

Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens

Jean-Louis Wémeau, Jean-Louis Sadoul, Michèle d'Herbomez, Hervé Monpeyssen, Jean Tramalloni, Emmanuelle Leteurre, Françoise Borson-Chazot, Philippe Caron, Bruno Carnaille, Juliane Léger, Christine Do Cao, Marc Klein, Isabelle Raingeard, Rachel Desailoud, Laurence Leenhardt¹

Société française d'endocrinologie, France

Correspondance :

Jean-Louis Wémeau, Clinique endocrinologique Marc-Linquette, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France.
jean-louis.wemeau@chru-lille.fr

Disponible sur internet le :
8 juin 2011

Recommendations of the French Society of Endocrinology for the management of thyroid nodules

Avant-propos

Le document ici proposé s'inscrit dans la lignée des recommandations pour la pratique que la Société française d'endocrinologie a constituées à l'usage de ses membres et mises à la disposition des communautés scientifiques et des médecins qui le souhaitent. Se fondant sur une analyse critique des données de la littérature, des consensus et recommandations déjà parues au plan international, il constitue une actualisation du rapport sur la prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien, proposé en France en 1995 sous l'égide de l'Agence nationale d'évaluation médicale. Les actuelles recommandations ont été préalablement réfléchies par un certain nombre de médecins reconnus pour leur expertise de la thématique, émanant de l'endocrinologie (groupe de recherche sur la thyroïde), de la chirurgie (Association française de chirurgie endocrinienne), de représentants de la biologie, de l'échogra-

phie, de la cytologie, de la médecine nucléaire. Elles ont été présentées et soumises à l'avis des membres de la Société, présents au Congrès annuel qui s'est tenu à Nice en octobre 2009. Le document amendé a été placé sur le site Internet de la Société et a bénéficié de remarques complémentaires de membres de la Société. La version finale ici proposée n'a pas fait l'objet d'une validation méthodologique. Elle n'a pas prétention à l'universalité et nécessitera d'évoluer parallèlement aux progrès des techniques et des conceptions. Elle constitue un document que la Société juge utile de diffuser, pour une gestion actuelle, efficace et rentable de l'approche diagnostique et thérapeutique des nodules thyroïdiens.

Introduction

Longtemps l'impossibilité pour les cliniciens de reconnaître la nature des nodules thyroïdiens et la hantise de méconnaître un cancer ont conduit à leur exérèse de principe. La lobectomie-isthmectomie et l'étude histopathologique extemporanée étaient la règle, tout particulièrement en cas de nodule scintigraphiquement hypofixant puisque environ 10 % de ces formations s'avéraient de nature cancéreuse. Une telle attitude avait l'avantage d'affirmer précocement le diagnostic du

¹ Avec la collaboration de L. Groussin, B. Goichot, E. Baudin, I. Borget, V. Rohmer, S. Poirée, J.-F. Cussac, P.-Y. Marcy, B. Cochand-Priollet, C. De Micco, P. Vielh, C. Schwartz, G. Belleannée, H. Trouette, B. Helal, M.-E. Toubert, J. Clerc, C. Bournaud, D. Deandreis, C. Meier, J. Santini, J.-L. Kraimps, F. Menégaux, S. Leboulleux, J.-P. Travagli, D. Luton, P. Rodien, A. Rousseau, B. Catargi, J.-L. Schlienger.

nodule, de débarrasser patients et médecins des contraintes de la surveillance. Cependant avec le temps il est apparu que beaucoup d'interventions étaient inutiles, que les récidives controlatérales étaient habituelles, conduisant à des totalisations chirurgicales dans un tiers des cas.

Actuellement est mieux prise en compte l'habitude bénignité des nodules, étayée par l'évaluation cytologique. On a reconnu leur intégration fréquente à une dystrophie plurinodulaire du parenchyme thyroïdien, échographiquement repérable, et s'affirmant au fil des années et des décennies.

En 1995 le rapport de l'Agence nationale d'évaluation médicale (ANDEM), faisant suite aux réunions préparatoires de la SFE, du GRT, de l'AFCE et de l'APNET, avait proposé un schéma de prise en charge diagnostique des nodules thyroïdiens [1]. Celui-ci n'avait pas pour intention de définir la stratégie optimale d'évaluation, mais de proposer des démarches cohérentes dans la conduite des explorations. Depuis lors sont apparues d'autres recommandations, notamment celles de l'American Thyroid Association [2], de l'American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinology [3], de la Thyroid Section de la Société germanique d'endocrinologie [4]. Ont aussi été proposées depuis juillet 2009 sur le site de l'European Thyroid Association (<http://www.eurothyroid.com/>) des guidelines internationales, soumises à un consensus de la communauté thyroïdologique.

Ainsi est né le besoin d'actualiser en France les stratégies d'évaluation et de prise en charge thérapeutique des nodules thyroïdiens, à l'usage du public médical. Cette préoccupation a conduit le Comité Scientifique du XXVI^e Congrès de la Société française d'endocrinologie de Nice, à y consacrer sa séance de recommandation. Un large échantillonnage d'endocrinologues, biologistes, échographistes, cytologistes, chirurgiens s'est consacré à cette thématique durant un an, a confronté ses opinions. Le fruit de ces réflexions fait l'objet de ce rapport. Il est formulé sous forme de réponses aux interrogations les plus communes des cliniciens.

Définition

On désigne sous le nom de nodule toute hypertrophie localisée de la glande thyroïde (nodulus = petit nœud).

Étonnamment il n'y a pas précisément de définition scientifique du nodule. Pour le clinicien, la nodosité se distinguant du reste du parenchyme thyroïdien peut être reconnue lorsqu'elle est superficielle, d'un volume suffisant (4 à 10 mm de diamètre), et constatée chez un sujet mince au cou longiligne. Les échographistes disposant de sondes performantes (jusqu'à 13 et 18 MHz) repèrent des formations de 1 à 3 mm. Histologiquement les formations nodulaires sont identifiées comme des foyers d'hyperplasie, se distinguant de l'homogénéité apparente du reste du parenchyme. Même la biologie moléculaire s'avère incapable d'en apporter une reconnaissance définitive, puisque contrairement à l'attente la prolifération liée aux nodules thyroïdiens n'est pas nécessairement monoclonale.

TABLEAU I

Nature des principaux nodules de la thyroïde

Nodules bénins

Adénomes vésiculaires (colloïdes, macrovésiculaires, microvésiculaires et foetaux)

Kystes simples et hémorragiques (hématocèles)

Thyroidites aiguës, subaiguës ou chroniques

Nodules malins

Cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques

Lymphomes

Métastases

La nature des principaux nodules est précisée dans le *tableau I*.

Les enjeux

Ils sont d'ordres diagnostiques, thérapeutiques, économiques, médico-légaux.

On sait bien que la nodulation fait partie du remaniement physiologique du parenchyme thyroïdien, que la très grande majorité des nodules se constituant dans la thyroïde est et restera bénigne. Cependant c'est au stade nodulaire que les cancers thyroïdiens pris en charge au plan thérapeutique ont le meilleur pronostic.

Les arguments qui permettent l'affirmation ou la très grande vraisemblance de la bénignité ou de la malignité manquent singulièrement de constance. Ordinairement c'est la confrontation des informations cliniques, biologiques, échographiques, cytologiques qui fournit plutôt une vraisemblance diagnostique. La seule certitude vient de l'étude histologique des pièces opératoires. Mais la chirurgie n'est pas dénuée d'ennuis et de conséquences.

Il faut tenir compte du coût des explorations et des surveillances dans des situations d'une extrême fréquence. On ne peut négliger pour les patients l'incidence psychologique liée aux incertitudes sur leur situation actuelle et leur devenir, à la diversité des discours. Pèsent aussi les incidences médico-légales en cas d'abstention et de retard au diagnostic pour un nodule malin, ou à l'inverse des conséquences d'interventions recommandées pour des nodules en définitive bénins.

Tout ceci explique la grande perplexité des cliniciens et des patients confrontés à la gestion des nodules thyroïdiens.

Épidémiologie et aspects cliniques

Quelle est la prévalence des nodules ?

Dans des pays d'apports iodés suffisants (USA, UK), la prévalence clinique est de 5,3 et 6,4 % pour les femmes, de 0,8 et

1,6 % pour les hommes. La prévalence est environ 3 fois plus forte chez les femmes et augmente avec l'âge [5].

La prévalence échographique est environ 10 fois supérieure, sensiblement égale à celle de la décennie des sujets examinés [5]. Elle a été estimée en France entre 11 % (H de 45–60 ans, étude SU.VI.MAX, sonde de 7,5 MHz [6]) et jusqu'à 55 % [H et F de 40 ans et plus, sonde de 13 MHz [7]]. Aux USA, les prévalences observées vont également en moyenne de 10 à 50 % ; alors qu'en Allemagne elle était de 20 à 29 % [8].

La prévalence autopsique est de 8,2 à 65 % [8], également fonction de l'âge, du sexe et de la taille seuil.

La prévalence des incidentalomes thyroïdiens a été estimée à 9,4 % des examens vasculaires du cou, 16 % des TDM ou IRM.

Quels facteurs prédisposent à la survenue des nodules ?

Facteurs constitutionnels [9–11] : l'impact de l'âge, du sexe féminin, de la parité (prévalence 3 fois plus faible chez les nullipares) est formel. La surcharge pondérale constitue également un facteur favorisant.

Certains facteurs stimulent la multiplication ou de la croissance des cellules thyroïdiennes. La carence iodée, même relative, favorise la nodulogénèse (nodules normofonctionnels et nodules autonomes) [9]. L'incidence des cancers thyroïdiens n'est pas liée à l'apport iodé. Cependant l'abondance de l'iode ou la correction d'une carence iodée diminuent la proportion de cancers vésiculaires au profit des papillaires [9], peut-être en favorisant l'accroissement de mutations de *BRAF*, principal oncogène spécifique des cancers papillaires [10]. La TSH favorise l'émergence de tels clones. Ce mécanisme expliquerait la corrélation entre le taux de TSH et la prévalence des cancers parmi les nodules [11–13], ainsi que la plus forte prévalence des nodules chez les fumeurs [9,11]. L'augmentation de la TSH est aussi impliquée dans la prévalence des cancers au sein des goitres liés aux hypothyroïdies congénitales, aux états de sécrétion inappropriée de TSH.

Certaines maladies monogéniques rares prédisposent au cancer de la thyroïde et aux nodules thyroïdiens. L'interrogatoire en permet la reconnaissance, sauf en cas de mutation *de novo* [14,15] :

- NEM2 ou CMT familial : affection autosomique dominante par mutation du gène *RET* (20–25 % des CMT) ;
- maladie de Cowden : affection autosomique liée, dans 80 % des cas à une mutation inactivatrice du gène *PTEN*. Elle est responsable de tumeurs thyroïdiennes bénignes ou malignes, de tumeurs du sein ;
- polypose colique familiale (avec ou sans syndrome de Gardner) : affection autosomique dominante liée à une mutation du gène *APC*. Le cancer papillaire de la thyroïde y est rare (1–2 %) mais précoce, avec un sex-ratio féminin de 10/1 et une expression histologique inhabituelle et assez

spécifique (cribriforme, dont la constatation justifie à elle seule la recherche de polypose) ;

- complexe de Carney : pathologie polyendocrine autosomique dominante liée dans 60 % des cas à une mutation germinale inactivatrice du gène *PRKAR1A*. Des tumeurs thyroïdiennes, bénignes ou malignes, sont observées chez 16 à 28 % des patients. Des anomalies somatiques de ce gène sont retrouvées dans des cancers sporadiques ;
- syndrome de McCune-Albright : affection relevant d'une mutation postzygotique, activatrice, du gène *GNAS*. L'atteinte thyroïdienne est au second plan, associant nodules kystiques et solides dont certains sont des nodules autonomes.

Autres facteurs :

- les formes familiales de cancer papillaire représentent moins de 5 % des cancers de la thyroïde. L'étude de paires de jumeaux suggère que la nodularité de la thyroïde relève pour 2/3 de facteurs génétiques, pour 1/3 de facteurs environnementaux [16] ;
- des gènes de susceptibilité sont recherchés [17]. Les études les plus récentes pointent vers des polymorphismes proches de gènes codant pour des facteurs de transcription [TTF1 et TTF2] [18] ;
- l'acromégalie favorise la survenue de nodules et de cancers, sans doute par le biais d'une surexposition prolongée à GH ou IGF1. Le rôle de l'IGF1 est aussi suggéré dans les populations non acromégales [19] – Irradiation thérapeutique ou accidentelle.

La radiothérapie externe, à doses faibles et modérées, accroît le risque de nodules ($\times 2$ ou 3) et de cancer (même si une large majorité des nodules sont bénins) [20–22]. Ce risque est proportionnel à la dose (dès 10 cGy), majoré dans le sexe masculin et surtout en cas d'irradiation dans le jeune âge. L'incidence est maximum 15–20 ans après l'irradiation. Les cancers radio-induits sont surtout de type papillaire, se caractérisent par des réarrangements *RET/PTC*, n'expriment pas de plus grande agressivité [23].

L'irradiation accidentelle (accident de Chernobyl) a entraîné précocement une efflorescence de cancers radio-induits de caractéristiques analogues, chez les enfants et adolescents originaires de Biélorussie et d'Ukraine [24]. Elle a favorisé aussi l'apparition de nodules bénins [25]. Il n'y a pas d'argument scientifique pour penser que l'accident de Chernobyl ait eu en France une influence sur les maladies de la thyroïde [26–28].

Quelle est la proportion des nodules malins ?

Cette proportion est approchée, car tous les nodules ne sont pas évalués. Le pourcentage de nodules malins a été estimé entre 3 et jusqu'à 20 % dans des séries chirurgicales. Une série monocentrique importante ($n = 21\,748$) fait état d'un pourcentage de 3,9 % de cancers [29]. Le chiffre de 5 % est ordinairement retenu par l'ensemble des experts.

Le risque de cancer est similaire qu'il s'agisse d'un nodule solitaire ou d'un goître plurinodulaire. Au sein d'une thyroïde plurinodulaire, le nodule dominant n'est responsable du cancer que dans 50 à 70 % des cas [5,8,9,30].

Le sexe masculin, ou un âge de moins de 20 ans ou de plus de 60 ans, multiplie par 2 le risque de cancer [5,30,33].

La taille du nodule n'a pas d'influence sur le risque de cancer [5,30,33]. En revanche, si le nodule s'avère correspondre à un cancer, son pronostic est influencé par la taille. C'est pourquoi il est de règle de prendre avec prudence les nodules dont le volume avoisine ou excède 3–4 cm.

En cas d'antécédent de radiothérapie externe, le risque de cancer atteint 14 à 39 % [20–22].

Ces données sont à mettre en parallèle avec l'épidémiologie des cancers de la thyroïde et la très grande fréquence des cancers occultes. Les cancers de la thyroïde diagnostiqués ne représentent en France que 1,3 % de tous les cancers et leur incidence est de : 7,5/100 000/an pour les femmes et de 2,2/100 000/an pour les hommes [34]. Ces cancers sont globalement d'un excellent pronostic (responsables de seulement 0,3 % des décès par cancer en France). D'un autre côté la prévalence des cancers dits de rencontre à l'occasion d'une thyroïdectomie est de 5–10 %, tandis que les études autopsiques identifient entre 2,5 à 37 % de microcancers thyroïdiens. De ce fait on estime que seulement 1 sur 15 des cancers occultes évoluera *in fine* vers un stade symptomatique [35].

Quel est le devenir des nodules thyroïdiens ?

En ce qui concerne les nodules apparemment bénins, quelques études, rarement prospectives [36–40] suggèrent que :

- une **régression** spontanée d'au moins 50 % du volume s'observe dans 30 % des cas en moyenne (8–52 %) ;
- une **stabilisation** est le fait de 30 % des nodules ;
- une **augmentation** de volume d'au moins 15 % est identifiée dans 20–56 %, après un suivi d'au moins 3 ans

La **caractérisation secondaire d'un cancer** pour des nodules apparemment bénins, notamment en cytologie est faible [41], et l'augmentation lente de la taille ne doit pas isolément être considérée comme un élément suspect de malignité [38,40,41]. La faible évolutivité des microcancers de la thyroïde [35] est corroborée par l'observation de 162 microcancers laissés en place après un diagnostic cytologique de malignité [42].

Apparition de nouveaux nodules lors de la surveillance : après lobectomie pour des lésions uniques ou unilatérales, la récurrence nodulaire est rare avant 4 ans et concerne de 3 à 28 % des sujets [43]. La prévention des récurrences par la lévothyroxine a donné des résultats contradictoires. Dans les cohortes de sujets suivis pour une pathologie nodulaire, ce traitement paraît diminuer l'incidence de survenue de nouveaux nodules [37,39].

Un nodule bénin peut-il devenir malin ?

La transformation maligne d'un nodule bénin est une crainte évoquée par les patients. Il faut tenir compte des lésions cancéreuses focales au sein de lésion par ailleurs bénignes : 2,3 % dans une série de 826 thyroïdectomies dont 346 cancers [44]. Par ailleurs, certaines lésions sont de classification histologique très difficile, regroupées dans le cadre des Tumeurs de Potentiel de Malignité Incertain [45]. Ces lésions vésiculaires encapsulées avec atypies nucléaires modérées ont en immunohistochimie un profil intermédiaire entre ceux des lésions franchement bénignes ou malignes. La présence dans certaines de ces lésions de mutation des gènes (*Ras*, *Ret*, *Met*, *p53*) impliqués dans la tumorigenèse thyroïdienne (à l'exclusion notable de *B-RAF*) permet aussi de penser que des lésions clonales bénignes ont un potentiel de transformation maligne [44].

Cette transformation maligne d'une tumeur bénigne est donc incertaine et rare, ce qu'atteste la haute prédominance des carcinomes papillaires, alors que la dégénérescence des adénomes vésiculaires devrait plutôt être responsable d'épithéliomas vésiculaires. En revanche est bien documentée la transformation des carcinomes papillaires en anaplasiques.

Passage à une hyperthyroïdie franche d'un nodule prétoxique ou seulement hyperfixant : cette éventualité est estimée à 4 % par année pour les nodules chauds [9,46]. Ce risque est majoré pour un nodule de plus de 3 cm, chez les sujets âgés, et en cas de surcharge iodée.

Peut-on prévoir cliniquement la nature des nodules ?

Dans un certain nombre de circonstances, les données cliniques sont telles qu'elles orientent d'emblée vers un diagnostic précis et limitent alors les évaluations (figure 1).

Ainsi : un nodule douloureux d'apparition brutale est évocateur d'**hématomcèle**. Celle-ci peut être pure, ou correspondre à une hémorragie au sein d'une lésion préexistante. Dans ce dernier cas, 90 % des nodules hémorragiques sont bénins, les 10 % restants seraient malins, particulièrement lorsque le saignement se reproduit après ponction évacuatrice [38].

