

LES NODULES THYROIDIENS CHEZ L'ENFANT

THYROID NODULES IN CHILDREN

S. Nefzaoui, N. Romdhane, M. Ben Amira, M. Sarray, I. Zoghliami, D. Chiboub,
I. Hariga, Ch. Mbarek, E. Ben Brahim*
Service d'ORL et de CCF Hôpital Habib Thameur
*Service d'anatomopathologie Hôpital Habib Thameur

RÉSUMÉ

Introduction: Les nodules de la thyroïde sont fréquemment diagnostiqués chez l'adulte. Chez l'enfant, bien que rares, variant entre 1% et 5%, ils sont plus à risque d'être malins d'où l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge rapide. L'objectif de notre étude était de décrire les particularités des goitres nodulaires chez l'enfant et planifier leur prise en charge.

Méthodes: Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur les enfants opérés de nodules thyroïdiens au service d'ORL de l'Hôpital Habib Thameur de Tunis entre 1998 et 2017.

Résultats: Trente enfants étaient opérés. L'âge moyen de nos patients était de 16 ans avec une nette prédominance féminine (sex-ratio: 0,07). Le motif fréquent de consultation était l'apparition d'une tuméfaction basicervicale antérieure dans 87% des cas. Le geste chirurgical concernant la glande thyroïde a consisté en une loboisthmectomie chez 14 patients et une thyroïdectomie totale chez 16 patients dont un patient avait une thyroïde ectopique (ad-hyoïdienne). La thyroïdectomie totale a été réalisée en un seul temps opératoire dans 14 cas et en deux temps opératoires, en présence d'un carcinome papillaire à l'examen histologique définitif des pièces de loboisthmectomie dans 2 cas. Le diagnostic de carcinome papillaire a été confirmé après un examen histologique définitif dans 16,7% des cas. Ils ont été mis sous opothérapie suppressive et ils ont été adressés pour irathérapie. L'évolution était favorable chez tous les patients. Le recul moyen était de 32 mois en cas de bénignité et de 12 mois après la dernière cure d'irathérapie en cas de malignité.

Conclusion: Parmi les 30 patients recensés, 16,7% avaient un carcinome thyroïdien. Les nodules thyroïdiens chez l'enfant doivent être évalués par une échographie et une cytoponction pour évaluer le risque de malignité. Cette démarche permettra une prise en charge chirurgicale appropriée.

Mots-clés: Nodule thyroïdien, Enfant, Tumeur thyroïde

ABSTRACT

Background: Thyroid nodules are frequently diagnosed in adults. In children, although rare, varying between 1% and 5%, they are more likely to be malignant, hence the importance of early diagnosis and rapid management. The aim of our study was to describe the features of nodular goiters in children and to plan their management.

Methods: We conducted a retrospective study including children who underwent surgery for thyroid nodules, in the ENT department at Habib Thameur Hospital from 1998 to 2017.

Results: Thirty children underwent a surgery. The average age of our patients was 16 years with a clear predominance of women (sex ratio: 0.07). The major complaint was the appearance of an anterior cervical swelling in 87% of cases. The surgical procedure concerning the thyroid gland consisted in a loboisthmectomy in 14 patients and a total thyroidectomy in 16 patients, one of whom had an ectopic thyroid (ad-hyoid). Total thyroidectomy was performed in one step in 14 cases and in two steps, in the presence of papillary carcinoma at the final histological examination of the loboisthmectomy parts in 2 cases.

The diagnosis of papillary carcinoma was confirmed after definitive histological examination in 5 cases (16,7%). They were put on suppressive opotherapy and referred for radioactive iodine therapy.

The outcome was favorable in all patients. The mean follow-up was 32 months in benign cases and 12 months after the last course of radioactive iodine therapy in malignant cases.

