



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
POR LICENCIADOS EM MEDICINA PRÉ-BOLONHA**

SARA CATARINA FELÍCIO TEIXEIRA CAMPOS

SÍNDROME DE LYNCH – ABORDAGEM CLÍNICA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA MARIA MARGARIDA OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS
DR.^a GISELDA MARISA COSTA CARVALHO**

SETEMBRO 2009

SÍNDROME DE LYNCH – ABORDAGEM CLÍNICA

ARTIGO DE REVISÃO

SARA CATARINA FELÍCIO TEIXEIRA CAMPOS

**INTERNA COMPLEMENTAR DO 1.º ANO
DE GINECOLOGIA/OBSTETRÍCIA**

**HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
PRACETA PROF. MOTA PINTO
3000-075 COIMBRA**

ÍNDICE

	Página
Resumo	1
Abstract	3
I. Introdução	6
II. Objectivos	13
III. Revisão da literatura	15
3.1 Tumores colo-rectais.....	15
3.1.1 Epidemiologia.....	15
3.1.2 Diagnóstico precoce.....	15
3.1.3 Quimioprevenção.....	16
3.1.4 Cirurgia profiláctica.....	17
3.2 Tumores ginecológicos.....	18
3.2.1 Epidemiologia.....	18
3.2.2 Diagnóstico precoce.....	19
3.2.3 Quimioprevenção.....	21
3.2.4 Cirurgia profiláctica.....	21
3.3 Tumores gástricos.....	23
3.3.1 Epidemiologia.....	23
3.3.2 Diagnóstico precoce.....	23
3.4 Tumores do intestino delgado.....	24
3.4.1 Epidemiologia.....	24

3.4.2 Diagnóstico precoce.....	25
3.5 Tumores biliopancreáticos.....	26
3.5.1 Epidemiologia.....	26
3.5.2 Diagnóstico precoce.....	26
3.6 Tumores do tracto urinário.....	27
3.6.1 Epidemiologia.....	27
3.6.2 Diagnóstico precoce.....	27
3.7 Tumores da pele.....	29
3.7.1 Epidemiologia.....	29
3.7.2 Diagnóstico precoce.....	29
3.8 Tumores do sistema nervoso central.....	30
3.8.1 Epidemiologia.....	30
3.8.2 Diagnóstico precoce.....	30
3.9 Outros tumores.....	31
IV. Considerações finais.....	33
V. Bibliografia.....	39

RESUMO

Introdução: Cerca de 2-3% de todos os carcinomas colo-rectais ocorrem no contexto da síndrome de Lynch, que resulta da mutação germinal em um alelo dos genes de reparação do ácido desoxirribonucleico. A síndrome de Lynch está também associada a um risco elevado de tumores extra-cólicos, incluindo ginecológico, gástrico, do intestino delgado, biliopancreático, do tracto urinário, pele e sistema nervoso central.

Objectivos: Revisão sobre os riscos de cancro, métodos de diagnóstico precoce no contexto da síndrome de Lynch e recomendações para a abordagem clínica das famílias afectadas.

Revisão da literatura: Para todos os tipos de cancro extra-cólico, as normas que apoiam a vigilância são escassas. Há evidência de benefício na vigilância apenas no que se refere aos carcinomas colo-rectais e tumores endometriais, onde a colonoscopia e a ecografia transvaginal com biópsia endometrial detectam os tumores num estágio precoce. A vigilância é frequentemente recomendada para os tumores gástricos e do tracto urinário, especialmente em famílias com dois ou mais elementos afectados por estes tipos de cancro. Para todos os outros tipos de cancro a vigilância não é, geralmente, recomendada. Para os indivíduos que vão ser submetidos a ressecção cirúrgica de um carcinoma cólico, deve privilegiar-se a colectomia subtotal. A histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral deve ser considerada para as mulheres com síndrome de Lynch que não mantenham o desejo de fertilidade, especialmente numa situação de cirurgia colo-rectal. Não há dados relativamente à eficácia de fármacos quimiopreventivos na redução do risco de tumores para os pacientes com síndrome de Lynch.

Considerações finais: As recomendações actuais relativamente à vigilância e prevenção requerem uma colaboração cuidadosa entre médicos, serviços de genética e pacientes

devidamente informados. Devem ser elaborados estudos prospectivos controlados visando melhorar os cuidados prestados a estas famílias.

Palavras-chave: Síndrome de Lynch; carcinoma colo-rectal hereditário não associado a polipose; diagnóstico precoce; tumores malignos; tumores digestivos; tumores ginecológicos.

ABSTRACT

Introduction: About 2-3% of colorectal cancer occurs in the context of Lynch syndrome, which is due to germline mutations in one allele of mismatch repair genes. Lynch syndrome is also associated with a high risk of extracolonic cancers, including gynecological, gastric, small bowel, biliopancreatic tract, urinary tract, skin and central nervous system.

Objectives: To review cancer risks, early diagnosis methods in the context of Lynch syndrome and to provide recommendations for clinical management concerning affected families.

Literature review: Considering other types than extracolonic cancer, evidence supporting surveillance is scarce. A benefit of surveillance is evident only for colorectal cancer and endometrial cancer, in which colonoscopy and transvaginal ultrasound plus endometrial sampling detect tumours in early stages. Surveillance is generally recommended for urinary tract and gastric cancer, especially in families with more than one member with these types of cancer. On what concerns the other types of cancer, surveillance is typically not recommended. For individual who will undergo surgical resection for colon cancer, subtotal colectomy is favored. Prophylactic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy should be considered for women with Lynch syndrome who are past childbearing age, especially during surgery for colorectal cancer. No data show efficacy of chemopreventive drugs in reducing the risk of tumors for patients with Lynch syndrome.

Closing remarks: Current recommendations regarding cancer screening and prevention require careful consultation between clinicians, genetic services, and well-informed patients. Prospective controlled studies should be undertaken to improve further the care of these families.

Key words: Lynch syndrome; hereditary non-polyposis colorectal cancer; early diagnosis; malignant tumors; digestive tumors; gynecological tumors.

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lynch (SL) ou carcinoma colo-rectal hereditário não associado a polipose é uma síndrome de susceptibilidade neoplásica hereditária com transmissão autossómica dominante, que resulta da presença de mutações germinais em um de quatro genes de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. Os produtos destes genes são responsáveis pela correcção de erros no emparelhamento de bases que ocorrem durante a replicação do ADN. A herança de uma cópia mutada de um gene de reparação do ADN constitui, à partida, uma possível limitação das células em manterem a sua estabilidade genómica. Assim, esta entidade associa-se a predisposição para o aparecimento de neoplasias malignas em idades jovens, podendo estas surgir de forma múltipla.

No passado, a SL foi definida por critérios clínicos e da história familiar, como os Critérios de Amsterdão II ou de Bethesda revistos ^(1, 2) (Quadros 1 e 2). Estes critérios não terão uma sensibilidade superior a 40% no caso dos primeiros e 60% no caso dos segundos, o que leva a considerá-los como sub-óptimos para a identificação de portadores de mutações ⁽³⁾. Actualmente, estão já disponíveis testes moleculares que são aceites como base do diagnóstico da SL. Os testes de instabilidade de microssatélites e imunohistoquímica são armas úteis para identificar os pacientes candidatos a pesquisa de uma mutação específica nos genes de reparação de ADN ⁽⁴⁾. A SL refere-se então a famílias específicas que transmitem uma mutação hereditária num gene que codifica uma proteína reparadora do ADN, independentemente do preenchimento de critérios da história familiar. A deficiência numa destas proteínas leva à instabilidade de microssatélites ⁽⁵⁾.

