

## Séance dédiée : « Acquisitions dans les tumeurs thyroïdiennes »

### COMMUNICATION

## Nodules de la thyroïde : de meilleures quantifications du risque de malignité

MOTS-CLÉS : TUMEURS DE LA THYROÏDE. ÉCHOGRAPHIE. CYTODIAGNOSTIC. MARQUEURS BIOLOGIQUES TUMORAUX

### *Thyroid nodules: evaluation of risk factors for malignancy*

KEY-WORDS (INDEX MEDICUS): THYROID NEOPLASMS. ULTRASONOGRAPHY. CYTODIAGNOSIS. BIOMARKERS, TUMOR

Jean-Louis WÉMEAU \*, Christine DO CAO \*, Miriam LADSOUS \*,  
Emmanuelle LETEURTRE \*\*

**Les auteurs déclarent des liens d'intérêt avec les laboratoires Merck-Serono, HAC Pharma, Novartis, Genzyme, et la firme Diaxonhit.**

### RÉSUMÉ

*De l'ordre de 95 % des nodules thyroïdiens correspondent à des lésions bénignes qui ordinairement pourront bénéficier de la seule surveillance. Cependant c'est au stade de nodule supracentimétrique qu'il importe de reconnaître les cancers. En la matière des apports significatifs ont été obtenus des techniques et analyses échographiques dont les informations sont désormais classées selon TI-RADS en 5 catégories auxquelles s'attache une valeur pronostique. Les ponctions en vue de l'analyse cytologique sont réservées aux classes 5, 4, et 3 de plus de 2 cm. Les caractéristiques cytologiques sont présentées selon la nomenclature de BETHESDA en 6 classes dont chacune aussi quantifie le risque de malignité. Les difficultés de l'évaluation cytologique sont liées aux résultats ininterprétables (BETHESDA 1), et aux indéterminés (surtout BETHESDA 3 et 4) pour lesquelles se discute l'opportunité de la réévaluation et de la surveillance, de l'élastométrie, des scintigraphies dites de seconde intention, et prochainement des marqueurs moléculaires sur le produit de cytoponction.*

\* Clinique Endocrinologique, CHRU de Lille

\*\* Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Université de Lille 2 et CHRU de Lille

Tirés à part : Professeur Jean-Louis WÉMEAU, 765 Domaine de la Vigne, 59910 Bondues.

Article reçu le 14 avril 2017, accepté le 22 mai 2017

## SUMMARY

*About 95 % of thyroid nodules are adenomas that will usually require follow-up only. Cancers have to be recognized at the stage of nodule when their diameter exceeds 1 cm. Significant progress has been made in ultrasound evaluation, in the presentation of information now classified according to TI — RADS in 5 categories of prognostic value. Fine needle aspiration for cytological analysis are performed only in nodules staged TI-RADS 5, 4 and 3 exceeding 2 cm. Cytological data are reported according to the BETHESDA system into 6 classes, each with its own prognostic value. The difficulties in cytological evaluation are related to the ininterpretable (BETHESDA 1) and indeterminate (especially 3 and 4) results, for which have to be discussed opportunities of reassessment and follow-up by elastometry, scintiscans and cytological molecular markers.*

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 a eu l'avantage d'affirmer précocement le diagnostic, 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 récives controlatérales étaient habituelles conduisant à des totalisations chirurgicales dans un tiers des cas [1].

Actuellement est mieux prise en compte l'habitude bénignité des nodules de la thyroïde. On a reconnu leur intégration fréquente à une dystrophie plurinodulaire du parenchyme thyroïdien, s'affirmant au fil des années et des décennies.

Les progrès des techniques échographiques et cytologiques, une meilleure analyse sémiologique et pronostique des informations, la standardisation de la présentation des résultats, procurent désormais aux cliniciens un meilleur confort diagnostique. De substantiels apports, issus des techniques de biologie moléculaire s'appliquent déjà aux produits d'aspiration des nodules.

L'ambition est que la vraisemblance de malignité autorise d'emblée une authentique chirurgie d'exérèse thyroïdienne et ganglionnaire, adaptée au cancer et optimisant son pronostic. À l'inverse, de s'abstenir de la chirurgie pour la majorité des nodules lorsque leur apparence clinique, échographique, cytologique est celle de la bénignité, au profit de surveillances progressivement espacées.

## NATURE, PRÉVALENCE, HISTOIRE NATURELLE ET DEVENIR DES NODULES THYROÏDIENS

Un nodule désigne toute hypertrophie localisée au sein d'un parenchyme glandulaire (*nodulus* = petit nœud). La nature des principaux nodules de la thyroïde est précisée dans le tableau 1 [1].

TABLEAU 1. — Nature des principaux nodules de la thyroïde

<b>NODULES BENINS</b> Adénomes vésiculaires (colloïdes, macrovésiculaires, microvésiculaires et fœtaux) Kystes simples et hémorragiques (hématocèles) Thyroïdites aiguës, subaiguës ou chroniques
<b>NODULES MALINS</b> Cancers papillaires, vésiculaires, médullaires, anaplasiques Lymphomes Métastases

Dans les pays où l'apport iodé est suffisant, la prévalence clinique des nodules a été estimée entre 5,3 et 6,4 % pour les femmes, de 0,8 et 1,6 %, pour les hommes, et s'accroît avec l'âge [1]. Leur prévalence échographique est environ 10 fois supérieure, sensiblement égale à celle de la décennie des sujets examinés [2]. Leur détection à l'occasion des autopsies est analogue, estimée entre 8,2 à 65 %, fonction de l'âge, du sexe et des critères diagnostiques [3]. La prévalence des " incidentalomes thyroïdiens ", fortuitement reconnus à l'occasion d'examen morphologiques, a été estimée à 9,4 % des examens vasculaires du cou, 16 % des TDM ou IRM, 2,5 % des examens par tomographies d'émission de positrons au <sup>18</sup>FDG [4].

