

## TRADUCCIÓN

# DE LAS FAMILIAS CON SÍNDROMES A LOS GENES. LAS PRIMERAS CARACTERIZACIONES CLÍNICAS Y GENÉTICAS DE DOS SÍNDROMES HEREDITARIOS CON PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER: ¿CUÁL FUE EL COMIENZO?

CHARITÉ RICKER, MS, LCGC (1)

(1) USC Norris Comprehensive Cancer Center, Los Ángeles, CA. EE.UU.

Email: ricker@usc.edu

### RESUMEN

*La evaluación de la susceptibilidad hereditaria al cáncer se considera un estándar de atención, ya que afecta no sólo al clínico en la comprensión de la causa del cáncer, sino también, a las opciones de prevención y tratamiento. Las raíces de nuestro conocimiento sobre los síndromes hereditarios del cáncer se pueden remontar a informes tempranos de familias con historias notables de cáncer. El objetivo de este artículo es revisar la cronología histórica de los dos síndromes de cáncer hereditario más comúnmente evaluados, cáncer de mama y ovario hereditario y el síndrome de Lynch. Aunque muchas personas identificadas con estos síndromes hoy provienen de familias similares a las reportadas en los primeros informes históricos, nuestra comprensión de estos síndromes, su expresión y penetración, ha evolucionado tras los años. Además, el aumento de la utilización de amplios paneles multi-gen sigue añadiendo información a la complejidad de la definición de fenotipos asociados. Estos hallazgos pueden ser un desafío en la traducción de los resultados al manejo clínico para los pacientes y las familias, pero también proporcionan una oportunidad para ganar comprensión de los fundamentos genéticos de la etiología del cáncer.*

*Palabras clave: Síndromes neoplásicos, hereditario, BRCA, MMR.*

### INTRODUCCIÓN

La evaluación de la susceptibilidad hereditaria al cáncer se ha convertido en parte integral de la oncología, impactando no sólo en la comprensión por parte de los clínicos de la causalidad del cáncer, si no también influenciando en las opciones de atención preventiva y tratamiento. La amplia integración de la genética del cáncer en la atención oncológica ha seguido creciendo, impulsado por los avances en la secuenciación de genes, que ha reducido los costos. Las raíces de nuestro conocimiento actual sobre los síndromes de cáncer hereditario se remontan a los primeros informes médicos y científicos de familias con excepcionales historias de cánceres de inicio precoz, afectando a múltiples generaciones o afectando a individuos con fenotipos específicos. El propósito de este artículo es revisar la historia de los dos síndromes de cáncer hereditario más conocidos: el síndrome cáncer hereditario de mama y ovario (HBOC por “*hereditary breast and ovarian cancer syndrome*”) y el síndrome de Lynch (LS por “*Lynch syndrome*”). Estos síndromes no fueron los primeros por son lo más comunes. Aunque las recomendaciones y pautas de detección y manejo pueden variarse entre las organizaciones profesionales, se resume las directrices corrientes de la Red Nacional de Centros Integrales de Cáncer en Estados Unidos (EE.UU.) de Norteamérica (NCCN por “*National Comprehensive Cancer Center Network*”) para estos síndromes en la Tabla 1 y Tabla 2.

## SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA Y OVARIO (HBOC)

En 1866, un cirujano francés, Pierre Paul Broca describió la historia de cáncer de mama en la familia de su esposa, que incluyó a diez mujeres con cáncer de mama en más de tres generaciones (1,2). Desde entonces, muchos investigadores han continuado documentando antecedentes de mujeres con cáncer de mama y su historia familiar, así como de familias con historias notables de cáncer de mama (3-7). En 1988, Newman y cols. describieron los resultados de sus análisis de segregación, proponiendo un modelo autosómico dominante para el cáncer de mama con un alelo de susceptibilidad altamente penetrante (8). Pocos años después, el equipo de la Dr. Mary Clare King en la Universidad de California, Berkeley, identificó un locus en el cromosoma 17 usando análisis de ligamiento en familias con cáncer de mama precoz (9).

El Dr. Steven Narod, parte del equipo de investigadores de la Universidad Mc Gill en Montreal, publicó sobre varias familias con cáncer de mama y de ovario con ligamiento positivo al mismo locus (10). Aceleró una búsqueda internacional para localizar el gen causante en este locus y en 1994 fue localizado el gen supresor de tumores *BRCA1* (11). En el mismo año, investigadores del *Institute of Cancer Research* en el Reino Unido publicaron sobre sus esfuerzos colaborativos para identificar un segundo locus de cáncer de mama, *BRCA2*, en el cromosoma 13 (12,13).

El síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario (HBOC) causado por mutaciones en los genes *BRCA*, se caracteriza por cáncer de mama precoz y presencia del cáncer ovárico, pero individuos que portan mutaciones también corren riesgo para otros tipos de cáncer, como el cáncer de mama masculino, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y melanoma (14-17). Las primeras estimaciones de riesgo de cáncer de mama, en portadoras de mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* señalaban riesgo superior al 80% a lo largo de la vida (18-20). Sin embargo, estudios posteriores han evidenciado menores riesgos acumulativos de cáncer de mama, del orden de 40-50% (17,21-23). De modo similar, los primeros estudios estimaron el riesgo cáncer de ovario, de 63% para portadoras de *BRCA1* y de 27% para *BRCA2* (18,19) pero estudios más recientes han proporcionado estimaciones de menor riesgo, del orden de 39-59% para el *BRCA1* y de 17-21% para el *BRCA2* (17,21-23).

Años de investigación proporciona una mejor comprensión de las características patológicas e histológicas de los cánceres asociados con mutaciones en los genes *BRCA*. Los cánceres de mama asociados con *BRCA1* tienen más probabilidades de tener una histología de alto grado y medular y de ser triples negativos (caracterizado por la ausencia de la expresión de

los receptores de estrógeno, de progesterona y HER2). Los cánceres ováricos identificados en los portadores de mutación *BRCA* tienden a ser adenocarcinomas serosos de alto grado.

Mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* fueron identificadas inicialmente en familias de cáncer de mama y ovario muy penetrantes, seleccionadas debido a su marcado historial personal y familiar. Gran parte de la investigación original sobre penetrancia, expresión y riesgo se derivó de estas familias seleccionadas. Sin embargo, las directrices que dirigen cuando iniciar un análisis de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, son más amplias en hoy día y han llevado a una comprensión expandida del fenotipo de HBOC.

Por ejemplo, el NCCN recomienda efectuar análisis de *BRCA1* y *BRCA2* en todas las mujeres con cáncer de mama que debute antes de los 45 años, en todas las mujeres con cáncer de mama triple negativo bajo los 60 años y en todas las pacientes con cáncer de ovario epitelial (24). Además, define criterios adicionales para otros cánceres relacionados con *BRCA*, así como recomienda realizar análisis a familias que no han presentado estos cánceres a edad temprana, pero tienen múltiples miembros de la familia, diagnosticados con cáncer (24).

La historia científica de *BRCA1* y *BRCA2* está siempre entrelazada con la historia legal del patentamiento de genes. Aunque la publicación original, la identificación de los loci *BRCA1* y *BRCA2* fueron publicados por otros grupos, investigadores de la Universidad de Utah, publicó las secuencias completas de ambos genes (11,25). Simultáneamente, estos investigadores, liderados por el Dr. Mark Skolnick, solicitaron la protección de patentes de las formas aisladas de *BRCA1* y *BRCA2*, los *primers* y sondas usadas para secuenciar ambos genes, y los métodos utilizados (26). Las patentes se asignaron a ellos y después licenciadas a Myriad Genetics, una compañía de biotecnología fundada en 1991 por los Dres. Mark Skolnick y Peter Meldrum. Después de que las patentes fueron emitidas, Myriad Genetics aplicó activamente sus patentes contra los investigadores clínicos, y se convirtió en el único laboratorio comercial para ofrecer pruebas *BRCA1* y *BRCA2*. Estas patentes permanecieron sin cuestionar hasta 2009, cuando la Unión Americana de Libertades Civiles (ACLU por el "*American Civil Liberties Union*") presentó una demanda contra Myriad Genetics en nombre de pacientes, clínicos, investigadores, grupos de defensa y organizaciones científicas, en una corte federal en Nueva York en los EE.UU. El caso pasó de la corte federal, la Corte de Apelaciones de los EE.UU., y finalmente la Corte Suprema. En junio de 2013, la Corte Suprema sostuvo que "*un segmento natural de ADN es un producto de la naturaleza y no es elegible para patentes simplemente porque ha sido*

aislado, pero que el ADNc es elegible porque no es natural". Con este fallo, el monopolio de Myriad sobre las pruebas BRCA1 y BRCA2 terminó y otros competidores entraron en el mercado, impactando significativamente el panorama de las pruebas genéticas.

El fallo de la Corte Suprema sobre las patentes genéticas de BRCA llegó dentro de un mes del editorial New York Times de Angelina Jolie titulado "My Medical Choice" (Mi Elección Médica). En esta noticia, narra su experiencia con la prueba genética de BRCA1 y su decisión de someterse a una mastectomía bilateral profiláctica después de salir "positiva" por la mutación. La celebridad internacional de la Sra. Jolie impulsó su editorial y el impacto en la conciencia pública ha sido estudiado. Este impacto se ha denominado "Angelina Jolie Effect" (Efecto Angelina Jolie) para referirse al aumento de la conciencia de las pruebas genéticas, la búsqueda de información sobre pruebas y prevención y el interés en las pruebas genéticas que siguieron (27-29).

