

Doit-on opérer tous les nodules thyroïdiens de plus de 3 cm de diamètre ?

Rébecca Fischler, Bernard Corvilain

Are thyroid nodules with a diameter size > 3 cm an indication for surgery ?

Excepting the presence of a compressive syndrome, there are no objective reasons for proposing a surgical resection exclusively based on size alone for large (3-4 or 5cm), cytologically benign nodules. A large size itself is neither a risk factor for malignancy nor does it result in a significantly larger number of false-negative results based on fine-needle aspiration cytology. Only a suspicious ultrasound appearance is likely to significantly increase the risk of false-negative results and should, in some cases, suggest performing either a new fine-needle aspiration cytology or diagnostic surgery

KEY WORDS

Large thyroid nodule, fine needle aspiration cytology, false negative

En dehors de la présence d'un syndrome compressif, il n'y a pas de raisons objectives de proposer une résection chirurgicale de principe basée sur la taille seule pour les nodules de grande taille (3-4 ou 5 cm) cytologiquement bénins. Une grande taille ne semble en effet pas être un facteur de risque de malignité ni entraîner un nombre significativement plus grand de faux négatifs à la ponction. Seule une apparence échographique suspecte semble augmenter de manière significative le risque de faux négatifs et devrait faire envisager dans certains cas une ponction de contrôle ou une chirurgie diagnostique.

Que savons-nous à ce propos ?

Des données conflictuelles existent dans la littérature quant à l'opportunité de proposer une chirurgie systématique au patient avec nodule thyroïdien > 3 cm

Que nous apporte cet article ?

Une méta-analyse récente nous montre que la grande taille d'un nodule ne semble pas être un facteur de risque de malignité ni entraîner un nombre significativement plus grands de faux négatifs à la ponction. Une chirurgie de principe ne doit donc pas être proposée

What is already known about the topic?

Conflicting data exist in the literature regarding the need to propose systematic surgery to patients with thyroid nodules > 3 cm

What does this article bring up for us?

A recent meta-analysis demonstrates that the large size of a nodule does not appear to be a risk factor for malignancy nor does it result in a significantly greater number of false negatives of the fine needle aspiration cytology

INTRODUCTION

Les nodules thyroïdiens peuvent être mis en évidence par le patient, par le clinicien lors d'un examen physique ou plus fréquemment de manière fortuite au cours d'une procédure radiologique, telle qu'une échographie carotidienne, une tomodensitométrie du cou ou du thorax ou une tomographie à émission de positrons (PET). Leur importance clinique est principalement liée à la nécessité d'exclure un cancer thyroïdien, qui représente environ 5% de tous les nodules thyroïdiens dans les séries non chirurgicales (1-2). La prise en charge des nodules thyroïdiens implique une approche multidisciplinaire. En plus d'un examen clinique soigneux, il sera nécessaire d'évaluer la fonction thyroïdienne et de bien caractériser le nodule lors d'un examen échographique complet. L'échographie permet d'apporter d'autres informations que la simple présence d'un nodule et sa taille. Il devient donc indispensable de standardiser les termes utilisés et de les introduire au sein d'un score pour permettre aux cliniciens de bénéficier d'un outil chiffré permettant de stratifier le risque de cancer thyroïdien au sein d'un nodule. Les critères de malignité

généralement retenus sont le caractère solide et hypo échogène du nodule, les contours flous et irréguliers, les microcalcifications, la vascularisation et des critères de forme (nodule plus épais que large). Pris isolément, ces différents critères sont insuffisants pour évaluer le risque d'un cancer thyroïdien. Par contre un score chiffré intégrant l'ensemble de ces critères est plus performant. L'acronyme TIRADS pour *Thyroid Imaging Reporting and Data System* a été créé en 2009 par l'équipe d'Horvath (3). Depuis lors, différents scores TIRADS ont été proposés qui n'ont pas tous été validés (4-6). Les différents scores de risque ont tous le même but, déterminer la taille à partir de laquelle un nodule thyroïdien doit être ponctionné. En 2017 l'ETA (*European Thyroid Association*) publie des recommandations et un système de stratification du risque appelé EU-TIRADS (7). Ce système est établi pour permettre l'utilisation d'un outil d'évaluation commun par les médecins européens. Ce système se voulait plus simple que les autres, prenant en compte le nombre minimal de critères permettant néanmoins d'établir de manière rapide un score fiable et reproductible utilisable en pratique quotidienne. Le score EU-TIRADS est très largement basé sur le score TIRADS français dont la fiabilité avait été validée dans une étude prospective (8).

