

Câncer Familiar

Sociedade Brasileira de Genética Clínica

Elaboração Final: 13 de Agosto de 2001

Autoria: Rocha JCC, Vargas FR, Ashton-Prolla P



DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Foram identificados 580 artigos na pesquisa de referências bibliográficas realizada na base de dados PubMed (U.S. National Library of Medicine) usando os descritores: "familial cancer, hereditary cancer, genetic counseling, cancer predisposition". Os seguintes limites foram utilizados: estudos aplicados em humanos, língua inglesa e período entre 1990 e 2001. Foi realizada a busca de referências cruzadas e artigos relacionados mais relevantes como estudos epidemiológicos multicêntricos clássicos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

1. Definir os indivíduos que têm indicação de avaliação genética; baseado no risco individual e familiar para o desenvolvimento de câncer ou tumores associados, propondo um algoritmo para investigação.
2. Estabelecer os princípios do aconselhamento genético oncológico.
3. Revisar a literatura atual sobre algumas síndromes hereditárias de suscetibilidade ao câncer considerando: a) o diagnóstico das formas clássicas, bem como variações das síndromes; b) fatores de confusão e controvérsias no diagnóstico e manejo das mesmas; c) prevenção primária e secundária do câncer nas mesmas; d) genes envolvidos e alterações genéticas que podem ser utilizadas como testes diagnósticos em indivíduos afetados e testes preditivos em familiares assintomáticos.

PROCEDIMENTOS:

1. História clínica abrangendo: história familiar; idade ao diagnóstico dos tumores, tratamento e evolução; exposições ambientais a fatores de risco conhecidos; construção do heredograma de pelo menos três gerações.
2. Exame físico geral e especial (morfológico).
3. Estimativa do risco individual de câncer e da probabilidade de se tratar de síndrome de predisposição hereditária ao câncer na família.
4. Aconselhamento genético individualizado.
5. Programas de rastreamento baseados no risco.
6. Exames complementares gerais (bioquímicos, hematológicos) e especiais: estudos citogenéticos e moleculares para detecção de mutações na linhagem germinativa pela análise do DNA.
7. Métodos de diagnóstico por imagem: estudos radiológicos simples e contrastados; ultra-sonografias; tomografia computadorizada; ressonância magnética.
8. Métodos diagnósticos invasivos: endoscopia do trato digestivo ou do trato genito-urinário; biópsia ou punção por agulha para avaliação citopatológica ou histopatológica.

EVOLUÇÃO E DESFECHOS:

1. Estabelecimento do diagnóstico e do prognóstico individual do paciente, baseado na evolução natural da doença.
2. Estabelecimento do risco para o desenvolvimento de câncer ou tumores associados para os familiares do paciente, de acordo com cada caso.
3. Determinar limitações para o diagnóstico definitivo quando os critérios clínicos não puderem ser estabelecidos.
4. Fornecer o suporte de aconselhamento genético e de outros profissionais (equipe multidisciplinar) visando o entendimento sobre a doença e o bem-estar.
5. Instituir medidas de rastreamento precoce de tumores visando o diagnóstico precoce e o tratamento de tumores em fase inicial.
6. Instituir medidas de prevenção individualizadas, baseadas no risco genético.

PRINCIPAIS RECOMENDAÇÕES:

AValiação Inicial

História clínica, exame físico e construção do heredograma:

Sempre que possível, tentar obter evidência diagnóstica e detalhes (idade ao diagnóstico, idade do óbito, multiplicidade, tipo histopatológico e estadiamento) dos casos de tumores na família, através de comprovantes médicos como: laudos cirúrgicos, anatomopatológicos ou de imagem; relatórios médicos; atestado de óbito¹(D). A história de consangüinidade é importante nas doenças autossômicas recessivas com suscetibilidade ao câncer. A origem étnica também é importante, visto a prevalência de algumas alterações genéticas em algumas populações^{2,3}(C)⁴(B).

Classificar as famílias em uma das fontes de evidência que definem uma maior predisposição genética ao câncer:

Síndromes geneticamente determinadas com alto risco de desenvolvimento de câncer. Compreendem centenas de síndromes hereditárias relativamente raras e de etiologia monogênica, reconhecidas como “síndromes de câncer hereditário”. Estima-se que representem em média 5% a 10% das ocorrências de câncer na população geral.