La prévalence de nodules bénins et malins est accrue dans de très rares affections monogéniques, comme la maladie des hamartomes multiples (maladie de Cowden en liaison avec des mutations inactivatrices du gène *P TEN*), la polypose colique familiale (liée à une mutation du gène *APC*, situation que doit évoquer particulièrement le caractère cribriforme des épithéliomas papillaires), le complexe de Carney (par mutation inactivatrice de *PRKARIA*), le syndrome de Mc Cune-Albright (par mutation postzygotique activatrice de *GNAS*) [1]. En dehors de ces situations, la prédisposition familiale est évidente, impliquant de multiples gènes de goitrogénèse et nodulogénèse situés notamment sur les chromosomes X et 14. L'étude des paires de jumeaux suggère que la nodularité de la thyroïde relève pour 2/3 de facteurs génétiques, pour 1/3 de facteurs environnementaux [5].

Le sexe féminin, la parité, la déficience iodée, le tabagisme, l'hyperinsulinisme lié à l'excès pondéral, l'hypersomatotropisme des acromégales prédisposent à la survenue des nodules [4]. La correction de la déficience iodée ne modifie pas sensiblement la prévalence des nodules, mais réduit la proportion des cancers vésiculaires aux dépens des papillaires, possiblement en raison de l'augmentation des mutations de *BRAF* [6]. Le tabac favorise goitrogénèse et nodulogénèse, alors que l'alcool les réduit [7, 8]. Plusieurs perturbateurs endocriniens, notamment des polluants industriels comme les dérivés phénoliques ou les biphényles chlorés et bromés, favoriseraient la survenue de goîtres et de cancers avec un effet additif possible [8]. La TSH constitue un facteur de promotion des nodules et des cancers, ce qu'attestent les

observations effectuées au cours des hypothyroïdies congénitales, dans les thyroïdites auto-immunes, lors des états de sécrétion inappropriée de TSH par adénome thyroïdote ou résistance aux hormones thyroïdiennes [4].

La radiothérapie externe, à doses faibles et modérées, double ou triple le risque de nodules et de cancer. Les cancers radio-induits sont essentiellement de type papillaire, se caractérisent par des réarrangements *RET/PTC*, n'expriment pas de plus grande agressivité. L'irradiation au décours de l'accident de la centrale 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. Elle a favorisé aussi l'apparition de nodules bénins. Il n'y pas d'argument scientifique pour penser que l'accident de Chernobyl ait eu en France une influence sur les maladies de la thyroïde [1, 4].

Spontanément après cinq ans, une régression d'au moins 50 % du volume des nodules est observée dans un peu moins d'un tiers des cas, une stabilisation dans une proportion analogue, une augmentation de volume d'au moins 15 % pour 20-57 % des nodules [1]. En comparaison d'un placebo, les traitements par la lévothyroxine sont susceptibles de réduire la progression des nodules et l'incidence d'autres formations nodulaires, surtout dans les pays de déficience iodée relative [9,10]. Une faible proportion de nodules fonctionnels, captant les isotopes, finissent par se révéler toxiques, responsables d'hyperthyroïdie [11]. Leur constitution est en relation avec des mutations somatiques activatrices du récepteur de la TSH ou plus rarement de la sous-unité  $\alpha$ , que favorise la déficience iodée (figure 1). La caractérisation secondaire d'un cancer pour des nodules apparemment bénins est possible mais faible, estimée dans les séries à moins de 5 %. La transformation maligne d'un nodule bénin est une éventualité discutée, probablement très rare [1, 4].

## **PEUT-ON PRÉVOIR CLINIQUEMENT LA NATURE MALIGNE D'UN NODULE THYROÏDIEN ?**

Un certain nombre de critères cliniques orientent traditionnellement vers la malignité (Tableau 2). Aucun n'est complètement spécifique et leur sensibilité est médiocre. La valeur prédictive est plus élevée, lorsqu'au moins deux critères de suspicion sont présents [1]. L'enquête de **TOURNIAIRE** et *al.* portant sur 407 patients évalués pour nodule hypofixant avait souligné la valeur indicative de la dureté des nodules (plus de 80 %), toutefois constatée aussi pour des nodules bénins calcifiés ou kystiques ; à l'inverse la mollesse du nodule avait une bonne valeur d'exclusion de malignité [12]. La taille n'est pas corrélée à une prévalence accrue des cancers. En revanche la taille au-delà de 3 à 4 cm coïncide avec un pronostic plus sévère, si en définitive le nodule apparaît cancéreux [1, 4]. Chez les enfants et adolescents explorés pour nodule, la prévalence des cancers atteint 20-25 %, apparaît plus élevée avant 10 ans, chez les garçons et après irradiation [4]. La malignité excède 50 % lorsqu'un nodule apparaît au-delà de 64 ans, et le cancer révèle alors des formes plus