La taille à partir de laquelle il est recommandé de ponctionner un nodule dépendra du score EU-TIRADS du nodule (Figure 1). En règle générale, les nodules < 1 cm ne doivent pas être évalués, car le risque de cancer

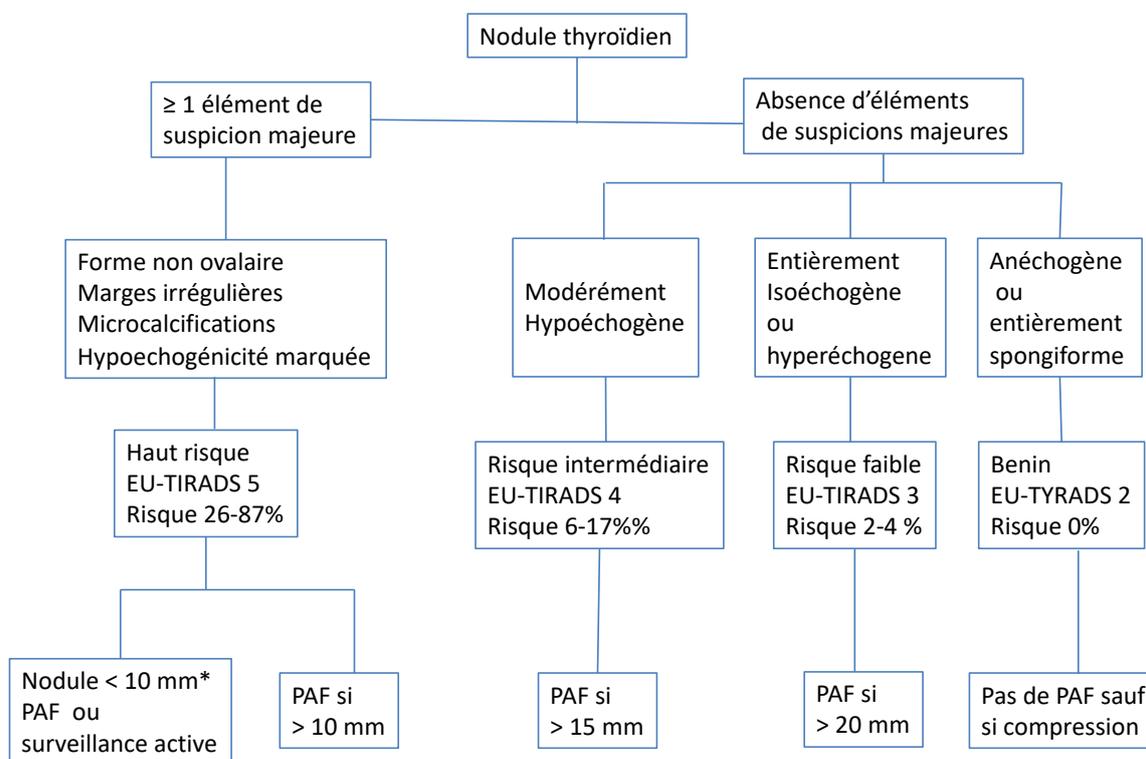
cliniquement significatif est faible. Néanmoins, certains nodules <1 cm peuvent nécessiter une ponction en raison de symptômes cliniques ou de la présence d'une adénopathie associée. La prise en compte de la taille du nodule pour proposer une ponction est liée au danger de méconnaître un cancer dans un nodule de grande taille.

