

Carcinome papillaire de la thyroïde de type cribriforme-morulaire et polypose adénomateuse familiale

Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma associated with familial adenomatous polyposis

Louis Bazire⁽¹⁾, Guillaume Bataillon⁽²⁾, Antoine De Pauw⁽³⁾, Julien Masliah-Planchon⁽⁴⁾, Bruno Buecher⁽³⁾⁽⁵⁾

¹ Institut Curie, Service de radiothérapie, 75005 Paris, France

² Institut Curie, Service de pathologie, 75005 Paris, France

³ Institut Curie, Service de génétique, unité de génétique constitutionnelle, 75005 Paris, France

⁴ Institut Curie, Service de génétique, unité de génétique somatique, 75005 Paris, France

⁵ Institut Curie, Département d'oncologie chirurgicale, 75005 Paris, France

e-mail : <bruno.buecher@curie.fr>

Résumé

Le carcinome thyroïdien de type cribriforme-morulaire est un sous-type histologique rare de carcinome papillaire fréquemment associé à la polypose adénomateuse familiale. Cette mini-revue a pour objectifs de réaliser une synthèse des données disponibles relatives à cette affection rare et de souligner l'importance de ne pas méconnaître cette association lésionnelle possible compte tenu des enjeux majeurs pour les patients et pour leurs apparentés. En effet, le diagnostic de polypose adénomateuse familiale doit être systématiquement évoqué chez tout sujet atteint de carcinome papillaire de la thyroïde de type cribriforme-morulaire. Il peut s'agir de la première manifestation phénotypique de l'affection et l'absence d'histoire familiale évocatrice ne permet pas d'exclure le diagnostic en raison notamment de la fréquence relative des néo-mutations du gène *APC*. Notre revue est illustrée par le cas d'une jeune patiente atteinte de polypose adénomateuse familiale ayant présenté un goitre à l'âge de 24 ans dans un contexte d'euthyroïdie. L'analyse histologique de la pièce de thyroïdectomie totale a permis de retenir le diagnostic de carcinome papillaire de type cribriforme-morulaire multifocal. Un traitement adjuvant par irathérapie ainsi qu'un traitement freinateur par lévothyroxine ont été délivrés.

■ **Mots clés** : polypose adénomateuse familiale, carcinome papillaire de la thyroïde, cribriforme-morulaire

Abstract

Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma is a rare entity, which is frequently associated with familial adenomatous polyposis. The aim of this mini-review is to summarize the available data related to this rare condition and to stress the importance of not ignoring this possible association given the major issues for patients and their relatives. Indeed, the diagnosis of familial adenomatous polyposis should be systematically mentioned in all subjects with cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. It may be the first phenotypic manifestation of the disease and the absence of family history does not rule out the diagnosis, particularly because of the relative frequency of neo-mutations of the APC gene. Our review is illustrated by the case of a cervical mass incidentally identified in a 24 years old women affected with APC-associated familial adenomatous polyposis. A total thyroidectomy was performed. The pathological examination of the surgical specimen allowed

HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive

Tirés à part : B. Buecher

Pour citer cet article : Bazire L, Bataillon G, De Pauw A, Masliah-Planchon J, Buecher B. Carcinome papillaire de la thyroïde de type cribriforme-morulaire et polypose adénomateuse familiale. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 591-597. doi : 10.1684/hpg.2018.1624

the diagnosis of multifocal cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. Surgery was followed by adjuvant iratherapy and by levothyroxin treatment.

■ **Key words:** familial adenomatous polyposis, papillary thyroid carcinoma, cribriform-morular variant

Introduction

Il existe de nombreux types histologiques de carcinomes de la thyroïde. Les carcinomes de type papillaire, dont il existe 15 sous-types microscopiques distincts, sont largement prépondérants [1]. Ils représentent environ 80 % de l'ensemble des carcinomes thyroïdiens, alors que les carcinomes vésiculaires et les carcinomes peu différenciés ne correspondent qu'à 5-10 % et à 2-5 % des cas respectivement. Les carcinomes anaplasiques et les carcinomes médullaires, développés aux dépens des cellules C, sont des entités rares (1 % et < 5 % de l'ensemble des carcinomes respectivement).

