

# Contents

<b>Foreword</b> . . . . .	xvii
<b>Introduction</b> . . . . .	xix
<b>Part 1. Major Syndromes</b> . . . . .	1
<b>Chapter 1. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome Including Isolated Ovarian Cancers</b> . . . . .	3
1.1. Introduction. . . . .	3
1.2. Prevalence . . . . .	4
1.2.1. Genetic risk assessment criteria. . . . .	5
1.3. Indications for genetic testing . . . . .	8
1.4. Tumors . . . . .	8
1.4.1. Breast . . . . .	8
1.4.2. Ovaries . . . . .	10
1.5. Genes . . . . .	12
1.5.1. BRCA1 . . . . .	12
1.5.2. BRCA2 . . . . .	12
1.5.3. CHEK2 . . . . .	12
1.5.4. PALB2 . . . . .	13
1.5.5. NBN. . . . .	13
1.5.6. BARD1. . . . .	13

1.5.7. BRIP1 . . . . .	13
1.5.8. RAD51C . . . . .	14
1.5.9. RAD51D . . . . .	14
1.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	14
1.7. Penetrance . . . . .	15
1.8. Mode of transmission . . . . .	17
1.9. Risks to family members: special consideration . . . . .	17
1.10. Monitoring . . . . .	18
1.10.1. Women . . . . .	18
1.10.2. Men . . . . .	20
1.10.3. Men and women . . . . .	20
1.10.4. Risks to relatives. . . . .	20
1.10.5. Reproductive options . . . . .	21
<b>Chapter 2. Lynch Syndrome . . . . .</b>	<b>25</b>
2.1. Introduction. . . . .	25
2.2. Prevalence . . . . .	27
2.3. Genes . . . . .	28
2.4. Genotype–phenotype correlations . . . . .	28
2.5. Penetrance and survival . . . . .	29
2.6. Long-term prevalence of cancer in LS patients. . . . .	30
2.7. Mode of transmission . . . . .	33
2.8. When to suspect LS . . . . .	33
2.8.1. Amsterdam II criteria. . . . .	33
2.8.2. Criteria to help identify families with LS . . . . .	33
2.8.3. Revised Bethesda criteria . . . . .	34
2.8.4. Spectra and syndromes. . . . .	34
2.9. Tumors . . . . .	35
2.9.1. Colorectal cancer . . . . .	35
2.9.2. Endometrial cancer . . . . .	36
2.9.3. Bladder and urothelial tract . . . . .	36
2.9.4. Dermatological tumors. . . . .	37
2.9.5. Pancreatic tumors . . . . .	38
2.9.6. Tumors of the ovary . . . . .	38
2.9.7. Brain tumors . . . . .	38
2.10. Monitoring . . . . .	39
2.10.1. Colorectal cancer risks . . . . .	39
2.10.2. GC risks . . . . .	40

2.10.3. Risks of endometrial and ovarian cancer . . . . .	40
2.10.4. Risks to the bladder and urothelial tract . . . . .	41
2.10.5. Risks of dermatological tumors . . . . .	42
2.10.6. Risks for other types of cancer . . . . .	42
<b>Chapter 3. Neurofibromatosis . . . . .</b>	<b>43</b>
3.1. Introduction. . . . .	43
3.2. Neurofibromatosis type 1. . . . .	43
3.2.1. Introduction . . . . .	43
3.2.2. Prevalence . . . . .	43
3.2.3. When to suspect NF1. . . . .	44
3.2.4. Tumors . . . . .	44
3.2.5. Gene. . . . .	45
3.2.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	46
3.2.7. Penetrance . . . . .	46
3.2.8. Mode of transmission . . . . .	47
3.2.9. Monitoring . . . . .	48
3.3. Neurofibromatosis type 2. . . . .	49
3.3.1. Introduction . . . . .	49
3.3.2. Prevalence . . . . .	51
3.3.3. When to suspect NF2. . . . .	51
3.3.4. Tumors . . . . .	51
3.3.5. Gene. . . . .	52
3.3.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	52
3.3.7. Penetrance . . . . .	53
3.3.8. Mode of transmission . . . . .	53
3.3.9. Risks to family members . . . . .	53
3.3.10. Monitoring . . . . .	54
3.4. Schwannomatosis . . . . .	55
3.4.1. Introduction . . . . .	55
3.4.2. Prevalence . . . . .	55
3.4.3. When to suspect schwannomatosis. . . . .	55
3.4.4. Tumors . . . . .	55
3.4.5. Genes . . . . .	56
3.4.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	57
3.4.7. Penetrance . . . . .	57
3.4.8. Mode of transmission . . . . .	57
3.4.9. Monitoring . . . . .	58

