RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 12/02/2018.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biosciências de Botucatu

IDENTIFICAÇÃO DE GENES DE PREDISPOSIÇÃO À SÍNDROME DO CARCINOMA DE MAMA E TIREOIDE POR SEQUENCIAMENTO TOTAL DO EXOMA

MAÍSA PINHEIRO

São Paulo – Botucatu
2016

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

Instituto de Biosciências de Botucatu

IDENTIFICAÇÃO DE GENES DE PREDISPOSIÇÃO À SÍNDROME DO CARCINOMA DE MAMA E TIREOIDE POR SEQUENCIAMENTO TOTAL DO EXOMA

MAÍSA PINHEIRO

Orientadora: Profª Dra Silvia Regina Rogatto

Tese apresentada ao Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Biológicas – Área de concentração: Genética.

São Paulo – Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pinheiro, Maísa.
Identificação de genes de predisposição à síndrome do carcinoma de mama e tireoide por sequenciamento total do exoma / Maísa Pinheiro. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Silvia Regina Rogatto
Capes: 20205007

1. Mamas - Câncer. 2. Tireoide - Câncer. 3. Diátese. 4. Exoma.

Palavras-chave: Cancer de mama; Cancer de tireoide; Sequenciamento do exoma total; Síndromes de predisposição ao câncer.

“Only one who devotes himself to a cause with his whole strength and soul can be a true master. For this reason mastery demands all of a person.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Dra. Silvia Rogatto, minha orientadora querida, muitas vezes mãe me dando bronca nas horas certas e me acolhendo quando havia lágrimas em meus olhos. Agradeço imensamente os ensinamentos e a confiança em mim depositada para desenvolver este trabalho lindo. Espero ter conseguido retribuir da melhora maneira possível. Vai fazer muita falta em minha vida!

Ao meu namorado Bruno por estar ao meu lado sempre, independente de como, quando e onde, com amor e atenção. Fortalecendo minhas bases sempre quando eu achava que eu não conseguiria.

Agradeço minha família, mãe, pai, irmãos que são a razão do meu viver e de todo meu esforço. Às minhas tias que participaram da minha educação em todas as etapas aconselhando e aconchegando, sempre.

Ao Fábio que, além de "chefinho", é um amigo de coração, que nunca me disse não e sempre fez de tudo pra me ajudar no que fosse.

Agradeço à Sandra por sempre me guiar da forma mais simples e verdadeira, ajustando e refinando minhas habilidades para hoje eu ser o que sou.

Aos colaboradores deste trabalho Dra. Maria Isabe Achatz, Dr. Paulo Kowalski e Dr. Luiz Coutinho que contribuíram imensamente e apostaram na realização deste trabalho.

Ao Dr. Igor Jurisica que me recebeu tão bem em seu laboratório em Toronto – CA, e por todo o acolhimento de Chiara, Tomas e Mike.

À Dra. Sonia Andrade e Leandro que me ensinaram tudo o que sei hoje de bioinformática e que, diga-se de passagem, não foi nada fácil!

Aos amigos e companheiros de laboratório Às minhas amigas Carol (de Minas), Hellen, Luísa, Carol (de São Paulo), Mariana Fragoso, Sara, Flávia, Isabela, Mariana, Priscila, Marco, Mateuzinho, André Guolo, André Rolando, Graziela, Tati e Julia. Ao Kelvin que se tornou um irmão nessa caminhada de pós-graduação.

Às equipe da Oncogenética que sem as quais eu não poderia ter realizado este trabalho: Fernanda, Amanda, Andreia, Gislene, Juliana, Renata e principalmente Karina.

Agradeço aos companheiros de Botucatu Tainara, Natália, Márcio, Jovita, Naiara, Cadu e Talita. Às pesquisadoras e amigas Dra. Patrícia Reis e Dra. Reneé Amorin.

Aos órgãos de financiamento Conselho Nacional de Pesquisa do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – processo 2014/03983-8) pelas bolsas cedidas.

À Deus e meu anjo da guarda.

RESUMO

A identificação de fatores de predisposição e a caracterização de fatores genéticos de risco para o desenvolvimento do câncer são essenciais para o diagnóstico, prognóstico e aconselhamento genético dos pacientes afetados e seus familiares. Há uma alta incidência de pacientes que possuem carcinomas de mama (CM) e/ou carcinoma de tireoide (CT) e com história familial destes tumores, sugerindo o envolvimento de gene(s) associado(s) com a predisposição hereditária ao câncer. O objetivo deste trabalho foi investigar a presença de genes de predisposição ao desenvolvimento de CM e CT por meio do sequenciamento total do exoma, em pacientes que sejam afetados por pelo menos um destes tumores e possuam história familial de câncer. Foram incluídas seis pacientes que apresentavam CM, 12 com CT e seis com ambos os tumores, todos com história destes tumores em suas famílias. O DNA de sangue periférico foi sequenciado pela plataforma HiSeq 1000 (Illumina). Após análise de bioinformática foram identificadas alterações em genes de alta e baixa penetrância comuns e raras. As alterações raras destes genes foram consideradas como patogênicas quando presentes em pelo menos três bancos de dados e em até dois indivíduos. A paciente 14 teve diagnóstico de síndrome de Cowden confirmado pela presença da mutação p.R233X no gene *PTEN*. Também foram investigadas outras alterações em novos genes o que resultou em 911 SNVs (*single nucleotide variations*), sendo 287 não-sinônimas e 50 alterações raras consideradas patogênicas em pelo menos três bancos de dados. Entre as 50 alterações patogênicas, 13 mostraram interação proteica com produtos codificados por genes de alta ou baixa penetrância previamente descritos em síndromes hereditárias clássicas. Também foram identificadas alterações em genes recentemente descritos como associados à CT e ou CM hereditários (*HABP2*, *PARP4* e *SRRM2*). Foi verificado que as vias de produção de hormônios tireoidianos e de sinalização RAP1 podem ter suas funções comprometidas por alterações deletérias que foram detectadas em 10 e 14 pacientes deste estudo, respectivamente. Especificamente a via de síntese de hormônio tireoidiano revelou estar potencialmente desregulada nas Famílias I e II por meio das alterações em *PLCB3* e *PAX8*, respectivamente. As alterações consideradas mais promissoras incluem a rs35169799 (*PLCB3*), as classificadas como de manutenção do genoma (rs61997220: *ZC3H12D*, rs61902276: *DDIAS*, rs61754785: *MUS81* e rs62619782: *RNASEH2A*) e as potencialmente desreguladas em vias importantes (rs3188996: *PAX8*). As variantes rs61754785 (*MUS81*) e rs7080536 (*HABP2*) foram confirmadas e validadas nos pacientes índice e em seus familiares; a última dando suporte adicional a dados da literatura como não envolvida em casos com CT não papilífero hereditário e CM. Este estudo revelou genes candidatos com potencial para contribuir para o diagnóstico molecular e aconselhamento genético destes pacientes e suas famílias.

ABSTRACT

The identification of predisposing genes and characterization of genetic risk factors for cancer development are essential for the diagnosis, prognosis and genetic counseling of affected patients and their families. A significant number of patients with breast (BC) and papillary thyroid carcinomas (TC) and family history of these tumors suggest the involvement a hereditary cancer predisposition gene. The aim of this study was to evaluate new predisposing genes related to BC and TC by whole exome sequencing, in patients who are affected by at least one of these tumors and have cancer family history. Six patients with CM, 12 with CT and six with both tumors were included in the study, all of them with family history of these tumors. DNA from peripheral blood sample was sequenced by HiSeq 1000 platform (Illumina). After the bioinformatics analysis, variations in high and low-penetrance genes were identified; most of them were considered common according to 1000 Genomes and 6500 Exomes. Furthermore, rare variations were described in these genes, which were considered pathogenic in at least three databases and observed in up to two patients. Patient 14 presented the p.R233X mutation in PTEN confirming the diagnosis of Cowden Syndrome. Other genes were investigated in order to characterize new variations related to the phenotype studied. This analysis resulted in 911 SNVs (single nucleotide variations), 287 non-synonymous alterations and 50 rare pathogenic variations (detected in at least three databases). From these, 13 alterations were mapped in genes that interact with high and low-penetrance genes previously described in literature. Alterations were also identified in genes recently described as associated with hereditary PTC and BC (HABP2, PARP4 and SRRM2). Enrichment analysis revealed compromised functions in the Thyroid hormone Synthesis and RAP1 Signaling pathways, involving deleterious alterations in 10 and 14 patients, respectively. Specifically, the thyroid hormone synthesis pathway may be potentially deregulated in individuals from Families I and II through PLCB3 and PAX8 alterations, respectively. Promising SNP candidates included the rs35169799 (PLCB3), one of the most frequent alterations, those classified as genome maintenance (rs61997220: ZC3H12D, rs61902276: DDIAS, rs61754785: MUS81, rs62619782: RNASEH2A), and mapped in potentially deregulated pathways (rs3188996: PAX8). Confirmation and validation analysis were performed for two variants rs61754785 (MUS81) and rs7080536 (HABP2) in 7 and 9 index patients, and also in their family members; the last one gives an additional support for literature data as not involved in hereditary PTC and BC. Furthermore, the data generated in this study could be incorporated into the general knowledge of cancer genetics, allowing the development of prevention strategies, screening and genetic counseling in these families.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema representativo da etapa de clusterização realizada no equipamento cBot	41
Figura 2	Esquema representativo da etapa de sequenciamento.	43
Figura 3	Fluxograma de análises de bioinformática, ilustrando as etapas básicas das análises.	44
Figura 4	Classificação dos 46 genes com alterações deletérias e que possuem interação proteica.	66
Figura 5	Rede de interação entre os genes identificados com alterações deletérias e suas conexões com genes de alta e baixa penetrância descritos em síndromes hereditárias de predisposição ao câncer.	67
Figura 6	Via de sinalização Rap1.	71
Figura 7	Via de síntese de hormônios da tireoide.	72
Figura 8	Heredogramas das Famílias I e II cujas alterações estão descritas na Tabela 12.	74
Figura 9	Família do paciente 7 (IV.11), portador da alteração homozigota.**GG:** Homozigoto para o alelo normal; **GA:** Heterozigoto; **AA:** Homozigoto para a alteração.	76
Figura 10	Confirmação e validação da alteração *HABP2* c.1601G>A (rs7080536). Eletroferogramas demonstrando a presença da mutação em homozigose e heterozigose nos membros da família do paciente 7 no gene *HABP2* (NM_004132:exon13).	77
Figura 11	Família da paciente 9, portadora heterozigota da alteração no gene *HABP2* e no *MUS81*.	78
Figura 12	Confirmação e validação da alteração *HABP2* c.1601G>A e *MUS81* c.1292G>A.	78
Figura 13	Eletroferogramas resultantes da análise de sequenciamento de Sanger para a confirmação da alteração rs61754785 no gene *MUS81* presente nos pacientes avaliados 6, 11, 20 e 22.	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados clínicos e história familial dos pacientes que foram analisados por sequenciamento do exoma.	33
Tabela 2	Genes de alta e baixa penetrância investigados em detalhes entre os 24 pacientes avaliados por NGS.	50
Tabela 3	Sequência de iniciadores que flanqueiam o SNP rs7080536 mapeado no gene *HABP2* (Gara et al, 2015) e rs61754785 mapeado no gene *MUS81*.	52
Tabela 4	Resumo dos resultados de limpeza, mapeamento dos *reads* e número de variantes detectadas após o sequenciamento do exoma dos pacientes com carcinomas de mama e tireoide.	55
Tabela 5	Relação dos SNPs mapeados em genes de alta penetrância entre os 24 casos avaliados.	57
Tabela 6	Alterações mapeadas em genes de baixa penetrância previamente descritas como associadas com CM e CT.	58
Tabela 7	Alterações mapeadas em genes clássicos que são preditas como patogênicas pela análise *in silico*, porém com associação fenotípica desconhecida de acordo com os bancos de dados CLINVAR, LOVD e BIC.	60
Tabela 8	Detalhamento das 50 alterações classificadas como patogênicas em pelo menos três dos nove bancos de dados investigados.	62
Tabela 9	Alterações encontradas nos genes recentemente descritos como associados aos CT e CM hereditários.	64
Tabela 10	Descrição dos 13 genes identificados com alterações deletérias, sua distribuição entre as amostras avaliadas (três membros da família I, dois membros da família II e os demais indivíduos não aparentados) e as interações com os genes associados com as síndromes de predisposição hereditária ao câncer.	68
Tabela 11	Duas das 99 vias enriquecidas por PathDIP e IPA com potencial significado em carcinomas de mama e tireoide.	69
Tabela 12	Genes e variantes genéticas detectadas nas famílias I e II e sua respectiva função.	72

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AR	Receptor de Andrógeno
ASCO	*American Society Of Clinical Oncology*
CCR	Câncer Colorretal
Cld-4	Claudina 4
CM	Câncer de Mama
CNVs	*Copy Number Variation*
CPT	Carcinoma Papilífero da Tireóide
CT	Câncer de Tireoide
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EE1	*Enrichment Elution Buffer 1*
EEX	*Expanded Exome Oligos*
EGA	*European Genome–Phenome Archive*
EHB	*Enrichment Hybridization Buffer*
ER	Receptor de Estrógeno
ERK	*Extracellular Signal-Regulated Kinases*
ET2	*Elute Target Buffer 2*
EtOH	Etanol
EWS	*Enrichment Wash Solution*
F	Feminino
FAP	Polipose Adenomatosa Familial
FEN1	*Flap Structure-Specific Endonuclease*
FI	Família 1
FII	Família 2
GEO	*Gene Expression Omnibus*
GTP	Trifosfato de Guanosina
GWAs	*Genome Wide Association Studies*
HBOC	*Hereditary Breast and Ovary Carcinomas*
HER2	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
HT	Hormonioterapia
IPA	*Ingenuity Pathway Analysis*
K5/14/17	Queratinas 5/14/17
HPV	*Human Papiloma Virus*
HBV	*Hepatitis B Virus*
HCV	*Hepatitis C Virus*
KEGG	*Kyoto Encyclopediaof Genes and Genomes*
Ki67	Marcador de Proliferação Celular
LOH	*Loss Of Heterozygosity*
M	Masculino
MAF	*Minor Allele Frequency*
MEN	Neoplasia Endócrina Múltipla
MEN1	*Multiple Endocrine Neoplasia*
MEN2A	Neoplasias Endócrinas Múltiplas do Tipo 2A
MMR	*Mismatch repair genes*
MT	Carcinoma de Mama e Tireoide
NaOH	Hidróxido de Sódio
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*