Les carcinomes de la thyroïde s'inscrivent parfois dans le contexte d'une prédisposition génétique [2]. Il s'agit d'une situation fréquente pour les carcinomes médullaires dont un quart environ survient chez un patient atteint de l'un des trois syndromes associés à une mutation constitutionnelle du gène *RET* : néoplasies endocriniennes multiples de type 2A (syndrome de Sipple), de type 2B (syndrome de Gorlin), et formes familiales de CMT (*Familial Medullary Thyroid Carcinome syndrome*). Cette situation est beaucoup plus rare pour les autres types histologiques. En effet, on estime que 5 % seulement des carcinomes bien différenciés s'inscrivent dans le cadre d'une forme génétique syndromique ou non. Les deux principales formes syndromiques correspondent à la maladie de Cowden et à la polypose adénomateuse familiale (PAF), affections à transmission autosomique dominante associées à une mutation constitutionnelle des gènes *PTEN* et *APC* respectivement. D'autres syndromes rares sont également associés à une augmentation du risque de carcinome de la thyroïde et il existe des agrégations familiales non syndromiques dont le déterminisme génétique n'est pas identifié à ce jour (*tableau 1*). La possibilité d'une forme génétique doit être systématiquement évoquée compte tenu de l'impact majeur pour les patients et pour leur apparentés auxquels doivent être proposées des prises en charge spécifiques. Nous rapportons le cas d'une patiente atteinte de PAF chez laquelle a été diagnostiqué à l'âge de 24 ans un carcinome papillaire de la thyroïde de type cribriforme-morulaire. Cette observation est l'occasion de réaliser une synthèse

des connaissances relatives à cette variété rare de carcinome papillaire de la thyroïde et de souligner son association fréquente à la polypose adénomateuse familiale.

Observation

Une jeune femme atteinte de PAF liée à une mutation constitutionnelle du gène *APC* est suivie dans notre unité depuis plusieurs années en relais de la pédiatrie. La surveillance endoscopique digestive a été mise en place dès l'âge de 14 ans à la suite du résultat positif du test moléculaire ciblé réalisé à la recherche de cette mutation identifiée initialement chez sa mère dans un contexte de polypose adénomateuse colorectale diagnostiquée à l'âge de 33 ans à un stade de dégénérescence. Il s'agit vraisemblablement chez cette dernière d'une néo-mutation. À ce jour, l'indication de colectomie n'a pas été retenue chez notre patiente puisque les différentes coloscopies n'ont permis d'identifier qu'un nombre limité de polypes adénomateux colorectaux de petite taille, ayant fait l'objet d'exérèses endoscopiques. Il existe par ailleurs une polypose fundique glandulo-kystique mais pas de lésion adénomateuse gastrique ni duodénale et pas de manifestation phénotypique extradiigestive. Sur le plan familial, une colo-proctectomie prophylactique a été réalisée chez son frère et chez une sœur qui présentaient une polypose colorectale profuse ; son frère pose également le problème d'une polypose adénomateuse duodénale ; sa sœur a une tumeur desmoïde de la cuisse. Elle a développé il y a 3 ans, à l'âge de 24 ans, un goitre sans manifestation clinique de dysthyroïdie et sans adénopathie cervicale palpable. L'échographie cervicale a confirmé l'augmentation du volume du lobe gauche de la thyroïde (57,5 × 25,4 × 23,1 mm), siège de trois volumineux nodules (30,5 mm ; 26,2 mm et 12,7 mm) bien limités, hypervascularisés au doppler, présentant des zones de nécrose ; le lobe droit était de taille normale mais présentait un nodule hypoéchogène bien limité, de 5,2 mm. Le volume global de la thyroïde était estimé à 25,4 mL. Il n'existait pas d'adénomégalie cervicale suspecte. Une thyroïdectomie totale a été réalisée. L'examen macroscopique de la pièce opératoire a permis de décrire

Tableau 1. Formes héréditaires syndromiques et non syndromiques des carcinomes de la thyroïde.