---

<b>Chapter 4. Familial Adenomatous Polyposis . . . . .</b>	<b>59</b>
4.1. Introduction. . . . .	59
4.1.1. FAP . . . . .	59
4.1.2. AFAP . . . . .	60
4.1.3. MAP. . . . .	60
4.1.4. NAP. . . . .	60
4.1.5. PPAP . . . . .	60
4.2. Prevalence . . . . .	61
4.2.1. FAP . . . . .	61
4.2.2. MAP. . . . .	61
4.2.3. NAP. . . . .	62
4.2.4. PPAP . . . . .	62
4.3. When to suspect FAP . . . . .	63
4.4. Tumors . . . . .	63
4.4.1. FAP . . . . .	63
4.4.2. MAP. . . . .	64
4.4.3. NAP. . . . .	65
4.4.4. PPAP . . . . .	65
4.5. Genes . . . . .	65
4.5.1. APC . . . . .	65
4.5.2. MUTYH . . . . .	66
4.5.3. NTHL1 . . . . .	66
4.5.4. POLE and POLD1 . . . . .	66
4.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	67
4.6.1. FAP . . . . .	67
4.6.2. MAP. . . . .	67
4.6.3. PPAP . . . . .	68
4.7. Penetrance . . . . .	68
4.7.1. FAP . . . . .	68
4.7.2. MAP. . . . .	68
4.7.3. PPAP . . . . .	68
4.8. Mode of transmission . . . . .	68
4.9. Monitoring . . . . .	68
4.9.1. FAP . . . . .	68
4.9.2. Monitoring of extracolonic cancer . . . . .	69
4.9.3. MAP. . . . .	70
4.9.4. NAP. . . . .	70
4.9.5. PPAP . . . . .	70

<b>Chapter 5. Endocrine Neoplasia</b> . . . . .	<b>73</b>
5.1. Introduction. . . . .	73
5.1.1. MEN1. . . . .	73
5.1.2. MEN2. . . . .	73
5.1.3. MEN4. . . . .	74
5.1.4. HPT-JT . . . . .	74
5.2. Prevalence . . . . .	75
5.3. When to suspect endocrine neoplasia . . . . .	75
5.4. Tumors . . . . .	76
5.4.1. MEN1. . . . .	76
5.4.2. MEN2. . . . .	77
5.4.3. MEN4. . . . .	77
5.4.4. HPT-JT . . . . .	78
5.5. Genes . . . . .	78
5.5.1. MEN1. . . . .	78
5.5.2. RET . . . . .	78
5.5.3. CDKN1B. . . . .	79
5.5.4. CDC73 . . . . .	79
5.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	79
5.6.1. MEN1. . . . .	79
5.6.2. MEN2. . . . .	79
5.6.3. MEN4. . . . .	80
5.6.4. HPT-JT . . . . .	80
5.7. Penetrance . . . . .	80
5.7.1. MEN1. . . . .	80
5.7.2. MEN2. . . . .	81
5.7.3. MEN4. . . . .	81
5.7.4. HPT-JT . . . . .	81
5.8. Mode of transmission . . . . .	81
5.9. Monitoring . . . . .	82
5.9.1. MEN1. . . . .	82
5.9.2. MEN2. . . . .	83
5.9.3. MEN4. . . . .	85
5.9.4. HPT-JT . . . . .	85
<b>Chapter 6. Hereditary Paraganglioma–pheochromocytoma</b> . . . . .	<b>87</b>
6.1. Introduction. . . . .	87
6.2. Prevalence . . . . .	88

