



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 7 • Dezembro 2008

Síndrome de Lynch... Estratégia de estudo numa consulta de cirurgia geral

André T. Magalhães MD, MSc, Manuela Baptista MD, Amadeu Pimenta MD, PhD

Serviço de Cirurgia Geral, Faculdade de Medicina do Porto, Hospital de São João EPE,
Alameda do Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal
amag1976@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença hereditária, de transmissão autossómica dominante (AD) de alta penetrância, representando 5-10% dos Carcinomas Colo-Rectais (CCR) que surgem preferencialmente em jovens, em vários elementos da mesma família, no cólon direito e associados a outras neoplasias (endométrio, ovário, estômago, urotélio, vias biliares, pâncreas, cérebro, pele). Esta síndrome tem origem em mutações germinativas nos genes de reparação do DNA (MMR – *Mismatch Repair genes*) que originam, em mais de 90% dos casos, o aparecimento de instabilidade de microssatélites (IMS) no tumor. Assim sendo, a IMS constitui um bom marcador para o estudo molecular desta síndrome.

O objectivo deste trabalho é apresentar uma estratégia para o estudo genético e seguimento de famílias com SL provável ou confirmado, numa consulta de Cirurgia Geral.

Material e métodos: Perante a suspeita clínica de SL, num doente pertencente a uma família com Critérios de Amesterdão (CA) completos, foi realizada a análise mutacional dos genes MMR, após consentimento informado, no sangue periférico. Iniciou-se o estudo pela pesquisa de mutações pontuais nos genes *MLH1* e *MSH2*, seguida, nos casos negativos, da pesquisa de grandes deleções ou duplicações dos genes *MLH1* e *MSH2*. Nas famílias negativas para os genes referidos, mas em que se verificou o predomínio de carcinoma do endométrio, foi realizada a pesquisa de mutações no gene *MSH6*. No doente com CCR, com Critérios de Bethesda (CB) revistos, foi pesquisada a presença de IMS no tumor. Nos casos positivos para IMS procedeu-se, após consentimento informado, ao estudo genético das referidas mutações.

Resultados: Este trabalho envolveu o estudo clínico e molecular de 85 casos probando proveniente de famílias com suspeita de SL: 36 famílias (42,4%) com CA e 49 (57,6%) com CB. Foram identificadas, no primeiro grupo, 9 mutações no gene *MLH1* (45,0%), 9 no gene *MSH2* (45,0%) e 2 no gene *MSH6* (10,0%). No segundo grupo, foram detectadas 4 mutações no gene *MLH1* (50,0%) e 4 no gene *MSH2* (50,0%). Dezoito mutações eram de significado desconhecido.

Comentários finais: Através do estudo molecular, confirmou-se a suspeita clínica de SL em 61,3% dos casos com CA e em 24,1% dos doentes com CB com o estudo molecular completo. Esta abordagem permitiu a identificação, em cada família, dos portadores e não portadores da doença. A estratégia apresentada reforça o potencial da identificação dos elementos em risco e a exclusão dos programas de vigilância dos não portadores da mutação.



INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença hereditária de transmissão autossómica dominante. A predisposição para o desenvolvimento de tumores malignos nestas famílias tem origem na ocorrência de uma mutação germinativa num gene de reparação de erros de emparelhamento do DNA (*Mismatch Repair genes*): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* e *PMS2*⁽¹⁾. A inactivação destes genes origina o aparecimento da instabilidade de microssatélites (IMS) no tumor. A IMS pode ser utilizada como um biomarcador⁽²⁾, dado estar presente em cerca de 90% dos Carcinomas Colo-Rectais (CCRs) associados a esta síndrome e em apenas 15% dos CCRs esporádicos⁽³⁾. A denominação Cancro Colo-rectal Hereditário Não Associado a Polipose (HNPCC – *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer*) é pouco abrangente, uma vez que a síndrome se manifesta clinicamente não só pelo aparecimento de CCR mas, também, pelo desenvolvimento de tumores noutros órgãos (endométrio, estômago, ovário, pâncreas, urotélio, vias biliares, cérebro, intestino delgado, glândulas sebáceas e queratoacantomas)⁽⁴⁻⁵⁾. O CCR surge preferencialmente em idade jovem, com predomínio no cólon proximal e está associado a uma prevalência aumentada de CCR síncronos e metácrónos⁽⁶⁻⁷⁾. Caracteristicamente estes tumores, quando comparados com o CCR esporádico são frequentemente mucinosos, apresentam células em anel de sinete e infiltrado linfocitário peri-tumoral tipo Crohn-like⁽⁷⁻⁹⁾.

