

CANCER THYROÏDIEN FAMILIAL NON MÉDULLAIRE : actualités cliniques et génétiques

H. VALDES-SOCIN (1), L. PALMEIRA (1), M-C. BURLACU (3), A-F. DALY (1), V. BOURS (4), A. BECKERS (2)

RÉSUMÉ : Le syndrome de «Familial Non Medullary Thyroid Carcinoma» (FNMTC) suppose l'existence, au sein d'une même famille, de deux ou plusieurs patients avec un cancer thyroïdien non médullaire isolé (papillaire, folliculaire, anaplasique). Le diagnostic de FNMTTC est retenu après exclusion d'une présentation syndromique comme celle liée aux syndromes de Cowden, Gardner, ou Werner et au Complexe de Carney. Une centaine de familles de FNMTTC ont été bien caractérisées sur le plan génétique, incluant des formes papillaires avec (Ch19p13.2) ou sans oxyphilie (Ch2q21, 6q22), en association avec un goitre multinodulaire (14q32), ou avec un cancer rénal (Ch1q21). Plusieurs gènes de susceptibilité ont été proposés : SRGAP1, NKX2-1, FOXE1, et HAP2. On estime que les cas familiaux représentent moins de 5 % des cancers thyroïdiens. Bien que minoritaires, ils représentent une occasion exceptionnelle d'approfondir notre compréhension de la tumorigenèse du cancer thyroïdien et d'identifier des gènes candidats pouvant participer à leur physiopathologie. A partir d'une revue de la littérature et de notre expérience sur le suivi de huit familles avec FNMTTC, nous discutons des aspects épidémiologiques, cliniques, pathologiques et génétiques permettant d'aboutir à un meilleur diagnostic et à une prise en charge de ce syndrome oncologique.

MOTS-CLÉS : *Cancer thyroïdien familial - FNMTTC - Diagnostic - Génétique - Héritéité*

**A FAMILIAL NON MEDULLARY THYROID CARCINOMA (FNMTC) :
A CLINICAL AND GENETIC UPDATE**

SUMMARY : The syndrome of Familial Non Medullary Thyroid Carcinoma (FNMTC) includes two or more patients with an isolated non-medullary thyroid cancer (papillary, follicular, anaplastic) within the same family. To diagnose FNMTTC, the clinician must exclude a syndromic presentation such as the syndromes of Cowden, Gardner or Werner, and the Carney Complex. Up to now, a hundred families with FNMTTC have been genetically studied, including forms with (Ch19p13.2) or without oxyphilia (Ch2q21), in association with a multinodular goiter (Ch14q32), or with a renal cancer (Ch1q21). Several candidate genes of susceptibility have been proposed: SRGAP1, NKX2-1, FOXE1 and HAP2. So far, it is considered that familial cases represent less than 5 % of thyroid cancers. Although rare, these cases represent a unique opportunity to improve our understanding of thyroid cancer. The identification of candidate genes will enrich our knowledge of thyroid cancer pathophysiology. Based on the literature and our experience of the follow-up of eight families with FNMTTC, we discuss epidemiological, clinical, pathological and genetic aspects of FNMTTC with a view to improve the diagnosis and treatment of this disease.

KEYWORDS : *Familial thyroid cancer - FNMTTC - Diagnosis - Genetic - Hereditary*

INTRODUCTION

On estime que les cas familiaux représentent moins de 5 % des cancers thyroïdiens (1, 2). Bien que minoritaires, ces cas offrent une occasion exceptionnelle d'approfondir notre compréhension de la tumorigenèse du cancer thyroïdien en identifiant des gènes candidats pouvant participer à leur physiopathologie.

En dehors des cancers thyroïdiens médullaires familiaux (liés aux néoplasies multiples de type 2 notamment), l'histologie des cancers thyroïdiens héréditaires (1, 2) est majoritairement de type papillaire et folliculaire (85 %

des cas) et, minoritairement, de type cellules de Hürthle et anaplasique (15 % des cas).