Syndrome	Mode de transmission génétique	Gène en cause
1) Formes héréditaires des carcinomes papillaires de la thyroïde (5 % des cas)		
Formes syndromiques		
Polypose adénomateuse familiale	Autosomique dominant	APC
Maladie de Cowden	Autosomique dominant	PTEN
Complexe de Carney	Autosomique dominant	PRKAR1A
Syndrome de Werner	Autosomique récessif	WRN
Syndrome de Pendred	Autosomique récessif	SLC26A4 (Pendrin)
Syndrome de Peutz-Jeghers	Autosomique dominant	STK11/LKB1
Ataxie téléangiectasique	Autosomique récessif	AT
Formes non syndromiques		
2) Formes héréditaires des carcinomes médullaires de la thyroïde (25 % des cas)		
Formes syndromiques		
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2A	Autosomique dominant	RET
Néoplasie endocrinienne multiple de type 2B	Autosomique dominant	RET
Formes non syndromiques		
Formes familiales de carcinomes médullaires de la thyroïde (<i>Familial Medullary Thyroid Carcinoma</i> , FMTC)	Autosomique dominant	RET

les différents nodules présentant un aspect kystique ou plus charnu, blanc grisâtre, à la coupe. L'analyse histologique a permis de retenir le diagnostic de carcinome papillaire de type cribriforme-morulaire multifocal [1]. Les proliférations tumorales étaient encapsulées. Elles étaient constituées de structures cribriformes de taille variée, parfois confluentes formant des cavités comblées d'arches, et de papilles ramifiées à l'axe tantôt grêle, tantôt plus épais fibro-hyalin ou œdémateux. Ces structures étaient tapissées d'une ou de plusieurs assises de cellules cubo-cylindriques aux noyaux clarifiés, incisurés, pour certains nucléolés, se chevauchant, caractéristiques des carcinomes papillaires (*figure 1A*). Il s'y associait des secteurs plus solides constitués de cellules fusiformes et des aspects morulaires squamoïdes sans kératinisation (*figure 1B*). Les psammomes étaient rares. Il n'a pas été vu de mitose ni de foyer de nécrose. L'étude immunohistochimique complémentaire a montré une expression diffuse cytoplasmique et nucléaire de la bêta-caténine pour l'ensemble des cellules tumorales (*figure 2*). Le tissu thyroïdien normal adjacent ne présentait qu'une expression membranaire. Le contingent non morulaire majoritaire exprimait diffusément TTF1 et CK19 et présentait une perte d'expression de l'E-

Cadhérine, de CD10 et de BCL2 à la différence du contingent morulaire. Il s'agissait d'un stade pT2 (m) R0 de la classification TNM (8^e édition). La recherche de mutation somatique du gène *CTNNB1* codant pour la bêta-caténine était négative. La chirurgie a été suivie d'un traitement adjuvant par irathérapie (3,7 GBq d'Iode 131). Un traitement freinateur par lévothyroxine à la dose de 175 µg a été instauré. Un suivi clinique, biologique et morphologique a été mis en place à la recherche d'une reprise évolutive et pour s'assurer de la tolérance et de l'efficacité du traitement freinateur. L'évolution est favorable puisque la patiente est en rémission complète persistante de son cancer de la thyroïde à plus de 3 ans de la prise en charge thérapeutique.