ND	Nada Consta
NEM	*Nextera Enrichment Amplification Mix*
NIH	*National Institute of Health*
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
PLC	Enzima Fosfolipase
PPC	*PCR Primer Cocktail*
PR	Receptor de Progesterona
qPCR	*Quantitative Polymerase Chain Reaction*
QT	Quimioterapia
RIT	Radioiodoterapia
RNA	Ácido Ribonucléico
RSB	*Resuspension Buffer*
RT	Radioterapia
SAV	*Software Analysis Viewer*
SEER	*Surveillance, Epidemiology, and End Results*
SET	Sequenciamento do Exoma Total
SMB	*Streptavidin Magnetic Beads*
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	*Single Nucleotide Polymorphism*
SNV	Sistema Nervoso Central
SPB	*Sample Purification Beads*
SPC	Síndromes de Predisposição ao Câncer
TCGA	*The Cancer Genome Atlas*
TU	Tumor
UTRs	*Untranslated Regions*
VCF	*Variant Call Format*
VDR	Receptor de Vitamina D

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO 11
1.1 Síndromes de predisposição ao câncer (SPC) **11**
1.2 Sequenciamento de exoma total (SET) **13**
1.3 Câncer de mama (CM) **16**
1.4 Câncer de tireoide (CT) **11**
1.5 Associação entre o câncer de mama e tireoide **24**

2. JUSTIFICATIVA 29

3. OBJETIVOS 30
3.1 Objetivo geral **30**
3.2 Objetivos específicos **30**

4. MATERIAL E MÉTODOS 31
4.1 Pacientes..... **31**
4.2 Extração do DNA genômico **36**
4.3 Construção das bibliotecas de exoma **36**
4.4 Pré-sequenciamento e sequenciamento do exoma **40**
4.5 Análise de bioinformática **43**
4.6 Estratificação e seleção das variantes **50**
4.7 Confirmação das alterações **52**

5. RESULTADOS 54
5.1 Análise dos dados brutos **54**
5.2 Genes de alta e baixa penetrância associados ao CT e CM hereditários **57**
5.3 Alterações compartilhadas entre os casos **62**
5.4 Investigação de genes recentemente descritos como associados com CT hereditários ou com CM/CT **64**
5.5 Análise de interação proteica **65**
5.6 Análise de enriquecimento **70**
5.7 Análise das famílias I e II **73**
5.8 Confirmação e Validação **75**

6. DISCUSSÃO 80
7. CONCLUSÃO 107
8. REFERÊNCIAS 109
9. SUPLEMENTOS 131

1. INTRODUÇÃO

1.1 Síndromes de Predisposição ao Câncer (SPC)

O câncer, por se tratar de uma doença com alto índice de mortalidade, é considerado um dos maiores problemas de saúde pública do mundo. A ocorrência mundial de novos casos de câncer estimada em 2012 foi de 14,1 milhões, sendo detectados 8,2 milhões de óbitos devido à doença. Segundo os dados do Globocan (2012), estima-se cerca de 20 milhões de novos casos até 2020 em todo o mundo (Torre *et al*., 2015).

A maioria dos cânceres que acomete a população mundial é considerada esporádica, tendo como fatores de risco a exposição ambiental e fatores genéticos. Porém, ainda há uma parcela da população que possui um alto risco de desenvolver tumores no decorrer da vida, associado com fatores genéticos de predisposição herdáveis que, em conjunto, caracterizam as Síndromes de Predisposição ao Câncer (Nagy *et al.*, 2004). Os tumores envolvidos nas SPC podem diferir significativamente em relação aos mecanismos moleculares quando comparados com os mesmos tipos tumorais esporádicos, indicando que as SPC devem receber uma atenção especial até mesmo quanto à estratégia de tratamento (Imyanitov and Byrski, 2013).

O aparecimento de tumores em idade jovem, sincrônicos ou metacrônicos, bilaterais ou multifocais, afetando vários membros da mesma família são características que, comumente, fazem parte do espectro das SPC. Contudo, estas características variam de acordo com os critérios para cada síndrome. A orientação do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) inclui os critérios clínicos adotados para as SPC. Quando há um gene de predisposição associado com uma determinada SPC, é necessária a busca de características que auxiliem na identificação dos pacientes acometidos incluindo os dados da histologia do tumor, expressão de proteínas específicas, análise de marcadores moleculares, penetrância do gene em questão bem como abordagens de prevenção e sobrevida (Garber and Offit, 2005).

Agrupamentos familiais ou síndromes de predisposição podem evidenciar tumores hereditários. O primeiro caso é consequência de interações envolvendo genes de baixa ou moderada penetrância, e/ou interação gênica e ambiental cujo risco é

classificado como baixo ou moderado. As síndromes de predisposição hereditária ao câncer são resultado de mutações germinativas em genes de alta penetrância com risco aumentado de desenvolvimento da doença (Nagy *et al*., 2004; Hampel *et al.*, 2004). Os genes associados às síndromes de predisposição hereditária ao câncer pertencem frequentemente ao grupo de genes codificadores e classificados como supressores tumorais que, quando alterados, não desempenham adequadamente seu papel regulador do crescimento celular ou do mecanismo de reparo a danos no DNA (Davies, 2007).

Apesar do perfil de hereditariedade esperado, é comum para as SPC que uma parcela de indivíduos com diagnóstico clínico de determinada síndrome não possua mutações em genes clássicos conhecidos como associados com este fenótipo. Um exemplo conhecido é o descrito em casos de pacientes com Câncer Colorretal (CCR) familial que não apresentam alterações nos genes de reparo a erros de pareamento (MMR – *mismatch repair genes*). Com o avanço das tecnologias de sequenciamento, foram descritas novas alterações de predisposição ao carcinoma colorretal (Gylfe *et al.*, 2013; Chubb *et al.*, 2015). Gylfe *et al.* (2013) analisaram o exoma de 96 indivíduos e identificaram 11 genes incluindo 14 alterações, sendo que cinco indivíduos apresentavam apenas uma alteração, oito indivíduos apresentavam duas alterações e apenas um caso apresentava três alterações simultaneamente. Os pacientes não apresentavam mutações nos genes comumente descritos no CCR hereditário, incluindo *APC* e *MUTYH*. Os autores sugeriram que as variantes detectadas poderiam estar associadas com o aparecimento da doença. As alterações foram validadas por sequenciamento convencional e pela avaliação de segregação entre indivíduos da mesma família (Gylfe *et al.*, 2013). Estudos semelhantes foram descritos para casos com câncer de mama e ovário hereditários sem mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (Gracia-Aznarez *et al.*, 2013; Cybulski *et al.*, 2015) e câncer gástrico difuso (Donner *et al.*, 2015).

Os agrupamentos familiais de cânceres se tornaram um aspecto importante na oncologia clínica devido a implementação bem sucedida de métodos de triagem e testes genéticos para muitas síndromes. A identificação de genes de predisposição e a caracterização de fatores de risco genético são fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e aconselhamento genético de pacientes afetados e seus familiares.

1.2 Sequenciamento de Exoma Total (SET)

Os estudos genômicos do câncer vêm evoluindo rapidamente, principalmente com o aparecimento das técnicas de sequenciamento de alto desempenho. Estudos que focam em síndromes de predisposição ao câncer são beneficiados pela técnica de sequenciamento do exoma total (SET) (Backes *et al.*, 2015; Cascón *et al.*, 2015; Esteban-Jurado *et al.*, 2015; Gara *et al.*, 2015). Esta técnica consiste na captura de sequências codificadoras de proteínas – éxons – por meio de hibridação (Bamshad *et al.*, 2011). As regiões codificadores de proteínas correspondem de 1 a 2% do genoma e, na maioria das doenças de caráter monogênico já descritas até o momento, as alterações de predisposição à doenças comumente estão localizadas nestas regiões (Majewski *et al.*, 2011; Stranneheim and Wedell *et al.*, 2016).

O processo de análise de dados provenientes de SET em estudos exploratórios passa por algumas etapas clássicas. Geralmente a primeira etapa é a aplicação do *discrete filtering*, que consiste na comparação entre as sequências de exoma geradas e um grupo controle, podendo este ser constituído por bancos de dados públicos e/ou sequências de indivíduos normais, não afetados pela doença. Este filtro tem como objetivo eliminar variantes que possivelmente não são causais, uma vez que a casuística estudada não está representada no grupo controle, reduzindo ao mínimo o número de genes candidatos que possam efetivamente estar associados ao fenótipo de estudo (Bamshad *et al.*, 2011).

Geralmente as alterações de base única identificadas são classificadas conforme um gradiente de maior para menor relevância a seguir: mutações sem sentido (*nonsense*), que resultam em códon de parada; mutações que alteram quadro de leitura; mutações localizadas em sítios de *splicing*; mutações de sentido trocado, que alteram o aminoácido; e por último as mutações silenciosas, que não alteram o aminoácido. Com SET é possível também identificar pequenas inserções e deleções, bem como variação do número de cópias genômicas, denominadas CNVs (do inglês, *Copy Number Variation*). A classificação das alterações também pode ser feita de acordo com a função biológica, quando sua ação molecular é considerada, a qual permite a identificação de redes de interação gênica e proteica em que tais variantes estão inseridas (Ku *et al.*, 2012).

Estas análises resultam comumente numa vasta quantidade de alterações candidatas. No caso de doenças hereditárias, a seleção da variação patogênica de interesse também deve ser norteada pelas informações obtidas a partir de heredogramas e histórico familial, levando em conta número de gerações afetadas e grau de parentesco entre os indivíduos afetados de uma mesma família, ou até mesmo fenótipos compartilhados entre família diferentes. Segundo Gilissen *et al*. (2012) devem ser consideradas algumas estratégias para estas análises: (1) *Análise de ligação:* pode ser realizada quando acredita-se que a doença é monogênica e vários membros da mesma família são avaliados. À medida que um indivíduo com grau de parentesco mais distante é incorporado à análise, o número de mutações compartilhadas diminui, auxiliando na redução dos genes candidatos para posterior análise. (2) *Análise de homozigose:* no caso de suspeita de doença recessiva com história de consanguinidade e quando apenas um indivíduo acometido é avaliado, as regiões que possuem alterações homozigotas devem ser priorizadas; (3) *Análise de double-hit*: a qual consiste na busca de alterações em homozigose contidas no DNA de sangue periférico de apenas um indivíduo com suspeita de doença recessiva sem o histórico de consanguinidade. Esta estratégia é um pouco mais difícil de ser aplicada pela falta de dados; (4) *Análise de sobreposição*: é realizada quando são avaliados indivíduos não aparentados que compartilham o mesmo fenótipo. Neste caso suspeita-se que a doença seja autossômica dominante, com base na investigação dos heredogramas das famílias; (5) *Estratégia de novo*: avalia-se o probando e seus pais com o intuito de identificar uma nova mutação na geração F_1 (Gilissen *et al.*, 2012).

Um dos primeiros estudos realizados envolvendo identificação de genes de predisposição em síndromes hereditárias foi realizado por Ng *et al.*, em 2010. Utilizando a estratégia de sobreposição, os autores avaliaram 10 indivíduos com a síndrome de Kabuki por sequencimento de exoma e posteriormente 43 indivíduos passaram por sequenciamento direto na etapa de validação. Esta síndrome é caracterizada por múltiplas malformações faciais, anomalias cardíacas, anormalidades ósseas, sistema imunológico deficiente e retardo mental moderado. As sequências obtidas passaram por uma série de análises dentre a estratificação das alterações, quanto à sua natureza e função, e comparação entre pacientes que compartilhavam fenótipos semelhantes. Ao final, foi demonstrado que alterações no gene *MLL2* estavam presentes na maioria dos pacientes. Aproximadamente 60% dos casos apresentavam mutações

sem sentido e *indels* no gene *MLL2*, sugerindo fortemente que alterações neste gene são a principal causa da síndrome de Kabuki. Os autores ressaltam a necessidade do desenvolvimento de estratégias de análises para a melhor classificação dos dados, tanto em nível fenotípico quanto genotípico, de modo que as tecnologias de sequenciamento de genoma e exoma total possam ser mais bem exploradas (Ng *et al.*, 2010).

Foram investigadas 34 famílias com melanoma cutâneo envolvendo 87 indivíduos e uma nova alteração no gene *POLE* foi identificada em três indivíduos da mesma família por sequenciamento de genoma e exoma. A alteração e c.1041G>T, responsável por uma mutação *missense* e troca de aminoácido p.Trp347Cys ocorre no domínio exonuclease da subunidade maior da proteína (Aoude *et al.,* 2015). Este gene codifica uma subunidade catalítica da polimerase ε que atua no reparo do DNA e duplicação dos cromossomos. Outra alteração c.1270C>G que também causa uma troca de aminoácido p.Leu424Val, mapeada também no gene *POLE* foi relatada em pacientes com adenomas e carcinomas colorretais, por meio de sequenciamento de exoma (Palles *et al.*, 2013). Interessantemente, Palles *et al.* (2013) encontraram uma série de bases incorporadas erroneamente nos tumores nos pacientes avaliados, o que comprova o efeito do mau funcionamento do gene em sua atividade de conferência e excisão de bases, o que foi comprovado por ensaio funcional em *C.elegans*. Estes achados evidenciam que diferentes alterações, mesmo que localizadas no mesmo gene, podem conferir risco ao desenvolvimento de diferentes tipos tumorais.

