done by laparoscopy. Thereupon, 88% of the patients benefited from a conservative surgery (n=6/7), and only 1 underwent definitive surgery (14%). Ascites was not observed in Lille case serie (n=0/4).

Among these 7 patients, 4 had a thyroid goiter (57%), diagnosed after a clinical exam (n=1/4) or a thyroid US (n=3/4). The majority of the patients underwent a thyroidectomy (n=6/7), and the histology of the specimen was benign in half the cases (n=3/6). Thereby, 3 patients presented a synchronous primary TC: most of them were microcarcinomas (n=2/3), with histologic features of PTC (n=3/3). RAI was administered on 6 patients (n=6/7), with a unique dose of 100 mCi. No chemotherapy, tyrosine kinase inhibitor or external beam radiotherapy (EBRT) were administered (n=0/7).

None of the 7 patients had any lymph node or metastatic spread. There was no recurrence of the disease (n=0/7). The median OS was 31 months (IQR: 15-105.5). All the patients were alive at the end of the data collection (June 2022).

Table 5. Characteristics of each cohort. BMI: Body Mass Index. BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy. CT: Computed tomography scan. EBRT: External beam radiotherapy. FTC: Follicular thyroid carcinoma. FVTPC: Follicular variant thyroid-type papillary carcinoma. IQR: Interquartile range. MRI: Magnetic resonance imaging. PTC: Classical papillary thyroid carcinoma. RAI: Radioactive iodine 131-I. TAHBSO: Total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. TCASO: Thyroid carcinoma arising from struma ovarii. Tg: Thyroglobulin. US: Ultra-sonography.

		Lille case serie			Literature cases			Whole cohort		
		<i>n or Median (IQR)</i>	%	NA	<i>n or Median (IQR)</i>	%	NA	<i>n or Median (IQR)</i>	%	NA
Patients	Age (years)	43 (35-47)		0	45.5 (34-54)		1	45 (34-53)		1
	BMI (kg/m ²)	27.5 (24-31)		1	30.47 (26-40)		160	30 (24-37)		161
Symptoms	Asymptomatic	2/6	33	1	31/158	20	9	33/164	20	10
	Tumour syndrome:	3/6	50	1	103/133	77	34	109/139	78	35
	- abdominal pain	2/6	33		68/103	66		70/109	64	
	- pelvic mass	2/6	33		63/103	61,2		65/109	60	
	- abdominal distension	1/6	17		24/103	23		25/109	23	
Gynaecology	Ascites	0/4	0	3	38/60	63	107	38/64	59	110
	Gynaecologic symptoms:	2/6	33	1	23/158	15	9	25/164	15	10
	- dyspareunia	1/2	50		1/23	4		2/25	8	
	- menstrual cycle disorders	1/2	50		15/23	65		16/25	64	
	- postmenopausal bleeding	0/2	0		7/23	30		7/25	28	
	Parity:			0			116			116
	- multiparity	6/7	86		32/51	63		38/58	65	
	Pregnancy status:			0			0			0
- pregnant	0/7	0		3/167	2		3/174	2		
Laterality	Left	5/7	71	0	71/157	45	10	76/164	46	10
	Right	2/7	29	0	86/157	55	10	88/164	54	10
Size (millimetres)		80 (72.5-130)		0	90 (66-124)		29	90 (68-125)		29
Medical imaging	Pelvic US	3/7	43	0	90/167	54	0	93/174	53	0
	MRI	3/7	43	0	36/167	22	0	39/174	22	0
	CT	3/7	43	0	54/167	32	0	57/174	33	0
Extension	Adenopathy	0/7	0	0	12/69	17	98	12/76	16	98
	Metastases:	0/7	0	0	51/129	39	38	51/136	375	38
	- Metastatic at diagnosis	x	x		29/51	57		29/51	57	
	- RAI avid metastases	x	x		23/25	92	24	23/25	92	24
	Metastases location:						0			0
	- pelvic	x	x		35/51	69		35/51	69	
	- extra-pelvic	x	x		29/51	57		29/51	57	
- pelvic + distant	x	x		13/51	25		13/51	25		

Tumour markers	CA-125	NE	6	1 (1 ;3)	95	1 (1 ;3)	101			
	- higher than normal (>35)	0/1	NE	31/72	43	31/73	43			
	CEA	NE	5	1 (1 ;1)	137	1 (1 ;1)	142			
	- higher than normal (>5)	0/2	NE	0/30	0	0/32	0			
	CA-19-9	NE	6	1 (1 ;1,4)	139	1 (1 ;4)	145			
	- higher than normal (>37)	0/1	NE	9/28	32	9/29	31			
	hCG	NE	4	1 (1 ;1)	150	1 (1;1)	154			
- higher than normal (>5)	0/3	NE	0/17	0	0/20	0				
AFP	NE	7	1 (1 ;1)	148	1 (1;1)	155				
	- higher than normal (>10)	NE	NE	0/19	0	0/19	0			
Thyroid function	Euthyroidism	5/6	83	1		97/112	87	62		
	Hyperthyroidism:			1				0		
	- subclinical	1/6	17			4/12	33			
	- biological	0/6	0			8/12	67			
	Hypothyroidism:			1				1		
	- subclinical	0/6	0			2/3	67			
	- biological	0/6	0			0/3	0			
	Tg level at diagnosis:			3		118		121		
	- normal	3/4	75		17/49	35	20/53	38		
	- higher than normal	1/4	25		32/49	65	33/53	62		
	Tg level à end of treatment:			2		92		94		
- normal	4/5	80		60/75	80	64/80	80			
- higher than normal	1/5	20		15/75	20	16/80	20			
Surgical management	Undergone surgery	7/7	100	0	167/167	100	0	174/174	100	0
	Approach procedure:			0		75				75
	- laparoscopy	1/7	14		23/92	25	24/99	24		
	- laparotomy	6/7	86		69/92	75	75/99	76		
	Surgical gesture:			0		12				12
	- cystectomy	2/7	29		6/155	4	8/162	5		
	- unilateral adnexectomy	4/7	57		71/155	46	75/162	46		
- BSO	1/7	14		12/155	8	13/162	8			
- TAHBSO	0/7			66/155	43	66/162	41			
Adjuvant therapy	Chemotherapy	0/7	0	0	13/167	8	0	13/174	7	0
	EBRT	0/7	0	0	5/167	3	0	5/174	3	0
Anatomopathology	- PTC	7/7	100	0	81/165	49	2	88/172	51	2
	- FVPTC	0/7	0		52/165	31		52/172	30	
	- FTC	0/7	0		28/165	17		28/172	16	
	- anaplastic TC	0/7	0		1/165	1		1/172	1	
	- medullary TC	0/7	0		1/165	1		1/172	1	

	- poorly differentiated TC	0/7	0	4	2/165	1	157	2/172	1	161
	Necrosis	1/3	33	4	7/10	70	157	8/13	61	161
	Mitosis count:									
	- <5 mitoses per 10 HPF	3/4	75	3	13/19	68	148	16/23	70	151
	- >5 mitoses per 10 HPF	1/4	25	3	6/19	32	148	7/23	30	151
	Vascular invasion	0/4	0	3	13/41	32	126	13/45	29	129
	Capsular invasion	1/3	33	4	21/46	46	121	22/49	45	125
Genetic alterations	RAF mutations (<i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>HRAS</i>)	0/3	0	4	10/25	40	142	10/28	36	146
	cKIT mutations	0/3	0	4	1/25	4	142	1/28	4	146
Thyroid history	Thyroid US	3/7	43	0	81/167	48	0	84/174	48	0
	Goitre	4/7	57	0	18/117	15	50	22/124	18	50
	Cervical adenopathy	0/7	0	0	5/32	16	135	5/39	13	135
	Thyroidectomy	6/7	86	0	99/167	59	0	105/174	60	0
	Thyroid anapath:			0			16			16
	- benign	3/6	50		66/83	79		69/89	77	
	- malign	3/6	50		18/83	22		21/89	24	
	- microcarcinoma	2/3	67		10/18	56		12/21	57	
	- PTC	3/3	100		13/18	72		16/21	76	
	- FVPTC	0/3	0		5/18	28		5/21	24	
	- FC	0/3			0/18	0		0/21	0	
RAI therapy	RAI:	6/7	86		80/167	48	0	86/174	49	0
	- number of cures	1 (1-1)			1 (1-2)		26	1 (1-2)		
	- cumulated dose	100 (100-100)			129 (100-300)		4	104.5 (100-262.5)		
	Indication of RIA:			0			0			0
	- adjuvant treatment	6/6	10		47/80	59		53/86	62	
	- metastatic treatment	0/6	0		35/80	44		35/86	41	
Follow-up	Follow-up time after diagnosis (months)			0			37			37
		31 (15-105.5)			23 (8-53.5)			23.5 (8-60)		
	Status at latest news:			0			34			33
	- alive	7/7	100		125/134	93		132/141	94	
	- dead	0/7	0		9/133	7		9/141	6	
	Disease recurrence	0/7	0	0	32/131	25	45	32/131	24	43
	Time of recurrence (months)	x			40 (11-129)		94	40 (11-129)		94
	Location of recurrence						0			
	- pelvic	x	x		23/32	72		23/32	72	
	- distant metastasis	x	x		9/32	28		9/32	28	
	Death related to TCASO	0/7	0	0	4/138	3	36	4/138	3	36

2) General characteristics of the entire cohort

From 1976 to 2022, 167 patients were reported in the literature, and 7 were followed in University Hospital in Lille for TCASO. The median age was 45 years (IQR: 34-53), and the median BMI was 30 kg/m² (IQR: 24-37); 7 patients were obese (54%), 1 patient overweighted (17%) and 2 had a normal BMI (33%). The majority of the women were multiparous (n=38/58), and 3 patients were pregnant at the time of the diagnosis (94,143,144) (**Table 5**).

A- Histology

Macroscopically, the median tumour strumal cyst diameter was 90 mm (IQR: 68-125). The data concerning the exact size of the CT within the ovarian tumour was rarely available. Among the 172 patients with sufficient data, histological TC subtypes were mainly PTC in 88 patients (51%), follicular variant of PTC (FVPTC) in 52 patients (30%), and follicular thyroid carcinoma (FTC) in 28 patients (16%). Two poorly differentiated TC, one medullary TC and one anaplastic TC were described. Recurrence was observed in 12 PTC (14%), 11 FVPTC (21%) and 9 FTC subtypes (32%), with a recurrence time of respectively 40 (IQR: 11-129), 60.5 (IQR: 12-132) and 72 months (IQR: 24-144).

Some aggressive features like necrosis (n=8/13), vascular invasion (n=13/45), capsular invasion (n=22/49), and mitosis count superior to 5 mitoses per 10 HPF (n=7/23) were observed. The immunohistochemistry analysis was mainly positive for thyroglobulin (n=66/86), TTF1 (n=49/86), cytokeratin (n=13/86) and HBME-1 (n=19/86).

Among the 28 patients who had a molecular analysis, 5 had a *BRAF* mutations (18%), 7 a *RAS* mutation (*HRAS*, *NRAS*, *KRAS*) (25%), and 1 a *cKIT* mutation (4%). No *PTEN* or *PI3KCA* mutations, nor *RET* alterations were found. The median follow-up time of *BRAF* mutated patients was 22 months (IQR: 6-51), with one recurrence at 24 months. Among the 10 patients with *RAS* mutations, the median follow-up time was 22 months (IQR: 7.75-50.75); 3 recurrences occurred at 24 months for two patients and 144 months.

