

CÁNCER HEREDITARIO DE TIROIDES, SÍNDROMES ASOCIADOS Y ESTUDIO GENÉTICO

HEREDITARY THYROID CANCER, ASSOCIATED SYNDROMES AND GENETIC TESTING

DRA. CAROLINA LETELIER (1) (2)

(1) Endocrinología. Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

Email: cletelier@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El cáncer de tiroides puede tener una predisposición familiar y puede ocurrir en el contexto de síndromes hereditarios o como tumor aislado.

Para estudiarlo debemos separarlo en cáncer medular y no medular de tiroides según su origen histológico, ya que su comportamiento tumoral y características clínicas, etiológicas y genéticas son muy diferentes.

En cáncer medular de tiroides el 25% de los casos son hereditarios, mientras que en cáncer de tiroides no medular se estima que existe un componente hereditario en un 2.5 a 11% de los casos.

A pesar de que la forma familiar del cáncer de tiroides es poco frecuente, es de gran importancia poder detectar a estos pacientes y así estudiar a sus parientes y eventualmente prevenir el desarrollo de un cáncer en ellos o detectarlo antes de la aparición de metástasis.

Palabras Clave: Cáncer medular tiroides, síndromes hereditarios, cáncer familiar de tiroides.

SUMMARY

Thyroid cancer could have a familial susceptibility and may occur as hereditary syndromes or as isolated tumor. They classified as medullary and non-medullary thyroid cancer according to the histological origin since the tumor behavior, clinical characteristics, etiology and genetics are very different. Approximately 25%

of medullary thyroid cancer are hereditary when in non-medullary thyroid cancer the reported prevalence varies from 2.5 to 11%.

Even though the familial thyroid cancer is rare, it is essential to detect these patients. Detection would let us study the patient's relatives and be able to do an early diagnose on them. This could allow to prevent cancer development and treatment before metastasis occur.

Key words: Medullary thyroid cancer, hereditary syndromes, familial thyroid cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y su incidencia ha aumentado en todo el mundo, aunque la mortalidad por esta causa se ha mantenido estable (1).

El cáncer de tiroides se puede originar a partir de dos líneas celulares: de las células parafoliculares o células C, de donde deriva el cáncer medular de tiroides (CMT), y de las células foliculares derivan el cáncer papilar y folicular de tiroides, los que agruparemos en cáncer no medular de tiroides (CNMT)(2).

Debemos destacar que el CNMT es mucho más frecuente que el CMT y da cuenta del 95% de los casos de cáncer de tiroides. Ambos pueden ocurrir en forma esporádica o hereditaria. Nos enfocaremos en las formas hereditarias, sus características principales y su estudio genético.

CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES (CMT)

El cáncer medular de tiroides es un tumor neuroendocrino agresivo que se origina en las células C o parafoliculares tiroideas y se caracteriza por la producción de calcitonina.

El 5 a 10% de los cánceres de tiroides son medulares.

El pilar terapéutico de este cáncer es la cirugía y su pronóstico está dado principalmente por el estadio tumoral y el adecuado tratamiento quirúrgico inicial.

El 25% de los casos de CMT corresponde a tumores hereditarios asociados a Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (NEM2) o a Cáncer Medular Familiar (CMF), todos ellos heredados en forma autosómica dominante.

Mutaciones del proto-oncogén RET ubicado en el cromosoma 10q11.2 son las responsables de estos síndromes hereditarios (3).

La Neoplasia Endocrina tipo 2A (NEM2A) Clásica se caracteriza por la presencia de CMT (cerca del 100% de penetrancia), feocromocitoma (FEO) e hiperparatiroidismo primario (HPP), cuyas penetrancias dependen del tipo de mutación del gen RET.

También se describe NEM2A asociado a Enfermedad de Hirschsprung y a Amiloidosis Cutánea Liquefactiva (4).