Quadro 1 - Critérios de Amsterdão II ⁽¹⁾

Três ou mais familiares com um tumor do espectro da SL*

1. Um dos familiares deve ser parente em 1.º grau dos outros dois.
2. No mínimo duas gerações sucessivas afectadas.
3. No mínimo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
4. Exclusão de polipose adenomatosa familiar do cólon.
5. Os tumores devem ser histologicamente confirmados.

*Tumores do espectro da SL: CCR, endométrio, intestino delgado, ureter e pélvis renal.

SL – Síndrome de Lynch; CCR – carcinoma colo-rectal

Quadro 2 – Critérios de Bethesda revistos* (2)

O tumores devem ser testados para instabilidade de microssatélites quando estão presentes um ou mais dos seguintes critérios:

1. Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
2. Indivíduos com CCR síncronos ou metacrónicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL[†], independentemente da idade.
3. Indivíduos com CCR com instabilidade de microssatélites de alto grau[‡] ou na histologia[§] diagnosticado em idade inferior a 60 anos[¶].
4. Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de 1.º grau com um tumor do espectro da SL[†], sendo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
5. Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de 1.º ou 2.º grau com tumores do espectro da SL[†], independentemente da idade.

*Estes critérios destinam-se a pacientes com CCR, procurando identificar aqueles que podem beneficiar da pesquisa de instabilidade de microssatélites no tumor. Não constituem critérios de diagnóstico para a SL. Quando não há tumor disponível para o teste, o teste do ADN germinativo pode ser oferecido se a clínica é fortemente sugestiva de SL.

[†]Tumores associados à SL incluem, além do CCR, carcinomas do endométrio, estômago, ovário, pâncreas, ureter e pélvis renal, via biliar, cérebro (geralmente glioblastomas, como na Síndrome de Turcot), adenomas de glândulas sebáceas e queratoacantomas na Síndrome de Muir-Torre e carcinomas do intestino delgado.

[‡] Refere-se a alteração em dois ou mais dos 5 painéis de marcadores de microssatélite recomendados pelo *National Cancer Institute*.

[§] Presença de infiltrado linfocitário, reacção Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação em “anel de sinete” ou padrão de crescimento medular.

[¶] Não houve consenso no grupo de trabalho que elaborou os Critérios de Bethesda acerca da inclusão do limite de idade. Após votação, manteve-se o limite dos 60 anos.

SL – Síndrome de Lynch; CCR – carcinoma colo-rectal

Os portadores de mutações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* têm diferentes riscos de cancro, bem como pacientes de sexos diferentes. A maioria dos pacientes com SL tem mutações em *MLH1* ou *MSH2*, havendo poucos dados relativamente ao risco de tumores nas outras mutações. A neoplasia mais comum é o carcinoma colo-rectal (CCR), cujo risco cumulativo pode atingir os 70% aos 70 anos de idade ⁽⁶⁾, estando também os portadores das referidas mutações sob risco de desenvolver neoplasias malignas extra-cólicas, nomeadamente endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, pâncreas, tracto hepatobiliar, tracto urinário superior, cérebro e pele ⁽⁷⁾. Nas situações em que estão presentes tumores da pele ou cérebro, o fenótipo também é frequentemente designado por Síndrome de Muir-Torre ou Turcot, respectivamente. Há também casos relatados de apresentações atípicas, como cancro da mama em homens, pulmão, próstata, colo, esófago e fígado ⁽⁸⁾. A Tabela 1 resume os vários tipos de cancro que podem surgir, os riscos associados a cada um deles e a média das idades na data de diagnóstico nos vários estudos analisados. A Figura 1 representa o intervalo de valores encontrados na revisão de literatura para o risco cumulativo ao longo da vida referente a cada tumor, estando o risco cumulativo máximo para cada um deles representado na Figura 2.

Tabela 1 - Riscos cumulativos estimados para neoplasias malignas ao longo da vida em pacientes com SL e média das idades na data de diagnóstico^(3,7,9)

	Risco cumulativo ao longo da vida (%)	Média das idades de diagnóstico (anos)
Tumores colo-rectais (homens)	28-75	43-55
Tumores colo-rectais (mulheres)	24-52	43-57
Tumores endometriais	27-71	46-62
Tumores ováricos	3-14	40-47
Tumores gástricos	2-30	47-56
Tumores do intestino delgado	2-8	39-53
Tumores biliopancreáticos	2-18	43-66
Tumores do tracto urinário	1-28	49-60
Tumores do sistema nervoso central	1-4	33-52
Tumores da pele	4	51

Figura 1 – Intervalo de risco cumulativo ao longo da vida para diferentes tumores em pacientes com Síndrome de Lynch