B- Clinical characteristics at diagnosis

Among the 139 patients with sufficient data, clinical presentation at diagnosis was a tumour syndrome in 109 patients (76%): abdominal pain (64%), pelvic mass (60%), and abdominal distension (23%); among 164 patients, gynaecological symptoms were expressed by 25 patients (15%): dyspareunia (8%), menstrual cycle disorders (64%), and postmenopausal bleeding (28%). The diagnosis was incidental in 33 patients (20%). Ascites was present in 59% of the cases (n=38/64).

C- Biological characteristics at diagnosis

Biologically, CA-125 was measured in 73 patients (44%), and increased in 31 (43%). The other tumour markers were rarely measured (CEA n=0/32, hCG n=0/20, and AFP n=0/19), and always in the normal range. The CA 19-9 was measured in 29 patients (17%), and was increased in 9 patients (31%).

D- Thyroid features

Regarding the thyroid aspect, a thyroid goitre was noticed in 18% of the cases (n=22/124).

Concerning the thyroid function, among 112 patients, 97 were in an euthyroid state (87%). Among the 12 patients with sufficient data, 8 presented hyperthyroidism (67%), and 4 subclinical hyperthyroidism (33%). At the opposite, 2 patients were diagnosed with subclinical hypothyroidism (n=2/3, data non-available (NA) in 1 case).

At diagnosis, Tg was measured in 53 cases (32%): it was elevated in 33 cases (62%), and remained elevated in the 12 cases treated with thyroidectomy and RAI therapy (n=12/16). Among those 12 patients, 10 were metastatic (data NA in 1 case).

Among patients who underwent thyroidectomy and RAI therapy (and with negative Tg antibodies), 15 patients who underwent disease recurrence had an elevation of their Tg level. In the same way, 18 patients with metastasis of TCASO had an elevation of the Tg associated in each progression.

E- Metastases

Among the 51 patients with sufficient data (medical imaging or histological evidence), metastases were present at diagnosis in 57% of the cases (n=29/51), and 43% appeared after the initial treatment (n=22/51). If we assumed that the absence of information concerning the metastatic status corresponded to the absence of metastasis, this rate should be of 17% (n=29/174). Among the 86 patients treated with RAI therapy, 45% had metastasis at diagnosis (n=17/38; data NA in 48 cases, without reported iodine fixation), and 92% were RAI avid metastasis (n=23/25, data NA in 24 cases). Regarding the distribution of the metastasis, 69% were located in the pelvis (n=35/51), 57% in distant locations (n=29/51) (**Table 6**), and 25% had metastases both in a pelvic and a distant locations.

Table 6. Metastases locations

	n=	%
Pelvic metastases		
- peritoneum	17/49	35
- omentum	12/49	25
- pelvis	25/49	51
- controlateral ovary	9/49	18
Distant metastases		
- lungs	10/49	20
- liver	8/49	16
- bones	6/49	12
- spleen	4/49	8
- digestive	3/49	6
- diaphragm	3/49	6
- thorax	1/49	2
- skins	1/49	2
- bladder	1/49	2

In univariate analysis, the factors associated to the presence of metastases were a tumour teratoma size higher than 100 millimetres ($p=0.0011$), the presence of adenopathies ($p<0.0001$), and a treatment with thyroidectomy ($p=0.0012$) and RAI ($p=0.0004$) (**Table 7**). There was a statistically significant trend for a Tg level higher than the normal values at diagnosis ($p=0.0574$).

Table 7. Univariate analyses of characteristics associated with metastases. FTC: Follicular thyroid carcinoma. FVTPC: Follicular variant thyroid-type papillary carcinoma. NE: Non evaluable. PTC: Classical papillary thyroid carcinoma. RAI: Radioactive iodine 131-I. TC: Thyroid carcinoma. Tg: Thyroglobulin.

Variables	Absence of metastases % (n=)	Presence of metastases % (n=)	p-value
Age			0.2099
- < 50 years	60% (n=54/91)	41% (n=37/91)	
- > 50 years	70% (n=33/47)	30% (n=14/47)	
Size > 100 mm	39% (n=32/83)	71% (n=25/35)	0.0011
Multiparity	70% (n=29/41)	56% (n=5/9)	0.4417
Laterality (right)	50% (n=43/86)	48% (n=21/44)	0.8062
Ascites	56% (n=22/39)	71% (n=15/21)	0.2538
Adenopathy	0% (n=0/52)	50% (n=10/20)	<0.0001
Elevated CA-125	39% (n=17/44)	56% (n=9/16)	0.2234
Elevated Tg level at diagnosis	52% (n=13/25)	78% (n=18/23)	0.0574
Surgical gesture :			0.4960
- Conservative surgery	53% (n=45/85)	47% (n=21/45)	
- Definitive surgery	47% (n=40/85)	53% (n=24/45)	
Anatomopathology			0.1464
- PTC	68% (n=44/65)	32% (n=21/65)	
- FVPTC	65% (n=28/43)	35% (n=15/43)	
- FTC	46% (n=12/26)	54% (n=14/26)	
Necrosis	29% (n=2/7)	100% (n=4/4)	NE
Mitosis count > 5 per 10 HPF	29% (n=4/14)	33% (n=2/6)	NE
Vascular invasion	27% (n=8/30)	30% (n=3/10)	1
Capsular invasion	44% (n=16/36)	50% (n=4/8)	1
BRAF mutation	18% (n=2/11)	9% (n=1/11)	NE
Thyroidectomy	55% (n=48/87)	82% (n=42/51)	0.0012
Primary TC	23% (n=11/47)	12% (n=5/42)	0.1584
RAI	44% (n=38/87)	74% (n=38/51)	0.0004
- Adjuvant treatment	97% (n=37/38)	18% (n=7/38)	<0.0001
- Metastatic treatment	0% (n=0/38)	89% (n=34/38)	<0.0001

F- Treatment

Pelvic surgery

All 174 patients underwent surgery, consisting in unilateral adnexectomy for 75 patients (46%), TAHBSO for 66 (41%), BSO for 13 (8%), and cystectomy for 8 (5%). Thereupon, among the 162 patients with disponible data, 83 had a conservative surgery (51%) and 79 underwent definitive surgery (49%).

Thyroidectomy

Regarding thyroid treatment, 105 patients underwent a thyroidectomy (60%). When disponible, pathological examination showed a synchronous primary TC in 21 patients (24%). There were 12 microcarcinomas (57%) with histologic features of PTC (n=16/21), and 5 cases of FVPTC (24%). Among those 105 patients, 24 recurrences were observed (23%), with a median time of recurrence of 40 months (IQR: 12-132).

Among 37 patients without metastases treated by thyroidectomy and RAI, the risk of recurrence was 5% (n=2/37, data NA in 6 cases), with a median time of recurrence of 19 months (IQR: 13.5-24.5), and an OS of 23.5 months (IQR: 9-51).

Among 38 patients without metastases who did not undergo thyroidectomy and RAI therapy, the risk of recurrence was 3% (n=1/37, data NA in 5 cases); the only recurrence happened at 132 months.

RAI therapy

Among the 174 patients of the cohort, 86 underwent RAI therapy, with a median cumulative RAI dose of 104.5 mCi (IQR: 100-262.5), corresponding to a median number of 1 treatment course (IQR: 1-2). Among these 86 patients, 44 had a “adjuvant treatment” (51%), and 34 a “metastatic treatment” (39%); 7 recurrences were observed in patients who underwent RAI as adjuvant treatment. Among the 86 patients treated with RAI therapy, 22 patients underwent more than one treatment course (26%), corresponding to a median cumulative dose of 149

mCi (IQR: 100-310, data NA in 5 cases). Among those 22 patients, 20 were metastatic (91%, data NA in 1 case), 7 of whom were metastatic at diagnosis (32%); only 1 patient underwent EBRT (5%). None of them had a synchronous primary TC.

Comparatively to the patients who were not treated with RAI therapy, those who received RAI were older than 50 years ($p=0.0318$), had a tumour size inferior to 100 millimetres ($p=0.0660$), an elevated Tg level at diagnosis ($p=0.0295$), and were treated by thyroidectomy ($p<0.0001$). All the others characteristics of this population are described in **Table 8**.

The median cumulative RAI dose of the 27 patients who presented treatment failure was 148.85 mCi (IQR: 100-310, data NA in 12 cases).

Among the 21 patients free of metastases at diagnosis treated with thyroidectomy and RAI (data NA in 96 cases), 20 recurrences were observed after a median time of 60.5 months (IQR: 12-132), corresponding to a median follow-up time of 21 months (IQR: 8-48). Only 1 patient free of metastases at diagnosis did not received RAI, and presented a recurrence at 10 months (total follow-up time of 24 months).

Two RAI refractory cases after RAI therapy were described (80,145), the first one due to the TCASO and the second one due to a synchronous primitive TC (80); the histological subtypes were respectively PTC and FVPTC. Those patients did not undergo chemotherapy or EBRT.

Table 8. Characteristics of the population which benefited from RAI therapy. FTC: Follicular thyroid carcinoma. FVTPC: Follicular variant thyroid-type papillary carcinoma. PTC: Classical papillary thyroid carcinoma. NE: Non evaluable. RAI: Radioactive iodine 131-I. TC: Thyroid carcinoma. Tg: Thyroglobulin.

Variable	Absence of RAI % (n=)	RAI administred % (n=)	p-value
Age			0.0318
< 50 years	44% (n=48/109)	56% (n=61/109)	
> 50 years	61% (n=39/64)	39% (n=25/64)	
Size > 100 mm	53% (n=42/79)	38% (n=25/66)	0.0660
Multiparity	72% (n=21/29)	59% (n=17/29)	0.2692
Laterality (right)	55% (n=47/85)	52% (n=41/79)	0.6631
Ascites	61% (n=23/38)	58% (n=15/26)	0.8206
Adenopathy	15% (n=6/41)	17% (n=6/35)	0.7650
Elevated CA-125	38% (n=18/47)	50% (n=13/26)	0.3327
Elevated Tg level at diagnosis	41% (n=7/17)	72% (n=26/36)	0.0295
Surgical gesture :			0.2712
- Conservative surgery	46% (n=38/83)	54% (n=45/83)	
- Definitive surgery	54% (n=43/79)	46% (n=36/79)	
Anatomopathology			0.4741
- PTC	56% (n=49/88)	44% (n=39/88)	
- FVPTC	46% (n=24/52)	54% (n=28/52)	
- FTC	46% (n=13/28)	54% (n=15/28)	
Necrosis	50% (n=4/8)	80% (n=4/5)	NE
Mitosis count > 5 per 10 HPF	37% (n=6/16)	14% (n=1/7)	NE
Vascular invasion	33% (n=9/27)	22% (n=4/18)	0.4205
Capsule invasion	48% (n=13/27)	41% (n=9/22)	0.6123
BRAF mutation	50% (n=3/6)	10% (n=2/21)	NE
Thyroidectomy	25% (n=22/88)	97% (n=83/86)	<0.0001
Primary TC	18% (n=4/22)	21% (n=17/82)	1

In the entire cohort, 13 patients benefited from chemotherapy (7%): 6 patients were metastatic at diagnosis and 8 patients presented a metastatic evolution. Previously, 7 patients (54%) were treated with RAI with a median dose of 110 mCi (IQR: 100-300). After chemotherapy treatment, recurrence was observed in 8 patients (data NA in 3 cases), after a median time of 30.5 months (IQR: 12-120); the median OS was 21 months (IQR: 8-48). The different chemotherapies protocols are described in **Table 9**.

Furthermore, 5 patients underwent EBRT (3%). Rrecurrence was observed in 3 patients, at a median time of 11 months (IQR: 7.5-11.5) ; the median OS was 20.5 months (IQR: 8-48).

