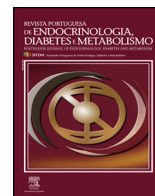




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Artigo de revisão

Formas familiares de carcinoma não medular da tiroide



Tiago Leite^a, Tiago Pimenta^{a,b} e António Taveira-Gomes^{a,c,*}

^a Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal

^c Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Pedro Hispano, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 5 de maio de 2014

Aceite a 12 de agosto de 2014

On-line a 24 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Tiroide

Carcinoma não medular

Neoplasia familiar

R E S U M O

Introdução: O carcinoma não medular da tiroide (CNMT) representa mais de 90% das neoplasias da tiroide. Este pode estar associado a várias síndromes ou surgir em famílias não síndrómicas sendo, neste caso, designado por carcinoma não medular familiar da tiroide (CNMFT).

Objetivos: Com este trabalho pretende-se rever a incidência, patogénese e orientação clínica das formas familiares de CNMT.

Métodos: Pesquisa de artigos originais ou de revisão publicados na PubMed, entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013, utilizando como termos de pesquisa: «*familial nonmedullary thyroid carcinoma*» e «*FNMTC*».

Conclusões: Este tema tem sido alvo de intensa investigação e debate, contudo, os genes envolvidos na sua patogénese são ainda pouco conhecidos, surgindo, consequentemente, a necessidade de elaborar novos estudos para melhor esclarecimento dos mecanismos envolvidos e eventuais modificações terapêuticas.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

Familial forms of non-medullary thyroid carcinoma

A B S T R A C T

Introduction: Non-medullary thyroid carcinoma (NMTC) represents over 90% of thyroid neoplasms. This may be associated to various syndromes or arise in non-syndromic families called, in this case, familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTC).

Objectives: This paper aims to review the incidence, pathogenesis and clinical guidance of the familial forms of NMTC.

Method: The literature research, made at the PubMed database, was conducted between January 2008 and December 2013 using as key search terms: «*familial nonmedullary thyroid carcinoma*» and «*FNMTC*».

Conclusion: This theme has been target of intense research; however the genes involved in its pathogenesis are still poorly known. Consequently, in order to understand the mechanisms involved and eventual therapeutic modifications, new tests and studies are needed.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introdução

O carcinoma da tiroide é a neoplasia endócrina maligna mais frequente, representando cerca de 95% de todas as neoplasias

endócrinas malignas. A incidência deste carcinoma está a aumentar mais velozmente do que qualquer outro carcinoma¹.

As neoplasias da tiroide podem ser classificadas com base no tipo celular em que têm origem. Assim, aquelas cuja proveniência é nas células parafoliculares denominam-se de carcinoma medular da tiroide (CMT). Por outro lado, quando a sua origem se encontra em células foliculares designam-se por carcinoma não medular da tiroide (CNMT). O CNMT inclui os subtipos papilar (CPT) e folicular (CFT) que são carcinomas diferenciados e constituem a maioria das

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: ataveira@med.up.pt (A. Taveira-Gomes).

neoplasias malignas da tireoide (>90%)². Os tumores derivados de células foliculares são, na maioria dos casos, esporádicos. Contudo, a par de um grande progresso na identificação de alterações genéticas relacionadas, verificou-se a presença de agregação familiar de carcinomas derivados de células foliculares da tireoide, designando-se por formas familiares de CNMT.

As formas familiares de CNMT podem estar associadas a várias síndromes hereditárias (como a síndrome de polipose adenomatosa familiar (PAF), síndrome de hamartomas múltiplos, complexo de Carney tipo 1, síndrome de Werner e síndrome McCune-Albright) ou surgir em famílias não síndrômicas. Enquanto os genes envolvidos nas síndromes supracitadas estão identificados, nos casos não relacionados com síndromes ainda são muito discutidos.

O objetivo deste trabalho é rever a incidência, patogénese e orientação clínica das formas familiares de CNMT.

Métodos

O carcinoma não medular familiar da tireoide (CNMFT) define-se pela presença de carcinoma bem diferenciado com origem em células foliculares da tireoide em 2 ou mais familiares em primeiro grau, na ausência de predisposição hereditária ou causas ambientais².