Conclusion: Of the 30 patients identified, 16,7% had thyroid carcinoma. Thyroid nodules in children should be evaluated by ultrasound and fine needle aspiration to evaluate the risk of malignancy. This will ensure an appropriate surgical management.

Key-words: Thyroid nodule, Child, Thyroid neoplasms



INTRODUCTION

Les nodules thyroïdiens sont fréquemment diagnostiqués chez l'adulte. Chez l'enfant, bien que rares, variant entre 1 et 5%, ils sont plus à risque d'être malins. En effet, ce risque passe de 7-15% chez l'adulte à 22-26% chez l'enfant d'où l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge rapide [1-3].

La stratégie de la prise en charge des nodules thyroïdiens chez l'enfant n'était pas bien codifiée. Elle suivait les guidelines élaborés pour les adultes jusqu'aux publications récentes de l'American Thyroid Association (ATA) en 2015 et du consensus élaboré par l'American Association of Clinical Endocrinology (AACE) et de l'American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section (AHNS-ES) en 2021 [4,5]. Les objectifs de notre travail étaient de décrire les particularités des nodules thyroïdiens chez l'enfant et de planifier leur prise en charge.

METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective, descriptive à propos des enfants opérés, d'un nodule thyroïdien, au service d'oto-rhino-laryngologie de l'hôpital Habib Thameur de Tunis. Nous avons inclus dans cette étude les patients, d'âge inférieur ou égal à 18 ans, qui ont été opérés et suivis dans notre service pour un nodule thyroïdien durant la période allant de Janvier 1998 à Décembre 2017. Nous n'avons pas inclus les patients suivis pour un nodule thyroïdien non opéré.

RÉSULTATS

Sur une période de 20 ans, trente enfants étaient opérés d'un nodule thyroïdien soit 0,7 % des patients suivis pour une pathologie thyroïdienne. Le diagnostic d'un cancer de la thyroïde a été retenu dans 5 cas soit 16,7%. L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 16 ans avec des extrêmes allant de 13 à 18 ans. Le sexe ratio était de 0,07.

La notion de thyroïdisme dans la famille a été retrouvée chez 7 patients (mère: 5cas, tante maternelle: 2 cas). La consanguinité parentale du 1er degré a été retrouvée chez 2 patients opérés pour un goitre avec un résultat anatomopathologique en faveur de la bénignité.

Trois patients avaient des antécédents personnels de dysthyroïdie. Deux patients étaient suivis pour une hyperthyroïdie. Un patient était suivi pour une hypothyroïdie congénitale, découverte à l'âge de 3 mois. Elle était mise sous traitement substitutif.

Parmi les patients atteints de cancer de la thyroïde, une patiente était suivie pour xeroderma pigmentosum (XP). Aucun patient n'était suivi pour une pathologie thyroïdienne antérieure.

Le délai moyen du diagnostic par rapport au début de la symptomatologie était de 17 mois (entre 2 et 120 mois). L'apparition d'une tuméfaction basicervicale antérieure découverte par le malade ou son entourage, augmentant progressivement de volume, était le signe révélateur dans 87% des cas.

A l'examen clinique, un goitre développé aux dépens d'un seul lobe a été palpé chez 86,7 % des patients. Le côté prédominant était le lobe droit dans 58% des cas. Un goitre développé aux dépens de 2 lobes a été palpé dans 4 cas (13,3%) (Figure 1). Une tuméfaction ad-hyoïdienne a été palpée dans un seul cas en rapport avec une thyroïde ectopique. Les aires ganglionnaires étaient libres dans tous les cas. Les cordes vocales étaient mobiles chez tous les patients.



Figure 1: Photo préopératoire montrant un nodule thyroïdien gauche

Les patients étaient en euthyroïdie lorsqu'ils nous ont été adressés. Le taux moyen de TSH à l'admission était de 1,8 mUI/L avec des extrêmes entre 0,56 et 4,4 mUI/L. Chez les cinq patients atteints de cancer de la thyroïde, le taux moyen de TSH à l'admission était de 2,55 mUI/L avec des extrêmes entre 1,5 et 4,4 mUI/L.