Table 9. Types and protocols of chemotherapy

Types of chemotherapy	n=	%
Platinum salts:		
- Carboplatin	3/6	50
- Cisplatin	1/6	17
Paclitaxel	2/6	33
Cyclophosphamide hydrate	2/6	33
Tegafur-uracil (UFC)	1/6	17
Etoposide	1/6	17
Chemotherapy protocols		
- Paclitaxel, carboplatin, UFC, etoposide, and cyclophosphamide hydrate		
- Cisplatin and cyclophosphamide		
- Carboplatin		
- Paclitaxel and carboplatin		

G- Outcomes

The median follow-up period was 23.5 months (IQR: 8-60) from the diagnosis of TCASO.

Among the 131 patients with available data, 32 presented a recurrence (24%), after a median time of 40 months (IQR: 11-129). Among these 32 patients, the recurrence was observed in the pelvis in 23 patients (72%), in distant locations in 9 patients (28%), and in both in 8 patients (27%) (**Table 5**). Among patients with *BRAF* mutations, 1 presented a recurrence after 24 months (data NA in 2 cases).

The median time of recurrence was respectively 27.5 months (IQR: 11.25-120), 40 months (IQR: 11.75-132), 60 months (IQR: 15-132), and 60.5 months (IQR: 24-150) for patients with

adenopathies, PTC, FVPTC and FTC histological subtypes (**Figure 6**). The 1-year, 2-years, 6-years, 10-years, 15-years, and 17-years percentage of patients with treatment failure were 9%, 14.5%, 24%, 44%, 78% and 92.5% respectively.

In univariate analysis, this risk of recurrence was significantly associated to the presence of adenopathies ($p=0.0096$; Hazard ratio (HR)=6.821 [Confidence interval (CI):1.597-19.137]), FVPTC histological subtypes ($p=0.0008$; HR=5.465 [CI:2.034-14.687]), thyroidectomy ($p=0.0305$; HR=3.768 [CI:1.133-12.529]) and RAI as metastatic treatment ($p=0.0386$; HR=3.730; [CI:1.071-12.991]) (**Table 10**). A tumour size higher than 95 millimetres and an elevated Tg level were not significantly associated to recurrence. No difference was observed between the surgery type (conservative versus definitive surgery).

In multivariate analyses, the recurrence rate was significantly higher in patients FVPTC histological subtypes ($p=0.0016$; HR=8.033 [CI:2.202-29.311]). (**Table 10**).

Regarding the progression free survival (PFS), the median PFS was 16 months (IQR: 8-36) (**Figure 7**). In univariate analysis, a poor PFS was significantly associated with the presence of adenopathies ($p=0.0096$; HR=6.821 [CI:1.597-29.137]), FVPTC histological subtypes ($p=0.00008$; HR=5.473 [CI:2.037-14.706]), thyroidectomy ($p=0.0306$; HR=3.764 [CI:1.132-12.517]) and RAI therapy ($p=0.0358$; HR=3.140 [CI:1.079-9.141]). An age < 50 years was the only significant factor associated with a better PFS ($p=0.0465$; HR=0.968 [CI:0.937-0.999]) (**Table 11**). The presence of ascitic fluid was not associated with metastases, treatment failure, or poor PFS.

Figure 6 - Recurrence univariate analysis of the entire cohort. Figure **6a**: recurrence analysis depending on the presence of adenopathies. Figure **6b**: recurrence analysis as a function of CT histological subtypes. Figure **6c**: recurrence analysis depending on the realisation of a thyroidectomy. Figure **6d**: recurrence analysis depending on RAI treatment. Figure **6e**: recurrence analysis depending on RAI as “metastatic treatment”.

FTC: Follicular thyroid carcinoma. FVTPC: Follicular variant thyroid-type PFS: Progression free survival. PTC: Classical papillary thyroid carcinoma. RAI: Radioactive iodine 131-I. TCASO: Thyroid carcinoma arising from struma ovarii.

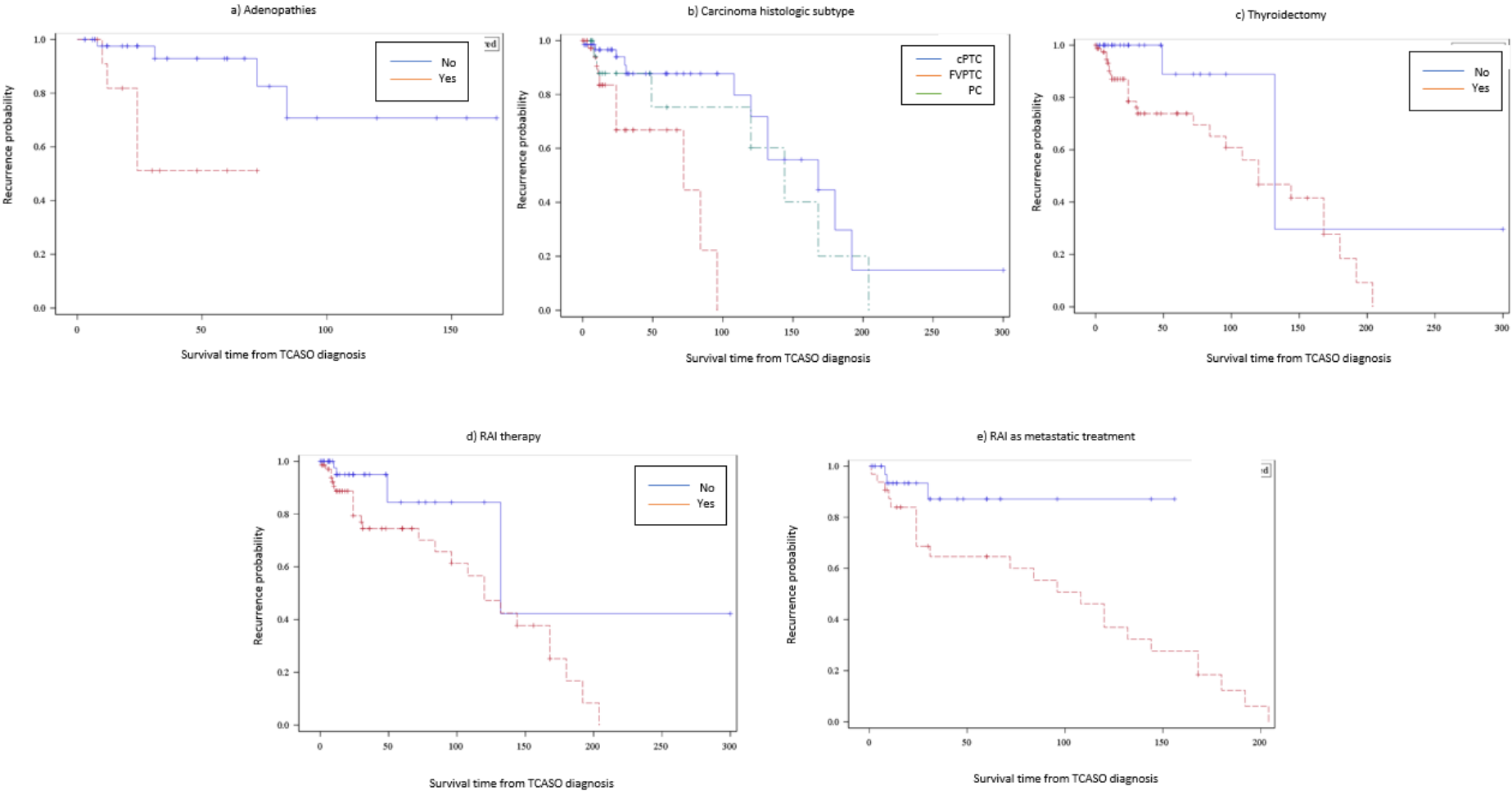


Table 10. Analyses of characteristics associated with treatment failure. CI: Confidence interval. FTC: Follicular thyroid carcinoma. FVTPC: Follicular variant thyroid-type papillary carcinoma. HR: Hazard ratio. NE: Non evaluable. PTC: Classical papillary thyroid carcinoma. RAI: Radioactive iodine 131-I. TC: Thyroid carcinoma. Tg: Thyroglobulin.

Variables			Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Absence of recurrence % (n=)	Treatment failure % (n=)	HR [95% CI]	p-value	HR [95% CI]	p-value
Age						
- < 50 years	57% (n=56/99)	81% (n=26/32)	0.968 [0.937-0.999]	0.0463		
- > 50 years	43% (n=43/99)	19% (n=6/32)	0.532 [0.2-1.412]	0.2500		
Size > 95 mm	42% (n=40/94)	75% (n=15/20)	2.314 [0.816-6.557]	0.1145	NE	0.0572
Multiparity	71% (n=25/35)	44% (n=4/9)	0.472 [0.108-2.060]	0.3178		
Laterality (right)	52% (n=51/98)	56% (n=15/27)	1.369 [0.611-3.069]	0.4453		
Ascites	60% (n=25/42)	67% (n=6/9)	0.931 [0.222-3.905]	0.9217		
Adenopathy	13% (n=7/53)	56% (n=5/9)	6.821 [1.597-19.137]	0.0096		
Elevated CA-125	38% (n=18/47)	57% (n=4/7)	NE			
Elevated Tg level at diagnosis	48% (n=13/27)	90% (n=18/20)	3.010 [0.674-13.435]	0.1489		
Surgical gesture :						
- Conservative surgery	50% (n=48/96)	57% (n=16/28)	1.227 [0.525-2.872]	0.6365		
- Definitive surgery	50% (N=48/96)	43% (n=12/28)				
Anatomopathology						
- PTC	81% (n=54/66)	18% (n=12/66)				
- FVPTC	71% (n=27/38)	29% (n=11/38)	5.465 [2.034-14.687]	0.0008	8.033 [2.202-29.311]	0.0016
- FTC	62% (n=15/24)	37% (n=9/24)	1.512 [0.589-3.881]	0.3895	2.814 [0.746-10.622]	0.1268
Necrosis	44% (n=4/9)	100% (n=3/3)	NE			
Mitosis count > 5 per 10 HPF	24% (n=4/17)	33% (n=1/3)	NE			
Vascular invasion	26% (n=9/34)	68% (n=2/3)	NE			
Capsule invasion	46% (n=18/39)	50% (n=1/2)	NE			
BRAF mutation	13% (n=2/15)	17% (n=1/6)	NE			
Thyroidectomy	52% (n=52/99)	91% (n=29/32)	3.768 [1.133-12.529]	0.0305	NE	NE
Primary TC	23% (n=12/51)	10% (n=3/29)	0.601 [0.177-2.037]	0.4135		
RAI therapy	42% (n=43/99)	87% (n=28/32)	3.138 [1.078-9.134]	0.0359		
- Adjuvant treatment	79% (n=34/43)	21% (n=6/28)	0.499 [0.176-1.414]	0.1905		
- Metastatic treatment	21% (n=9/43)	86% (n=24/28)	3.730 [1.071-12.991]	0.0386		

Figure 7 - Progression free survival univariate analysis of the entire cohort. Figure **7a**: PFS analysis depending on the presence of adenopathies. Figure **7b**: PFS analysis depending on the presence of pelvic metastases. Figure **7c**: PFS analysis as a function of CT histological subtypes. Figure **7d**: PFS analysis depending on the realisation of a thyroidectomy. Figure **7e**: recurrence analysis depending on RAI treatment.

FTC: Follicular thyroid carcinoma. FVTPC: Follicular variant thyroid-type PFS: Progression free survival. PTC: Classical papillary thyroid carcinoma. RAI: Radioactive iodine 131-I. TCASO: Thyroid carcinoma arising from struma ovarii.