Agregação familiar de câncer, ou “câncer familiar”. Evidenciada pela recorrência familiar de algumas formas comuns de câncer, sem um padrão definido de herança e com alta frequência de tumores múltiplos e em idade precoce. Etiologicamente causada por uma combinação de fatores ambientais (exposição ambiental) e genéticos (p.e. polimorfismos modificadores de risco).

Observação de risco aumentado de câncer em parentes de indivíduos com câncer em estudos populacionais^{5,6}(B)

- **Fatores de confusão:** pequeno número de afetados, principalmente em famílias pequenas; dificuldades de confirmação da história familiar (laudos médicos, indivíduos adotados, e outros); presença de mutações espontâneas *de novo*; penetrância incompleta; variações clínicas da síndrome.



Avaliação do risco individual e familiar:

O risco genético para o desenvolvimento de câncer é obtido a partir de estudos populacionais e da história familiar e pessoal (idade, câncer prévio, história reprodutiva, exposição ambiental e outros), caso a caso. É baseado na probabilidade genética para o desenvolvimento do fenótipo (câncer) e é quantificado através da estimativa do **risco relativo**, do **risco cumulativo**, do **risco mendeliano**, e por **modelos de risco empíricos**. A probabilidade Bayesiana (condicional) é usada para calcular o risco ao longo da vida (risco atual, risco em 5 ou 10 anos e risco durante toda a vida). A interpretação e compreensão apropriada da avaliação de risco é importante para a percepção adequada de risco pelo paciente^{1,7}(D).

PRINCÍPIOS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO ONCOLÓGICO E RECOMENDAÇÕES GERAIS

Considerando que o câncer é uma doença complexa, o processo de aconselhamento genético baseado na estimativa do risco e as estratégias de prevenção dependem do estado: a) de conhecimentos genéticos do câncer; b) da percepção e tolerância de risco (experiência pessoal de câncer na família); c) de tecnologia; d) da “arte” em termos de manejo⁸(D). Assim, entendemos que para uma abordagem adequada devem ser estimulados a criação de centros especializados em aconselhamento genético oncológico⁹(A) e que é fundamental:

- Conhecer a história natural e o tratamento dos tumores associados às síndromes hereditárias, bem como dados de epidemiologia e fatores ambientais. Conhecer os fatores hereditários, o modo de herança das síndromes hereditárias de suscetibilidade ao câncer e a ocorrência de antecipação. Conhecer os crité-

rios clínicos para o diagnóstico destas síndromes e as limitações que podem vir a dificultar o diagnóstico (fatores de confusão)^{10,11}(D);

- Identificar os indivíduos sob risco e estimar o risco individual para o desenvolvimento de câncer, permitindo aplicações de medidas potencialmente preservadoras da vida e preventivas. A implementação de estratégias de rastreamento para as síndromes de câncer hereditário deve considerar: a) a alta morbidade e mortalidade da doença; b) evidências de que a detecção e o tratamento precoce modificam o prognóstico e a sobrevida; c) a relação custo/benefício e vantagens/desvantagens do rastreamento^{3,12}(B);

- Confirmada a suspeita diagnóstica de câncer hereditário, transmitir informações que permitam ao indivíduo em processo de aconselhamento compreender: a) o diagnóstico e o risco pessoal de desenvolvimento de câncer; b) o modo de herança envolvido e o risco de recorrência; c) as opções disponíveis de manejo e controle do risco de ocorrência; d) facilitar as decisões sobre a opção de manejo mais apropriada para seu caso individual^{10,11}(D);

- Obter informações do paciente sobre a percepção do risco de desenvolvimento de câncer e motivação para investigação da predisposição hereditária, procurando traçar um perfil do paciente e antecipar suas reações e possíveis decisões de manejo frente a um risco real de câncer^{13,14}(D);

- Observar os princípios gerais que regem o aconselhamento genético: a) éticos – de autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e proporcionalidade; b) aconselhamento não diretivo e individualizado; c) confidencialidade; d) aconselhamento pré e pós-teste e consenti-

mento informado, no caso de investigação de predisposição genética ao câncer com teste de DNA^{10,11}(D);

- Abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais médicos de diversas especialidades, psicólogo, enfermeiro e assistente social¹⁵(D);