Nodule de thyroïdite :

- **thyroïdite aiguë** : une tuméfaction inflammatoire, accompagnée de fièvre, évoque un abcès thyroïdien. Dans cette situation rare (immunodéprimé, enfant, fistule trachéo-thyroïdienne) la richesse en polynucléaires et l'identification du germe dans le produit de ponction mènent au diagnostic ;
- **thyroïdite subaiguë** : le contexte clinique (fièvre, douleur) et biologique (CRP très élevée, TSH effondrée) reconnaît les rares formes focales de cette thyroïdite. La cytoponction, si elle était pratiquée, serait très douloureuse et montrerait un infiltrat inflammatoire et des cellules géantes multinuclées [48] ;
- **thyroïdite lymphocytaire chronique** : l'accentuation de la lobulation thyroïdienne, une atteinte hétérogène du parenchyme, la fermeté du nodule, un accroissement du taux de la

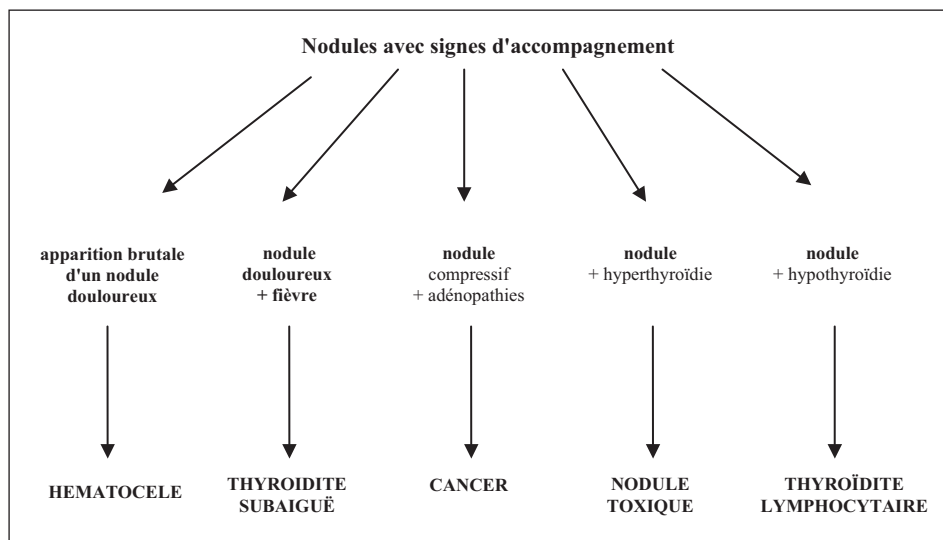


FIGURE 1
Évaluation clinique initiale des nodules thyroïdiens d'après l'ANDEM

TSH peuvent suggérer au clinicien cette orientation. La mesure du taux d'anticorps antithyroperoxydase et les aspects d'hypoéchogénicité échographique aident au diagnostic. En cytoponction, la cellularité abondante, la pauvreté de la colloïde, la richesse en cellules lymphoïdes polymorphes, parfois étroitement liés à des cellules épithéliales (volontiers oncocytaïres), évoquent le diagnostic de nodule de thyroïdite lymphocytaire ;

- **thyroïdite de Riedel** : cette thyroïdite très rare, rapidement diffuse et infiltrante, peut suggérer un cancer anaplasique, en diffère par l'absence d'envahissement ganglionnaire. La cytoponction ne permet pas toujours de distinguer ces deux affections, justifiant une vérification histologique.

Nodule toxique

Cinq à 10 % des nodules thyroïdiens (solitaires ou issus d'une thyroïde multinodulaire) sont associés à une TSH abaissée [1,9,32] qui coïncide rarement avec une symptomatologie thyrotoxique d'emblée suggestive de nodule toxique. Pour autant, la question de la malignité n'est pas définitivement réglée du fait de la présence possible d'autres nodules cancéreux, et du risque faible de cancer parmi les nodules hyperfonctionnels [1,9,40,49].

Peut-on suspecter cliniquement la bénignité ou la malignité d'un nodule ?

Si un certain nombre de critères cliniques peuvent orienter vers la malignité (tableau II), aucun n'est complètement spécifique [46–49]. Leur sensibilité est médiocre car seule une minorité de patients ayant un cancer présentent un ou plusieurs de ces critères. Il faut cependant les rechercher car

leur valeur prédictive positive est élevée : ainsi quand au moins deux critères de forte suspicion sont présents, le risque de malignité est proche de 100 % [28].

La taille du nodule ne constitue pas un argument en faveur du cancer [1,28]. Cependant le pronostic des cancers est lié à leur taille. C'est pourquoi il est traditionnel de prendre avec prudence les nodules dont la taille excède 3 ou 4 cm.

Quelques rares situations cliniques pourraient indiquer d'emblée une vérification histologique. L'échographie, les examens de laboratoire, voire une cytoponction, seront néanmoins pratiqués pour optimiser la prise en charge [50–52]. **Aucune situation clinique inaugurale ne peut justifier de s'en tenir à une approche purement clinique mettant de côté toute autre forme d'investigation.**

Mesures biologiques

La mesure initiale de la TSH est-elle suffisante ?

Tous les consensus, recommandations ou guidelines sont unanimes sur le fait que **le seul dosage de TSH suffit** en première intention. En présence d'un nodule, sa sensibilité et sa spécificité lui permettent en effet de détecter l'ensemble des dysfonctions thyroïdiennes avérées mais aussi subcliniques [1,2,40,54].

Les déterminations ultérieures servent à quantifier et préciser l'origine de la dysfonction lorsqu'elle existe. **On effectuera les dosages de T3 et T4 libres si la TSH est basse, ceux de T4 libre et d'anticorps antiTPO si la TSH est accrue.**

Dans des populations de sujets consultant pour nodule thyroïdien, il a été montré que le risque de cancer est plus élevé si

TABLEAU II

Marqueurs cliniques du risque de cancer en présence d'un nodule thyroïdien

Âge < 16 ans ou > 65 ans

Sexe masculin

Hérédité de carcinome papillaire (plus de 2 sujets dans la famille), d'épithélioma médullaire ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2

Coincidence de maladie de Cowden, de polyadénomatosose colique familiale isolée ou dans le cadre du syndrome de Gardner, de complexe de Carney, de maladie de von Recklinghausen

Antécédent d'irradiation cervicale

Nodule récemment apparu ou rapidement évolutif

Nodule dur, irrégulier, ou fixé

Paralysie récurrentielle

Adénopathie proximale

la TSH est dans les valeurs hautes de la normale, plus faible en cas de valeurs normales basses. Mais ceci ne saurait être utilisé pour l'évaluation pronostique d'un individu.

Il n'y a pas lieu de mesurer le taux de thyroglobuline circulante qui ne constitue pas un marqueur de malignité.

Elle sera ultérieurement utile dans la surveillance des nodules cancéreux opérés. Toutefois sa valeur diagnostique mérite d'être appréciée dans les situations de métastases diffuses : son taux est ordinairement très élevé (> 1500 ng/ml) lorsque l'origine est primitivement constituée par un cancer de souche vésiculaire différencié ; en l'absence d'anticorps spécifique, une valeur normale permet raisonnablement d'exclure cette origine, même en présence d'un nodule occulte fortuitement découvert.

Faut-il doser systématiquement la calcitonine ?

Le dépistage du carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) par le dosage systématique de la calcitonine (CT) en pathologie nodulaire thyroïdienne reste l'objet de controverses. . .

Le taux de calcitonine sérique est un marqueur sensible du diagnostic du CMT et donc des NEM2. Il est proportionnel à la taille du CMT primitif et au stade TNM [55-57]. Le temps de doublement de la CT est corrélé à la progression RECIST et à la survie [58,59]. La CT est donc un marqueur sensible, diagnostique et pronostique [55].

Critères requis par l'OMS pour considérer un dépistage utile :

- *La maladie doit représenter un problème important de santé publique*

En France l'incidence des cancers thyroïdiens est de 4-8 pour 100 000 habitants/an. Le nombre de nouveaux cas de CMT est estimé à 150-250 par an représentant 0,18 des nodules thyroïdiens. Ces données sont en accord avec celles de Rink T et al. récemment publiées (21 928 sujets inclus) [55,60].

Le CMT ne constitue pas un problème de santé publique.

- *La maladie doit exister à un stade latent reconnaissable*

Dans les formes héréditaires de CMT le continuum hyperplasie des cellules C (HCC), μ carcinome puis macrocarcinome a parfaitement été démontré chez l'homme comme dans des modèles animaux [55,61,62].

Le CMT répond parfaitement à cette condition.

- *L'histoire naturelle de la maladie doit être parfaitement comprise*

Il n'y a pas de données précises concernant l'histoire naturelle des CMT sporadiques (cible du dépistage). La mortalité par CMT est de 10 % des cancers thyroïdiens alors que son incidence n'est que de 5 % suggérant une agressivité plus grande des CMT versus les cancers thyroïdiens différenciés. Le caractère héréditaire ou sporadique des CMT ne constitue pas un facteur pronostique majeur formellement établi. Certains CMT peuvent évoluer sur de nombreuses années [55].

L'histoire naturelle des CMT sporadiques n'est qu'incomplètement connue.

- *Il doit exister des tests de dépistage performant*

Le test de dépistage est l'évaluation du taux de CT monomérique circulante. Ce dosage est plus sensible que la palpation mais aussi que la cytoponction [55]. Cependant le pourcentage de CMT dépisté uniquement par le dosage de CT en base est très faible voisin de 0,06 % des nodules thyroïdiens cliniques [63,64]. De 20 à 60 % des CMT dépistés par le dosage de CT sont suspects à la cytoponction.

Mais la CT peut être augmentée dans des circonstances autres que le CMT en particuliers dans les situations d'hyperplasie des cellules C (HCC) dites physiologiques ou réactionnelles. La prévalence, dans les séries autopsiques de Guyétant et al., est de 33 % avec une nette prédominance masculine [54,62,64]. La prévalence de ces élévations de la calcitonémie non dues aux CMT varie selon le seuil décisionnel utilisé. Elle est évaluée entre 0,9 et 4,9 % pour un seuil décisionnel à 10 pg/mL mais diminue entre 0,43 et 1,15 % pour un seuil à 20 pg/mL [64]. Donc la majorité des hypercalcitonémies non dues à des CMT

rencontrées actuellement se situent entre 10 et 20 pg/mL (76 % dans l'étude italienne de Costante et al.) [64]. Les causes fonctionnelles majeures d'élévations de la CT sont l'insuffisance rénale et l'hypergastrinémie (qui peut être iatrogène) et la présence d'une autre tumeur endocrine. Les tests de stimulation de la CT augmentent la sensibilité diagnostique mais pas la spécificité. Il existe un important chevauchement des valeurs de CT observées pour les patients porteurs de microCMT et ceux présentant une hyperplasie des cellules C (valeurs de bCT modérément augmentées).

Le dosage de CT a une bonne sensibilité mais une spécificité limitée [65–67].

- Il doit exister un traitement efficace pour les patients atteints de la maladie

Le CMT est guéri par la thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire pour les formes dépistées avant le stade d'envahissement ganglionnaire significatif. Le taux actuel de guérison des CMT sporadiques est de l'ordre de 30 %. L'impact sur la survie d'une chirurgie plus précoce basée sur le dépistage n'a pas été démontré dans une étude randomisée ou cas/témoins [55].

La chirurgie est un traitement efficace des CMT dès lors qu'elle est pratiquée suffisamment tôt et en milieu spécialisé pour en limiter la morbidité.

- Le test doit être acceptable pour la population

Il n'existe pas d'études d'acceptabilité du dosage de CT dans la population générale mais le test repose sur une simple prise de sang.

- Les bénéfices doivent être analysés en intégrant les facteurs économiques

Les deux modèles médico-économiques [68,69] (un mené dans le contexte américain et l'autre dans le contexte français) concluent que le dosage systématique de la calcitonine chez les patients porteurs de nodules thyroïdiens présente un rapport coût-efficacité favorable. Les deux études soulignent cependant que ces résultats sont très sensibles aux variations de spécificité du test (donc à la proportion de faux-positifs) et à la prévalence de la maladie, et devraient être vérifiés sur des données recueillies prospectivement.

- Le dépistage doit entraîner une baisse de mortalité

Deux études ont montré que le dosage systématique de CT permet de diagnostiquer le CMT à un stade plus précoce incluant la découverte de μ CMT. Il n'a pas été démontré que cette précocité diagnostique se traduisait par une amélioration de la mortalité (absence d'étude randomisée ou cas/témoin) [63,65]. L'agressivité tumorale présente une grande variabilité. Elle n'est pas quantifiée par les données anatomopathologiques, ni moléculaires mais plus volontiers par les pentes évolutives des taux de CT et d'ACE. Il y a un risque de surdiagnostic pour les CMT à évolution lente.

La baisse de la mortalité reste à démontrer, même si elle est suggérée.

En conclusion, le dépistage du CMT sporadique par le dosage systématique de CT en pathologie nodulaire thyroïdienne ne remplit qu'une partie des critères requis par l'OMS. La spécificité limitée du dosage (marqueur du cancer médullaire, mais aussi des hyperplasies des cellules C et d'autres tumeurs), l'absence de connaissances sur l'évolution naturelle des μ CMT sporadiques en sont les principales limites. *Il apparaît indispensable de progresser sur la spécificité du dosage et d'avoir la certitude d'une baisse de mortalité avant d'affirmer que le dosage de la calcitonine doit être effectué devant tout nodule.*

Recommandation est donc dans l'immédiat, afin d'éviter toute perte de chance et les prises en charge thérapeutiques inadaptées, au minimum de mesurer la CT :

- dans un contexte héréditaire connu de CMT, de flush, de diarrhée motrice ;
 - en cas de suspicion de malignité (nodule cliniquement, échographiquement ou cytologiquement suspect) ;
 - de principe avant toute intervention pour goitre ou nodule.
- La mesure de la calcitonine peut aussi s'envisager plus largement lors de l'évaluation initiale d'un nodule, en veillant bien à ne pas répéter sa mesure si la valeur est normale. La valeur diagnostique d'un taux accru de la calcitonine basale est à apprécier en comparaison du volume du nodule, et en confrontation avec les données de l'examen cytologique, voire l'immuno-cytochimie, ou la mesure de la calcitonine dans le liquide de rinçage de l'aiguille lors de la ponction. La confrontation avec l'âge, le sexe, l'état du poids, de la fonction rénale, le tabagisme actuel ou ancien est indispensable : les taux de calcitonine sont en effet fréquemment accrus chez les hommes d'âge mûr, en surpoids, ayant beaucoup fumé.

Pour les situations intermédiaires, il n'y a pas lieu d'envisager d'emblée une intervention chirurgicale du seul fait d'un accroissement modéré du taux de la calcitonine. Le test de stimulation par la pentagastrine (ou lorsqu'elle est indisponible par le calcium) donne des arguments non spécifiques seulement en faveur de l'origine primitivement thyroïdienne, mais ne permet nullement la distinction entre cancer et hyperplasie. On en préconise la réalisation uniquement lorsqu'est suspectée une tumeur extrathyroïdienne.

En revanche, en cas d'augmentation modérée de la calcitonine, on recommande d'effectuer un deuxième contrôle après 3–12 mois (en fonction du contexte clinique), puis en cas d'élévation permanente de la CT (> 15 pg/ml chez la femme, > 30 pg/ml chez l'homme) :

- d'envisager la chirurgie, si (en l'absence d'autre cause individualisée) la CT basale excède 50 pg/ml ou si une progression > 20 % est constatée ;
- de renouveler les mesures, en doublant l'intervalle de surveillance si le taux de CT est stable ;
- d'arrêter les surveillances si le taux de CT a diminué.

Évaluations échographiques

L'échographie est devenue l'imagerie de référence du nodule thyroïdien [1–5].

Cette prééminence vaut pour la détection, le diagnostic, la recherche de signes de malignité et la surveillance du nodule (ou des nodules d'une thyroïde multinodulaire).

Quels sont les impératifs de l'examen échographique ?

L'opérateur doit être rompu à l'échographie thyroïdienne, et conscient que de ses conclusions va découler le schéma décisionnel.

Le matériel doit être adapté à l'examen et comporter en particulier :

- un transducteur linéaire de très haute fréquence (≥ 12 Mhz). La glande thyroïde étant très superficielle, l'utilisation des hautes fréquences offre un potentiel de résolution indispensable à l'évaluation des caractéristiques du nodule ;
- un transducteur séquentiel à faible rayon et haute fréquence (8 Mhz) pour l'étude des nodules s'engageant en arrière du manubrium sternal ;
- des modules Doppler couleur et pulsé ;
- idéalement un module d'élastographie.

Le patient ne doit pas présenter d'obstacle à la réalisation d'une échographie cervicale.

L'étude du nodule doit bien sûr s'intégrer dans une échographie thyroïdienne complète, avec caractérisation du parenchyme non nodulaire et des ganglions présents dans les territoires de drainage.

Qu'apporte l'échographie à l'évaluation diagnostique et pronostique des nodules ?

Caractérisation échographique du (des) nodule(s) Échographie mode B [31,40,70–73]

1. Localisation - rapports

Il importe de préciser si ce nodule est situé :

- au sein d'une thyroïde de volume normal ou d'un goitre ;
- dans un tissu normo- ou hypoéchogène ;
- dans une thyroïde uni- ou multinodulaire.

L'échographie permet de localiser avec précision la position du nodule dans le lobe ou dans l'isthme.

En outre, certaines localisations ont leur importance propre :

- partie externe du tiers moyen ou de la jonction tiers supérieur-tiers moyen (siège des tumeurs médullaires) ;
- dans le lobe pyramidal ou le tractus thyroïdienne ;
- en dessous des lobes (caractère plongeant) ;
- sur du parenchyme thyroïdien ectopique.

La localisation par rapport aux structures de voisinage est précisée avec recherche de :

- compression (en particulier trachéale) ;
- conflits postérieurs lors de la déglutition.

2. Volume

Il est impératif de mesurer le volume de chaque nodule en utilisant les trois mesures orthogonales dans la formule de l'ellipsoïde de révolution $L \times l \times 0,52$. C'est la seule technique permettant une surveillance objective des nodules.

3. Échostructure

Un nodule peut être solide, liquide ou mixte. Il convient d'indiquer dans ce dernier cas quelle est la composante prédominante et dans quelle proportion.

La caractérisation des nodules mixtes se fait sur l'échogénicité de la portion solide.

Les nodules à liquide épais (colloïde, sang...) peuvent prendre un aspect faussement solide hypoéchogène. Le Doppler et l'élastographie sont alors très utiles : un nodule liquide n'a pas de vascularisation. Son aspect élastographique est caractéristique (image « en bi-zone » très contrastée).

Le nodule liquidien est défini par 4 caractéristiques en écho mode B :

- anéchogène au réglage normal du gain ;
- se remplissant d'échos fins en saturation du gain ;
- sans paroi propre ou avec une paroi fine et régulière ;
- avec un renforcement postérieur.

Le risque de cancer pour ce type de nodule a été rapporté à moins de 2 %.

Dans certains cas il peut contenir des formations solides en suspension (animées de mouvements browniens) ou en dépôts (niveau net de sédimentation mobile lors du passage en position assise). Il ne s'agit plus alors d'un nodule purement liquidien.

4. Échogénicité

Elle concerne les nodules solides et mixtes. Elle est évaluée en comparaison avec le parenchyme avoisinant (ce qui peut poser problème lorsque ce dernier est hypoéchogène comme dans le cas des thyroïdites).

Un nodule peut être hypo, iso ou hyperéchogène. Certains nodules solides ont une échogénicité complexe, qu'il importe de signaler.

5. Limites et formes

Il convient de décrire :

- les contours du nodule qui peuvent être nets, flous ou festonnés (nets mais irréguliers). La présence éventuelle d'un halo hypoéchogène doit être signalée ;
- le contact éventuel avec la capsule antérieure (déformation ou envahissement) ;
- la forme du nodule :
 - classiquement rond ou ovale,
 - il faut signaler si le nodule est plus épais que large (diamètre antéropostérieur supérieur au diamètre transversal).

6. Calcifications

Elles sont très hyperéchogènes et génèrent lorsqu'elles sont suffisamment volumineuses, un cône d'ombre acoustique

postérieur qui peut empêcher la mesure antéro-postérieure du nodule. On distingue :

- les macrocalcifications périphériques en « coquille d'œuf » ;
- les macrocalcifications intranodulaires ;
- les **microcalcifications** plus ou moins diffuses au sein du nodule, et qui n'occasionnent pas de cône d'ombre. Toutefois, en cas d'accumulation on peut noter une atténuation du faisceau acoustique. Elles correspondent aux psammomes ou calcosphérites, décrits en histologie dans les cancers papillaires [74].

Il faut bien faire la distinction entre ces microcalcifications et les artefacts liés à la présence de colloïde. La présence d'une queue de comète postérieure (artefact de répétition) en est un précieux indicateur [75].

Mode Doppler [76,77]

1. La caractérisation **écho-Doppler couleur ou énergie** classe les nodules en 4 groupes :

- I : aucune vascularisation (éventualité de plus en plus rare avec l'augmentation de sensibilité des modules Doppler) ;
- II : vascularisation péri-nodulaire presque exclusive ;
- III : riche vascularisation péri et intra-nodulaire ;
- IV : vascularisation intra-nodulaire exclusive ou prédominante.