Une échographie a été systématiquement réalisée chez tous les patients. Elle a montré un nodule thyroïdien unique dans 56,7 % des cas (17 patients) et un goitre multinodulaire dans 43,3% des cas (13 patients).

La taille moyenne des nodules était de 33 mm. Elle variait entre 16 mm et 58 mm. Le siège basilobaire était le plus fréquent (45%). Les nodules thyroïdiens étaient classés EUTIRADS III dans 67% des cas, EUTIRADS IV dans 17% des cas et EUTIRADS V dans 6% des cas. Parmi les 5 patients suivis pour un carcinome papillaire de la thyroïde (CPT), quatre patients avaient un nodule classé EU-TIRADS IV ou EU-TIRADS V (Tableau I).

Tableau I: caractéristiques échographiques chez les 5 patients suivis pour un cancer de la thyroïde

	Taille (mm)	Echogénéité	Echostructure	Contours	Calcification	Vascularisation	EU-TIRADS
1	16	Fortement hypoéchogène	Hétérogène	réguliers	Micro-calcifications	double	V
2	40	Fortement hypoéchogène	Homogène	réguliers	Micro-calcifications	centrale	V
3	55	Modérément hypoéchogène	Hétérogène	réguliers	Absentes	Non précisée	IV
4	22	Modérément hypoéchogène	Hétérogène	réguliers	Absentes	Non précisée	IV
5	20	hyperéchogène	Homogène	réguliers	Absentes	double	III



La cytoponction échoguidée du nodule thyroïdien a été pratiquée dans 2 cas. Elle a été indiquée devant un nodule thyroïdien classé EUTIRADS IV de 22 mm, concluant à une cytologie classée BETHESDA II. Chez l'autre patient, elle a été indiquée devant un nodule classé EUTIRADS IV de 17 mm concluant à une cytologie classée BETHESDA III.

Le traitement chirurgical a été indiqué chez tous nos patients. Le geste chirurgical concernant la glande thyroïde a consisté en une loboisthmectomie chez 14 patients et une thyroïdectomie totale (TT) chez 16 patients dont un patient avait une thyroïde ectopique (ad hypoïdienne) (Tableau II).

Tableau II: Indications de la thyroïdectomie totale

Thyroïdectomie totale		Nombre de patients
En un seul temps opératoire	Indication pré-opératoire: GMN	13
	Examen extemporané: arguments de malignité	1
En 2 temps opératoires: présence d'arguments histologiques de malignité à l'examen anatomopathologique définitif		2

Le résultat de l'examen histologique extemporané était bénin chez 25 patients (83%). Il était de type différencié chez 4 patients (13,3%) et de type carcinome papillaire dans un cas.

L'examen anatomopathologique définitif a conclu à la bénignité dans 83,3% des cas et à la malignité dans 17% des cas. L'adénome folliculaire (vésiculaire) était le type histologique le plus fréquent en cas de bénignité (40%). Le carcinome papillaire était retenu chez 5 patients (16,7%) (Figure 2 et 3, Tableau III)

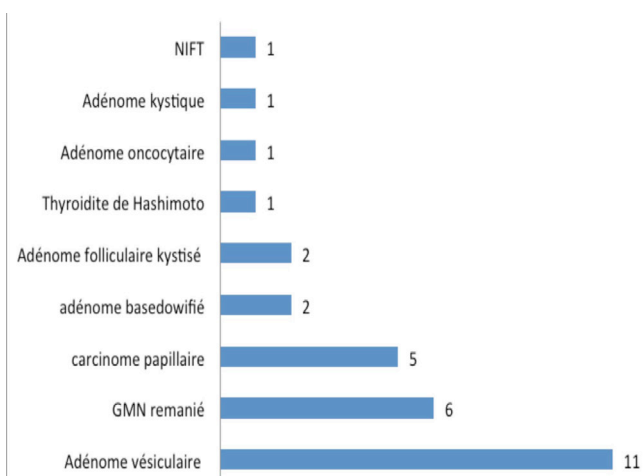


Figure 2: Répartition des patients selon l'examen anatomopathologique définitif

NIFT: Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features
GMN: Goitre multinodulaire