- Conhecer os genes envolvidos nas diversas síndromes de suscetibilidade ao câncer e estar familiarizado com os testes moleculares de DNA utilizados tanto no diagnóstico molecular como em testes preditivos. Entender a correlação genótipo-fenótipo e a penetrância da doença. Conhecer as limitações (sensibilidade e especificidade, valor preditivo), riscos e benefícios dos testes de suscetibilidade genética, custos, impacto psicológico, econômico e social, além de implicações éticas e legais^{11,13,14}(D). Os testes genéticos não estão indicados quando for baixa a probabilidade de uma síndrome de predisposição ao câncer e podem ser recomendados para confirmar o diagnóstico de casos suspeitos quando a probabilidade for moderada ou alta e também como teste preditivo. Quando indicados, os testes genéticos devem ser realizados preferencialmente em centros de excelência¹⁶(D).

RECOMENDAÇÕES EM SÍNDROMES ESPECÍFICAS DE CâNCER HEREDITÁRIO

SÍNDROMES DE SUSCETIBILIDADE AO CâNCER DE MAMA E OVÁRIO

Conhecer as ferramentas para estimativa de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, como o modelo de Gail, o modelo de Claus e modelos para populações especiais, bem como suas vantagens e limitações. Identificar grupos de risco segundo as ferramentas descritas acima: baixo risco (<15% durante a vida); risco intermediário (15 a 30% durante a

vida); alto risco (>30% durante a vida)^{6,17}(B)¹⁸(C)¹⁹(D). Reconhecer as síndromes associadas com maior suscetibilidade ao câncer de mama, bem como o risco aumentado para outros tumores: síndrome de câncer de mama/ovário hereditário; síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden, ataxia teleangectásica e outras. Estratégias de rastreamento de lesões associadas (como exame clínico, mamografia, autoexame e outros) são recomendadas e variam de acordo com o risco^{20,23}(D)²⁴(C). Uma recomendação definitiva sobre estratégias de prevenção ativas como a quimioprevenção com tamoxifeno ou raloxifeno, cirurgias profiláticas; bem como influência de fatores modificadores de risco, como contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal, ainda estão por ser definidos^{25,26}(D)²⁷(B). **Genes de suscetibilidade envolvidos:** gene *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *ATM*, entre outros²⁸(D).

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAL (FAP)

Observar a idade de início e localização dos adenomas, confirmando o diagnóstico com avaliação histopatológica. **Diagnóstico diferencial:** síndrome de Peutz-Jeughers e polipose juvenil. Reconhecer manifestações extra-colônicas, como tumores gastrointestinais, tumores desmóides, osteomas, hipertrofia congênita do epitélio pigmentar da retina e tumores cerebrais²⁹(D). Identificar variações da síndrome, como a FAP atenuada, a síndrome de Gardner e a síndrome de Turcot^{30,31}(B). Conhecer a alta frequência de casos *de novo* (30%) em que não há história familiar, bem como a importância de um programa de rastreamento para diagnóstico precoce de lesões associadas e indicação de colectomia redutora de risco³²⁻³⁴(C)³⁵(D). Alguns estudos aleatorizados favorecem o uso de celecoxib e sulindac como quimioprevenção na FAP^{36,37}(A)³⁸(B). **Gene de suscetibilidade envolvido:** gene *APC*²⁸(D).



SÍNDROME DE CÂNCER HEREDITÁRIO SEM POLIPOSE (HNPPC)

Reconhecer o cólon direito como localização freqüente de câncer, com implicações no diagnóstico e no rastreamento³⁹(D). Reconhecer os critérios de Amsterdam e de Bethesda^{40,41}(D). Conhecer as manifestações extra-colônicas associadas, como câncer de endométrio, câncer de pelve renal, câncer de vias biliares e suscetibilidade a outros tumores (câncer de ovário e estômago, cistos sebáceos, tumores cerebrais)^{42,43}(C). Conhecer as variações da síndrome, como a síndrome de Muir-Torre e a síndrome de Turcot^{44,45}(C). O programa para rastreamento de tumores associados ao HNPPC segue as recomendações do grupo colaborativo internacional ICG-HNPPC⁴⁶(D)⁴⁷(B). **Diagnóstico diferencial:** FAP atenuada. **Genes de suscetibilidade envolvidos:** genes *hMLH1*, *hMSH2*, *hPMS1*, *hPMS2*, *hMSH6*²⁸(D).