Analisando o exoma de sete famílias com histórico de câncer de mama, sem a presença de outros tipos de tumores e sem mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, Gracia- Aznarez *et al.* (2012) identificaram 67 SNPs e 14 *indels* como potenciais alvos a predisposição para o CM. Estas variantes foram divididas em um grupo que possuía principalmente alterações que resultavam em proteína truncada ou que compartilhavam alterações em um maior número de membros da família, e outro grupo com variantes consideradas raras. No primeiro grupo foi relatada uma alteração já conhecida no gene *CHEK2* (c.1100delC), não tendo sido observado outros genes de alta penetrância. Para o segundo grupo foram identificados sete variantes em genes associados à angiogênese, progressão do ciclo celular, adesão celular e outras funções associadas ao desenvolvimento tumoral (*MAPKAP1, TNFSF8, PTPRF, UBA3, TIMP3, CNTROB, S1PR3*), porém os autores não puderam concluir qual é o papel destas alterações na predisposição ao CM familial (Gracia-Aznarez *et al.*, 2013).

O SET tem sido utilizado em estudos exploratórios com sucesso, na busca de novos alelos de predisposição. Na prática clínica tem sido aplicado na realização de testes para auxiliar no diagnóstico de pacientes com suspeita de doença Mendeliana rara (Yang *et al.*, 2013). A utilização de sequenciamento de exoma pode contribuir para o aconselhamento genético dos pacientes e suas famílias, contudo deve-se ter cautela quando são identificadas variantes de significado incerto ou achados acidentais, que podem dar indícios de outras doenças. Uma equipe multidisciplinar envolvida nas análises, interpretação dos resultados e no aconselhamento genético tem potencial para trazer benefícios para o paciente e suas famílias em tempo real (Stranneheim and Wedell, 2016).

Em resumo, é evidente que a metodologia de sequenciamento de exomas permite identificar mutações e variações no genoma, as quais podem estar associadas com as síndromes de predisposição hereditária ao risco de desenvolvimento de tumores, além de contribuir com a prática clínica na forma de painéis de diagnóstico e úteis no aconselhamento genético.

1.3 Câncer de Mama (CM)

O CM é o segundo tumor mais incidente no mundo, correspondendo a 11,9% dos casos, e o primeiro mais incidente em mulheres, contudo é o quinto responsável pelas causas de morte pela doença, devido aos avanços em seu tratamento. Nos Estados Unidos, é o mais comum entre as mulheres, excluindo os tumores de pele não-melanoma, occorrendo aproximadamente em um a cada três casos de câncer no país (DeSantis *et al.,* 2016). Segundo a última estimativa do GLOBOCAN (2012), o CM foi estimado em 25% dos casos de câncer que acometem a o sexo feminino (Ferlay *et al.*, 2014). Foram estimados para o ano de 2012 mais de 52 mil novos casos de CM no Brasil, sendo o mais incidente na população feminina, exceto na região norte onde ocupa o segundo lugar (INCA, 2014).

Vários fatores de risco têm sido associados com o CM incluindo ganho de peso após os 18 anos de idade, obesidade e sobrepeso em qualquer idade, o uso combinado de estrógeno e progesterona no tratamento da menopausa, sedentarismo e inatividade física, consumo de álcool, tabagismo iniciado antes do primeiro filho, padrão de sono irregular, diabete tipo 2, presença de tecido mamário denso e maior quantidade de ciclos

menstruais (associada à menarca precoce e/ou menopausa tardia), uso de contraceptivos orais (como a exposição cumulativa a estrógenos e/ou progesterona no epitélio mamário), nuliparidade ou primeiro filho após os 30 anos de idade, dieta alimentar pouco saudável (baseada em gorduras e proteínas de origem animal), baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais, além da presença de mutações em genes de predisposição hereditária (*American Cancer Society*, 2015).

Os carcinomas de mama mais comuns que acometem a população feminina são os ductais, correspondendo de 70 a 80% dos casos. Estes são classificados como *in situ*, os quais não ultrapassam as primeiras camadas celulares do ducto, podendo ser classificados quanto ao aspecto histológico como sólido, cribiforme, papilar e micropapilar podendo também ser de grau tumoral alto, intermediário ou baixo (Burstein and Polyak, 2004; Ponti *et al.*, 2014; Yerushalmi *et al.*, 2009). A recidiva dos carcinomas *in situ* na forma de carcinoma ductal invasivo é de 10% a 24% após 10 anos, e esta manifestação de recorrência pode ser aumentada quando o tumor é HER2+, atingindo até 50% dos casos (Ponti *et al.*, 2014). Os carcinomas invasivos são mais incidentes quando comparados aos carcinomas *in situ* (DeSantis *et al*., 2016). Contudo essa progressão tumoral linear tem sido discutida e infere-se que seria possível o desenvolvimento de um tumor invasivo já nos primeiros estágios da doença (Virnig *et al.*, 2009). O CM lobular acomete a porção lobular da glândula mamária e, geralmente, possui baixa taxa de proliferação. Este tipo tumoral é pouco frequente, sendo detectado de 0,5% a 3,8% das biópsias benignas de mama. O subtipo lobular pleomórfico, considerado mais agressivo e com alta taxa de proliferação, é relatado em 8% a 14% dos carcinomas invasivos de mama (Al-Baimani *et al.*, 2015; Morrow *et al.*, 2015).

Muitos estudos de integração de dados provenientes de diferentes plataformas de análises e envolvendo um grande número de amostras, têm proporcionado a base para a classificação molecular dos tumores da mama. Estes estudos tem contribuído para o delineamento de uma nova abordagem para o diagnóstico clínico e tratamentos mais adequados das pacientes acometidas por câncer de mama. Os primeiros estudos evidenciaram subtipos moleculares os quais foram detectados por meio de análises de dados globais de expressão gênica e de alteração do número de cópias genômicas. Entretanto, na prática clínica, os testes de expressão proteica por imuno-histoquímica mostraram-se apropriados para a classificação dos subtipos tumorais (Goldhirsch *et al.*, 2013). Os principais marcadores utilizados na prática clínica são os receptores de

estrógeno (ER), progesterona (PR), receptor de fator de crescimento epidérmico (*HER2*) e o marcador de proliferação Ki-67. Os principais subtipos descritos como resultantes desses estudos moleculares são: Luminal A, Luminal B-*HER2* negativo, Luminal B-*HER2* positivo, HER2 positivo não-luminal e *basal-like* ou também conhecido como triplo negativo (Dawson *et al.*, 2013; Sonnenblick *et al.*, 2014). Contudo, o CM é uma doença com alta heterogeneidade e com uma grande variedade em suas características clínicas e moleculares. Dawson *et al.* (2013) descreveram a existência de 10 subtipos tumorais de CM associados com evolução clínica distintas, reforçando que estes achados proporcionam conhecimento para entender os mecanismos celulares envolvidos na carcinogênese e na identificação de potenciais genes *drivers*. Além disso, a heterogeneidade intra-tumoral é uma questão que também tem sido levantada, pois a combinação de diferentes agentes pode contribuir para o tratamento dos diferentes alvos que são passíveis da ação de medicamentos utilizados hoje na prática clínica (Zardavas *et al.*, 2015).

Mais recentemente, Santagata *et al.* (2014) propuseram outra classificação dos tumores de mama considerando as características histológicas de 11 tipos celulares e quatro tipos de combinações de receptores hormonais. Esta classificação foi realizada com base em células luminais normais e a metodologia foi baseada em marcadores de imuno-histoquímica como ER, AR (receptor de andrógeno), VDR (receptor de vitamina D), K5/14/17 (queratinas 5/14/17), Ki67, Cld-4 (claudina 4), K7/8/18 (queratinas 7/8/18) e CD10/SMA/p63 (marcadores de célula tronco, mioepitelial e supressor tumoral). Na análise da camada luminal do lóbulo de 3157 tumores de mama utilizando estes marcadores foi possível identificar 11 padrões de diferenciação, que vão de L1 a L11. Além disso, foi possível combinar a esta classificação o número de receptores hormonais que estão presentes nos tecidos, podendo ser H0 (negativos para os receptores), H2 (pelo menos dois receptores positivos) e H3 (com a presença de 3 receptores). Também foi possível classificar as camadas mioepiteliais, podendo estas ser divididas em My1 (K5/14/17−) e My2 (K5/14/17+). Esta classificação também permitiu a identificação das pacientes com melhor prognóstico, como por exemplo, as pacientes classificadas como HR3, as quais são positivas para todos os receptores hormonais ER+AR+VDR+ (Santagata *et al.*, 2014).

Aproximadamente 10% dos casos de CM são familiais com uma proporção significante de tumores hereditários cujos pacientes apresentam mutações germinativas

em genes altamente penetrantes (Paradiso and Formenti, 2011). Em casos familiais, quanto maior o número de indivíduos afetados, maior é o risco de desenvolver a doença, podendo ser de 2 a 4 vezes maior quando o grau de parentesco é menor (Majdak-Paredes and Fatah, 2009).

A maioria dos carcinomas de mama hereditários são ductais invasivos (80% dos casos) e, comumente, estão associados com mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Aproximadamente 70% e 16% dos tumores *BRCA1* e *BRCA2* positivos, respectivamente, são negativos para os receptores hormonais ER e PR e possuem baixa expressão HER2, portanto triplo-negativos (Mavaddat *et al.*, 2012). Os tumores associados ao *BRCA1* são considerados mais agressivos por elevado número de mitoses, áreas de necrose, margens comprometidas e infiltração linfocítica, além de possuírem mutações adquiridas no gene *TP53*. Os carcinomas mamários associados ao *BRCA2* também possuem alta taxa mitótica e margens comprometidas (Larsen *et al.*, 2014). Já para os CM hereditários que não possuem alteração nos genes clássicos *BRAC1* e *BRCA2*, a heterogeneidade é maior, porém parecem ser menos agressivos quando comparados aos tumores esporádicos (Larsen *et al.*, 2014). Alterações localizadas em diferentes locais dos genes *BRCA1* e *BRCA2* podem contribuir com diferentes riscos para o desenvolvimento de tumores de mama e de ovário (Rebbeck *et al*., 2015).

A síndrome HBOC (do inglês, *Hereditary Breast and Ovary Carcinomas*) é mais frequentemente descrita. Durante a avaliação do paciente podem surgir evidências para o diagnóstico da síndrome HBOC, como: dois ou mais casos de câncer de mama e/ou ovário em idade precoce (pré-menopausa), múltiplos casos na família, câncer de mama bilateral e padrão de transmissão vertical. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* foram os primeiros genes de predisposição hereditária descritos na síndrome HBOC (Miki *et al.*, 1994; Tavtigian *et al.*, 1996). Desde então, testes genéticos para a triagem de mutações germinativas têm sido utilizados na identificação destes genes, em famílias clinicamente caracterizadas como portadoras da síndrome. Além de *BRCA1* e *BRCA2*, outros genes considerados de alta penetrância já foram relatados como associados a predisposição ao CM hereditário, como *PTEN* (síndrome de Cowden), *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *CDH1* (câncer gástrico difuso hereditário) e *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers). Também foram relatados genes com penetrância moderada associados ao CM hereditário, tais como *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1* e *PALB2* (Narod, 2004; Zhang *et al.*, 2011).

Em uma meta análise, foram descritos 10 alelos consideradas de alto risco para câncer de mama hereditário em seis genes, incluindo *ATM, CASP8, CHEK2, CTLA4, NBN* e *TP53* (Zhang *et al.*, 2011). Outras alterações envolvendo os genes *ATM, CYP19A1, TERT e XRCC3* foram consideradas como de risco moderado (Zhang *et al.*, 2011). Recentemente, Shiovitz e Korde (2014) relataram um maior número de alelos de risco para câncer de mama em estudos de GWA (*Genome Wide Association*) envolvendo genes de baixa penetrância, mesmo sendo frequentes na população em geral. Apesar da grande quantidade de dados, o avanço das tecnologias de sequenciamento tem hoje proporcionado a elaboração de painéis comerciais contendo genes de penetrância alta, moderada e baixa, relacionados ao diagnóstico e úteis para o aconselhamento genético das pacientes acometidas por CM familial. A maioria dos testes comerciais atuais para avaliar mutação em genes de predisposição hereditária ao câncer de mama inclui também genes associados com o câncer de ovário e colorretal hereditários (Easton *et al.*, 2015; Shiovitz and Korde, 2015). Um dos benefícios da aplicação destes painéis é o auxilio na detecção de pacientes portadores de mutações extremamente raras, bem como polimorfismos comuns, além de contribuírem para o diagnóstico clínico de HBOC não tão evidente, como no caso de pacientes com poucos indivíduos acometidos na família. A realização destes testes auxilia ainda na confirmação do diagnóstico de uma síndrome específica e de casos suspeitos, mesmo quando associados com outro espectro de tumores (Pinheiro *et al.*, 2015; Shiovitz and Korde, 2015). Os painéis de análise de mutações em genes específicos podem auxiliar na identificação de vários *loci* que estão associados ao desenvolvimento da doença em questão, ao invés de apenas uma alteração específica. Contudo a sua interpretação é difícil, sendo necessária a busca dos achados em bancos de dados específicos, investigação fenotípica e até mesmo estudos funcionais para comprovar de fato a causa das mutações reportadas nos testes (Biesecker and Green, 2014).

Mutações germinativas em *TP53* estão associadas à síndrome Li-Fraumeni, uma síndrome complexa, autossômica dominante caracterizada por agrupamento familial de sarcomas, cânceres de mama, tumores cerebrais e carcinomas adrenocorticais, diagnosticados antes dos 45 anos de idade (Li and Fraumeni, 1969; Malkin *et al.*, 1990). Algumas famílias apresentam incidência aumentada de outros tipos de cânceres como de pulmão, cólon, estômago, próstata e melanomas. Apesar de tumores da tireoide não serem indicadores diagnósticos, estes já foram descritos em famílias com a síndrome

(Li and Frameni, 1969; Achatz *et al.*, 2007; Masciari *et al.*, 2008). Uma variante do gene *TP53* responsável pela troca de aminoácido R337H foi detectada em uma coorte de pacientes brasileiros, nas regiões sul e sudeste do país estando associada com os tumores de mama, sistema nervoso central, sarcoma de partes moles, pulmão, estômago e tumores adrenocorticais, sendo este último mais evidente em pacientes com esta mutação específica quando comparado àqueles com outras mutações no gene *TP53* (Achatz *et al.*, 2007).