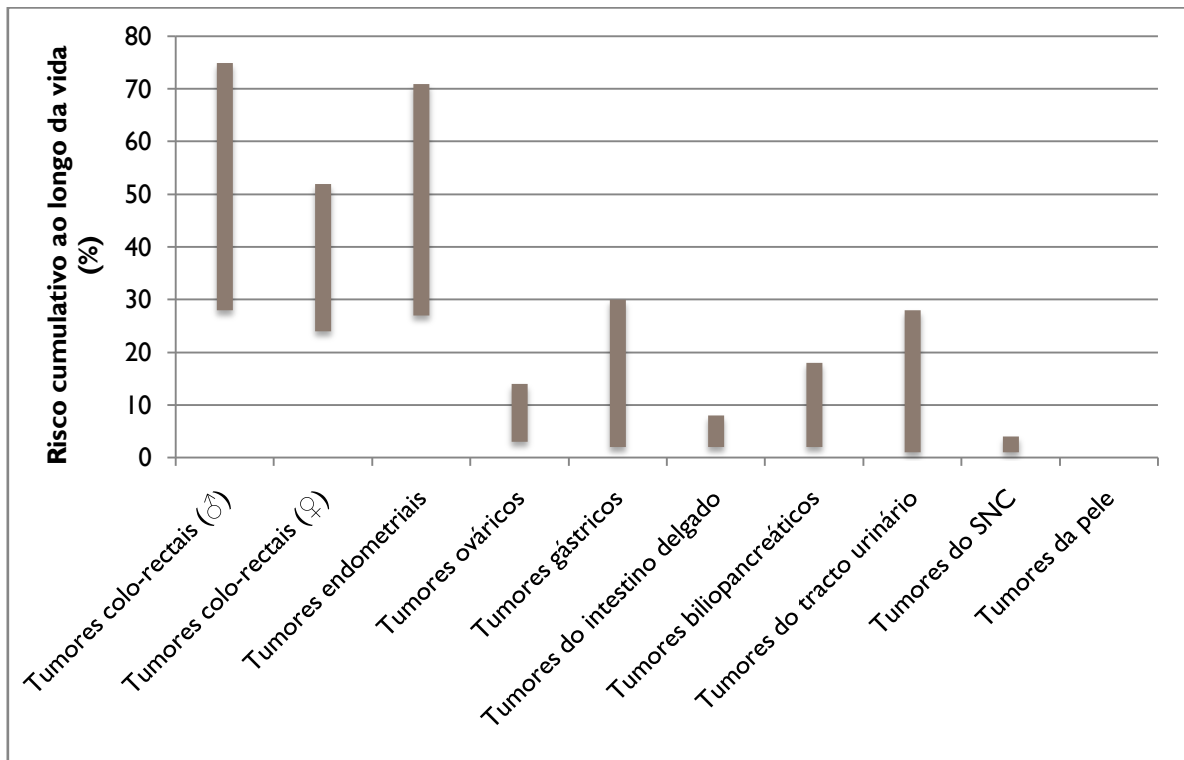
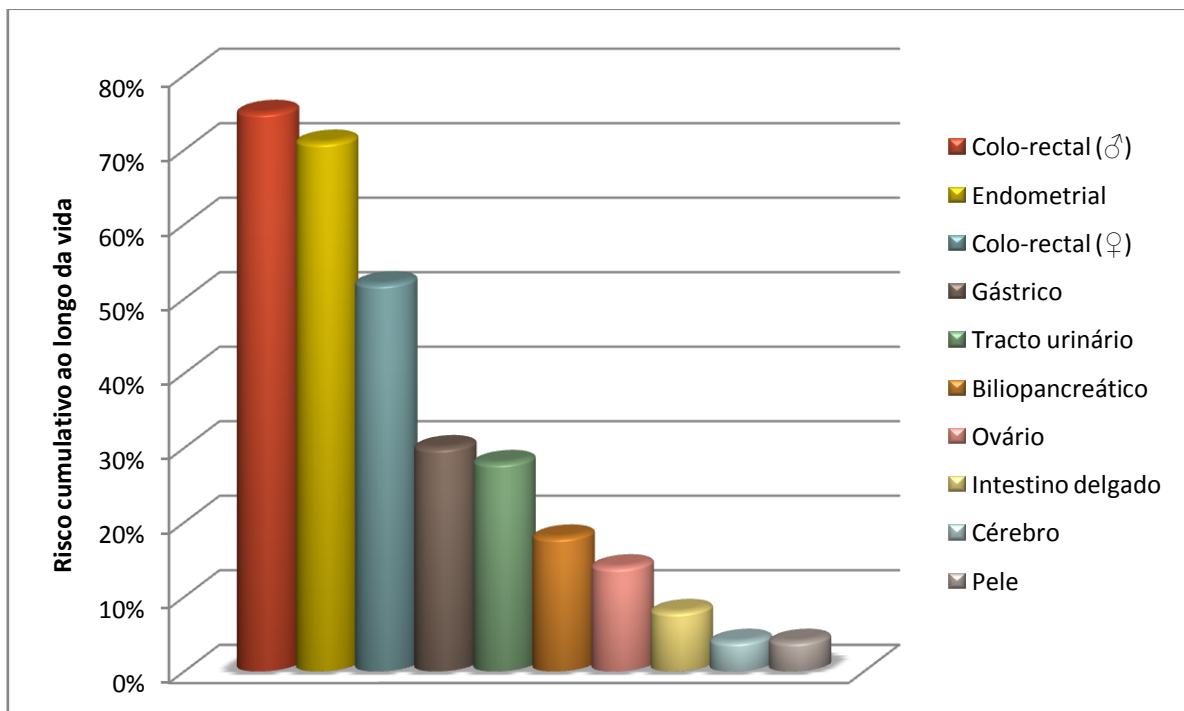


Figura 2 – Risco cumulativo máximo ao longo da vida para diferentes tumores em pacientes com Síndrome de Lynch



OBJECTIVOS

II. OBJECTIVOS

A vigilância é feita em indivíduos assintomáticos, com o objectivo de diagnosticar lesões pré-malignas ou malignas num estágio precoce, procurando melhorar a sobrevivência. Ao longo deste trabalho, iremos abordar de forma sistemática cada um dos tumores mais comuns associados à SL, focando a sua epidemiologia e possíveis estratégias de abordagem clínica, nomeadamente a nível de vigilância e detecção precoce. No caso dos tumores colo-rectais e ginecológicos, em que poderá haver lugar para quimioprevenção ou cirurgia profiláctica, estas estratégias de abordagem serão igualmente discutidas.

REVISÃO DA LITERATURA

III. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Tumores colo-rectais

3.1.1 Epidemiologia

Há vários factores que dificultam o cálculo do risco de CCR nos pacientes com SL, entre os quais a existência de riscos diferentes para diferentes mutações, bem como para pacientes de sexos diferentes e, também, o facto de algumas das mutações serem pouco frequentes, razão pela qual os dados disponíveis são escassos. Sabe-se, no entanto, que este cancro é o que tem, na globalidade, uma taxa de risco cumulativo mais elevada, de 28 a 75% para o sexo masculino e 24 a 52% para o sexo feminino. Este risco é, no caso de mutação em *MLH1*, de 65% no sexo masculino e 53% no sexo feminino, no caso de mutação em *MSH2*, 63% no sexo masculino e 68% no sexo feminino, e no caso de mutação em *MSH6*, 69% no sexo masculino e 30% no sexo feminino. Também a média das idades à data do diagnóstico varia de acordo com o gene mutado, sendo de 43 anos para portadores de mutação em *MLH1*, 44 anos para portadores de mutação em *MSH2* e 51 anos para portadores de mutação em *MSH6*^(3, 9, 10).

As possíveis estratégias para prevenir o CCR englobam a vigilância e cirurgia profilática.

3.1.2 Diagnóstico precoce

O CCR associado à SL tem características intrínsecas que justificam a realização de colonoscopia regular: idade precoce de aparecimento, carcinogénese acelerada de adenomas em carcinomas e maior incidência de cancro no cólon proximal (cerca de 70% dos CCR

associados à SL surgem no cólon direito, inacessível à rectossigmoidoscopia) ⁽¹¹⁾. A realização de colonoscopia de rotina tem impacto demonstrado no aumento da sobrevivência dos pacientes com SL ⁽¹²⁾. Lindor e col (2006) recomendam a vigilância colonoscópica para pacientes com SL a cada 1-2 anos, com início aos 20-25 anos. Os pacientes com mutação em *MSH6* devem iniciar as colonoscopias aos 30 anos, uma vez que a idade média de diagnóstico nesta mutação é superior ⁽⁴⁾. Outras modalidades endoscópicas, como a cromo-endoscopia de alta ampliação ou endoscopia de auto-fluorescência têm sido propostas, com um aumento da detecção de adenomas ⁽¹³⁾, visando diminuir a taxa de falsos negativos. O seu uso não está, no entanto, implementado, devido à maior duração do exame, tornando-o não exequível como método de rastreio.

3.1.3 Quimioprevenção

Estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados têm evidenciado o benefício dos anti-inflamatórios não-esteróides e do ácido acetilsalicílico na redução da incidência de pólipos adenomatosos colo-rectais e CCR esporádicos. Em 2007, McIhatton e col publicaram os resultados de um estudo que sugere que os derivados da aspirina libertadores de óxido nítrico poderão ser mais eficazes do que o ácido-acetilsalicílico na supressão da instabilidade de microssatélites nas linhas celulares com defeitos nos genes reparadores de ADN ⁽¹⁴⁾. Mais recentemente, Burn e col (2008) publicaram os resultados de um ensaio randomizado que veio evidenciar que o uso de ácido acetilsalicílico amido-resistente, administrado durante 4 anos, não tem efeito na incidência de adenomas colo-rectais ou CCR nos pacientes com SL ⁽¹⁵⁾. Para além de não estar suficientemente comprovado o efeito benéfico destes fármacos na quimioprevenção do CCR na SL, há ainda que ponderar os potenciais efeitos adversos

(hemorragia do tracto gastrointestinal superior e insuficiência renal), razão pela qual o seu uso não está, até ao momento, institucionalizado.