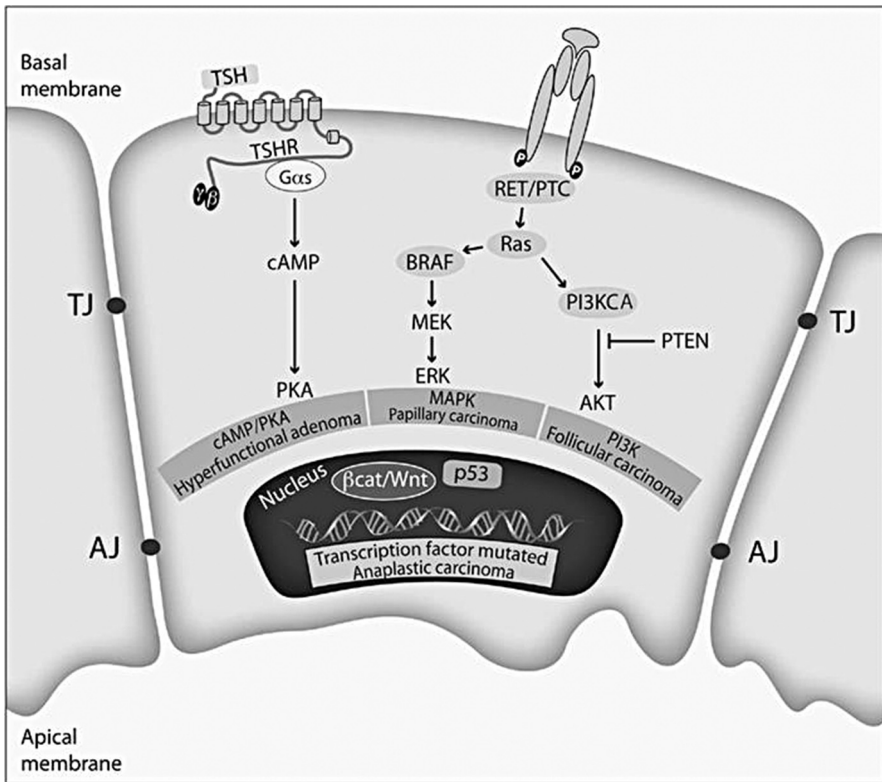


FIG. 1. — Voies de signalisation intrathyroïdienne.

Des mutations du gène codant pour le récepteur de TSH ou en aval pour les protéines de liaison GS sont responsables d'adénomes hyperfonctionnels. Sur la voie des MAP kinases, en aval du récepteur dimérique de la tyrosine kinase, une mutation ponctuelle de *Ras*, *BRAF*, ou un réarrangement *RET/PTC* active en aval les kinases MEK et ERK pour une cascade de phosphorylation, responsable d'un cancer papillaire. Pour le cancer vésiculaire est nécessaire l'activation de la voie PI3 kinase.

TABEAU 2. — Marqueurs cliniques du risque de malignité en présence d'un nodule thyroïdien

<p>Âge &lt; 16 ans ou &gt; 65 ans                  Sexe masculin                  Héritéité de carcinome papillaire (plus de 2 sujets dans la famille), d'épithélioma médullaire ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2                  Coïncidence 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 homolatérale au nodule suspect</p>
--

agressives [13]. L'irradiation majore le risque de cancer [1, 4]. L'accroissement lent d'un nodule ne peut isolément être considéré comme un argument suspect de malignité [14].

## QUANTIFICATION ÉCHOGRAPHIQUE DU RISQUE DE MALIGNITÉ

En l'absence de baisse du taux de la TSH qui conduit à privilégier l'examen scintigraphique, l'**échographie** est pratiquée par les radiologues, quelques échographistes, et maintenant fréquemment par les endocrinologues formés dans le cadre du DIU d'Échographie Endocrinienne. L'examen échographique utilise une sonde linéaire de très haute fréquence (10-15 MHz), comporte une étude en mode B, analyse la vascularisation en Doppler couleur ou énergie, parfois en Doppler pulsé. Les informations descriptives recueillies sur le nodule lui-même, le reste du parenchyme, les aires ganglionnaires doivent être minutieusement rapportées, consignées sur un schéma. Elles possèdent en elles-mêmes une valeur pronostique en faveur parfois très franchement de la bénignité, parfois de la malignité (Tableau 3) [1, 4, 15, 16].

TABLEAU 3. — Valeur séméiologique des signes échographiques d'un nodule thyroïdien d'après le consensus de la SFE [1]

EN FAVEUR DE LA MALIGNITÉ	EN FAVEUR DE LA BÉNIGNITÉ
Caractère solide fortement hypoéchogène	Nodule liquidien pur
Contours flous ou festonnés	Nodule tissulaire homogène hyperéchogène
Nodule plus épais que large	Nodule microkystique
Microcalcifications	Halo hypoéchogène périphérique fin et continu
Macrocalcifications périphériques discontinues	Calcification périphérique complète
Effraction capsulaire	
Envahissement des tissus adjacents	
Vascularisation intra-nodulaire prédominante	Vascularisation péri-nodulaire prédominante
Index de dureté élevé à l'élastographie	Index de dureté faible à l'élastographie
Adénopathie suspecte dans le territoire de drainage	
Augmentation rapide de volume lors de la surveillance	

C'est le mérite en France de Gilles Russ d'avoir adapté à la thyroïde le SYSTÈME TI-RADS (*Thyroid Imaging-Reporting and Database System*), inspiré du recueil des informations obtenues en pathologie mammaire [17]. Internationalement reconnu, il quantifie en 5 classes le risque échographique de malignité (Tableau 4). Ainsi le risque de malignité est pratiquement nul pour les nodules classés TI-RADS 2, très faible pour les TI-RADS 3, s'accroît à 6 % pour les TI-RADS 4A, plus de 2/3 pour les TI-RADS 4B, est presque certain pour les TI-RADS 5. Un des avantages de la