A identificação de uma mutação germinativa patogénica num doente pertencente a uma família com SL permite a pesquisa da mutação nos familiares em risco através do rastreio genético. A detecção dos portadores e dos não portadores da mutação, tem uma implicação clínica importante, porque possibilita que, apenas, sejam incluídos nos programas de vigilância e de intervenção terapêutica profiláctica os portadores da mutação e que, de igual modo, sejam excluídos da vigilância preconizada os não portadores da doença.

O objectivo deste trabalho é apresentar uma estratégia para o estudo genético e seguimento de famílias

com SL provável ou confirmado, numa consulta de Cirurgia Geral.

MATERIAL E MÉTODOS

Perante a suspeita clínica de SL e com base no nosso protocolo, nos doentes pertencentes a uma família com Critérios de Amesterdão (CA) completos (ver), a análise mutacional dos genes MMR foi realizada, no sangue periférico, após consentimento informado, no sangue periférico. Iniciou-se o estudo pela pesquisa de mutações pontuais nos genes *MLH1* e *MSH2*, seguida, nos casos negativos, da pesquisa de grandes deleções ou duplicações dos genes *MLH1* e *MSH2*. Nas famílias negativas para os genes referidos mas em que se verificou o predomínio de carcinoma do endométrio, foi realizada a pesquisa de mutações no gene *MSH6*. No doente com CCR, com Critérios de Bethesda (CB) revistos (ver), foi pesquisada a presença de IMS no tumor, utilizando DNA extraído do tecido tumoral e da mucosa não neoplásica correspondente (controlo normal). Nos casos positivos para IMS procedeu-se, após consentimento informado, ao estudo genético das referidas mutações.

- ≥ 3 indivíduos da mesma família com cancro do espectro de SL
 - sendo um, familiar directo dos outros dois
 - ≥ 2 gerações afectadas
 - ≥ 1 dos cancros ser diagnosticado " 50 anos
- Polipose Adenomatosa Familiar deve ser excluída em qualquer dos casos de CCR
- Deve haver confirmação histopatológica das neoplasias

Tabela 1 – Critérios de Amesterdão II – 1999 ⁽⁵⁾

A pesquisa de mutações pontuais nos genes *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* foi feita por DGGE (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*). Nos casos com padrão electroforético distinto do caso controlo foi efectuada a sequenciação automática para a identificação específica da alteração. A pesquisa de grandes deleções ou duplicações nos genes *MLH1* e *MSH2* foi efectuada



por MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

1. CCR diagnosticado num indivíduo com < 50 anos
2. Tumores do espectro de SL¹, síncronos, ou metácrónos, independentemente da idade
3. CCR com características histológicas de IMS (infiltrado linfocitário, reacção crohn-like, tumores mucinosos ou com células em anel de sinete ou com padrão de crescimento medular) diagnosticado num indivíduo com < 60 anos
4. Indivíduo com CCR e um parente em 1.º grau com tumor do espectro de SL¹, sendo um dos carcinomas diagnosticado < 50 anos
5. Indivíduo com CCR e dois ou mais familiares em 1.º ou 2.º grau com tumores do espectro de SL, independentemente da idade

¹ Tumores do espectro de SL – colo-rectal, endométrio, estômago, ovário, pâncreas, urotélio, vias biliares, cérebro, delgado, tumores das glândulas sebáceas e queratoacantomas

Tabela 2 – Critérios de Bethesda revistos – 2002 ⁽⁸⁾

A identificação de uma mutação germinativa patogénica num dos genes de reparação do DNA, no caso probando, de uma família com SL, permitiu a pesquisa da mesma nos familiares em risco de desenvolverem a doença, tendo como objectivo, a identificação dos portadores e dos não portadores da mutação. Os familiares portadores da mutação foram submetidos a programas de vigilância e rastreio e os não portadores excluídos desses programas.