2. En **écho-Doppler pulsé** on peut dégager deux caractéristiques :

- l'index de résistance qui dans le cas des nodules folliculaires aurait une valeur péjorative au-dessus de 0,78 [78,79] ;
- la vitesse circulatoire intranodulaire qui en cas de valeurs élevées (à condition d'être mesurée à distance de la périphérie du nodule et comparativement à celle enregistrée sur l'artère afférente correspondante) oriente vers une formation autonome [77,80,81].

Élastographie [82–84]

Cette technique **permet d'évaluer la dureté** d'un nodule. Cliniquement on sait qu'un nodule dur est suspect. Les constatations histologiques le confirment.

Les études menées sur le nodule thyroïdien ont utilisé la technique d'élastographie relative (ou de contrainte ou *strain imaging*) avec encodage couleur ou gris. Elle permet d'évaluer la rigidité d'un nodule en comparaison du tissu sain avoisinant. Le caractère prédictif de tumeur maligne selon la dureté du nodule est observé dans toutes les publications. Les techniques de quantification directe confirment ces résultats.

La technique d'élastographie transitoire (*shear waves*) permettra une quantification chiffrable en s'affranchissant de la comparaison avec le tissu sain.

Diagnostic différentiel

- Faux-nodule en arrière d'un septum (zone postérieure).
- Pseudo-nodule de thyroïdite. C'est un écueil majeur car la description abusive d'un nodule risque d'entraîner une cytoponction non justifiée. Dans le cas du pseudo-nodule, il

n'y a ni syndrome de masse, ni effet d'encorbement, ni gradient de rigidité en élastographie.

- Ganglion (récurrentiel pris pour un nodule postérieur ou du territoire 6 supérieur pris pour un nodule isthmique).
- Nodule non thyroïdien, en particulier parathyroïdien.
- Image œsophagienne inhabituelle (débord œsophagien droit, diverticule de Zencker, tumeurs).
- Tumeurs de voisinage adhérentes à la capsule.

Limites de l'échographie

Certains facteurs peuvent gêner le déroulement de l'examen échographique et limiter la validité de la caractérisation nodulaire (et ce faisant, de la cytoponction échoguidée) : la très grande multinodularité, les confluences nodulaires totolobaires, les nodules plongeants, certaines conditions locorégionales (macrocalcifications, séquelles de chirurgie ou de radiothérapie, obésité, amylose).

Schéma de repérage [85]

Le **schéma de repérage est obligatoire**. C'est un élément indispensable à la surveillance d'une thyroïde multinodulaire. Le schéma comporte une vue anatomique de face et une de profil de chaque lobe : (*schéma 1*) :

- il complète la description échographique et permet d'alléger le compte-rendu (mais ne peut le remplacer) ;
- il est aisément utilisable lors de la surveillance ;
- il sera modifiable en fonction :
 - de l'évolution du nodule,
 - de l'apparition de nouveau nodule ;
- il permet, en comparaison avec la scintigraphie, de situer les formations autonomes.

Chaque nodule :

- est dessiné sur la vue de face et l'un des profils. Il est ainsi parfaitement localisable dans les trois plans de l'espace ;

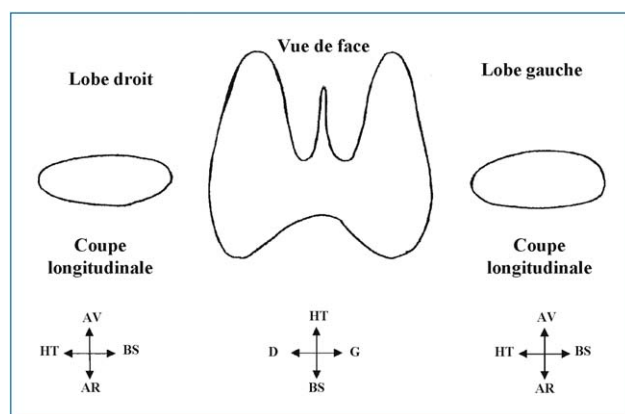


SCHÉMA 1

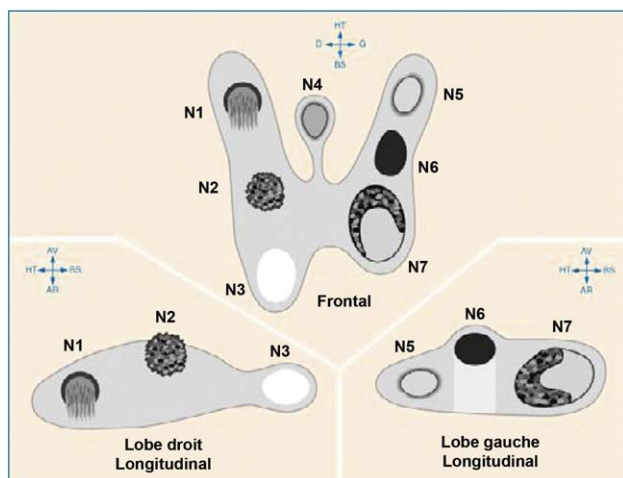


SCHÉMA 2

- est numéroté. Il paraît logique, dans un souci de standardisation des pratiques échographiques, que la numérotation débute à l'apex droit passe par l'isthme et finisse à la base gauche. La même numérotation doit être reprise à chaque examen. Lorsqu'un nodule disparaît, son numéro n'est pas réattribué à une formation nouvellement apparue ;
- est représenté le plus fidèlement possible tant en volume qu'en aspect mode B (échostructure, échogénicité, calcifications...) [86]. Ceci permet, en cas de contrôle d'une thyroïde multinodulaire, de s'orienter à partir d'un nodule présentant une singularité aisément reconnaissable (schéma 2).

Caractérisation ganglionnaire

Certaines caractéristiques échographiques ganglionnaires renforcent le caractère péjoratif d'un nodule, ce que soulignent les Recommandations pour la Prise en charge des cancers thyroïdiens de souche vésiculaire [87].

Trois critères fondamentaux de malignité permettent d'opposer ganglion normal et adénopathie :

- forme : index de Steinkamp < 2 en cas d'adénopathie (rapport du plus grand/le plus petit des 3 diamètres) ;
- structure : disparition du hile systématique dans les adénopathies ;
- vascularisation : l'adénopathie perd le caractère central de sa vascularisation qui peut devenir diffuse, anarchique, mixte ou périphérique.

Certains signes sont très évocateurs de métastases des cancers thyroïdiens :

- microcalcifications ;
- zone kystique ;

TABLEAU III

Valeur prédictive positive de malignité (VPP) et *odd ratio* (OR) en faveur de la malignité selon les critères échographiques d'après la série de Nam-Goong [90]

	VPP	OR
Nodule solide	25,6	6,5
Nodule hypoéchogène	27	3,6
Microcalcification	39	4,1
Nodule solide ET hypopéchogène	34,6	6,3
Nodule solide AVEC microcalcifications	53,3	8,8
Nodule hypoéchogène AVEC microcalcifications	60	6,6
Nodule solide ET hypoéchogène AVEC microcalcifications	75	13,1

- ganglion échogène rappelant le parenchyme thyroïdien ;
- un petit diamètre supérieur à 7 mm.

Le **ganglion normal** est fusiforme, structuré (avec un hile central visible), révèle une vascularisation centrale.

Dans certains cas, c'est la découverte d'une adénopathie qui commande une caractérisation nodulaire exhaustive.

Il importe de préciser dans quel territoire ganglionnaire a été repérée l'adénopathie.

Résultats

Critères échographiques modifiant l'évaluation du risque de cancer

De nombreux articles rapportent que la présence de microcalcifications, les contours irréguliers, le caractère hypoéchogène du nodule, sa vascularisation de type mixte (périphérique et centrale) ou pénétrante radiaire sont associés à un risque élevé de malignité [88]. Chacune de ces variables prise isolément confère au nodule une augmentation du risque de malignité d'un facteur 1,5 à 3. Cependant, quand ces variables sont associées, le risque augmente de façon significative [27,89]. Dans la série de Nam Goong [90] le caractère solide, hypoéchogène, la présence de microcalcifications et à un moindre degré, les contours peu nets et la vascularisation intranodulaire sont des variables significativement associées à un risque de malignité. Le *tableau III* montre la valeur prédictive positive de malignité (VPP) et l'*odds ratio* (OR) qui croissent en fonction de l'association des variables.

En revanche les nodules à prédominance kystique (> 50 %) ont un faible risque de malignité. Les kystes purs (dont le contenu liquidien excède 99 %) ne sont pratiquement jamais malins (< 1 %) [88].

La série de Horvath 2009 propose l'utilisation de scores de risque échographiques (TIRADS) afin d'éviter de ponctionner tous les nodules thyroïdiens [91] (*tableau IV*).

TABLEAU IV
Scores de risque échographiques (TIRADS)

Caractérisation échographique	Pattern US	Malignité	TIRADS
Anéchogène avec spots hyperéchogènes. Vascularisation nulle	Colloïde type 1	0 %	TIRADS 2 Bénin
Non encapsulé, mixte, limité, avec spots hyper-échogène aspect spongiforme, vascularisé	Colloïde type 2		
Non encapsulé, mixte avec zone solide, avec spots hyper-échogène, vascularisé	Colloïde type 3		
Hyper, iso ou hypoéchogène, partiellement encapsulé, vascularisation périphérique, dans un contexte de Hashimoto	Pseudo-nodule	< 5 %	TIRADS 3 a priori bénin
Solide ou mixte, hyper, hypo ou isoéchogène, avec une fine capsule	Bénin	5–10 %	TIRADS 4A indéterminé
Hypoéchogène sans limites nettes ni calcifications	De Quervain		
Hyper, hypo ou isoéchogène, hypervascularisé avec un halo large, micro ou macrocalcifications	Suspect		TIRADS 4B suspect
Hypoéchogène, sans halo, avec limites irrégulières, vascularisation pénétrante, avec ou sans calcifications	Cancer Pattern 1	10–80 %	
Iso ou hypoéchogène, sans halo, avec microcalcifications multiples et hyper vascularisation	Cancer Pattern 2	> 80 %	TIRADS 5 surement malin
Sans halo, iso ou hypo, vascularisation mixte avec ou sans calcifications sans artéfact colloïde	Cancer Pattern 3 cytologie +	> 100 %	TIRADS 6 cancer

Au terme de cette analyse, on s'accorde pour évoquer échographiquement la malignité et la bénignité sur la conjonction des signes suivants (tableaux V et VI).

Certaines caractéristiques échographiques (nodule très richement vascularisé en péri- et intranodulaire, vitesse circulatoire intranodulaire élevée) sont suggestives de nodules fonctionnels, amènent à une confrontation attentive au taux de TSH, et peuvent faire discuter l'opportunité d'une évaluation scintigraphique [95].

TABLEAU V
Signes échographiques faisant suspecter la malignité

- Caractère solide et hypoéchogène du nodule [92]
- Limites floues, festonnées ou spiculées
- Forme quadrangulaire
- Effraction capsulaire
- Envahissement des structures adjacentes
- Disparition de la mobilité lors de la déglutition
- Diamètre antéropostérieur (AP) > diamètre transverse (T) [93]
- Microcalcifications [94]
- Macrocalcifications périphériques discontinues [94]
- Vascularisation de type IV (hypervascularisation intra-nodulaire exclusive ou prédominante)
- Index de résistance vasculaire (IR) > 0,8
- Index de dureté élevé en élastographie [83]
- Adénopathie(s) dans les territoires de drainage

Quels nodules faut-il ponctionner ?

La ponction à l'aiguille fine pour étude fine est contre-indiquée en cas d'altération majeure des fonctions d'hémostase et chez les patients soumis à un traitement anticoagulant. L'interruption des traitements antiagrégants, s'il est possible, est conseillée une semaine avant la ponction.

Les recommandations du National Cancer Institute (NCI) publiées en 2008 sur les indications de la cytologie dans le cas des incidentalomes, proposent d'effectuer une cytoponction si le nodule a un plus grand diamètre d'au moins 10–15 mm sauf s'il s'agit de kystes purs ou de kystes cloisonnés sans composante solide notable [88]. La cytoponction est conseillée, quelle que soit la taille du nodule, s'il présente échographiquement des signes évocateurs de malignité (cf. tableaux sur les critères échographiques de malignité des nodules).

L'American Thyroid Association (ATA), l'Academy of Clinical Thyroidologists (ACT), l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) et la Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) ont émis des recommandations plus nuancées concernant les indications de cytoponction en tenant compte des différents aspects échographiques. De plus, 2 séries récentes de Mc Cartney 2008 et Horvath 2009 tentent de hiérarchiser ces indications de cytoponction en évaluant la rentabilité diagnostique de différentes approches diagnostiques [70] ou en établissement des scores de risque échographiques (TIRADS) [31] afin d'éviter de ponctionner tous les nodules thyroïdiens. L'attitude de cytoponction systématique de tout nodule supra-centimétrique se révèle peu rentable [89].

TABLEAU VI

Signes échographiques en faveur de la bénignité

Nodules liquidiens

Caractère solide, ou hyperéchogène, ou microkystique

Halo périphérique fin et complet

Calcification périphérique complète

Vascularisation périphérique

Absence d'adénopathie

Absence d'antécédents personnels ou familiaux pouvant faire craindre un cancer

Absence de gradient de rigidité avec le tissu avoisinant

Au terme de l'analyse de cette littérature, on s'accorde pour recommander la cytoponction dans les situations suivantes.

Un contexte à risque :

- antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance ;
- histoire familiale de CMT ou NEM2 ;
- antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, de polypose familiale, de complexe de Carney, de syndrome de McCune-Albright ;
- taux de calcitonine basal élevé à deux reprises ;
- nodule accompagné d'une adénopathie suspecte ;
- nodule découvert dans le cadre de l'évaluation d'une métastase prévalente.

Un nodule à risque :

- nodule ayant des caractéristiques cliniques de suspicion : dureté, signes compressifs, augmentation de volume en quelques semaines ou mois ;
- nodule ayant augmenté de 20 % en volume (ou dont deux dimensions au moins ont augmenté de 2 mm au moins) depuis la dernière estimation de taille ;
- nodule ayant au moins deux des critères échographiques de suspicion suivants : solide et hypoéchogène, microcalcifications, limites/bords imprécis, forme plus épaisse (AT) que large (T), vascularisation de type IV (tableau III) ;
- nodule repéré à l'occasion d'un 18FDG-TEP avec une zone d'hypermétabolisme focal ;
- nodule pour lequel les étalements cytologiques initiaux se sont révélés non contributifs, ou comportent une lésion vésiculaire de signification indéterminée.

En cas de multinodularité sans contexte à risque ni nodule à risque (comme définis ci-dessus)

Nodule dominant > 2 cm (non kystique pur) au sein d'une thyroïde pluri-nodulaire : une cytoponction se justifie pour ne pas méconnaître une tumeur vésiculaire de grande taille (correspondant à une tumeur pT2) qui peut être banale à l'échographie.

Évaluations cytologiques

La rédaction de ce travail s'est appuyée très largement sur les résultats de la Conférence de Bethesda d'octobre 2007 [96].

Quelles sont les conditions requises pour une cytologie performante ?

Une cytologie thyroïdienne performante repose sur une technique de ponction optimale et une interprétation cytologique de qualité. Ces 2 pré-requis reposent sur une série d'étapes incontournables [97].

La technique de ponction

(1) La ponction du nodule doit être pratiquée par un préleveur expérimenté dont les performances dans le choix du nodule à ponctionner et dans l'obtention de matériel cytologique sont vérifiées et ce quelle que soit la technique de ponction (palpation ou sous échographie). Les équipes comportant un seul ou peu de préleveurs et effectuant de nombreuses ponctions sont les plus performantes.

(2) Les aiguilles sont fines de 25 à 27 Gauge. Il n'est pas nécessaire d'aspirer (technique de Zajdela), sauf si le prélèvement est liquidien, le matériel cellulaire montant dans l'aiguille par capillarité. L'aiguille doit rester en place 2 à 5 secondes avec des mouvements de va et vient (3/sec). Chaque passage doit produire 1 à 2 lames.

(3) En cas de kyste, il est préférable de le vider très lentement sinon le risque est qu'il se remplisse immédiatement par du sang.

(4) Le nombre de passages est dépendant de la mise à disposition ou non d'une lecture « extemporanée ». L'intérêt de cette lecture extemporanée est discuté. En l'absence de « lecture extemporanée », 2 à 5 passages sont recommandés ; en cas de « lecture extemporanée », 2 passages sont recommandés et suffisants si : (a) un diagnostic de malignité est porté ; (b) si le matériel cellulaire est suffisant pour une interprétation ; (c) en cas de kyste s'il n'y a pas de liquide ni de lésion solide résiduels. Le caractère kystique ou non du nodule ne justifie pas un nombre de passages différents ; les passages doivent être effectués dans des zones différentes en cas de nodule de grande taille, hétérogène. Les lames issues de chaque passage doivent être identifiées comme telles.

(5) L'utilisation ou non d'une anesthésie locale est à la discrétion du préleveur en accord avec le patient. Si anesthésie locale utiliser 0,5 à 1,5 ml de lidocaïne 1–2 % en injection sous-cutanée lente ou prescrire une pommade anesthésiante (type EMLA) faisant effet en une heure.

(6) Une cytoponction sous repérage échographique est particulièrement indispensable lorsque le nodule thyroïdien n'est pas palpable, lorsque le nodule comporte une composante kystique > 25 % ou lorsqu'une cytoponction antérieure a déjà été effectuée et apparaissait non satisfaisante pour le diagnostic.

(7) Lorsque la cytoponction est réalisée sous échographie, **l'aiguille ne doit pas passer au travers du gel** interposé entre la sonde d'échographie et la peau. En effet si ce gel se dépose sur les lames d'étalement, il peut recouvrir les amas cellulaires et gêner l'interprétation cytologique.

La technique cytologique

Il est actuellement admis que la méthode optimale est **l'étalement direct fait par un préleveur expérimenté**. Les techniques cytologiques en milieu liquide (LBC) et d'inclusion du culot cellulaire en paraffine (cellblock) sont plus longues, plus coûteuses et n'ont pas fait la preuve de leur supériorité. Ces techniques sont cependant acceptables dans des situations particulières.

(1) En cas de nodule solide et si « lecture extemporanée », étalements directs obligatoires ; sinon soit étalements directs et/ou cytologie LBC et/ou cellblock. En cas d'étalements, la technique doit être optimale.

(2) En cas de kyste, technique de cytocentrifugation (cytospins) ou LBC et cellblock si microfragments en suspension.

(3) **Colorations** : lames séchées à l'air pour coloration par le MGG ou équivalent (Diff quick, Giemsa) et fixées pour la technique de coloration de Papanicolaou ou équivalent (Harris Schorr).

(4) **L'interprétation est dépendante des performances propres du cytopathologiste** qui doit être formé et régulièrement évalué. Les équipes avec un seul ou peu de lecteurs et qui

examinent de nombreuses cytoponctions de thyroïde sont les plus performantes.

(5) En règle générale, **une cytoponction est jugée satisfaisante lorsqu'elle comporte 5 à 6 placards comportant chacun plus de 10 cellules épithéliales thyroïdiennes**. Certaines situations diagnostiques font exception à cette règle, un diagnostic pouvant être proposé alors que les cellules étudiées sont moins nombreuses : la présence de rares cellules suspectes ou malignes justifie un diagnostic de lésion suspecte ou maligne ; la présence de quelques cellules épithéliales observées dans un contexte cytologique inflammatoire permet un diagnostic de thyroïdite.

Comment présenter les résultats ?

La formulation du résultat d'une cytoponction nécessite que soient **renseignés** plusieurs éléments concernant le patient, le médecin préleveur, le médecin cytopathologiste, les données cliniques, les caractéristiques du nodule, le type de matériel soumis, les techniques utilisées, le résultat. La conclusion du compte rendu suit **les recommandations définies à partir du référentiel de Bethesda (Conférence NCI 2008) [98]**. Ces éléments peuvent être rédigés sous forme d'un texte classique ou intégrés dans une fiche (cf. ci-dessous). Le diagnostic de lésion vésiculaire de signification indéterminée est optionnel et son utilisation doit rester exceptionnelle.