TABLEAU 4. — Définition du score TI-RADS à partir de l'analyse échographique, risque de malignité et prévalence des différentes catégories, selon Gilles Russ [18-20]

Analyse échographique	Score TI-RADS	Risque de malignité (%)	Pourcentage des nodules échographiés
<b>Échographie normale</b>	<b>Score 1</b>	<b>0</b>	
<b>Constamment bénin</b> <i>Kyste simple</i> <i>Nodule spongiforme</i> <i>« White knight » (plage hyperéchogène circonscrite au sein d'une thyroïdite auto-immune)</i> <i>Macrocalcification isolée</i> <i>Thyroïdite subaiguë typique</i> <i>Amas isoéchogènes confluents</i>	<b>Score 2</b>	<b>≈ 0</b>	<b>3 %</b>
<b>Très probablement bénin</b> <i>Aucun des 5 signes forts (catégories 4B et 5) Isoéchogène</i> <i>Hyperéchogène</i>	<b>Score 3</b> [60 % des nodules explorés]	<b>0,25</b>	<b>60 %</b>
<b>Faiblement suspect</b> <i>Aucun des 5 signes forts</i> <i>Modérément hypoéchogène</i>	<b>Score 4A</b>	<b>6</b>	<b>33 %</b>
<b>Fortement suspect</b> <u>Présence des signes forts qui sont :</u> <i>Plus épais que large</i> <i>Contours irréguliers</i> <i>Microcalcifications</i> <i>Fortement hypoéchogène</i> <i>Indice de rigidité élevé (élastographie)</i>	<b>Score 4B</b> 1 ou 2 signes présents, pas d'adénopathie	<b>69</b>	<b>3,5 %</b>
	<b>Score 5</b> 3 à 5 signes présents et/ou adénopathie(s)	<b>≈ 100</b>	<b>0,5 %</b>

méthode est de permettre de limiter le nombre des ponctions pour étude en cytologie : indiquées pour les nodules supracentimétriques classés TI-RADS 4A, 4B et 5, aussi dès le score TI-RADS 3 pour les nodules de plus de 2 cm, tout particulièrement s'ils apparaissent évolutifs [18-20].

Une simplification de la classification est à l'étude considérant pour le score 3 l'aspect isoéchogène du nodule, pour le score 4A son caractère modérément hypoéchogène. Les signes de forte suspicion de malignité (forme irrégulière, contours irréguliers, hypoéchogencité marquée ou modérée, microcalcifications, indice de rigidité en élastographie) caractérisent les scores 4B et 5.

## QUANTIFICATION CYTOLOGIQUE DU RISQUE DE MALIGNITÉ

L'examen complémentaire le plus performant pour l'évaluation diagnostique et pronostique des nodules thyroïdiens est constitué par la **cytologie** par ponction à l'aiguille fine, pratiquement toujours réalisée à l'occasion de l'évaluation échographique. Le matériel cellulaire est étalé sur lames et séché à l'air ou recueilli en milieu liquide en monocouche sur une seule lame, et coloré par le Papanicolau ou le May-Grünwald-Giemsa.

Les résultats en sont désormais présentés en 6 catégories selon la classification dites de BETHESDA, du nom de la ville où en 2007 des collèges d'experts s'étaient réunis lors d'une conférence tenue sous l'égide du National Cancer Institute [21]. La classification a le grand mérite d'harmoniser la présentation des résultats par les cytologistes spécialisés, d'apporter au clinicien une quantification du risque cytologique de malignité (Tableau 5). Le classement tient compte de l'abondance de la colloïde, la disposition, l'abondance et le caractère dystrophique des cellules, la présence de cellules oxyphiles, d'irrégularités cytonucléaires, d'anomalies de la chromatine et nucléaires... suggestives du caractère tumoral malin des cellules ; les incisures et inclusions intranucléaires sont hautement évocatrices de l'épithélioma papillaire, toutefois sans spécificité absolue, car elles peuvent s'observer aussi la tumeur trabéculaire hyalinisante de Carney, le médullaire, les tumeurs à cellules oxyphiles, le goitre, la thyroïdite... Les performances de la classification en termes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative ont été validées [4].

Les limites de l'exploration cytologique sont doubles [4] :

- d'une part un certain nombre de cytologies sont ininterprétables (3-20 % des cas), lorsqu'il n'est pas observé de cellules, lorsque celles-ci sont mal étalées, ou lorsque les étalements comportent moins de 5 amas. Dans ces conditions l'examen doit être répété dans les semaines qui suivent, idéalement par un ponctionneur très expérimenté. L'évaluation immédiate par le cytologiste du matériel prélevé est susceptible de réduire le nombre d'ininterprétables.
- d'autre part des cytologies sont dites indéterminées (surtout classes 3 et 4 de Bethesda), lorsque les informations cytologiques font état de cellules vésiculaires, de tumeurs vésiculaires ou oncocytaires, sans pouvoir en préciser leur nature bénigne ou maligne. La majorité de ces formations (5 à 30 %) sont bénignes. Mais l'incertitude conduit sans doute malencontreusement dans bon nombre de cas à décider d'emblée de la chirurgie : lobectomie avec examen extemporané dont les performances diagnostiques apparaissent dans beaucoup de séries inférieures à celles de la cytologie [1, 4]. Cette attitude ne constitue pas une solution satisfaisante. La lobectomie était inutile si en définitive le nodule était bénin. Les cancers authentifiés étaient à traiter plutôt par thyroïdectomie totale et curage ganglionnaire.