Les carcinomes de la thyroïde de type cribriforme-morulaire : généralités

Les carcinomes de la thyroïde de type cribriforme-morulaire correspondent à l'un des 15 sous-types histologiques des carcinomes papillaires répertoriés dans la classification OMS 2017 des carcinomes de la thyroïde [1]. Une revue

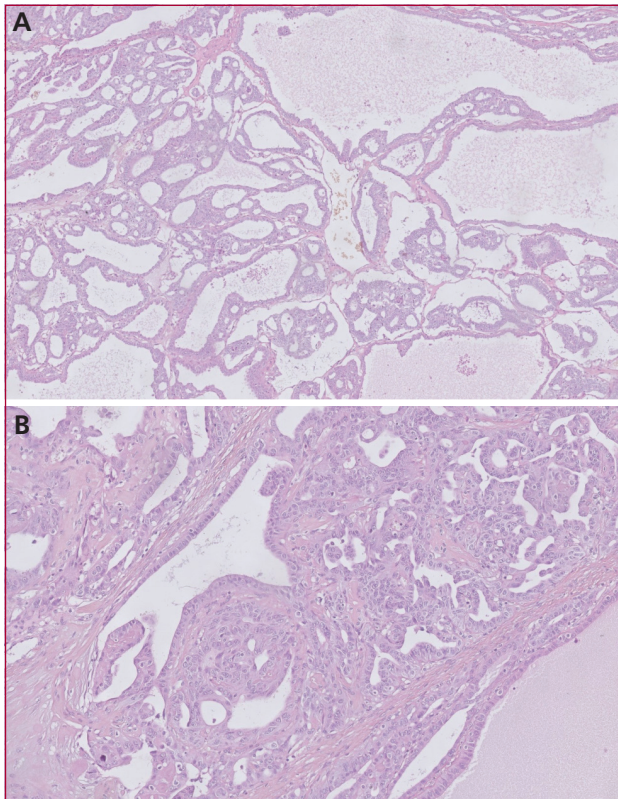


Figure 1. Carcinome papillaire variant cribriforme-morulaire (Hématoxyline Eosine Safran ; $\times 20$). A) Structures cribriformes constituées de cellules caractéristiques des carcinomes papillaires (noyaux clarifiés, incisés, nucléolés avec signe de chevauchement). B) Secteurs plus solides constitués de cellules fusiformes avec formation morulaire.

récemment publiée dans le journal *Endocrine-Related Cancer* leur a été consacrée, basée sur l'analyse de 129 cas colligés à partir d'une analyse systématique de la littérature [3]. La prévalence est faible, évaluée aux alentours de 2 %

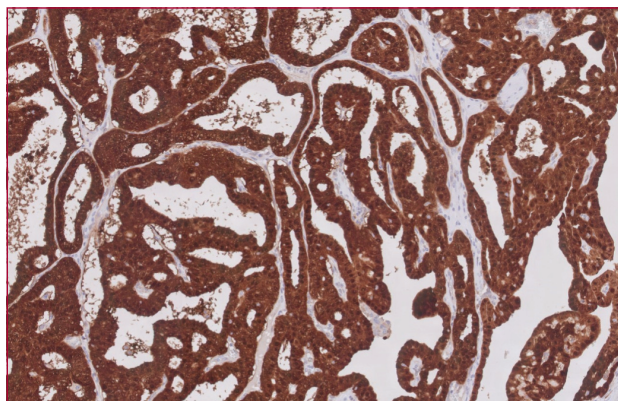


Figure 2. Expression diffuse et intense cytoplasmique et nucléaire de la bêta-caténine (étude immunohistochimique $\times 20$).

des carcinomes papillaires de la thyroïde. Elle était de 0,16 % dans 2 séries distinctes japonaise (7 cas sur 4 194 recensés sur la période 1991-2003) [4] et américaine (11 cas sur 6 901 recensés sur la période 2001-2012) [5]. Il se distingue des carcinomes papillaires « classiques » par la plus grande précocité du diagnostic (au même titre qu'un autre sous-type histologique, la forme sclérosante diffuse) et par une surreprésentation féminine franche. Ainsi, alors que le diagnostic des formes classiques est généralement porté au cours de la cinquième décennie, l'âge médian au diagnostic des cas rapportés dans la compilation australienne de Lam *et al.* était de 28 ans (extrêmes : 8 ans-69 ans) et 89 % des cas étaient diagnostiqués à un âge inférieur à 40 ans [3]. Dans cette série, 125 cas (soit 97 % de l'effectif) étaient féminins, soit un sex-ratio F:H de 31:1 (*versus* 3:1 pour les formes classiques des carcinomes papillaires).