PONCTION À L'AIGUILLE FINE ET CLASSIFICATION DE BETHESDA

La ponction à l'aiguille fine (PAF) d'un nodule permet de réaliser un examen cytologique permettant d'évaluer le risque de pathologie maligne. De nombreuses classifications existent, la plus répandue étant celle de Bethesda (9). La classification cytologique de Bethesda a été conçue pour stratifier les nodules selon un risque croissant de malignité. Elle est basée sur les caractéristiques cytologiques de l'échantillon prélevé par la PAF. Les nodules sont classés dans l'une des six catégories de diagnostic suivantes :

- Bethesda I : non diagnostique ;
- Bethesda II : bénigne – risque de cancer 0-3% ;
- Bethesda III : atypies ou lésion folliculaire de signification indéterminée -risque de cancer 5-15% ;
- Bethesda IV : néoplasie folliculaire- risque de cancer 15-30% ;

FIGURE 1. Taille du nodule et réalisation d'une PAF : Algorithme décisionnel basé sur la taille du nodule et le score EU-TIRADS



* Une ponction doit être réalisée de manière systématique si découverte d'une adénopathie suspecte

Bethesda V : suspecte de malignité- risque de cancer 60-75% ;

Bethesda VI : maligne- risque de cancer 97- 99%.

Cependant, les pourcentages réels varient très fort d'une équipe à l'autre selon l'expérience de l'équipe qui réalise et analyse les ponctions

À QUELS PATIENTS FAUT-IL PROPOSER UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ?

En 2015, l'« American Thyroid Association » (ATA) a fait les recommandations suivantes (10):

- la chirurgie est la règle pour les patients avec ponction classée **Bethesda V ou VI**. Les seules exceptions sont: les patients avec des lésions < 1 cm de diamètre suspectes de microcarcinomes à faible risque, les patients présentant un risque chirurgical élevé ou une espérance de vie courte, ou les patients dont les autres affections médicales nécessitent des soins plus importants ou plus urgents ;
- la chirurgie reste généralement la règle pour les patients avec ponction classée **Bethesda IV**. Si l'excision chirurgicale diagnostique reste l'approche la plus généralement recommandée, le diagnostic anatomopathologique final sera néanmoins bénin dans plus de 70% des cas. Ces dernières années plusieurs équipes utilisent des tests moléculaires visant à mieux préciser le risque de malignité. Dans ces centres experts, la proportion de lésions malignes diminue de manière très significative en cas de résultats moléculaires rassurants (11-12). Dans ces conditions, en fonction des autres éléments cliniques, une attitude attentiste pourrait être proposée au patient après information sur les avantages et inconvénients de ces deux possibilités. Ces analyses moléculaires ne sont pas encore largement répandues en Belgique et leur fiabilité devra être réanalysée dans des centres non experts. Si les tests moléculaires ne sont pas effectués ou ne sont pas concluants, l'excision chirurgicale devra être proposée pour obtenir le diagnostic anatomopathologique définitif ;
- la place de la chirurgie est plus discutée pour les patients avec ponction classée **Bethesda III**. Il est généralement conseillé de refaire la ponction et en cas de résultat similaire de prendre en compte les autres paramètres cliniques comme l'aspect échographique ou les analyses moléculaires. Les risques et avantages de la chirurgie et du suivi rapproché devront également être expliqués au patient avant toute prise de décision ;
- pour les patients avec une ponction classée **Bethesda II** une chirurgie n'est généralement pas nécessaire. Il est toutefois important d'insister sur le fait que le nombre de faux négatifs dépendra directement de l'expertise de l'équipe qui prend en charge le patient. La ponction doit être réalisée sous échographie et le frottis interprété par un cytologiste compétent.

Dans ces conditions, le pourcentage de faux négatifs est généralement compris entre 1 et 2% dans de grandes séries rétrospectives analysant l'intérêt de la répétition systématique de la ponction à l'aiguille dans des nodules avec cytologie bénigne. Dans des séries chirurgicales, le taux de faux négatif est d'environ 3%.

QUE FAIRE AVEC LES NODULES DE GRANDE TAILLE DONT LA CYTOLOGIE EST BÉNIGNE ?