TABLEAU 5. — Catégories du diagnostic cytologique selon Bethesda, risque de malignité et prévalence parmi les nodules ponctionnés [1, 4, 21]

Diagnostic cytologique selon Bethesda	Risque de cancer	Pourcentage des nodules ponctionnés
<b>Bethesda I</b> <i>Prélèvement non satisfaisant</i>	<b>Non évaluable</b>	<b>3-20 %</b>
<b>Bethesda II</b> [80 % des nodules explorés] <i>Bénin</i>	<b>Moins de 3 %</b>	<b>60-80 %</b>
<b>Bethesda III</b> <i>Lésion folliculaire de signification indéterminée</i>	<b>5-15 %</b>	<b>&lt; 7 %</b>
<b>Bethesda IV</b> <i>Tumeur (néoplasme) folliculaire</i>	<b>15-30 %</b>	<b>6-11 %</b>
<b>Bethesda V</b> <i>Suspect de malignité</i>	<b>60-75 %</b>	<b>5-8 %</b>
<b>Bethesda VI</b> <i>Malin</i>	<b>Plus de 97 %</b>	<b>2-8 %</b>

## AUTRES PROCÉDÉS DE QUANTIFICATION DU RISQUE DE MALIGNITÉ

Pour ces nodules cytologiquement indéterminés, il est indispensable de reconsidérer les informations pronostiques cliniques et échographiques, de programmer de principe une **réévaluation clinique, échographique et cytologique** dans les 6 mois, de prolonger au-delà la **surveillance**. L'augmentation de la taille doit être considérée comme un élément de suspicion seulement si elle est rapide, de plus de 20 % en un an sur le plus grand diamètre ou le volume du nodule [4, 15, 16]. Sous freinage par la lévothyroxine, la réduction ou la progression du nodule ne possède aucune valeur diagnostique [1]. Toute modification significative des caractéristiques cliniques ou échographiques conduira à la réévaluation cytologique.

L'**élastométrie** a été appliquée à la thyroïde depuis 2005. Elle donne une indication sur la dureté du nodule. Elle comporte l'élastographie quasi statique (EQS) ou de contrainte (« strain elastography ») appréciant la déformation relative du nodule par rapport au tissu avoisinant lors de la compression par la sonde ou par le battement de la carotide, dont les résultats sont appréciés sur une échelle colorimétrique et par analyse semi-quantitative. Un autre procédé est l'élastographie par onde de cisaillement (« shearwaves ») qui enregistre la vitesse de traversée du nodule d'une onde pénétrante (une valeur excédant 70kPa est considérée comme suspecte) [15]. Les actuels appareils d'échographie performants sont couplés à l'élastométrie qui procure aussi un argument pronostique, ce qu'ont démontré plusieurs enquêtes [15, 22]. Une méta-analyse de 8 études portant sur 634 nodules a fait état d'une

sensibilité de 90 % et d'une spécificité de 90 % avec néanmoins des hétérogénéités d'appréciation entre les études [23]. Les résultats de l'élastométrie ont été intégrés à la définition du score TI-RADS [18-20].

Dans la majorité des consensus, l'indication de l'examen scintigraphique est réduite à l'évaluation des nodules coïncidant avec valeur basse de TSH suspects de correspondre à des nodules fonctionnels extinctifs, ou aux nodules non explorables en échographie et en cytologie en raison de leur localisation ou du morphotype du sujet ou d'altérations des fonctions d'hémostase [1, 4]. Cependant une **scintigraphie thyroïdienne dite de 2<sup>e</sup> intention** trouve une bonne indication dans les nodules qui demeurent cytologiquement ininterprétables (classe 1 de BETHESDA) ou indéterminés (classes 3 et 4 de BETHESDA). En effet 10 % des nodules captent le Technétium (Tc) ou l'Iode123, ce qui constitue un garant de leur bonne différenciation et en pratique de la bénignité [24]. À terme le risque n'est pas que ces nodules captants se révèlent cancéreux, mais hyperfonctionnels et responsables d'hyperthyroïdie, ce qui se révèle lorsque leur volume s'accroît et excède 2,5 cm [25].

C'est probablement la raison pour laquelle en situation de groupe, chez les sujets euthyroïdiens porteurs d'un nodule, la proportion de cancers se révèle plus faible si la TSH est dans la partie basse des normes, plus élevé pour les valeurs normales hautes [26, 27]. Cet argument ne saurait être utilisé pour la gestion de cas individuels [4].

Pour les nodules hypofixants vis-à-vis du Tc ou de l'iode, l'évaluation radioisotopique peut comporter dans le même temps la scintigraphie au Thallium (Tl) ou au MIBI (méthoxyisobutylisonitrile). Le captage de ces isotopes ne constitue non pas un marqueur de cancer, mais un indicateur de la cellularité du nodule. À l'inverse la malignité n'est observée que dans moins de 5 % des cas ne captant pas le Tl ou le MIBI [28]. L'intérêt de l'examen est confirmé dans une série récente avec une sensibilité de 100 % une spécificité de plus de 90 %, prise en défaut toutefois en cas d'adénome à cellules oncocytaires [29].