Tableau III: Tableau récapitulatif des constatations anatomopathologiques chez les patients atteints de carcinome papillaire

	Taille	Multifocalité	Bilatéralité	Nombre de foyers	Effraction capsulaire	Extension extra-thyroïdienne	Extension ganglionnaire	Type histologique	Stade pTNM
1	1,5	-	-	1	-	-	-	Papillaire classique	T1bN0Mx
2	1,5	-	-	1	-	-	-	Papillaire kystique encapsulé	T1bN0Mx
3	3	-	-	1	+	-	+	Papillaire classique kystisé	T2N1aMx
4	3,2 0,7	+	+	2	-	-	-	Papillaire encapsulé	T2N0Mx
5	1,6	-	-	1	-	-	-	Papillaire encapsulée	T1bN0Mx

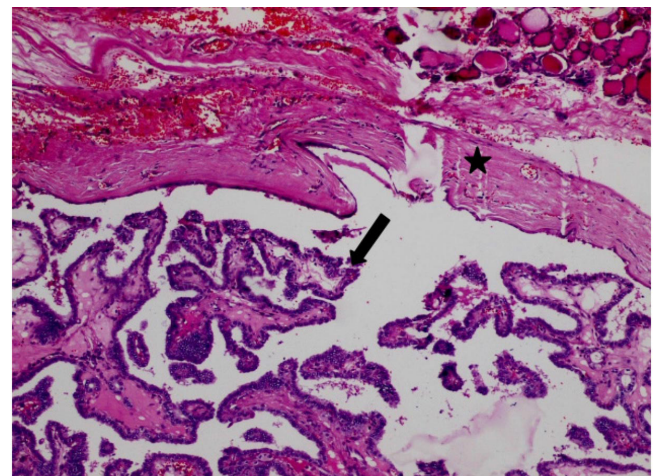


Figure 3: Carcinome papillaire kystique: noter la capsule fibreuse du kyste (*) et les structures papillaires intra-kystiques (flèche)

Une hypocalcémie post-opératoire a été notée chez 3 patients opérés par thyroïdectomie totale avec curage central bilatéral et chez un patient opéré par thyroïdectomie totale isolée. Elle était transitoire et régressive sous traitement au bout de 6 semaines en moyenne.

En cas de bénignité, le recul moyen était de 32 mois. Parmi les 14 patients opérés par une loboisthmectomie, un seul patient a présenté une hypothyroïdie post opératoire. Il a été mis sous traitement hormonal substitutif. Un autre patient a présenté un nodule thyroïdien sur le lobe restant. Il était classé EUTIRADS III et il mesurait 15 mm. Il était stable pendant 20 mois de surveillance clinique.

Les cinq patients, présentant un carcinome papillaire de la thyroïde, étaient mis sous hormonothérapie à dose



freinatrice avec une posologie moyenne de 135 µg/l. une irathérapie a été indiquée chez tous ces patients. Le recul moyen était de 12 mois après la dernière cure d'irathérapie. L'évolution était favorable chez tous les patients (Tableau IV)

Tableau IV: Tableau récapitulatif des caractéristiques cliniques, paracliniques, opératoires et postopératoires chez les patients atteints de carcinome papillaire