Patient ^{1 2}

Nom : Prénom : Sexe* :
Nom de jeune fille* : date de naissance et/ou âge :
Code postal domicile : |_|_|_|_|_| Code postal commune de naissance : |_|_|_|_|_|

Médecin préleveur ¹

Nom : Établissement où a été réalisé le prélèvement :
Date de prélèvement* : |_|_|/|_|/|_|_|_|_|

Médecin cyto-pathologiste

N° de compte-rendu :
Nom de la structure d'ACP :
Signataire du CR :
Date de signature du compte rendu : |_|_|/|_|/|_|_|_|_|

Renseignements cliniques

(À remplir par le préleveur et à transmettre, complétés avec la pièce)

- Goitre multinodulaire
- Hypothyroïdie
- Thyroïdite auto-immune
- Présence d'auto-anticorps antithyroïdiens
- Maladie de Basedow
- Antécédent d'irathérapie (date :)
- Antécédent personnel de cancer :
- Cancer thyroïdien familial :
- Antécédent d'irradiation cervicale (date :)
- Antécédent de cyto-ponction
- Lévothyrox
- Anti-thyroïdiens de synthèse
- Taux de TSH :
- Scintigraphie, résultat :

(Remplir une fiche par nodule)

Caractéristiques du nodule

Topographie du nodule ponctionné*
Lobe droit, Lobe gauche, Isthme, Autre :
Localisation dans l'organe * :
Taille : |_|_| mm

Scintigraphie* : Hypofixant Isofixant Hyperfixant

Aspects échographiques *

Caractéristiques du nodule

- unique dans un goitre
- solide mixte liquidien
- anéchogène hypoéchogène hétéroéchogène isoéchogène hyperéchogène
- microcalcifications
- limites régulières irrégulières extension extrathyroïdienne
- vascularisation de type :
- Caractéristique du tissu péri-nodulaire :
- Ganglions suspects non suspects

Commentaires:.....

Quand répéter l'examen cytologique ?

Le bilan initial du nodule étant réalisé, la question de répéter l'examen cytologique se pose, après analyse des caractéristiques cliniques et paracliniques du nodule, dans deux situations différentes :

- **lorsque le prélèvement est non satisfaisant pour le diagnostic ou comporte une lésion vésiculaire de signification indéterminée.** En conformité avec les recommandations de la majorité des auteurs et de Bethesda, **cette nouvelle ponction est à réaliser sous guidage échographique, dans un délai de 3 à 6 mois pour les nodules solides, dans un délai de 6 à 18 mois pour les nodules d'échostructure mixte [40,53,98-103] ;**
- **au cours de la surveillance des nodules à cytologie bénigne. Cette nouvelle ponction peut être réalisée :**
 - de principe après 6 mois ou un an lors de la première réévaluation,
 - ou seulement secondairement et alors impérativement lorsque des modifications cliniques ou échographiques suspectes (notamment une augmentation de volume du nodule de plus de 20 % en un an) le justifient [40,41,53,98,102,104,105].

Quelle place pour l'immuno-cytochimie ?

L'exposé suivant est une synthèse d'articles publiés au cours des trois dernières années et sélectionnés parmi la liste des références obtenues par le moteur de recherche PubMed avec les mots clés « thyroid AND fine needle aspiration ». La sélection a retenu trois revues et/ou analyses d'experts [106-108], une méta-analyse des travaux sur la GAL-3² [109], une revue des recommandations de 3 sociétés savantes américaines et européennes [53], les conclusions de la conférence de Bethesda en octobre 2007 sur « l'état de la science en cytologie thyroïdienne/utilisation des techniques complémentaires » [110] et un nombre restreint d'études sur la GAL-3 [111], la TPO³, la DPP4⁴ et l'HBME1⁵ [112,113] dont les protocoles sont les plus conformes aux standards internationaux en matière d'études de tests diagnostics [114]. Une analyse plus exhaustive des données de la littérature sur les marqueurs ICC en cytologie thyroïdienne peut être trouvée dans ces articles et la revue de Viehl et al. [108].

Les techniques immuno-cytochimiques peuvent être effectuées sur un culot cellulaire inclus en paraffine, avec des modalités techniques identiques à celles développées sur les tissus. Ces

techniques peuvent également être réalisées sur des étalements cellulaires conservés au froid à -20 °C ou à partir d'étalements monocouches, après validation spécifique. La réalisation de ces techniques dépend de la prise en compte du coût des réactifs et de la disponibilité des anticorps.

Les indications de l'immuno-cytochimie en cytologie thyroïdienne sont les suivantes :

- suspicion de carcinome médullaire : si la morphologie n'est pas explicite on peut rechercher l'expression de la calcitonine et/ou de la chromogranine, de l'antigène carcino-embryonnaire, éventuellement de la thyroglobuline sur la ponction. Un dosage sérique de la calcitonine est indiqué ;
- suspicion de carcinome anaplasique : on peut faire une pancytokératine ;
- suspicion de tumeur secondaire : faire l'immuno-cytochimie de TTF1. En cas de négativité élargir la gamme d'anticorps selon la morphologie standard et le contexte clinique ;
- suspicion de lymphome : on peut rechercher en immuno-cytochimie l'expression de marqueurs lymphoïdes T et B. Certaines équipes réalisent cette caractérisation phénotypique par technique de cytométrie en flux ;
- suspicion de lésion parathyroïdienne : faire l'immuno-cytochimie de la parathormone, de TTF1, de la chromogranine. Un dosage de parathormone sur le produit de ponction est complémentaire de l'étude immuno-cytochimique ;
- suspicion de métastase ganglionnaire de carcinome thyroïdien : si la morphologie n'est pas explicite, on peut rechercher sur le produit de cytoponction ganglionnaire l'expression de TTF1, de la thyroglobuline, de la calcitonine selon le contexte. Un dosage de thyroglobuline sur le produit de ponction est complémentaire de l'étude immuno-cytochimique ;
- cytoponction indéterminée ou suspecte : il n'y a pas de preuves suffisantes pour établir une recommandation sur l'utilité de marqueurs de malignité ou de bénignité.

Quelle place pour l'étude en biologie moléculaire ?

La place de l'étude en biologie moléculaire pour la prise en charge des nodules thyroïdiens est encore du domaine de la recherche clinique [110].

Place des scintigraphies, TDM, IRM, TEP ?

Y a-t-il encore une place pour la scintigraphie ?

La place de scintigraphie thyroïdienne s'est réduite au cours des dernières années car ses performances sont inférieures à celles des évaluations, échographiques et cytologiques pour le diagnostic de malignité. La scintigraphie est cependant **la seule technique donnant une image fonctionnelle de la thyroïde et permettant la détection de foyers d'autonomisation.** Elle conserve donc des indications, notamment dans la recherche des atteintes nodulaires toxiques et pré-toxiques.

² GAL-3 : galectine-3.

³ TPO : peroxydase thyroïdienne.

⁴ DPP4 : dipeptidyl-amino-peptidase 4.

⁵ HBME1 : antigène mésothélial-I d'Hector Battifora.

Contexte [33,40,115–119]

La scintigraphie permet de différencier les nodules hyperfonctionnels (chauds) ou hypofonctionnels (froids) ou indéterminés (isofixants). **Les nodules chauds ne correspondent pratiquement jamais à des lésions massivement malignes**, alors que 3 à 15 % des nodules froids ou indéterminés sont malins.

La valeur prédictive de la scintigraphie pour le diagnostic de malignité est mauvaise, très inférieure à celle de la cytologie car seuls 6–11 % des nodules solitaires sont hyperfixants et que les nodules malins ne représentent qu'une faible proportion des nodules thyroïdiens froids ou indéterminés. La spécificité est, de plus, réduite pour les petits nodules de moins de 1 cm, dont la taille est inférieure au seuil de résolution de la scintigraphie.

Enfin, la résolution de l'échographie est très supérieure à celle de la scintigraphie qui ne permet pas de mesurer la taille des nodules et n'a que peu de place pour l'évaluation topographique des goitres nodulaires.

La scintigraphie thyroïdienne conserve cependant une place dans l'évaluation des nodules thyroïdiens car elle donne des informations utiles, sur leurs caractéristiques fonctionnelles. Elle permet de diagnostiquer une autonomisation qui s'accompagnera, en général, d'une hyperthyroïdie avérée ou subclinique et peut permettre de prioriser les nodules à ponctionner dans les goitres multinodulaires. Dans les régions où l'apport iodé n'est pas optimal, la TSH peut rester normale alors que des foyers d'autonomie sont présents, en raison du faible taux de prolifération des cellules thyroïdiennes et de synthèse des hormones thyroïdiennes dans une glande déplétée en iode. Les foyers autonomes microscopiques des goitres euthyroïdiens, carencés en iode, qui ont acquis des mutations activatrices du récepteur de TSH, sont à risque d'évolution vers l'hyperthyroïdie, notamment en cas d'apport iodé inapproprié. Leur identification peut modifier la stratégie thérapeutique et la surveillance en impliquant une surveillance annuelle de la TSH, une contre-indication du traitement thyroxinique et la possibilité de recours à un traitement isotopique.

Indications

L'exploration d'un goitre nodulaire commence par la détermination de la concentration de TSH et l'échographie :

- **la scintigraphie thyroïdienne est recommandée, en première intention, en cas d'hyperthyroïdie biologiquement avérée.** Elle est le seul examen capable d'affirmer le caractère fonctionnel du nodule, de préciser si le nodule hyperfonctionnel est partiellement ou complètement éteint vis-à-vis du reste du parenchyme. Elle écarte une hyperthyroïdie d'une autre origine, notamment auto-immune liée à une maladie de Basedow, s'associant à un nodule dont le degré de fixation et la nature seront alors être précisés. Elle permet de reconnaître le recours possible, actuel ou futur, au traitement radio-isotopique ;

- **la scintigraphie thyroïdienne peut être utile en deuxième intention dans les goitres multinodulaires (nodules > 10 mm), quel que soit le taux de TSH, lorsque les conditions anatomiques (développement sub-sternal prédominant) ne permettent pas une analyse précise de l'ensemble de la glande en échographie, ou que les nodules identifiés en échographie ne sont pas accessibles à la cytoponction.** Elle permet :
 - de préciser une extension médiastinale éventuelle,
 - d'aider, en complément de l'échographie, à la sélection des nodules hypo-contrastés relevant d'un examen cytologique,
 - d'envisager un traitement radio-isotopique ;
- **elle peut se discuter au cas par cas dans les situations suivantes où l'identification du caractère hyperfixant d'un nodule aura un impact sur la prise en charge :**
 - lorsqu'il existe une contre-indication à la ponction (altération de l'hémostase),
 - lorsqu'un geste chirurgical est envisagé en raison d'une cytologie ininterprétable sur plusieurs prélèvements successifs, ou de classe intermédiaire (lésion vésiculaire de signification indéterminée), ou en cas d'augmentation régulière de volume d'un nodule à cytologie négative,
 - lorsque la vascularisation en écho-Doppler est suggestive d'un nodule fonctionnel,
 - lorsque la TSH est régulièrement proche de la limite inférieure de la normale, pour éliminer un adénome ou une thyroïde multinodulaire pré-toxique.

La mise en évidence d'un ou plusieurs nodules hyperfonctionnels suggère un risque d'évolution vers une hyperthyroïdie surtout en cas d'apport iodé, contre-indique un traitement par lévothyroxine, ne justifie pas (sauf en cas d'autres critères forts de suspicion) de cytoponction et permet d'envisager un traitement radio-isotopique.

La scintigraphie n'est pas un examen de surveillance. Elle n'a pas à être répétée lorsqu'un premier examen a montré un nodule hypo- ou isofixant.

Le traceur utilisé est de préférence l'¹²³I car il permet une quantification de l'image (fixation) utile pour le diagnostic et le traitement des hyperthyroïdies [119]. À défaut on utilisera le ^{99m}Tc, plus largement disponible et moins coûteux dont l'image permet le diagnostic des formes typiques [120–122]. Le ^{99m}Tc-MIBI ou le ²⁰¹Tl peuvent être réalisés devant un nodule hypo-contrasté (¹²³I/^{99m}Tc), suspect en échographie, lorsque la cytologie est contre-indiquée ou non informative. Les nodules suspects fixent davantage et ont une rétention plus élevée que celle du parenchyme sain. Il s'agit cependant d'examen coûteux, dont la valeur prédictive négative est bonne, mais dont la spécificité est médiocre [123].

La scintigraphie thyroïdienne sera prescrite en première phase de cycle, sauf si l'on est certain de la qualité de la contraception en cours. En cas d'injection accidentelle lors de grossesse,

l'irradiation fœtale est très faible (environ 0,008 mSv/MBq). L'irradiation de la thyroïde fœtale est négligeable avant le 3^e mois.

En cas d'allaitement, l'indication de la scintigraphie doit être pesée car l'examen peut souvent être différé. Dans le cas contraire, on préférera le ^{99m}Tc avec interruption transitoire de l'allaitement pendant 24 heures. Le lait sera tiré et jeté durant ce laps de temps. L'¹²³I n'est pas utilisable durant l'allaitement du fait des radiocontaminants qui imposeraient une interdiction de 10 périodes, soit environ 100 heures [120–122].

Que peuvent apporter l'imagerie conventionnelle par TDM ou IRM, et la TEP au 18-FDG ?

Les indications de l'imagerie conventionnelle se limitent aux nodules plongeants et aux goitres multinodulaires [36,53,115]. La TDM est utile pour préciser l'extension médiastinale, l'existence d'une compression trachéale ou œsophagienne et en préopératoire les rapports vasculaires. Il faut se méfier des injections d'agents de contraste radiographiques iodés, susceptibles de déclencher l'hyperactivité de nodules fonctionnels. La TDM peut être couplée à l'imagerie fonctionnelle scintigraphique en utilisant une caméra hybride SPECT-TDM. L'IRM a l'avantage d'être moins irradiante et de mieux visualiser les rapports vasculaires mais elle est plus coûteuse. La TEP au 18-FDG n'a pas d'indication dans l'évaluation des nodules et des dysfonctions thyroïdiennes [40,124–130]. En cas de nodule thyroïdien cytologiquement suspect, l'intérêt de la TEP au 18-FDG pour aider à la différenciation entre lésion bénigne et maligne n'est pas démontré. Les études sont discordantes retrouvant, dans l'ensemble, une bonne sensibilité de l'examen mais une spécificité médiocre comprise entre 30 et 60 %. Il n'existe pas de corrélation entre l'intensité de la fixation jugée sur le SUV et le risque de malignité. Des foyers d'hyperfixation focale de forte intensité sont notamment observés en cas de thyroïdite. L'absence de fixation ne permet pas non plus, d'exclure formellement la malignité.

Stratégies thérapeutiques et de surveillance

Qui opérer ?

L'évaluation de tout nodule thyroïdien permet de reconnaître les nodules suspects de malignité et oriente même sur leur nature (médullaire, papillaire). Ceci conditionne l'urgence relative de la chirurgie thyroïdienne, les évaluations préopératoires (recherche échographique des adénopathies, tomodensitométrie à la recherche de métastases viscérales en cas d'épithélioma médullaire), et l'importance du geste chirurgical et ganglionnaire. Seule l'ablation chirurgicale d'un nodule thyroïdien permet l'examen anatomo-pathologique et l'affirmation diagnostique de cancer thyroïdien. L'exérèse chirurgicale permet également le traitement des nodules

hyperfonctionnels et des nodules entraînant des phénomènes de compression.

Ainsi, une intervention chirurgicale doit être proposée à un patient devant :

- un nodule malin ou suspect de malignité sur les données cliniques, échographiques ou cytologiques ;
- une augmentation franche de la calcitonine sérique ;
- un nodule volumineux authentiquement responsable de symptômes locaux de compression (troubles de la déglutition, dysphonie) ;
- l'apparition secondaire de signes cliniquement, échographiquement ou cytologiquement suspects.

Elle sera discutée devant :

- un nodule entraînant un problème esthétique, une anxiété ou une cancérophobie ;
- un nodule solide ou mixte après deux examens cytologiques non contributifs ou rapportant la présence d'une lésion folliculaire de signification indéterminée ;
- un nodule hyperfonctionnel ou toxique, même si le traitement radio-isotopique constitue une alternative à la chirurgie en ces circonstances ;
- les nodules plongeants ou endothoraciques, si leurs caractéristiques le justifient ;
- une adhésion insuffisante à la surveillance proposée, en informant le patient des risques opératoires (hématome compressif, atteinte récurrentielle, hypoparathyroïdie après une thyroïdectomie) ou de ses inconvénients (cicatrice, hormonothérapie postopératoire).

La simple énucléation et la thyroïdectomie subtotale ne sont pas recommandées. La lobectomie est inadaptée au traitement des cancers et à la prévention des récurrences en cas de nodule bénin. Le plus souvent le patient bénéficiera de la thyroïdectomie totale (qui impose un traitement substitutif par la lévothyroxine), du fait de la fréquence des dystrophies thyroïdiennes mises en évidence au sein du lobe controlatéral par l'examen échographique préopératoire.

Qui et comment surveiller ?

La surveillance représente une alternative à la chirurgie pour les patients ayant des nodules non suspects ou bénins, notamment en cytologie. L'évolution d'un nodule thyroïdien peut être marquée par l'apparition d'une anomalie de la fonction thyroïdienne ou d'une gêne cervicale liée au volume du nodule.

La surveillance des patients ayant un nodule thyroïdien doit permettre de :

- dépister les cancers passés inaperçus ou non diagnostiqués (faux-négatif de la ponction cytologique < 5 %) ;
- dépister l'apparition d'un dysfonctionnement thyroïdien ;
- d'apprécier l'apparition d'une gêne fonctionnelle.

La surveillance repose sur :

- un examen clinique avec la recherche de signes fonctionnels ou physiques de dysfonctionnement thyroïdien (hypothyroïdie, thyrotoxicose), d'une augmentation du volume du nodule ou l'apparition de signes de compression (dysphonie, gêne à la déglutition, dyspnée, circulation collatérale), ou la présence d'adénopathies cervicales antérieures ;
- un contrôle de la TSH, éventuellement complété par un dosage de T3 ou T4 libre s'il existe des signes de thyrotoxicose et que la TSH est basse ;
- une échographie thyroïdienne, dont les données seront comparées à l'examen initial ou précédent ;
- une nouvelle ponction pour étude cytologique, en cas d'apparition de signes cliniques de suspicion (nodule dur, adhérent, présence d'adénopathie homolatérale...), d'une augmentation rapide et significative de la taille (augmentation d'un diamètre de plus de 20 % ou de 2 mm dans deux dimensions) d'un nodule non liquidien ou devant une modification des données échographiques.

Le premier examen de surveillance (clinique, TSH, échographie) peut être pratiqué 6, 12 ou 18 mois après le bilan initial, en fonction des caractéristiques initiales, puis selon un schéma progressivement espacé après 2, 5 et 10 ans, sous réserve de signes évolutifs cliniques, biologiques, ou échographiques, en impliquant patient et médecin référant dans la surveillance. Devant une augmentation significative à l'examen clinique ou échographique du volume d'un nodule, un nouvel examen cytologique doit être envisagé.

Quelle place pour l'hormonothérapie frénatrice ?

La TSH joue un rôle dans l'apparition et le développement des dystrophies et des nodules thyroïdiens. L'objectif du traitement frénateur par la lévothyroxine est de diminuer la concentration de la TSH afin d'arrêter la croissance des nodules thyroïdiens bénins existants et de prévenir l'apparition de nouveaux dans le contexte des dystrophies plurinodulaires, alors que leur disparition est anecdotique. L'augmentation de la taille des nodules n'est pas obligatoire et constante ; l'effet bénéfique éventuellement observé au cours du traitement frénateur est susceptible de disparaître après l'arrêt du traitement par la lévothyroxine.