La Neoplasia Endocrina tipo 2B (NEM2B) se caracteriza por la presencia de CMT (cerca del 100% de penetrancia) que debuta en forma agresiva y a muy temprana edad (incluso meses de vida según la mutación RET), FEO (penetrancia según mutación RET 30-50%) y ausencia de HPP. Ellos además poseen una apariencia física característica con anomalías oftalmológicas (incapacidad de generar lágrimas en la infancia, párpados gruesos y evertidos, leve ptosis y nervios corneales prominentes), malformaciones esqueléticas (hábito marfanoides, cara alargada, pie cavo, pectum excavatum, epifisiolisis, arco palatino alto) y ganglioneuromatosis generalizada del tubo digestivo (5). La mayoría de los pacientes tienen síntomas digestivos como constipación alternada con diarrea y algunos pacientes requieren cirugía por obstrucción intestinal. El problema de muchos de los pacientes con NEM2B es que al diagnóstico ya tienen CMT avanzado y aquí radica el desafío del diagnóstico molecular precoz para que la tiroidectomía pueda ser curativa.

Los pacientes afectados de CMF sufren exclusivamente de CMT. Para probar que un paciente tiene CMF es necesario demostrar la ausencia de FEO o HPP en dos o más generaciones de su familia y la comprobación de una mutación RET asociada a CMF (6).

El proto-oncogén RET codifica para un receptor transmembrana de la familia tirosinquinasa involucrado en crecimiento, diferenciación y migración de los tejidos en desarrollo. En contraste con muchos otros síndromes hereditarios, las mutaciones de gen RET en los síndromes asociados a CMT son activantes o con "ganancia de función" en la proteína codificada. Estas mutaciones autosómicas dominantes del gen RET están presentes en todas las células, incluidas las células germinales.

Takahashi descubrió el oncogén RET (*RE-arranged during Transfection*) en 1985 y luego, en menos de una década sus siguientes observaciones concluyeron que un porcentaje no despreciable de los pacientes con NEM2A, NEM2B y CMF tenía mutaciones germinales del gen RET y muchos de los CMT esporádicos tenían mutaciones somáticas de RET(7).

Mutaciones inactivantes del gen RET se han asociado a pacientes con Enfermedad de Hirschsprung.

La importancia de realizar el estudio genético del gen RET en los pacientes con CMT radica en la estrecha relación Fenotipo-Genotipo que existe entre la mutación y la agresividad de la enfermedad.

El conocimiento de la mutación RET específica permite al clínico estratificar al paciente en tres grupos de riesgo según edad de inicio y agresividad de la enfermedad: Muy alto riesgo (ATA-HST), Alto riesgo (ATA-H) y Riesgo moderado (ATA-MOD) (3). Esta clasificación permite establecer el tiempo y extensión de la cirugía de tiroides y también, cuándo y en quiénes comenzar a pesquisar FEO e HPP.

El CMT más agresivo se da en contexto de NEM2B (ATA-HST) con la mutación del codón M918T del exón 16, el que se puede presentar con CMT invasivo antes del año de vida, por lo tanto, la recomendación ATA es la tiroidectomía profiláctica en los portadores de esta mutación antes del año de vida.

Se clasifican en alto riesgo (ATA-H) las mutaciones del codón C634F/G/R/S/W/Y del exón 11, el fenotipo de este genotipo corresponde a NEM2A con alta incidencia de feocromocitoma cercano a los 20 años de edad y desarrollo temprano de CMT, por lo que se recomienda la tiroidectomía profiláctica en los portadores de esta mutación a los 5 años de edad.

También se clasifica como (ATA-H) la mutación A883F del exón 15, cuyo fenotipo corresponde a NEM2B.

En el grupo de riesgo moderado (ATA-MOD) se encuentran múltiples mutaciones distribuidas en los exones 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16. El fenotipo de éstas corresponde a apari-

ción más tardía de CMT con enfermedad menos agresiva en general, clasificándose en NEM2A y CMF.

Se debe recalcar que en este grupo la variabilidad del fenotipo es más amplia y hay que evaluar caso a caso según la mutación puntual las recomendaciones de tiroidectomía profiláctica y tiempo de estudio de FEO e HPP.

Día a día se describen nuevas mutaciones y para corroborar si la mutación encontrada en nuestro paciente es considerada patogénica o no, se puede consultar en la base de datos ARUP (8).

Las Guías ATA recomiendan estudiar los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16 (donde se encuentran el 90% de las mutaciones descritas), algunos laboratorios además estudian los exones 5 y 8. El gen RET se estudia mediante secuenciación de Sanger de los exones amplificados previamente por PCR.