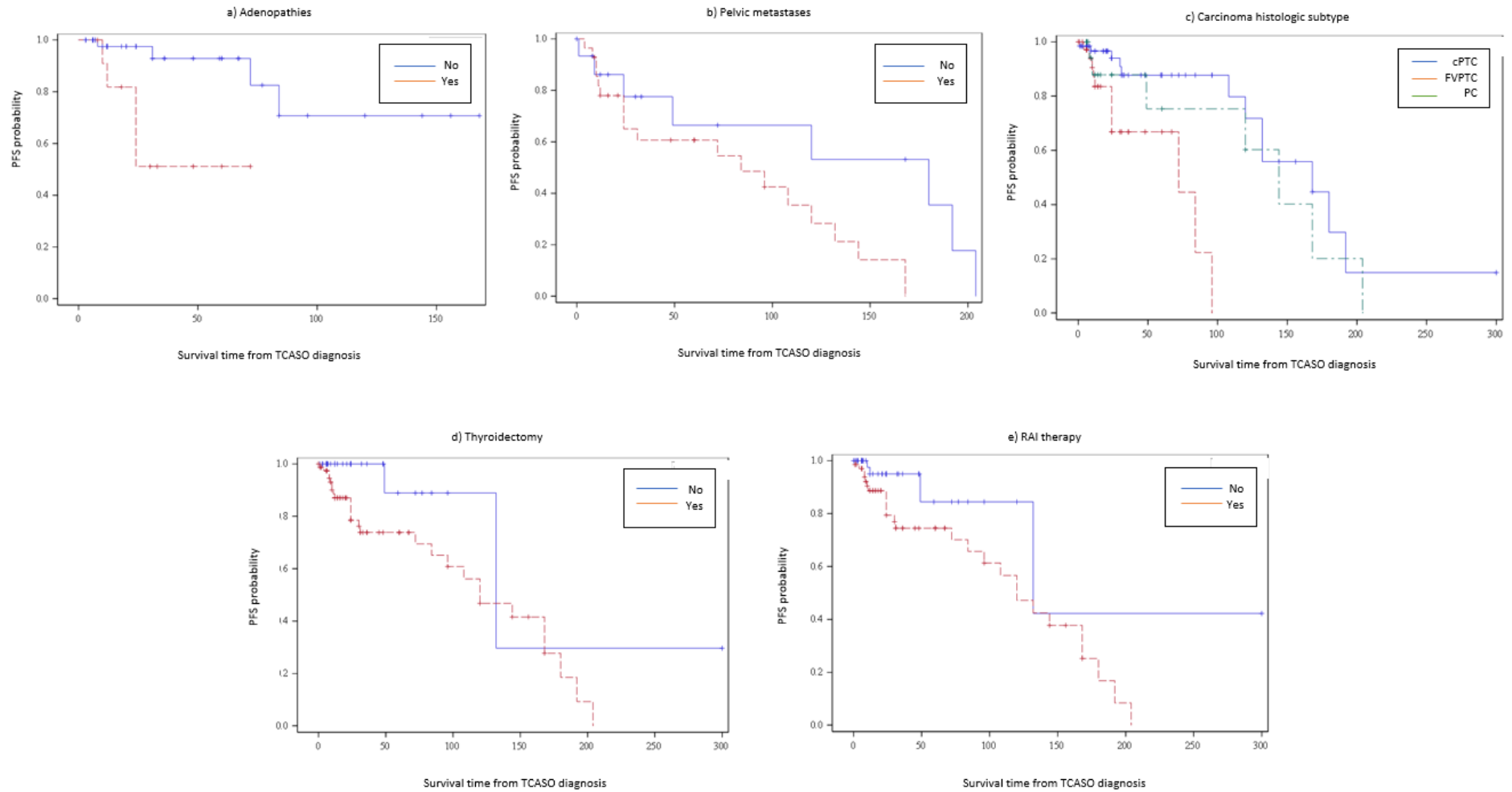
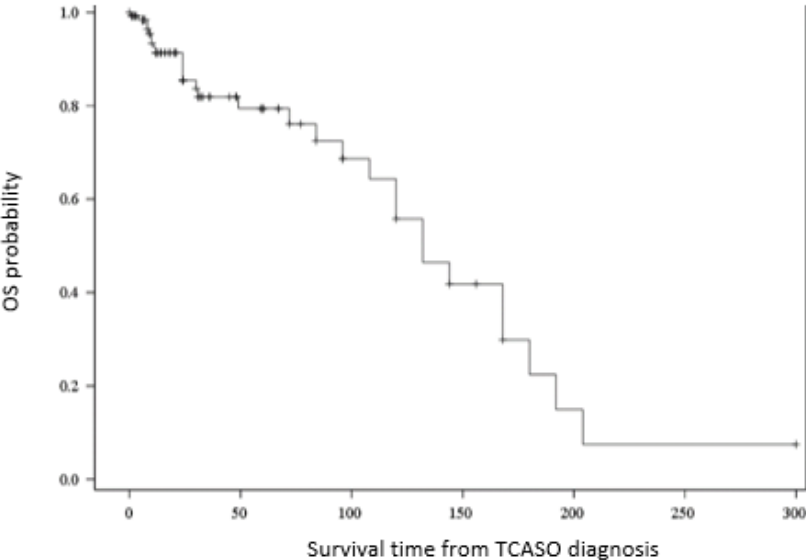


Table 11. Prognostic factors associated with PFS. CI: Confidence interval. FTC: Follicular thyroid carcinoma. FVTPC: Follicular variant thyroid-type papillary carcinoma. HR: Hazard ratio. NE: Non-evaluable. PFS: Progression free survival. PTC: Classical papillary thyroid carcinoma. RAI: Radioactive iodine 131-I. TC: Thyroid carcinoma. Tg: Thyroglobulin.

Variable	Alive and without pathology % (n=)	Death or recurrence % (n=)	HR [95% CI]	p-value
Age < 50 years	57% (n=56/98)	81% (n=26/32)	0.968 [0.937-0.999]	0.0465
Size > 100 mm	43% (n=40/93)	75% (n=15/20)	2.314 [0.816-6.557]	0.1145
Multiparity	71% (n=25/35)	44% (n=4/9)	0.472 [0.108-2.060]	0.3178
Laterality (right)	52% (n=50/97)	56% (n=15/27)	1.370 [0.611-3.071]	0.4444
Ascites	60% (n=25/42)	67% (n=6/9)	0.931 [0.222-3.905]	0.9217
Adenopathy	13% (n=7/53)	56% (n=5/9)	6.821 [1.597-29.137]	0.0096
Metastases				
- Present at diagnosis	100% (n=17/17)	28% (n=8/29)	0.433 [0.178-1.055]	0.0655
- Iodine uptake	75% (n=6/8)	100% (n=16/16)	NA	0.9952
- Pelvis location	53% (n=9/17)	72% (n=21/29)	2.738 [1.003-7.477]	0.0494
- Distant location	59% (n=10/17)	62% (n=18/29)	0.623 [0.269-1.441]	0.2684
Elevated CA-125	39% (n=18/46)	57% (n=4/7)	NE	
Elevated Tg level at diagnosis	48% (n=13/27)	80% (n=18/20)	3.010 [0.674-13.435]	0.1489
Surgical gesture :			1.228 [0.525-2.874]	0.6351
- Conservative surgery	51% (n=48/95)	57% (n=16/28)		
- Definitive surgery	49% (n=47/95)	43% (n=12/28)		
Anatomopathology				
- PTC	81% (n=54/66)	18% (n=12/66)		
- FVPTC	70% (n=26/37)	30% (n=11/37)	5.473 [2.037-14.706]	0.0008
- FTC	62% (n=15/24)	37% (n=9/24)	1.512 [0.589-3.881]	0.3896
Necrosis	44% (n=4/9)	100% (n=3/3)	NE	
Mitosis count > 5 per field	24% (n=4/17)	33% (n=1/3)	NE	
Vascular invasion	26% (n=9/34)	67% (n=2/3)	NE	
Capsule invasion	46% (n=18/39)	50% (n=1/2)	NE	
BRAF mutation	13% (n=2/15)	17% (n=1/6)	NE	
Thyroidectomy	53% (n=52/98)	90% (n=29/32)	3.764 [1.132-12.517]	0.0306
Primary TC	24% (n=12/51)	10% (n=3/29)	0.601 [0.177-2.037]	0.4135
RAI	43% (n=42/98)	87% (n=28/32)		
- Adjuvant treatment	79% (n=33/42)	21% (n=6/28)	3.140 [1.079-9.141]	0.0358
- Metastatic treatment	21% (n=9/42)	86% (n=24/28)	0.500 [0.176-1.416]	0.1916

From TCASO diagnosis, the median OS time was 21 months (IQR: 8-60) (**Figure 8**). Only 3 specific deaths were reported, after 11, 12 and 120 months (52,99,146). Death occurred in a mean time of 59 months (SD: 48-74) and a median time of 36,5 months (IQR: 33.50-84.50). In the whole cohort, the OS rates were respectively 98%, 96%, 94% and 86% at 31, 36, 37 and 120 months.

Figure 8. Kaplan-Meier graph of overall survival in 128 patients treated for a malignant struma ovari (TCASO) thyroid carcinoma arising from struma ovarii, and with available data OS: Overall survival. TCASO: Thyroid carcinoma arising from struma ovarii.



DISCUSSION

TCASO is a rare malignancy, with variable treatment algorithms based largely on case series. Recent analyses have shown the excellent OS prognosis of TCASO, despite the absence of therapeutic consensus. It requires pluridisciplinary management between oncologist, endocrinologist or gynaecologist (76,78,128). Moreover, the role of RAI therapy is unclear. In this hospital-based study associated to a systematic review, we described all the clinical, biological, pathological and therapeutic characteristics of patients with TCASO, and demonstrated that TCASO cases are at higher risk of recurrence in patients with FVPTC histological subtypes ($p=0.0016$; $HR=8.033$ [CI:2.202-29.311]).

Lille case-serie was composed of 7 patients, and the prevalence of SO which underwent malignant transformation was much higher compared to the data found in the literature (53% versus 5-10%) (16,33,36,38,42,48–54); our data need to be validated by another dedicated study in a second cohort. To the best of our knowledge, no study was aimed to define the prevalence of SO and TCASO arising from teratoma in a single population. Moreover, this finding could also suggest that many TCASO remain unnoticed. Futures dedicated studies are needed in order to determine the exact prevalence of TCASO.

TCASO occurred mostly in multiparous women in their genitally active period (median age of 43 years old in Lille case serie (IQR: 35-47) and 45 years old (IQR: 34-53) in the entire cohort) (76,109,116), but it can also be found in extreme ages (from 10 to 82 years old in the entire cohort), as it was previously described (76,114,116,128,147). Because most TCASO were diagnosed before menopause, the question can be asked whether the presence of estrogen during the reproductive period increases cellular growth of TC in SO, as previously showed *in vitro* (129,130). Therefore, it is interesting to note that only 3 cases of pregnancy during the diagnosis were described in the entire cohort (94,143,144) ; to our knowledge, no study has compared the malignant transformation of SO in multiparous versus nulliparous patients, which could support this hypothesis.

Most of the women were overweighted, with a median BMI of respectively 27.5 (IQR: 24-31) and 30 kg/m² (IQR: 34-53) in Lille case serie and in the whole cohort respectively; to our knowledge, no others studies have demonstrated this point. In primary TC, some studies described a positive association between increasing BMI and primary TC risk, especially in women (148–153). This could be the result of a higher level of insulin resistance, of hormones (estrogen and TSH) (154–158), and a higher oxidative stress (148,159–161) in overweighted patients, which could influence TC growth cells (162,163). Actually, no study has investigated the link between obesity and TCASO, which would be interesting because obesity is a modifiable risk factor.