Les études cliniques randomisées (en comparaison d'un placebo) et les méta-analyses ont donné des résultats disparates [39,131–137]. Elles suggèrent qu'en particulier dans les régions de carence iodée relative, un traitement frénateur par la lévothyroxine peut entraîner une diminution du volume des nodules thyroïdiens, particulièrement lorsque les nodules sont petits, récents, colloïdes. Le traitement révèle aussi un effet préventif sur la progression de la dystrophie périnodulaire [39]. Les traitements frénateurs prolongés, abaissant la TSH en dessous des valeurs usuelles, entraînent une thyrotoxicose infraclinique, un risque de complications cardiaques (fibrillation auriculaire, augmentation de la morbidité et mortalité cardio-

vasculaires) et osseuses (déminéralisation, ostéoporose) en particulier chez les femmes en période au-delà de la ménopause. Les traitements modérément frénateurs abaissant la TSH à des valeurs proches de la limite inférieure des valeurs usuelles ont aussi une efficacité démontrée sur la morphologie thyroïdienne.

Ainsi une hormonothérapie par la lévothyroxine modérément frénatrice (concentration de la TSH = 0,2–0,6 mU/L) :

- peut être indiquée chez :
 - les patients présentant un nodule thyroïdien récent, colloïde, stable ou évolutif, sans évidence d'autonomie, et vivant dans une zone de carence iodée,
 - les patients jeunes ayant une dystrophie thyroïdienne nodulaire, en particulier les femmes avant une grossesse et dans les familles où se constituent des goitres plurinodulaires ayant conduit à des interventions chirurgicales ;
- n'est pas justifiée chez la majorité des patients, et en particulier chez les femmes post-ménopausiques ;
- est contre-indiquée chez les patients ayant une TSH < 0,5 mU/L, un goitre multinodulaire constitué, présentant une ostéoporose, une pathologie cardiaque ou une affection chronique intercurrente.

Dans tous les cas, la prescription d'un traitement frénateur par la lévothyroxine doit être précédée d'une évaluation de la balance risque-bénéfice à l'échelle individuelle. La tolérance du traitement, son efficacité sur le nodule et la dystrophie périnodulaire seront à reconsidérer lors de la surveillance, afin de juger de l'opportunité de sa prolongation ou de son interruption.

Situations particulières

Nodules thyroïdiens de l'enfant

Quelle épidémiologie ?

La prévalence des nodules thyroïdiens est plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. Elle est estimée à 1–1,5 % dépisté par la palpation et 3 % dépisté par l'échographie. Cette prévalence augmente avec l'âge et après la puberté [5]. L'augmentation du risque de développer des nodules a été montrée pendant la puberté, mais aussi en cas d'antécédents de pathologies thyroïdiennes familiales congénitales (hypothyroïdie avec goitre et trouble de l'hormonosynthèse) ou auto-immune (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow), carence iodée, maladie génétique comme la polypose adenomateuse familiale, maladie de Cowden, complexe de Carney, et surtout d'irradiation externe (irradiation dans le cadre du traitement des cancers de l'enfant, maladie de Hodgkin, irradiation prophylactique avant greffe de moelle dans les leucémies) [138].

Quels risques ?

Les nodules thyroïdiens de l'enfant sont le plus souvent bénins. Néanmoins, la fréquence des cancers thyroïdiens parmi les

nodules est bien supérieure à celle de l'adulte. La prévalence des cancers parmi les nodules thyroïdiens est encore mal connue chez l'enfant. Elle est actuellement estimée entre 10 et 25 % [138]. La prépondérance féminine est inférieure à celle retrouvée chez l'adulte et est estimée à 1,5/1. L'incidence est d'environ 1 enfant sur 1 million pendant la période prépubertaire et de 5-20 enfants par million chez l'enfant en cours ou après la puberté. Les garçons, les enfants de moins de 10 ans et ceux ayant des antécédents d'irradiation externe ont un risque plus élevé. Chez ces derniers, le risque de cancer thyroïdien est d'autant plus élevé que l'irradiation se fait à un plus jeune âge. Avant 5 ans, le risque de développer un cancer est 2 fois plus important que lorsque l'irradiation a lieu entre 5 et 10 ans et 5 fois plus important que lorsque l'irradiation a lieu entre l'âge de 10 et 14 ans. Le risque apparaît après une période de latence de 5 à 10 ans, est maximal entre 15 et 20 ans puis diminue mais persiste pendant plus de 40 ans [138].

Les cancers sont majoritairement (plus de 95 % des cas) des cancers différenciés de souche épithéliale (papillaire 85 %, folliculaires 15 %) et plus rarement (moins de 5 % des cas) des cancers médullaires ou des lymphomes.

Comme chez l'adulte, l'exploration d'un nodule thyroïdien chez l'enfant repose sur la cytoponction à l'aiguille fine qui doit être réalisée par des équipes expérimentées sous contrôle échographique, et avec éventuellement un examen extemporané pour en améliorer les performances. La sensibilité et la spécificité de la cytoponction chez l'enfant sont fiables et analogues à celles de l'adulte [139,140]. Les enfants avec un cancer différencié de la thyroïde ont un risque plus élevé que chez l'adulte de présenter une atteinte ganglionnaire (70 %) et pulmonaire (20 %). Le risque de récurrence est aussi plus élevé [141,142].

Quel pronostic ?

Le pronostic est essentiellement fonction de la nature bénigne ou maligne de la lésion. L'âge et l'étendue de la maladie au moment du diagnostic sont les facteurs pronostiques les plus importants des cancers différenciés de la thyroïde. Dans la classification pTNM les cancers de la thyroïde de l'enfant sans métastases sont de stade I et ceux avec métastases, de stade II. Cette classification indique que les patients jeunes sont à faible risque de décès par cancer de la thyroïde malgré une atteinte souvent étendue lors du diagnostic, mais elle sous-estime le risque de rechute, nettement plus fréquent que chez l'adulte. Certaines séries rapportent l'absence de décès, mais celles dont le suivi est le plus long (27 ans) en rapportent jusqu'à 15 % [143]. Ces décès surviennent essentiellement chez les enfants initialement traités avant l'âge de 10 ans. Les survies à 10, 15 et 20 ans évaluées par Durante *et al.*, étaient de 100 %, 90 % et 87 % respectivement [144]. Les cancers papillaires survenus avant l'âge de 10 ans sont de fait plus agressifs que

chez les enfants plus grands. Chez ces jeunes enfants, la tumeur est souvent de grande taille, multifocale, avec extension extracapsulaire, s'associe à de multiples adénopathies cervicales et des métastases pulmonaires [145]. Le risque de rechute est plus important que chez les enfants plus âgés et la mortalité par cancer de la thyroïde plus élevée [142]. Par contre, chez les enfants plus âgés, l'étendue initiale de la maladie et le devenir des patients sont similaires à ceux observés chez l'adulte jeune [143].

Existe-t-il une spécificité de prise en charge ?

Les risques généraux de toute intervention sur la glande thyroïde (hémorragie, infection) sont exceptionnels. Les risques particuliers de la thyroïdectomie (récurentiel, parathyroïdien) ont une probabilité de survenue plus élevée que chez l'adulte, surtout avant 10 ans : 3 à 5 % de paralysies récurrentielles, 16 % d'hypocalcémies [141]. Cette augmentation des risques est en partie liée à l'anatomie : tête volumineuse, cou mince et court qui rend l'exposition de la région thyroïdienne plus difficile, et nécessite une incision de longueur appropriée. La petite taille des éléments justifie l'utilisation de lunettes grossissantes pour la dissection. Le nerf récurrent doit être repéré et suivi jusqu'à son entrée sous le constricteur inférieur. Le repérage des parathyroïdes est plus difficile en raison de leur petite taille, du volume du thymus, parfois de l'existence d'adénopathies qui les masquent. Elles peuvent être confondues avec un lobule graisseux, être masquées ou incluses dans le thymus, parfois dans un reliquat thymique ectopique (les parathyroïdes supérieures), être nodulaires et confondues avec un ganglion.

En cas de tumeur bénigne, malgré tout opérée en raison de l'incertitude des évaluations, on n'hésitera pas à privilégier la thyroïdectomie totale, dès qu'existe une dystropie diffuse homo- ou bilatérale pour prévenir le risque de récurrence. En cas de cancer, comme chez l'adulte, les objectifs de la chirurgie sont de réaliser l'exérèse la plus complète possible au niveau cervico-médiastinal, avec une morbidité minimale, de permettre une stadification complète pour documenter le pronostic et le suivi, de faciliter le traitement postopératoire avec l'iode radioactif, et de faciliter la surveillance à long terme en minimisant le risque de récurrence [141,146]. La chirurgie doit être adaptée aux caractéristiques de la tumeur liées à l'histologie le plus souvent papillaire, avec des variants plus fréquents que chez l'adulte : multifocalité, bilatéralité, envahissement ganglionnaire sont fréquents, mais également à l'âge, la maladie étant plus agressive avant 10 ans avec une extension extracapsulaire loco-régionale plus importante, les métastases ganglionnaires sont plus fréquentes [141,145]. La chirurgie comportera une thyroïdectomie totale, des curages réglés (curage central, jugulocarotidien conservateur uni- ou bilatéral), les parathyroïdes seront transplantées à la demande. Elle doit être réalisée par un chirurgien entraîné à la chirurgie

thyroïdienne de l'enfant [141,147]. Les curages cervicaux latéraux sont responsables d'une hypo-esthésie cutanée latérale dont la régression est lente, parfois d'une parésie spinale (qui est beaucoup moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte), rarement d'une lymphorrhée persistante, d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner en général régressif. Les suites opératoires sont souvent plus simples que chez l'adulte : douleur postopératoire très modérée, gêne fonctionnelle très peu marquée, même en cas de curages cervicaux complets parfois bilatéraux.

Nodule thyroïdien et grossesse

Quelle épidémiologie ?

Près de 10 % des femmes enceintes présentent un nodule thyroïdien palpable, le plus souvent bénin. Dans une cohorte de 221 femmes enceintes suivies à Hong-Kong, leur prévalence en échographie a été estimée respectivement à 15,3 %, 22,6 % et 24,4 % au premier, troisième trimestre, et à 3 mois post-partum. Le travail mené par Struve au Nord de l'Allemagne chez 212 femmes, âgées de 36 à 50 ans, indique qu'en zone de carence iodée la **prévalence échographique des nodules thyroïdiens croît avec l'âge et la parité** : 9 % (chez les nullipares), 20,7 % (après 1 ou 2 grossesses) et 33,9 % (à partir de 3 grossesses) [148,149].

Parmi les facteurs favorisant la dystrophie nodulaire au cours de la grossesse, **le déficit iodé joue un rôle déterminant** [150]. L'hypertrophie thyroïdienne est corrélée à la carence iodée et peut être prévenue si l'alimentation est suffisamment enrichie en iode pendant la grossesse. Les facteurs de croissance synthétisés au cours de la grossesse ainsi que la production d'hCG stimulant le récepteur de la TSH, favorisent l'hyperplasie folliculaire thyroïdienne. Il existe des récepteurs des œstrogènes au niveau cellules folliculaires qui contribuent à la croissance de l'épithélium, et réduisent l'activité du symporteur de l'iodure.

Quels risques ?

La stimulation thyroïdienne au cours de la gestation favorise non seulement la croissance des nodules existants (augmentation de 40–50 % de leur volume), mais fait aussi apparaître de nouveaux nodules (11–20 % observés de novo) et prédispose au développement ultérieur d'un **goitre multinodulaire**. Le volume thyroïdien augmente d'environ 30 % entraînant parfois une gêne cervicale qui se complique rarement de dyspnée ou de saignement intra-nodulaire. Les variations de structure ou de volume de la thyroïde sont partiellement réversibles dans le post-partum.

Dans les études épidémiologiques, **l'influence des facteurs hormonaux féminins – dont les grossesses – sur la survenue du cancer thyroïdien a été diversement appréciée**. Lors du suivi prospectif d'une cohorte de 221 femmes enceintes, dont 24,4 % étaient porteuses de nodules thyroïdiens en fin de grossesse, il n'a pas été détecté d'occurrence de cancer. Des

publications anciennes avaient souligné que le nodule thyroïdien découvert pendant la grossesse était concerné par un risque de malignité de 39–43 %. Ces séries institutionnelles comportaient toutefois des biais de sélection. On considère actuellement que le risque de cancer clinique est de l'ordre de 10 %, semblable ou légèrement supérieur à celui de la population générale, touchant environ une femme enceinte sur mille. Les cancers thyroïdiens observés chez la femme enceinte sont en général bien différenciés, principalement de nature papillaire et d'évolution indolente, en dépit de quelques observations isolées de progression néoplasique rapide au cours de la grossesse. **Dans l'ensemble, le pronostic de ces cancers est analogue à ceux survenant chez les femmes de même âge en dehors de la grossesse**. Une interruption thérapeutique de grossesse n'est donc pas à discuter [151–154].

Quelles spécificités de prise en charge ?

L'évaluation des nodules thyroïdiens recommandée dans la grossesse ne diffère pas du cas général, si l'on exclut l'usage de la scintigraphie. Quel que soit l'âge de la grossesse, on préconise une mesure de TSH, une échographie cervicale, et **le cas échéant une analyse cytologique** du nodule dominant et/ou des autres nodules lorsque leurs caractéristiques cliniques ou échographiques le justifient. En accord avec la patiente, la cytoponction peut être différée dans le post-partum si un diagnostic cytologique de malignité n'affecte pas le choix des modalités de prise en charge. Un dosage de calcitonine peut être proposé, même en dehors d'un contexte familial de cancer médullaire thyroïdien. Cependant, l'interprétation du taux de calcitonine doit tenir compte d'un pic gestationnel au 2^e trimestre qui peut dépasser le double de la valeur basale. La cytoponction est une procédure dénuée de risque pour la grossesse, à réaliser de préférence sous contrôle échographique. Peu de données sont disponibles pour juger des performances du diagnostic cytologique dans le contexte de la grossesse. L'existence d'une hyperplasie folliculaire ne semble pas poser de difficultés majeures pour la lecture cytologique, même si sur ce plan les évaluations sont rares et imparfaites. Le risque de carcinome folliculaire en cas de cytologie folliculaire apparaît grossièrement identique à celui de la population générale [155–157].

Prise en charge du nodule présumé bénin

La grande majorité des nodules dépistés au cours de la grossesse sont cytologiquement bénins, peuvent faire l'objet d'une **surveillance** et d'une réévaluation échographique à 3–6 mois, et être ponctionnés à nouveau si leurs caractéristiques évolutives le justifient. Compte tenu de l'importance du métabolisme iodé dans la régulation thyroïdienne, il importe de tenir compte des recommandations internationales établies en 2007 pour la prévention de la carence iodée au cours de la grossesse. L'apport iodé doit être proche de 250 µg/j et ne pas excéder 500 µg/j. L'intérêt d'une hormonothérapie frénatrice chez la

femme enceinte pour une dystrophie présumée bénigne, asymptomatique, est contesté puisqu'on ne dispose dans cette circonstance d'aucune évaluation de son bénéfice et de ses risques [158–160].

Prise en charge du nodule suspect ou malin

Une intervention pratiquée en cours de grossesse additionne les risques habituels de la chirurgie thyroïdienne aux risques tératogènes et de fausse-couche si l'anesthésie a lieu au premier trimestre. Elle expose également aux risques d'accouchement prématuré si la grossesse s'approche du terme. La recommandation est donc d'opérer au 2^e trimestre de la grossesse, quand réellement nécessaire. La plupart des publications ont concerné un faible effectif de patientes enceintes, rapportent l'absence de complication des thyroïdectomies au 2^e trimestre de grossesse. Pour Nam *et al.*, la durée d'hospitalisation est du même ordre chez les femmes opérées pendant, ou peu après leur grossesse. Une étude plus récente concernant 201 femmes opérées pendant leur grossesse de pathologies thyroïdiennes ou parathyroïdiennes, fait état de séjours hospitaliers prolongés, de complications chirurgicales plus nombreuses, en comparaison avec les interventions menées chez 31 155 femmes non enceintes.

Peut-on différer la chirurgie thyroïdienne après l'accouchement ? Les études de Moosa, de Herzon *et al.* ont montré que la survie des femmes avec cancer de la thyroïde diagnostiqué en cours de grossesse et opérées après leur accouchement était identique à celui des femmes de même âge prises en charge pour cancer de la thyroïde en dehors du contexte de grossesse. Il en est de même pour la survie sans récurrence. Des données rétrospectives indiquent par ailleurs que le traitement du cancer de la thyroïde retardé un à deux ans après le diagnostic initial ne modifie pas la survie des patients. La prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde diagnostiqués pendant la grossesse dépend donc à la fois de l'âge gestationnel, du type cytologique, de l'évolution tumorale, de l'inquiétude des patientes et de l'expertise chirurgicale. **Lorsqu'il existe une progression tumorale ou une anxiété manifeste, le traitement chirurgical sera préférentiellement réalisé au cours du 2^e trimestre de grossesse.** En l'absence d'impact péjoratif démontré de la grossesse sur le pronostic du cancer et compte tenu du risque majoré de complications obstétricales, **la chirurgie thyroïdienne peut aussi être différée après l'accouchement** si la lésion suspecte est peu évolutive ou diagnostiquée au 3^e trimestre de la grossesse. Dans ce cas, et malgré l'absence d'étude, se discute une hormonothérapie modérément frénatrice, adaptant le niveau de freinage de la TSH aux facteurs pronostiques : TSH comprise entre 0,1 et 0,5 mUi/l, et FT4 en deçà de la limite haute de la normale (sous réserve des difficultés d'interprétation des dosages de T4 libre en cours de grossesse) [160–164].

Nodules survenant dans un contexte de maladie de Basedow

Dans la maladie de Basedow (MB), caractérisée par la production d'auto-anticorps se fixant sur le récepteur de la TSH (TSHR), le récepteur de la TSH peut être considéré comme un proto-oncogène et les Ac anti-récepteurs de la TSH comme des facteurs promoteurs de la prolifération maligne.

Quelle épidémiologie ?

Prévalence des nodules au cours de la maladie de Basedow

La prévalence clinique des nodules au cours de la MB varie de 10 à 35 % [165]. Elle était de 15,8 % sur plus de 36 000 patients [166], aux alentours de 13 % pour deux études plus récentes [167,168]. À partir des principales données de la littérature, on calcule une prévalence des nodules aux alentours de 10 % des maladies de Basedow avant 1998 et de 15 % après 1998. Les données ne sont toutefois pas comparables d'une étude à l'autre, compte tenu de critères analytiques très divers. La prévalence échographique est proche des 34 % et peut dépasser 50 % [167]. Le syndrome de Marine-Lenhart qui associe un nodule hyperfonctionnel et une MB a une prévalence inférieure à 3 %. Cette entité considérée comme relativement radio-résistante, nécessite une dose d'iode 131 plus importante à des fins thérapeutiques ou une prise en charge chirurgicale.

Prévalence des cancers thyroïdiens au cours de la maladie de Basedow

La prévalence du cancer thyroïdien au cours de la MB varie entre 0,3 et 16,6 % en fonction du statut iodé, du type de chirurgie proposée, de la minutie de la lecture des lames histopathologiques et de la nature clinique ou occulte du cancer [165]. Elle est comprise entre 2,3 et 45,8 % en présence de nodules palpables [168]. La palpation d'un nodule macroscopique rendrait le nodule plus suspect [168]. Des antécédents de radiothérapie cervicale sont rapportés dans 1/3 des études les plus anciennes [170–172]. Les études récentes mettent en évidence une majorité de cancers infracentimétriques ou de découverte [165,167,173–179]. La prévalence estimée des cancers thyroïdiens est aux alentours de 0,6 % des maladies de Basedow avant 1998 et de 3,2 % à 4,5 % après 1998, avec une majorité de microcarcinomes [180]. Le caractère « chaud » en scintigraphie n'élimine pas le risque de cancer pour un nodule donné [181,182]. Chez l'enfant, il a été décrit 5 % de cancers thyroïdiens essentiellement occultes [179] ce qui est proche de ce qui est observé chez l'adulte.

Quels risques ?

Pour certains, la multifocalité, l'envahissement ganglionnaire, les récurrences et les métastases sont plus fréquentes au cours des MB [169,183–186], sans doute à cause des anticorps thyroïdiens stimulant le processus carcinogène [187].

Des études récentes infirment cette idée et concluent à un pronostic identique des cancers thyroïdiens associés à une

MB [188–192], sans doute du fait que les microcancers sont très fréquents, ce qui représente un biais évident [193].