O programa de rastreio do CCR teve início aos 20 – 25 anos e consistiu na realização de uma colonoscopia total com periodicidade bienal até aos 30 anos e depois com periodicidade anual. O programa de vigilância do Carcinoma do Endométrio e do Ovário ini-

ciou-se aos 30 anos e envolveu a execução de ecografia endovaginal anual e, em casos seleccionados, histeroscopia com biopsia do endométrio e doseamento de CA 125. Em relação aos outros tumores extra-cólicos, no caso de haver casos descritos na família e na presença de sintomatologia ou sinais físicos suspeitos, procedeu-se à realização do exame de diagnóstico adequado ao tipo de neoplasia a rastrear, com início aos 30-35 anos e periodicidade anual.

Na análise estatística dos resultados foi utilizado o programa de computador SPSS versão 14.0 para Windows. As diferenças na distribuição das variáveis categoriais foram comparadas pelo teste do qui quadrado. Foram considerados significativos os valores de p inferiores a 0,05.

RESULTADOS

Este trabalho envolveu o estudo clínico e molecular de 85 casos probando de famílias com provável SL, 36/85 (42,4%) com CA e 49/85 (57,6%) com CB. Desses 85 probandos, o estudo genético está completo em 60/85 (70,6%) famílias: 31/60 (51,7%) das famílias com CA e 29/60 (48,3%) das famílias com CB. Até à presente data, foram identificadas 26 famílias com mutações nos genes MMR conforme está descrito na Tabela 3.

Registou-se a presença de 28 mutações em 26 famílias, uma vez que numa família com CA e noutra com CB, foram identificadas duas mutações.

Dezoito mutações são de significado desconhecido por não estarem descritas na base do *International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorec-*

	Critérios Amesterdão	Critérios Bethesda	
<i>MLH1</i>	9 (45%)	4 (50%)	13 (46,5%) – 5 pontuais e 8 deleções
<i>MSH2</i>	9 (45%)	4 (50%)	13 (46,5%) – todas pontuais
<i>MSH6</i>	2 (10%)	--	2 (7,0%)
	20	8	

Tabela 3 – Mutações germinativas e os genes MMR implicados



tal Cancer (ICG-HNPCC) e/ou não resultarem na formação de uma proteína truncada.

A maior percentagem de famílias em que se identificou uma mutação preenchia os CA (19 em 31 – 61,3%). No entanto, não é desprezível a percentagem de famílias com CB com mutação identificada – 24,1% (7/29) (ver fig. 1).

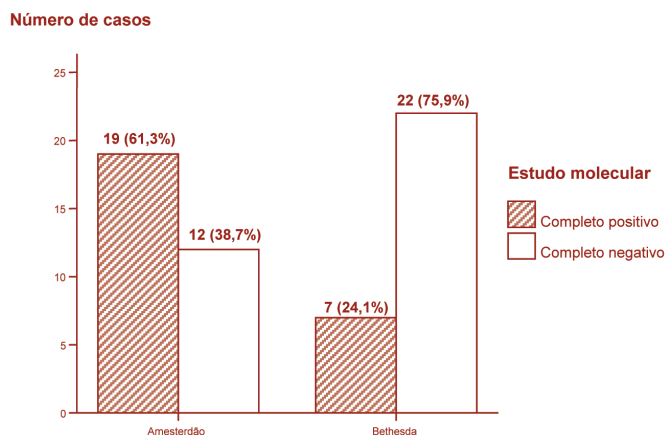


Fig. 1 – Comparação entre as famílias com critérios de Amesterdão ou de Bethesda e a identificação de mutação nos genes de reparação do DNA ($p=0,005$)

Em 12 (38,7%) probandos, cujas famílias preenchem os CA, não foi identificada nenhuma mutação.

Até ao momento já foi realizado o estudo da mutação identificada no probando em 104 familiares em risco, nas respectivas famílias: 46 (44,2%) indivíduos são portadores de mutação dos genes MMR e 58 (55,8%) não são portadores. Os não portadores foram excluídos dos programas de vigilância e rastreio. Os portadores foram incluídos no programa de rastreio supracitado e, até à data, 24 (53,3%) não apresentavam manifestação clínica da doença.