3.1.4 Cirurgia profiláctica

A cirurgia cólica profiláctica nos pacientes com SL permanece controversa. No entanto, alguns doentes podem beneficiar de modo particular desta medida, nomeadamente os portadores de mutações associadas a alto risco para CCR (maior nas mutações de *MSH6* comparativamente com *MLH1* ou *MSH2*)⁽⁶⁾, ou pacientes que desenvolvem adenomas em idades jovens, considerando esta cirurgia uma alternativa à vigilância endoscópica durante o resto da vida. Esta medida poder-se-á justificar, também, em indivíduos com má adesão aos programas de vigilância (colonoscopia) ou com má qualidade de vida devido ao medo e ansiedade de vir a desenvolver CCR após terem conhecimento da sua condição de portadores de mutação num dos genes de reparação do ADN⁽¹⁶⁾. As opções possíveis nestes casos são a colectomia subtotal ou a proctocolectomia completa. Alguns pacientes preferirão submeter-se a cirurgia e manter apenas a vigilância do recto restante, a conservar o cólon e realizar colonoscopias anuais. As técnicas cirúrgicas mais recentes, como a realização da anastomose íleo-anal com a bolsa em J nas situações de proctocolectomia, têm tornado esta opção mais aceite, por proporcionarem melhor qualidade de vida.

Para os pacientes com SL que vão ser submetidos a ressecção cirúrgica por CCR propõe-se a colectomia subtotal (em oposição a colectomia segmentar) com vigilância posterior do segmento rectal restante, anualmente, devido ao risco elevado de tumores metácronos (40% aos 10 anos)⁽³⁾. Não há, até ao momento, dados que apontem este procedimento como superior à vigilância colonoscópica após ressecção segmentar, embora modelos matemáticos

tenham sugerido vantagem no procedimento mais agressivo, especialmente em indivíduos jovens com cancro em estádios precoces ⁽¹⁷⁾.

Devido ao elevado risco de carcinomas múltiplos (metácronos e/ou síncronos), recomenda-se a realização de colonoscopia total antes de se proceder a qualquer cirurgia.

3.2 Tumores ginecológicos

3.2.1 Epidemiologia

Nas mulheres com SL, o risco de vir a desenvolver carcinoma do endométrio é superior ao do CCR. A incidência anual de carcinoma do endométrio em mulheres com SL com mais de 40 anos é 2 a 5% ⁽¹⁸⁾. As mulheres com SL têm um risco cumulativo ao longo da vida de 27 a 72% de vir a desenvolver carcinoma do endométrio, comparando com 3% na população em geral. Este risco é de 27% nas portadoras de mutação no gene *MLH1*, 60% no gene *MSH2* e 60 a 72% no gene *MSH6*. A média das idades na data de diagnóstico é 59 anos para as portadoras da mutação em *MLH1* e *MSH2* ^(9, 19, 20) e 56,5 anos para as portadoras de mutação em *MSH6* ⁽¹⁰⁾. A histopatologia dos carcinomas do endométrio em portadoras da SL não difere significativamente das situações de tumores esporádicos ^(21, 22). No entanto, Westin SN e col (2008) descreveram uma maior percentagem de tumores do segmento inferior do útero entre os tumores endometriais diagnosticados em mulheres com SL, quando comparado com a população em geral (29% vs 3%) ⁽²³⁾. Estes são dados que merecerão estudos mais aprofundados no futuro.

Relativamente ao cancro do ovário, o risco cumulativo ao longo da vida varia entre 3 e 14%, comparando com 1 a 4% na população em geral, com um risco maior (36%) nas portadoras de mutações do gene *MSH2* ⁽²⁴⁾, estando as médias das idades na data do diagnóstico situadas entre os 40 e 47 anos ⁽²⁵⁾. A histologia mais frequente nas pacientes com SL são os tumores não-serosos ⁽²⁶⁾ e a sobrevivência, nestas doentes, não parece diferir significativamente quando comparada com a população em geral com carcinoma do ovário diagnosticado no mesmo estágio e na mesma idade ⁽²⁷⁾.

As estratégias para diminuir os riscos de cancro endometrial e ovárico em mulheres com SL englobam a vigilância, quimioprevenção e a cirurgia profiláctica.

3.2.2 Diagnóstico precoce

Ao contrário da prevenção primária no CCR, a vigilância do carcinoma endometrial na população em geral não é feita por rotina, devido à baixa incidência, elevadas taxas de sobrevivência e à frequente existência de sinais clínicos precoces tais como metrorragias pós-menopausa. Assim, não há dados acerca da sensibilidade e especificidade da prevenção secundária do carcinoma endometrial na população em geral. No entanto, dada a elevada prevalência do carcinoma do endométrio na SL, com elevada percentagem de mulheres com elevado índice de risco na pré-menopausa, associada à possibilidade de detecção de lesões pré-malignas, justifica-se a detecção precoce destes tumores. Mais de 75% dos carcinomas do endométrio em mulheres com SL tinham na apresentação um estágio I, semelhante à população com cancro esporádico ^(21, 22). Boks e col (2002) relataram uma elevada taxa de sobrevivência aos 5 anos (88%), o que poderia levar a questionar o valor da vigilância na redução da morbimortalidade nas mulheres com SL ⁽²²⁾.

A ecografia transvaginal, com avaliação da espessura endometrial, e biópsia endometrial nas doentes assintomáticas têm sido os métodos de vigilância propostos ⁽²⁸⁾. A ecografia transvaginal com medição e avaliação do contorno endometrial foi avaliada em 2 estudos em mulheres de alto-risco ^(29, 30). Em ambos os estudos a eficácia foi baixa, com elevada taxa de falsos positivos. A biópsia endometrial permite obter amostra histológica do endométrio. Apesar de não haver estudos relativamente à eficácia deste método na prevenção primária, esta tem indicação clara nas mulheres com SL com metrorragias pré ou pós-menopausa. O valor clínico da ecografia 3D, Doppler espectral da artéria uterina, vasos subendometriais e endometriais, e a avaliação da vascularização endometrial com recurso ao Doppler de cor ou Doppler de potência é incerto ⁽³¹⁾. Assim, recomenda-se a ecografia transvaginal e biópsia endometrial anual a partir dos 30-35 anos (Quadro 3). Também relativamente ao cancro do ovário não há, até ao momento actual, evidências que estabeleçam um método como sensível e específico na detecção precoce de cancro do ovário. A UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening publicou recentemente resultados encorajadores relativamente à detecção precoce de tumores do ovário. Num estudo comparativo entre dois tipos de métodos (doseamento do CA125 - interpretado usando um algoritmo para cálculo do risco de carcinoma do ovário - associado a ecografia endovaginal anual vs ecografia endovaginal anual isolada), concluíram que a associação do CA125 à ecografia endovaginal permite aumentar a especificidade do teste, mas sem diferenças estatisticamente significativas quanto à sensibilidade ou valor preditivo positivo. Os resultados definitivos quanto ao impacto na mortalidade não estarão disponíveis antes de 2014 ⁽³²⁾.

3.2.3 Quimioprevenção

As mulheres que tomam contraceptivos orais têm um risco mais baixo de cancro endometrial e ovárico, comparativamente com as que não fazem este tipo de contracepção, sendo o risco de cancro inversamente proporcional à duração do seu uso ⁽³³⁾. A protecção relativamente ao carcinoma do ovário é permanente, e em relação ao carcinoma do endométrio parece persistir no mínimo durante os 5 anos seguintes à interrupção da toma dos contraceptivos orais. Não há, até ao momento, uma evidência segura de que os contraceptivos orais tenham eficácia na prevenção dos carcinomas endometrial e ovárico na SL, não havendo também contra-indicação ao seu uso.