Para a realização deste trabalho foi efetuada uma pesquisa eletrónica na PubMed de artigos originais ou revisões utilizando como termos de pesquisa: «*familial nonmedullary thyroid carcinoma*» e «*FNMT*»; em inglês e português, publicados entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013, com *full text* disponível e relativos à espécie humana. As referências dos artigos selecionados foram revistas no sentido de identificar estudos não identificados com os critérios de pesquisa originais. Dos 70 artigos obtidos, foram selecionados 44 para a realização desta revisão.

Corpo da revisão

Incidência

Nos Estados Unidos da América previa-se que em 2013 surgissem 60.220 novos casos de carcinoma tireoideu, correspondendo a uma taxa de 3,6% de todos os novos casos de cancro, com uma estimativa de mortalidade de 1.850 indivíduos, equivalendo a uma taxa de 0,3% de todos os falecimentos por cancro¹.

O primeiro caso de CNMFT não associado a síndromes foi descrito em 1955, por Robinson e Orr, relativo a 2 gémeos de 24 anos com CPT³.

As formas familiares de CNMT são raras, estimando-se que sejam responsáveis por 1-6,3% de todos os casos de carcinoma da tireoide com um padrão autossómico dominante e penetrância incompleta⁴⁻⁷. No entanto, a verdadeira incidência da associação familiar de CNMT é desconhecida calculando-se que o CPT seja esporádico em 45-69% dos casos com apenas 2 membros da família afetados. Contudo, quando 3 ou mais membros familiares são envolvidos, especialmente na ausência de história de exposição a agentes carcinogénicos da tireoide, a existência de uma causa genética de CNMFT é praticamente certa². Tal como no CPT esporádico, nas formas familiares de CNMT as mulheres são afetadas 2-3 vezes mais do que os homens, o que pode estar associado a fatores hormonais. A idade média do diagnóstico é inferior aos casos esporádicos (39-43 versus 46-49 anos); todavia, esta diferença pode dever-se a uma maior vigilância dos familiares⁸. Está descrita na literatura uma antecipação clínica na segunda geração de familiares afetados, com uma apresentação numa idade mais precoce e num estágio mais avançado^{9,10}.

Tabela 1

Formas familiares de carcinoma não medular da tireoide

Sindrómico ou síndrome familiar tumoral com preponderância de tumores não tiroideus	Mutações associadas
Síndrome de polipose adenomatosa familiar (PAF)	APC (5q21)
Síndrome de hamartomas múltiplos (síndrome de Cowden e síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba)	PTEN (10q23.3)
Complexo de Carney tipo 1	PRKAR1α (17q23-24)/2p16
Síndrome de Werner	WRN (8p11-21)
Síndrome McCune-Albright	GNAS1 (20q13.2)
CNMFT	
Bócio multinodular familiar (BMF)	14q32
Carcinoma papilar familiar da tireoide (CPFT)	19p13.2
com células tiroideias oncóticas	1p13.2-1q21-1q22
CPFT associado a neoplasia papilar renal (CPFT/NPR)	2q21
Carcinoma não medular familiar da tireoide tipo 1 (CNMFT 1)	FTEN (8p23.1-p22)
CNMFT	FOXO1 (9q22.33)
CNMFT	hTERT (5p15.33)
Complexo telómero-telomerase	

CNMFT: carcinoma não medular familiar da tireoide; PAF: síndrome de polipose adenomatosa familiar.

Patogénese

Os tumores familiares derivados de células foliculares compreendem um grupo heterogêneo de patologias, incluindo tanto tumores associados a síndromes como não síndrômicos⁶ (tabela 1).

Síndrome tumoral familiar com preponderância de tumores não tiroideus

Síndrome de polipose adenomatosa familiar

A PAF é uma síndrome hereditária autossómica dominante causada por mutações germinativas inativas no gene supressor tumoral *adenomatous polyposis coli* (APC) no cromossoma 5q21, caracterizada por centenas de pólipos adenomatosos no cólon, com potencial maligno, que se desenvolvem durante o início da vida adulta. As manifestações extracólicas de PAF incluem osteomas, quistos epidérmicos, tumores desmóides, pólipos hamartomatosos do trato gastrointestinal superior, hipertrofia congénita do epitélio pigmentar da retina, hepatoblastomas e tumores da tireoide^{2,4-7,11-18}.