At diagnosis, the majority of the patients presented a tumour syndrome (76%), sometimes associated with gynaecologic symptoms (15%). However, the patients were frequently asymptomatic (respectively 20% and 33% of Lille case serie and the whole cohort), similarly to the literature (76). The percentage of gynaecologic symptoms reported in Lille case serie is 2 times higher than in the whole cohort, this could be explained by the fact that TCAOS are often diagnosed by gynaecologist in our centre; this result can also underline that gynaecologic symptoms, like menstrual cycle disorders or dyspareunia, are often trivialised by the medical teams, and therefore not reported.

Macroscopically, the median tumour whole strumal cyst was respectively 80 (IQR: 72.5-130) and 90 millimetres (IQR: 68-125) in Lille case serie and in the entire cohort, which is smaller than the median sizes reported in the literature (median of 100 to 120 mm) (76,117). Histological TC subtypes were mainly PTC (100% in Lille case serie and 51% in the whole cohort). It highlights the greater diversity of histological subtypes found in the literature, associated to a publication bias due to the rarity of others TC subtypes, and therefore more interesting for publication.

Regarding molecular alteration, among 28 patients who underwent genetic analysis in the entire cohort, 18% were *BRAF* mutated (n=5/28). The median OS of *BRAF* mutated patients was quite similar to the entire cohort (20 versus 21 months), but with a lower ratio of recurrence

(n=1/28, 4% versus 24% in the entire cohort). Those results are different from the ones observed in primitive thyroid PTC *BRAF* mutated, in which we can observe more aggressive clinical courses (more disease recurrence, shorter PFS and OS) comparatively to primitive thyroid PTC without *BRAF* mutation (77,164).

None of the patients of Lille case serie had a metastatic evolution ; however, metastases have been demonstrated in 37.5% of patients in the entire cohort, which is a tremendously higher than the percentage reported in the literature (approximately 5-6% of TCASO for pathological study analysis) (37,39,41,42,55,99,100,104–106,108,123), but in the same range as the study of *DeSimone and al.* (45,8%) after an another systematic review. Once again, those results are in favour of a publication bias, where the majority of the reported cases were more aggressive comparatively to the TCASO observed in real-life (123).

Concerning the locations of the metastases at diagnosis, 69% were situated in the pelvis, suggesting that TCASO follow the same way of dissemination as epithelial ovarian carcinoma, with invasion of adjacent pelvic structures (103). Furthermore, 57% of the metastases were also found in distant locations, mainly in the lungs (n=10/49, 20%), the liver (n=8/49, 16%) and the bones (n=6/49, 12%). Extra-pelvic TCASO metastases distribution seem to be similar to primitive TC metastasis (37,39,41,42,51–53,99,100,104–109).

The presence of ascitic fluid has been reported in 59% of the entire cohort, which is surprisingly higher than the 17% incidence reported in the literature (42,68,91,117). Although, in the majority of the literature cases, there was no data concerning the presence of tumour cells in ascitic fluid, or its positivity to Tg ; therefore, ascites cannot be considered as peritoneal carcinosis.

Contrary to what had been alleged by *Robboy and al.* (76), the presence of ascites and capsular invasion were not found as significant factors of tumour dissemination in our study, which might be explained by an insufficient number of data. In univariate analysis, thyroidectomy ($p=0,0012$) and RAI therapy ($p=0,0004$) were significantly associated with the

presence of metastases, which might be a recruitment bias because those treatments are mainly used in patients with metastatic diseases.

Regarding the surgical treatment in Lille case serie, the most prevalent surgery performed was unilateral adnexectomy (57%), cystectomy (29%) and BSO (14%); whereas it was unilateral adnexectomy (46%), TAHBSO (41%), BSO (8%) and cystectomy (5%) in the entire cohort. The percentages of the entire cohort are more concordant with the ones of the literature (51,76,116,117) compared to our cohort, with a preponderance of TAHBSO, which could be explained by the presence of older patients who do not wish or need to preserve their fertility; and the presence of more severe cases reported in the literature, with a higher risk of recurrence that required definitive surgery. In both cohorts, the main surgical approach procedure was laparotomy. In univariate analyses, there was no statistical difference between conservative *versus* definitive surgery, neither for treatment failure nor for poor PFS. These results are in accordance with previous studies (116). Therefore, it seems judicious to propose conservative surgery to younger patients with a desire of pregnancy, as recommended in previous studies (29,100,109,120,147), if there is no evidence of cancer spread (165). However, in cases of diffuse TCASO, or when the patient did not want to preserve her fertility, we think that definitive surgery is the best option. This mindset is also shared by *DeSimone and al* (117).

Following pelvic surgery, systematic thyroidectomy and RAI therapy is a matter of debate for adjuvant treatment. Only one study find a correlation between RAI therapy administration and reduced recurrence (117). In one hand, it is important to consider that thyroidectomy is not a benign gesture, which can provoke hypocalcemia (by injuring parathyroid glands), or dysphonia (by recurrent laryngeal nerve damage); and requires long-term hormonal thyroid replacement. On the other hand, thyroidectomy is indispensable to RAI therapy. In order to improve the quality of life of the patients, we have to define which patients need a thyroidectomy and RAI therapy strategy. For this, we focused on risks factors of recurrence. Recently, *Egan and al.* (123) proposed a recurrence risk stratification according to the latest

ATA guidelines for TCASO: after analysing the SEER and the NCDB databases, patients were separated in low-, intermediate-, and high-risk groups using metastasis, extraovarian extension, lymphovascular invasion, lymph node status, surgical margins, tumor size, and grade. In this study, the majority of high-risk patients did not receive RAI, with only 41% of them receiving RAI (53,78).

In Lille, all patients except for one, were treated with this strategy, regardless of risk stratification. In the whole cohort, 49% of the patient underwent thyroidectomy and RAI therapy. Patients who benefited from RAI therapy were mainly younger (inferior to 50 years old), had an elevated Tg at diagnosis, and a tumour size inferior to 100 mm. The rationale of these findings is perhaps the decision to propose more aggressive treatment in younger patients with a higher Tg level relating to the extension of the disease.

In our whole cohort, the recurrence rates were 24% at 6 years, 44% at 10 years, and 92% at 17 years. These results highly encourage a long-term follow-up of the patient. The data available on follow-up are generally insufficient, with very little data available at 10 years. This represents a challenge in the future to define more precisely the recurrence in real-life.

We showed here for the first time in a multivariate analysis, that the presence of FVPTC histological subtype ($p=0.0016$; $HR=8.033$ [CI:2.202-29.311]) was associated with a higher risk of recurrence. There were more recurrences in patients with FTC and FVPTC histological subtypes (respectively 32 and 21%) comparatively to the patients with PTC subtype (14%). These results therefore encourage us to use a more invasive strategy (thyroidectomy and RAI therapy) in case of FVPTC or FTC subtypes. These results are similar to those of TC arising from thyroid (89,126,166,167).

In multivariate analysis, unlike in other studies, age was not associated to the recurrence risk (116). The tumour size also was not associated to this risk of recurrence although the PFS was 2,3 shorter in patient with a tumour size over 95 mm. This result could be explained by a lower cut-off comparatively to *Robboy and al.* (76) who suggested that tumour size superior

to 120 mm was an adverse predictive factor for extra-ovarian spread. Thyroidectomy did not prevent recurrence; related to the fact that, in our study, thyroidectomy was realised in patients with a more aggressive disease.

Regarding the question of the follow-up, this study helps to demonstrate the importance of Tg. Indeed, among patients who underwent thyroidectomy and RAI therapy (and with negative Tg antibodies), 15 patients who underwent disease recurrence had an elevation of their Tg level. In the same way, 18 patients with metastasis of TCASO had an elevation of the Tg associated in each progression. Tg level and Tg-antibodies should be measured at diagnosis and during follow-up for each patient. Even if CA-125 is a well-known specific tumour marker of ovarian malignancy, its serum level was elevated in less than half of the entire cohort; it is neither a sensible nor a specific biomarker for TCASO diagnosis, unlike Tg.

Regarding the primitive thyroid aspect, occult papillary thyroid microcarcinomas (PTMC) were found in the thyroid of 9 patients out of the 105 patients who underwent thyroidectomy (9%), which is quite similar to the percentage (11,3%) reported in other studies (89,173). The majority of those PTMC were found incidentally, without any clinical consequence, and with an excellent prognosis (167–171) questioning the thyroidectomy strategy in order to avoid an other synchronous primitive TC (126,166,167).

Regarding thyroid function (**Table 5**), biological and subclinical hyperthyroidism in 7% and 4% were observed respectively, in accordance with previous studies (36,82,91,100,117,172). In addition to SO, interestingly we show a higher rate of cervical goitre in Lille case serie comparatively to the whole cohort (57% *versus* 18% respectively) (109). This gap can be explained by the absence of systematic thyroid exploration in TCASO in the reported cases.

Limitations of our study are the small number of patients in Lille case serie; the important amount of missing data in the case-reports extracted from the literature (in particular concerning the follow-up); the retrospective study; the recruitment bias in the literature cohort, resulting in the inclusion of more patients with severe disease; the long time span of inclusion

from the literature cohort (from 1976 to 2022) with differences in pathological classification of the tumour and imaging modalities used for the detection and follow-up of pelvic metastases ; and the difference of access to medical care and its cost in different countries. Nonetheless, the sample size of Lille case serie added to the systematic review of the literature allowed a large analysis.

CONCLUSION

Le CTGO est une tumeur rare de l'ovaire avec des caractéristiques extrêmement hétérogènes, dont les connaissances qui lui sont associées sont limitées, ce qui fait toute la difficulté de son diagnostic et de sa prise en charge.

Notre étude montre qu'un cas sur deux de GO pourrait contenir un CTGO, soit une prévalence bien plus importante que précédemment décrite, et révèle la nécessité de bien analyser l'ensemble de la pièce opératoire des GO afin de rechercher un CT associé.

Le CTGO touche principalement des femmes multipares, dans la 4e décennie, en période d'activité génitale, et présentant un surpoids. Souvent de taille importante, ces GO sont révélés de manière fortuite, ce qui participe à leur retard diagnostique. La diffusion métastatique du CTGO est rare, et localement similaire à celle des autres tumeurs ovariennes, avec une atteinte prépondérante des organes pelviens.

La prise en charge thérapeutique doit être personnalisée. Initialement, l'ampleur du geste chirurgical pelvien devra être discuté en fonction du désir ou non de maternité de la patiente, du stade de la maladie, et des facteurs de risque de récurrence. Un traitement par thyroïdectomie et par IRA thérapie sera réalisé de manière systématique chez les patients métastatiques. La question d'un traitement adjuvant chez les patients sans preuve de métastases est un sujet très débattu. Dans cette étude, nous avons montré que les patientes qui présentaient un sous-type histologique FVPTC avaient un risque plus important de récidiver. Cela suggère que ces patients devraient bénéficier d'un traitement adjuvant par thyroïdectomie, IRAtérapie et opothérapie freinatrice.

Nous avons également montré l'importance d'un suivi au long cours et de réaliser régulièrement un dosage de la Tg (associé aux anticorps anti-Tg) dans les CTGO afin de rechercher une éventuelle récurrence. Cette surveillance biologique sera bien sûr associée à la réalisation d'une imagerie pelvienne à la moindre suspicion de récurrence.

Nous souhaitons poursuivre ce travail avec une étude nationale au sein du réseau ENDOCAN-TUTHYREF pour mieux caractériser ces tumeurs d'un point de vue anatomopathologique (pourcentage de nécrose, index Ki67, nombre de mitoses ...) et moléculaire en y associant des durées de suivi plus importantes. Ceci pourrait permettre de mettre en évidence de nouveaux facteurs pronostiques, afin de définir au mieux la prise en charge de ces patientes.