RETINOBLASTOMA HEREDITÁRIO

Reconhecer que cerca de 40% dos retinoblastomas são hereditários e que aproximadamente 20% a 30% destes não têm história familiar e representam casos novos da doença a partir de mutações germinativas novas⁴⁸(D). Reconhecer os retinoblastomas bilaterais e os unilaterais multifocais como hereditários, correspondendo a aproximadamente 25% das ocorrências de retinoblastoma^{49,50}(C). Estar atento para as conseqüências do tratamento do retinoblastoma e a ocorrência de tumores secundários. Conhecer a suscetibilidade a outros tumores primários, como o osteossarcoma, sarcoma de partes moles, neoplasias linfóides malignas, tumores cerebrais, entre outros^{51,52}(B). O diagnóstico precoce do retinoblastoma nos indivíduos de risco pode ser estabelecido a partir do rastreamento rotineiro de lesões oftalmológicas a partir do nascimento^{28,53}(D). **Gene de suscetibilidade envolvido:** gene *RBI*²⁸(D).

NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS (MEN)

Reconhecer a expressão fenotípica das síndromes MEN 1, MEN 2A, MEN 2B e do carcinoma medular de tireóide (CMT) familiar, a variação de agressividade do CMT em pacientes com MEN 2A, MEN 2B, e do CMT familiar²⁸(D)⁵⁴(B). Entender a história natural das várias endocrinopatias associadas a estas síndromes, os métodos clínicos e bioquímicos para estabelecer o diagnóstico⁵⁵(B)^{56,57}(C)⁵⁸(D). Reconhecer que cerca de 25% dos CMT “aparentemente esporádicos” representam casos novos da síndrome⁵⁹(B). Embora o rastreamento bioquímico seja o método recomendado para o diagnóstico precoce do CMT, cerca de 82% dos afetados já têm carcinoma invasivo e 10% têm doença metastática ao diagnóstico⁶⁰(B). O teste genético consiste no sequenciamento das regiões comuns de ocorrência de mutações no gene *RET* e pode ser considerado como exame de excelência, porque permite identificar os indivíduos portadores de mutação germinativa (alto risco para MEN 2 ou CMT) e intervir ativamente na redução do risco⁶¹(D)⁶²(B). A tireoidectomia total profilática é o procedimento estabelecido para os indivíduos portadores de mutação, com impacto na morbidade e na mortalidade da doença⁶³(B)⁶⁴(A). **Genes de suscetibilidade envolvidos:** genes *MEN1* e *RET*²⁸(D).

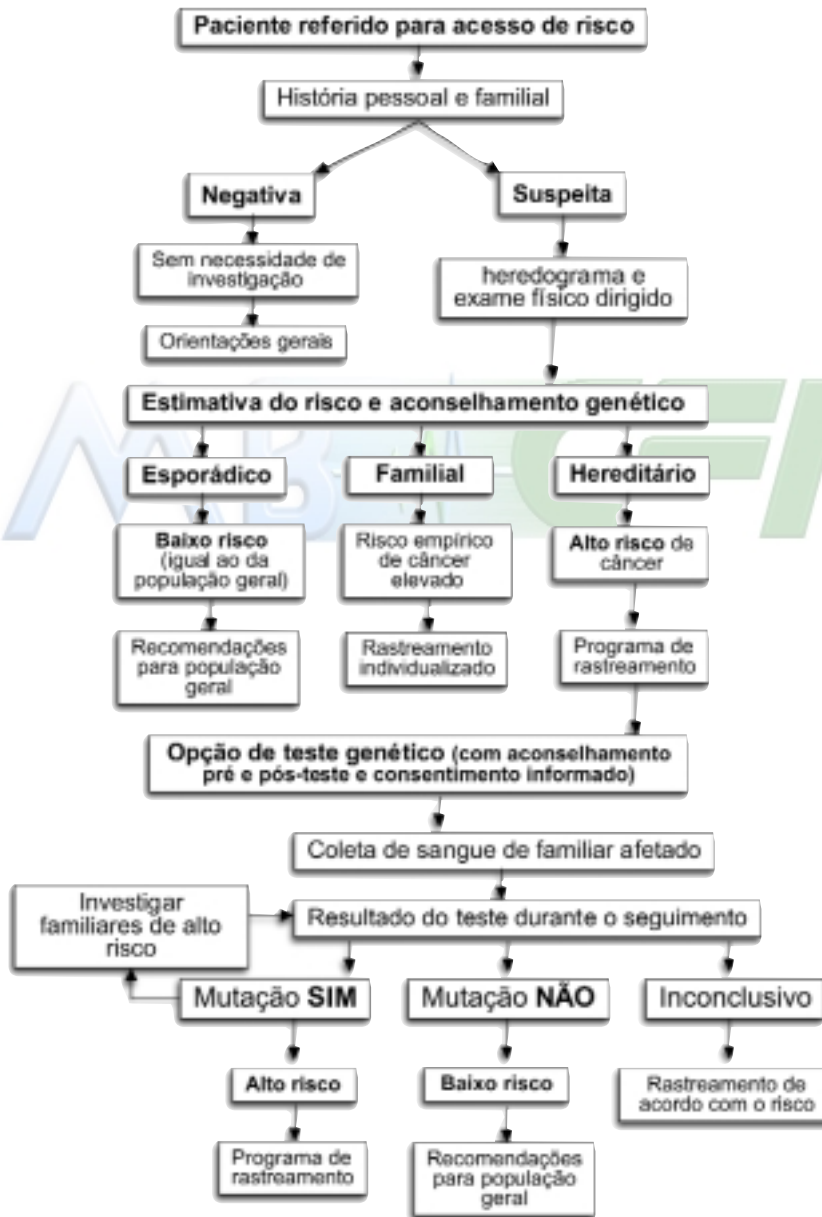
DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