Os tumores da tireoide associados a PAF têm uma prevalência de 2-12%, apresentam um padrão histológico de crescimento tipicamente cribiforme-morular (com áreas sólidas e um componente de células fusiformes, muitas vezes associado a fibrose marcada) e ocorrem mais frequentemente em mulheres com menos de 30 anos, cujo risco de carcinoma da tireoide é 160 vezes mais elevado do que na população geral. A maioria das mulheres com PAF e CPT, para além da mutação germinativa do APC, apresentam uma mutação somática do RET/PTC^{4-6,11-18}. A variante cribiforme-morular do CPT (vCM-CPT) é muito rara na população em geral (representa cerca de 0,1-0,2% de todos os CPT) e caracteriza-se por uma expressão nuclear e citoplasmática aberrante de β-cateninas, imunorreatividade para CK19, p53 e Bcl-2 e perda de imunorreatividade para HBME-1 e galactina-3. O prognóstico da vCM-CPT é semelhante ao da variante clássica com < 10% dos casos a apresentar um comportamento clínico agressivo^{4,6,11-16}.

A identificação num paciente de vCM-CPT deve levantar a suspeita de PAF uma vez que esta variante especial é extremamente rara no CPT esporádico^{4,6,13-15}.

Síndrome de hamartomas múltiplos

A síndrome de hamartomas múltiplos corresponde a uma patologia complexa causada por mutações inativas hereditárias do gene supressor tumoral *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN), ao nível do cromossoma 10q23.3 e inclui a síndrome de Cowden, assim como a síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR)^{4,5,14-20}.

Relativamente à síndrome de Cowden, cerca de 80-85% dos doentes apresentam mutações patogénicas germinativas do PTEN e mais de 90% manifestam alterações fenotípicas por volta dos 20 anos. Até aos 30 anos de idade cerca de 99% dos pacientes apresentam, pelo menos, lesões mucocutâneas patognomónicas que incluem: triquilemomas, lesões papilomatosas e queratose acral^{6,14,16,19,20}. Para além dos hamartomas, esta síndrome caracteriza-se pela presença de tumores da tiroide, da mama, do cólon, do endométrio e do cérebro^{17,20}. O carcinoma folicular, que tem uma frequência de 5-10%, constitui um critério maior para o diagnóstico de síndrome de Cowden, enquanto bócio multinodular (BMN), nódulos adenomatosos múltiplos e adenomas foliculares, com uma frequência de 50-67%, constituem critérios menor^{4-6,14,17,19,20}.

No que concerne ao SBRR, associado ao atraso do desenvolvimento motor e intelectual, cerca de 60% dos pacientes afetados apresentam mutações patogénicas do PTEN que geralmente estão presentes na infância. Nesta síndrome estão também descritas alterações ao nível da tiroide (adenomas, tiroidite linfocítica/tiroidite de Hashimoto), malformações linfáticas/vasculares, elevação do palato, escoliose, convulsões, miopatias de armazenamento lipídico e hipersensibilidade articular, contudo, não existem critérios internacionais definidos para o diagnóstico^{6,17,20}.

Um achado típico na síndrome de hamartomas múltiplos consiste na presença de múltiplos nódulos adenomatosos da tiroide, que apresentam uma grande variedade de alterações citoarquiteturais não específicas^{4,6,19,20}. O subtipo histológico de carcinoma tiroideu mais frequente nesta síndrome é o folicular que, normalmente, é multicêntrico e progride a partir de um adenoma folicular pré-existente^{4,6,14,16,19,20}.

Complexo de Carney tipo 1

O complexo de Carney tipo 1 é uma doença autossómica dominante que resulta da mutação do gene *PRKAR1α* no cromossoma 17q23-24. Em alguns casos a mutação do gene *PRKAR1α* não está presente, identificando-se o envolvimento da região 2p16, contudo, ainda não se determinou qual o gene envolvido nestes casos. Esta patologia distingue-se pela presença de pigmentação de pele e mucosas (nevos azuis), mixomas de tecidos moles, schwannomas e tumores da glândula pituitária, suprarrenal e testículo. Cerca de 11% dos pacientes têm envolvimento da tiroide, incluindo hiperplasia adenomatosa, quistos e carcinoma papilar ou folicular^{2,4-7,15-18,20}.