“ Les carcinomes de la thyroïde de type cribriforme-morulaire représentent moins de 2 % des carcinomes papillaires de la thyroïde ”

La palpation d'un goitre chez un patient euthyroïdien correspond, comme dans notre observation, à la circonstance classique de révélation. L'atteinte ganglionnaire cervicale est relativement rare au diagnostic, et moins fréquente que pour les autres types histologiques (12 % *versus* 43 % pour les formes classiques et 80 % pour les rares formes sclérosantes diffuses) ; les métastases à distance exceptionnelles. La prise en charge thérapeutique n'est pas différente de celle des autres formes, basée sur la thyroïdectomie associée ou non à une irradiation adjuvante en fonction de l'extension de la maladie et du résultat de l'analyse histologique de la pièce opératoire [6]. Le pronostic est globalement plus favorable : taux de rechutes (8,5 % *versus* 16,1 %) ; taux de mortalité (2 % *versus* 2,5 %) [3, 7].

Le diagnostic est basé sur l'identification des caractéristiques morphologiques architecturales (aspect cribriforme et morulaire) et cytologiques (anomalies nucléaires caractéristiques des carcinomes papillaires : clarification, incisions, pseudo-inclusions et chevauchement) ainsi que sur le profil immunohistochimique (expression diffuse cytoplasmique et nucléaire de la bêta-caténine). La positivité du marquage pour la bêta-caténine ne permet pas de distinguer les formes associées à la PAF des formes sporadiques. Elle témoigne d'une activation de la voie de signalisation wnt/bêta-caténine qui joue probablement un rôle clé dans la carcinogenèse à travers différents mécanismes : mutation constitutionnelle inactivatrice d'un des deux allèles du gène APC associée à une inactivation somatique secondaire de l'allèle sauvage pour

les formes associées à la PAF ; mutation activatrice du gène *CTNNB1* qui code pour la bêta-caténine ou plus rarement inactivation somatique bi-allélique du gène *APC* pour les formes sporadiques. Différents travaux, dont ceux récemment publiés du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), ont permis de décrire les altérations génétiques somatiques associées aux carcinomes de la thyroïde et de souligner la fréquence de l'activation de la voie des MAP kinases (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) consécutive aux mutations des gènes *BRAF* ou *RAS*, dans les carcinomes papillaires [8]. Les données relatives aux carcinomes de type cribriforme-morulaire sont limitées. Il apparaît cependant que la majorité d'entre eux ne présentent pas de mutation de ce type ce qui pourrait rendre compte d'un pronostic plus favorable. Des réarrangements génomiques impliquant le proto-oncogène *RET* ont, en revanche, été rapportés et participent à la genèse de certains carcinomes papillaires de la thyroïde de type classique, mais également de type cribriforme-morulaire ou sclérosant diffus.

Carcinomes de la thyroïde de type cribriforme-morulaire et polypose adénomateuse familiale : une association lésionnelle fréquente à ne pas méconnaître

L'association possible à la PAF est une caractéristique essentielle des carcinomes de type cribriforme-morulaire qu'il convient de ne pas méconnaître. La fréquence de cette association est variablement appréciée. Elle était de 53 % dans la compilation de Lam *et al.* (69 des 129 cas répertoriés) [3].