Une fixation thyroïdienne est présente lors de 1,2 à 4,3 % des examens en **tomographie d'émissions de positons utilisant le <sup>18</sup>Fluoro-déoxy-Glucose (TEP-<sup>18</sup>FDG)**. Lorsque la fixation est localisée au niveau d'un nodule, celui-ci se révèle cancéreux en moyenne dans un tiers des cas [4]. L'examen serait-il utile pour un meilleur classement des nodules à cytologie indéterminée ? Une méta-analyse des enquêtes publiées a fait état d'une valeur prédictive positive de seulement 39 %, et négative de 96 %. L'absence de captage exclut la malignité pour des nodules de plus de 15 mm de diamètre à cytologie indéterminée. Mais la fixation en TEP-<sup>18</sup>FDG est présente pour environ 50 % des nodules bénins [30]. Clairement les performances de cet examen sont inférieures à celles des autres procédés d'exploration, et sa place n'apparaît pas pour le moment légitime [16].

L'**immunohistochimie** est possible sur le culot cellulaire inclus en paraffine, ou le recueil de cellules en milieu liquide. Elle permet l'identification de diverses protéines : galectine 3, cytokératine 19, HBME1, thyroperoxydase, chromogranine A, calci-

tonine.... Ces techniques ont donné des résultats parfois probants, souvent controversés car de sensibilité et spécificité imparfaites [1, 4].

## QU'ATTENDRE DES BIOMARQUEURS MOLÉCULAIRES ?

Diverses investigations en **biologie moléculaire** sont déjà disponibles ou en cours d'évaluation. Elles comportent des études du génome, du transcriptome ou des ARN non transcrits (miRNome).

Dans les mécanismes moléculaires de la carcinogénèse thyroïdienne sont impliquées les voies MAP kinases (*Mitogen-activated protein kinases*) et PI3 kinases (*Phosphatidylinositol 3-kinase*) qui interviennent dans la prolifération et la survie cellulaire (figure 1). Leur dérégulation est observée dans les cellules tumorales. Une activation de la voie des MAP kinases est nécessaire au développement des cancers papillaires. Celle des PI3 kinases intervient dans la constitution des cancers vésiculaires, et probablement la progression des cancers papillaires. Ces différentes altérations génétiques sont considérées comme mutuellement exclusives : autrement dit une seule anomalie moléculaire est observée dans un cancer donné et active une voie de signalisation [31, 32]

Les altérations moléculaires du **génom**e mises en évidence dans les carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire sont présentées dans le tableau 6. La mutation V600E de *BRAF* est spécifique des carcinomes papillaires (40-45 %), souvent dans des présentations de pronostic un peu moins favorable qu'à l'accoutumé. Des mutations du gène *RAS* sont présentes dans les adénomes folliculaires, dans 10 à 15 % des cancers papillaires, dans environ 40 % des carcinomes vésiculaires. Des réarrangements chromosomiques *RET-PTC* sont observés dans environ 20 % des cancers papillaires. Les réarrangements *PAX8/PPAR $\gamma$*  sont associés dans 30 à 40 % des carcinomes vésiculaires, mais aussi à des adénomes et à des cancers papillaires. Plus récemment ont été mises en évidence dans des carcinomes thyroïdiens de souche folliculaire bien ou mal différencié, des mutations du promoteur du gène *TERT* codant pour la télomérase ; lorsque elles sont associées à d'autres mutations, soit de *BRAF*, soit de *RAS* notamment, les mutations du promoteur de *TERT* confèrent une plus grande agressivité à la tumeur et un moins bon pronostic [33].

Pourtant caractéristique des cancers papillaires, la détection de la mutation V600E de *BRAF* s'est avérée isolément décevante sur les cytologies indéterminées, comme dans notre expérience (Tableau 7). En effet la mutation n'est pas présente dans les carcinomes folliculaires et les carcinomes papillaires de variant folliculaire, surtout concernés par les classes BETHESDA 3 et 4 (cellules et tumeurs vésiculaires). La sensibilité de l'enquête génomique s'accroît lorsque le séquençage associe la recherche de mutations des gènes *RAS* (*H-Ras*, *N-Ras*, *K-Ras*) ou de réarrangements *Ret/PTC*, même si ces particularités s'observent aussi dans les tumeurs bénignes. Les techniques de séquençage direct à haut débit, comme celles développées à Pittsburgh par Nikiforov [34], permettent une évaluation portant sur un grand

TABLEAU 6. — Fréquence des altérations moléculaires dans les carcinomes thyroïdiens de souches folliculaires d'après Nikiforov [31]

Type de cancer	Prévalence (%)
<i>Carcinome papillaire</i>	
BRAF	40-45
RET/PTC	10-20
RAS	10-20
TRK	<5
<i>Carcinome folliculaire</i>	
RAS	40-50
PAX8-PPAR $\gamma$	30-35
PIK3CA	<10
PTEN	<10
<i>Carcinome peu différencié</i>	
RAS	25-30
b-Catenine	10-20
TP53	20-30
BRAF	10-15
<i>Carcinome anaplasique</i>	
TP53	70-80
b-Catenine	60-70
RAS	40-50
BRAF	20-30

nombre de gènes. Appliquées pour 143 nodules à cytologie de classe 4 de BETHESDA, la sensibilité de détection de la trousse ThyroSeq v<sup>2</sup> R étudiant 13 gènes a été portée à 90 %, avec une valeur de détection négative de 96 %. Pour 465 nodules de classe 3 de BETHESDA, les performances de la trousse ThyroSeq v<sup>2.1</sup> R étudiant 14 gènes avaient une sensibilité de 90 % et une spécificité de 92 % [32].