Síndrome de Werner

A síndrome de Werner é uma doença autossómica recessiva relacionada com mutações do gene *WRN* no cromossoma 8p11-21 e que se caracteriza pelo envelhecimento precoce, cataratas bilaterais, calcificações subcutâneas, atrofia muscular e diabetes. Estes pacientes apresentam uma elevada incidência de várias neoplasias, incluindo adenomas da tiroide e um risco aumentado de CPT (84%), único tumor presente em doentes caucasianos e o mais frequente em indivíduos japoneses, seguido de CFT (14%) e carcinoma anaplásico da tiroide (2%)^{4,15,16,18}.

Síndrome de McCune-Albright

A síndrome de McCune-Albright é uma doença causada por mutação do gene *GNAS1* no cromossoma 20q13.2 caracterizada por displasia fibrosa poliostótica, manchas *café-au-lait* e hiperfunção endócrina (incluindo a glândula pituitária, tiroide, suprarrenal e tecidos gonadais). A hiperfunção tiroideia pode estar ou não associada a bócio nodular ou difuso. Existem casos relatados sobre CPT, nomeadamente da sua variante de células claras^{4,5}.

Carcinoma não medular familiar da tiroide

Ao contrário das formas tumorais associadas a síndromes, a patogénese das formas não sindrómicas ainda não está clarificada. Com o intuito de identificar os genes responsáveis por um aumento da predisposição de carcinoma da tiroide, têm sido realizados vários estudos de análise do genoma através da utilização de marcadores de microssatélites amplamente distribuídos em famílias com vários membros afetados. Até ao momento foram identificadas várias regiões associadas a uma maior predisposição familiar de CNMT. A primeira região estudada está associada ao BMN e localiza-se no cromossoma 14q32^{4,16,21-24}. A segunda região identificada está relacionada com células tiroideias oncócíticas ao nível do cromossoma 19p13.2. Este facto foi corroborado por vários estudos, no entanto, foi também demonstrada a associação de células tiroideias oncócíticas com carcinoma esporádico. Atualmente, acredita-se que esta região esteja envolvida numa minoria de casos de CNMFT^{2,4-7,15,16,18,21-26}. Relacionado com o carcinoma papilar familiar da tiroide associado a neoplasia papilar renal (CPFT/NPR) foi localizada uma terceira região 1p13.2-1q21-22^{2,4-7,15,16,18,21-26}. Uma quarta região, associada a carcinoma não medular familiar da tiroide tipo 1 (CNMFT 1), foi identificada no cromossoma 2q21^{2,4-7,15,16,18,21-26}. Estudos recentes demonstraram a associação do PTEN, 8p23.1-p22, com CNMFT^{2,4,6,18,23-25}. Tomaz et al. relataram uma associação entre FOXE1 (9q22.33) e carcinoma esporádico e CNMFT em famílias portuguesas^{2,27,28}. Suh et al. identificaram, em 110 membros de 38 famílias com CNMFT, 2 regiões relacionadas: 1q21 e 6q22^{2,4,18,29}. Ultimamente, o complexo telómero-telomerase tem sido investigado observando-se um encurtamento do telómero e um aumento da amplificação do gene *higher telomerase reverse transcriptase* (hTERT), localizado no cromossoma 5p15.33, em pacientes com CNMFT^{2,6,25,30-33}.

Clínica

Recomendações de vigilância e tratamento

As recomendações relativas a doentes com formas familiares de CNMT são baseadas em estudos caso-controlo, estudos retrospectivos ou opiniões de especialistas (grau C)². De uma forma global todos os indivíduos diagnosticados com carcinoma da tiroide devem ter uma história clínica detalhada com vista a identificar potenciais formas familiares. A tiroidite de Hashimoto e o BMN podem estar associados com CNMFT pelo que, indivíduos com estas patologias e com familiares em primeiro grau com carcinoma da tiroide, devem ser submetidos precocemente a vigilância ecográfica da tiroide^{34,35}.