El estudio del gen RET completo, en general, no está indicado salvo algunas excepciones como por ejemplo, cuando se tiene una familia con clínica muy característica, donde no se ha encontrado ninguna mutación en el estudio de los exones habituales o cuando no hay concordancia genotipo-fenotipo como casos raros de NEM2B de aparición tardía que se explican por mutaciones dobles en tándem en el mismo alelo (4).

Se recomienda realizar el estudio del gen RET a todo paciente que debute con CMT y a todos los familiares de un paciente con mutación demostrada, se les debe solicitar el estudio de la mutación puntual. Debemos recordar que hasta el 7% de los pacientes considerados con CMT esporádico resultan ser hereditarios.

Recientemente Smith y cols., 2016 han descrito una nueva mutación de línea germinal en el gen ESR2 que por delección de una Timina provoca un cambio en el marco de lectura (c.948delT). Este gen codifica para la subunidad beta del receptor de estrógeno (ER β) y dicha mutación se ha asociado al desarrollo de CMF. El mecanismo molecular que explica esta asociación es que en una parte de la región promotora del gen RET (-34 a -314), existen 3 elementos de respuesta a estrógeno (ERE), que son sitios del DNA donde se une el receptor de estrógeno (ER β) y que regulan la expresión del gen RET. Se ha visto que cuando el ER β se une a las regiones ERE del promotor del gen RET lo regula negativamente, evitando que éste se sobreexpresen. De este modo, si el ER β está mutado (por una mutación que generó una proteína trunca), éste no puede unirse a esa zona del DNA y por consecuencia el gen RET se sobreexpresa (9).

CÁNCER DE TIROIDES NO MEDULAR (CTNM)

Neoplasia originada en las células foliculares tiroideas, responsables de la producción de tiroxina y triyodotironina que representa a la gran mayoría de los cánceres de tiroides (95%). El cáncer más frecuente es el cáncer papilar de tiroides (CPT) que da cuenta del 85% del total y en menor proporción, el cáncer folicular de tiroides (CFT) (10-15%) y anaplásico (1%).

Usualmente la mayoría de los CTNM son esporádicos, pero también se pueden presentar como parte de un síndrome hereditario conocido o como cáncer familiar de tiroides no medular (CFTNM) sin formar parte de un síndrome. La prevalencia de la forma hereditaria varía entre un 2.5 a 11.3% (10).

Primero describiremos los síndromes hereditarios que presentan cáncer de tiroides y luego revisaremos el CFTNM en particular y algunas mutaciones descritas recientemente.

SÍNDROMES HEREDITARIOS ASOCIADOS A CÁNCER DE TIROIDES NO MEDULAR

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF):

Síndrome autosómico dominante causado por mutaciones de línea germinal del gen supresor de tumor APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) ubicado en el cromosoma 5q21.

Clínicamente se caracteriza por múltiples adenomas gastrointestinales (>100), especialmente en colon y recto, donde, de no researse, virtualmente todos los pacientes presentarán cáncer colorectal antes de los 50 años.

Las manifestaciones extraintestinales incluyen tumores desmoides, quistes epidérmicos, osteomas, anomalías dentales, hepatoblastoma, méduloblastoma, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina y cáncer de tiroides.

La prevalencia del cáncer de tiroides en pacientes con PAF varía entre un 2 a un 12% y en la anatomía patológica podemos encontrar CPT clásico y la variante morular cribriforme, que es muy poco frecuente, pero su pronóstico es similar a CPT clásico (11). Esta forma de CPT se presenta a edad temprana, con compromiso bilateral y más común en mujeres con PAF.

Se ha identificado diferencias en la ubicación de las mutaciones dentro del gen APC entre los pacientes con PAF con y sin CPT. La mayoría de los pacientes con CPT asociado a PAF tienen mutaciones concentradas en la región 5' del exón 15 del gen APC, las cuales se relacionan con la presencia

de hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina. Entonces, en estos pacientes la recomendación de ecografía de tiroides es antes de los 15 años.

Es importante destacar que a cualquier paciente a quien se le encuentre una variante morular cribriforme de CPT en su histología, debe ser evaluado con colonoscopia para estudio de PAF.

En cuanto al estudio genético, éste se realiza por ampliación de los exones y regiones intrónicas colindantes mediante PCR y posterior secuenciación por Sanger y se combina usualmente con la técnica de MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples que permite ver re-arreglos más grandes). Se ha identificado mutaciones en el gen APC en más del 85% de las familias con PAF clásica (>100 pólipos) (12).