Patient	Sexe	Age (ans)	Antécédents	Clinique	Classification échographique du nodule (TIRADS)	Cytoponction	Examen extemporané	Chirurgie définitive	Evolution
1	H	14	-	Nodule thyroïdien istmo-lobaire de 16 mm droit	V	-	ARAP	TT en un seul temps + CMR bilatéral	Favorable après une cure d'irathérapie
2	F	15	XP	Nodule thyroïdien médio-lobaire de 40mm gauche	V	-	ARAP	TT en un seul temps + CMR bilatéral	Favorable après 2 cures d'irathérapie
3	F	18	-	Nodule thyroïdien toto-lobaire de 50mm droit	IV	-	Papillaire	TT+CMR gauche	Stable après 6 cures d'irathérapie
4	F	18	-	Nodule thyroïdien toto-lobaire de 22 mm droit	IV	Bethesda II	ARAP	TT en 2 temps+CMR bilatéral	Favorable après une cure d'irathérapie
5	F	13	-	Nodule thyroïdien basi-lobaire de 20mm droit	III	-	Bénin	TT en 2 temps + CMR gauche	Favorable après une cure d'irathérapie

H: Homme ; F: Femme, ARAP: Attendre résultat histologique définitif, TT: thyroïdectomie totale, CMR: Curage médiastino-récurrentiel

DISCUSSION

Les nodules thyroïdiens sont rares dans la population pédiatrique [2]. La prévalence des nodules, découverts à la palpation, varie selon les études. Elle est estimée entre 0,5 et 2% chez l'enfant et à 35% chez l'adulte [6]. Le pourcentage de malignité de ces nodules passe de 5% chez l'adulte à 22 à 26% chez l'enfant [1,7]. Dans notre série, ce risque est estimé à 16,7%.

La prévalence des nodules thyroïdiens augmente avec l'âge [2]. Certains auteurs affirment que les adolescents ont 10 fois plus de risque que les enfants d'avoir un cancer thyroïdien [8]. L'ATA a stipulé que l'âge <10 ans pourrait être un facteur de risque de l'extension tumorale et de la récurrence du cancer de la thyroïde en présence d'autres facteurs (susceptibilité génétique, exposition au rayonnements ionisantes) [4].

La prédominance est féminine variant de 69 à 79% selon les séries [2,9]. Notre série est concordante avec la littérature.

Des antécédents de pathologie thyroïdienne auto-immune notamment de maladie de Hashimoto ont été décrits chez les patients atteints de cancer de la thyroïde dans la littérature [10,11]. D'autres études ont infirmé cette théorie et n'ont pas trouvé de corrélation entre ces deux entités [12,13].

L'exposition aux radiations ionisantes a été reconnue comme le principal facteur d'apparition de carcinome papillaire de la thyroïde à partir de 20-29Gy. Les enfants âgés de moins de 5 ans, sont les plus sensibles [14].

Des antécédents familiaux de carcinome thyroïdien ainsi que certains syndromes génétiques prédisposent au cancer papillaire de la thyroïde [15].

Un examen clinique annuel de la région cervicale est recommandé chez les enfants à haut risque de

développer un cancer de la thyroïde (déficit en iode, antécédent d'irradiation, antécédent de thyroéopathie, syndrome génétique) [4].

A la biologie, L'élévation de la TSH a été incriminée dans l'apparition de nodule de la thyroïde bénins et malins indépendamment de l'existence d'une thyroéopathie auto-immune [11].

Par ailleurs, selon Chiu et al, un taux de TSH >2,5 mIU/l est prédictif de malignité chez les enfants suivis pour un nodule thyroïdien. Le carcinome papillaire serait le type histologique le plus associé à l'élévation de la TSH [16]. Contrairement aux recommandations chez l'adulte, il n'est pas démontré que le dosage systématique de la calcitoninémie préopératoire apporte un bénéfice, hormis dans le contexte d'une néoplasie endocrinienne multiple connue [4].

L'échographie cervicale est le premier examen complémentaire à demander devant la suspicion d'un nodule thyroïdien à l'examen clinique. Il n'y a pas assez de preuve dans la littérature en faveur de la pratique systématique d'une échographie chez les enfants à haut risque, en absence d'anomalies à l'examen clinique [5].