A Tabela 4 apresenta a distribuição das manifestações clínicas dos indivíduos estudados (probandos e familiares) em que, até ao momento, foram identificadas mutações.

Cinco probandos de famílias com CA apresentaram tumores sebáceos e/ou queratoacantomas que definem a variante de Muir-Torre.

Carcinoma Colo-Rectal	42	63,6%
Pólipos Colo-Rectais	6	9,1%
Carcinoma endométrio/ovário	5	7,6%
Pólipos Endometriais	1	1,5%
Carcinoma Gástrico	3	4,5%
Hepatocarcinoma	1	1,5%
Tumores sebáceos/queratoacantomas	5	7,6%
Carcinoma do Rim	2	3,0%
Carcinoma do Duodeno	1	1,5%

Tabela 4 – Manifestações do Síndrome de Lynch em doentes com mutação identificada

A Fig. 2 apresenta a distribuição dos carcinomas do cólon de acordo com a localização. Regista-se uma prevalência elevada de tumores localizados à direita (45%). A média de idades foi de $42,7 \pm 11,6$ anos de idade. Em 7% destes doentes verificou-se o desenvolvimento de CCRs metácranos. Verificou-se, igualmente, a presença de IMS em 75% dos casos.

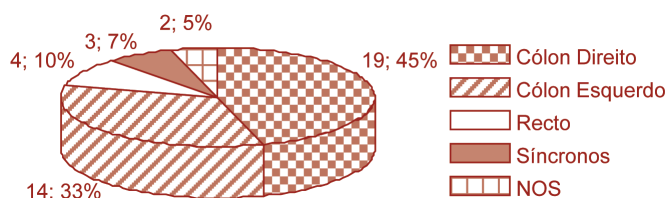


Fig. 2 – Distribuição dos carcinomas Colo-Rectais de acordo com a localização

DISCUSSÃO

Desde a primeira publicação por Alfred Warthin, em 1913, acerca da agora denominada Síndrome de Lynch, passando pela identificação da primeira mutação nos genes MMR (em 1993 – MSH2) tudo mudou na percepção que o meio científico tem desta doença⁽⁷⁾. O diagnóstico clínico baseia-se nos Crité-



rios de Amesterdão reformulados em 1999 para incluir os tumores extra-cólicos do espectro da SL⁽⁵⁾. Apesar da sua elevada especificidade apresentam limitações perante famílias pouco informativas e não contemplam o reaparecimento de novo da doença, nem as características histológicas dos tumores. Nesse sentido, foram criados em 1996 e revistos em 2002, os critérios de Bethesda⁽⁸⁾, que são utilizados na prática clínica para seleccionar os doentes que devem ser sujeitos a pesquisa de IMS, que continua a ser o *gold-standard* na selecção de doentes para análise mutacional. No entanto, alguns autores⁽¹⁰⁾ recomendam o recurso à detecção pela técnica de imuno-histoquímica, das proteínas MLH1 ou MSH2 alteradas, nos doentes que preenchem os CA; embora apresente uma sensibilidade ligeiramente inferior à pesquisa de IMS (94 vs 100%)⁽¹⁰⁾ esta permite direccionar a análise mutacional. Cerca de 90% das mutações dos genes MMR ocorrem nos genes *MLH1* e *MSH2* e cerca de 10% no gene *MSH6*⁽⁶⁻¹¹⁾; assim sendo, é lógico que se inicie a análise mutacional pelos genes MLH1 e MSH2⁽¹¹⁾. Trabalhos recentes⁽¹²⁾ contradizem a correlação entre a presença da mutação do gene *MSH6* e os carcinomas do endométrio com fenótipo sem IMS, verificada noutros estudos mais antigos⁽¹³⁾; assim sendo, preconizamos a pesquisa de mutações no gene MSH6, em probandos cujas famílias se verificou um predomínio de carcinoma do endométrio, mesmo com IMS positiva.

No que diz respeito às famílias em que foram detetadas mutações com significado desconhecido, são necessários testes funcionais para avaliar a patogenicidade da mutação. No entanto será necessário continuar a vigilância de todos os familiares em risco de desenvolverem a doença, segundo os protocolos já referidos, enquanto não se concluir a avaliação da sua patogenicidade^(14,15,16).