“ On estime qu'au moins 50 % des carcinomes thyroïdiens de type cribriforme-morulaire sont associés à la polypose adénomateuse familiale ”

Les carcinomes de la thyroïde correspondent à une manifestation phénotypique possible de la polypose adénomateuse familiale liée à *APC* connue de longue date [9]. Leur prévalence chez les sujets atteints a été évaluée de 0,4 % à 12 %. Elle était de 1,5 % seulement dans la série danoise récemment publiée qui portait sur 582 patients avec mutation constitutionnelle du gène *APC* provenant du registre danois des polyposes [10]. De façon remarquable, huit des neuf cas répertoriés ont été diagnostiqués chez les femmes ; l'âge médian au diagnostic était de 38,6 ans (extrêmes : 19-53 ans). Il n'existait pas d'information concernant les types histologiques. Un seul décès était à mettre sur le compte de l'évolution d'un

cancer de la thyroïde. Compte tenu de la prévalence faible du cancer de la thyroïde (similaire à celle rapportées dans d'autres études de registre), les auteurs de ce travail se prononcent en défaveur d'un dépistage systématique en dehors de programmes de recherche. Les recommandations professionnelles sont hétérogènes sur ce point : dépistage clinique exclusif sous la forme d'une palpation cervicale annuelle pour les recommandations françaises issues du groupe GENMAD¹ ; association à une échographie cervicale annuelle souhaitable pour les experts européens de l'ESMO [11], optionnelle pour les experts américains² [12].

“ Il est recommandé de réaliser au minimum une palpation cervicale annuelle chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale ”

Si les recommandations professionnelles relatives à l'indication et aux modalités du dépistage du cancer de la thyroïde chez les patients atteints de PAF ne sont pas consensuelles, il est en revanche nécessaire d'évoquer le diagnostic de PAF chez tout patient atteint de carcinome papillaire de la thyroïde de type cribriforme-morulaire, lorsqu'il n'est pas déjà établi comme dans le cas de notre observation. Ceci est particulièrement vrai en cas de diagnostic à un jeune âge et/ou en cas d'atteinte multifocale et bilatérale. En pratique, il convient de s'enquérir précisément des antécédents familiaux (en particulier, polypes et cancers colorectaux ; chirurgie colorectale), de la présence de troubles fonctionnels digestifs (troubles du transit, douleurs abdominales, rectorragies...) et de chercher des manifestations extra-digestives de l'affection : agénésies dentaires ou dents surnuméraires, ostéomes, lipomes, kystes épidermoïdes, tumeur desmoïde. Ainsi, parmi les 69 cas associés à la PAF rapportés par Lam *et al.*, huit patients avaient une tumeur desmoïde, un autre un ostéome [3]. La réalisation d'un bilan endoscopique digestif (coloscopie, au mieux avec coloration à l'indigo-carmin, et fibroscopie œso-gastro-duodénale) est également indiquée. Il est important de noter que l'absence d'antécédents familiaux évocateurs et que l'absence de signes fonctionnels digestifs ne permettent en aucun cas d'éliminer le diagnostic de PAF. En effet, la prévalence des néo-mutations du gène *APC* est relativement élevée au cours de la PAF (au moins 20 % des mutations du gène *APC*) et la polypose adénomateuse colorectale n'est généralement pas symptomatique en

¹ <http://www.snfge.org/types-recommandations/fiche-genmad>

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf

l'absence de dégénérescence et/ou d'atteinte très profuse. À titre d'illustration, le cancer de la thyroïde correspondait à la première manifestation phénotypique de la PAF pour 33 des 69 cas rapportés par Lam *et al.*, soit 48 % de l'effectif de cette série [3].

“ Les carcinomes thyroïdiens peuvent correspondre à la première manifestation phénotypique de la polypose adénomateuse familiale ”

Une consultation d'oncogénétique à la recherche d'une mutation constitutionnelle du gène *APC* est indiquée dans toutes les situations évocatrices du diagnostic de PAF. Dans le cas contraire (absence d'histoire familiale ; absence de manifestation extradiigestive ; normalité du bilan endoscopique digestif), l'indication de consultation d'oncogénétique est plus discutable. Elle dépend de l'âge au diagnostic et doit être discutée au cas par cas. La probabilité d'identifier une mutation constitutionnelle du gène *APC* est en effet faible et diminue avec l'âge compte tenu de la pénétrance élevée de l'atteinte colorectale au-delà de 30 ou de 40 ans. Le résultat de la recherche de mutation somatique du gène *CTNNB1* peut être prise en compte, ces mutations étant généralement exclusives des mutations constitutionnelles du gène *APC*.