A identificação de mutações que ocorrem em genes de baixa penetrância tem permitido avanços em todas as áreas de conhecimento da genética básica e aplicada. Isto porque estas mutações e/ou polimorfismos podem desempenhar funções biológicas diretamente associadas ao fenótipo de estudo, e/ou por demonstrarem forte associação com determinadas doenças como o câncer, auxiliando na predição do risco e prevenção de pacientes suscetíveis. A identificação de um acúmulo de alterações pode potencializar a predição de risco quando combinamos os dados de diversos *loci*, mesmo que o efeito das alterações seja considerado moderado.

1.4 Câncer de Tireoide (CT)

O CT acometeu 298 mil pessoas em todo o mundo no ano de 2012 de acordo com a estimativa mundial Globocan em 2012, sendo mais comum em e correspondendo a 3,5% dos cânceres que acometem o sexo feminino (Ferlay *et al.*, 2014). Apesar de sua taxa de mortalidade ser considerada baixa (< 1:100.000 e 2: 100.000 para homens e mulheres, respectivamente), tem se notado um aumento da incidência da doença em função da utilização de melhores estratégias de rastreamento e detecção e, consequentemente, do diagnóstico das lesões (Ferlay *et al.*, 2014). No Brasil, para o ano de 2014, o CT foi estimado em 1.150 casos novos para o sexo masculino e 8.050 para o sexo feminino, sendo o quarto mais frequente em mulheres da região sul do país (INCA, 2014).

O CT é o mais comum dentre os tumores que atingem o sistema endócrino. Muitos fatores de risco estão relacionados à doença como aumento de exposição à radiação nuclear, mesmo em baixas doses; a ocorrência de câncer da tireoide na família; maior uso de diagnósticos por radiação, como exemplo o raio X e, maior exposição à tecnologia de comunicação do tipo *wireless* (Yu *et al.*, 2010; Nachalon *et al.*, 2015). Os

acidentes nucleares, envolvendo vazamento de material radioativo, são muitas vezes acompanhados de casos de carcinoma papilar de tireoide, como os ocorridos em Hiroshima e Nagasaki, em 1945, e em Chernobyl, em 1986. Este último demonstrou um aumento na incidência do carcinoma papilífero de tireoide em crianças expostas a isótopos radioativos de iodo (Kazakov *et al.*, 1992; Yip and Carty, 2015). Dietas deficientes em iodo estimulam a formação do bócio, como um mecanismo de compensação. Paralelamente, a falta do elemento está também relacionada ao aumento da incidência de carcinomas foliculares de tireoide (Kondo *et al.*, 2006; Zimmermann and Boelaert, 2015). O desenvolvimento de bócio coloide e nódulos benignos, bem como adenomas, é outro forte fator de risco para CT (Vecchia *et al*., 2014).

A maioria dos carcinomas tem origem nas células foliculares, que revestem os colóides tireoidianos contendo os hormônios T3 e T4 enquanto outros têm origem em células C ou parafoliculares, adjacentes às células foliculares, que secretam calcitonina (LiVolsi, 2011). Os carcinomas de tireoide mais comuns são os diferenciados, provenientes de células foliculares e correspondem a mais de 90% dos casos. Dentre os carcinomas diferenciados, o subtipo mais comum é o carcinoma papilífero, com prevalência de cerca de 50% a 80%, enquanto que o subtipo folicular tem prevalência de cerca de 10% a 40% (INCA, 2014). O carcinoma medular originário de células parafoliculares ocorre em 2% a 3% dos casos e possui patogenicidade melhor estabelecida. O carcinoma indiferenciado anaplásico, apesar de originado de células foliculares, é considerado o CT mais agressivo, ocorrendo em 2 a 3% dos casos, com expectativa de sobrevida média de quatro meses e quase 100% de óbito (Nikiforov and Nikiforova, 2011; Xing, 2013).

As síndromes genéticas associadas ao CT são caracterizadas por múltiplos tumores heterogêneos, multicentricidade e bilateralidade, cujos pacientes compartilham o fato de apresentarem a doença em idade precoce. Os carcinomas medulares e não-medulares podem ser hereditários. Estima-se que 25% dos carcinomas medulares estão associados com a síndrome da Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN) do tipo II, onde 85% dos casos são devidos a mutações em ponto no proto-oncogene *RET*, responsável por codificar um receptor de tirosina quinase (Nose, 2011).

Algumas SPC contém em seu espectro os carcinomas não-medulares da tireoide incluindo a Polipose Adenomatosa Familial (FAP) ou Síndrome de Gardner, Complexo de Carney, Síndrome de Werner, Síndrome DICER1 e Síndrome de Cowden (Gara *et*

al., 2015). A FAP está associada ao desenvolvimento de vários pólipos adenomatosos na parede do trato intestinal e porção colorretal. É comum a manifestação subsequente de carcinomas colorretais, de sistema nervoso central, fígado, ducto biliar e tireoide. A síndrome de Gardner é uma variante de FAP quanto à manifestação clínica de tumores extracolônicos como osteomas e tumores de pele. Nesta síndrome são mais comumente diagnosticados os tumores de tecidos moles e desmóides (García and Knoers, 2009). A síndrome de Gardner é autossômica dominante e decorrente da mutação germinativa no gene *APC*, contudo manifestações atenuadas do fenótipo clínico estão relacionadas com alterações no gene *MUTYH* (Half *et al.*, 2009).

A síndrome de Complexo de Carney possui 100% de penetrância e está associada com pigmentação e lesão de pele e mucosa, mixomas (tumores cardíacos benignos) e tumores endócrinos como glândula pituitária, doença adrenal nodular pigmentada, tumores de células de Sertoli e de Leydig além de tumores da tireóide, principalmente foliculares (Nosé, 2010; Correa *et al.*, 2015). Mutações no gene *PRKAR1A* ocorrem em mais de 70% dos casos (Correa *et al.*, 2015).

A síndrome de Werner tem herança autossômica recessiva com mutação no gene *WRN* e está associada com o envelhecimento precoce, bem como com o aparecimento de CT (Goto *et al.*, 1996; Nose, 2011). A síndrome de DICER1 acomete indivíduos que possuem mutações no gene *DICER1*, uma ribonuclease responsável por clivar pequenas moléculas de RNA que darão origem aos miRNAs, importantes para regulação gênica pós-transcricional. Nesta síndrome são relatados o blastoma pleuropulmonar, nefroma cístico, tumores de células de Leydig e Sertoli, rabdomiossarcoma embrionário, tumores de Wilms e bócio multinodular, que muitas vezes correspondem a cistos e hiperplasia tireoideana (De Kock *et al.*, 2014).

A síndrome de Cowden está relacionada com mutações no gene supressor tumoral *PTEN*. Esta síndrome é caracterizada pelo aparecimento do bócio e adenoma folicular, com alto risco de manifestação de um tumor maligno da glândula além da presença de tumores mamários (Yeager *et al.*, 2007).

Algumas mutações de baixa penetrância foram recentemente descritas como associadas à CT familial, como exemplo os polimorfismos de base única (SNPs) rs1801516 (G>A, Asp1853Asn), rs17879961 (T>C, Ile157Thr) e rs16941 (A>G, Glu1038Gly), localizados nos genes *ATM*, *CHEK2* e *BRCA1*, respectivamente (Wojcicka *et al.*, 2014). É interessante ressaltar que estes alelos já foram descritos como

associados à leucemia linfocítica e CM, e pacientes diagnosticados com CM possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de CT papilífero (Wojcicka *et al.*, 2014). Outros cinco SNPs foram associados com o risco aumentando de desenvolvimento de CT em pacientes que possuem histórico familiar deste tumor: rs966423 (C), rs944289 (T), rs2439302 (G), rs116909374 (T) e rs965513 (A) (Liyanarachchi *et al.*, 2013).

Recentemente os genes *HABP2* (Gara *et al.*, 2015) e *SRRM2* (Tomsic *et al.*, 2015) foram reportados como associados aos carcinomas de tireoide não medulares hereditários. Recentemente, Tomsic *et al*. (2016) relataram que a mutação neste gene não se segregava com o carcinoma papilífero da tireoide em famílias com este fenótipo. Desta forma, o papel do *HABP2* em carcinomas de tireoide hereditários precisa ser melhor avaliado para comprovar esta associação.

1.5 Associação entre o câncer de mama e tireoide

Há muito se busca entender os mecanismos que estão envolvidos na associação de doenças da mama e tireoide (Hedley *et al.*, 1981). A principal SPC que envolve estes dois tumores é a síndrome de Cowden. Lloyd e Dennis (1963), pela primeira vez, relataram a história da família Cowden e os achados clínicos de múltiplos adenomas da tireoide e fribrose da mama seguido de manifestação maligna (Lloyd and Dennis, 1963). Em 1997, foi descrita pela primeira vez a presença de mutações no gene *PTEN* (Liaw *et al*., 1997), revelando que este era um gene supressor tumoral importante. Outras características clínicas foram sendo incorporadas ao espectro da síndrome e hoje os critérios clínicos utilizados para diagnóstico dos pacientes são preconizados nas recomendações para a síndrome presentes no NCCN. Os critérios são divididos em principais e secundários, e dentre os principais estão: câncer de mama, câncer de endométrio, câncer folicular da tireoide, múltiplos pólipos harmatomatosos, macrocefalia, pigmentação macular da glande, lesões mucocutâneas. Dentre os critérios secundários encaixam-se: espectro autista, câncer de cólon, acantose glicogênica do esôfago, lipomas, carcinoma papílifero da tireoide ou sua variante folicular, lesões tireoidianas, carcinoma renal, lipomatose testicular e anomalias vasculares (NCCN, 2015). São recomendados testes genéticos para o diagnóstico da síndrome de Cowden por sua importante aplicação no aconselhamento genético das famílias acometidas.

Outras associações entre lesões de mama e tireoide têm sido relatadas. Em 1997, Galanti *et al.* relataram um aumento da incidência de CM em membros das famílias, na maioria das vezes mães, de pacientes acometidos com CT papilífero e folicular, quando comparados à taxa de incidência destes tumores na população local (Galanti *et al.*, 1997). O desenvolvimento de um segundo tumor primário em pacientes diagnosticados com CT ocorre em 16% dos indivíduos, sendo o tumor mamário o segundo tumor primário mais frequente nesta parcela de indivíduos (Garner *et al.*, 2007). Nos casos de CM, o segundo tumor primário detectado com frequência é o CT (Garner *et al.*, 2007).

Apesar da alta frequência de pacientes que apresentam diagnóstico clínico para lesões de ambos os tecidos glandulares, ainda está por ser elucidado quais os principais mecanismos moleculares que de fato estão envolvidos nesta associação. É descrito em literatura que para pacientes que já desenvolveram CT, tratados com cirurgia e radioiodoterapia, é comum o aumento de incidência de um segundo tumor primário na mama. Consorti *et al.* (2011) acompanharam pacientes previamente tratadas para CT com o intuito de investigar a necessidade de uma política de prevenção para o CM. Contudo a relação patofisiológica entre CM e CT ainda não está clara, havendo hipóteses de desregulação do sistema imune, causa hormonal e predisposição genética (Consorti *et al.*, 2011).

Em uma coorte de 1064 pacientes (no período 2000 a 2006), 60 foram identificados com CM e CT sendo 43% e 39% diagnosticados primeiramente com CT e CM, respectivamente (Garner *et al.*, 2007). Estes dados revelaram que pacientes que desenvolvem CT como primeiro tumor primário tem um risco aumentado de desenvolver CM de 1,7%. Neste mesmo estudo, em uma segunda coorte de análise, 820 pacientes tiveram seus registros avaliados entre os anos de 1995 a 2006. Vinte e três indivíduos desenvolveram CT e CM. Interessantemente, em 9% destes casos havia histórico familial de CT e 26% de CM, porém apenas um destes pacientes foi diagnosticado com ambos os tumores, CT medular e CM, o único indivíduo do sexo masculino. Este estudo apontou a importância da investigação sobre a história familial de CT e/ou CM em membros das famílias e sua relevância para o aconselhamento genético apropriado. Nestes casos, testes de triagem são úteis para a prevenção do aparecimento de um segundo tumor primário ou a detecção de outros membros acometidos pela mesma mutação dos probandos (Garner *et al.*, 2007).

Uma meta-análise confirmou o risco aumentado para o desenvolvimento de um segundo tumor primário em pacientes com CM e ou CT. Joseph *et al*. (2015) relataram que o risco de desenvolver um segundo tumor primário em geral é de 21% para pacientes que já tiveram CT, e de 42% para pacientes que já tiveram CM. Levando em conta apenas os tumores tireoidianos e mamários, o risco de desenvolver CT seguido de CM é maior, cerca de 17%, quando comparado aos casos de CM após CT, sendo apenas de 2 a 3%, o que pode ser consequência dos tratamentos aplicados nos casos de CM incluindo de radioterapia. No entanto, os carcinomas de tireoide e mama foram considerados mais incidentes na forma de segundo tumor primário em relação a outros tipos tumorais, o que leva a concluir que outros mecanismos moleculares e genéticos possam estar implicados na associação entre estes dois tumores (Joseph *et al.*, 2015).

Identificar a ocorrência de um segundo tumor primário mais frequente pode ser importante para o acompanhamento, vigilância e prevenção. Para a investigação do segundo tumor primário mais frequente seguido de CT, foi realizada uma análise retrospectiva utilizando os dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER-9 database). Este é um importante registro populacional de câncer dos Estados Unidos, envolvendo mulheres acima de 18 anos de idade, no período de 1973 a 2011 (Kuo *et al.*, 2015). Foi observado que na maioria dos casos as pacientes diagnosticadas com CT desenvolveram CM dentro de cinco anos, além de terem sido consideradas mais jovens quando comparadas às pacientes com diagnóstico de CM da população em geral. Outro achado interessante foi que na maior parte dos casos os tumores de mama eram do tipo lobular ductal misto, positivas para os receptores de estrógeno e progesterona. Os autores concluíram que é importante o acompanhamento de pacientes que desenvolvem CT em idade jovem, evidenciando a necessidade do estabelecimento de *guidelines* específicos para incentivar a realização de exames de rastreamento para CM não só para o paciente em si, mas para a família como um todo, pois esta associação entre CM e CT demonstra um fator genético ainda não explicado (Kuo *et al.*, 2015).