Certaines études observent une corrélation négative entre le titre d'anticorps thyroestimulants et la taille de la tumeur, ce qui semble paradoxal. La présence d'une thyroïdite auto-immune serait un élément protecteur vis-à-vis du développement du cancer.

Un traitement par iode 131 de la MB est associé soit à une incidence réduite de cancer de la thyroïde ou à des microcancers suggérant un phénotype moins agressif [169,194], soit à des cancers anaplasiques dans quelques situations suggèrent un rôle dans la différenciation [195].

Existe-t-il une spécificité d'évaluation et de prise en charge ?

La lecture des lames de cytoponction est-elle différente chez les basedowiens ? [195,196]

L'analyse cytologique des nodules de la MB pose un problème diagnostique : certaines modifications morpho-cytologiques basedowiennes peuvent ressembler à celles observées lors du cancer papillaire. Les thérapeutiques employées, en particulier l'iode 131, peuvent également induire des altérations cytologiques. La difficulté cytologique vient également du fait que les cellules épithéliales agressées par les lymphocytes présentent des dystrophies nucléaires suspectes, avec des incisures, une augmentation des diamètres nucléaires, une chromatine clarifiée. Ces lésions peuvent facilement être prises pour des carcinomes papillaires. Certaines particularités cyto-morphologiques sont particulières du nodule cancéreux survenant au cours de la MB. Ces aspects sont basés sur des caractéristiques nucléaires : noyaux allongés, incisures nucléaires, chromatine clarifiée, nucléole proéminent excentré. Les aspects oncocytaires sont fréquents. Le diagnostic peut être difficile devant un nodule hyperplasique, commun dans les thyroïdites.

Comment traiter ?

Il apparaît que les nodules mis en évidence chez un patient basedowien ont sans doute autant de risque d'être cancéreux que les nodules thyroïdiens tout venant. Le cancer peut prendre deux aspects [186] :

- le microcancer, de loin le plus fréquent. Son pronostic est excellent, et il ne comporte pas de spécificité de prise en charge et de surveillance ;
- les macronodules cancéreux, en particulier lorsque la taille dépasse 2 cm. Son potentiel évolutif apparaît plus important et son pronostic moins favorable. Les facteurs péjoratifs dans ce cas sont : un âge > 45 ans, une tumeur > 10 mm, le caractère multifocal, une invasion extra-capsulaire, un repérage clinique du cancer.

Une étude de mortalité par cancer sur 30 000 maladies de Basedow [197] n'a pas observé de différence significative par rapport à la population générale. Une majoration du risque cancéreux ou évolutif n'apparaît pas non plus évidente à la

lecture des études récentes. L'attitude dès lors la plus raisonnable est de proposer la même approche que pour tout nodule, notamment d'envisager une cytoponction pour tout nodule supra-centimétrique. Le dosage des anticorps antiTSH pourrait être utile dans le suivi des cancers associés à la maladie de Basedow. L'absence de leur disparition doit alerter le clinicien.

Nodules survenant dans un contexte de thyroïdite lymphocytaire chronique (hors maladie de Basedow).

Chronicité, tendance à la lobulation, à l'appauvrissement de la colloïde et à la fibrose caractérisent les processus de thyroïdite lymphocytaire dans leurs formes hypertrophiques (thyroïdites lymphocytaires des adolescents, thyroïdite de Hashimoto) et atrophiques (constituées notamment à distance des accouchements et après la ménopause) [198]. La présence de nodules peut être liée à 2 entités :

- la thyroïdite nodulaire (ou focale) au sein d'une thyroïdite diffuse ou d'un parenchyme normal ;
- l'association d'une thyroïdite diffuse et de nodules d'une autre nature : foyer d'hyperplasie, adénome, kyste, carcinome ou lymphome.

Quelle épidémiologie ?

La thyroïdite lymphocytaire est une pathologie fréquente : 45 % des femmes et 20 % des hommes ont une thyroïdite selon une étude autopsique au Royaume-Uni [207].

Nodules bénins et TLC

Tous les types de nodules peuvent coexister avec les thyroïdites ; aucune étude ne rapporte de prédominance d'un type particulier. Chez les enfants ayant une thyroïdite lymphocytaire, la prévalence des nodules est de 31,5 % [203]. Pour ce qui est de la thyroïdite lymphocytaire de forme nodulaire, sa prévalence est rare. Une étude rétrospective italienne a objectivé 15 cas de thyroïdite nodulaire chez 1243 patients opérés, soit 1,2 % [229].

Cancers thyroïdiens et TLC

L'association au carcinome constitue la principale préoccupation, même si la prédisposition du fait du processus de thyroïdite n'a jamais été établie [225].

Une étude observationnelle n'a pas montré de survenue plus fréquente de cancers chez les patients avec thyroïdite suivis pendant plus de 10 ans [205]. Les études chirurgicales ou de surveillance par cytoponction des patients avec thyroïdites font état d'une prévalence de carcinomes allant de 0 à 53 % [201,202,204,206,210,221,228,235,236]. Le biais des études chirurgicales est lié à la sélection des patients opérés. L'étude la plus significative est une enquête prospective de surveillance cytologique menée en Suède de 1959 à 1981 chez 829 patients atteints de thyroïdite lymphocytaire comparés à 829 patients ayant un goitre, appariés pour l'âge et le sexe. Aucune majora-

tion du risque de cancer thyroïdien n'a été observée chez les patients avec thyroïdite. Par contre, la prévalence des lymphomes est accrue, même si les formes nodulaires de lymphome sont rares. Les lymphomes prédominent dans le sexe féminin, notamment vers 65–75 ans, et la thyroïdite lymphocytaire constitue le seul facteur prédisposant reconnu [212].

À l'inverse, la prévalence d'une thyroïdite est plus importante chez les patients ayant un cancer [209,214,225,226,230,237]. Cependant la présence d'anticorps circulants n'est pas toujours connue, et il est difficile de différencier une thyroïdite auto-immune vraie d'un infiltrat réactionnel ; en effet, un infiltrat péri-tumoral est présent dans 20 % des cancers [198,216]. Le type histologique le plus fréquemment décrit chez les adultes ayant une thyroïdite est le carcinome papillaire [203,237].

La prévalence des cancers chez les enfants ayant des nodules est estimée à 26,4 % [138]. Chez les enfants ayant une thyroïdite, la prévalence de cancers est semblable de 1 à 30 % [201,228]. Les critères de suspicion sont le sexe masculin, les adénopathies. Le seul histotype observé est le carcinome papillaire [203].

Quels risques ?

Rôle de la TSH, de facteurs paracrines ou autocrines, de l'apoptose

La thyroïdite lymphocytaire favorise l'élévation de la TSH. La TSH stimule la mitogenèse. La stimulation du récepteur de la TSH active l'adénylcyclase (AC) et la protéine kinase (PKA), ce qui favorise la croissance cellulaire voire la transformation maligne. Pour arriver au stade d'hyperplasie thyroïdienne, la stimulation du récepteur doit être continue [208]. Ces mécanismes ont été observés chez le rat mais n'ont pas été prouvés chez l'homme [240]. Des études cliniques ont cependant caractérisé la TSH comme facteur de risque de cancer, indépendamment de l'âge [8,211].

Des mécanismes autocrines ou paracrines pourraient être impliqués dans l'initiation ou la perpétuation de la croissance cellulaire, le développement des nodules hyperplasiques ou adénomes. Les hormones ou cytokines possiblement impliquées sont les cytokines d'origine lymphocytaire dont IL1 et IFN γ , les cytokines et hormones provenant du tissu endothélial et fibroblastique dont IGF-I et II, FGF, endothéline I, TGF- α , β et EGF. [233].

Des phénomènes accrus d'apoptose contribuent à la formation de kystes. Ces cellules en apoptose sont observées dans la périphérie des nodules et kystes. Au décours des thyroïdites, l'IL-1 produite par les lymphocytes induit l'expression de Fas-ligand sur les thyrocytes [217,222,239]. L'apoptose induite par Fas-ligand pourrait être un mécanisme de survenue des microkystes fréquemment observés.

Il a été suggéré que certaines immunoglobulines pourraient avoir un effet stimulant sur la croissance de microcancers préexistants [234]. Il est cependant important de différencier l'association d'une TLC avec un cancer de l'infiltrat lymphocy-

taire réactionnel au cancer possiblement dû à la production d'isoformes de la thyroglobuline [227].

Pronostic tumoral

Le pronostic des épithéliomas caractérisés au sein des thyroïdites est en principe favorable du fait de leur bonne différenciation, essentiellement de type papillaire. Il faut tenir compte de plus du rôle inhibiteur de l'apoptose sur la croissance du tissu normal et tumoral. De fait la survie sans récurrence ainsi que la survie globale est meilleure dans le groupe de patients avec infiltrat pour les stades avancés (adénopathies tumorales et extension extrathyroïdienne) [213,216,219,237].

Une entité particulière de diagnostic difficile et de pronostic incertain, est toutefois constituée par l'épithélioma sclérosant diffus, volontiers plurifocal, invasif, récidivant. Il s'associe fréquemment à des phénomènes de thyroïdite, à des titres accrus d'anticorps anti-TPO qui expliquent parfois sa méconnaissance et le retard au diagnostic.

Au stade nodulaire, les lymphomes notamment bien différenciés lymphocytaire et de type MALT sont accessibles aux thérapeutiques médicales et de bon pronostic.

Risques spécifiques liés aux prises en charge thérapeutique

Certains ont considéré que les complications peropératoires ne sont pas plus fréquentes dans le groupe avec thyroïdite [200,236,237]. Toutefois on considère ordinairement dans les milieux chirurgicaux spécialisés que l'infiltration de la capsule et l'inflammation péri-thyroïdienne constituent les principaux facteurs du risque de la thyroïdectomie. Le risque récurrentiel et parathyroïdien a été évalué jusqu'à 12 % des interventions pratiquées à l'occasion de thyroïdites.

Existe-t-il une spécificité d'évaluation et de prise en charge ?

L'évaluation clinique des nodules survenant chez les patients atteints de thyroïdite chronique est difficile. Qu'ils correspondent à un foyer de thyroïdite ou un épithélioma, leur fermeté est habituelle. La présence d'adénopathies est possible dans les thyroïdites, mais doit conduire à la ponction pour étude cytologique. Les signes de compression sont plutôt suggestifs de l'épithélioma. L'augmentation de la calcitonine liée à l'infiltration auto-immune a été décrite [213], mais cette notion est controversée.

En échographie foyers hyperplasiques, de thyroïdite, ou épithéliomas sont ordinairement hypoéchogènes, mais avec quelques spécificités. En particulier la présence de calcifications est plus fréquente et la présence de psammomes moindre, l'hypoéchogénicité est moins marquée et les bords des nodules carcinomateux plus irréguliers chez les patients ayant une thyroïdite [224,238]. Le caractère très hypoéchogène des lymphomes a été souligné [238].

La scintigraphie (Iode 123 ou Technetium) est susceptible de reconnaître des foyers captants, correspondant à l'hyperplasie

d'un parenchyme normal, épargné par le processus de thyroïdite dont le développement est favorisé par l'accroissement de la TSH.

Au plan cytologique il est admis que les nodules chez les patients ayant une thyroïdite doivent être abordés de la même façon. La cytoponction peut cependant donner lieu à des faux-positifs, et il importe particulièrement que le cytologiste soit informé du contexte de thyroïdite, cliniquement, biologiquement ou échographiquement évoqué. Les cytologies malignes ou interprétées comme indéterminées sont effectivement plus fréquentes chez les patients ayant des anticorps anti-TPO. Cependant, les cytologies malignes apparaissent révéler une bonne valeur prédictive (environ 90 %) contrairement aux cytologies indéterminées [199,203,230,237,238]. Les faux-positifs peuvent être dus aux remaniements dus à la thyroïdite, à la présence plus fréquente de cellules oxyphiles (cellules de Hürthle ou cellules d'Askanazy) faussement interprétées comme cellules avec atypies nucléaires ou comme carcinome thyroïdien à cellules oxyphiles. Un examen histologique est alors nécessaire pour le distinguer d'un simple adénome [215,218,223,231]. À l'inverse, si la population de lymphocytes est trop importante, la cytoponction peut alors donner lieu à des faux-négatifs [201]. En cas de lymphome, la distinction diagnostique est difficile, aidée par la reconnaissance de la monoclonalité en cytométrie de flux et l'immunomarquage des sous-populations lymphocytaires.

Le test de freinage par LT4 était antérieurement utilisé pour décider de l'indication opératoire : les nodules régressifs étaient considérés comme bénins et les nodules non régressifs comme potentiellement malins [230,232], et notamment chez l'enfant [203]. Une réduction de plus de 50 % a été considérée comme rassurante par certains auteurs [239]. Cependant seuls 20 à 30 % des nodules bénins régressent sous traitement et 13 % de carcinomes régressent sous traitement [220], ce qui ne permet pas de recommander ce traitement comme un test diagnostique.

Nodules occultes ou incidentalomes thyroïdiens

On définit comme « incidentalome thyroïdien » tout nodule de découverte fortuite, à l'occasion d'examen morphologiques : échographie, TDM, IRM, TEP au FDG. En aucun cas l'examen morphologique n'était justifié par la suspicion ou l'évaluation d'une maladie thyroïdienne. La très grande majorité de ces formations sont cliniquement inapparentes, non perçues par la palpation cervicale (« nodules occultes »). Ceci s'explique par la petite taille habituelle de ces incidentalomes. Toutefois certains incidentalomes sont plus volumineux, d'une taille excédant 2 ou 3 cm de diamètre ; leur développement postérieur, le morphotype du sujet, âgé, voûté, porteur d'une adiposité ou d'un empâtement cervical, expliquent alors la négativité de l'examen clinique. Cette définition exclut aussi les nodules,

bénins ou malins, découverts par l'analyse anatomopathologique des pièces opératoires.

Les progrès réalisés dans les techniques d'imageries, en particulier l'échographie haute résolution, ont pour conséquence l'augmentation croissante de la découverte de ces nodules thyroïdiens asymptomatiques. La prise en charge des incidentalomes thyroïdiens constitue un problème clinique courant, source d'interrogations, d'incidences psychologiques et d'un coût économique élevé.

Ces incidentalomes thyroïdiens n'ont pas fait l'objet pour l'instant de recommandations claires de prise en charge [1-4]. Il n'existe pas à l'heure actuelle de niveau de preuve de grade I ou II dans ce domaine.

Quelle épidémiologie ?

Quelques séries autopsiques anciennes [241] ont montré la grande fréquence des formations nodulaires non palpables, sans relation avec le décès, présentes chez 50 % de la population. La prévalence échographique est fonction de l'âge, du sexe, des conditions techniques (opérateur, sonde) et de la taille minimale considérée. La très haute résolution de l'échographie permet actuellement de détecter des lésions millimétriques. En France, les valeurs retenues (cf. chapitre Épidémiologie) oscillent entre 11 % et 55 %. Une étude prospective comparant les résultats de l'examen clinique à ceux de l'échographie a montré que 46 % des nodules de plus de 1 cm découverts à l'échographie n'étaient pas palpables [48]. En Allemagne, une étude réalisée dans la population générale a rapporté la découverte d'incidentalomes en échographie chez 20 % des patients entre 20 et 79 ans [242]. La prévalence augmentait avec l'âge, atteignant respectivement 52 % et 29 % des femmes et des hommes de 70 à 74 ans. Dans d'autres séries, 45 % des femmes et 32 % des hommes présentaient un ou des nodules thyroïdiens [243].

Par scanner ou IRM, les incidentalomes thyroïdiens ont été rencontrés dans 16 % des examens cervicaux [244].

La découverte inattendue d'un incidentalome dans la thyroïde lors de réalisation d'un TEP au FDG à l'occasion d'une exploration d'un autre cancer n'est pas rare (1,2-2,3 %) et le risque de malignité apparaît alors traditionnellement élevé (25 à 50 %) [245].

Quels sont les risques ?

On ne dispose guère d'enquête prospective qui permettrait de préciser l'évolution spontanée de ces formations ; leur capacité à progresser en formations nodulaires palpables et symptomatiques, ou au contraire à régresser, De même n'est pas connu le risque d'apparition d'une hyperthyroïdie, liée au développement de nodules fonctionnels, producteurs d'hormone.

Risque de cancer

Les interrogations ont surtout porté sur le risque de cancer thyroïdien. Les facteurs de risques du développement du carcinome thyroïdien en général peuvent être retenus pour

les incidentalomes thyroïdiens. L'âge, le sexe, avec un taux de carcinome deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme et l'exposition aux radiations ionisantes dans la région cervicale durant l'enfance et surtout avant l'âge de deux ans. Cependant, la fréquence des incidentalomes thyroïdiens contraste avec la faible prévalence des cancers thyroïdiens diagnostiqués (*cf.* chapitre Épidémiologie), suggérant que la très grande majorité des incidentalomes sont bénins. Cependant, de rares incidentalomes peuvent correspondre à des (ou évoluer en ?) microcarcinomes papillaires. La question de la malignité éventuelle des incidentalomes thyroïdiens rejoint celle du nodule en général. Devant un incidentalome, le risque de cancer apparaît au moins équivalent à celui des nodules symptomatiques [5,30,32]. Ce risque de cancer est évalué dans différentes séries d'incidentalomes entre 10 et 15 % [2,31,70,90,102,246]. Les études immunohistologiques et moléculaires suggèrent que quelques nodules bénins, les adénomes folliculaires encapsulés avec atypies cytologiques, certaines lésions hyperplasiques rencontrées dans les goitres multinodulaires et les tumeurs à cellules de Hürthle ont un potentiel malin [40,44,47]. Bien qu'incertaine puisque échappant à la palpation, l'histoire naturelle des carcinomes thyroïdiens découverts de façon for-

tuite ne semble pas différer de celle de la population générale. Environ 15 % peuvent évoluer de façon agressive. Leur présentation initiale est invasive dans 15 à 50 % des cas : Yokosawa *et al.* en 1996 rapportent que 16 % des carcinomes < 1 cm présentent une extension extrathyroïdienne, 33 % dans la série de Papini, 2002 et 50 % dans la série de Nam Goong (2004) [90,102,247]. Ces données confirment que la petite taille du nodule ne garantit pas un faible risque évolutif et que certains petits cancers peuvent avoir une présentation initiale invasive. Cependant, la grande fréquence des incidentalomes, la faible incidence des cancers thyroïdiens cliniques et leur très faible mortalité doivent tempérer ces données. Plusieurs séries dont celle de Pellegriti rappellent le bon pronostic des microcancers qu'ils soient infracentimétriques ou compris entre 11 et 15 mm [248].

Ainsi, si le risque de cancer de l'incidentalome semble équivalent à celui du nodule thyroïdien en général, le critère de « taille » de cet incidentalome en tempère la gravité. En effet, la taille de la tumeur est un élément essentiel du pronostic. Dans les cancers thyroïdiens différenciés, le pronostic se dégrade seulement pour les tumeurs de plus d'un voire 1,5 cm, et les survies n'apparaissent nettement altérées qu'au-delà de 3 cm.