Une autre approche est celle de l'étude du **transcriptome**. À partir de l'ARN extrait du matériel de ponction, les techniques de puce à ADN (microarray) permettent de définir les profils d'expression des gènes des tumeurs. À San Francisco la firme Veracyte a développé la trousse Afirmar<sup>R</sup> capable de déterminer le profil d'expression de 167 gènes. Dans une étude pluricentrique de 49 centres des États-Unis, l'enquête portant sur 265 nodules à cytologie douteuse dont en définitive 85 étaient malins, la valeur prédictive négative a atteint 95 % pour les cytologies classées BETHESDA 3, 94 % pour les classes 4, 85 % pour les classes 5 [35]. D'autres enquêtes ont révélé des résultats analogues, un peu moins bons lors de l'étude à la Mayo Clinic. Les performances de la trousse semblent dépendre de l'abondance et la préservation du

TABLEAU 7. — Détection de la mutation V600E de *BRAF* chez 87 patients porteurs de nodules à risque de malignité, évalués au CHU de Lille entre 2010 et 2012 (avec l'obligeance du Dr S Espiard et du Pr P Pigny)

BETHESDA	Nombre (pourcentage)	Nombre de mutations détectées, rapporté au nombre de patients éventuellement opérés
Classe 1 (ininterprétable)	9 (11 %)	
Classe 2 (bénin)	17 (20 %)	0/0
Classe 3 (cellules vésiculaires)	8 (9 %)	1 variant folliculaire
Classe 4 (tumeurs vésiculaires ou oncocytaires)	19 (23 %)	0
Classe 5 (suspecte)	8 (9 %)	2/71 variant folliculaire 1 anaplasique
Classe 6 (malin)	26 (30 %)	12/24 6 cellules hautes 3 classiques 1 variant folliculaire 1 peu différencié 1 anaplasique

Dans la série des 87 patients évalués, la détection de *Braf* était surtout présente dans la classe 6 de lésions dont la malignité avait déjà été établie en cytologie.

Elle n'a jamais été détectée dans la classe 2 des nodules cytologiquement bénins. Si l'on considère plus spécifiquement les 27 cytologies des catégories indéterminées Bethesda 3 ou 4 (lésion folliculaire, néoplasme folliculaire de signification indéterminée), la recherche de la mutation *BRAF* a permis de préciser le diagnostic préopératoire seulement pour 1 patient [3 patients/35 si est adjointe la classe 5 (lésion suspecte de malignité)].

Dans le même temps, 12 des 31 des carcinomes papillaires opérés (39 %) étaient mutés *BRAF*.

matériel cytologique, et en amont de la qualité de la cytologie traditionnelle dans la reconnaissance des indéterminés [32].

En France la firme DIAXONHIT développe une autre approche de l'analyse du transcriptome au moyen de biopuces à ADN (trousse D x15), dans le cadre d'une enquête conduite dans 13 centres européens (étude CITHY).

Enfin des enquêtes concernent l'étude des **miRNA** suscitées dans le cadre du consortium TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) ou de firmes commerciales (trousse ThyraMIR<sup>R</sup> du laboratoire Interpace Diagnostics, New Jersey, USA). Ces miRNA révèlent des diversités d'expression au cours des nodules bénins et malins, mais leur

couplage à des anomalies moléculaires portant sur le DNA ou l'ARN en améliorent beaucoup les performances [36-39].

## SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

Un nodule thyroïdien est à considérer comme *a priori* bénin, ce que justifie la faible prévalence des cancers.

Le dosage de la TSH est à réaliser en première intention, car une valeur basse ou même proche de limite inférieure des normes suggère en première intention un adénome fonctionnel, ce que démontrera l'évaluation scintigraphique, à risque d'évoluer à terme vers l'hyperthyroïdie. Un taux élevé de TSH laisse penser que le nodule coïncide avec une thyroïdite auto-immune, ce qu'étaye un titre accru d'anticorps antithyroperoxydase, et en cas de négativité d'anticorps antithyroglobuline.

En l'absence d'anomalie de la TSH, la tumeur thyroïdienne est à évaluer en échographie, qui indiquera si le nodule se situe dans un contexte de dystrophie plurinodulaire de la glande, précisera les caractéristiques des diverses formations nodulaires significatives, dont le pronostic est quantifié selon la classification TI-RADS. Seuls les nodules supracentimétriques classés 4 et 5 et les nodules TI-RADS 3 de plus de 2 cm justifieront sous contrôle échographique, la ponction pour étude cytologique. Les informations cytologiques seront présentées dans l'un des 6 sous-types de la classification de BETHESDA. Dans l'évaluation du risque de malignité du nodule, le typage TI-RADS et BETHESDA quantifieront chacun une valeur pronostique.

Au terme de cette enquête, la très haute vraisemblance de bénignité sera reconnue pour plus de 80 % des nodules qui bénéficieront d'une surveillance progressivement espacée. Le traitement hormonal frénateur n'a pas d'impératif, n'a pas pour intention la disparition du nodule, se discute sans urgence seulement chez les sujets jeunes pour prévenir l'évolution vers le goitre plurinodulaire auquel exposent le contexte familial et la présence d'une dystrophie thyroïdienne évolutive.

À l'inverse les nodules suspects en échographie (TI-RADS 5 et 4B) et/ou en cytologie (6 et 5) feront envisager d'emblée la thyroïdectomie totale et le curage ganglionnaire, adaptés à l'éradication d'un cancer.