Les cancers thyroïdiens non médullaires familiaux (acronyme anglais FNMTTC pour : Familial Non Medullary Thyroid Carcinoma) peuvent se décliner dans un contexte syndromique ou de manière isolée (1, 2). Brièvement, les néoplasies thyroïdiennes syndromiques peuvent apparaître dans le syndrome de Cowden, le syndrome de Gardner, le Complexe de Carney, et le syndrome de Werner, résumés dans le tableau I (3, 4). Les FNMTTC, quant à eux, sont définis par la présence de deux ou plusieurs cas au sein d'une même famille. A l'heure actuelle, une centaine de ces familles ont été étudiées sur le plan génétique (2, 4). La plupart des pédigrées FNMTTC ont des effectifs réduits et peuvent inclure des traits bénins tels qu'un goitre multinodulaire ou une thyroïdite de Hashimoto.

Dans cet article, nous aborderons principalement les aspects diagnostiques, cliniques, pathologiques et génétiques des FNMTTC. Nous

(1) Endocrinologue, (2) Chef de Service, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Endocrinologue, Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques Universitaires St-Luc, Bruxelles.

(4) Chef de Service, Service de Génétique Humaine, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, Liège, Belgique.

TABLEAU I. SYNDROMES TUMORAUX HÉRÉDITAIRES ASSOCIÉS AVEC LE CANCER THYROÏDIEN

Syndrome tumoral	Histologie thyroïdienne	Gène muté	Localisation	Incidence du cancer thyroïdien
FAP et Gardner	PTC	APC	5q21	2-10 %
Cowden	FTC-PTC	PTEN	10q23.2	> 10 %
Complexe de Carney	FTC-PTC	PRKAR1	2p16 17q22-24	4-60 %
Werner	FTC-PTC	WRN	8p11- p12	18 %

PTC : Papilar Thyroid Carcinoma, FTC : Follicular Thyroid Cancer, FAP : Familial Adenomatous Polyposis, APC : Adenomatous Polyposis, PTEN : Phosphatase And Tensin Gene, PRKAR1 : Protein Regulatory Subunit Type 1 Alpha, WRN gene, RNAse III clive les microRNAs qui régulent à leur tour l'expression génique.

ferons également une revue des différentes séries et discuterons leur prise en charge.

COMMENT SUSPECTER ET DIAGNOSTIQUER UN FNMTTC ?

Le cancer thyroïdien est le cancer endocrinien le plus fréquent (5). Certains facteurs de risque prédisposant au cancer thyroïdien sporadique sont bien connus et nécessitent d'être recherchés à l'anamnèse. Il s'agit de l'exposition aux radiations, d'un déficit ou d'un excès iodé chronique, la présence d'un goitre multinodulaire et/ou la thyroïdite de Hashimoto. Le cancer thyroïdien se développe deux à quatre fois plus fréquemment chez la femme, suggérant également des facteurs hormonaux (5, 6).

Une bonne anamnèse ne doit pas méconnaître, chez un même individu, la présence d'autres tumeurs pouvant faire suspecter les syndromes résumés dans le tableau II. En outre, les antécédents familiaux de cancer devront être systématiquement explorés. Certes, la pathologie nodulaire thyroïdienne et le goitre sont fréquents. Néanmoins, la présence, dans une même famille, de plusieurs membres avec des nodules thyroïdiens et/ou un goitre, ne garantit pas une prédisposition à développer un cancer thyroïdien.