Os familiares de indivíduos com CNMFT devem ser vigiados ecograficamente a partir dos 10 anos de idade ou 5-10 anos antes da idade de aparecimento do carcinoma no membro familiar mais novo afetado^{2,34,36}.

Após o diagnóstico de CNMFT deve ser realizada tireoidectomia total. Tendo em conta que existe alguma evidência de envolvimento ganglionar em indivíduos com CNMFT, deve-se considerar a realização de dissecação ganglionar central profilática em tumores

com tamanho superior a 1 cm e ablação pós-operatória com iodo radioativo^{2,34,35}. Em estádios mais avançados ou quando a ecografia pré-operatória demonstra adenopatias ou nódulos linfáticos suspeitos no compartimento cervical lateral, deve-se ponderar a dissecação ganglionar lateral do pescoço^{34,35}.

Todos os pacientes submetidos a tireoidectomia total devem realizar terapêutica hormonal tiroideia, mantendo valores apropriados de supressão de TSH².

Atualmente, o papel da tireoidectomia profilática, realizada em pacientes com nódulo(s) da tiroide e 2 membros familiares afetados, é bastante controverso. A base desta medida preventiva suporta-se no facto de indivíduos com CNMFT terem uma maior predisposição de patologia benigna e maligna da tiroide^{2,34,35}.

Prognóstico

O CNMFT tem um comportamento biológico mais agressivo e uma taxa de recorrência superior quando comparado com o carcinoma esporádico^{2,4,37–40}. As características que permitem inferir sobre a agressividade tumoral são: idade mais precoce de aparecimento, multifocalidade, bilateralidade, envolvimento ganglionar, tumores de maiores dimensões, invasão de tecidos moles peritiroideus, invasão vascular e maiores taxas de recorrência e de mortalidade^{2,4,37}. Mazeh et al. desenvolveram um estudo em que analisaram 422 pacientes com CNMT (sendo que 37 apresentavam CNMFT). Neste, verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a forma familiar e a esporádica de CNMT. A forma familiar apresentou uma idade mais precoce de aparecimento (43 versus 49), bem como um aumento da multifocalidade, do envolvimento ganglionar, das metástases à distância e da taxa de recorrência³⁸.

Por outro lado, vários estudos recentes demonstraram que o CNMFT não apresenta maior agressividade quando comparado com o carcinoma esporádico^{8,41–44}. Ito et al. analisaram 6.015 pacientes com CPT (sendo que 273 apresentavam variante familiar) e verificaram que não houve diferenças em termos de idade de aparecimento, tamanho tumoral, invasão extratiroideia, envolvimento ganglionar, metástases e mortalidade entre CNMFT e esporádico. Neste estudo verificaram-se diferenças relativamente à multifocalidade e taxa de recorrência, que podem estar associadas a abordagens terapêuticas mais limitadas (lobectomias e tireoidectomias subtotais, na ausência de envolvimento de ambos os lobos no estudo ecográfico pré-operatório)⁴². Concluindo, com exceção da recomendação de tireoidectomia total, parece haver evidência crescente a partir de casuísticas mais extensas de que o prognóstico do CNMFT é semelhante ao esporádico. As diferenças de opinião na literatura podem resultar do facto de se tratar de uma neoplasia rara e de excelente prognóstico em geral, o que significa que é necessário acumular grandes casuísticas e estudá-las durante décadas.

Conclusão

O CNMFT define-se pela presença de carcinoma bem diferenciado com origem em células foliculares da tiroide em 2 ou mais familiares em primeiro grau, na ausência de predisposição hereditária ou causas ambientais. Este é responsável por cerca de 1-6,3% de todos os carcinomas da tiroide.