Recentemente, An *et al.* (2015) relataram que os receptores de estrógeno e progesterona podem estar relacionados com o risco aumentado de desenvolvimento de CT e CM. Avaliando um grupo de pacientes da *Seoul National University*, os autores identificaram 55 pacientes com CT seguido de CM (Grupo-1), 81 pacientes com CM seguido de CT (Grupo 2) e 45 pacientes com ambos os tumores sincrônicos (Grupo-3).

O estudo identificou a expressão de PR+ e ER+ nos tumores de mama dos Grupos-1 e 3 sugerindo que estes receptores podem ter resposta hormonal associada ao desenvolvimento de CT embora o real mecanismo ainda não seja esclarecido (An *et al.*, 2015).

Utilizando sequenciamento do exoma, Ikeda *et al.* (2015) investigaram 14 pacientes com CM e CT diagnosticados antes dos 50 anos, com histórico familial destes tumores, sem mutação no gene *PTEN*. Os autores priorizaram as alterações raras, patogênicas e com função de reparo a danos no DNA. Baseado nesta premissa, foram identificadas como mais frequentes as alterações p.G496V e p.T1170I no gene *PARP4* (Ikeda *et al.*, 2015). A função deste gene ainda não é totalmente esclarecida, porém por meio de estudo funcionais em linhagens celulares de mama, os autores demonstraram o potencial papel de supressor tumoral uma vez que este gene pertence à família PARP que atua em processos importantes como reparo do DNA, regulação da transcrição e interferência por RNA (Gibson and Kraus, 2012). Os autores concluíram mais estudos são necessários para comprovar o real impacto de alterações do gene *PARP4* e sua associação com uma nova síndrome de predisposição hereditária envolvendo CT e CM.

Bardhan *et al.* (2012) também investigaram a associação entre CT e CM em dois pacientes do sexo masculino que haviam desenvolvido CM com 63 e 68 anos, respectivamente, sem histórico destes tumores na família e com amplificação do gene *HER2*. Concomitantemente ao tratamento do carcinoma de mama, foi identificado um carcinoma papilífero de tireóide nos dois pacientes. Relatos em literatura evidenciam que é comum o desenvolvimento de um segundo tumor primário em homens, quando comparado ao sexo feminino (Auvinen *et al.*, 2002; Hemminki *et al.*, 2005), entretanto, os autores relataram que esse foi a primeiro estudo descrevendo a presença do tumor papilífero de tireóide como segundo tumor em homens. Os autores ainda ressaltaram uma possível causa hereditária envolvendo as síndromes de Cowden e de Peutz-Jeghers, contudo os genes específicos não foram testados para as mutações. Segundo os autores, a investigação de CT em mulheres *HER2*-positivas pode ter relevância clínica, mas é necessário a realização de estudos mais detalhados em um grande número de casos para elucidar esta associação (Bardhan *et al.*, 2012).

Em resumo, os dados descritos em literatura evidenciam que a metodologia de sequenciamento de exomas permite identificar mutações e variações no genoma, as quais podem estar associadas com as síndromes de predisposição hereditária ao risco de

desenvolvimento de tumores. A detecção e a definição de novas alterações genéticas em agrupamentos familiais de CT e CM podem ampliar o espectro de síndromes de predisposição associadas com o câncer e permitir a identificação de pacientes com risco de desenvolver estes tumores.

7. CONCLUSÃO

- A análise de exoma de pacientes com diagnóstico de CT e/ou CM em idade jovem, com histórico familiar destes tumores, permitiu identificar alterações raras, de acordo com os bancos de dados 1000 Genomas e 6500 Exomas, e consideradas patogênicas por análise de predição *in silico*. Estas alterações estavam presentes tanto em genes clássicos previamente associados com síndromes de predisposição ao câncer, quanto em novos genes candidatos relacionado a funções como de manutenção celular e do genoma. Nenhum das alterações encontradas em genes clássicos, com exceção de p.R233X no gene *PTEN* da paciente 14, é utilizada atualmente na prática clínica para o diagnóstico de uma síndrome hereditária.
- Nos genes de alta e baixa penetrância já descritos em literatura foram detectadas 38 alterações não-sinônimas comuns, sendo apenas cinco consideradas possivelmente deletérias ou deletérias em apenas um banco de dados de predição de patogenicidade. Outras 13 alterações raras, com frequência alélica < 0,05, e preditas como patogênicas em pelo menos três bancos de dados, foram detectadas em no máximo dois indivíduos cada uma.
- Na busca de novos genes de predisposição foram selecionadas as alterações presentes em pelo menos quatro indivíduos, reportadas com frequência alélica < 0,05 em bancos de dados 1000 Genomas e 6500 Exomas, o que resultou em 911 SNPs. Destas, 287 eram exônicas e não sinônimas. O número de alterações foi reduzido para 50 quando consideradas apenas as alterações patogênicas em pelo menos três bancos de dados de patogenicidade.
- As 50 variantes patogênicas identificadas estavam mapeadas em 50 genes distintos, que potencialmente podem estar associados com a predisposição aos tumores de mama e tireoide. Destes 50 genes, 46 codificavam proteínas que apresentam interação com outras proteínas. Quarenta e um por cento destes genes foram classificados de acordo com sua ontologia gênica em Organização Celular, 11% em Sinalização e Transporte, 7% em Transcrição, 11% em Manutenção do Genoma, 9% em Metabolismo de Proteínas, 4% em Outros Metabolismos, 2% em Tradução e 15% não possuíam classificação. Interessantemente, 13 genes alterados interagiam com genes de alta e baixa

panetrância previamente descritos como associados às síndromes de predisposição ao câncer.

- A busca de vias potencialmente desreguladas revelou a via de sinalização Rap1 e via de síntese de hormônio tireoidiano. A via de sinalização Rap1 confirma resultados prévios descritos em carcinomas papilíferos de tireoide. A segunda via revelou o envolvimento dos genes *PLCB3* e *PAX8*, cujas alterações estão presentes em 10 pacientes diferentes, inclusive segregando nos pacientes das famílias I e II. As alterações nestes dois genes são mutuamente exclusivas entre os pacientes. Em adição, 10 indivíduos não aparentados apresentam alterações em genes desta via.
- Os membros das famílias I e II possuem alterações que segregam entre os indivíduos avaliados, contudo não compartilham nenhuma variante detectada nesta primeira etapa de análise de dados.
- Foram encontradas mutações em genes recentemente descritos em literatura como associados com CT e ou CM hereditários, incluindo *HABP2*, *SRRM2* e *PARP4*.
- A variante *HABP2* c.1601G>A foi selecionada para confirmação dos achados e análise de segregação por estar presente em homozigose em um indivíduo de nossa casuística, resultante de casamento consanguíneo. A alteração foi encontrada segregando na família do paciente 7 a da paciente 9, tanto em indivíduos com câncer como em indivíduos que não manifestaram a doença até o presente momento. No entanto, em ambas as famílias dos pacientes 7 e 9, dois familiares com CM e CT, respectivamente, não eram portadores de *HABP2* c.1601G>A.
- O SNP *MUS81* c.1292G>A foi encontrado segregando na paciente 9 e em todos seus os familiares avaliados. Levando em conta esta análise de segregação, a função do gene *MUS81* e a análise de modelagem de proteína, a variante *MUS81* c.1292G>A parece contribuir com a predisposição dos tumores de mama e tireoide em sua forma hereditária.
- O *pipeline* de análise desenvolvido para este estudo revelou seu potencial para os objetivos propostos, viabilizando a identificação de alterações de base única em genes de alta e baixa penetrância assim como em novos genes candidatos. Também mostrou-se confiável com a confirmação de algumas variantes testadas.

8. REFERÊNCIAS

1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, DePristo MA, Durbin RM, Handsaker RE, Kang HM, Marth GT, McVean GA. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. Nature. 2012 Nov 1;491(7422):56-65.

A, Ma YP, Dobbins SE, Houlston RS. Genetic diagnosis of high-penetrance susceptibility for colorectal cancer (CRC) is achievable for a high proportion of familial CRC by exome sequencing. J Clin Oncol. 2015 Feb 10;33(5):426-32.

Achatz MI, Olivier M, Le Calvez F, Martel-Planche G, Lopes A, Rossi BM, Ashton-Prolla P, Giugliani R, Palmero EI, Vargas FR, Da Rocha JC, Vettore AL, Hainaut P. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. Cancer Lett. 2007 Jan 8;245(1-2):96-102.

Adjobo-Hermans MJ, Crosby KC, Putyrski M, Bhageloe A, van Weeren L, Schultz C, Goedhart J, Gadella TW Jr. PLCβ isoforms differ in their subcellular location and their CT-domain dependent interaction with Gαq. Cell Signal. 2013 Jan;25(1):255-63.

Al-Baimani K, Bazzarelli A, Clemons M, Robertson SJ, Addison C, Arnaout A. Invasive Pleomorphic Lobular Carcinoma of the Breast: Pathologic, Clinical, and Therapeutic Considerations. Clin Breast Cancer. 2015 Dec;15(6):421-5.

Alvarez-Breckenridge CA, Waite KA, Eng C. PTEN regulates phospholipase D and phospholipase C. Hum Mol Genet. 2007 May 15;16(10):1157-63

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.

An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, Keam B, Lee KE, Han W, Park do J, Park IA, Noh DY, Youn YK, Cho BY, Im SA, Park YJ. A Possible Association Between Thyroid Cancer and Breast Cancer. Thyroid. 2015 Dec;25(12):1330-8.

Aoude LG, Heitzer E, Johansson P, Gartside M, Wadt K, Pritchard AL, Palmer JM, Symmons J, Gerdes AM, Montgomery GW, Martin NG, Tomlinson I, Kearsey S, Hayward NK. POLE mutations in families predisposed to cutaneous melanoma. Fam Cancer. 2015 Dec;14(4):621-8.

Aoude LG, Heitzer E, Johansson P, Gartside M, Wadt K, Pritchard AL, Palmer JM, Symmons J, Gerdes AM, Montgomery GW, Martin NG, Tomlinson I, Kearsey S, Hayward NK. POLE mutations in families predisposed to cutaneous melanoma. Fam Cancer. 2015 Dec;14(4):621-8.

Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. J Natl Cancer Inst. 2002 Sep 4;94(17):1330-2.

Aza-Carmona M, Barreda-Bonis AC, Guerrero-Fernández J, González-Casado I, Gracia R, Heath KE. Familial glucocorticoid deficiency due to compound heterozygosity of two novel MC2R mutations. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(5-6):395-7.

Backes C, Harz C, Fischer U, Schmitt J, Ludwig N, Petersen BS, Mueller SC, Kim YJ, Wolf NM, Katus HA, Meder B, Furtwängler R, Franke A, Bohle R, Henn W, Graf N, Keller A, Meese E. New insights into the genetics of glioblastoma multiforme by familial exome sequencing. Oncotarget. 2015 Mar 20;6(8):5918-31.

Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, Tabor HK, Emond MJ, Nickerson DA, Shendure J. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. Nat Rev Genet. 2011 Sep 27;12(11):745-55.

Bardhan P, Bui MM, Minton S, Loftus L, Carter WB, Laronga C, Ismail-Khan R. HER2-positive male breast cancer with thyroid cancer: an institutional report and review of literature. Ann Clin Lab Sci. 2012 Spring;42(2):135-9.

Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. N Engl J Med. 2014 Sep 18;371(12):1170.

BREAST CANCER SCREENING AND DIAGNOSIS Version 1.2015. 7/15/2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014, All Rights Reserved.

Brennan P, Wild CP. Genomics of Cancer and a New Era for Cancer Prevention. PLoS Genet. 2015 Nov 5;11(11):e1005522.

Broaddus RR, Lynch PM, Lu KH, Luthra R, Michelson SJ. Unusual tumors associated with the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Mod Pathol. 2004 Aug;17(8):981-9.

Brown KR, Otasek D, Ali M, McGuffin MJ, Xie W, Devani B, Toch IL, Jurisica I. NAViGaTOR: Network Analysis, Visualization and Graphing Toronto. Bioinformatics. 2009 Dec 15;25(24):3327-9.

Bueno RC, Canevari RA, Villacis RA, Domingues MA, Caldeira JR, Rocha RM, Drigo SA, Rogatto SR. ATM down-regulation is associated with poor prognosis in sporadic breast carcinomas. Ann Oncol. 2014 Jan;25(1):69-75.

Buerki N, Gautier L, Kovac M, Marra G, Buser M, Mueller H, Heinimann K. Evidence for breast cancer as an integral part of Lynch syndrome. Genes Chromosomes Cancer. 2012 Jan;51(1):83-91.

Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med. 2004 Apr 1;350(14):1430-41.

Capasso M, Devoto M, Hou C, Asgharzadeh S, Glessner JT, Attiyeh EF, Mosse YP, Kim C, Diskin SJ, Cole KA, Bosse K, Diamond M, Laudenslager M, Winter C, Bradfield JP, Scott RH, Jagannathan J, Garris M, McConville C, London WB, Seeger RC, Grant SF, Li H, Rahman N, Rappaport E, Hakonarson H, Maris JM. Common variations in BARD1 influence susceptibility to high-risk neuroblastoma. Nat Genet. 2009 Jun;41(6):718-23.

Cascón A, Comino-Méndez I, Currás-Freixes M, de Cubas AA, Contreras L, Richter S, Peitzsch M, Mancikova V, Inglada-Pérez L, Pérez-Barrios A, Calatayud M, Azriel S, Villar-Vicente R, Aller J, Setién F, Moran S, Garcia JF, Río-Machín A, Letón R, Gómez-Graña Á, Apellániz-Ruiz M, Roncador G, Esteller M, Rodríguez-Antona C, Satrústegui J, Eisenhofer G, Urioste M, Robledo M. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. J Natl Cancer Inst. 2015 Mar 11;107(5).

Cavalli F, Atun R. Towards a global cancer fund. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):133-4. Chen H, Duncan IC, Bozorgchami H, Lo SH. Tensin1 and a previously undocumented family member, tensin2, positively regulate cell migration. Proc Natl Acad Sci US A. 2002 Jan 22;99(2):733-8.

Chen H, Duncan IC, Bozorgchami H, Lo SH. Tensin1 and a previously undocumented family member, tensin2, positively regulate cell migration. Proc Natl Acad Sci US A. 2002 Jan 22;99(2):733-8.