### SÍNDROME DE LYNCH (LS)

En 1913, el Dr. Aldred Scott Warthin, PhD, Director del Departamento de Patología de la Universidad de Michigan en Ann Arbor, EE.UU., reportó los resultados de una revisión de los registros médicos de pacientes tratados en la Universidad de Michigan, acerca de cuatro familias con historias sorprendentes de cáncer multi-generacional (30). Una de estas

familias, pertenecientes a la costurera del Dr. Warthin (mujer que posteriormente falleció de cáncer de endometrio), es conocida como "familia de G", que fue estudiada exhaustivamente por décadas y se destacó por la predominancia de cáncer uterino, cáncer gástrico y cáncer intestinal (30-34). En 1966, el Dr. Henry Lynch reportó acerca de dos grandes familias de Nebraska y Michigan con un espectro similar de cánceres (35).

Lynch y cols. propusieron que una herencia autosómica dominante era la etiología más probable para el cáncer en estas familias, caracterizada por múltiples generaciones de cáncer colorrectal de aparición temprana sin poliposis (35). El término cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC por *Hereditary non-polyposis colorectal cancer*) fue propuesto para distinguir las familias de cáncer colorrectal con pólipos, de las personas con poliposis adenomatosa familiar (36-38). Sin embargo, los términos síndrome de Lynch I y síndrome de Lynch II también fueron utilizados para distinguir un fenotipo de familias con historias específicas de cáncer colorrectal (LS I), de las personas con cáncer colorrectal y otro tipo de cáncer, especialmente endometrial (LS II) (39-41).

Para identificar a las familias con un diagnóstico clínico de LS, el grupo colaborativo internacional sobre cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, estableció algunos criterios en 1991. Estos son conocidos como criterios Amsterdam I, que requieren por lo menos tres parientes con cáncer colo-

**TABLA 1. RESUMEN DE LAS GUÍAS DE MANEJO DE LOS SÍNDROMES DE MAMA DE NCCN**

CÁNCER DE MAMA	CÁNCER DE OVARIO	OTROS
<p><b>MUJER</b></p> <p>A partir de los 25 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Examen clínico, cada 6-12 meses</li> </ul> <p>A partir de los 25-29 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resonancia magnética con contraste (RMN) anualmente o mamografía si la RMN no está disponible</li> </ul> <p>De los 30-75 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mamografía y RMN con contraste anual</li> </ul> <p>Mayor de los 75 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gestión considerada individualmente</li> </ul> <p>Discutir la opción de la mastectomía preventiva</p> <p>Considere los agentes reductores del riesgo</p> <p><b>HOMBRE</b></p> <p>A partir de los 35 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entrenamiento de auto-examen</li> <li>Examen clínico, anualmente</li> </ul>	<p>Salpingo-ooforectomía bilateral preventiva</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A los 35-40 años, después de tener los hijos deseados</li> <li>Podría esperar en los portadores de mutaciones en BRCA2 hasta los 40-45 años, debido a un edad de diagnóstico más tardía</li> </ul> <p>No se ha demostrado que la ecografía transvaginal y la CA-125 sean lo suficientemente sensibles o específicas para una recomendación de cribado, pero pueden considerarse, de 30 a 35 años de edad, a la discreción del médico</p> <p>Considere los agentes reductores del riesgo</p>	<p><b>Cáncer de la próstata:</b></p> <p>A partir de los 45 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendar la detección en los portadores mutaciones en BRCA2</li> <li>Considerar la detección en los portadores de mutaciones en BRCA1</li> </ul> <p><b>Cáncer de páncreas y la melanoma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Individualizado basado en la historia familiar</li> </ul>

National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, version 2.2017

rectal; uno de los cuales debe ser pariente de primer grado y con al menos dos generaciones sucesivas afectadas con cáncer, así como al menos un miembro de la familia diagnosticado antes de los 50 años (42). Sin embargo, los criterios Amsterdam I no representarían adecuadamente otros cánceres asociados a LS, limitando la capacidad de identificar a las familias con LS. Los criterios de Amsterdam II se formularon para permitir otros cánceres asociados extra colónicos en las familias LS (43).

En 1993, se describió el primer gen *MSH2* (44,45), un gen de reparación de errores de replicación (MMR por "mismatch repair"), ligado a LS, seguido el año siguiente por la descripción del gen *MLH1* (46,47) y del gen *PMS2* (48) y en 1997, por el descubrimiento del gen *MSH6* (53). En el año 2009, se reportaron deleciones en los últimos exones del gen *EpCam* (*epithelial cell adhesion molecule*) situado al lado del *MSH2* y que fueron implicados en el desarrollo de LS (49). Los estudios moleculares iniciales de LS demostraron que la mayoría de las familias tenían mutaciones en *MLH1* y *MSH2*. Sin embargo, las pruebas genéticas más amplias han demostrado que las mutaciones en *MSH6* y *PMS2* han sido subestimadas.