La classification EU-TIRADS, avec la recherche de signes faisant suspecter un cancer s'applique aussi aux enfants. Par contre, il existe des particularités de l'échographie chez l'enfant: sa réalisation dans de bonnes conditions peut nécessiter une sédation en milieu spécialisé, l'interprétation des images doit prendre en compte le fait que le thymus est très développé chez l'enfant.

Contrairement aux adultes, la cytoponction ne réduit pas le nombre de patients opérés mais elle incite à une prise en charge chirurgicale plus agressive chez les enfants ayant des résultats suspects de cytoponction [17]. Elle doit être guidée par l'échographie [18].

L'ATA recommande de ponctionner tout nodule thyroïdien chez l'enfant en cas d'augmentation de volume ou en cas de signes de malignité cliniques ou radiologiques cités indépendamment de sa taille (hypoéchogénéité, contours irréguliers, micro-calcifications et des adénopathies cervicales suspectes). La cytoponction est également indiquée devant tout nodule solide de taille >1cm avec ou sans signes de malignité [4].

Les nodules de taille <1 cm doivent être ponctionnés en cas de signes de malignité cliniques ou radiologiques ou en présence de facteurs de risque (irradiation externe cervico-faciale ou centrée sur le médiastin supérieur, histoire familiale de cancer de la thyroïde) [19].

Les résultats cytologiques doivent suivre la classification de Bethesda, comme chez l'adulte [19].

Devant l'apparition de nouvelles études montrant le risque élevé de malignité des sous groupes Bethesda chez l'enfant par rapport à celui des adultes, l'ATA a mis à jour ses recommandations en 2015 [20]. Ce risque pose un problème thérapeutique particulièrement dans le stade Bethesda III où le risque de malignité passe de 7,4% chez l'adulte à 14,9% chez l'enfant [21].



Bien que les études soient rares chez l'enfant, des séries récentes ont suggéré que les cytoponctions indéterminées (Bethesda III et IV) peuvent bénéficier des avancées des tests moléculaires [5,22]. Cependant, devant les difficultés de réalisation de cytoponction répétées chez les jeunes enfants pouvant nécessiter une sédation et selon les nouvelles recommandations de l'ATA indiquant la chirurgie pour les cytoponctions indéterminées, la pratique de tests moléculaires n'est pas courante [23].

Devant le risque élevé de malignité et de métastases, tout nodule thyroïdien chez l'enfant nécessite une approche diagnostique plus agressive. Par conséquent, tout enfant présentant un nodule thyroïdien doit passer par une réunion de concertation pluridisciplinaire associant des médecins endocrinologues, radiologues, chirurgiens et des spécialistes en médecine nucléaire [24].

Selon les résultats de la cytoponction, la prise en charge des nodules thyroïdiens chez l'enfant est similaire à celle des adultes sauf pour la catégorie Bethesda III où la chirurgie est indiquée d'emblée [25].

En cas de nodule toxique, la chirurgie est indiquée d'emblée à cause de la toxicité des cures d'iode radioactif [4].

A l'histologie, Les nodules thyroïdiens de l'enfant sont le plus souvent bénins notamment des adénomes folliculaires [2,26]. La prévalence des nodules malins est estimée entre 10 et 25%. Le carcinome différencié de la thyroïde représente la tumeur endocrinienne la plus fréquente chez l'enfant [27]. Le CPT représente plus que 90% des carcinomes thyroïdiens [27]. Les sous-types histologiques à haut risque sont plus fréquents chez l'enfant par rapport aux adultes [26]. Le CPT chez l'enfant est fréquemment multifocal, bilatéral avec une fréquence élevée de métastase ganglionnaire [28].

Dans notre série, tous les cas de carcinome étaient de type papillaire. La multifocalité et la bilatéralité ont été noté chez un patient. Une extension ganglionnaire récurrentielle a été confirmée chez un autre patient ayant une effraction capsulaire.