Les guidelines de l'ATA estiment que les données actuelles sont insuffisantes pour permettre des recommandations sur le traitement des nodules de grande taille à cytologie bénigne. En particulier ils ne se prononcent pas sur le fait de savoir si les patients avec nodules thyroïdiens > 4 cm et cytologie bénigne ont un risque plus élevé de malignité et doivent être gérés autrement que ceux avec des nodules plus petits.

Une méta-analyse récente a fait une revue exhaustive de la littérature et a étudié si la taille était un élément à prendre en compte dans la prise en charge d'un nodule thyroïdien (13). Cette méta-analyse a inclus les études analysant la corrélation entre la taille des nodules thyroïdiens et le risque de malignité ainsi que la corrélation entre la taille et le risque d'une PAF faussement négative (nodules avec un diagnostic bénin sur la cytologie mais un diagnostic malin à l'examen anatomopathologique définitif).

Les deux principales questions posées dans cette méta-analyse étaient donc les suivantes : (I) Quel est le risque de malignité d'un nodule en fonction de sa taille ? (II) Quel est le risque de ponction faussement négative en fonction de la taille du nodule ? Il faut toutefois d'emblée signaler la grande hétérogénéité des différentes études incluses dans la méta-analyse. On note, par exemple, des différences importantes entre les études dans le pourcentage de faux négatifs démontrant probablement des expertises très diverses dans la pratique de la cytologie thyroïdienne.

QUEL EST LE RISQUE DE MALIGNITÉ D'UN NODULE EN FONCTION DE SA TAILLE ?

La méta-analyse a étudié le risque de malignité pour les nodules opérés avec tous les types de cytologie. La comparaison des nodules < et > à 3 cm a pu être faite dans 8 études. Le risque de cancer était jugé équivalent dans deux études, plus élevé pour les nodules < 3 cm dans 5 études et pour les nodules > 3 cm dans 1 étude. Selon les modèles utilisés pour la méta-analyse, le risque de cancer était jugé soit plus bas soit équivalent pour les nodules > 3 cm. La comparaison des nodules < et > à 4 cm a pu être faite dans 14 études. Dans 5 études on ne notait pas de différences significatives, dans 5 études on trouvait plus de lésions malignes pour les nodules < à 4 cm et dans 4 études plus de lésions malignes pour les nodules > 4 cm. La méta-analyse montrait à nouveau une tendance à un risque plus faible de malignité pour les nodules > 4 cm. Une seule étude a étudié les nodules > 5 cm et le risque

de cancer était également plus faible pour les nodules > 5 cm. Cette méta-analyse nous démontre clairement que le risque de cancer n'est pas plus grand dans les nodules de grande taille. Ces résultats doivent toutefois être analysés avec prudence, les études incluses dans la méta-analyse étant le plus souvent rétrospectives avec des indications opératoires non précisées pour les patients avec cytologie bénigne.

QUEL EST LE RISQUE DE PONCTION FAUSSEMENT NÉGATIVE EN FONCTION DE LA TAILLE DU NODULE ?

La méta-analyse a étudié le nombre de faux négatifs à la ponction en fonction de la taille du nodule. Globalement, le pourcentage de faux négatifs variait de 0% à 28%. Pour un cut-off de 3 cm, il n'existait pas de différences dans les faux négatifs pour les nodules < ou > à 3 cm. Une tendance à un taux plus élevé de faux négatifs était observée pour les nodules > 4 cm mais la différence était jugée peu significative. Dans cette méta-analyse, les faux négatifs concernaient principalement des cancers papillaires (39%) et des cancers papillaires bien encapsulés de variante folliculaire (24%). Les données n'étaient généralement pas disponibles par rapport à la nouvelle classification de l'OMS de 2017 qui reclasse les cancers papillaires encapsulés de variante folliculaire non invasifs en néoplasie thyroïdienne folliculaire non invasive avec atypies nucléaires de type papillaire (NIFTP) (lésions considérées comme non malignes) (14,15). Cette nouvelle classification modifiera le nombre de cancer dans chaque catégorie de Bethesda et en particulier diminuera le nombre de faux négatifs (16).