TABLEAU VII

Indications de la cytoponction lors de l'évaluation échographique des incidentalomes

Incidentalomes nodulaires ≥ 1 cm

Limiter la réalisation des ponctions cytologiques aux cas suivants

Contexte à risque

- Antécédent de radiothérapie externe dans l'enfance
- Histoire familiale de CMT ou NEM2
- Antécédent personnel ou familial de maladie de Cowden, de Polypose Familiale, de Complexe de Carney, de syndrome de McCune-Albright
- Taux de Calcitonine basal élevé à deux reprises
- Nodule accompagné d'une adénopathie
- Nodule découvert dans le cadre de l'évaluation de métastases

Nodule à risque

- Nodule ayant augmenté de 20 % en volume (ou dont deux dimensions au moins ont augmenté de 2 mm au moins) depuis la dernière estimation de taille
- Nodule ayant au moins deux des critères échographiques de suspicion : solide et hypoéchogène, microcalcifications, limites/bords imprécis, forme plus haute que large, vascularisation de type IV
- Nodule repéré à l'occasion d'un 18FDG-TEP avec une zone d'hypermétabolisme focal
- Nodule pour lequel une cytoponction préalable est non significative

Taille > 2 cm

- Même en l'absence de risque lié au contexte ou aux caractéristiques échographiques du nodule, la cytoponction se justifie pour ne pas méconnaître une tumeur vésiculaire de grande taille (T2) de potentiel évolutif incertain

Incidentalomes nodulaires < 1 cm

La proportion importante d'échec du prélèvement en cas de nodule < 7 mm de diamètre, la faiblesse en ces circonstances du risque d'un éventuel microcancer, sans négliger le stress lié à l'acte de ponction conduisent à peser les indications de cytoponction pour les incidentalomes de plus petite dimension. Seuls les incidentalomes entre 7 et 10 mm présentant les facteurs de risque (contexte à risque, nodule à risque) peuvent bénéficier d'une cytoponction échoguidée

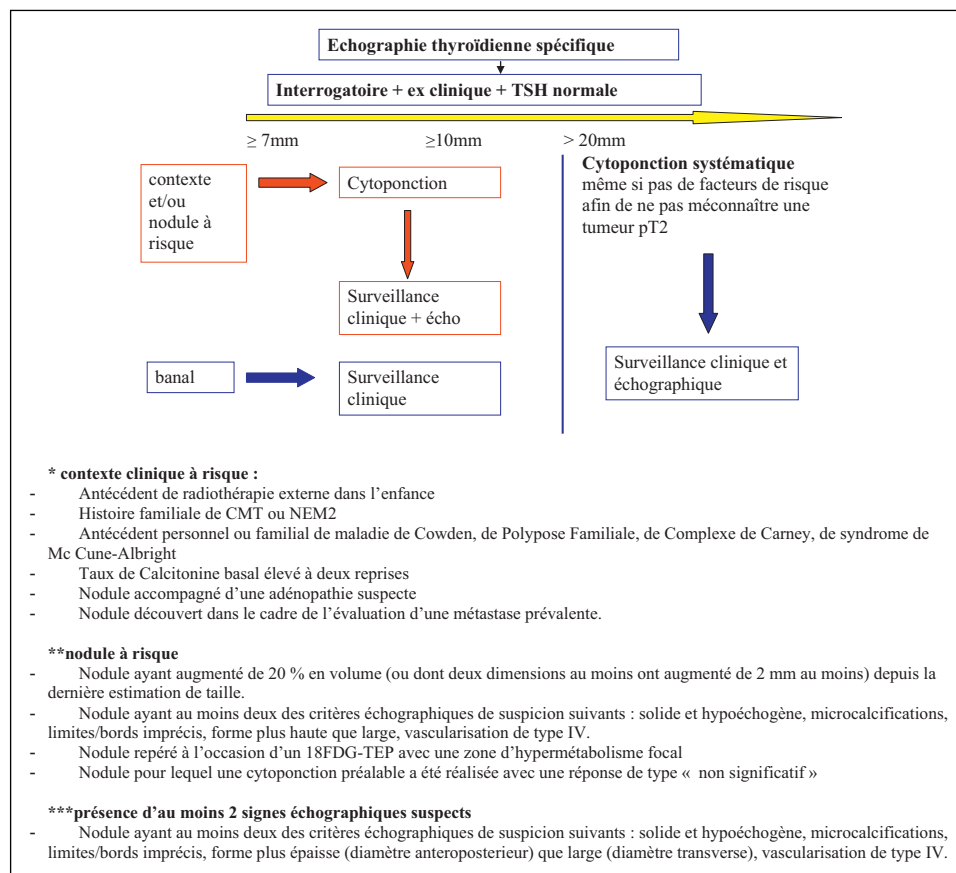


FIGURE 2

Prise en charge des nodules thyroïdiens occultes**Risque de médicalisation excessive**

La médicalisation excessive est anxiogène. Elle est à mettre en balance avec le risque lié au retard diagnostique.

Il n'y a pas d'étude évaluant l'amélioration de l'espérance de vie permise par la reconnaissance des microcancers. Est-ce que le bénéfice supposé de leur exérèse surpasse les risques inhérents à leurs traitements ? Les programmes de détection des cancers à un stade précoce (poumon, sein, prostate et neuroblastome) n'ont pas démontré de différences de mortalité entre les populations screenées et celles non screenées, malgré la détection d'une proportion plus importante de cancer à un stade précoce.

Si les recommandations conduisent à une augmentation du nombre de patients soumis à la cytoponction et par ce biais des thyroïdectomies, quelles sont les conséquences en termes de rapport coût/bénéfice ? À l'opposé, les conséquences d'un retard à la prise en charge d'un incidentalome cancéreux de 10–14 mm sans métastases sont mal connues [89]. Malgré l'absence de réponse scientifique à ces questions, les recommandations prendront en compte ces incertitudes.

Existe-t-il une spécificité de prise en charge ?

La découverte fortuite d'un incidentalome thyroïdien doit conduire à la réalisation d'une échographie spécifique pour préciser les caractéristiques du nodule, du reste de la glande thyroïde et des aires ganglionnaires. Si la formation a été découverte en raison d'une fixation thyroïdienne au TEP-FDG, on sera conduit d'emblée à l'échographie thyroïdienne et à la cytoponction échoguidée, étant donnée la prévalence élevée des carcinomes thyroïdiens dans cette modalité de découverte.

Lesquels faut-il cytoponctionner ?

La décision d'explorer un incidentalome thyroïdien repose sur un ensemble d'arguments de niveaux de preuves variables :

- âge, sexe, contexte pathologique ;
- existence de facteurs de risque de cancer thyroïdien : hérédité, antécédent d'irradiation cervicale dans l'enfance ;
- taux de TSH ;
- taille du nodule ;
- caractéristiques échographiques du nodule (cf. *tableaux V et VI* sur les critères échographiques de bénignité et de malignité des nodules) ;

- caractère isolé, ou s'intégrant à une dystrophie plus diffuse de la glande.

Les recommandations du National Cancer Institute (NCI) publiées en 2008 sur les indications de la cytologie dans le cas des incidentalomes, ont proposé d'effectuer une cytoponction si le nodule a un plus grand diamètre d'au moins 10–15 mm sauf s'il s'agit de kystes purs ou de kystes cloisonnés sans composante solide notable [88]. La cytoponction a aussi été conseillée, quelle que soit la taille du nodule, s'il présente échographiquement des signes évocateurs de malignité. Cette approche est discutée car le bénéfice apporté par le diagnostic cytologique des microcancers n'est pas démontré.

L'American Thyroid Association (ATA), l'Academy of Clinical Thyroidologists (ACT), l'American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) et la Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) ont émis des recommandations plus nuancées [31,88], tenant compte des aspects échographiques. Deux séries récentes de Mc Cartney 2008 et Horvath 2009 ont tenté de hiérarchiser les indications de cytoponction, en tenant compte de la rentabilité diagnostique de différentes approches diagnostiques [89] ou de scores de risque échographiques (TIRADS) [91]. La cytoponction systématique de tout incidentalome supracentimétrique se révèle peu rentable [89].

En définitive, tenant compte de ces données bibliographiques, et sur la base d'un consensus professionnel, **les recommandations concernant les indications de la cytoponction sont formulées dans le tableau VII.**

Lesquels faut-il ne pas ponctionner ?

La cytoponction n'est pas conseillée dans les situations suivantes :

- incidentalome < 1 cm ET absence de facteurs de risque ;
- kyste pur, quelle que soit sa taille.

Si la cytoponction est décidée, quelles performances en attendre dans les incidentalomes de petite taille ?

Les performances de l'examen sont liées à l'habileté du médecin réalisant la ponction, mais aussi à la taille de la formation ponctionnée [249]. Plus le volume du nodule est petit, plus s'accroît la proportion de prélèvements cytologiques non contributifs ou insuffisants. Ainsi pour un nodule d'un diamètre de 7 mm, la proportion d'échec de ponction

était de 35,6 %. Cependant, dans la série de Nam Goong (2004), la taille moyenne des incidentalomes ponctionnés était de $0,9 \pm 0,3$ cm (limites = 0,2–1,5 cm) et la proportion d'échec de prélèvements variait de 30 à 36 % sans différences significatives selon la classe de taille du nodules (< 5 mm ; 0,5–1 cm et 1–1,5 cm), mais le critère taille était étudié en classes et non pas en variable continue [90]. Dans la série récente de Kim, les cytoponctions étaient moins contributives et la sensibilité diagnostique en faveur de la malignité moindre pour les nodules < 5 mm que pour ceux de 5–10 et > 10 mm [250].

Qui opérer ? Qui surveiller ? Comment surveiller ?

1. Lors d'incidentalomes thyroïdiens, **les indications opératoires sont rares, limitées aux :**

- nodules dont la nature cancéreuse a été réellement authentifiée ;
- nodules posant problème du fait de l'importance de leur volume ou de leur caractère plongeant.

L'intervention sera précédée par la mesure du taux de calcitonine. La thyroïdectomie totale sera privilégiée si la dystrophie nodulaire apparaît diffuse.

2. **La majorité des incidentalomes justifie simplement de la surveillance :**

- pour éviter une médicalisation excessive, est recommandée la surveillance clinique, par la palpation occasionnelle de la loge thyroïdienne, lorsque le contexte clinique et les aspects échographiques sont rassurants et que la taille de l'incidentalome est < 2 cm. Cette formation fortuitement découverte n'avait pas lieu d'être dépistée et ne justifie pas de surveillance différente de celle de la population générale. La réévaluation échographique est à envisager, si d'aventure apparaît une anomalie cervicale palpable ;
- la surveillance sera clinique, échographique et cytologique, si à l'inverse existent des facteurs de risque de cancer, si le nodule est > 2 cm ou échographiquement plus ambigu, même s'il est apparu cytologiquement bénin (cf. figure 2).

Il n'est pas recommandé d'initier une hormonothérapie thyroïdienne frénatrice dont le bien fondé, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été évaluées dans ces circonstances.

Références

- [1] ANDEM. La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la pratique clinique. Éditions Norbet Attali; 1997. 256 pages.
- [2] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ *et al.* American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
- [3] Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.
- [4] Paschke R, Reiners C, Führer D, Schmid KW, Dralle H, Brabant G. Empfehlungen und offene fragen in der diagnostik und therapie von schilddrüsenknoten stellungnahme der sektion schilddrüse der deutschen gesellschaft für endokrinologie.

- logie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:18.
- [5] Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
- [6] Valeix P, Zarebska M, Bensimon M, Cousty C, Bertrais S, Galan P *et al.* Ultrasonic assessment of thyroid nodules, and iodine status of French adults participating in the SU.VI.MAX study. *Ann Endocrinol* 2001;62:499-506.
- [7] Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. Very high frequency (13 MHz) examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994;13:87-90.
- [8] Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:901-11.
- [9] Krohn K, Führer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S *et al.* Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* 2005;26:504-24.
- [10] Guan H, Ji M, Bao R, Yu H, Wang Y, Hou P *et al.* Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1612-7.
- [11] Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bülow I, Ovesen L, Jørgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 2002;12:879-88.
- [12] Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4253-5.
- [13] Polyzos SA, Kita M, Efsthadiadou Z, Poulakos P, Slavakis A, Sofianou D *et al.* Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:953-60.
- [14] Nosé V. Familial non-medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Pathol* 2008;19:226-40.
- [15] LiVolsi V, Baloch ZW. Familial thyroid carcinoma: the road less travelled in thyroid pathology. *Diagn Histopathol* 2009;15:87-94.
- [16] Hansen PS, Brix TH, Bøttcher FN, Bonnema SJ, Iachine I, Kyvik KO *et al.* The relative importance of genetic and environmental factors in the aetiology of thyroid nodularity: a study of healthy Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:380-6.
- [17] Adjadj E, Schlumberger M, de Vathaire F. Germ-line DNA polymorphisms and susceptibility to differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:181-90.
- [18] Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Sigurdsson A, Bergthorsson JT *et al.* Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet* 2009;41:460-4.
- [19] Völzke H, Friedrich N, Schipf S, Haring R, Lüdemann J, Nauck M *et al.* Association between serum insulin-like growth factor-1 levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4039-45.
- [20] Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N *et al.* Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003;97:2397-403.
- [21] Metzger ML, Howard SC, Hudson MM, Gow KW, Li CS, Krasin MJ *et al.* Natural history of thyroid nodules in survivors of pediatric Hodgkin Lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:314-9.
- [22] Brignardello E, Corrias A, Isolato G, Palestini N, Cordero di Montezemolo L, Fagioli F *et al.* Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4840-3.
- [23] Naing S, Collins BJ, Schneider AB. Clinical behavior of radiation-induced thyroid cancer: factors related to recurrence. *Thyroid* 2009;19:479-85.
- [24] Williams D. Twenty years' experience with post-Chernobyl thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1061-73.
- [25] Zablotska LB, Bogdanova TI, Ron E, Epstein OV, Robbins J, Likhtarev IA *et al.* A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident. *Am J Epidemiol* 2008;167:305.
- [26] Verger P, Chérié-Challine L. Évaluation des conséquences sanitaires de l'accident de Chernobyl en France : dispositif de surveillance épidémiologique, état des connaissances, évaluation des risques et perspectives. Rapport IPSN-InVS, réf. IPSN/00-15a, décembre 200, 75 p, http://www.invs.sante.fr/presse/tchernobyl/rapport_tchernobyl2.pdf.
- [27] Verger P, Catelinois O, Tirmarche M, Chérié-Challine L, Pirard P, Colonna M *et al.* Thyroid cancers in France and the Chernobyl accident: risk assessment and recommendations for improving epidemiological knowledge. *Health Phys* 2003;8:323-9.
- [28] Catelinois O, Laurier D, Verger P, Rogel A, Colonna M, Ignasiak M *et al.* Uncertainty and sensitivity analysis in assessment of the thyroid cancer risk related to Chernobyl fallout in Eastern France. *Risk Anal* 2005;25:243-52.
- [29] Lin JD, Chao TC, Huang BY *et al.* Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005;15:708-17.
- [30] Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kuntreuther E, Contreras M, Cibas ES *et al.* Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
- [31] Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG *et al.* Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
- [32] Hegedüs L, Bonnema SJ, Bøttcher FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24:102-34.
- [33] Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 2004;292:2632-42.
- [34] Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Rapport InVS, août 2003, 149-154, http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/index.html.
- [35] Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implication for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
- [36] Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K, Morita S, Miyauchi A *et al.* Outcome of long standing solitary thyroid nodules. *World J Surg* 1992;16:583-8.
- [37] Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V. *et al.* Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:780-3.
- [38] Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM *et al.* Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003;138:315-8.
- [39] Wémeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C *et al.* Effects of thyroid-stimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4928-34.
- [40] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ *et al.* Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
- [41] Illouz F, Rodien P, Saint-André JP, Triau S, Laboureaux-Soares S, Dubois S *et al.* Usefulness of repeated fine-needle cytology in the follow-up of non-operated thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 2007;156:303-8.
- [42] Ito Y, Urano T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K *et al.* An observational trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-7.
- [43] Phitayakorn R, McHenry C. Follow-up after surgery for benign nodular thyroid disease: evidence-based approach. *World J Surg* 2008;32:1374-84.
- [44] Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey III TJ. Do benign nodules have malignant potential?

- An evidence-based review. *World J Surg* 2008;32:1237-46.
- [45] Williams ED. Guest editorial: two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8:181-3.
- [46] Corvilain B. The natural history of thyroid autonomy and hot nodules. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64:17-22.
- [47] McHenry CR, Thomas SR, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Follicular or Hürthle cell neoplasm of the thyroid: can clinical factors be used to predict carcinoma and determine extent of thyroidectomy? *Surgery* 1999;126:798-802.
- [48] Shabb NS, Salti I. Subacute thyroiditis: fine-needle aspiration cytology of 14 cases presenting with thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 2006;34:18-23.
- [49] Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M *et al.* Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *J Postgrad Med* 2007;53:157-60.
- [50] King AD, Ajuha AT, King W, Metreweli C. The role of ultrasound in the diagnosis of large, rapidly growing, thyroid mass. *Postgrad Med J* 1997;73:412-4.
- [51] Chiang FY, Lin JC, Lee KW, Wang LF, Tsai KB, Wu CW *et al.* Thyroid tumors with preoperative recurrent laryngeal nerve palsy: clinicopathological features and treatment outcome. *Surgery* 2006;140:413-7.
- [52] Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 1992;20:37-42.
- [53] Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES *et al.* Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696-700.
- [54] Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:138-40.
- [55] Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H *et al.* American Thyroid Association Guidelines Task Force Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
- [56] Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C *et al.* Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919-22.
- [57] Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2234-8.
- [58] Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F *et al.* Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008;158:239-46.
- [59] Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF, StudyGroup GTE. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-84.
- [60] Rink T, Truong PN, Schroth HJ, Diener J, Zimny M, Grünwald F. Calculation and validation of a plasma calcitonin limit for early detection of medullary thyroid carcinoma in nodular thyroid disease. *Thyroid* 2009;19:327-32.
- [61] LiVolsi VA. C cell hyperplasia/neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:39-41.
- [62] Guyétant S, Bléchet C, Saint-André JP. C-cell hyperplasia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006;67:190-7.
- [63] Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:941-53.
- [64] Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;5:35-44.
- [65] Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, Drosten R, Vierhapper H, Bieglmayer C *et al.* Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:243-53.
- [66] Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP *et al.* Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338-41.
- [67] d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Cao CD, Schlienger JL, Sapin R *et al.* Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007;157:749-55.
- [68] Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Editorial: calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:425-7.
- [69] Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2173-80.
- [70] Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT *et al.* New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR* 2002;178:687-91.
- [71] Tramalloni J, Monpeyssen H, Correas JM, Hélénon O. Conduite à tenir devant un nodule thyroïdien : échographie, cytoponction. *J Radiol* 2009;90:362-70.
- [72] Mi-Jung Lee, Eun-Kyung Kim, Jin Young Kwak, Min Jung Kim. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid* 2009;19:341-6.
- [73] Popowicz B, Klencki M, Lewiński A, Sowińska-Klencka D. The usefulness of sonographic features in selection of thyroid nodules for biopsy in relation to the nodule's size. *Eur J Endocrinol* 2009;161:103-11.
- [74] Triggiani V, Guastamacchia E, Licchelli B, Tafaro E. Microcalcifications and psammoma bodies in thyroid tumors. *Thyroid* 2008;18:1017-8.
- [75] Ahuja A, Chick W, King W, Metreweli C. Clinical significance of the comet-tail artifact in thyroid ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1996;24:129-33.
- [76] Vitti P, Rago T, Mazzeo S, Brogioni S, Lampis M, De Liperi A *et al.* Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 1995;18:857-61.
- [77] Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007;17:223-8.
- [78] Miyakawa M, Onoda N, Etoh M, Fukuda I, Takano K, Okamoto T *et al.* Diagnosis of thyroid follicular carcinoma by the vascular pattern and velocimetric parameters using high resolution pulsed and power Doppler ultrasonography. *Endocr J* 2005;52:207-12.
- [79] De Nicola H, Szejnfeld J, Logullo AF, Wolosker AM, Souza LR, Chiferi Vjr. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms. *J Ultrasound Med* 2005;24:897-904.
- [80] Becker D, Bairf HJ, Becker W, Günter E, Lohner W, Lerch S *et al.* Thyroid autonomy with color-coded image-directed Doppler sonography: Internal hypervascularization for the recognition of autonomous adenomas. *J Clin Ultrasound* 1997;25:63-9.
- [81] Boi F, Loy M, Piga M, Serra A, Atzeni F, Mariotti S. The usefulness of conventional and echo colour Doppler sonography in the differential diagnosis of toxic multinodular goitres. *Eur J Endocrinol* 2000;143:339-46.
- [82] Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ *et al.* Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005;237:202-11.
- [83] Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2917-22.
- [84] Tranquart F, Bleuzen A, Pierre-Renoult P, Chabrolle C, Sam Giau M, Lecomte P. Élastographie ultrasonore des lésions thyroïdiennes. *J Radiol* 2008;89:35-9.
- [85] Tramalloni J, Léger A, Correas JM, Monpeyssen H, Szwagier-Uzzan C, Hélénon O *et al.*