Cherukuri PF, Maduro V, Fuentes-Fajardo KV, Lam K; NISC Comparative Sequencing Program, Adams DR, Tifft CJ, Mullikin JC, Gahl WA, Boerkoel CF. Replicate exome-

sequencing in a multiple-generation family: improved interpretation of next-generation sequencing data. BMC Genomics. 2015 Nov 25;16(1):998.

Chubb D, Broderick P, Frampton M, Kinnersley B, Sherborne A, Penegar S, Lloyd A, Ma YP, Dobbins SE, Houlston RS. Genetic diagnosis of high-penetrance susceptibility for colorectal cancer (CRC) is achievable for a high proportion of familial CRC by exome sequencing. J Clin Oncol. 2015 Feb 10;33(5):426-32.

Coffin SR, Hollis T, Perrino FW. Functional consequences of the RNase H2A subunit mutations that cause Aicardi-Goutieres syndrome. J Biol Chem. 2011 May 13;286(19):16984-91.

Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, Honrado E, Ramos-Medina R, Caronia D, Pita G, Gómez-Graña A, de Cubas AA, Inglada-Pérez L, Maliszewska A, Taschin E, Bobisse S, Pica G, Loli P, Hernández-Lavado R, Díaz JA, Gómez-Morales M, González-Neira A, Roncador G, Rodríguez-Antona C, Benítez J, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. Nat Genet. 2011 Jun 19;43(7):663-7.

Consorti F, Di Tanna G, Milazzo F, Antonaci A. Nulliparity enhances the risk of second primary malignancy of the breast in a cohort of women treated for thyroid cancer. World J Surg Oncol. 2011 Aug 12;9:88.

Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. Eur J Endocrinol. 2015 Oct;173(4):M85-97.

Cox DG, et al, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Common variants of the BRCA1 wild-type allele modify the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Hum Mol Genet. 2011 Dec 1;20(23):4732-47. doi: 10.1093/hmg/ddr388. Epub 2011 Sep 2. PubMed PMID: 21890493; PubMed Central PMCID: PMC3733139.

Cybulski C, Carrot-Zhang J, Kluźniak W, Rivera B, Kashyap A, Wokołorczyk D, Giroux S, Nadaf J, Hamel N, Zhang S, Huzarski T, Gronwald J, Byrski T, Szwiec M, Jakubowska A, Rudnicka H, Lener M, Masojć B, Tonin PN, Rousseau F, Górski B, Dębniak T, Majewski J, Lubiński J, Foulkes WD, Narod SA, Akbari MR. Germline RECQL mutations are associated with breast cancer susceptibility. Nat Genet. 2015 Jun;47(6):643-6.

da Silva FC, de Oliveira LP, Santos EM, Nakagawa WT, Aguiar Junior S, Valentin MD, Rossi BM, de Oliveira Ferreira F. Frequency of extracolonic tumors in Brazilian families with Lynch syndrome: analysis of a hereditary colorectal cancer institutional registry. Fam Cancer. 2010 Dec;9(4):563-70.

Danecek P, Auton A, Abecasis G, Albers CA, Banks E, DePristo MA, Handsaker RE, Lunter G, Marth GT, Sherry ST, McVean G, Durbin R; 1000 Genomes Project Analysis Group. The variant call format and VCFtools. Bioinformatics. 2011 Aug 1;27(15):2156-8.

Datta SR, McQuillin A, Rizig M, Blaveri E, Thirumalai S, Kalsi G, Lawrence J, Bass NJ, Puri V, Choudhury K, Pimm J, Crombie C, Fraser G, Walker N, Curtis D, Zvelebil M, Pereira A, Kandaswamy R, St Clair D, Gurling HM. A threonine to isoleucine missense mutation in the pericentriolar material 1 gene is strongly associated with schizophrenia. Mol Psychiatry. 2010 Jun;15(6):615-28.

Davies MJ. De-mystifying genes: identifying and managing hereditary cancer. ONS Connect. 2007;22(8 Suppl):43-4. Review.

Dawson SJ, Rueda OM, Aparicio S, Caldas C. A new genome-driven integrated classification of breast cancer and its implications. EMBO J. 2013 Mar 6;32(5):617-28.

de Kock L, Sabbaghian N, Soglio DB, Guillerman RP, Park BK, Chami R, Deal CL, Priest JR, Foulkes WD. Exploring the association Between DICER1 mutations and differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):E1072-7.

de Wit MJ, Landsvater RM, Sinke RJ, Geurts van Kessel A, Lips CJ, Höppener JW. Exclusion of the phosphatidylinositol-specific phospholipase C beta 3 (PLC beta 3) gene as candidate for the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) gene. Hum Genet. 1997 Jan;99(1):133-7.

Deb S, Wong SQ, Li J, Do H, Weiss J, Byrne D, Chakrabarti A, Bosma T; kConFab Investigators, Fellowes A, Dobrovic A, Fox SB. Mutational profiling of familial male breast cancers reveals similarities with luminal A female breast cancer with rare TP53 mutations. Br J Cancer. 2014 Dec 9;111(12):2351-60.

DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. CA Cancer J Clin. 2016 Jan;66(1):31-42.

Donner I, Kiviluoto T, Ristimäki A, Aaltonen LA, Vahteristo P. Exome sequencing reveals three novel candidate predisposition genes for diffuse gastric cancer. Fam Cancer. 2015 Jun;14(2):241-6.

Dox DG, et al. Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Common variants of the BRCA1 wild-type allele modify the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Hum Mol Genet. 2011 Dec 1;20(23):4732-47.

Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, Devilee P, Meindl A, Couch FJ, Southey M, Goldgar DE, Evans DG, Chenevix-Trench G, Rahman N, Robson M, Domchek SM, Foulkes WD. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2243-57.

Esteban-Jurado C, Vila-Casadesús M, Garre P, Lozano JJ, Pristoupilova A, Beltran S, Muñoz J, Ocaña T, Balaguer F, López-Cerón M, Cuatrecasas M, Franch-Expósito S, Piqué JM, Castells A, Carracedo A, Ruiz-Ponte C, Abulí A, Bessa X, Andreu M, Bujanda L, Caldés T, Castellví-Bel S. Whole-exome sequencing identifies rare pathogenic variants in new predisposition genes for familial colorectal cancer. Genet Med. 2015 Feb;17(2):131-42.

Evers C, Paramasivam N, Hinderhofer K, Fischer C, Granzow M, Schmidt-Bacher A, Eils R, Steinbeisser H, Schlesner M, Moog U. SIPA1L3 identified by linkage analysis and whole-exome sequencing as a novel gene for autosomal recessive congenital cataract. Eur J Hum Genet. 2015 Dec;23(12):1627-33.

Fan C, Wei J, Yuan C, Wang X, Jiang C, Zhou C, Yang M. The functional TP53 rs1042522 and MDM4 rs4245739 genetic variants contribute to Non-Hodgkin lymphoma risk. PLoS One. 2014 Sep 9;9(9):e107047.

Feng S, Cao Z. Is the role of human RNase H2 restricted to its enzyme activity? Prog Biophys Mol Biol. 2015 Nov 19. pii: S0079-6107(15)00183-2.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.

Flanagan JM, Funes JM, Henderson S, Wild L, Carey N, Boshoff C. Genomics screen in transformed stem cells reveals RNASEH2A, PPAP2C, and ADARB1 as putative anticancer drug targets. Mol Cancer Ther. 2009 Jan;8(1):249-60.

Fu H, Martin MM, Regairaz M, Huang L, You Y, Lin CM, Ryan M, Kim R, Shimura T, Pommier Y, Aladjem MI. The DNA repair endonuclease Mus81 facilitates fast DNA replication in the absence of exogenous damage. Nat Commun. 2015 Apr 16;6:6746.

Galanti MR, Ekbom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. Br J Cancer. 1997;75(3):451-6.

Gara SK, Jia L, Merino MJ, Agarwal SK, Zhang L, Cam M, Patel D, Kebebew E. Germline HABP2 Mutation Causing Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 30;373(5):448-55.

Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol. 2005 Jan 10;23(2):276-92.

Gómez García EB, Knoers NV. Gardner's syndrome (familial adenomatous polyposis): a cilia-related disorder. Lancet Oncol. 2009 Jul;10(7):727-35.

Garner CN, Ganetzky R, Brainard J, Hammel JP, Berber E, Siperstein AE, Milas M. Increased prevalence of breast cancer among patients with thyroid and parathyroid disease. Surgery. 2007 Dec;142(6):806-13; discussion 813.e1-3. Epub 2007 Nov 5. Erratum in: Surgery. 2008 Feb;143(2):302.

Gibson BA, Kraus WL. New insights into the molecular and cellular functions of poly(ADP-ribose) and PARPs. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012 Jun 20;13(7):411-24.

Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Disease gene identification strategies for exome sequencing. Eur J Hum Genet. 2012 May;20(5):490-7.

Gobl AE, Chowdhary BP, Shu W, Eriksson L, Larsson C, Weber G, Oberg K, Skogseid B. Assignment of the mouse homologue of a human MEN1 candidate gene, phospholipase C-beta 3 (Plcb3), to chromosome region 19B by FISH. Cytogenet Cell Genet. 1995;71(3):257-9.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2206-23.

Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Apr;5(4):239-46.

Gracia-Aznarez FJ, Fernandez V, Pita G, Peterlongo P, Dominguez O, de la Hoya M, Duran M, Osorio A, Moreno L, Gonzalez-Neira A, Rosa-Rosa JM, Sinilnikova O, Mazoyer S, Hopper J, Lazaro C, Southey M, Odefrey F, Manoukian S, Catucci I, Caldes T, Lynch HT, Hilbers FS, van Asperen CJ, Vasen HF, Goldgar D, Radice P, Devilee P, Benitez J. Whole exome sequencing suggests much of non-BRCA1/BRCA2 familial breast cancer is due to moderate and low penetrance susceptibility alleles. PLoS One. 2013;8(2):e55681.

Grainger RJ, Barrass JD, Jacquier A, Rain JC, Beggs JD. Physical and genetic interactions of yeast Cwc21p, an ortholog of human SRm300/SRRM2, suggest a role at the catalytic center of the spliceosome. RNA. 2009 Dec;15(12):2161-73.

Gustavsson EK, Trinh J, Guella I, Vilariño-Güell C, Appel-Cresswell S, Stoessl AJ, Tsui JK, McKeown M, Rajput A, Rajput AH, Aasly JO, Farrer MJ. DNAJC13 genetic variants in parkinsonism. Mov Disord. 2015 Feb;30(2):273-8.

Gwon GH, Jo A, Baek K, Jin KS, Fu Y, Lee JB, Kim Y, Cho Y. Crystal structures of the structure-selective nuclease Mus81-Eme1 bound to flap DNA substrates. EMBO J. 2014 May 2;33(9):1061-72.

Gylfe AE, Katainen R, Kondelin J, Tanskanen T, Cajuso T, Hänninen U, Taipale J, Taipale M, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen H, Mecklin JP, Kilpivaara O, Pitkänen E, Vahteristo P, Tuupanen S, Karhu A, Aaltonen LA. Eleven candidate susceptibility genes for common familial colorectal cancer. PLoS Genet. 2013;9(10):e1003876.

Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis. 2009 Oct 12;4:22.

Hampel H, Sweet K, Westman JA, Offit K, Eng C. Referral for cancer genetics consultation: a review and compilation of risk assessment criteria. J Med Genet. 2004 Feb;41(2):81-91.

Hancock L, Beckly J, Geremia A, Cooney R, Cummings F, Pathan S, Guo C, Warren BF, Mortensen N, Ahmad T, Jewell D. Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2008 Dec;14(12):1667-77.

Hasan TN, Shafi G, Syed NA, Alsaif MA, Alsaif AA, Alshatwi AA. Lack of association of BRCA1 and BRCA2 variants with breast cancer in an ethnic population of Saudi Arabia, an emerging high-risk area. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(10):5671-4.

He W, Zhang D, Jiang J, Liu P, Wu C. The relationships between the chemosensitivity of human gastric cancer to paclitaxel and the expressions of class III β-tubulin, MAPT, and survivin. Med Oncol. 2014 May;31(5):950.

Hedley AJ, Jones SJ, Spiegelhalter DJ, Clements P, Bewsher PD, Simpson JG, Weir RD. Breast cancer in thyroid disease: fact or fallacy? Lancet. 1981 Jan 17;1(8212):131-3.

Hemminki K, Scélo G, Boffetta P, Mellemkjaer L, Tracey E, Andersen A, Brewster DH, Pukkala E, McBride M, Kliewer EV, Chia KS, Pompe-Kirn V, Martos C, Jonasson JG, Li X, Brennan P. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. Br J Cancer. 2005 Apr 11;92(7):1288-92.

Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature.2001 May 17;411(6835):366-74.

Huang S, Qi D, Liang J, Miao R, Minagawa K, Quinn T, Matsui T, Fan D, Liu J, Fu M. The putative tumor suppressor Zc3h12d modulates toll-like receptor signaling in macrophages. Cell Signal. 2012 Feb;24(2):569-76.

Huo X, Lu C, Huang X, Hu Z, Jin G, Ma H, Wang X, Qin J, Wang X, Shen H, Tang J. Polymorphisms in BRCA1, BRCA1-interacting genes and susceptibility of breast cancer in Chinese women. J Cancer Res Clin Oncol. 2009 Nov;135(11):1569-75.

Hwang S, Kim E, Lee I, Marcotte EM. Systematic comparison of variant calling pipelines using gold standard personal exome variants. Sci Rep. 2015 Dec 7;5:17875.

Ikeda Y, Kiyotani K, Yew PY, Kato T, Tamura K, Yap KL, Nielsen S, Mester J, Eng C, Nakamura Y, Grogan RH. Germline PARP4 mutations in patients with primary thyroid and breast cancers. Endocr Relat Cancer. 2015 Dec 23.

Imyanitov EN, Byrski T. Systemic treatment for hereditary cancers: a 2012 update. Hered Cancer Clin Pract. 2013 Apr 1;11(1):2.

INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil.: 2014.

Jamieson D, Cresti N, Bray J, Sludden J, Griffin MJ, Hawsawi NM, Famie E, Mould EV, Verrill MW, May FE, Boddy AV. Two minor NQO1 and NQO2 alleles predict poor response of breast cancer patients to adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide therapy. Pharmacogenet Genomics. 2011 Dec;21(12):808-19.