Até ao momento, foram já descritos vários genes responsáveis por esta patologia. No entanto, dado que a patogénese ainda não está claramente estabelecida, exames alternativos do genoma, de maior precisão, poderão ser úteis no mapeamento de diferentes áreas envolvidas, o que levará à consequente identificação de doentes em risco. Um foco de grande polémica em torno do CNMFT relaciona-se com o seu nível de agressividade quando comparado com a variante esporádica de CPT. Assim, a elaboração de novos estudos, com maior amostragem, são fulcrais para o auxílio na

compreensão do comportamento biológico deste carcinoma, permitindo estabelecer recomendações com melhores níveis de evidência. Atualmente a recomendação a favor de tireoidectomia profilática é de grau C, o que significa que provavelmente não se justifica na maior parte dos casos.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Stat fact sheets: Thyroid [INTERNET]. National cancer institute's SEER – [consultado Dez 2013]. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
2. Mazeh H, Sippel RS. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2013;23:1049–56.
3. Robinson D, Orr T. Carcinoma of the thyroid and other diseases of the thyroid in identical twins. *Arch Surg*. 1955;70:923–8.
4. Prazeres H, Torres J, Soares P, Sobrinho-Simões M. The familial counterparts of follicular cell-derived thyroid tumors. *Int J Surg Pathol*. 2010;18:233–42.
5. Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1343–9.
6. Nosé V. Familial thyroid cancer: A review. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S19–33.
7. Morrison PJ, Atkinson AB. Genetic aspects of familial thyroid cancer. *Oncologist*. 2009;14:571–7.
8. Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2011;21:367–71.
9. Park YJ, Ahn HY, Choi HS, Kim KW, Park do J, Cho BY. The long-term outcomes of the second generation of familial nonmedullary thyroid carcinoma are more aggressive than sporadic cases. *Thyroid*. 2012;22:356–62.
10. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:1075–81.
11. Chong Y, Shin JH, Oh YL, Han BK, Ko EY. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: Ultrasonographic and clinical characteristics. *Thyroid*. 2013;23:45–9.
12. Rossi ED, Revelli L, Martini M, Taddei A, Pintus C, Panunzi C, et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma in an 8-year-old girl: A case report with immunohistochemical and molecular testing. *Int J Surg Pathol*. 2012;20:629–32.
13. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, et al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J*. 2011;58:685–9.
14. Dotto J, Nosé V. Familial thyroid carcinoma: A diagnostic algorithm. *Adv Anat Pathol*. 2008;15:332–49.
15. Bonora E, Tallini G, Romeo G. Genetic predisposition to familial nonmedullary thyroid cancer: An update of molecular findings and state-of-the-art studies. *J Oncol*. 2010;2010:3852–6.
16. Nosé V. Familial follicular cell tumors: Classification and morphological characteristics. *Endocr Pathol*. 2010;21:219–26.
17. Nosé V. Thyroid cancer of follicular cell origin in inherited tumor syndromes. *Adv Anat Pathol*. 2010;17:428–36.
18. Tran T, Gianoukakis AG. Familial thyroid neoplasia: Impact of technological advances on detection and monitoring. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:425–31.
19. Ni Y, Zbuk KM, Sadler T, Patocs A, Lobo G, Edelman E, et al. Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet*. 2008;83:261–8.