- Imagerie des nodules thyroïdiens. *J Radiol* 1999;80:271-7.
- [86] Monpeyssen H, Tramalloni J. *EMC endocrino*. Elsevier 2005;10-002-F-15.
- [87] Borson-Chazot F, Bardet S, Bournaud C, Conte-Devolx B, Corone C, D'Herbomez M *et al*. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69:472-86.
- [88] Cibas ES, Alexander EK, Benson CB, de Agustín PP, Doherty GM, Faquin WC *et al*. Indications for thyroid FNA and pre-FNA requirements: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:390-9.
- [89] McCartney CR, Stukenborg GJ. Decision analysis of discordant thyroid nodule biopsy guideline criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3037-44.
- [90] Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB *et al*. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-8.
- [91] Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A *et al*. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-51.
- [92] Leenhardt L, Menegaux F, Franc B, Delbot T, Mansour G, Hoang C *et al*. Selection of patients with solitary thyroid nodules for operation. *Eur J Surg* 2002;168:236-41.
- [93] Capelli. *et al*. *Clin Endocrinol* 2005;63:689-93.
- [94] Park M, Shin JH, Han BK, Ko EY, Hwang HS, Kang SS *et al*. Sonography of thyroid nodules with peripheral calcifications. *J Clin Ultrasound* 2009;37:324-8.
- [95] Tramalloni J, Monpeyssen H. *EMC Radio-diagnostic*. Elsevier 2003:32-700-A-20.
- [96] Conférence de Bethesda. <http://thyroidfna-cancer.gov/pages/conclusions/>.
- [97] Pitman MB, Abele J, Ali SZ, Duick D, Elsheikh TM, Jeffrey RB *et al*. Techniques for thyroid FNA: a synopsis of the National Cancer Institute thyroid fine-needle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:407-24.
- [98] Baloch ZW, Cibas S, Clark DP, Layfield LJ, Ljung B, Pitman MB *et al*. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the Science Conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
- [99] Yang J, Schadig U, Loquono R, Wasserman PG. Fine needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111:306-15.
- [100] De Los Santos ET, Keyhani-Rofugha S, Cunningham JJ, Mazzaferi EL. Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 1990;150:1422-7.
- [101] Braga M, Cavalcanti JC, Collaco LM, Graf H. Efficacy of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4089-91.
- [102] Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F *et al*. Risk of malignancy in non-palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
- [103] Zhu W, Michael CW. How important is on-site adequacy assessment for thyroid FNA? An evaluation of 883 cases. *Diagn Cytopathol* 2007;35:183-6.
- [104] Chehade JM, Silverberg AB, Kim J, Case C, Mooradian AD. Role of repeated fine-needle aspiration of thyroid nodules with cytologic features. *Endocr Pract* 2001;7:237-43.
- [105] Orlandi A, Puscan A, Capriata E, Fideleff H. Repeated fine needle aspiration for the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 2005;15:274-8.
- [106] Alexander EK. Approach to the patient with a cytologically indeterminate thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4175-82.
- [107] Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:929-39.
- [108] Vielh P, Mansuet-Lupo A, Polivka M, Saada M, Cochand-Priollet B. Le point sur l'immunocytochimie et sur son intérêt dans la prise en charge des nodules thyroïdiens. *Ann Pathol* 2006;26:340-5.
- [109] Sanabria A, Carvalho AL, Piana de Andrade V, Pablo Rodrigo J, Vartanian JG, Rinaldo A *et al*. Is galectin-3 a good method for the detection of malignancy in patients with thyroid nodules and a cytologic diagnosis of "follicular neoplasm"? A critical appraisal of the evidence. *Head Neck* 2007;29:1046-54.
- [110] Filie AC, Asa SL, Geisinger KR, Logani S, Merino M, Nikiforov YE *et al*. Utilization of ancillary studies in thyroid fine needle aspirates: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36:438-41.
- [111] Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiaro E, Volante M, Arecco F, Rossetto R *et al*. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 2008;9:543-9.
- [112] de Micco C, Savchenko V, Giorgi R, Sebag F, Henry JF. Utility of malignancy markers in fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules: comparison of Hector Battifora mesothelial antigen-1, thyroid peroxidase and dipeptidyl aminopeptidase IV. *Br J Cancer* 2008;98:818-23.
- [113] Yousaf U, Christensen LH, Rasmussen AK, Jensen F, Mollerup CL, Kirkegaard J *et al*. Immunohistochemical staining for thyroid peroxidase (TPO) of needle core biopsies in the diagnosis of scintigraphically cold thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:996-1001.
- [114] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM *et al*. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy. The STARD initiative. *Am J Clin Pathol* 2003;119:18-22.
- [115] Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive Summary of recommendations. *J Endocrinol Invest* 2010;33:287-91.
- [116] Tout ce que le généraliste doit savoir sur la thyroïde. *Med Clin Endocrinol Diabete*. Hors-série, mars 2009.
- [117] Clerc J. Nodule de la thyroïde. *Rev Prat* 2005;55:137-48.
- [118] Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2008;159:329-41.
- [119] Clerc J. Scintigraphie thyroïdienne quantifiée (¹²³I) du nodule thyroïdien : une nouvelle imagerie moléculaire. *J Radiol* 2009;90:371-91.
- [120] Guide de bon usage des examens d'imagerie médicale. HAS. p. 28-29. Items : 01B, 02B, 03 B, 04 B, 05 B, 06 B. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_468920/examens-d-imagerie-medicale-guide-du-bon-usage-2005pdf.
- [121] Guide de recommandations pour la réalisation de scintigraphie thyroïdienne. Site de la Société française de biophysique et de médecine nucléaire. <http://www.sfmn.org>.
- [122] Guidelines of Society of Nuclear Medicine. Version 2.0, 1999. <http://www.snm.org>.
- [123] Koizumi M, Tagushi H, Goto M *et al*. Thallium-201 scintigraphy in the evaluation of thyroid nodules: a retrospective study of 246 cases. *Ann Nucl Med* 1993;7:147-52.
- [124] de Geus-Oei, Pieters FFM, bonenkamp JJ *et al*. 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med* 2006;47:770-5.
- [125] Uematsu H, Sadato N, Ohtsubo T *et al*. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET versus Thallium-201 Scintigraphy evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 1998;39:453-9.
- [126] Kim JM, Ryu JS, Kim TY *et al*. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1630-4.
- [127] Choi JY, Lee KS, Kim HJ *et al*. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated

- 18F-FDG PET/CT: Clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006;47:609-15.
- [128] Are C, Hsu J, Schoder H *et al.* FDG-PET detected thyroid incidentalomas: need for further investigation? *Ann Surg Oncol* 2007;14:239-47.
- [129] Sebastianes FM, Cerci JJ, Zanoni PH *et al.* Role of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4485-8.
- [130] Deandreis D, Lebouleux S, Vielh P, Al Ghuzlan A, Lumbroso J, Travagli JP, *et al.* Role de la TEP au fluorodesoxyglucose TEP-FDG dans la caractérisation des nodules de la thyroïde à cytologie folliculaire indéterminée : résultats préliminaires. Poster, 25^e Congrès de la SFE. Lille, 01-04 octobre 2008.
- [131] Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3881-5.
- [132] Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4154-9.
- [133] Richter B, Neises G, Clar C. Pharmacotherapy for thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:699-722.
- [134] Pacini F, Burrioni L, Ciulli C, Di Cairano G, Guarino E. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence-based approach. *Eur J Endocrinol* 2004;31:1443-9.
- [135] Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:707-35.
- [136] Sdano MT, Falciglia M, Weigr JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:391-6.
- [137] Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:621-8.
- [138] Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:427-53.
- [139] Willgerodt H, Keller E, Bennek J, Emmrich P. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:507-15.
- [140] Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crino A, Andreo M *et al.* Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4644-8.
- [141] Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C *et al.* Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1088-94.
- [142] Jarzab B, Handkiewicz Junak D, Wloch J, Kalemba B, Roskosz J, Kukulska A *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000;27:833-41.
- [143] Giuffrida D, Scollo C, Pellegriti G, Lavenia G, Iurato MP, Pezzin V *et al.* Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2002;25:18-24.
- [144] Durante C, Haddy N, Baudin E, Lebouleux S, Hartl D, Travagli JP *et al.* Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2892-9.
- [145] Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. *J Pediatr* 2009;154:708-14.
- [146] Vasko V, Bauer AJ, Tuttle RM, Francis GL. Papillary and follicular thyroid cancers in children. *Endocrine Dev* 2007;10:140-72.
- [147] Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28:1187-98.
- [148] Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1010-4.
- [149] Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid (United States)* Spring 1993;3:7-9.
- [150] Caron P, Hoff M, Bazzi S, Dufur A, Faure G, Ghandour I *et al.* Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 1997;7:749-54.
- [151] Glinier D, Lemone M. Goiter and pregnancy: a new insight into an old problem. *Thyroid* 1992;2:65-70.
- [152] Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol* 2000;151:765-72.
- [153] Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2862-6.
- [154] Wemeau JL, Do Cao C. Nodule thyroïdien, cancer et grossesse. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:438-42.
- [155] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinier D *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl.):S1-47.
- [156] Ardawi MS, Nasrat HA, HS BAA. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 1997;137:402-9.
- [157] Marley EF, Oertel YCDC. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagn Cytopathol* 1997;16:122-5.
- [158] Secretariat WHO, Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Public Health Nutr* 2007;10:1606-11.
- [159] Caron P, Glinier D, Lecomte P, Orgiazzi J, Wémeau JL. Apport iodé en France: prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et de l'allaitement. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006;67:281-6.
- [160] Rosen IB, Korman M, Walfish PGCOG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:81-9.
- [161] Fanarjian N, Athavale SM, Herrero N, Fiorica J, Padhya TA. Thyroid cancer in pregnancy. *Laryngoscope* 2007;117:1777-81.
- [162] Nam KH, Yoon JH, Chang HS, Park CS. Optimal timing of surgery in well-differentiated thyroid carcinoma detected during pregnancy. *J Surg Oncol* 2005;91:199-203.
- [163] Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA. Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg* 2009;144:399-406.
- [164] Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:1191-3.
- [165] Lee J, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Clinicopathologic features and treatment outcomes in differentiated thyroid carcinoma patients with concurrent Graves' disease. *J Korean Med Sci* 2008;23:796-801.
- [166] Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:976-98.
- [167] Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N, Kapran Y, Tükenmez M, Bozboru A *et al.* Graves' disease, with and without nodules, and the risk of thyroid carcinoma. *J Laryngol Otol* 2008;122:291-5.

- [168] Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:711-8.
- [169] Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R *et al.* Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988;11:107-12.
- [170] Behar R, Arganini M, Wu TC, McCormick M, Straus FH2nd, DeGroot LJ *et al.* Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986;100:1121-7.
- [171] Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985;98:1148-53.
- [172] Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik SL, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* 1970;26:1261-70.
- [173] Chao TC, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of thyroid cancers with concurrent Graves disease. *Ann Surg Oncol* 2004;11:407-12.
- [174] Erdas E, Licheri S, Pisano G, Pomata M, Daniele GM. Basedow's disease associated with benign and malignant nodular disease of the thyroid: diagnosis and treatment. *Chir Ital* 2004;56:175-84.
- [175] Senyurek Giles Y, Tunca F, Boztepe H, Kapran Y, Terzioğlu T, Tezelman S. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery* 2008;144:1028-36.
- [176] Miccoli P, Minuto MN, Galleri D, D'Agostino J, Basolo F, Antonangeli L *et al.* Incidental thyroid carcinoma in a large series of consecutive patients operated on for benign thyroid disease. *ANZ J Surg* 2006;76:123-6.
- [177] Massrouri R, Benamr S, Essadel A, Mdaghri J, Mohammadine el H, Lahlou MK *et al.* Maladie de Basedow et cancers différenciés de la thyroïde. *J Chir (Paris)* 2008;145:244-6.
- [178] Phitayakorn R, McHenry CR. Incidental thyroid carcinoma in patients with Graves' disease. *Am J Surg* 2008;195:292-7.
- [179] Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF2nd, van Heerden J, Farley DR *et al.* Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery* 2006;140:1056-61.
- [180] Palit TK, Miller CC3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *J Surg Res* 2000;90:161-5.
- [181] Edmonds CJ, Tellez M. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:253-9.
- [182] Saadeh AM, Abu-Farsakh NA. Functioning thyroid carcinoma occurring in Graves' disease: a report of one case and review of the literature. *Ann Saudi Med* 1995;15:385-7.
- [183] Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A *et al.* Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:830-5.
- [184] Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:826-9.
- [185] Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 1990;14:437-40.
- [186] Pellegriti G *et al.* Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2805-9.
- [187] Snow MH, Davies T, Smith BR, Ross WM, Evans RG, Teng CS. Thyroid stimulating antibodies and metastatic thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;10:413-8.
- [188] Chigot JP, Ménégau F, Keopadabsy K, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L *et al.* Cancer de la thyroïde chez les hyperthyroïdiens. *Presse Med* 2000;29:1969-72.
- [189] Hales IB *et al.* Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:886-9.
- [190] Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Maréchaud R, Barbier J. Maladie de Basedow et nodules thyroïdiens : une association fréquente. *Ann Chir* 1998;52:449-51.
- [191] Ragni F, Pinelli D, Facchini M, Ghedi M, Piccini I, Pasini M *et al.* Carcinoma della tiroide in ipertiroidismo sindromi. *G Chir* 1996;17:158-65.
- [192] Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Good prognosis in thyroid cancer found incidentally at surgery for thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999;75:169-70.
- [193] Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K *et al.* Recent outcome of Graves' disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007;157:325-9.
- [194] Ozaki O, Ito K, Mimura T, Sugino K, Kitamura Y, Iwabuchi H *et al.* Thyroid carcinoma after radioactive iodine therapy for Graves' disease. *World J Surg* 1994;18:518-21.
- [195] Anderson SR, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK, Baloch ZW. Can cytomorphology differentiate between benign nodules and tumors arising in Graves' disease? *Diagn Cytopathol* 2004;31:64-7.
- [196] Sturgis CD. Radioactive iodine-associated cytomorphologic alterations in thyroid follicular epithelium: is recognition possible in fine-needle aspiration specimens? *Diagn Cytopathol* 1999;21:207-10.
- [197] Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB *et al.* Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998;280:347-55.
- [198] Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
- [199] Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A *et al.* Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:526-31.
- [200] Picchi P, Salabè GB, Marzullo A, Faloci C, Campana FP. Thyroid carcinoma. Retrospective analysis of case records of the III. Surgery Department at the Umberto I Clinics in Rome in the years 1990-93. *Minerva Endocrinol* 1996;21:115-21.
- [201] Okayasu I. The relationship of lymphocytic thyroiditis to the development of thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 1997;8:225-30.
- [202] Crile Gjr, Hazard JB. Incidence of cancer in struma lymphomatosa. *Surg Gynecol Obstet* 1962;115:101-3.
- [203] Crile Gjr. Struma lymphomatosa and carcinoma of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:350-2.
- [204] Clark OH, Greenspan FS, Dunphy JE. Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer: indications for operation. *Am J Surg* 1980;140:65-71.
- [205] Ott RA, Calandra DB, McCall A, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery* 1985;98:1202-6.
- [206] McLeod MK, East ME, Burney RE, Harness JK, Thompson NW. Hashimoto's thyroiditis revisited: the association with thyroid cancer remains obscure. *World J Surg* 1988;12:509-16.
- [207] Sclafani AP, Valdes M, Cho H. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid: optimal management. *Laryngoscope* 1993;103:845-9.
- [208] Carson HJ, Castelli MJ *et al.* Incidence of neoplasia in Hashimoto's thyroiditis: a fine-needle aspiration study. *Diagn Cytopathol* 1996;14:38-42.
- [209] Shih ML, Lee JA, Hsieh CB, Yu JC, Liu HD, Kebebew E *et al.* Thyroidectomy for Hashimoto's thyroiditis: complications and associated cancers. *Thyroid* 2008;18:729-34.
- [210] Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312:601-4.
- [211] Eisenberg BL, Hensley SD. Thyroid cancer with coexistent Hashimoto's thyroiditis. Clinical assessment and management. *Arch Surg* 1989;124:1045-7.
- [212] Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma. A study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer* 1995;76:2312-8.
- [213] Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP. Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery* 1999;126:1070-6.
- [214] Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001;25:632-7.
- [215] Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyr-

- oid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital* 2003;55:365-72.
- [216] Baker JR Jr. The immune response to papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3419-20.
- [217] Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:458-63.
- [218] Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:427-53.
- [219] Dumont JE, Maenhaut C, Lamy F. Control of thyroid cell proliferation and goitrogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:12-7.
- [220] Wollman SH. Production and properties of transplantable tumors of the thyroid gland in the Fischer rat. *Recent Prog Horm Res* 1963;19:579-618.
- [221] Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:434-9.
- [222] Roger PP, Baptist M, Dumont JE. A mechanism generating heterogeneity in thyroid epithelial cells: suppression of the thyrotropin/cAMP-dependent mitogenic pathway after cell division induced by cAMP-independent factors. *J Cell Biol* 1992;117:383-93.
- [223] Ludgate M, Jasani B. Apoptosis in autoimmune and non-autoimmune thyroid disease. *J Pathol* 1997;182:123-4.
- [224] Williams N. Thyroid disease: a case of cell suicide? *Science* 1997;275:926.
- [225] Mitsiades N, Poulaki V, Mitsiades CS, Koutras DA, Chrousos GP. Apoptosis induced by FasL and TRAIL/Apo2L in the pathogenesis of thyroid diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:384-90.
- [226] Salabe GB. Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification? *Biomed Pharmacother* 2001;55:39-53.
- [227] Olivieri A, Marzullo A, Salabé GB, Gilardi E, Fazzini C, Carta S. Isoelectric focusing and immunoblotting analysis of thyroglobulin from different thyroid diseases. *Thyroidology* 1991;3:13-6.
- [228] Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K *et al.* The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3421-4.
- [229] Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanabe S *et al.* Chronic thyroiditis as a favorable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998;8:197-202.
- [230] Carli AF, Lottini M, Testa M, Neri A. Problematiche chirurgiche nel trattamento della tiroidite di Hashimoto. Esperienza personale. *Minerva Chir* 2002;57:117-22.
- [231] Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, Tomiyama N, Kozuka T. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology* 1992;185:125-30.
- [232] Ohmori N, Miyakawa M, Ohmori K, Takano K. Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med* 2007;46:547-50.
- [233] Boi F, Lai ML, Marziani B, Minerba L, Faa G, Mariotti S. High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies. *Eur J Endocrinol* 2005;153:637-42.
- [234] Ravinsky E, Safneck JR. Differentiation of Hashimoto's thyroiditis from thyroid neoplasms in fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1988;32:854-61.
- [235] Nguyen GK, Ginsberg J, Crockford PM, Villanueva RR. Hashimoto's thyroiditis: cytodiagnostic accuracy and pitfalls. *Diagn Cytopathol* 1997;16:531-6.
- [236] Kumarasinghe MP, De Silva S. Pitfalls in cytological diagnosis of autoimmune thyroiditis. *Pathology* 1999;31:1-7.
- [237] MacDonald L, Yazdi HM. Fine needle aspiration biopsy of Hashimoto's thyroiditis. Sources of diagnostic error. *Acta Cytol* 1999;43:400-6.
- [238] Razack MS, Shimaoka K, Sako K, Rao U. Suppressive therapy of thyroid nodules in patients with previous radiotherapy to the head and neck. *Am J Surg* 1988;156:290-3.
- [239] Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:335-9.
- [240] Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-8.
- [241] Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:1270-80.
- [242] Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spiekier KW, Schwahn C, Kramer A *et al.* The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003;13:803-10.
- [243] Reiners C, Wegscheider K, Schicha H, Theissen P, Vaupel R, Wrbitzky R *et al.* Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004;14:926-32.
- [244] Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino S. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1349-56.
- [245] Liu Y. Clinical significance of thyroid uptake on F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2009;23:17-23.
- [246] Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med* 2005;24:629-34.
- [247] Yokozawa T, Fukata S, Kuma K, Matsuzuka F, Kobayashi A, Hirai K *et al.* Thyroid cancer detected by ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg* 1996;20:848-53.
- [248] Pellegri G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.
- [249] Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouze D *et al.* Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:24-8.
- [250] Kim DW, Lee EJ, Kim SH, Kim TH, Lee SH, Kim DH *et al.* Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: comparison in efficacy according to nodule size. *Thyroid* 2009;19:27-31.