Par rapport à d'autres organes, le risque relatif de développer un cancer thyroïdien dans un contexte familial est de 5 à 10 fois plus élevé

TABLEAU II. TUMEURS ASSOCIÉES AUX DIFFÉRENTS SYNDROMES POUVANT PRÉSENTER UNE TUMEUR THYROÏDIENNE

Syndrome	Caractéristiques cliniques
FAP et Gardner	Tumeurs desmoïdes, ostéomes, multiples adénomes du côlon et rectum, carcinome surrénalien, cancer papillaire thyroïdien.
Cowden	Polypes hamartomateux du tube digestif, lésions mucocutanées. Risque majoré de cancer de la peau, du sein, de l'endomètre, de la thyroïde.
Complexe de Carney	Tumeurs myxoïdes sous-cutanées profondes, hyperplasie nodulaire surrénalienne, tumeurs sertoliennes, adénome hypophysaire, fibroadénome du sein, schwannomes psammomateux, cancer thyroïdien, phéochromocytome.
Werner (ou Progéria)	Cataracte, calcifications sous-cutanées, artériosclérose prématurée, cancer thyroïdien, mélanome, méningiome, sarcomes, leucémies.

(5), ce qui suggère une composante héréditaire significative. Un autre argument en faveur de l'hérédité est la faible probabilité que deux cancers thyroïdiens papillaires se présentent sporadiquement dans une même famille : celle-ci est estimée entre 1 sur 10 millions et 1 sur 40 millions (4, 7).

D'un point de vue épidémiologique, les patients dont un parent a développé un cancer thyroïdien papillaire ont, par rapport à ceux qui n'ont pas d'histoire familiale, un risque relatif élevé de présenter un cancer thyroïdien (8, 9). Ainsi, lorsque les parents (apparemment sains) d'un patient avec cancer papillaire thyroïdien sont surveillés par échographie, celle-ci permet la détection précoce d'une pathologie tumorale (0,8 cm vs 2,85 cm $p < 0,01$), avec une moindre incidence de métastases lymphatiques (23 vs 65 %, $p < 0,01$) (10).

Comme nous l'avons signalé dans l'introduction, le caractère familial des FNMTTC a été défini, dans la plupart des études, sur la base d'un minimum de deux membres avec un cancer thyroïdien (9, 10). Dans une telle démarche, le risque existe d'inclure, par hasard, des cas sporadiques. Pour Charkes, le risque d'inclure par hasard un cas de cancer thyroïdien sporadique est de 62 - 69 % lorsque deux membres de la famille sont affectés. Si on inclut trois membres affectés, ce risque est réduit à moins de 6 % (7).

A l'instar de la mise au point de tout nodule thyroïdien, les informations issues de marqueurs biologiques (thyroglobuline, calcitonine), échographiques et scintigraphiques peuvent se révéler utiles pour soupçonner la malignité d'un nodule. Un taux normal de calcitonine permettra d'exclure la possibilité d'un cancer médullaire thyroïdien, alors qu'une élévation significative de la thyroglobuline (> 1.000 ng/ml), un aspect solide, hétérogène et vascularisé à l'échographie doppler et une hypofixation à la scintigraphie du nodule suggéreront sa nature maligne. La cytoponction pourra aider à affirmer la malignité. Cette première analyse de la cellularité du nodule pourra, en outre, révéler certaines caractéristiques importantes. Si les cellules contiennent des noyaux de type grain de café, un cancer de type papillaire pourra être suspecté. Si elles sont oxyphiles, c'est-à-dire qu'elles ont une affinité spéciale pour les colorants acides, on pourra évoquer des cellules dites de Hürthle (les caractéristiques acides sont liées à la prédominance de mitochondries). Ce dernier élément a été identifié dans une série de familles avec FNMTC (11).

Au CHU de Liège, nous suivons huit familles avec FNMTC (12). L'une d'entre elles comporte cinq patients avec un cancer papillaire opéré, dans un contexte de goitre et thyroïdite (la mère et ses quatre filles). Les sept autres familles ont au moins deux cas avec un cancer thyroïdien papillaire sans oxyphilie, dans un contexte de goitre nodulaire. Trois familles s'étendent sur deux générations (parents-enfants) : on observe chez elles un phénomène d'anticipation. En effet, les enfants (âge de 36 ans, en moyenne) ont été diagnostiqués plus tôt que leurs parents (âge de 58 ans, en moyenne, $p < 0,01$) comme cela a déjà été décrit pour ce syndrome (9). Suite à cette première étude, nous souhaitons recenser des nouveaux cas avec FNMTC.