6.3. When to suspect a PCC/PGL . . . . .	88
6.3.1. Pheochromocytomas . . . . .	88
6.3.2. Paragangliomas . . . . .	89
6.3.3. Paragangliomas of the head and neck . . . . .	89
6.3.4. Sympathetic paragangliomas . . . . .	90
6.4. Tumors . . . . .	90
6.5. Genes . . . . .	92
6.5.1. SDHx, SDHAF2 and EPAS1 . . . . .	92
6.5.2. TMEM127 and MAX . . . . .	93
6.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	93
6.7. Penetrance . . . . .	93
6.8. Mode of transmission . . . . .	95
6.9. Monitoring . . . . .	95
<b>Chapter 7. Birt–Hogg–Dubé Syndrome . . . . .</b>	<b>99</b>
7.1. Introduction. . . . .	99
7.2. Prevalence . . . . .	99
7.3. When to suspect BHD syndrome . . . . .	99
7.4. Tumors . . . . .	100
7.5. Gene . . . . .	101
7.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	102
7.7. Penetrance . . . . .	102
7.8. Mode of transmission . . . . .	102
7.9. Monitoring . . . . .	102
<b>Chapter 8. RASopathies . . . . .</b>	<b>105</b>
8.1. Introduction. . . . .	105
8.2. Prevalence . . . . .	105
8.3. When to suspect RASopathies. . . . .	105
8.4. Tumors . . . . .	107
8.5. Genes . . . . .	107
8.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	108
8.7. Penetrance . . . . .	108
8.8. Mode of transmission . . . . .	108
8.9. Monitoring . . . . .	109

---

<b>Chapter 9. Familial Malignant Melanoma</b> . . . . .	111
9.1. Introduction . . . . .	111
9.2. Prevalence . . . . .	113
9.3. When to suspect familial malignant melanoma . . . . .	113
9.4. Tumors . . . . .	115
9.4.1. CDKN2A . . . . .	115
9.4.2. BAP1 . . . . .	116
9.4.3. MITF . . . . .	116
9.4.4. POT1 . . . . .	116
9.5. Genes . . . . .	116
9.5.1. CDKN2A . . . . .	116
9.5.2. MITF . . . . .	117
9.5.3. POT1 . . . . .	117
9.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	117
9.7. Penetrance . . . . .	117
9.8. Mode of transmission . . . . .	118
9.9. Monitoring . . . . .	118
<b>Chapter 10. Gorlin Syndrome</b> . . . . .	121
10.1. Introduction . . . . .	121
10.2. Prevalence . . . . .	121
10.3. When to suspect GS . . . . .	121
10.4. Tumors . . . . .	122
10.5. Genes . . . . .	123
10.6. Genotype–phenotype correlations . . . . .	123
10.7. Penetrance . . . . .	124
10.8. Mode of transmission . . . . .	124
10.9. Monitoring . . . . .	124
<b>Part 2. Infracentesimal Syndromes</b> . . . . .	125
<b>Chapter 11. Li–Fraumeni Syndrome</b> . . . . .	127
11.1. Introduction . . . . .	127
11.2. Gene . . . . .	128
11.3. Tumors . . . . .	128
11.4. Genetics . . . . .	129
11.5. Monitoring . . . . .	130

<b>Chapter 12. Ataxia–telangiectasia</b> . . . . .	<b>131</b>
12.1. Introduction . . . . .	131
12.2. Gene . . . . .	131
12.3. Tumors. . . . .	132
12.4 Genetics . . . . .	132
12.5. Monitoring . . . . .	132
<b>Chapter 13. Hyperparathyroidism</b> . . . . .	<b>135</b>
13.1. Introduction . . . . .	135
13.2. Gene . . . . .	136
13.3. Tumors. . . . .	136
13.3.1. FIHPT . . . . .	136
13.3.2. FHH . . . . .	136
13.3.3. NSHPT . . . . .	137
13.4. Genetics . . . . .	137
13.4.1. FIHPT . . . . .	137
13.4.2. FHH . . . . .	137
13.4.3. NSHPT . . . . .	137
13.5. Monitoring . . . . .	137
<b>Chapter 14. Hamartomatous Polyposis Syndromes</b> . . . . .	<b>139</b>
14.1. PTEN-hamartoma tumor syndromes . . . . .	139
14.1.1. Introduction. . . . .	139
14.1.2. Gene . . . . .	140
14.1.3. Tumors . . . . .	140
14.1.4. Genetics. . . . .	140
14.1.5. Monitoring . . . . .	141
14.2. Juvenile polyposis syndrome. . . . .	141
14.2.1. Introduction. . . . .	141
14.2.2. Gene . . . . .	142
14.2.3. Tumors . . . . .	142
14.2.4. Genetics. . . . .	142
14.2.5. Monitoring . . . . .	143
14.3. Peutz–Jeghers syndrome . . . . .	143
14.3.1. Introduction. . . . .	143
14.3.2. Gene . . . . .	143