Síndrome de Cowden:

Enfermedad autosómica dominante con prevalencia estimada de 1/200000 que se caracteriza por la presencia de hamartomas múltiples y desarrollo de neoplasias benignas y malignas de tiroides, mama y útero.

La mayoría de los pacientes presentarán lesiones mucocutáneas.

Estos pacientes presentan mutaciones germinales del gen supresor de tumor PTEN en el cromosoma 10q22 (14).

Más del 50% de los pacientes presentará bocio multinodular o adenomas foliculares múltiples.

Más del 10% de los pacientes presentará Cáncer Folicular de Tiroides y se describe desde los siete años de edad, por ello se recomienda ecografía de tiroides anual desde el diagnóstico de Cowden.

El estudio genético por PCR y secuenciación identifica la mutaciones germinales de PTEN en el 85% de los pacientes.

Complejo de Carney:

Síndrome de herencia autosómica dominante asociado a mutaciones del gen PRKAR1 α , este gen se ubica en el cromosoma 17q23-24.

Tiene una prevalencia menor a 1/1000000 y se caracteriza por la presencia de mixomas, pigmentación irregular e hiperactividad endocrina, dada principalmente por adenomas hipofisarios e hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada con Síndrome de Cushing. También presentan tumores testiculares, ováricos y nódulos tiroideos benignos, los que se describen hasta en un 67% en niños.

Dada la alta prevalencia de nódulos tiroideos en ellos se sugiere la ecografía de tiroides de rutina.

En cuanto al estudio del gen, el análisis por secuenciación detecta mutaciones en aproximadamente 60% de las familias afectadas. Para las familias donde no se encuentra mutación, existen otras técnicas para evaluar grandes arreglos.

Síndrome de Pendred:

Síndrome hereditario autosómico recesivo caracterizado por sordera neurosensorial bilateral, bocio y a veces, trastornos del equilibrio.

Se debe a mutaciones en el gen SLC26A4 (PDS) que codifica para la proteína Pendrina y está localizado en el cromosoma 7q21-34.

La Pendrina es una proteína transmembrana transportadora de cloro, yodo y bicarbonato ubicada en la membrana apical de las células tiroideas. El transporte defectuoso de yodo al lumen folicular provoca una alteración en la organización de éste y con ello, bocio y eventualmente hipotiroidismo.

La mayoría de estos pacientes son eutiroideos y se cree que son los hipotiroideos los que tiene más riesgo de desarrollar cáncer folicular de tiroides.

Hay que destacar que la incidencia de cáncer de tiroides en estos pacientes es muy baja, cercana al 1%.

Síndrome de Werner:

Síndrome caracterizado por envejecimiento prematuro que comienza en la tercera década de la vida, con una incidencia de 1/1000000.

Enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen WRN ubicado en cromosoma 8p11-p12. Este gen codifica para una proteína implicada en la reparación y replicación del ADN.

Estos pacientes son de talla baja, tienen alopecia, atrofia muscular y aspecto envejecido.

Las principales causas de muerte en ellos son las enfermedades cardíacas y las neoplasias, tales como melanoma, sarcoma y cáncer de tiroides (folicular, papilar y anaplásico).

La alta prevalencia de cáncer de tiroides, del 18%, obliga a recomendar el estudio con ecografía de tiroides a todos los pacientes con esta condición (13).

Cáncer Familiar de Tiroides no Medular (CFTNM)

Se define por la presencia de cáncer diferenciado de tiroides de origen folicular que se presenta en dos o más familiares de primer grado en ausencia de otros factores de predisposición hereditaria o ambiental, como radiación o déficit de yodo.

Aunque la definición en la mayoría de los artículos se refiere a dos o más familiares de primer grado, debiera decir al menos tres familiares de primer grado para no sobreestimar la prevalencia de esta condición y agregar casos fortuitos esporádicos (14).

Se ha calculado que considerando dos familiares o más serían realmente CFTNM sólo un 62% de ellos y con tres o más la posibilidad de ser hereditario sería del 96%.

Se piensa que la herencia es Autosómica Dominante pero, con penetrancia variable.