20. Eng C. Mendelian genetics of rare-and not so rare-cancers. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;70–82, 1214.
21. Cavaco BM, Batista PF, Martins C, Banito A, do Rosário F, Limbert E, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma (FNMTc): Analysis of fPTC/PRN, NMTC1 MNG1 and TCO susceptibility loci and identification of somatic BRAF and RAS mutations. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:207–15.
22. Na KY, Kim RM, Song EM, Lee JH, Lee J, Soh EY. Allelic loss of susceptibility loci and the occurrence of BRAF and RAS mutations in patients with familial non-medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105:10–4.
23. Cavaco BM, Batista PF, Sobrinho LG, Leite V. Mapping a new familial thyroid epithelial neoplasia susceptibility locus to chromosome 8p23.1-p22 by high-density single-nucleotide polymorphism genome-wide linkage analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4426–30.
24. Xiong Y, Zhang L, Holloway AK, Wu X, Su L, Kebebew E. MiR-886-3p regulates cell proliferation and migration, and is dysregulated in familial non-medullary thyroid cancer. *PLoS One*. 2011;6:e72471.
25. Khan A, Smellie J, Nutting C, Harrington K, Newbold K. Familial nonmedullary thyroid cancer: A review of the genetics. *Thyroid*. 2010;20:795–801.
26. Prazeres HJ, Rodrigues F, Soares P, Naidenov P, Figueiredo P, Campos B, et al. Loss of heterozygosity at 19p13.2 and 2q21 in tumours from familial clusters of non-medullary thyroid carcinoma. *Fam Cancer*. 2008;7:141–9.
27. Tomaz RA, Sousa I, Silva JG, Santos C, Teixeira MR, Leite V, et al. FOXE1 polymorphisms are associated with familial and sporadic nonmedullary thyroid cancer susceptibility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:926–33.
28. Bonora E, Rizzato C, Diquigiovanni C, Oudot-Mellakh T, Campa D, Vargiolu M, et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*. 2013. Oct 11.
29. Suh I, Filetti S, Vriens MR, Guerrero MA, Tumino S, Wong M, et al. Distinct loci on chromosome 1q21 and 6q22 predispose to familial nonmedullary thyroid cancer: A SNP array-based linkage analysis of 38 families. *Surgery*. 2009;146:1073–80.
30. Cantara S, Pisu M, Frau DV, Caria P, Dettori T, Capezzone M, et al. Telomere abnormalities and chromosome fragility in patients affected by familial papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Jul;97(7):E - 1327 31.
31. Cantara S, Capuano S, Formichi C, Pisu M, Capezzone M, Pacini F. Lack of germline A339V mutation in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) gene in familial papillary thyroid cancer. *Thyroid Res*. 2010;3:4.
32. Cantara S, Capuano S, Capezzone M, Benigni M, Pisu M, Marchisotta S, et al. Lack of mutations of the telomerase RNA component in familial papillary thyroid cancer with short telomeres. *Thyroid*. 2012;22:363–8.
33. He M, Bian B, Gesuwan K, Gulati N, Zhang L, Nilubol N, et al. Telomere length is shorter in affected members of families with familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23:301–7.
34. Hillenbrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M, Pandev R, Haufe S, Dotzenrath C, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma-clinical relevance and prognosis. A European multicenter study. ESES Vienna presentation. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:851–8.
35. Iacobone M, Jansson S, Barczyński M, Goretzki P. Multifocal papillary thyroid carcinoma—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2013.
36. Sadowski SM, He M, Gesuwan K, Gulati N, Celi F, Merino MJ, et al. Prospective screening in familial nonmedullary thyroid cancer. *Surgery*. 2013;154:1194–8.
37. Lee YM, Yoon JH, Yi O, Sung TY, Chung KW, Kim WB, et al. Familial history of non-medullary thyroid cancer is an independent prognostic factor for tumor recurrence in younger patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2013.
38. Mazeh H, Benavidez J, Poehls JL, Youngwirth L, Chen H, Sippel RS. In patients with thyroid cancer of follicular cell origin, a family history of nonmedullary thyroid cancer in one first-degree relative is associated with more aggressive disease. *Thyroid*. 2012;22:3–8.
39. McDonald TJ, Driedger AA, Garcia BM, van Uum SH, Rachinsky I, Chevendra V, et al. Familial papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis. *J Oncol*. 2011;9487, 86.
40. Przybylik-Mazurek E, Pach D, Kuźniarz-Rymarz S, Tracz-Bujnowicz M, Szafrańiec K, Skalniak A, et al. Positive family history of thyroid disease as a risk factor for differentiated thyroid carcinoma. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121:441–6.
41. Ito Y, Fukushima M, Yabuta T, Inoue H, Urano T, Kihara M, et al. Prevalence and prognosis of familial follicular thyroid carcinoma. *Endocr J*. 2008;55:847–52.
42. Ito Y, Kakudo K, Hirokawa M, Fukushima M, Yabuta T, Tomoda C, et al. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2009;145:100–5.
43. Pitoia F, Cross G, Salvai ME, Abelleira E, Niepomniszcze H. Patients with familial non-medullary thyroid cancer have an outcome similar to that of patients with sporadic papillary thyroid tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55:219–23.
44. Robenshtok E, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Shraga-Slutsky I, Weinstein R, Lazar L, et al. Clinical characteristics and outcome of familial nonmedullary thyroid cancer: A retrospective controlled study. *Thyroid*. 2011;21:43–8.