ASPECTS CLINIQUES DES FNMTC

Les premières études décrivant une prédisposition familiale pour le développement d'un cancer thyroïdien papillaire ont été réalisées sur des jumeaux. Ainsi, en 1953, Firminger et Skelton (13) étudient deux jumelles homozygotes qui en sont atteintes, tandis que Robinson et Orr (14) décrivent, en 1955, le développement d'un cancer papillaire multifocal avec métastases chez deux sœurs jumelles homozygotes. Dans de larges études de population présentant une néoplasie, il apparaît que, pour un parent de premier degré, le risque relatif de développer un

cancer thyroïdien est de 8 à 10 fois plus élevé que celui de développer un cancer du côlon, du sein, ou de la prostate (4, 5). Bien que les effets environnementaux, notamment les effets des radiations, contribuent à développer les cancers thyroïdiens, ce sont très probablement des facteurs génétiques hérités qui en sont majoritairement responsables.

Les caractéristiques histologiques des FNMTC sont, en général, peu différentes de celles de leur contrepartie sporadique, à l'exception près de la variante papillaire avec oxyphilie. Cette variante de FNMTC a été reliée à une mutation du gène TCO et se caractérise par la présence de cellules de Hürthle, riches en mitochondries (16, 17).

Les FNMTC constituent, en outre, une maladie génétique hétérogène et complexe, caractérisée par des foyers néoplasiques multiples. En effet, ces cancers thyroïdiens pourraient, pour certains, présenter une agressivité accrue et entraîner une survie réduite par rapport aux cancers thyroïdiens sporadiques : c'est le constat d'une méta-analyse récente incluant 12 études et 12.741 patients (2). Les différentes caractéristiques cliniques portant sur la multifocalité, la bilatéralité, la propension à développer des métastases lymphatiques, la récurrence et la présence d'une mutation BRAF (*v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*) sont comparées par rapport au cancer thyroïdien sporadique. Les recommandations pour dépister les FNMTC sont résumées dans le tableau III, et le tableau IV énumère les caractéristiques cliniques des FNMTC par comparaison au carcinome thyroïdien de type sporadique (2, 4).

Comme signalé précédemment, un phénomène d'anticipation dans la présentation du cancer thyroïdien a été observé entre deux générations : ainsi, les enfants se voient diagnostiquer un cancer thyroïdien plus tôt que leurs parents. Certaines études montrent, par ailleurs, que le cancer des enfants (en tant que deuxième génération) a un moins bon pronostic.

TABLEAU III. RECOMMANDATIONS POUR DÉPISTER LES FNMTC
SOURCE : D'APRÈS (1)

Facteurs de risque	Recommandations
Un parent de premier degré avec un cancer thyroïdien	Examen clinique et échographie cervicale
Deux membres de la famille avec un cancer thyroïdien	Examen clinique et échographie cervicale
Goitre adénomateux	Examen clinique et échographie cervicale

TABLEAU IV. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES FNMTC *VERSUS* CARCINOME THYROÏDIEN SPORADIQUE
SOURCE : D'APRÈS (4)

Caractéristiques	Carcinome sporadique	FNMTC
Age moyen	50 ans	40 ans
Bilatéral	19 %	43 %
Multifocal	20-30%	42-93 %
Invasion focale	4-16 %	32 %
Récidive	5-15 %	20-50 %
Hyperplasie multinodulaire	29 %	41 %
Métastases lymphatiques	38-43 %	57 %
Mutation BRAF	40 %	0 %

tic que celui des individus affectés et diagnostiqués dans une même génération (7-9).