Aunque las estimaciones de riesgo de cáncer varían según el gen, los individuos con LS tienen riesgo elevado de desarrollar cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de ovario, así como de intestino, hígato-biliares, vías urinarias, cerebro y piel. Los primeros estudios de familias que cumplían los criterios clínicos para LS, demostraron sobre un 80% de riesgo de cáncer colorrectal a lo largo de la vida (50). Estudios más recientes de portadores de la mutación en los genes *MLH1* y *MSH2* han estimado que las mujeres tienen un 43-52% de riesgo de cáncer colorrectal y los hombres un riesgo de 66-69% a lo largo de su vida (51,52). El riesgo de cáncer colorrectal asociado con una mutación en *MSH6* ha mostrado ser 20% para las mujeres y 44% para los hombres (53). El riesgo de cáncer colorrectal para los portadores de una mutación en el gen *PMS2* se estima que 15-20% (54). Las mujeres con LS también tienen un riesgo de 25-60% de desarrollar cáncer de endometrio (50,55). El riesgo de cáncer gástrico es 6-13% y el riesgo de cáncer de ovario puede llegar a cifras de 11% (56).

Más allá del fenotipo de cáncer definido, se identificaron características patológicas distintas de tumores asociados con LS. Los cánceres de colon en individuos con LS son más frecuentemente de lado derecho y tienen rasgos histológicos característicos, con tendencia a ser mucinoso y mal diferenciados, más linfocitos infiltrantes de tumores. Otra característica de estos tumores es la inestabilidad microsatelital (MSI). Los microsatélites son repeticiones en tándem en el ADN, generalmente de uno a cinco pares de bases de largo, que

se encuentran a lo largo del genoma. La inestabilidad microsatélite se refiere a un número anormal de estas repeticiones en un tumor, ya sea una reducción o expansión, en comparación con el tejido normal. Esta asociación de inestabilidad MSI con el cáncer de colon familiar se reportó en 1993, en dos publicaciones en la misma edición de *Nature*, señalando que inestabilidad MSI se correlacionó con los tumores en el colon proximal (57) y se sobrerrepresentó en los tumores de los casos familiares, en comparación con el cáncer colorrectal esporádico (58). Hallazgos similares se replicaron más tarde ese año en individuos con cánceres endometriales esporádicos y familiares, lo que demostró que la inestabilidad MSI era más común entre los casos familiares (59). Aunque no todos los cánceres colorrectales y endometriales con inestabilidad MSI son atribuibles a LS, la mayoría de éstos en individuos con LS serán inestables, haciendo que la inestabilidad MSI sea un indicador importante de la etiología del cáncer. El cáncer colorrectal esporádico que muestra inestabilidad de MSI puede atribuirse a la hipermetilación adquirida del gen *MLH1*.

En 1997, las guías de Bethesda fueron desarrolladas y actualizadas en 2004, para identificar a cuáles pacientes de cáncer colorrectal deberían hacer estudios MSI en sus tumores (60,61).

Estas guías definieron cinco criterios:

- 1) Cáncer colorrectal diagnosticado menor de los 50 años,
- 2) Múltiples cánceres colorrectales primarios u otros tumores asociados con LS, independientemente de la edad del diagnóstico,
- 3) Cáncer colorrectal con histología MSI-alta diagnosticada menor de los 60 años,
- 4) Cáncer colorrectal diagnosticado en uno o más parientes de primer-o segundo-grado con un cáncer asociado con LS, uno diagnosticado menor de los 50 años ó
- 5) Cáncer colorrectal diagnosticado en dos o más parientes de primer-o segundo-grado con tumores asociados a LS, independientemente de la edad del diagnóstico.

En 2008 Hampel y col. publicaron de una serie de pacientes con cáncer colorrectal a cuyos tumores hicieron estudios de MSI y inmunohistoquímica de las proteínas MMR (IHQ). En aquellos con estudios tumorales anormales hicieron análisis genéticos de los genes MMR y encontraron que el 3.6% tenían LS. Más notable, es que el 28% de estos individuos no se habrían identificado si los estudios de tumores se hubieran limitado a los que cumplían con las guías de Bethesda (62). En 2009, el Grupo de Trabajo de Evaluación de las Aplicaciones Genómicas en la Práctica y la Prevención (EGAPP por "Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention") encontró que había evidencia suficiente para recomendar la evaluación para LS en todos los pacientes con cáncer