3.2.4 Cirurgia profiláctica

Deve ser oferecida às mulheres com SL a possibilidade de se submeterem a histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral profilácticas, uma vez que está provada a eficácia desta medida na prevenção dos cancros endometrial e ovárico, ao contrário do que acontece com os métodos de detecção precoce propostos. Schmeler e col (2006) ⁽³⁴⁾ realizaram um estudo retrospectivo em 315 mulheres portadoras de mutações em genes de reparação do ADN (*mismatch repair - MMR*), 61 das quais submetidas a cirurgia profiláctica e seguidas durante cerca de 10 anos. Não houve desenvolvimento de cancro ovárico ou endometrial nas mulheres submetidas a cirurgia, enquanto 33% das que não se submeteram a cirurgia vieram a desenvolver cancro endometrial e 5,5% cancro ovárico. Estes dados apontam para a eficácia da histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral profiláctica na SL, eficácia essa confirmada pelo trabalho de Chen e col (2007) ⁽³⁵⁾. Os cirurgiões devem estar alertados para a possibilidade de existir um carcinoma endometrial não detectado na data da colectomia

profiláctica, razão pela qual se recomenda a realização de biópsia endometrial antes desta cirurgia.

Até ao momento, não há dados relativos a sintomas, efeitos secundários e impacto na qualidade de vida após a cirurgia profiláctica nas mulheres com SL, para além dos sintomas resultantes de uma menopausa cirúrgica nas mulheres submetidas a ooforectomia bilateral numa fase pré-menopausa. Estes sintomas podem ser tratados com terapêutica hormonal de substituição uma vez que não há contra-indicação ao seu uso nas mulheres com SL.

A vigilância deve ter início aos 30-35 anos, com ecografia transvaginal com avaliação da espessura do endométrio e biópsia endometrial anuais. As pacientes devem ser incentivadas a contactar o seu médico assistente no caso de surgir algum sinal ou sintoma incomum, como hemorragia vaginal anormal.

A histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral profiláctica deve ser proposta a todas as mulheres que não tenham terminado o seu projecto reprodutivo, especialmente àquelas que vão ser submetidas a cirurgia por CCR. Nas portadoras de mutação em *MSH6* a cirurgia profiláctica deve ser aconselhada aos 50 anos, uma vez que o risco cumulativo de carcinoma do endométrio nestas mulheres é consideravelmente superior ⁽⁹⁾.

3.3 Tumores gástricos

3.3.1 Epidemiologia

O risco cumulativo de cancro gástrico em pacientes com SL é muito variável em função da população estudada ⁽⁷⁾ (Tabela 1). Regista-se um risco mais elevado em áreas com risco aumentado de cancro gástrico na população em geral, como na Ásia ⁽³⁶⁾. A idade média de diagnóstico varia entre os 47 e os 56 anos.

O tipo histológico mais comum nos pacientes com SL é o tipo intestinal, com alto grau de instabilidade de microssatélites ⁽³⁷⁾. Pensa-se que este subtipo intestinal se desenvolva a partir da infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica crónica e progressão de metaplasia intestinal para displasia. Assim, a erradicação do *Helicobacter pylori* antes do aparecimento de uma lesão pré-neoplásica pode reduzir o risco de cancro gástrico.

3.3.2 Diagnóstico precoce

A realização de endoscopia digestiva alta para vigilância do cancro gástrico em doentes com SL tem sido cada vez mais defendida, apesar de não existir ainda consenso absoluto. Nas famílias em que há um ou mais casos de cancro gástrico, o seu uso está já implementado ⁽³⁾. Foi já descrita uma associação entre este cancro e a mutação no gene *MSH2* ⁽³⁸⁾, sem que, no entanto, esteja definitivamente, confirmada ⁽³⁹⁾. Vansen e col (2007) propuseram a vigilância endoscópica apenas nos países com elevada incidência de cancro gástrico ⁽³⁾. Já Lindor e col (2006) não recomendam a endoscopia por rotina, apesar de esta poder ser oferecida periodicamente ⁽⁴⁾.

Não há, portanto, consenso relativamente à realização de gastroduodenoscopia em qualquer paciente com SL, podendo este exame ter interesse nos indivíduos com história familiar de cancro gástrico ou habitantes de países com incidência elevada deste cancro. Recomenda-se, ainda, pesquisa da infecção por *Helicobacter pylori* e sua erradicação.

3.4 Tumores do intestino delgado

3.4.1 Epidemiologia

Nos pacientes com SL, o risco cumulativo de virem a desenvolver cancro do intestino delgado ao longo da vida é de 2 a 8%, cerca de 100 vezes superior ao da população em geral. Este risco é quase semelhante ao risco cumulativo ao longo da vida para o CCR na população em geral, para o qual o rastreio é recomendado. A idade média de diagnóstico varia entre os 39 e os 53 anos, cerca de 10 a 20 anos mais cedo do que na população em geral; o sexo masculino apresenta um risco ligeiramente superior em relação ao sexo feminino. Em 34 a 78% dos pacientes surge como primeira manifestação maligna associada à SL. A localização mais frequente dos tumores é o duodeno (43%) ou jejuno (37%), podendo surgir também no íleo (20%). A incidência destes tumores é semelhante para os portadores de mutações de *MLH1* e *MSH2*, estando os mutados em *MSH6* e *PMS2* sob risco inferior⁽⁷⁾.

Teoricamente, um diagnóstico e tratamento precoce de uma neoplasia do intestino delgado num paciente com SL melhoraria o prognóstico. No entanto, esta noção permanece por comprovar. Para além disso, estes tumores parecem ter um melhor prognóstico nos pacientes com SL, comparando com as neoplasias esporádicas do intestino delgado⁽⁴⁰⁾.

3.4.2 Diagnóstico precoce

A vigilância de tumores do intestino delgado em pacientes com SL não está, até ao momento, incluída nos protocolos de vigilância das famílias com SL^(3, 4). A limitação dos métodos disponíveis para visualização do intestino delgado poderá justificar este facto. Com as técnicas endoscópicas convencionais, como a gastroduodenoscopia, a enteroscopia e a íleo-colonoscopia, apenas uma pequena porção do intestino delgado é visualizada. As investigações radiológicas, como a enteroclise, a RM-enteroclise e a TAC-enteroclise, têm uma sensibilidade limitada na detecção de tumores do intestino delgado⁽⁴¹⁾. No entanto, desde 2000 que está disponível a cápsula endoscópica e, desde 2001, a enteroscopia de duplo-balão, que vieram trazer uma maior acessibilidade a este segmento do tubo digestivo.

Há vários estudos a defender o valor da endoscopia por cápsula no diagnóstico do cancro do intestino delgado em pacientes com SL^(42, 43). Apesar de algumas limitações, estas parecem não ser muito relevantes na situação concreta da vigilância da SL. Um exemplo é o facto de a cápsula não atingir o cego em tempo útil em cerca de 20% dos doentes, não permitindo avaliar o intestino delgado em toda a sua extensão. Na SL, sendo mais frequentes os tumores do duodeno e jejuno, o risco de não ser detectada patologia relevante é relativamente baixo. Outras limitações são a possibilidade de retenção da cápsula, mais frequente nos pacientes com doença de Crohn⁽⁴⁴⁾, e a incapacidade de efectuar biópsia ou outra intervenção endoscópica. Estas questões foram ultrapassadas com o desenvolvimento da enteroscopia de duplo-balão em 2001⁽⁴⁵⁾. Conjugando uma abordagem oral e anal, esta técnica permite a avaliação completa do intestino delgado em mais de 86% dos pacientes⁽⁴⁶⁾. Permite, igualmente, procedimentos endoscópicos, como biópsia da mucosa, coagulação, polipectomia, injeção terapêutica e dilatação com balão.