Les différentes formes cliniques des FNMTC incluent : (a) les cancers thyroïdiens papillaires avec (Ch19p13.2) ou sans oxyphilie (Ch2q21), (b) les cancers thyroïdiens papillaires associés à un goitre multinodulaire (14q32), (c) les cancers thyroïdiens papillaires associés à un cancer rénal (Ch1q21) et plusieurs gènes de susceptibilité ont été décrits : SRGAP1, NKX2-1, FOXE1, HABP2 (15-20).

A ce jour, il n'existe pas de recommandations officielles pour la prise en charge des FNMTC. D'un point de vue thérapeutique, et tenant compte de tous les arguments exposés en faveur d'une agressivité accrue de l'affection, certains auteurs préconisent une thyroïdectomie d'emblée, chez les individus atteints de FNMTC (9). L'évidement ganglionnaire doit également être envisagé, étant donné la fréquence accrue de métastases ganglionnaires cervicales au moment du diagnostic. Afin de favoriser la détection d'une récurrence, des auteurs italiens suggèrent, en complément à la chirurgie, l'administration d'iode radioactif I131 et un traitement suppressif par thyroxine, indépendamment de la taille de la tumeur (15).

ASPECTS GÉNÉTIQUES ET ÉTUDES FAMILIALES CHEZ LES FNMTC

De façon générale, l'étiologie moléculaire d'un cancer résulte de l'anomalie d'expres-

sion d'un seul gène pénétrant ou bien de l'effet cumulatif d'anomalies de gènes de susceptibilité avec une moindre pénétrance. En fonction de la première hypothèse de travail, plusieurs équipes ont essayé d'étudier des grandes familles pour isoler un seul gène candidat (1, 11). On s'est rendu compte, par la suite, que les études de liaison génétique, au sein de ces grandes familles, n'avaient pas suffisamment de puissance statistique pour caractériser une maladie multifactorielle et complexe telle que le FNMTC.

Jusqu'à présent, neuf loci ou régions pouvant contenir un gène candidat responsable de FNMTC ont été décrits : 1p13.2-q21, 1q21, 2q21, 6q22, 8p23.1-p22, 8q24, 12q14, 14q31 et 19p13.2. Ces régions ont été retrouvées chez des familles dont certaines présentaient un phénotype particulier (15-20).

CONCLUSION

Les données épidémiologiques et cliniques disponibles actuellement sur le FNMTC suggèrent une prédisposition héréditaire. Les médecins généralistes, les chirurgiens, les endocrinologues et les nucléaristes sont aux premières loges pour identifier ces patients. Les parents de premier degré semblent plus à risque de développer un cancer thyroïdien, et ce, comparé à l'ensemble d'autres types de cancer. Lorsque deux personnes dans une même famille sont diagnostiquées avec un cancer thyroïdien papillaire, folliculaire ou anaplasique, le diagnostic de FNMTC est probable. La certitude du diagnostic est acquise lorsque trois membres sont affectés. Dans ce cas de figure, un dépistage familial incluant, dans un premier temps, un examen clinique, une biologie et une échographie thyroïdienne s'impose. Pour le dépistage génétique, un prélèvement d'ADN leucocytaire peut être réalisé en attendant le développement imminent de gènes candidats. Dans la prise en charge thérapeutique, l'association constante de chirurgie et administration de radioiode est préconisée par la plupart des chercheurs puisque ces tumeurs sont réputées plus agressives. Le FNMTC est probablement un syndrome complexe, associant une interaction polygénique, qui nécessite des études contrôlées plus larges et validées sur des grandes familles.

REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent exprimer toute leur gratitude aux Dr E. Hamoir, Dr S. Maweja, Prof J-P. Squiflet et Prof M. Meurisse du Service de Chirurgie, les Dr D. Betea, L. Vroonen, P. Petrossians, Dr I. Potorac, Prof V. Geenen et le Prof G. Hennen du Service d'Endocrinologie, Dr C. Bisogni, Dr V. Guysen, Dr H. Lilet du Service de Médecine Nucléaire, Dr E. Castermans du Service de Génétique et le Dr R. Boland (Data Management), l'équipe du Prof. P. Delvenne du Service d'Anatomopathologie pour leur collaboration au quotidien dans l'identification et l'étude des patients avec FNMTTC et cancers thyroïdiens sporadiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Nosé V.— Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol*, 2011, **24**, Suppl 2, S19-33.
- Wang X, Cheng W, Li J, et al.— Endocrine tumours: familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*, 2015, **172**, 253-262.
- Delannoy P, Debray FG, Beckers A, et al.— Cowden Syndrome : a novel PTEN mutation description and how to recognize a Not-So-Rare Hereditary Cancer Syndrome. *Acta Clinica Belgica*, 2014, **69**, Suppl 3, S15.
- Sippel RS, Caron NR, Clark OH.— An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up. *World J Surg*, 2007, **31**, 924-933.
- Dong C, Hemminki K.— Modification of cancer risks in offspring by sibling and parental cancers from 2,112,616 nuclear families. *Int J Cancer*, 2001, **92**, 144-150.
- Cao J, Chen C, Wang QL, et al.— Clinicopathological features and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma - a large-scale, matched case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, **84**, 598-606.
- Charkes ND.— On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindreds. *Thyroid*, 2006, **16**, 181-186.
- Park YJ, Ahn HY, Choi HS, et al.— The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid*, 2012, **22**, 356-362.
- Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, et al.— Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer*, 2008, **15**, 1075-1081.
- Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, et al.— Ultrasonographic screening for thyroid cancer in siblings of patients with apparently sporadic papillary carcinoma. *Thyroid*, 2012, **22**, 805-808.
- Canzian F, Amati P, Harach HR, et al.— A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet*, 1998, **63**, 1743-1748.
- Valdes-Socin H, Daly, A, Burlacu C, et al.— Le cancer thyroïdien papillaire familial (FNMTTC): études cliniques et génétiques chez 8 familles. *Annales d'Endocrinologie* 2014, (abstract). <http://hdl.handle.net/2268/174091>.
- Firminger HI, Skelton FrR.— Carcinoma of the thyroid: papillary adenocarcinoma occurring in twins and a case of Hürthle cell carcinoma; tumor conference. *J Kans Med Soc*, 1953, **54**, 427-432.
- Robinson DW, Orr TG.— Carcinoma of the thyroid and other diseases of the thyroid in identical twins. *AMA Arch Surg*, 1955, **70**, 923-928.
- Landriscina M, Natalicchio MI, Lamacchia O, et al.— RAS/BRAF mutational status in familial non-medullary thyroid carcinomas: A retrospective study. *Oncol Lett*, 2015, **10**, 1875-1881.
- McKay JD, Williamson J, Lesueur F, et al.— At least three genes account for familial papillary thyroid carcinoma: TCO and MNG1 excluded as susceptibility loci from a large Tasmanian family. *Eur J Endocrinol*, 1999, **141**, 122-125.
- Cavaco BM, Batista PF, Martins C, et al.— Familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTTC) : analysis of fPTC/PRN, NMTTC1, MNG1 and TCO susceptibility loci and identification of somatic BRAF and RAS mutations. *Endocr Relat Cancer*, 2008, **15**, 207-215.
- Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, et al.— Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 1758-1764.
- Gara SK, Jia L, Merino MJ, et al.— Germline HABP2 Mutation Causing Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 448-455.
- Sahasrabudhe R, Stultz J, Williamson J, et al.— The HABP2 G534E variant is an unlikely cause of familial non-medullary thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab*, 2015, Dec 21; [jc20153928](http://dx.doi.org/10.1111/cem.12592).

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr H. Valdes-Socin, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. Email : hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be