O valor preditivo positivo de um teste genético, na nossa série, usando os CA e os CB foi, respectivamente, de 61,3 e 24,1%, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Estes resultados são ligeiramente superiores aos da literatura (50 e 10-20%, respectivamente)⁽¹⁷⁾.

A nossa série inclui 12 probandos cujas famílias apresentam critérios de Amesterdão e em que a análise mutacional foi negativa, depois de se terem estudado os três genes; Este resultado não corrobora (mas também não exclui) a suspeita de SL, permanecendo a predisposição hereditária para cancro nestas famílias. São aconselhadas as medidas de rastreio e profilaxia habituais no probando e nos familiares em risco⁽¹⁸⁾. Estes doentes, apesar de apresentarem um fenótipo semelhante ao da SL, não apresentam alterações nos genes MMR. Trata-se de uma situação possível de ser encontrada nos casos com IMS negativa, conforme se verificou neste subgrupo de doentes, em que a proporção de casos sem IMS foi elevada (90%).

Os CCRs, no contexto da SL, apresentam: carcinogénese acelerada (a progressão adenoma-carcinoma, é de cerca de 2 a 3 anos); predilecção pelo cólon proximal; e idade de aparecimento precoce⁽⁷⁾. Atendendo a este facto, o programa de rastreio de CCR nos familiares portadores inclui colonoscopia total com periodicidade anual/bienal, a partir dos 20-25 anos. Esta estratégia permite a profilaxia secundária destes tumores, com a inerente diminuição da incidência de CCR^(1,19); além disso, como permite um diagnóstico dos tumores em fase pré-sintomática conduz a uma diminuição da taxa de mortalidade associada ao CCR^(1,19).

Em relação ao carcinoma ginecológico, não há evidência científica sobre o esquema ideal de rastreio de carcinoma do endométrio e do ovário mais adequada a este subgrupo populacional de alto risco; desconhece-se, igualmente, se o rastreio tem impacto na sobrevida das doentes^(20,21). No entanto, o nosso esquema de vigilância baseia-se nas *guidelines* internacionais^(1,18,19). No que diz respeito aos restantes tumores extra-cólicos, não há estudos que suportem qualquer estratégia. No entanto, se ocorrerem casos na família e presença de sintomatologia ou sinais físicos suspeitos, é defendido pelas *guidelines* mais actuais proceder-se ao exame de diagnóstico adequado ao tipo de neoplasia a rastrear^(1,19).

Nas famílias em que foram diagnosticadas mutações patogénicas, os familiares em risco de desenvolverem a



doença foram submetidos a rastreio genético da doença. Quarenta e seis (44,2%) são portadores de mutação e 58 cinquenta e oito (55,8%) não são portadores. Esta estratégia teve fortes implicações clínicas, pois permitiu identificar os portadores da mutação genética, em fase pré-sintomática da doença (até à data, 24 vinte e quatro [53,3%] indivíduos não apresentaram manifestações clínicas da doença). Ao seleccionar para os programas de vigilância e rastreio, apenas os portadores da mutação genética permite, a exclusão dos não portadores da mutação, evitando deste modo que sejam submetidos aos exames de rastreio indicados.

Na nossa série, e apesar de Portugal ser um país com uma alta prevalência de carcinoma gástrico^(22,23), as neoplasias colo-rectais foram as mais frequentes (72,7%), seguidas das neoplasias ginecológicas (9,1%), da variante Muir-Torre, que se manifestou em cinco indivíduos (7,6%) e, só depois, do carcinoma gástrico (4,5%). A importância das neoplasias ginecológicas conduziu à elaboração de um protocolo com o Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de São João, no intuito de melhorar a articulação entre a nossa consulta e a de Ginecologia. A frequência da variante de Muir-Torre está de acordo com o que está descrito na literatura⁽²⁴⁾.

Na nossa série, a distribuição dos parâmetros clássicos dos CCRs associados à SL (localização, idade, IMS e carcinomas síncronos/metácronos) estão de acordo com a literatura⁽⁶⁾, à excepção de uma taxa de IMS ligeiramente inferior à esperada e de uma prevalência de tumores localizados à esquerda ligeiramente superior à encontrada noutras séries.