Reconhecer os critérios clínicos para o diagnóstico e as formas clínicas da doença. Conhecer as manifestações clínicas associadas ao VHL como: hemangioblastoma do sistema nervoso central (SNC), angioma de retina, tumores renais e pancreáticos benignos e malignos, feocromocitoma, cistos múltiplos (renal, pancreático, hepático e epidídimo),



entre outros^{65(B)}^{66(C)}. O programa de rastreamento para diagnóstico precoce dos tumores associados ao VHL tem impacto profundo na morbidade e na mortalidade da doença e segue as recomendações de consenso de especialistas

^{67(D)}. Cirurgias conservadoras que visam a preservação do órgão são recomendadas sempre que possível para os tumores renais e pancreáticos^{68-70(C)}. **Gene de suscetibilidade envolvido:** gene *VHL*^{28(D)}.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harper PS. Practical genetic counselling. 5th ed. London: Butterworth Heinemann; 1998.
2. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-8.
3. Tonin PN, Perret C, Lambert JA, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in early-onset French Canadian breast cancer cases unselected for family history. *Int J Cancer* 2001; 95:189-93.
4. Johannsson OT, Ranstam J, Borg A, et al. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998; 16:397-404.
5. Schneider KA. Clinical cancer genetics: risk counseling and management. New York: John Wiley; 1997. p. 370.
6. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73:643-51.
7. Offit K, Brown K. Quantitating familial cancer risk: a resource for clinical oncologists. *J Clin Oncol* 1994; 12:1724-36.
8. Weitzel JN. Genetic cancer risk assessment. Putting it all together. *Cancer* 1999; 86:2483-92.
9. Brain K, Gray J, Norman P, et al. Randomized trial of a specialist genetic assessment service for familial breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1345-51.
10. Genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1975; 27:240-2.
11. Statement of the American Society of Clinical Oncology. Genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1996; 14:1730-6.
12. Burke W, Petersen G, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer genetics studies consortium. *JAMA* 1997; 277: 915-9.
13. ASHG statement. Professional disclosure of familial genetic information. The American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. *Am J Hum Genet* 1998; 62:474-83.
14. Points to consider: ethical, legal and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. American Society of Human Genetics board of directors, American College of Medical Genetics Board of Directors. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1233-41.
15. Resource document for curriculum development in cancer genetics education. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15:2157-69.
16. Statement on use of DNA testing for presymptomatic identification of cancer risk. National Advisory Council for Human Genome Research. *JAMA* 1994; 271:785.
17. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of



- developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1879-86.
18. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet* 1994; 343:692-5.
 19. Hoskins KF, Stopher JE, Calzone KA, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 1995; 273:577-85.
 20. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
 21. NIH consensus development panel on ovarian cancer. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment and follow-up. *JAMA* 1995; 273:491-7.
 22. Eisinger F, Alby N, Bremond A, et al. Recommendations form medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998; 9:939-50.
 23. Vasen HF, Haites NE, Evans DG, et al. Current policies for surveillance and management in women at risk of breast and ovarian cancer: a survey among 16 European family cancer clinics. *Eur J Cancer* 1998; 34:1922-6.
 24. Warner E, Plewes DB, Shumak RS, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3524-31.
 25. Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:191-8.
 26. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1126-35.
 27. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:159-64.
 28. Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1996; 90:1039-71.
 29. Kinzler KW, Vogelstein B. In: Vogelstein and Kinzler, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 1998.
 30. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76:2427-33.
 31. Foulkes WD. A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *Q J Med* 1995; 88:853-63.
 32. Morton DG, MacDonald F, Haydon J, et al. Screening practice for familial adenomatous polyposis: the potential for regional registries. *Br J Surg* 1993; 80:255-8.
 33. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594-642.



34. Burt RW. Screening of patients with a positive family history of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7:65-79.
35. Vasen HF, Bülow S. The Leeds Castle Polyposis Group. Guidelines for the surveillance and management of familial adenomatous polyposis (FAP): a world wide survey among 41 registries. *Colorectal Dis* 1999; 1:214-21.
36. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342:1946-52.
37. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328:1313-6.
38. Stoner GD, Budd GT, Ganapathi R, et al. Sulindac sulfone induced regression of rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 470:45-53.
39. Lynch HT, De la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36:801-18.
40. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6.
41. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1758-62.
42. Mecklin JP, Järvinen HJ. Tumor spectrum in cancer family syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer* 1991; 68:1109-12.
43. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, et al. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64:430-3.
44. Cohen PR, Kohn SR, Kurzrock R. Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torres syndrome. *Am J Med* 1991;90:606-13.
45. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:839-47.
46. Vasen HF, Mecklin JP, Meera Khan P, et al. The International Collaborative Group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-5.
47. Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998; 82:1632-7.
48. Vogel F. Genetics of retinoblastoma. *Hum Genet* 1979; 52:1-54.
49. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:820-3.

50. Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA et al. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counseling. *Br J Cancer* 1992; 66:211-9.
51. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, et al. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmology* 1984; 91:1351-5.
52. Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE , et al. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology* 1988; 95:1583-7.
53. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, et al. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1996; 59:301-7.
54. Skinner MA, DeBenedetti MK, Moley JF, et al. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 177-81.
55. Marx SJ, Vinik AI, Santen RJ, et al. Multiple endocrine neoplasia type I: assessment of laboratory tests to screen for the gene in a large kindred. *Medicine* 1986; 65:226-41.
56. Calender A, Giraud S, Cougard P, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in France: clinical and genetic studies. *J Intern Med* 1995; 238:263-8.
57. Easton DF, Ponder MA, Cummings T, et al. The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome. *Am J Hum Genet* 1989; 44:208-15.
58. Calmettes C, Ponder BAJ, Fischer JA. Early diagnosis of the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome: consensus statement. European Community Concerted Action. Medullary thyroid carcinoma. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:755-60.
59. Farndon JR, Dilley WG, Baylin SB, et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *Br J Surg* 1986; 73: 278-81.
60. Gagel RF, Tashjian AH Jr, Cummings T, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2A. An 18-year experience. *N Engl J Med* 1988; 318:478-84.
61. Ledger GA, Khosla S, Lindor NM, et al. Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Intern Med* 1995; 122:118-24.
62. Lips CJ, Landsvater RM, Hopperner JWM, et al. Clinical screening as comparing with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994; 331:828-35.
63. Telander RL, Zimmerman D, van Heerden JA, et al. Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *J Pediatr Surg* 1986; 21:1190-4.
64. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, et al. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg* 2000; 24:1409-17.



65. Maddock IR, Moran A, Maher ER, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996; 33:120-7.
66. Glavac D, Neumann HPH, Chen F, et al. Mutations in the VHL tumor suppressor gene and associated lesions families with von Hippel-Lindau disease from central Europe. *Hum Genet* 1996; 98:271-80.
67. Offit K. Genetics in clinical cancer care: scope of cancer genetic counseling. Educational book. Proc ASCO, 1997.
68. Persad RA, Probert JL, Sharma SD, et al. Surgical management of the renal manifestations of von Hippel-Lindau disease: a review of a United Kingdom case series. *Br J Urol* 1997; 80:392-6.
69. Hes FJ, Slootweg PJ, van Vroonhoven TJ, et al. Management of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 68-75.
70. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in Von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de Von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000; 119:1087-95.