No entanto, até à data, não foi realizado nenhum estudo que avalie a utilidade concreta cada uma destas técnicas na vigilância e detecção precoce de tumores em pacientes portadores de SL. No contexto actual, torna-se indispensável a avaliação da relação custo-benefício da aplicação destas técnicas⁽⁴⁰⁾.

3.5 Tumores biliopancreáticos

3.5.1 Epidemiologia

Poucos foram os estudos que relataram famílias com cancro biliar ou pancreático associado à SL^(47, 48). A idade média de diagnóstico é cerca de 56 anos⁽⁴⁸⁾, variando entre 43 e 66 anos⁽⁷⁾. A incidência do cancro pancreático em pacientes com SL é cerca de 7 vezes superior à da população em geral, sendo o cancro das vias biliares raro⁽³⁸⁾. Até ao momento, não há dados que apontem para um risco aumentado de carcinoma hepatocelular associado à SL.

3.5.2 Diagnóstico precoce

A eco-endoscopia constitui a técnica mais sensível para a detecção precoce de tumores pancreáticos^(49, 50). São, no entanto, necessários mais estudos para definir o seu papel na vigilância de pacientes com SL. Até ao momento, não há qualquer método comprovadamente eficaz na detecção de cancro pancreático em fase inicial e potencialmente curável, nem mesmo em grupos de alto risco, como é o caso dos doentes com síndrome FAMMM (Familiar

Atypical Multiple Mole Melanoma)⁽⁵¹⁾. A detecção precoce do cancro das vias biliares é ainda mais difícil do que o diagnóstico do cancro pancreático em estádios iniciais.

De acordo com os conhecimentos actuais, não é recomendada vigilância para os tumores pancreáticos ou biliares na SL⁽⁷⁾.

3.6 Tumores do tracto urinário

3.6.1 Epidemiologia

Nos pacientes com SL, o risco cumulativo de cancro do tracto urinário ao longo da vida, particularmente da pélvis renal e ureter, é superior a 12%, chegando a ser cerca de 22 vezes superior ao da população em geral^(25, 52, 53). Os portadores de mutações no gene *MLH1* estão sob um risco maior que os indivíduos com mutação em *MSH2*, não havendo dados para as mutações nos outros genes, *MSH6* e *PMS2*. A idade média de diagnóstico situa-se entre os 49 e os 60 anos⁽⁷⁾.

3.6.2 Diagnóstico precoce

Idealmente, os tumores do tracto urinário superior seriam detectados em doentes assintomáticos, num estágio precoce, possibilitando uma terapêutica com cirurgia conservadora. Há ainda poucos dados referentes à vigilância ideal destes tumores em pacientes com SL. O único estudo existente relata uma sensibilidade de apenas 29% na

citologia do sedimento urinário⁽⁵⁴⁾, provavelmente devido à pequena quantidade de células tumorais eliminadas na urina. Este valor pode ser melhorado associando outros métodos, como a imuno-histoquímica⁽⁵⁵⁾, não aumentando, contudo, a especificidade. A utilização de FISH⁽⁵⁶⁾ permite aumentar a sensibilidade, mas implica uma colheita invasiva da amostra, a partir de lavagem do tracto urinário superior. Há ainda a possibilidade de pesquisar a instabilidade de microssatélites na urina⁽⁵⁷⁾, numa tentativa de identificar o tumor. Serão necessários mais estudos nesta área, procurando identificar um método eficaz na detecção de tumores do tracto urinário na SL.

Relativamente às técnicas imagiológicas, a urografia com TAC é mais sensível que a ecografia, não sendo recomendada a sua utilização, quer pelo custo elevado, quer pela radiação excessiva⁽⁷⁾.

Esta é mais uma das áreas em que não há consenso quanto à melhor estratégia de vigilância nos indivíduos com SL. Enquanto alguns investigadores advogam a realização do exame sumário de urina tipo II, com citologia do sedimento anualmente (baixo custo e invasividade)⁽⁴⁾, outros sugerem a citologia do sedimento e ecografia abdominal anual ou bi-anual, com início aos 30-35 anos, em famílias com história de carcinoma do tracto urinário⁽³⁾, ou mesmo iniciando aos 50 anos em todos os indivíduos, especialmente em famílias portadoras de mutação em *MSH2*⁽²⁵⁾.

Koornstra JJ e col (2009)⁽⁷⁾ propõem a pesquisa de hematúria com teste rápido, seguido de confirmação microscópica dos resultados positivos, prosseguindo com cistoscopia e ecografia abdominal nos pacientes com hematúria. No caso de a ecografia não ser esclarecedora, deverão realizar urografia intravenosa. A vigilância iniciar-se-ia aos 40-45 anos de idade, excepto nas famílias com história de tumores do tracto urinário, em que a

vigilância deverá ser iniciada 5 anos mais cedo em relação à idade do diagnóstico do familiar mais jovem com este tipo de tumor.

3.7 Tumores da pele

3.7.1 Epidemiologia

Os tumores sebáceos (adenoma, epitelioma ou carcinoma) e os queratoacantomas surgem com alguma frequência nos pacientes com SL: uma associação conhecida como síndrome de Muir-Torre⁽⁵⁹⁾. Embora predominantemente associada às mutações de *MSH2*, esta síndrome também ocorre nas famílias portadoras de mutações em *MLH1* e *MSH6*^(59, 60). Os tumores associados à SL aparecem frequentemente na face, mas podem surgir em qualquer parte do corpo. Na maioria dos pacientes, as lesões cutâneas não surgem como forma de apresentação; no entanto, raramente podem ser a primeira manifestação da síndrome. Num estudo recente, os pacientes com carcinoma sebáceo mostraram ter um risco de 43% de desenvolverem um segundo tumor maligno, especialmente no cólon, pâncreas ou endométrio⁽⁶¹⁾.

3.7.2 Diagnóstico precoce

Não estão recomendadas estratégias de vigilância para as lesões cutâneas associadas à SL. Uma observação regular por um Dermatologista é aconselhável, sobretudo nas famílias com síndrome de Muir-Torre. No entanto, não está definida qual será a melhor idade para iniciar a referida vigilância, ou qual a frequência ideal. Os pacientes em risco deverão ser

alertados para procurar avaliação médica sempre que detectem alguma alteração cutânea suspeita⁽⁷⁾.

3.8 Tumores do sistema nervoso central

3.8.1 Epidemiologia

A SL está associada a um risco aumentado de tumores do sistema nervoso central (SNC)^(19, 25, 62). O risco cumulativo ao longo da vida é de 1 a 4%, sendo 26% dos diagnósticos feitos antes dos 25 anos⁽²⁵⁾. Os tipos histológicos mais frequentes são os glioblastomas multiformes e os astrocitomas, mas estão também relatados casos de oligodendrogliomas e ependimomas. Uma característica curiosa é que estes tumores cerebrais que surgem em pacientes com SL não têm instabilidade de microssatélites⁽⁶¹⁾. Apesar da baixa incidência, num estudo de De Jong AE e col (2006)⁽⁶⁴⁾, os tumores do SNC foram identificados como a terceira causa de morte associada a cancro em pacientes com SL.