O tratamento do CCR preconizado é a colectomia total atendendo ao risco elevado de desenvolvimento de tumores síncronos e metácronos^(1,18). A vigilância do coto rectal deve ser endoscópica e anual⁽¹⁸⁾. Havendo envolvimento do recto a opção cirúrgica passa por uma procto-colectomia com anastomose ileo-anal em bolsa^(1,18). A opção de realizar cirurgia profiláctica nos portadores da mutação carece do suporte de estudos científicos^(1,19). De uma maneira geral, envolve: colectomia total, no mesmo acto cirúr-

gico do tratamento do carcinoma do endométrio ou do ovário; histerectomia com ou sem ooforectomia, no mesmo acto cirúrgico do tratamento de CCR, em mulheres que não desejem procriar; e colectomia total nos doentes com adenomas colo-rectais, cujo controlo endoscópico não é exequível. É de realçar que o doente deve tomar parte activa nesta decisão, sendo indispensável o seu consentimento informado.

A identificação de famílias com SL através do diagnóstico genético, de uma forma não invasiva, tem utilidade prática pela selecção dos portadores e não portadores da doença. Com base na identificação dos elementos em risco é possível aplicar programas de vigilância e de intervenção terapêutica profiláctica. A aplicação desses programas na prevenção do CCR e de outras neoplasias associadas ao SL tem uma relação custo-benefício favorável. A sua identificação precoce permite tratar atempadamente as neoplasias com base no diagnóstico pré-sintomático.

Agradecimentos: Agradecemos ao Serviço de Genética – Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO – Porto) e ao GDPN – Genética Médica e Diagnóstico Pré Natal, onde foram efectuadas as análises mutacionais, assim como ao Instituto de Patologia e Imunologia da Universidade do Porto (IPATIMUP), onde foram realizadas as pesquisas de IMS. Agradecemos também à Unidade Colo-Rectal do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de São João, também queríamos agradecer pela referência de doentes ao nosso grupo de estudo.



BIBLIOGRAFIA

1. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44(6):353-62.
2. Jascur T, Boland CR. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *Int J Cancer* 2006;119(9):2030-5.
3. Kurzawski G, Suchy J, Debniak T, Kladny J, Lubinski J. Importance of microsatellite instability (MSI) in colorectal cancer: MSI as a diagnostic tool. *Ann Oncol* 2004;15 Suppl 4:iv283-4.
4. Jass JR. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer: the rise and fall of a confusing term. *World J Gastroenterol* 2006;12(31):4943-50.
5. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, 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.
6. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348(10):919-32.
7. Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary colorectal cancer-part II. *Curr Probl Surg* 2005;42(5):267-333.
8. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-8.
9. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50(1):113-30.
10. Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006;118(1):115-22.
11. S. Ferreira IC, I. Francisco, R. Sousa, P. Lage, C. Albuquerque, B. Filipe, A. Suspiro, P. Rodrigues MC, P. Fidalgo, C. Nobre Leitão. Diagnóstico genético na síndrome de Lynch: implicações da localização de mutações germinais em genes de reparação do ADN. *J Port Gastrenterol* 2006(13):82-88.
12. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. *Cancer Res* 2006;66(15):7810-7.
13. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol* 2000;192(3):328-35.
14. Cravo M, Afonso AJ, Lage P, et al. Pathogenicity of missense and splice site mutations in hMSH2 and hMLH1 mismatch repair genes: implications for genetic testing. *Gut* 2002;50(3):405-12.
15. Ou J, Niessen RC, Lutzen A, et al. Functional analysis helps to clarify the clinical importance of unclassified variants in DNA mismatch repair genes. *Hum Mutat* 2007;28(11):1047-54.
16. Syngal S, Fox EA, Li C, et al. Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: implications for clinical predisposition testing. *Jama* 1999;282(3):247-53.
17. Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;339(8):511-8.
18. Lynch HT, Boland CR, Gong G, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet* 2006;14(4):390-402.
19. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *Jama* 2006;296(12):1507-17.
20. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):74-80.
21. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94(6):1708-12.
22. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000;6(8):2994-8.
23. Lunet. Diet, lifestyles and gastric cancer. Dissertação de Candidatura ao Grau de Doutor: Porto, 2005.
24. South CD, Hampel H, Comeras I, Westman JA, Frankel WL, de la Chapelle A. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):277-81.



Cartazes de Congressos