**TABLA 2. RESUMEN DE LAS GUÍAS DE MANEJO DEL LS DE NCCN**

<b>CÁNCER COLORECTAL</b>	<b>CÁNCER GINECOLÓGICO</b>	<b>OTROS CÁNCERES</b>
<p><b>A partir de los 25 años*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonoscopia cada 1-2 años</li> </ul> <p>La aspirina puede disminuir el riesgo de cáncer colorrectal, pero la dosis óptima y la duración de la terapia son inciertas</p>	<p>Consideración de cirugía preventiva; histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Después de tener los hijos deseados</li> <li>• Individualizado basado en las comorbilidades, antecedentes familiares, estado menopáusico, y el gen mutado</li> </ul> <p>Educación sobre el sangrado disfuncional del endometrio y las síntomas que podrían estar asociados con el cáncer ovárico</p> <p>No hay evidencia para recomendar el cribado endometrial, pero el muestreo del endometrio es una opción</p> <p>No se ha demostrado que la ecografía transvaginal y la CA-125 sean lo suficientemente sensibles o específicas para una recomendación de cribado, pero pueden considerarse, a la discreción del medico</p>	<p><b>Cáncer gástrico, duodenal y del intestino delgado:</b></p> <p>No hay evidencia clara para apoyar el cribado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar esofagogastroduodenoscopia con duodenoscopia extendida cada 3-5 años, a partir de los 30-35 años, en individuos o familias seleccionadas por historial o de descendencia asiática</li> <li>• Considerar las pruebas y el tratamiento de H. pylori</li> </ul> <p><b>Cáncer urotelial:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el análisis anual de orina, a partir de los 30-35 años</li> </ul> <p><b>Cáncer del sistema nervioso central:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el examen físico/neurológico anual, a partir de los de 25-30 años</li> </ul> <p><b>Cáncer de páncreas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay técnicas de cribado que han demostrado ser eficaces y no se han hecho recomendaciones</li> </ul>
<p>* O 2-5 años antes del primer cáncer colorrectal si se diagnosticó antes de los 25 años</p>		

National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, version 1.2017

colorrectal recientemente diagnosticados (63). El cribado universal de los tumores, de pacientes con cáncer colorrectal y endometrial, ya sea por MSI o IHC de los proteínas MMR, ha tenido éxito variable en su implementación, pero está claro que la utilización de criterios de Amsterdam o guías Bethesda, por sí solos, fallará en identificar una proporción significativa de familias con LS. Por lo tanto, se recomiendan criterios más amplios, en conjunto con pruebas de tumores, para identificar familias con LS (63-65).

Varios estudios publicados en 2014, añadieron evidencia para la comprensión de la etiología de la deficiencia en la reparación del mal emparejamiento en cánceres colorrectal y endometrial (66-68). Estos estudios demostraron que el 52-69% de los tumores que tienen deficiencia de reparación inexplicable, son atribuibles a múltiples mutaciones somáticas de los genes MMR o por la pérdida de heterocigosidad (LOH) en el tumor. Esto representa un avance significativo, ya que en el pasado, individuos con tumores que demostraban deficiencia de la reparación inexplicables, especialmente la pérdida de *MSH2* y *MSH6* por IHC, que se manejaban como LS, a pesar de no tener una mutación germinal detectable.

**CONCLUSIÓN**

Históricamente, los síndromes de tumores hereditarios revisados en este artículo, fueron identificados utilizando pruebas genéticas dirigidas y orientadas por los diagnósticos

diferenciales basados en características del fenotipo de los pacientes. Por lo tanto, las pruebas genéticas son altamente selectivas y orientadas por nuestro conocimiento del fenotipo. Esto queda ejemplificado en las diferencias en las primeras estimaciones de desarrollar cáncer en las familias con mutaciones del gen *BRCA*, que resultaron de estudios en familias altamente seleccionadas por su cercanía, en comparación con las ulteriores estimaciones que señalaban menor riesgo, que fueron generadas a partir de cohortes con parentescos mucho más amplios. Hoy, la mayor utilización de pruebas con amplios paneles multi-genes, permite la evaluación simultánea de varios genes y muchos paneles también incluyen genes que no pueden ser parte de los que se incluyen en el diferencial. Como tal, existe una creciente información sobre la identificación de mutaciones de alto riesgo que portan individuos con diagnóstico de cáncer, no tradicionalmente asociado con mutaciones de línea germinal. Aunque estos resultados plantean desafíos con la transferencia de este conocimiento a la práctica clínica, nuestra comprensión de cómo hemos definido estos síndromes en el pasado, servirá de experiencia para facilitar estas nuevas definiciones en el futuro.