Dans tous les cas, l'identification d'une mutation constitutionnelle du gène *APC* conduit à la mise en place de mesures spécifiques de prise en charge conformément aux recommandations professionnelles et à la proposition de mise en place de tests moléculaires ciblés chez les apparentés [13].

Notre observation a également l'intérêt de souligner l'existence possible d'une grande hétérogénéité dans l'expression phénotypique de la PAF au sein d'une même famille, tant en ce qui concerne l'atteinte colorectale (forme atténuée, chez notre patiente ; polypose profuse ayant conduit à la réalisation d'une coloproctectomie prophylactique chez sa mère et dans la fratrie) que les autres manifestations (dans le cas particulier : polypose duodénale ; kystes épidermoïdes ; tumeur desmoïde ; carcinome papillaire de la thyroïde).

Conclusion

Le carcinome thyroïdien de type cribriforme-morulaire est un sous type histologique rare de carcinome papillaire, ayant des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques propres. Le pronostic est globalement favorable. Une association avec la PAF est observée dans au moins la moitié des cas de telle sorte que ce diagnostic doit

Take home messages

- Le carcinome thyroïdien de type cribriforme-morulaire est un sous-type histologique rare de carcinome papillaire, associé à la polypose adénomateuse familiale dans au moins la moitié des cas.
- Le diagnostic de polypose adénomateuse familiale doit être évoqué chez tout patient atteint de carcinome papillaire de la thyroïde de type cribriforme-morulaire,
- En cas d'association à la polypose adénomateuse familiale, le carcinome thyroïdien de type cribriforme-morulaire correspond à la première manifestation phénotypique de l'affection dans au moins un tiers des cas.
- La prévalence du carcinome de la thyroïde est faible au cours de la polypose adénomateuse familiale et il n'y pas de consensus sur l'indication et les modalités du dépistage systématique. Une palpation cervicale systématique annuelle est cependant recommandable, associée, au moindre doute, à une échographie cervicale.

être systématiquement évoqué compte tenu des enjeux majeurs pour les patients et pour leurs apparentés.

Remerciements : les auteurs remercient le Dr Hubert Schwartz (Cabinet de pathologie Hippocrate, Bezannes) et le Dr Claire Schwartz (Service d'imagerie, Institut de cancérologie Jean Godinot, Reims) pour les informations transmises et pour leur aimable contribution à la rédaction de cette observation et de cette mini-revue.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours : pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon : IRAC ; 2017.
2. Rowland KJ, Moley JF. Hereditary thyroid cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol* 2015 ; 111 : 51-60.
3. Lam A K-Y, Saremi N. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma : a distinctive type of thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2017 ; 24 : R109-R121.
4. Tomoda C, Miyauchi A, Uruno T, *et al.* Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma : clue to early detection of familial adenomatous polyposis-associated colon cancer. *World J Surg* 2004 ; 28 : 886-9.
5. Levy RA, Hui VW, Sood R, *et al.* Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma : an indication to screen for occult FAP. *Fam Cancer* 2014 ; 13 : 547-51.

- 6.** Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Author Notes. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* 2012 ; 23 : Issue suppl_7, vii110-vii119.
- 7.** Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 42-50.
- 8.** Yoo SK, Lee S, Kim SJ, et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers. *PLoS Genetics* 2016 ; 12 (8) : e1006239.
- 9.** Cetta F, Montalto G, Gori M, et al. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma : results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 286-92.
- 10.** Ghorbanoghli Z, Bastiaansen BAJ, Langers AMJ, et al. Extracolonic cancer risk in Dutch patients with APC (adenomatous polyposis coli)-associated polyposis. *J Med Genet* 2018 ; 55 : 11-4.
- 11.** Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D ; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013 ; 24 (Suppl. 6) : vi73-80.
- 12.** Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 209-17.
- 13.** Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline : Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 223-62.