RÉFÉRENCES

1. R. Rouzier SL. Masses ovariennes : démarche diagnostique et prise en charge des tumeurs bénignes et malignes. AKOS Traité Médecine [Internet]. 2007; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1634-6939\(07\)45147-X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1634-6939(07)45147-X)
2. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique : Les tumeurs de l'ovaire présumées bénignes. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2013;34(5):513.
3. Legendre G, Descamps P. Tumeurs ovariennes présumées bénignes. Recomm Pour Prat Clin – CNGOF. 2014;
4. Rocha RM, Barcelos IDES. Practical Recommendations for the Management of Benign Adnexal Masses. Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet. sept 2020;42(09):569-76.
5. Hermans AJ, Kluivers KB, Janssen LM, Siebers AG, Wijnen MHWA, Bulten J, et al. Adnexal masses in children, adolescents and women of reproductive age in the Netherlands: A nationwide population-based cohort study. Gynecol Oncol. oct 2016;143(1):93-7.
6. Cortez A, Bazot M, Daraï E. Tumeurs frontieres de l'ovaire. J Radiol. 2006;87(10):1226.
7. T. de Foucher SB L Ouldamer, E Raimond, C Huchon, N Bourdel, M Bazot, CA Wahab, J Varinot, E Darai. Tumeur frontière de l'ovaire. Gynécologie [Internet]. 2020; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-1064\(20\)55470-4](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-1064(20)55470-4)
8. Bazot M, Thomassin-Naggara I, Nassar J, Cortez A, Daraï E, Marsault C. Imagerie des tumeurs borderline de l'ovaire. J Radiol. 2006;87(10):1226.
9. Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. Am Fam Physician. 15 avr 2016;93(8):676-81.
10. Devouassoux-Shisheboran M, Le Frère-Belda MA, Leary A. Biopathologie des carcinomes ovariens des stades précoces et avancés. Article rédigé sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire » élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY sous l'égide du CNGOF et labellisée par l'INCa. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. févr 2019;47(2):155-67.
11. Givens V. Diagnosis and Management of Adnexal Masses. Am Fam Physician. 2009;80(8):6.
12. Hugol D. Classification des tumeurs ovariennes. J Radiol. 1 sept 2004;85(9):1283.
13. M.-A. Le Frère-Belda. Classification histopathologique des tumeurs ovariennes. Gynécologie [Internet]. 2013; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-1064\(13\)45879-6](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0246-1064(13)45879-6)
14. M Devouassoux-Shisheboran. Classification OMS 2003 des tumeurs de l'appareil génital féminin. Ann Pathol. nov 2004;942(10001):27.

15. Wolff EF, Hughes M, Merino MJ, Reynolds JC, Davis JL, Cochran CS, et al. Expression of benign and malignant thyroid tissue in ovarian teratomas and the importance of multimodal management as illustrated by a BRAF-positive follicular variant of papillary thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* sept 2010;20(9):981-7.
16. Yassa L, Sadow P, Marqusee E. Malignant struma ovarii. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* août 2008;4(8):469-72.
17. Doganay M, Gungor T, Cavkaytar S, Sirvan L, Mollamahmutoglu L. Malignant struma ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2008;277(4):371-3.
18. Aguilera B, Vazquez R, Herguido N, Gallego F, Gonzalez E. The lack of consensus in management of malignant struma ovarii. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(4):258-9.
19. Peterson WF, Prevost EC, Edmunds FT, Hundley JM, Morris FK. Benign Cystic Teratomas of the Ovary. *Am J Obstet Gynecol.* août 1955;70(2):368-82.
20. Comerci JT, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* juill 1994;84(1):22-8.
21. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, Franke FE, Tinneberg HR, Münstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol.* déc 2008;9(12):1173-80.
22. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Virgilio B, Melis G, Mallarini G. Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. *Eur J Radiol.* déc 2009;72(3):454-63.
23. Matz MH. BENIGN CYSTIC TERATOMAS OF THE OVARY: *Obstet Gynecol Surv.* oct 1961;16(5):591-605.
24. Bouzoubaa W, Jayi S, Fdili FZ, Chaara H, Melhouf MA. Tératome immature de l'ovaire: à propos d'un cas. *Pan Afr Med J [Internet].* 2017 [cité 25 août 2022];27. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/263/full/>
25. Verstraete M, Petyt G, Lahousse H, Foucher CH, Semah F, Lion G. Découverte fortuite d'un tératome mature ovarien en scintigraphique après une IRAThérapie. *Médecine Nucl.* 2017;41(3):186-7.
26. Ahmed A, Lotfollahzadeh S. Cystic Teratoma. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 25 août 2022].* Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564325/>
27. Opalińska M, Sowa-Staszczak A, Olearska H, Ulatowska-Bialas M, Gilis-Januszewska A, Hubalewska-Dydejczyk A. Clinical Approach to Neuroendocrine Neoplasm Associated With Ovarian Teratoma. *Front Endocrinol.* 30 nov 2021;12:770266.
28. Yannopoulos D, Yannopoulos K, Ossowski R. Malignant struma ovarii. *Pathol Annu.* 1976;11:403-13.
29. Lebreton C, Al Ghuzlan A, Floquet A, Kind M, Leboulleux S, Godbert Y. Cancer thyroïdien sur struma ovarii : généralités et principes de prise en charge. *Bull Cancer (Paris).* mars 2018;105(3):281-9.

30. Dunzendorfer T, deLAS MORENAS A, Kalir T, Levin RM. Struma Ovarii and Hyperthyroidism. *Thyroid*. mai 1999;9(5):499-502.
31. Kondi-Pafiti A, Mavrigiannaki P, Grigoriadis C, Kontogianni-Katsarou K, Mellou A, Kleanthis CK, et al. Monodermal teratomas (struma ovarii). Clinicopathological characteristics of 11 cases and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32(6):657-9.
32. MacLeod DH. Struma Ovarii (Thyro-Dermoid). A Note on the Teratomatous Origin. *Proc R Soc Med*. juill 1932;25(9):1386-91.
33. Talerman A. Germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol*. févr 1997;9(1):44-7.
34. Mattucci ML, Dellera A, Guerriero A, Barbieri F, Minelli L, Furlani L. Malignant struma ovarii: A case report and review of the literature. 2007;4.
35. Khatchapuridze K, Kekelidze N, Tsitsishvili Z, Mchedlishvili M, Kordzaia D. Papillary thyroid carcinoma in Struma Ovarii. *Gynecol Endocrinol*. 2 août 2020;36(8):749-52.
36. Rosenblum NG, LiVolsi VA, Edmonds PR, Mikuta JJ. Malignant struma ovarii. *Gynecol Oncol*. févr 1989;32(2):224-7.
37. Dardik RB, Dardik M, Westra W, Montz FJ. Malignant struma ovarii: two case reports and a review of the literature. *Gynecol Oncol*. juin 1999;73(3):447-51.
38. Ayhan A, Yanik F, Tuncer R, Tuncer ZS, Ruacan S. Struma ovarii. *Int J Gynecol Obstet*. août 1993;42(2):143-6.
39. Kempers RD. Struma Ovarii—Ascitic, Hyperthyroid, and Asymptomatic Syndromes. *Ann Intern Med*. 1 juin 1970;72(6):883.
40. Kraemer B, Grischke EM, Staebler A, Hirides P, Rothmund R. Laparoscopic excision of malignant struma ovarii and 1 year follow-up without further treatment. *Fertil Steril*. mai 2011;95(6):2124.e9-12.
41. Bolat F, Erkanli S, Kayaselcuk F, Aslan E, Tuncer I. Malignant struma ovarii: a case report. *Pathol Res Pract*. 2005;201(5):409-12.
42. Devaney K, Snyder R, Norris HJ, Tavassoli FA. Proliferative and histologically malignant struma ovarii: a clinicopathologic study of 54 cases. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. oct 1993;12(4):333-43.
43. Flaut A. Ovarian struma: A morphologic, pharmacologic, and biologic examination. *Am J Obstet Gynecol*. 1933;25(3):351-60.
44. M.Roth L, Talerman A. The enigma of struma ovarii. *Pathology (Phila)*. févr 2007;39(1):139-46.
45. Elisei R, Romei C, Castagna MG, Lisi S, Vivaldi A, Faviana P, et al. RET/PTC3 Rearrangement and Thyroid Differentiation Gene Analysis in a Struma Ovarii Fortuitously Revealed by Elevated Serum Thyroglobulin Concentration. *Thyroid*. déc 2005;15(12):1355-61.

46. Böcker W. [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs: pathology and genetics]. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2002;86:116-9.
47. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Siriaunkgul S. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma Arising in Struma Ovarii. *Case Rep Pathol.* 2015;2015:826978.
48. Soto Moreno A, Venegas EM, Rodriguez JR, Sánchez F, Robles MJ, Martinez MA, et al. Thyroid carcinoma on an ovarian teratoma: a case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* juin 2002;16(3):207-11.
49. Nogales FF, Dulcey I, Preda O. Germ Cell Tumors of the Ovary: An Update. *Arch Pathol Lab Med.* 1 mars 2014;138(3):351-62.
50. Szyfelbein WM, Young RH, Scully RE. Struma Ovarii Simulating Ovarian Tumors of Other Types A Report of 30 Cases: *Am J Surg Pathol.* janv 1995;19(1):21-9.
51. Salvatori M, Dambra DP, D'Angelo G, Conte LL, Locantore P, Zannoni G, et al. A case of metastatic struma ovarii treated with 131I therapy: focus on preservation of fertility and selected review of the literature. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* juin 2008;24(6):312-9.
52. Marcy PY, Thariat J, Benisvy D, Azuar P. Lethal, malignant, metastatic struma ovarii. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* sept 2010;20(9):1037-40.
53. McGill JF, Sturgeon C, Angelos P. Metastatic struma ovarii treated with total thyroidectomy and radioiodine ablation. *Endocr Pr.* 2009;15(2):167-73.
54. Chan SW, Farrell KE. Metastatic thyroid carcinoma in the presence of struma ovarii. *Med J Aust.* 1 oct 2001;175(7):373-4.
55. Gould SF, Lopez RL, Speers WC. Malignant struma ovarii. A case report and literature review. *J Reprod Med.* juin 1983;28(6):415-9.
56. Kano H, Inoue M, Nishino T, Yoshimoto Y, Arima R. Malignant struma ovarii with Graves' disease. *Gynecol Oncol.* déc 2000;79(3):508-10.
57. Makani S, Kim W, Gaba AR. Struma Ovarii with a focus of papillary thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* sept 2004;94(3):835-9.
58. McDougall IR, Krasne D, Hanbery JW, Collins JA. Metastatic malignant struma ovarii presenting as paraparesis from a spinal metastasis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 1989;30(3):407-11.
59. Huh JJ, Montz FJ, Bristow RE. Struma Ovarii Associated with Pseudo-Meigs' Syndrome and Elevated Serum CA 125. *Gynecol Oncol.* août 2002;86(2):231-4.
60. Matsuda K, Maehama T, Kanazawa K. Malignant struma ovarii with thyrotoxicosis. *Gynecol Oncol.* sept 2001;82(3):575-7.
61. Cheng CC, Ting-An, Chang, Yang WP. First case report of papillary thyroid carcinoma arising within a functional teratoma in Graves' disease patient. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):955-8.

62. Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Parma J, Khoo S, Schoumans J, Colao A, et al. Thyrotoxic adenoma followed by atypical hyperthyroidism due to struma ovarii: clinical and genetic studies. *Eur J Endocrinol*. 1 avr 2004;431-7.
63. Doldi N, Taccagni GL, Bassan M, Frigerio L, Mangili G, Jansen AM, et al. Hashimoto's disease in a papillary carcinoma of the thyroid originating in a teratoma of the ovary (malignant struma ovarii). *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. févr 1998;12(1):41-2.
64. Bonadio AG. [Hashimoto's thyroiditis in « struma ovarii ». Case report and review of the literature]. *Minerva Endocrinol*. mars 2002;27(1):49-52.
65. Ross DS. SYNDROMES OF THYROTOXICOSIS WITH LOW RADIOACTIVE IODINE UPTAKE. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 1998;27(1):169-85.
66. Thomas J, Maheshwari S, Alwaheedy M. Papillary Carcinoma in Struma Ovarii: A Radiological Dilemma. *CUREUS*. 2021;13(8).
67. Zalel Y, Seidman DS, Oren M, Achiron R, Gotlieb W, Mashiach S, et al. Sonographic and clinical characteristics of struma ovarii. *J Ultrasound Med*. déc 2000;19(12):857-61.
68. Alvarez DM, Lee V, Bhatt S, Dogra VS. Struma Ovarii with Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Imaging Sci*. 27 août 2011;1:44.
69. Jung SI, Kim YJ, Lee MW, Jeon HJ, Choi JS, Moon MH. Struma ovarii: CT findings. *Abdom Imaging*. nov 2008;33(6):740-3.
70. Van de Moortele K, Vanbeckevoort D, Hendrickx S. Struma ovarii: US and CT findings. *JBR-BTR Organe Soc R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR*. août 2003;86(4):209-10.
71. Matsuki M, Kaji Y, Matsuo M, Kobashi Y. Struma ovarii: MRI findings. *Br J Radiol*. janv 2000;73(865):87-90.
72. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR Imaging of Ovarian Tumors with Emphasis on Differential Diagnosis. *RadioGraphics*. nov 2002;22(6):1305-25.
73. Dohke M, Watanabe Y, Takahashi A, Katayama T, Amoh Y, Ishimori T, et al. Struma Ovarii: MR Findings. *J Comput Assist Tomogr*. mars 1997;21(2):265-7.
74. Geist SH, Gaines JA, Pollack AD. Experimental biologically active ovarian tumors in mice. *Am J Obstet Gynecol*. nov 1939;38(5):786-97.
75. Smith FG. PATHOLOGY AND PHYSIOLOGY OF STRUMA OVARIUM. *Arch Surg*. 1 déc 1946;53(6):603.
76. Robboy SJ, Shaco-Levy R, Peng RY, Snyder MJ, Donahue J, Bentley RC, et al. Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. sept 2009;28(5):405-22.
77. Garg K, Soslow RA, Rivera M, Tuttle MR, Ghossein RA. Histologically bland « extremely well differentiated » thyroid carcinomas arising in struma ovarii can recur and metastasize. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. mai 2009;28(3):222-30.

78. Marti JL, Clark VE, Harper H, Chhieng DC, Sosa JA, Roman SA. Optimal surgical management of well-differentiated thyroid cancer arising in struma ovarii: a series of 4 patients and a review of 53 reported cases. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* avr 2012;22(4):400-6.
79. Shaco-Levy R, Bean SM, Bentley RC, Robboy SJ. Natural history of biologically malignant struma ovarii: analysis of 27 cases with extraovarian spread. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* mai 2010;29(3):212-27.
80. Leong A, Roche PJR, Paliouras M, Rochon L, Trifiro M, Tamilia M. Coexistence of malignant struma ovarii and cervical papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2013;98(12):4599-605.
81. Roth LM, Karseladze AI. Highly Differentiated Follicular Carcinoma Arising From Struma Ovarii: A Report of 3 Cases, a Review of the Literature, and a Reassessment of So-Called Peritoneal Strumosis. *Int J Gynecol Pathol [Internet].* févr 2008 [cité 17 nov 2021];PAP. Disponible sur: <http://journals.lww.com/00004347-900000000-99986>
82. Tomee JFC, van der Heijden PFM, van den Hout JHW, Brinkhuis M, Veneman TF. Papillary carcinoma in struma ovarii: an unusual presentation. *Neth J Med.* juin 2008;66(6):248-51.
83. Logani S, Baloch ZW, Snyder PJ, Weinstein R, LiVolsi VA. Cystic Ovarian Metastasis from Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report. *Thyroid.* nov 2001;11(11):1073-5.
84. Corrado G, Pomati G, Russo A, Visca P, Vincenzoni C, Patrizi L, et al. Ovarian metastasis from thyroid carcinoma: a case report and literature review. *Diagn Pathol.* déc 2014;9(1):193.
85. Yoon JH, Jeon MJ, Kim M, Hong AR, Kim HK, Shin DY, et al. Unusual metastases from differentiated thyroid cancers: A multicenter study in Korea. *Albano D, éditeur. PLOS ONE.* 25 août 2020;15(8):e0238207.
86. Young RH, Jackson A, Wells M. Ovarian Metastasis from Thyroid Carcinoma 12 Years After Partial Thyroidectomy Mimicking Struma Ovarii: Report of a Case. *Int J Gynecol Pathol.* avr 1994;13(2):181-5.
87. Brogioni S, Viacava P, Tomisti L, Martino E, Macchia E. A Special Case of Bilateral Ovarian Metastases in a Woman with Papillary Carcinoma of the Thyroid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 8 juin 2007;115(06):397-400.
88. Janovski NA, Paramanandhan TL. Ovarian tumors. Tumors and tumor-like conditions of the ovaries, fallopian tubes and ligaments of the uterus. *Major Probl Obstet Gynecol.* 1973;4:1-245.
89. Leite I, Cunha TM, Figueiredo JP, Félix A. Papillary carcinoma arising in struma ovarii versus ovarian metastasis from primary thyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep.* oct 2013;7(10):24-33.
90. Roth LM, Miller AW 3rd, Talerman A. Typical thyroid-type carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* oct 2008;27(4):496-506.
91. Salman WD, Singh M, Twaij Z. A Case of Papillary Thyroid Carcinoma in Struma Ovarii and Review of the Literature. *Pathol Res Int.* 2 août 2010;2010:1-5.

92. Flavin R, Smyth P, Crotty P, Finn S, Cahill S, Denning K, et al. BRAF T1799A mutation occurring in a case of malignant struma ovarii. *Int J Surg Pathol.* avr 2007;15(2):116-20.
93. Schmidt J, Derr V, Heinrich MC, Crum CP, Fletcher JA, Corless CL, et al. BRAF in papillary thyroid carcinoma of ovary (struma ovarii). *Am J Surg Pathol.* sept 2007;31(9):1337-43.
94. Coyne C, Nikiforov YE. RAS mutation-positive follicular variant of papillary thyroid carcinoma arising in a struma ovarii. *Endocr Pathol.* juin 2010;21(2):144-7.
95. Celestino R, Magalhães J, Castro P, Triller M, Vinagre J, Soares P, et al. A follicular variant of papillary thyroid carcinoma in struma ovarii. Case report with unique molecular alterations. *Histopathology.* oct 2009;55(4):482-7.
96. Tate G, Tajiri T, Suzuki T, Mitsuya T. Mutations of the KIT gene and loss of heterozygosity of the PTEN region in a primary malignant melanoma arising from a mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer Genet Cytogenet.* avr 2009;190(1):15-20.
97. Boutross-Tadross O, Saleh R, Asa SL. Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Arising in Struma Ovarii. *Endocr Pathol.* 5 déc 2007;18(3):182-6.
98. Rotman-Pikielny P, Reynolds JC, Barker WC, Yen PM, Skarulis MC, Sarlis NJ. Recombinant human thyrotropin for the diagnosis and treatment of a highly functional metastatic struma ovarii. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2000;85(1):237-44.
99. Pardo-Mindan FJ, Vazquez JJ. Malignant struma ovarii. Light and electron microscopic study. *Cancer.* 15 janv 1983;51(2):337-43.
100. Zakhem A, Aftimos G, Kreidy R, Salem P. Malignant struma ovarii: Report of two cases and selected review of the literature. *J Surg Oncol.* janv 1990;43(1):61-5.
101. GONZALEZ-ANGULO A, KAUFMAN RH, BRAUNGARDT CD, CHAPMAN FC, HINSHAW AJ. Adenocarcinoma of thyroid arising in struma ovarii (malignant struma ovarii). Report of two cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* mai 1963;21:567-76.
102. Hasleton PS, Kelehan P, Whittaker JS, Burslem RW, Turner L. Benign and malignant struma ovarii. *Arch Pathol Lab Med.* avr 1978;102(4):180-4.
103. Prasad P, Nunns D, Ubhi CS, Chaudry Z, Soomro I. A rare case of follicular thyroid carcinoma in ovarian struma. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* oct 2008;6(5):313-5.
104. Zekri JM, Manifold IH, Wadsley JC. Metastatic struma ovarii: late presentation, unusual features and multiple radioactive iodine treatments. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* déc 2006;18(10):768-72.
105. Cherg SC, Wang YF, Fan YM, Chen CY, Yuan YN, Cheng CY. Malignant Struma Ovarii With Peritoneal Implants and Pelvic Structures and Liver Metastases Demonstrated by I-131 SPECT and Low-Dose CT: *Clin Nucl Med.* déc 2005;30(12):797-8.
106. Willemse PH, Oosterhuis JW, Aalders JG, Piers DA, Sleijfer DT, Vermey A, et al. Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy, and 131I administration. *Cancer.* 15 juill 1987;60(2):178-82.

107. Krichen Makni S, Bahri I, Ellouze S, Mnif H, Ayadi L, Ghariani M, et al. Goitre ovarien malin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2005;34(8):815-8.
108. O'Connell ME, Fisher C, Harmer CL. Malignant struma ovarii: presentation and management. *Br J Radiol.* mai 1990;63(749):360-3.
109. Berghella V, Ngadiman S, Rosenberg H, Hoda S, Zuna RE. Malignant struma ovarii. A case report and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;43(1):68-72.
110. Zhang X, Axiotis C. Thyroid-Type Carcinoma of Struma Ovarii. *Arch Pathol Lab Med.* 1 mai 2010;134(5):786-91.
111. Jean S, Tanyi JL, Montone K, McGrath C, Lage-Alvarez MM, Chu CS. Papillary thyroid cancer arising in struma ovarii. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* avr 2012;32(3):222-6.
112. Nahn PA, Robinson E, Strassman M. Conservative therapy for malignant struma ovarii. A case report. *J Reprod Med.* nov 2002;47(11):943-5.
113. Barrera JR, Manalo LA, Ang FLL. Papillary thyroid-type carcinoma arising from struma ovarii. *BMJ Case Rep.* 11 juill 2012;2012.
114. Siegel MR, Wolsky RJ, Alvarez EA, Mengesha BM. Struma ovarii with atypical features and synchronous primary thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* déc 2019;300(6):1693-707.
115. Shrimali RK, Shaikh G, Reed NS. Malignant struma ovarii: the west of Scotland experience and review of literature with focus on postoperative management. *J Med Imaging Radiat Oncol.* août 2012;56(4):478-82.
116. Ayhan S, Kilic F, Ersak B, Aytekin O, Akar S, Turkmen O, et al. Malignant struma ovarii: From case to analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* sept 2021;47(9):3339-51.
117. DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC. Malignant struma ovarii: a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and i131 therapy. *Gynecol Oncol.* juin 2003;89(3):543-8.
118. Thomas RD, Batty VB. Metastatic malignant struma ovarii. Two case reports. *Clin Nucl Med.* juill 1992;17(7):577-8.
119. Brenner W, Bohuslavizki KH, Wolf H, Sippel C, Clausen M, Henze E. Radiotherapy with iodine-131 in recurrent malignant struma ovarii. *Eur J Nucl Med.* janv 1996;23(1):91-4.
120. Vadmal MS, Smilari TF, Lovecchio JL, Klein IL, Hajdu SI. Diagnosis and treatment of disseminated struma ovarii with malignant transformation. *Gynecol Oncol.* mars 1997;64(3):541-6.
121. Tennvall et al. 'Malignant struma ovarii' with peritoneal dissemination. *Histopathology.* 1997;2.
122. Kostoglou-Athanassiou I, Lekka-Katsouli I, Gogou L, Papagrigoriou L, Chatonides I, Kaldrymides P. Malignant struma ovarii: report of a case and review of the literature. *Horm Res.* 2002;58(1):34-8.