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Broca P. *Traite des tumeurs*. Paris, P Asselin. 1866;1,2.
2. Krush AJ. Contributions of Pierre Paul Broca to Cancer Genetics. *Trans Nebraska Acad Sci Affil Soc* [Internet]. 1979 [cited 2017 May 19];VII(Paper 316):125-9. Available from: <http://digitalcommons.unl.edu/tnas>
3. Martynova RP. Studies in the Genetics of Human Neoplasms: Cancer of the Breast, Based upon 201 Family Histories. *Am J Cancer* [Internet]. 1937 [cited 2017 May 19];29(3). Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/29/3/530>
4. Smithers DW. Family histories of 459 patients with cancer of the breast. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 1948 Jun [cited 2017 May 19];2(2):163-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18098504>
5. Penrose LS, Mackenzie HJ, Karn MN. A genetical study of human mammary cancer. *Br J Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 1948 Jun [cited 2017 May 19];2(2):168-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18099716>
6. Stephens FE, Gardner EJ, Woolf CM. A recheck of kindred 107, which has shown a high frequency of breast cancer. *Cancer* [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1958 Sep [cited 2017 May 19];11(5):967-72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%28195809/10%2911%3A5%3C967%3A%3AAID-CNCR2820110516%3E3.O.CO%3B2-O>
7. Lynch HT, Krush AJ, Lemon HM, Kaplan AR, Condit PT, Bottomley RH. Tumor Variation in Families With Breast Cancer. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. American Medical Association; 1972 Dec 25 [cited 2017 May 18];222(13):1631. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1972.03210130023005>
8. Newman B, Austin MA, Lee M, King M-C. Inheritance of human breast cancer: Evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Genetics* [Internet]. 1988 [cited 2017 May 1];85:3044-8. Available from: <http://www.pnas.org.libproxy1.usc.edu/content/85/9/3044.long>
9. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21 in Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21. *Source Sci New Ser* [Internet]. 1990 [cited 2017 May 18];25059124(21):1684-9. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2878541>
10. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lynch J, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1991 Jul 13 [cited 2017 May 1];338(8759):82-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1676470>
11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Source Sci New Ser* [Internet]. 1994 [cited 2017 May 19];266(5182):66-71. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2884716>
12. Wooster R, Neuhausen S, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science (80- )* [Internet]. 1994 [cited 2017 May 1];265(5181). Available from: <http://science.sciencemag.org.libproxy1.usc.edu/content/265/5181/2088.long>
13. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 1995 Dec 28 [cited 2017 May 1];378(6559):789-92. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/378789a0>
14. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HFA, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2017 May 21];42(9):711-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16141007>
15. Evans DGR, Susnerwala I, Dawson J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2017 May 21];47(10):710-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20587410>
16. Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER, et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* [Internet]. 2012 Jun 21 [cited 2017 May 21];11(2):235-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187320>
17. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2017 May 21];105(11):812-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628597>
18. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* [Internet]. 1995 Jan [cited 2015 Feb 8];56(1):265-71. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1801337&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet* [Internet]. Elsevier; 1998