En postopératoire, L'estimation du risque d'hypocalcémie et de lésion du nerf récurrent varie largement selon les différentes études [1,2]. L'ATA recommande la pratique de la thyroïdectomie par des chirurgiens effectuant au moins 30 cas de chirurgie cervicale par an afin de réduire le taux de ces complications [4]. En per-opératoire l'ACE et AHNS-ES proposent le monitoring du nerf laryngé en raison de la finesse de son calibre chez l'enfant. Ce monitoring est fortement recommandé en cas d'adénopathies cervicales ou en cas d'augmentation du volume de la thyroïde [5].

En cas de bénignité, La surveillance est clinique, biologique et échographique (demandée en cas de présence d'un nodule thyroïdien sur le lobe restant à la palpation) est recommandée en postopératoire.

En effet, dans une série pédiatrique française

de lobectomies pour nodules bénins, les risques d'hypothyroïdie postopératoire étaient de 21%, celui d'apparition de nouveaux nodules au cours du suivi de 28% et celui d'une indication à une nouvelle chirurgie thyroïdienne de 5,5% [29].

En cas de CPT, la surveillance est basée sur le dosage de la thyroglobuline (Tg), les anticorps anti Tg, l'échographie et le balayage corps entier. Le rythme et la fréquence de ces examens dépendent du risque ATA.

Malgré le stade souvent avancé lors du diagnostic, le pronostic des CPT est excellent avec une survie à 20 ans de plus de 90% [2,30]. Dans notre série, l'évolution était favorable dans tous les cas. Actuellement, L'administration de thérapies ciblées chez les patients à haut risque avec des métastases à distance, constitue un précieux champs de recherche.

CONCLUSIONS

Parmi les 30 patients recensés, 16,7% avaient un carcinome thyroïdien. Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Les nodules thyroïdiens chez l'enfant doivent être évalués par une échographie et une cytoponction pour évaluer le risque de malignité. Cette démarche permettra une prise en charge chirurgicale appropriée.

La réalisation des études multicentriques avec méta analyses permettrait de codifier encore plus les attitudes thérapeutiques chez l'enfant.

Considérations éthiques:

Déclaration d'intérêts:

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

Déclaration de financement:

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



REFERENCES:

1. Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, Francis GL, Malek MM, Lautz TB, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: an update from the APSA cancer committee. *J Pediatr Surg*. 2020;55(11):2273-83.
2. Alkhars A, Abouzayd M, Rouf CE, Lardy H, Bakhos D, Pondaven S, et al. Pediatric thyroid surgery: experience in 75 consecutive thyroidectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(1):217-22.
3. Suh J, Choi HS, Kwon A, Chae HW, Kim HS. Adolescents with thyroid nodules: retro-spective analysis of factors predicting malignancy. *Eur J Pediatr*. 2020;179(2):317-25.
4. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenega S. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):716-59.
5. Stack BC, Twining C, Rastatter J, Angelos P, Baloch Z, Diercks G, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinology (AACE) and the american head and neck society endocrine surgery section (AHNS-ES) on pediatric benign and malignant thyroid surgery. *Head Neck*. 2021;43(4):1027-42.
6. Mussa A, Deandrea M, Motta M, Mormile A, Palestini N, Corrias A. Predictors of malignancy in children with thyroid nodules. *J Pediatr*. 2015;167(4):886-92.
7. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J ClinEndocrinolMetab*. 2013;98(8):3238-45.
8. Trahan J, Reddy A, Chang E, Gomez R, Prasad P, Jeyakumar A. Pediatric thyroid nodules: a single center experience. *Int J PediatrOtorhinolaryngol*. 2016;87:94-7.
9. Jiang W, Newbury RO, Newfield RS. Pediatric thyroid surgery and management of thyroid nodules an institutional experience over a 10 year period. *Int J PediatrEndocrinol*. 2016;2016(1):1-8.
10. Guille JT, Opoku A. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule. *Oncologist*. 2015;20(1):19-27.
11. Won JH, Lee JY, Hong HS, Jeong SH. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by hashimoto's thyroiditis. *Br J Radiol*. 2018;91:1-25.
12. Rago T, Dicoscio G, Ugolini C, Scutari M. Clinical features of thyroid autoimmunity are associated with thyroiditis on histology and are not predictive of malignancy in 570 patients with indeterminate nodules on cytology who had a thyroidectomy. *ClinEndocrinol*. 2007;67(3):363-9.
13. Buryk MA, Simons JP, Picarsic J, Monaco SE, Ozolek JA, Joyce J, et al. Can malignant thyroid nodules be distinguished from benign thyroid nodules in children and adolescents by clinical characteristics: a review of 89 pediatric patients with thyroid nodules. *Thyroid*. 2015;25(4):392-400.
14. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the thyroid to radiation: a review of its current extent, risks, and implications. *Endocr Rev*. 2010;31(5):756-73.
15. Septer S, Slowik V, Morgan R, Dai H, Attard T. Thyroid cancer complicating familial adenomatous polyposis: mutation spectrum of at-risk individuals. *Hered Cancer ClinPract*. 2013;11(1):1-6.
16. Chiu HK, Sanda S, Fechner PY, Pihoker C. Correlation of TSH with the risk of paediatric thyroid carcinoma. *ClinEndocrinol*. 2012;77(2):316-22.
17. Ogle S, Merz A, Parina R, Alsayed M, Milas M. Ultrasound and the evaluation of pediatric thyroid malignancy: current recommendations for diagnosis and follow-up. *J Ultrasound Med*. 2018;37(10):2311-24.
18. Hess J, Schafernak K, Newbern D. Ultrasound is superior to palpation for thyroid cancer detection in high-risk childhood cancer and BMT survivors. *Support Care Cancer*. 2020;28(11):5117-24.
19. Jatana KR. Pediatric thyroid nodules and malignancy. *OtolaryngolClin North Am*. 2015;48(1):47-58.
20. Norlen O, Charlton A, Sarkis LM, Henwood T, Shun A, Gill AJ, et al. Risk of malignancy for each Bethesda class in pediatric thyroid nodules. *J Pediatr Surg*. 2015;50(7):1147-9.
21. Heider A, Arnold S, Jing X. Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in pediatric thyroid nodules: experience of a tertiary care referral center. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(4):473-77.
22. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, Benkovich VA. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012;120(5):342-50.
23. Karapanou O, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kanaka C. Differentiated thyroid cancer in childhood: a literature update. *Hormones*. 2017;16(4):381-7.
24. Divarci E, Celtik U, Dokumcu Z. Management of childhood thyroid nodules: surgical and endocrinological findings in a large group of cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(3):222-8.
25. Cherella CE, Angell TE, Richman DM, Frates MC, Benson CB, Moore FD, et al. Differences in thyroid nodule cytology and malignancy risk between children and adults. *Thyroid*. 2019;29(8):1097-104.
26. Paulson VA, Rudzinski ER. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes*. 2019;10(9):723.
27. Josefson J. Thyroid nodules and cancers in children. *PediatrEndocrinol Rev*. 2008;6(1):14-23.
28. Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, Biko J, Mine M, Saenko VA, et al. Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg*. 2006;243(4):525-32.
29. Akkari M, Schmitt D, Jeandel C, Raingard I, Blanchet C, Cartier C, et al. Nodular recurrence and hypothyroidism following partial thyroidectomy for benign nodular thyroid disease in children and adolescents. *Int J PediatrOtorhinolaryngol*. 2014;78(10):1742-6.
30. Enomoto K, Enomoto Y, Uchino S, Yamashita H. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocr J*. 2013;60(5):629-35.