La question la plus délicate est celle des nodules cytologiquement indéterminés, surtout classés BETHESDA 3 et 4. Dans ces conditions la lobectomie-isthmectomie et l'étude anatomopathologique extemporanée constituent de mauvais gestes diagnostiques et thérapeutiques. Se justifient plutôt la réévaluation échographique et cytologique après quelques mois, l'étude de la dureté du nodule en élastométrie, l'examen scintigraphique idéalement à l'iode 123 couplé à celui du Thallium ou du MIBI. Apparaissent des marqueurs moléculaires de malignité ou d'exclusion de malignité pour l'instant encore imparfaitement évalués. De préférence à un geste chirurgical hasardeux et inadapté, la prolongation des surveillances constitue souvent une alternative raisonnable. En matière de cancer thyroïdien, un retard raison-

nable au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique ne constitue pas un élément aggravant du pronostic.

Pèsent enfin dans les stratégies, le coût des investigations et des surveillances, les implications psychologiques et médico-légales des décisions. Celles-ci considéreront le choix éclairé du patient, et dans les situations problématiques l'avis des réunions de concertation pluridisciplinaire de cancérologie endocrinienne.

## RÉFÉRENCES

- [1] Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E, et al. Recommandations de la Société Française d'Endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens *Presse Med.* 2011;40:793-826
- [2] Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328:553-9
- [3] Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Endocrinol Metab.* 2008; 22:901-11
- [4] Do Cao C., Ladsous M., Leteurtre E., Espiard S., d'Herbomez M., Wémeau J.-L. Nodules du corps thyroïde. *EMC — Endocrinologie-Nutrition* 2015;12(2):1-20 [Article 10-009-A-10]
- [5] Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek 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.* 2005;62:380-6
- [6] Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:569-80
- [7] Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 1995;133:507-12
- [8] Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2009;23:801-13
- [9] Wemeau JL, Caron P, Schvartz 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
- [10] Yousef A, Clark J, Doi SA. Thyroxine suppression therapy for benign, non-functioning solitary thyroid nodules: a quality-effects meta-analysis. *Clin Med Res.* 2010;8:150-8
- [11] Corvilain B. The natural history of thyroid autonomy and hot nodules. *Ann Endocrinol.* 2003;64:17-22
- [12] Tourniaire J, Bernard MH, Mamelle N, Dutrieux-Berger N, Chalendar D, Routhier JL. Etude prospective des critères de malignité de 407 patients porteurs de nodules froids opérés. *Nouv Presse Med.* 1981;10:309-12
- [13] Hershman JM. Nodules in older patients are less likely to be malignant but harbor aggressive cancers. *Clin Thyroidol.* 2015;27:310-11
- [14] 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 medicine.* 2003;138:315-8

- [15] Monpeyssen H, Tramalloni J. Imagerie non scintigraphique de la thyroïde. EMC — Endocrinologie-Nutrition. 2015;12:1-27
- [16] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 015 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;26:1-133
- [17] 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
- [18] Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M. Le système TIRADS en échographie thyroïdienne. *Journal de radiologie*. 2011;92:701-13
- [19] 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. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;168:649-55
- [20] Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography*. 2016;35:25
- [21] Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagnostic cytopathology*. 2008;36:425-37
- [22] Sebag F, Vailland-Lomabard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5281-8
- [23] Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid*. 2010;20:1145-50
- [24] Kaplan M. Clinical Evaluation and Management of Solitary Thyroid Nodules. In Werner and Ingbar's *The Thyroid*. LE Braverman, R Utiger. Ninth edition. Lippincott, Williams and Wilkins, pp 996-1010
- [25] Hamburger JI. The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsch's disease. *Endocr Rev*. 1987;12:439-47
- [26] Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:1065-72
- [27] Fiore E, Rago T, Provenzale MA, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:1251-60
- [28] Hermans J, Schmitz A, Merlo P, Bodart F, Beauvuin M. La scintigraphie au Thallium 201 peut-elle différencier les nodules bénins et malins ? *Ann Endocrinol*. 1993;54:248-54
- [29] Campennà A, Giovannella L, Siracusa M, Alibrandi A, Pignata SA, Giovinazzo S, et al. (99m)Tc-Methoxy-Iso-butyl-Isonitrile Scintigraphy Is a Useful Tool for Assessing the Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Cytology. *Thyroid*. 2016; 26:1101-9
- [30] Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer*. 2011;117:4582-94



- [31] Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135:569-77
- [32] Buffet C, Grousin L. Cytoponction des nodules thyroïdiens : intérêt des marqueurs moléculaires. *Mises au Point Cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolisme 2016.* Les Editions de Médecine Pratique. Pages 117-26
- [33] Liu X, Bishop J, Shan Y, Pai S, Liu D, Murugan AK, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:603-10
- [34] Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C, Duvvuri U, Ferris RL, et al. Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology. *Thyroid.* 2015;25:1217-23
- [35] Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012; 367:705-15
- [36] Jacques C, Guillotin D, Fontaine JF, Franc B, Mirebeau-Prunier D, Fleury A, et al. DNA microarray and miRNA analyses reinforce the classification of follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:981-9
- [37] Stokowy T, Wojtas B, Jarzab B, Krohn K, Fredman D, Dralle H, et al. Two-miRNA classifiers differentiate mutation-negative follicular thyroid carcinomas and follicular thyroid adenomas in fine needle aspirations with high specificity. *Endocrine.* 2016;54:440-447
- [38] Wylie D, Beaudenon-Huibregtse S, Haynes BC, Giordano TJ, Labourier E. Molecular classification of thyroid lesions by combined testing for miRNA gene expression and somatic gene alterations. *J Pathol Clin Res* 2016;2:93-103
- [39] Labourier E, Shifrin A, Busseniers AE, Lupo MA, Manganelli ML, Andruss B. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2743-50