- Mar 1 [cited 2014 Dec 25];62(3):676-89. Available from: /pmc/articles/PMC1376944/?report=abstract
20. Ford D, Easton D, Bishop D, Narod S, Goldgar D. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet [Internet]. Elsevier*; 1994 Mar 19 [cited 2015 Feb 8];343(8899):692-5. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673694915784/fulltext>
  21. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol [Internet]. 2007 Apr 10 [cited 2015 Jan 2];25(11):1329-33. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/25/11/1329.long>*
  22. Satagopan JM, Offit K, Foulkes W, Robson ME, Wacholder S, Eng CM, et al. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2001 May [cited 2017 May 21];10(5):467-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352856>*
  23. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol [Internet]. 2006 Feb 20 [cited 2015 Feb 8];24(6):863-71. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/24/6/863.long>*
  24. Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw [Internet]. Harborside Press, LLC; 2017 Jan [cited 2017 May 12];15(1):9-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28040716>*
  25. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet [Internet]. Nature Publishing Group; 1996 Mar [cited 2017 Jun 4];12(3):333-7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng0396-333>*
  26. Sherkow JS, Greely HT. The History of Patenting Genetic Material. *Annu Rev Genet [Internet]. Annual Reviews ; 2015 Nov 23 [cited 2017 May 19];49(1):161-82. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-genet-112414-054731>*
  27. Noar SM, Althouse BM, Ayers JW, Francis DB, Ribisl KM. Cancer Information Seeking in the Digital Age. *Med Decis Mak [Internet]. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2015 Jan [cited 2017 Jun 4];35(1):16-21. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X14556130>*
  28. Lebo PB, Quehenberger F, Kamolz L-P, Lumenta DB. The Angelina effect revisited: Exploring a media-related impact on public awareness. *Cancer [Internet]. 2015 Nov 15 [cited 2017 Jun 4];121(22):3959-64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.29461>*
  29. Roberts MC, Dusetzina SB. The effect of a celebrity health disclosure on demand for health care: trends in BRCA testing and subsequent health services use. *J Community Genet [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2017 Apr 15 [cited 2017 Jun 4];8(2):141-6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12687-017-0295-7>*
  30. Warthin AS. Heredity With Reference To Carcinoma: As Shown By the Study of the Cases Examined in the Pathological Laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med [Internet]. 1913;12(5):546-55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1913.00070050063006>*
  31. Warthin AS. The further study of a cancer family. *J Cancer Res. 1925;9:279-86.*
  32. Hauser JJ, Weller C V. A Further Report on the Cancer Family of Warthin. *Am J Cancer [Internet]. 1936 Jul 1 [cited 2017 May 21];27(3):434-49. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/ajc.1936.434>*
  33. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer [Internet]. 1971 Jun [cited 2017 May 21];27(6):1505-11. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%28197106%2927%3A6%3C1505%3A%3AAID-CNCR2820270635%3E3.0.CO%3B2-L>*
  34. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, Bonner J, Watson P, Krush AJ, et al. History and Molecular Genetics of Lynch Syndrome in Family G. *Jama [Internet]. 2005;294(17):2195. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.17.2195>*
  35. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary Factors in Cancer. *Arch Intern Med. 1966;117:206-12.*
  36. Boland CR, Troncale FJ. Familial Colonic Cancer Without Antecedent Polyposis. *Ann Intern Med [Internet]. American College of Physicians; 1984 May 1 [cited 2017 May 21];100(5):700. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-100-5-700>*
  37. Vasen HFA, den Hartog Jager FCA, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: A study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am J Med [Internet]. 1989 Mar [cited 2017 May 21];86(3):278-81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934389902969>*
  38. Lynch P, Lynch H, JF L. Hereditary nonpolyposis colon cancer:epidemiology and clinical-genetic features. In: *Colon Cancer Genetics. New York: Van Nostrand Reinhold; 1985. p. 52-98.*
  39. Lynch HT, Lynch JF. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II): A common genotype linked to oncogenes? *Med Hypotheses [Internet]. 1985 Sep [cited 2017 May 21];18(1):19-28. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/030698778590115X>*
  40. Lynch HT, Kimberling W, Albano WA, Lynch JF, Biscone K, Schuelke GS, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndromes I and II). I. Clinical description of resource. *Cancer [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1985 Aug 15 [cited 2017 May 21];56(4):934-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%2819850815%2956%3A4%3C934%3A%3AAID-CNCR2820560439%3E3.0.CO%3B2-I>*
  41. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal

- Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1991 May [cited 2017 May 22];34(5):424-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2022152>
42. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1453-6.
  43. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* [Internet]. 1993 Dec [cited 2017 May 21];75(5):1027-38. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867493905463>
  44. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, et al. Mutations of a *mutS* homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*. 1993;75(6):1215-25.
  45. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a *mutL* homolog in hereditary colon cancer. *Science* [Internet]. 1994 Mar 18 [cited 2017 May 21];263(5153):1625-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8128251>
  46. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* [Internet]. 1994 Mar 17 [cited 2017 May 21];368(6468):258-61. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/368258a0>
  47. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* [Internet]. 1994 Sep 1 [cited 2017 May 21];371(6492):75-80. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/371075a0>
  48. Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* [Internet]. 2009 Jan 21 [cited 2017 May 21];41(1):112-7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ng.283>
  49. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* [Internet]. John Wiley & Sons, Inc.; 1999 Apr 12 [cited 2017 May 13];81(2):214-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291097-0215%2819990412%2981%3A2%3C214%3A%3AAID-IJC8%3E3.O.CO%3B2-L>
  50. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin J-P, et al. Cancer Risk in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Later Age of Onset. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 [cited 2017 May 13];129(2):415-21. Available from: <http://www.sciencedirect.com.libproxy1.usc.edu/science/article/pii/S0016508505008814>
  51. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM, Tayob N, Kastrinos F, Sparr J, et al. Calculation of Risk of Colorectal and Endometrial Cancer Among Patients With Lynch Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 [cited 2017 May 13];137(5):1621-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com.libproxy1.usc.edu/science/article/pii/S0016508509011585>
  52. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, White DM, Wagner A, Gomez Garcia EB, et al. Risks of Lynch Syndrome Cancers for MSH6 Mutation Carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010 Feb 3 [cited 2017 May 22];102(3):193-201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20028993>
  53. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, et al. The Clinical Phenotype of Lynch Syndrome Due to Germ-Line PMS2 Mutations. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 May 22];135(2):419-428.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18602922>
  54. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Jass JR, Green JS, Nomizu T, et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 1994 [cited 2017 May 22];14(4B):1675-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979205>
  55. Watson P, Vasen HFA, Mecklin J-P, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* [Internet]. 2008 Jul 15 [cited 2015 May 18];123(2):444-9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2627772&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  56. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* [Internet]. 1993 May 7 [cited 2017 Jun 2];260(5109):816-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8484122>
  57. Aaltonen L, Peltomäki P, Leach F, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin J, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* (80- ) [Internet]. 1993 [cited 2017 Jun 2];260(5109). Available from: <http://science.sciencemag.org.libproxy1.usc.edu/content/260/5109/812.long>
  58. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Genetic Instability of Microsatellites in Endometrial Carcinoma. *Cancer Res* [Internet]. 1993 [cited 2017 Jun 2];53(21). Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org.libproxy1.usc.edu/content/53/21/5100.long>
  59. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Srivastava S, Jass JR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1997;89(23):1758-62. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/89.23.1758>
  60. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(4):261-8.
  61. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2008 Dec 10 [cited 2017 Jun 4];26(35):5783-8. Available from: <http://ascopubs.org/>