Januchowski R, Zawierucha P, Ruciński M, Zabel M. Microarray-based detection and expression analysis of extracellular matrix proteins in drug-resistant ovarian cancer cell lines. Oncol Rep. 2014 Nov;32(5):1981-90.

Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2015 Jul;152(1):173-81.

Kanchi KL, Johnson KJ, Lu C, McLellan MD, Leiserson MD, Wendl MC, Zhang Q, Koboldt DC, Xie M, Kandoth C, McMichael JF, Wyczalkowski MA, Larson DE, Schmidt HK, Miller CA, Fulton RS, Spellman PT, Mardis ER, Druley TE, Graubert TA, Goodfellow PJ, Raphael BJ, Wilson RK, Ding L. Integrated analysis of germline and somatic variants in ovarian cancer. Nat Commun. 2014;5:3156.

Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. Nature. 1992 Sep 3;359(6390):21.

Kickhoefer VA, Siva AC, Kedersha NL, Inman EM, Ruland C, Streuli M, Rome LH. The 193-kD vault protein, VPARP, is a novel poly(ADP-ribose) polymerase. J Cell Biol. 1999 Sep 6;146(5):917-28.

Klaassen I, Özgören B, Sadowski CE, Möller K, van Husen M, Lehnhardt A, Timmermann K, Freudenberg F, Helmchen U, Oh J, Kemper MJ. Response to cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome: discontinuation is possible. Pediatr Nephrol. 2015 Sep;30(9):1477-83.

Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer. 2006 Apr;6(4):292-306.

Ku CS, Cooper DN, Wu M, Roukos DH, Pawitan Y, Soong R, Iacopetta B. Gene discovery in familial cancer syndromes by exome sequencing: prospects for the elucidation of familial colorectal cancer type X. Mod Pathol. 2012 Aug;25(8):1055-68.

Kuo JH, Chabot JA, Lee JA. Breast cancer in thyroid cancer survivors: An analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-9 database. Surgery. 2016 Jan;159(1):23-30.

La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Negri E. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. Int J Cancer. 2015 May 1;136(9):2187-95.

Lalloo F, Evans DG. Familial breast cancer. Clin Genet. 2012 Aug;82(2):105-14.

Lammens CR, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH, Ruijs MW, van Os TA, Spruijt L, Gómez García EB, Kluijt I, Nagtegaal T, Verhoef S, Bleiker EM. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences. J Clin Oncol. 2010 Jun 20;28(18):3008-14.

Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, Maglott DR. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. Nucleic Acids Res. 2014 Jan;42(Database issue):D980-5.

Langmead B, Salzberg SL. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. Nat Methods. 2012 Mar 4;9(4):357-9.

Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA. Hereditary breast cancer: clinical, pathological and molecular characteristics. Breast Cancer (Auckl). 2014 Oct 15;8:145-55.

Lee YH, Kim JH, Song GG. Genome-wide pathway analysis in neuroblastoma. Tumour Biol. 2014 Apr;35(4):3471-85.

Lefevre JH, Bonilla C, Colas C, Winney B, Johnstone E, Tonks S, Day T, Hutnik K, Boumertit A, Soubrier F, Midgley R, Kerr D, Parc Y, Bodmer WF. Role of rare variants in undetermined multiple adenomatous polyposis and early-onset colorectal cancer. J Hum Genet. 2012 Nov 26;57(11):709-16.

Leyton Y, Gonzalez-Hormazabal P, Blanco R, Bravo T, Fernandez-Ramires R, Morales S, Landeros N, Reyes JM, Peralta O, Tapia JC, Gomez F, Waugh E, Ibañez G, Pakomio J, Grau G, Jara L. Association of PALB2 sequence variants with the risk of familial and early-onset breast cancer in a South-American population. BMC Cancer. 2015 Jan 31;15:30.

Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med. 1969 Oct;71(4):747-52.

Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J, Homer N, Marth G, Abecasis G, Durbin R; 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. Bioinformatics. 2009 Aug 15;25(16):2078-9.

Li Z, Guo X, Wu Y, Li S, Yan J, Peng L, Xiao Z, Wang S, Deng Z, Dai L, Yi W, Xia K, Tang L, Wang J. Methylation profiling of 48 candidate genes in tumor and matched normal tissues from breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2015 Feb;149(3):767-79.

Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med. 1969 Oct;71(4):747-52.

Li H, Handsaker B, Wysoker A, Fennell T, Ruan J, Homer N, Marth G, Abecasis G, Durbin R; 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. Bioinformatics. 2009 Aug 15;25(16):2078-9.

Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M, Eng C, Parsons R. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet. 1997 May;16(1):64-7.

LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. Mod Pathol. 2011 Apr;24 Suppl 2:S1-9.

Liyanarachchi S, Wojcicka A, Li W, Czetwertynska M, Stachlewska E, Nagy R, Hoag K, Wen B, Ploski R, Ringel MD, Kozłowicz-Gudzinska I, Gierlikowski W, Jazdzewski K, He H, de la Chapelle A. Cumulative risk impact of five genetic variants associated with papillary thyroid carcinoma. Thyroid. 2013 Dec;23(12):1532-40.

LLOYD KM 2nd, DENNIS M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. Ann Intern Med. 1963 Jan;58:136-42.

Luque RM, Ibáñez-Costa A, López-Sánchez LM, Jiménez-Reina L, Venegas-Moreno E, Gálvez MA, Villa-Osaba A, Madrazo-Atutxa AM, Japón MA, de la Riva A, Cano DA, Benito-López P, Soto-Moreno A, Gahete MD, Leal-Cerro A, Castaño JP. A cellular and molecular basis for the selective desmopressin-induced ACTH release in Cushing disease patients: key role of AVPR1b receptor and potential therapeutic implications. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;98(10):4160-9.

Ma XD, Cai GQ, Zou W, Huang YH, Zhang JR, Wang DT, Chen BL. First evidence for the contribution of the genetic variations of BRCA1-interacting protein 1 (BRIP1) to the genetic susceptibility of cervical cancer. Gene. 2013 Jul 25;524(2):208-13.

Ma XD, Cai GQ, Zou W, Huang YH, Zhang JR, Wang DT, Chen BL. First evidence for the contribution of the genetic variations of BRCA1-interacting protein 1 (BRIP1) to the genetic susceptibility of cervical cancer. Gene. 2013 Jul 25;524(2):208-13.

Majdak-Paredes EJ, Fatah F. Hereditary breast cancer syndromes and clinical implications. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009 Feb;62(2):181-9.

Majewski J, Schwartzentruber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? J Med Genet. 2011 Sep;48(9):580-9.

Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. Science. 1990 Nov 30;250(4985):1233-8. Erratum in: Science. 1993 Feb 12;259(5097):878.

Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. J Natl Cancer Inst. 2011 Jan 19;103(2):117-28. doi: 10.1093/jnci/djq495. Epub 2011 Jan 12. Erratum in: J Natl Cancer Inst. 2011 Apr 20;103(8):699.

Masciari S, Van den Abbeele AD, Diller LR, Rastarhuyeva I, Yap J, Schneider K, Digianni L, Li FP, Fraumeni JF Jr, Syngal S, Garber JE. F18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography screening in Li-Fraumeni syndrome. JAMA. 2008 Mar 19;299(11):1315-9.

Mavaddat N, et al. Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Jan;21(1):134-47.

McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytsky A, Garimella K, Altshuler D, Gabriel S, Daly M, DePristo MA. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. Genome Res. 2010 Sep;20(9):1297-303.

McPherson JP, Lemmers B, Chahwan R, Pamidi A, Migon E, Matysiak-Zablocki E, Moynahan ME, Essers J, Hanada K, Poonepalli A, Sanchez-Sweatman O, Khokha R, Kanaar R, Jasin M, Hande MP, Hakem R. Involvement of mammalian Mus81 in genome integrity and tumor suppression. Science. 2004 Jun 18;304(5678):1822-6.

Mihály Z, Kormos M, Lánczky A, Dank M, Budczies J, Szász MA, Győrffy B. A meta-analysis of gene expression-based biomarkers predicting outcome after tamoxifen treatment in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jul;140(2):219-32.

Mihály Z, Kormos M, Lánczky A, Dank M, Budczies J, Szász MA, Győrffy B. A meta-analysis of gene expression-based biomarkers predicting outcome after tamoxifen treatment in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jul;140(2):219-32.

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994 Oct 7;266(5182):66-71.

Milne RL, et al. Common non-synonymous SNPs associated with breast cancer susceptibility: findings from the Breast Cancer Association Consortium. Hum Mol Genet. 2014 Nov 15;23(22):6096-111.

Minagawa K, Yamamoto K, Nishikawa S, Ito M, Sada A, Yakushijin K, Okamura A, Shimoyama M, Katayama Y, Matsui T. Deregulation of a possible tumour suppressor

gene, ZC3H12D, by translocation of IGK@ in transformed follicular lymphoma with t(2;6)(p12;q25). Br J Haematol. 2007 Oct;139(1):161-3.

Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Apr;12(4):227-38.

Na N, Dun E, Ren L, Li G. Association between ERCC5 gene polymorphisms and breast cancer risk. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Mar 1;8(3):3192-7.

Nachalon Y, Katz O, Alkan U, Shvero J, Popovtzer A. Radiation-Induced Thyroid Cancer: Gender-Related Disease Characteristics and Survival. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015 Oct 5. pii: 0003489415608200.

Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. Oncogene. 2004 Aug 23;23(38):6445-70.

Nakaya N, Hemish J, Krasnov P, Kim SY, Stasiv Y, Michurina T, Herman D, Davidoff MS, Middendorff R, Enikolopov G. noxin, a novel stress-induced gene involved in cell cycle and apoptosis. Mol Cell Biol. 2007 Aug;27(15):5430-44. Epub 2007 May 21.

Narod S. The prevention of hereditary breast and ovarian cancer: a personal view. Hered Cancer Clin Pract. 2004 Feb 15;2(1):5-10.

Nejda N, Iglesias D, Moreno Azcoita M, Medina Arana V, González-Aguilera JJ, Fernández-Peralta AM. A MLH1 polymorphism that increases cancer risk is associated with better outcome in sporadic colorectal cancer. Cancer Genet Cytogenet. 2009 Sep;193(2):71-7.

Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. Nat Genet. 2010 Sep;42(9):790-3.

Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011 Aug 30;7(10):569-80.

Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. Mod Pathol. 2011 Apr;24 Suppl 2:S19-33.

Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: MIM 188550: 8/31/2015:. World Wide Web URL: http://omim.org/

Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010 Aug;22(6):475-85.

Palles C, et al. Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, Kemp Z, Spain SL, Guarino E, Salguero I, Sherborne A, Chubb D, Carvajal-Carmona LG, Ma Y,

Kaur K, Dobbins S, Barclay E, Gorman M, Martin L, Kovac MB, Humphray S; CORGI Consortium; WGS500 Consortium, Lucassen A, Holmes CC, Bentley D, Donnelly P, Taylor J, Petridis C, Roylance R, Sawyer EJ, Kerr DJ, Clark S, Grimes J, Kearsey SE, Thomas HJ, McVean G, Houlston RS, Tomlinson I. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. Nat Genet. 2013 Feb;45(2):136-44. doi: 10.1038/ng.2503. Epub 2012 Dec 23. Erratum in: Nat Genet. 2013 Jun;45(6):713. Guarino Almeida, Estrella [corrected to Guarino, Estrella].

Paradiso A, Formenti S. Hereditary breast cancer: clinical features and risk reduction strategies. Ann Oncol. 2011 Jan;22 Suppl 1:i31-6.

Parahuleva MS, Kanse SM, Parviz B, Barth A, Tillmanns H, Bohle RM, Sedding DG, Hölschermann H. Factor Seven Activating Protease (FSAP) expression in human monocytes and accumulation in unstable coronary atherosclerotic plaques. Atherosclerosis. 2008 Jan;196(1):164-71.

Parahuleva MS, Maj R, Hölschermann H, Parviz B, Abdallah Y, Erdogan A, Tillmanns H, Kanse SM. Regulation of monocyte/macrophage function by factor VII activating protease (FSAP). Atherosclerosis. 2013 Oct;230(2):365-72.

Park DJ, Odefrey FA, Hammet F, Giles GG, Baglietto L, ABCFS, MCCS, Hopper JL, Schmidt DF, Makalic E, Sinilnikova OM, Goldgar DE, Southey MC. FAN1 variants identified in multiple-case early-onset breast cancer families via exome sequencing: no evidence for association with risk for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011 Dec;130(3):1043-9.

Pelizzo MR, Pennelli G, Zane M, Galuppini F, Colletti PM, Merante Boschin I, Rubello D. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in Lynch syndrome: Report of two cases and discussion on Lynch syndrome behaviour and genetics. Biomed Pharmacother. 2015 Aug;74:9-16.

Peng KT, Huang KC, Huang TW, Lee YS, Hsu WH, Hsu RW, Ueng SW, Lee MS. Single nucleotide polymorphisms other than factor V Leiden are associated with coagulopathy and osteonecrosis of the femoral head in Chinese patients. PLoS One. 2014 Aug 13;9(8):e104461.

Pinheiro H, Oliveira P, Oliveira C. Hereditary cancer risk assessment: challenges for the next-gen sequencing era. Front Oncol. 2015 Mar 23;5:62.

Ponti A, Lynge E, James T, Májek O, von Euler-Chelpin M, Anttila A, Fitzpatrick P, Mano MP, Kawai M, Scharpantgen A, Fracheboud J, Hofvind S, Vidal C, Ascunce N, Salas D, Bulliard JL, Segnan N, Kerlikowske K, Taplin S; ICSN DCIS Working group. International variation in management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. Eur J Cancer. 2014 Oct;50(15):2695-704.

Qi XP, Chen XL, Ma JM, Du ZF, Fei J, Yang CP, Cheng J, Song QZ, Han JS, Jin HY, Chen ZG, Wang JQ, Yang YP, Ying RB, Liu WT, Zhao Y, Chen CY, Jiang HL, Ke HP, Zhang XN. RET proto-oncogene genetic screening of families with multiple endocrine neoplasia type 2 optimizes diagnostic and clinical management in China. Thyroid. 2012 Dec;22(12):1257-65.