A diferencia del cáncer medular de tiroides y del cáncer diferenciado de tiroides asociado a síndromes genéticos, las características biológicas y genéticas de este tipo de cáncer de tiroides no están claras aún y son más complejas.

No se ha logrado demostrar fehacientemente mayor agresividad en el comportamiento tumoral de los pacientes con CFTNM aunque muchos artículos así lo publican (9).

El CFTNM no síndromático da cuentas del 95% de los casos de CFTNM y la mayoría de ellos son papilares (15).

El CFTNM está asociado a un significativo aumento de neoplasias benignas tiroideas en otros miembros de la familia y puede haber tanto cáncer papilar como folicular en distintos individuos.

Se han identificado varios *locus* cromosómicos (1q21, 6q22, 8p23.1-p22, 8q24) y varios genes de susceptibilidad (SRGAP1, NKX2-1, FOXE1) como posibles candidatos a ser la causa de CFTNM, lo que sugiere que la causa es poligénica (16).

Recientemente se han publicado novedosos artículos con respecto a genes relacionados con CFTNM.

Fragilidad cromosómica y anomalías teloméricas en cáncer papilar familiar de tiroides (CPFT)

Los telómeros juegan un rol protector de los extremos de los cromosomas previniendo la erosión y fusión de éstos. En ausencia de telómeros funcionales o cuando son muy cortos, ocurren fusiones y otros cambios genómicos como rearreglos, ganancia o pérdida de un brazo cromosómico, deleciones o amplificaciones responsables de una inestabilidad cromosómica.

Se sabe que esta inestabilidad cromosómica está implicada en el desarrollo temprano del cáncer.

Distintos estudios han corroborado estas alteraciones teloméricas en CPFT confirmándose un aumento significativo de fusiones y asociaciones teloméricas comparado con sujetos sanos y con pacientes con cáncer papilar esporádico (17).

HABP2 (*Hyaluronan-binding protein 2*) es un gen que codifica para una proteína que se une a ácido hialurónico también llamada proteasa activadora de Factor VII (FSAP) que juega un rol en coagulación y fibrinólisis, activando al Factor VII y Pro-uroquinasa.

Recientemente HABP2 ha sido descrito como un nuevo gen de susceptibilidad para cáncer familiar papilar de tiroides basado en la descripción de una variante heterocigota G534E en pacientes con cáncer familiar papilar de tiroides.

Los autores se basaron en tres argumentos para afirmar el rol causal de esta variante.

Esta mutación segrega con los pacientes afectados por cáncer de tiroides en dos generaciones.

HABP2 tiene un efecto supresor de tumor en líneas celulares epiteliales, lo que se revierte con la mutación (efecto dominante negativo).

Su prevalencia es significativamente mayor en pacientes con cáncer papilar de tiroides aparentemente esporádico (4.7%) *versus* controles (0.7%) (15).

El problema es que otros grupos de estudio, no han podido correlacionar la variante G534E de HABP2 con cáncer familiar papilar de tiroides (18-21).

Otra publicación interesante reciente se refiere a una mutación en CHEK2, que sería un gen supresor de tumor asociado a susceptibilidad para cáncer en múltiples órganos, como mama, tiroides y próstata.

Se encontró mutaciones de CHEK2 en 15.6% de pacientes con cáncer papilar de tiroides comparado con 6% en controles.

Se encontró mutación de CHEK2 en 63% (7 de 11 mujeres) de mujeres con cáncer primario de mama y tiroides (22).

De igual forma que con HABP2, habrá que evaluar estos hallazgos en poblaciones más grandes y en diferentes etnias para poder dimensionar el valor real de estos descubrimientos.

Finalmente, cabe destacar que, con el advenimiento de las

nuevas tecnologías en secuenciación, como la secuenciación masiva, actualmente los grandes laboratorios, ofrecen el estudio de varios genes en simultáneo, permitiendo incluso solicitar paneles específicos de acuerdo al síndrome u órgano afectado. Esto ha logrado reducir tiempo, permitiendo un diagnóstico más oportuno.

CONCLUSIÓN

A pesar de la baja frecuencia de estas patologías, se debe tener presente la posibilidad de que un paciente con cáncer de tiroides aparentemente esporádico puede tener una forma familiar, asociada a o no, a un síndrome genético mayor. Para ello es importante la historia clínica y los antecedentes familiares.