- doi/10.1200/JCO.2008.17.5950
62. Berg AO, Armstrong K, Botkin J, Calonge N, Haddow J, Hayes M, et al. Recommendations from the EGAPP Working Group: Genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med [Internet]*. 2009;11(1):35-41. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-59849108362&partnerID=40&md5=1fd1e8a4f3f820bbcb22d110a55c878d%5Cnhttp://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-59849108362&partnerID=tZ0tx3y1>
  63. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med [Internet]*. Nature Publishing Group; 2009 Jan [cited 2017 May 25];11(1):42-65. Available from: <http://www.nature.com/doi/finder/10.1097/GIM.0b013e31818fa2db>
  64. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Bray T, Cannon JA, Cooper G, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw [Internet]*. Harborside Press, LLC; 2016 Aug [cited 2017 May 25];14(8):1010-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496117>
  65. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, Frankel WL, Pearlman R, de la Chapelle A, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology [Internet]*. 2014 Dec [cited 2015 Jun 16];147(6):1308-1316.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194673>
  66. Mensenkamp AR, Vogelaar IP, van Zelst-Stams WAG, Goossens M, Ouchene H, Hendriks-Cornelissen SJB, et al. Somatic mutations in MLH1 and MSH2 are a frequent cause of mismatch-repair deficiency in Lynch syndrome-like tumors. *Gastroenterology [Internet]*. 2014 Mar [cited 2015 Jul 12];146(3):643-646.e8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333619>
  67. Geurts-Giele WRR, Leenen CHM, Dubbink HJ, Meijssen IC, Post E, Sleddens HFBM, et al. Somatic aberrations of mismatch repair genes as a cause of microsatellite-unstable cancers. *J Pathol [Internet]*. 2014 Dec [cited 2015 Nov 2];234(4):548-59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25111426>
  68. Ricker C, Culver JO, Lowstuter K, Sturgeon D, Sturgeon JD, Chanock CR, et al. Increased yield of actionable mutations using multi-gene panels to assess hereditary cancer susceptibility in an ethnically diverse clinical cohort. *Cancer Genet [Internet]*. Elsevier Inc.; 2016; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210776216000041>
  69. Kurian AW, Hare EE, Mills M a, Kingham KE, McPherson L, Whittemore AS, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol [Internet]*. 2014 Jul 1 [cited 2014 Jul 15];32(19):2001-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733792>
  70. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA 1 and BRCA 2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer [Internet]*. 2015;121(1):25-33. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.29010>
  71. Yurgelun MB, Allen B, Kaldate RR, Bowles KR, Judkins T, Kaushik P, et al. Identification of a Variety of Mutations in Cancer Predisposition Genes in Patients with Suspected Lynch Syndrome. *Gastroenterology [Internet]*. Elsevier Ltd; 2015 May 13 [cited 2015 Jun 6];149(3):604-613.e20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515006782>
  72. Lowstuter K, Espenschied C, Sturgeon D, Ricker C, Karam R, Laduca H, et al. Unexpected CDH1 Mutations Identified on Multigene Panels Pose Clinical Management Challenges. *JAMA Precis Oncol*. 2017;1:1-12.
  73. Espenschied CR, LaDuca H, Li S, McFarland R, Gau C-L, Hampel H. Multigene Panel Testing Provides a New Perspective on Lynch Syndrome. *J Clin Oncol [Internet]*. 2017 May 17 [cited 2017 May 22];JCO.2016.71.926. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.71.9260>
  74. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, Mills M a, Anderson MJ, Kobayashi Y, et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risk Assessment. *JAMA Oncol [Internet]*. 2015;2114:1-9. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.2690>