3.8.2 Diagnóstico precoce

Não há estudos que demonstrem a eficácia de nenhum método de vigilância e detecção precoce deste tipo de tumores na SL. Não se recomenda, portanto, qualquer vigilância⁽⁷⁾.

3.9 Outros tumores

Mais recentemente, outros tumores têm sido associados à SL, incluindo tumores da mama, próstata, laringe, pulmão, tiróide, testículo, melanoma, linfoma, leucemia, sarcoma de tecidos moles^(25, 65-70). A associação à SL surgiu devido à detecção, nas amostras histológicas destes tumores, de mutações nos genes de reparação do ADN. No entanto, constituem casos pontuais de tumores raramente associados à SL e que necessitam de ser alvo de mais estudos, previamente a serem incluídos nos programas de vigilância dos doentes com SL.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste artigo, discutimos os tipos mais comuns de tumores associados à SL, sua epidemiologia, dando especial ênfase às possíveis estratégias de vigilância e detecção precoce em pacientes portadores de uma das mutações associadas a esta síndrome. Na prática, estas recomendações também se aplicam a familiares em 1.º grau dos portadores de mutações que se recusem a realizar testes genéticos, e a pacientes e familiares em 1.º grau em que se suspeite da existência da SL, mas com mutações de significado desconhecido. Antes de serem integrados num programa de vigilância, os pacientes devem frequentar uma consulta de aconselhamento genético. É importante esclarecer os doentes acerca da SL e riscos de cancro associados, possibilidades de vigilância e medidas profiláticas disponíveis, bem como integrá-los no processo de decisão, tendo em conta o facto de não haver consenso sobre o melhor método de vigilância para a maioria das neoplasias. É imperativo um esclarecimento completo e exaustivo antes de ser realizado um teste de ADN num paciente assintomático. Os portadores de uma mutação num dos genes de reparação do ADN relacionados com a SL, podem então ser acompanhados com um programa de vigilância regular, evitando-se, simultaneamente, o seguimento de pacientes nos quais não se confirma a presença de mutação.

No entanto, permanecem várias questões: qual a idade apropriada para se iniciar o aconselhamento genético? Deverão as crianças ou adolescentes ser testados? É importante salientar as idades precoces de desenvolvimento de alguns tumores associados à SL, como é o caso do CCR, que poderá justificar uma vigilância desde os 20 anos, razão pela qual não se deverá protelar uma consulta de aconselhamento genético. Enquanto alguns pacientes podem encarar a realização do teste genético e conhecimento do seu resultado como um benefício, mesmo a nível psicológico, para outros pode ser emocionalmente devastador, funcionando

este medo como barreira ao aconselhamento genético. O conhecimento da condição de portador pode condicionar relacionamentos interpessoais futuros, educação, carreira profissional, casamento ou procriação. Por outro lado, o seu conhecimento permite a integração num plano de vigilância, visando a detecção precoce de tumores associados. Muitas questões estão ainda por responder – éticas, económicas, legais, psicológicas e sociais – de uma forma racional e científica. Devemos ter sempre presentes as implicações associadas à confidencialidade, estigmatização e efeitos psicossociais que frequentemente acompanham o aconselhamento genético e estar preparados para lidar com eles.

Tendo em conta a baixa prevalência deste tipo de síndromes e a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, o ideal seria o acompanhamento destes pacientes por equipas constituídas por vários profissionais – médicos geneticistas, anátomo-patologistas, oncologistas, cirurgiões, ginecologistas, gastroenterologistas, urologistas, dermatologistas, neurologistas, psiquiatras; mas também psicólogos e, mesmo, juristas. O mesmo se passa em relação aos centros de investigação, e a estudos a realizar no futuro. A baixa prevalência da síndrome obriga à realização de estudos multicêntricos.

Na SL, o CCR e o carcinoma endometrial são os únicos tumores para os quais está provado que uma vigilância regular e detecção precoce reduz o risco de cancro e tem impacto na mortalidade. Aguardam-se também os resultados da UKCTOCS sobre o impacto na mortalidade do programa proposto para detecção do cancro do ovário.

Nilbert e col (2009) confirmaram a necessidade de iniciar a vigilância numa idade precoce, demonstrando a existência de uma antecipação genética, ou seja, o aparecimento de tumores em idades mais jovens em gerações sucessivas⁽⁷¹⁾.

O Quadro 3 resume as orientações para a vigilância dos tumores associados à SL. Nenhuma destas evidências, no entanto, está apoiada cientificamente, para além da vigilância do CCR e carcinoma endometrial.

Apesar de o risco de desenvolver determinado tumor variar em função das diferentes mutações e, além disso, não ser ainda totalmente conhecido o risco de alguns tumores associados a mutações menos frequentes, a maioria das recomendações são idênticas para todos os pacientes com SL. As excepções são os portadores de mutação de *MSH6*, para os tumores colo-rectal e endometrial, associados a uma idade de aparecimento mais precoce, e tumores do tracto urinário, em que o diagnóstico tende a ser mais tardio.

O papel da quimioprevenção continua por estabelecer, bem como a possibilidade de manipulação genética. Até à data não há evidência de que alguma medida possa ter impacto na incidência de tumores associados à SL.

Esta é uma área que deverá ser alvo, num futuro próximo, de sucessivas actualizações acerca dos vários métodos de diagnóstico precoce que venham a surgir ou a ver comprovada a sua eficácia no acompanhamento da SL.

Quadro 3 – Recomendações para abordagem de indivíduos em situação de risco numa família com Síndrome de Lynch ^(4,6)

Diagnóstico precoce		
Tumor	Tipo de intervenção	Recomendação
Colo-rectal	Colonoscopia	Anual ou bi-anual, com início aos 20-25 anos (aos 30 anos em famílias com mutação do <i>MSH6</i>) ou 10 anos mais cedo que a idade de diagnóstico do familiar mais jovem com CCR
Endometrial	Biópsia endometrial	Anual, com início aos 30-35 anos (considerar histerectomia aos 50 anos em famílias com mutação do <i>MSH6</i>)
Endometrial e ovário	Ecografia endovaginal	Anual ou bi-anual, com início aos 30-35 anos
Gástrico	Endoscopia digestiva alta Pesquisa e erradicação de <i>H. pylori</i>	Anual ou bi-anual, com início aos 30-35 anos, nas famílias com 2 ou mais casos
Intestino delgado	Endoscopia por cápsula	Considerar em pacientes ou famílias de risco
Biliopancreático	Eco-endoscopia dirigida ao pâncreas e vias biliares	Considerar em pacientes ou famílias de risco
Tracto urinário superior	Exame sumário de urina tipo II e citologia do sedimento urinário	Anual ou bi-anual, com início aos 25-35 anos (aos 50 anos em famílias com mutação do <i>MSH6</i>)
Pele	Inspecção dermatológica	Considerar em pacientes ou famílias de risco

Cirurgia profiláctica		
Tumor	Tipo de intervenção	Recomendação
Colo-rectal	Ressecção colorrectal (segmentar vs colectomia subtotal vs proctocolectomia completa)	<p>Considerar em pacientes em risco, sem CCR: possível alternativa à vigilância endoscópica, preferencialmente para pacientes bem informados que o solicitem</p> <p>Considerar em pacientes com o diagnóstico de CCR ou pólipos não ressecáveis por colonoscopia: preferencialmente colectomia subtotal, em pacientes bem informados que o solicitem*</p>
Endometrial Ovárico	Histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral	Ponderar e discutir quando terminado o projecto reprodutivo

* A ressecção de uma neoplasia colorrectal é terapêutica, não profiláctica. O relevante nesta situação é a extensão da ressecção – se for maior do que necessário para cirurgia curativa, pode constituir um acto profiláctico. Uma vez que todos os pacientes nesta situação serão submetidos a cirurgia, é uma oportunidade para considerar a colectomia restante. No caso das mulheres deve ponderar-se, também, a histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral no mesmo tempo cirúrgico.