Si la taille ne semble pas constituer un risque important de faux négatifs, il n'en est pas de même pour l'aspect échographique. Plusieurs études ont montré que le risque de ponction faussement négative était plus important dans les nodules échographiquement suspects (17)

QUAND FAUT-IL PROPOSER LA CHIRURGIE À UN PATIENT DONT LE NODULE EST BÉNIN À L'EXAMEN CYTOLOGIQUE ?

En dehors des considérations oncologiques, une intervention chirurgicale pourra être proposée pour des nodules de grande taille si ceux-ci sont symptomatiques, en croissance, ou jugés inesthétiques par le patient. Les signes et symptômes peuvent inclure une dysphagie, une dyspnée ou une déviation de la trachée. Plus rarement on pourra observer une dysphonie par compression du nerf laryngé. Les symptômes compressifs sont le plus souvent associés à des goitres multinodulaires plongeants. Des examens complémentaires devront bien sûr être réalisés pour s'assurer que ces différents symptômes sont bien liés à la lésion nodulaire et pas à une autre pathologie. La présence d'un nodule retrosternal de grande taille dont la

surveillance échographique ou par ponction est difficile pourra également justifier une chirurgie de principe.

CONCLUSION

En dehors de la présence d'un syndrome compressif, il n'y a pas de raisons objectives de proposer une résection chirurgicale de principe basée sur la taille seule pour les nodules de grande taille (3-4 ou 5 cm) cytologiquement bénins (Bethesda II). Le risque de malignité n'est pas plus important pour les nodules de grande taille que de petite taille. Le taux de faux négatif est très variable entre les études. Ce risque dépend surtout de l'expertise de l'équipe en charge du patient et ne semble pas significativement plus important pour les nodules de grande taille. Le taux de faux négatif devrait encore diminuer depuis la reclassification des cancers papillaires encapsulés de variante folliculaire non invasifs en néoplasie thyroïdienne folliculaire non invasive avec atypies nucléaires de type papillaire (NIFTP). Bien qu'aucune étude de type coût-efficacité n'ait été réalisée, il faut aussi tenir compte de la morbidité chirurgicale non négligeable (hypoparathyroïdie, parésie récurrentielle...) par rapport à un suivi clinique rapproché permettant d'identifier les patients ayant réellement besoin d'une résection chirurgicale.

RÉFÉRENCES

- 1 Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018 319(9):914-924.
- 2 Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 22(6):901-11
- 3 Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 94(5):1748-512
- 4 Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, Kim SH. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009 19(11):1257-64
- 5 Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology*. 2016 278(3):917-24
- 6 Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, *et al*. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017 14(5):587-595.
- 7 Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017 6(5):225-237.
- 8 Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013 15;168(5):649-55.
- 9 Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 27(11):1341-1346
- 10 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al*. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 26(1):1-133
- 11 Livhits MJ, Kuo EJ, Leung AM, Rao J, Levin M, Douek ML, *et al*. Gene Expression Classifier vs Targeted Next-Generation Sequencing in the Management of Indeterminate Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 103(6):2261-2268
- 12 Mayson SE, Haugen BR. Molecular Diagnostic Evaluation of Thyroid Nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):85-97.
- 13 Cipriani NA, White MG, Angelos P, Grogan RH. Large Cytologically Benign Thyroid Nodules Do Not Have High Rates of Malignancy or False-Negative Rates and Clinical Observation Should be Considered: A Meta-Analysis. *Thyroid*. 2018 28(12) : 1595-1608.
- 14 Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, *et al*. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid*. 2017 27(4):481-483.
- 15 Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, *et al*. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Over-treatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*. 2016 2(8):1023-9.
- 16 Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA. The Impact of Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma on Rates of Malignancy for Fine-Needle Aspiration Diagnostic Categories. *Thyroid*. 2015 25(9):987-92.
- 17 Nam SJ, Kwak JY, Moon HJ, Yoon JH, Kim EK, Koo JS. Large (≥ 3 cm) thyroid nodules with benign cytology: Can Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) help predict false-negative cytology? *PLoS One*. 2017 12(10)

CORRESPONDANCE

Pr. BERNARD CORVILAIN

Hôpital Erasme
Service d'Endocrinologie
Route de Lennik 808
B-1070 Bruxelles Belgique
bcorvila@ulb.ac.be