Qin TT, Chen T, Zhang Q, Du HN, Shu YQ, Luo K, Zhu LJ. Association between BRCA1 rs799917 polymorphism and breast cancer risk: A meta-analysis of 19,878 subjects. Biomed Pharmacother. 2014 Sep;68(7):905-10.

Rajaraman P, Bhatti P, Doody MM, Simon SL, Weinstock RM, Linet MS, Rosenstein M, Stovall M, Alexander BH, Preston DL, Sigurdson AJ. Nucleotide excision repair polymorphisms may modify ionizing radiation-related breast cancer risk in US radiologic technologists. Int J Cancer. 2008 Dec 1;123(11):2713-6.

Ramus SJ, et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Consortium analysis of 7 candidate SNPs for ovarian cancer. Int J Cancer. 2008 Jul 15;123(2):380-8.

Rebbeck TR, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1347-61. doi: 10.1001/jama.2014.5985. Erratum in: JAMA. 2015 Aug 11;314(6):628.

Repapi E, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. Nat Genet. 2010 Jan;42(1):36-44.

Ritelli M, Dordoni C, Venturini M, Chiarelli N, Quinzani S, Traversa M, Zoppi N, Vascellaro A, Wischmeijer A, Manfredini E, Garavelli L, Calzavara-Pinton P, Colombi M. Clinical and molecular characterization of 40 patients with classic Ehlers-Danlos syndrome: identification of 18 COL5A1 and 2 COL5A2 novel mutations. Orphanet J Rare Dis. 2013 Apr 12;8:58.

Roberts NJ, Jiao Y, Yu J, Kopelovich L, Petersen GM, Bondy ML, Gallinger S, Schwartz AG, Syngal S, Cote ML, Axilbund J, Schulick R, Ali SZ, Eshleman JR, Velculescu VE, Goggins M, Vogelstein B, Papadopoulos N, Hruban RH, Kinzler KW, Klein AP. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. Cancer Discov. 2012 Jan;2(1):41-6.

Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. N Engl J Med. 2007 Jul 12;357(2):154-62.

Roux PF, Marthey S, Djari A, Moroldo M, Esquerré D, Estellé J, Klopp C, Lagarrigue S, Demeure O. Comparison of whole-genome (13X) and capture (87X) resequencing methods for SNP and genotype callings. Anim Genet. 2015

Santagata S, Thakkar A, Ergonul A, Wang B, Woo T, Hu R, Harrell JC, McNamara G, Schwede M, Culhane AC, Kindelberger D, Rodig S, Richardson A, Schnitt SJ,Tamimi

RM, Ince TA. Taxonomy of breast cancer based on normal cell phenotype predicts outcome. J Clin Invest. 2014 Feb;124(2):859-70.

Santarpia L, Myers JN, Sherman SI, Trimarchi F, Clayman GL, El-Naggar AK. Genetic alterations in the RAS/RAF/mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Cancer. 2010 Jun 15;116(12):2974-83.

Santos M, Azevedo T, Martins T, Rodrigues FJ, Lemos MC. Association of RET genetic polymorphisms and haplotypes with papillary thyroid carcinoma in the Portuguese population: a case-control study. PLoS One. 2014 Oct 17;9(10):e109822.

Savas S, Geraci J, Jurisica I, Liu G. A comprehensive catalogue of functional genetic variations in the EGFR pathway: protein-protein interaction analysis reveals novel genes and polymorphisms important for cancer research. Int J Cancer. 2009 Sep 15;125(6):1257-65.

Sedding D, Daniel JM, Muhl L, Hersemeyer K, Brunsch H, Kemkes-Matthes B, Braun-Dullaeus RC, Tillmanns H, Weimer T, Preissner KT, Kanse SM. The G534E polymorphism of the gene encoding the factor VII-activating protease is associated with cardiovascular risk due to increased neointima formation. J Exp Med. 2006 Dec 25;203(13):2801-7.

Shehadeh LA, Yu K, Wang L, Guevara A, Singer C, Vance J, Papapetropoulos S. SRRM2, a potential blood biomarker revealing high alternative splicing in Parkinson's disease. PLoS One. 2010 Feb 8;5(2):e9104.

Shendure J, Akey JM. The origins, determinants, and consequences of human mutations. Science. 2015 Sep 25;349(6255):1478-83.

Shi XZ, Jin X, Xu P, Shen HM. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(16):6643-7.

Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Ann Oncol. 2015 Jul;26(7):1291-9.

Shuen AY, Foulkes WD. Inherited mutations in breast cancer genes--risk and response. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2011 Apr;16(1):3-15.

Silva FC, Lisboa BC, Figueiredo MC, Torrezan GT, Santos EM, Krepischi AC, Rossi BM, Achatz MI, Carraro DM. Hereditary breast and ovarian cancer: assessment of point mutations and copy number variations in Brazilian patients. BMC Med Genet. 2014 May 15;15:55.

Smolarz B, Makowska M, Samulak D, Michalska MM, Mojs E, Wilczak M, Romanowicz H. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of XRCC2 and XRCC3 homologous recombination repair genes and triple-negative breast cancer in Polish women. Clin Exp Med. 2015 May;15(2):151-7.

Snape K, Ruark E, Tarpey P, Renwick A, Turnbull C, Seal S, Murray A, Hanks S, Douglas J, Stratton MR, Rahman N. Predisposition gene identification in common cancers by exome sequencing: insights from familial breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012 Jul;134(1):429-33.

Sobreira N, Modaff P, Steel G, You J, Nanda S, Hoover-Fong J, Valle D, Pauli RM. An anadysplasia-like, spontaneously remitting spondylometaphyseal dysplasia secondary to lamin B receptor (LBR) gene mutations: further definition of the phenotypic heterogeneity of LBR-bone dysplasias. Am J Med Genet A. 2015 Jan;167A(1):159-63.

Sonnenblick A, Fumagalli D, Sotiriou C, Piccart M. Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? Cancer Treat Rev. 2014 Oct;40(9):1089-95.

Sonnenblick A, Fumagalli D, Sotiriou C, Piccart M. Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? Cancer Treat Rev. 2014 Oct;40(9):1089-95.

Stagni V, Oropallo V, Fianco G, Antonelli M, Cinà I, Barilà D. Tug of war between survival and death: exploring ATM function in cancer. Int J Mol Sci. 2014 Mar 27;15(4):5388-409.

Stranneheim H, Wedell A. Exome and genome sequencing: a revolution for the discovery and diagnosis of monogenic disorders. J Intern Med. 2016 Jan;279(1):3-15.

Stulp RP, Herkert JC, Karrenbeld A, Mol B, Vos YJ, Sijmons RH. Thyroid cancer in a patient with a germline MSH2 mutation. Case report and review of the Lynch syndrome expanding tumour spectrum. Hered Cancer Clin Pract. 2008 Feb 15;6(1):15-21.

Taber JM, Aspinwall LG, Stump TK, Kohlmann W, Champine M, Leachman SA. Genetic test reporting enhances understanding of risk information and acceptance of prevention recommendations compared to family history-based counseling alone. J Behav Med. 2015 Oct;38(5):740-53.

Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R,

Leblanc JF, Mitchell JT, McArthur-Morrison J, Nguyen K, Peng Y, Samson C, Schroeder M, Snyder SC, Steele L, Stringfellow M, Stroup C, Swedlund B, Swense J, Teng D, Thomas A, Tran T, Tranchant M, Weaver-Feldhaus J, Wong AK, Shizuya H, Eyfjord JE, Cannon-Albright L, Tranchant M, Labrie F, Skolnick MH, Weber B, Kamb A, Goldgar DE. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nat Genet. 1996 Mar;12(3):333-7.

Tedaldi G, Danesi R, Zampiga V, Tebaldi M, Bedei L, Zoli W, Amadori D, Falcini F, Calistri D. First evidence of a large CHEK2 duplication involved in cancer predisposition in an Italian family with hereditary breast cancer. BMC Cancer. 2014 Jul 1;14:478.

Tinholt M, Viken MK, Dahm AE, Vollan HK, Sahlberg KK, Garred O, Børresen-Dale AL, Jacobsen AF, Kristensen V, Bukholm I, Kåresen R, Schlichting E, Skretting G, Lie BA, Sandset PM, Iversen N. Increased coagulation activity and genetic polymorphisms in the F5, F10 and EPCR genes are associated with breast cancer: a case-control study. BMC Cancer. 2014 Nov 19;14:845.

Tomsic J, Fultz R, Liyanarachchi S, He H, Senter L, de la Chapelle A. HABP2 G534E Variant in Papillary Thyroid Carcinoma. PLoS One. 2016 Jan 8;11(1):e0146315.

Tomsic J, He H, Akagi K, Liyanarachchi S, Pan Q, Bertani B, Nagy R, Symer DE, Blencowe BJ, de la Chapelle A. A germline mutation in SRRM2, a splicing factor gene, is implicated in papillary thyroid carcinoma predisposition. Sci Rep. 2015 Jul 2;5:10566.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87-108.

Tsygankova OM, Prendergast GV, Puttaswamy K, Wang Y, Feldman MD, Wang H, Brose MS, Meinkoth JL. Downregulation of Rap1GAP contributes to Ras transformation. Mol Cell Biol. 2007 Oct;27(19):6647-58.

Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):170-8.

Visser WF, Verhoeven-Duif NM, de Koning TJ. Identification of a human trans-3-hydroxy-L-proline dehydratase, the first characterized member of a novel family of proline racemase-like enzymes. J Biol Chem. 2012 Jun 22;287(26):21654-62.

Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res. 2010 Sep;38(16):e164.

Wang K, Xu L, Pan L, Xu K, Li G. The functional BRCA1 rs799917 genetic polymorphism is associated with gastric cancer risk in a Chinese Han population. Tumour Biol. 2015 Jan;36(1):393-7.

Wang M, Vikis HG, Wang Y, Jia D, Wang D, Bierut LJ, Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Yang P, Wiest JS, Fain PR, Schwartz AG, Gazdar A, Minna J, Gaba C, Rothschild H, Mandal D, Kupert E, Seminara D, Liu Y, Viswanathan A, Govindan R, Anderson MW, You M. Identification of a novel tumor suppressor gene p34 on human chromosome 6q25.1. Cancer Res. 2007 Jan 1;67(1):93-9.

Wang Y, Ray AM, Johnson EK, Zuhlke KA, Cooney KA, Lange EM. Evidence for an association between prostate cancer and chromosome 8q24 and 10q11 genetic variants in African American men: the Flint Men's Health Study. Prostate. 2011 Feb 15;71(3):225-31.

Win AK, Lindor NM, Jenkins MA. Risk of breast cancer in Lynch syndrome: a systematic review. Breast Cancer Res. 2013 Mar 19;15(2):R27.

Wójcicka A, Czetwertyńska M, Świerniak M, Długosińska J, Maciąg M, Czajka A, Dymecka K, Kubiak A, Kot A, Płoski R, de la Chapelle A, Jażdżewski K. Variants in the ATM-CHEK2-BRCA1 axis determine genetic predisposition and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma. Genes Chromosomes Cancer. 2014 Jun;53(6):516-23.

World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective Washington DC: AICR, 2009

Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. Nat Rev Cancer. 2013 Mar;13(3):184-99.

Xu L, Tang H, Chen DW, El-Naggar AK, Wei P, Sturgis EM. Genome-wide association study identifies common genetic variants associated with salivary gland carcinoma and its subtypes. Cancer. 2015 Jul 15;121(14):2367-74.

Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, Braxton A, BeutenJ, Xia F, Niu Z, Hardison M, Person R, Bekheirnia MR, Leduc MS, Kirby A, Pham P, Scull J, Wang M, Ding Y, Plon SE, Lupski JR, Beaudet AL, Gibbs RA, Eng CM.Clinical whole-

exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1502-11.

Yeager N, Klein-Szanto A, Kimura S, Di Cristofano A. Pten loss in the mouse thyroid causes goiter and follicular adenomas: insights into thyroid function and Cowden disease pathogenesis. Cancer Res. 2007 Feb 1;67(3):959-66.

Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma--rare types: review of the literature. Ann Oncol. 2009 Nov;20(11):1763-70.

Yip L, Carty SE. Systematic screening after Chernobyl: insights on radiation-induced thyroid cancer. Cancer. 2015 Feb 1;121(3):339-40.

Yu GP, Li JC, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. Thyroid. 2010 May;20(5):465-73.

Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Jul;12(7):381-94.

Zhang B, Beeghly-Fadiel A, Long J, Zheng W. Genetic variants associated with breast-cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):477-88.

Zhang H, Teng X, Liu Z, Zhang L, Liu Z. Gene expression profile analyze the molecular mechanism of CXCR7 regulating papillary thyroid carcinoma growth and metastasis. J Exp Clin Cancer Res. 2015 Feb 12;34:16.

Zhang Q, Burdette JE, Wang JP. Integrative network analysis of TCGA data for ovarian cancer. BMC Syst Biol. 2014 Dec 31;8:1338.

Zhang ZZ, Huang J, Wang YP, Cai B, Han ZG. NOXIN as a cofactor of DNA polymerase-primase complex could promote hepatocellular carcinoma. Int J Cancer. 2015 Aug 15;137(4):765-75.

Zhao H, Wang D, Fu D, Xue L. Predicting the potential ankylosing spondylitis-related genes utilizing bioinformatics approaches. Rheumatol Int. 2015 Jun;35(6):973-9.

Zhao X, Li X, Zhang X. HABP2 Mutation and Nonmedullary Thyroid Cancer. N Engl J Med. 2015 Nov 19;373(21):2084.

Zhou EY, Lin Z, Yang Y. HABP2 Mutation and Nonmedullary Thyroid Cancer. N Engl J Med. 2015 Nov 19;373(21):2084-5.

Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Apr;3(4):286-95.

Zuo H, Gandhi M, Edreira MM, Hochbaum D, Nimgaonkar VL, Zhang P, Dipaola J, Evdokimova V, Altschuler DL, Nikiforov YE. Downregulation of Rap1GAP through epigenetic silencing and loss of heterozygosity promotes invasion and progression of thyroid tumors. Cancer Res. 2010 Feb 15;70(4):1389-97.