123. Egan C, Stefanova D, Thiesmeyer JW, Lee YJ, Greenberg J, Beninato T, et al. Proposed Risk Stratification and Patterns of Radioactive Iodine Therapy in Malignant Struma Ovarii. *Thyroid*. 11 août 2022;thy.2022.0145.
124. Bhansali A, Dutta P, Reddy K, Masoodi S, Radotra B, Kumar V, et al. Unusual presentations of differentiated thyroid cancer: analysis of 55 cases from North India. *Ann SAUDI Med*. 2005;25(5):428-32.
125. Suga K, Hirabayashi A, Motoyama K, Kume N, Matsunaga N, Tamura H, et al. Repeated 131I treatment of a residual ovarian teratoma containing malignant thyroid tissue. *Br J Radiol*. nov 1999;72(863):1110-3.
126. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. janv 2016;26(1):1-133.
127. Van Calster B, Valentin L, Van Holsbeke C, Zhang J, Jurkovic D, Lissoni AA, et al. A Novel Approach to Predict the Likelihood of Specific Ovarian Tumor Pathology Based on Serum CA-125: A Multicenter Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 nov 2011;20(11):2420-8.
128. Goffredo P, Sawka AM, Pura J, Adam MA, Roman SA, Sosa JA. Malignant struma ovarii: a population-level analysis of a large series of 68 patients. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. févr 2015;25(2):211-5.
129. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 5 sept 2014;21(5):T273-83.
130. Sturniolo G, Zafon C, Moleti M, Castellví J, Vermiglio F, Mesa J. Immunohistochemical Expression of Estrogen Receptor- α and Progesterone Receptor in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2016;5(4):224-30.
131. Khaled H, Al Lahloubi N, Rashad N. A review on thyroid cancer during pregnancy: Multitasking is required. *J Adv Res*. juill 2016;7(4):565-70.
132. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. mars 2017;27(3):315-89.
133. Lager CJ, Koenig RJ, Lieberman RW, Avram AM. Rare Clinical Entity: Metastatic malignant struma ovarii diagnosed during pregnancy – Lessons for management. *Clin Diabetes Endocrinol*. déc 2018;4(1):13.
134. Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod*. 1 janv 1996;11(1):81-3.
135. Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril*. mars 2002;77(3):609-14.

136. Owczarek D, Malinowski A, Wilczyński M. Ovarian reserve evaluation after laparoscopic cyst enucleation, depending on applied haemostasis technique and with particular consideration of endometrial cysts. *Menopausal Rev.* 2018;17(1):22-7.
137. McComb P, Delbeke L. Decreasing the number of ovulations in the rabbit with surgical division of the blood vessels between the fallopian tube and ovary. *J Reprod Med.* nov 1984;29(11):827-9.
138. Beyth Y, Winston RM. Ovum capture and fertility following microsurgical fimbriectomy in the rabbit. *Fertil Steril.* avr 1981;35(4):464-6.
139. Tanaka H, Sakakura Y, Kobayashi T, Yoshida K, Asakura T, Taniguchi H. A case of thyroid-type papillary carcinoma derived from ovarian mature cystic teratoma, resected by laparoscopic surgery. *Asian J Endosc Surg.* mai 2011;4(2):86-9.
140. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. 131I Therapy for Differentiated Thyroid Cancer Leads to an Earlier Onset of Menopause: Results of a Retrospective Study. :4.
141. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, et al. Temporary Ovarian Failure in Thyroid Cancer Patients after Thyroid Remnant Ablation with Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1989;69(1):186-90.
142. Garcea N, Campo S, Marone M, Garcea R. Spontaneous Pregnancy after 13 Years of Amenorrhea in a Patient with a Voluminous Ovarian Dysgerminoma and Submitted to Left Adnexectomy and Radiotherapy. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46(3):214-6.
143. Riggs M, Kluesner J, Miller C. Management of highly differentiated thyroid follicular carcinoma of ovarian origin with a minimally invasive approach. *Gynecol Oncol Rep.* 2018;24:87-9.
144. Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Krstevski V, Radlovic P, et al. Unilateral follicular variant of papillary thyroid carcinoma with unique KRAS mutation in struma ovarii in bilateral ovarian teratoma: a rare case report. *BMC Cancer.* 8 juin 2012;12:224.
145. Donato S, Simoes H, Leite V. Malignant Struma Ovarii with Concurrent Thyroid Cancer: Outcomes during and after Pregnancy. *Eur THYROID J.* 2020;
146. Antelo A, Figueroa K, Cendra C, Valganon V, Rodriguez J, Rocabado R, et al. Malignant struma ovarii: a case of columnar variant of papillary thyroid carcinoma. *VIRCHOWS Arch.* 2019;475:S83-S83.
147. Li S, Yang T, Xiang Y, Li X, Zhang L, Deng S. Clinical characteristics and survival outcomes of malignant struma ovarii confined to the ovary. *BMC Cancer.* 9 avr 2021;21(1):383.
148. Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S, Preston-Martin S, Ron E, Levi F, et al. A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors. *Cancer Causes Control CCC.* févr 2000;11(2):137-44.
149. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and Thyroid Cancer Risk among U.S. Men and Women: A Pooled Analysis of Five Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 mars 2011;20(3):464-72.

150. Wang H. Obesity and Risk of Thyroid Cancer: Evidence from a Meta-Analysis of 21 Observational Studies. *Med Sci Monit.* 2015;21:283-91.
151. Choi JS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Higher body mass index may be a predictor of extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Endocrine.* févr 2015;48(1):264-71.
152. Zhao Z, Guo X, Ba C, Wang W, Yang Y, Wang J, et al. Overweight, Obesity and Thyroid Cancer Risk: A Meta-analysis of Cohort Studies. *J Int Med Res.* déc 2012;40(6):2041-50.
153. Peterson E, De P, Nuttall R. BMI, Diet and Female Reproductive Factors as Risks for Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Ludgate M, éditeur. PLoS ONE.* 19 janv 2012;7(1):e29177.
154. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* août 2004;4(8):579-91.
155. Hill RN, Crisp TM, Hurley PM, Rosenthal SL, Singh DV. Risk assessment of thyroid follicular cell tumors. *Environ Health Perspect.* août 1998;106(8):447-57.
156. Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* déc 2009;16(4):1251-60.
157. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Murabito JM, Seely EW, Pearce EN, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample. *Arch Intern Med.* 24 mars 2008;168(6):587-92.
158. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol (Oxf).* avr 2005;62(4):487-91.
159. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl.* 16 févr 2008;371(9612):569-78.
160. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab TEM.* oct 2006;17(8):328-36.
161. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obes Res.* sept 2003;11(9):1055-64.
162. Hursting SD, Lashinger LM, Wheatley KW, Rogers CJ, Colbert LH, Nunez NP, et al. Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity–carcinogenesis link. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* août 2008;22(4):659-69.
163. Hard GC. Recent developments in the investigation of thyroid regulation and thyroid carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* août 1998;106(8):427-36.

164. Crispo F, Notarangelo T, Pietrafesa M, Lettini G, Storto G, Sgambato A, et al. BRAF Inhibitors in Thyroid Cancer: Clinical Impact, Mechanisms of Resistance and Future Perspectives. *Cancers*. 18 sept 2019;11(9):1388.
165. Kabukcuoglu F, Baksu A, Yilmaz B, Aktumen A, Evren I. Malignant struma ovarii. *Pathol Oncol Res*. juin 2002;8(2):145-7.
166. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" — Screening and Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 6 nov 2014;371(19):1765-7.
167. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient Age Is Significantly Related to the Progression of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid Under Observation. *Thyroid*. janv 2014;24(1):27-34.
168. Jeon MJ, Kim WG, Kwon H, Kim M, Park S, Oh HS, et al. Clinical outcomes after delayed thyroid surgery in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol*. juill 2017;177(1):25-31.
169. Jeon MJ, Kim WG, Chung KW, Baek JH, Kim WB, Shong YK. Active Surveillance of Papillary Thyroid Microcarcinoma: Where Do We Stand? *Eur Thyroid J*. 2019;8(6):298-306.
170. 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*. avr 2003;13(4):381-7.
171. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An Observational Trial for Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japanese Patients. *World J Surg*. janv 2010;34(1):28-35.
172. Robboy SJ, Scully RE. Strumal carcinoid of the ovary: an analysis of 50 cases of a distinctive tumor composed of thyroid tissue and carcinoid. *Cancer*. 1 nov 1980;46(9):2019-34.

AUTEURE : Nom : LACHARME

Prénom : Mélanie-Clothilde

Date de soutenance : 16 septembre 2022

Titre de la thèse : Goître ovarien et cancer thyroïdien : étude de 7 cas lillois et revue systématique de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Endocrinologie*

DES + FST/option : *Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Nutrition, FST Médecine et Biologie de la Reproduction*

Mots-clés : cancer thyroïdien, goître ovarien , récurrence, IRAtérapie, thyroglobuline

Résumé :

Introduction : Le cancer thyroïdien se développant au dépend d'un goître ovarien (CTGO) est une forme rare de tératome ovarien. Les données qui lui sont relatives proviennent essentiellement de cas rapportés dans la littérature. Il existe un manque de connaissances concernant les caractéristiques de ces tumeurs, et la stratégie thérapeutique à adopter ; notamment pour l'utilisation ou non de l'iode radioactif (IRAtérapie). L'objectif de cette étude est de définir les facteurs de risque associés à la récurrence, aux métastases, à la survie globale (SG), et la survie sans progression (SSP).

Patients et Méthodes : Etude rétrospective de 7 patientes traitées pour un CTGO au Centre Hospitalier Universitaire de Lille entre 2007 et 2022, et de 167 cas inclus après revue systématique de la littérature.

Résultats : Dans la cohorte composée de 174 patientes, l'âge médian était de 45 ans (IQ:34-53), et l'IMC médian de 30 kg/m². Le diamètre tumoral médian était de 90 mm (IQ:68-125) ; les sous-types histologiques les plus fréquents étaient les carcinomes papillaires thyroïdiens (CP) (51%) et les variants folliculaires du CP (VFPC). Des mutations *BRAF* étaient observées dans 18% des cas. Au diagnostic, 17% des patientes présentaient des métastases, essentiellement localisées dans le pelvis (69%), les poumons (20%), le foie (16%) et les os (12%) ; elles fixaient l'iode dans 92% des cas. Le taux de récurrence était de 24%, après un délai médian de 40 mois (IQ:11-129) ; le VFPC était un facteur associé à la récurrence ($p=0.0016$; $HR=8.033$ [CI:2.202-29.311]). La SSP médiane était de 16 mois (IQ:8-36), et la SG de 21 mois (IQ:8-60). Quatre décès secondaires à un CTGO ont été décrits (5%).

Conclusion : Le CTGO est une tumeur rare qui peut présenter différentes caractéristiques lors du diagnostic. La présence du sous-type histologique VFPC au sein du GO est un facteur indépendant de mauvais pronostic ; la réalisation d'une IRAtérapie devrait donc être indiquée dans ce groupe.

Composition du Jury :

Président : Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs : Professeur Emmanuelle LETEURTRE, Docteur Clara LEROY, Docteur Jérôme PHALIPPOU

Directeur de thèse : Docteur Arnaud JANNIN