---

14.3.3. Tumors . . . . .	144
14.3.4. Genetics . . . . .	144
14.3.5. Monitoring . . . . .	145
<b>Chapter 15. Fanconi Syndrome . . . . .</b>	<b>147</b>
15.1. Introduction . . . . .	147
15.2. Gene . . . . .	148
15.3. Tumors. . . . .	148
15.4. Genetics . . . . .	148
15.5. Monitoring . . . . .	149
<b>Chapter 16. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. . . . .</b>	<b>151</b>
16.1. Introduction . . . . .	151
16.2. Gene . . . . .	151
16.3. Tumors. . . . .	152
16.4. Genetics . . . . .	152
16.5. Monitoring . . . . .	152
<b>Chapter 17. Von Hippel–Lindau Disease . . . . .</b>	<b>155</b>
17.1. Introduction . . . . .	155
17.2. Gene . . . . .	156
17.3. Tumors. . . . .	156
17.4. Genetics . . . . .	158
17.5. Monitoring . . . . .	158
<b>Chapter 18. Xeroderma Pigmentosum . . . . .</b>	<b>161</b>
18.1. Introduction . . . . .	161
18.2. Gene . . . . .	161
18.3. Tumors. . . . .	162
18.4. Genetics . . . . .	162
18.5. Monitoring . . . . .	162
<b>Chapter 19. Hereditary Papillary Renal Carcinoma . . . . .</b>	<b>165</b>
19.1. Introduction . . . . .	165
19.2. Gene . . . . .	165

19.2.1. MET . . . . .	165
19.2.2. FH . . . . .	166
19.3. Tumors . . . . .	166
19.3.1. HPRC . . . . .	166
19.3.2. HLRCC . . . . .	166
19.4. Genetics . . . . .	167
19.4.1. HPRC type 1 . . . . .	167
19.4.2. HLRCC . . . . .	168
19.5. Monitoring . . . . .	168
19.5.1. HPRC . . . . .	168
19.5.2. HLRCC . . . . .	168
<b>Chapter 20. Retinoblastoma . . . . .</b>	<b>171</b>
20.1. Introduction . . . . .	171
20.2. Gene . . . . .	171
20.3. Tumors . . . . .	171
20.4. Genetics . . . . .	172
20.5. Monitoring . . . . .	173
20.5.1. Monitoring for intraocular RB . . . . .	173
20.5.2. Monitoring for trilateral RB . . . . .	173
20.5.3. Monitoring of second primary tumors . . . . .	173
<b>Chapter 21. Carney Complex . . . . .</b>	<b>175</b>
21.1. Introduction . . . . .	175
21.2. Gene . . . . .	175
21.3. Tumors . . . . .	176
21.4. Genetics . . . . .	176
21.5. Monitoring . . . . .	177
21.5.1. Screening of prepubescent children . . . . .	177
21.5.2. Annual screening of children and postpubescent adults . . . . .	178
<b>Chapter 22. Hematological Malignancies . . . . .</b>	<b>179</b>
22.1. Introduction . . . . .	179
22.2. Gene . . . . .	180
22.3. Tumors . . . . .	181
22.4. Genetics . . . . .	182
22.5. Monitoring . . . . .	182

---

<b>Chapter 23. Familial Pituitary Adenomas</b> . . . . .	185
23.1. Introduction . . . . .	185
23.2. Gene . . . . .	186
23.3. Tumors. . . . .	186
23.4. Genetics . . . . .	187
23.5. Monitoring . . . . .	187
<b>Chapter 24. Bloom Syndrome</b> . . . . .	191
24.1. Introduction . . . . .	191
24.2. Gene . . . . .	191
24.3. Tumors. . . . .	192
24.4. Genetics . . . . .	192
24.5. Monitoring . . . . .	193
<b>Chapter 25. Werner Syndrome.</b> . . . . .	195
25.1. Introduction . . . . .	195
25.2. Gene . . . . .	195
25.3. Tumors. . . . .	196
25.4. Genetics . . . . .	196
25.5. Monitoring . . . . .	197
<b>Appendix: Summary of the Book</b> . . . . .	199
<b>References</b> . . . . .	221
<b>Index</b> . . . . .	245