En cuanto al estudio genético, el gran avance ha ocurrido en el cáncer medular de tiroides con el gen RET y su rol en las decisiones terapéuticas para el paciente y su familia.

Es importante destacar que el estudio del gen RET en los familiares de un caso índice puede cambiar radicalmente su calidad de vida y sobrevivencia si se logra realizar tiroidectomía profiláctica en los portadores sanos de determinada mutación y también permite pesquisar a tiempo el feocromocitoma antes de que provoque trastornos cardiovasculares graves.

En CFTNM, dado que las causas son multifactoriales, no hay estudio genético disponible al día de hoy, salvo en el caso de CTNM asociados a síndromes genéticos hereditarios.

La autora declara no tener conflictos de interés en relación a este artículo

REFERENCIAS

- Pacini, F, Castagna MG. Approach to and Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Med Clin N Am* 96 (2012) 369-383.
- Metzger R, Milas M. Inherited cancer syndromes and the thyroid: an update. *Curr Opin Oncol.* 2014 Jan;26(1):51-61.
- Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct;81(10):3740-5.
- Wells A, Asa S, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2015 Jun;25(6):567-610.
- Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000 1;88(5):1139-1148.
- Díaz R, Wohllk N. Multiple endocrine neoplasia: the Chilean experience. *Clinics* 2012;67(S1):7-11.
- Takahashi M. Oncogenic activation of the ret protooncogene in thyroid cancer. *Crit Rev Oncog.* 1995;6(1):35-46.
- Margraf RL, Crockett DK, Krautscheid PM, Seamons R, Calderon FR, Wittwer CT, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 RET protooncogene database: repository of MEN2-associated RET sequence variation and reference for genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat* 2009;30(4):548-556.
- Smith J, Read ML, Hoffman J, Brown R, Bradshaw B, Campbell C, et al. Germline ESR2 mutation predisposes to medullary thyroid carcinoma and causes up-regulation of RET expression. *Hum Mol Genet* 2016 May 1;25(9):1836-45.
- Wang X, Cheng W, Li J, Su A, Wei T, Liu F, Zhu J. Familial nonmedullary thyroid carcinoma is a more aggressive disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology.* 2015;172:R253-62.
- Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia M, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with FAP associated thyroid carcinoma. Results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85:286-292.
- Claes K, Dahan K, Tejpar S, De Paepe A, Bonduelle M, Abramowicz M, et al., The genetics of familial adenomatous polyposis (FAP) and MutYH-associated polyposis (MAP). *Acta Gastroenterol Belg.* 2011 Sep;74(3):421-6.
- Richards ML. Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid.* 2010 Jul;20(7):707-13.
- Cao J, Chen C, Chen C, Wang QL, Ge M H. Clinicopathological features and prognosis of fPTC—a large scale, matched, case-control study. *Clin. Endo- crinol.* 2016 84, 598-606.
- 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; 373:448-455.
- Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary

thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1343-9.

17. Cantara S, Pisu M, Frau D, 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*, July 2012, 97(7):E1327-E1331.
18. Cantara S, Marzocchi C, Castagna MG, Pacini F. HBP2 G534E variation in familial non-medullary thyroid cancer: an Italian series *J Endocrinol Invest*. 2017 May;40(5):557-560.
19. HBP2 Mutation and Nonmedullary Thyroid Cancer. Correspondence To the Editor. *N Engl J Med* 373;21:2084-86.
20. Kowalik A, Gąsior-Perczak D, Gromek M, Siołek M, Walczyk A, Pałyga I, et al. The p.G534E variant of HBP2 is not associated with sporadic papillary thyroid carcinoma in a Polish population. *Oncotarget*. 2017 Apr 6. doi: 10.18632/oncotarget.16870. [Epub ahead of print].
21. De Mello LEB, Araujo AN, Alves CX, de Paiva FJP, Brandão-Neto J, Cerutti JM. The G534E variant in HBP2 is not associated with increased risk of familial nonmedullary thyroid cancer in Brazilian Kindreds. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Apr 18. doi: 10.1111/cen.13352. [Epub ahead of print].
22. Siołek M, Cybulski C, Gąsior-Perczak D, Kowalik A, Kozak-Klonowska B, Kowalska A, et al. CHEK2 mutations and the risk of papillary thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):548-52.