BIBLIOGRAFIA

V. BIBLIOGRAFIA

1. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al (1999). New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology*; 116(6): 1453-6.
2. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al (2004). Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*; 96(4): 261-8.
3. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al (2007). Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*; 44(6): 353-62..
4. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al (2006). Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA*; 296(12): 1507-17.
5. Ramsoekh D, Van Leerdam ME, Wagner A, et al (2007). Review article: Detection and management of hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Aliment Pharmacol Ther*; 26 Suppl 2: 101-11.
6. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al (2006). Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin*; 56(4): 213-25.
7. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al (2009). Management of extracolonic tumors in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*; 10: 400-8.
8. Yu VP, Novelli M, Payne SJ, et al (2009). Unusual presentation of Lynch Syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*; 7(1): 12.
9. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al (2004). Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology*; 127(1): 17-25.
10. Zhao YS, Hu FL, Wang F, et al (2009). Meta-analysis of MSH6 gene mutation frequency in colorectal and endometrial cancers. *J Toxicol Environ Health A*; 72(11): 690-7.
11. Lynch HT, de la Chapelle A (2003). Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*; 348(10): 919-32.
12. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, et al (2005). Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*; 331(7524): 1047.
13. Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, et al (2008). Missed adenomas during colonoscopic surveillance in individuals with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer Prev Res (Phila Pa)*; 1(6): 470-5.
14. McIlhatton MA, Tyler J, Burkholder S, et al (2007). Nitric oxide-donating aspirin derivatives suppress microsatellite instability in mismatch repair-deficient and hereditary nonpolyposis colorectal cancer cells. *Cancer Res*; 67(22): 10966-75.
15. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, et al (2008). Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*; 359(24): 2567-78.

16. Lynch HT, Boland CR, Gong G, et al (2006). Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet*; 14(4): 390-402.
17. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al (2003). Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut*; 52(12): 1752-5.
18. Grindedal EM, Blanco I, Stormorken A, et al (2009). High risk of endometrial cancer in colorectal cancer kindred is pathognomonic for MMR-mutation carriers. *Fam Cancer*; 8(2): 145-51.
19. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al (2001). MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*; 19(20): 4074-80.
20. Plaschke J, Engel C, Krüger S, et al (2004). Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. *J Clin Oncol*; 22: 4486-94.
21. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM (2006). Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*; 106(1): 87-94.
22. Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, et al (2002). Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer*; 102(2): 198-200.
23. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, et al (2008). Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol*; 26(36): 5965-71.
24. Manchanda R, Menon U, Michaelson-Cohen, et al (2009). Hereditary non-polyposis colorectal cancer or Lynch syndrome: the gynecological perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 21(1): 31-8.
25. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al (2008). The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer*; 123(2): 444-9.
26. Pal T, Permeth-Wey J, Kumar A, Sellers TA (2008). Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res*, 14(21): 6847-54.
27. Mann A, Hogdall E, Ramus SJ, et al (2008). Mismatch repair gene polymorphisms and survival in invasive ovarian cancer patients. *Eur J Cancer*; 44(15): 2259-65.
28. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW (2009). Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*; 59(1): 27-41.
29. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al (2003). Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*; 91(1): 74-80.
30. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al (2002). The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer*; 94(6): 1708-12.
31. Epstein E, Valentin L (2004). Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 18(1): 125-43.

32. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al (2009). Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol*; 10(4): 327-40.
33. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, et al (2007). Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*; 166(8): 894-901.
34. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al (2006). Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*; 354(3): 261-9.
35. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al (2007). Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol*; 110(1): 18-25.
36. Park YJ, Shin KH, Park JG (2000). Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res*; 6(8): 2994-8.
37. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, et al (2007). Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut*; 56(7): 926-33.
38. Geary J, Sasieni P, Houlston R, et al (2008). Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer*; 7(2): 163-72.
39. Goecke T, Schulmann K, Engel C, et al (2006). Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol*; 24(26): 4285-92.
40. Koornstra JJ, Kleibeuker JH, Vasen HF (2008). Small-bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *Lancet Oncol*; 9(9): 901-5.
41. Schwartz GD, Barkin JS (2007). Small-bowel tumors detected by wireless capsule endoscopy. *Dig Dis Sci*; 52(4): 1026-30.
42. Baichi MM, Arifuddin RM, Mantry PS (2007). Metachronous small bowel adenocarcinomas detected by capsule endoscopy in a patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dig Dis Sci*; 52(4): 1134-6.
43. Marmo R, Rotondano G, Riccio G, et al (2007). Small-bowel adenocarcinoma diagnosed via capsule endoscopy in a patient found to have hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*; 65(3): 524-5.
44. Cheon JH, Kim YS, Lee IS, et al (2007). Can we predict spontaneous capsule passage after retention? A nationwide study to evaluate the incidence and clinical outcomes of capsule retention. *Endoscopy*; 39(12): 1046-52.
45. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al (2001). Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc*; 53(2): 216-20.
46. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al (2004). Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2(11): 1010-6.
47. Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, et al (1985). Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a family study. *Br J Cancer*; 52(2): 271-3.

48. Mecklin JP, Järvinen HJ, Virolainen M (1992). The association between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer*; 69(5): 1112-4.
49. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al (2007). Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut*; 56(10): 1460-9.
50. Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB (2008). [Early pancreatic cancer: can the methods currently available identify this disease?]. *Arq Gastroenterol*; 45(2): 169-77.
51. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, et al (2008). Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Fam Cancer*; 7(1): 103-12.
52. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, et al (2008). Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol*; 54(6): 1226-36.
53. Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, et al (1998). Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol*; 160(2): 466-70.
54. Myrhøj T, Andersen MB, Bernstein I (2008). Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer*; 7(4): 303-7.
55. Lodde M, Mian C, Wiener H, et al (2001). Detection of upper urinary tract transitional cell carcinoma with ImmunoCyt: a preliminary report. *Urology*; 58(3): 362-6.
56. Chen AA, Grasso M (2008). Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol*; 22(6): 1371-4.
57. Ho CL, Tzai TS, Chen JC, et al (2008). The molecular signature for urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol*; 179(3): 1155-9.
58. Messing EM, Madeb R, Young T, et al (2006). Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer*; 107(9): 2173-9.
59. South CD, Hampel H, Comeras I, et al (2008). The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst*; 100(4): 277-81.
60. Murphy HR, Armstrong R, Cairns D, et al (2008). Greenhalgh KL. Muir-Torre Syndrome: expanding the genotype and phenotype - a further family with a MSH6 mutation. *Fam Cancer*; 7(3): 255-7.
61. Dores GM, Curtis RE, Toro JR, et al (2008). Incidence of cutaneous sebaceous carcinoma and risk of associated neoplasms: insight into Muir-Torre syndrome. *Cancer*; 113(12): 3372-81.
62. Vasen HF, Sanders EA, Taal BG, et al (1996). The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Int J Cancer*; 65(4): 422-5.
63. Gylling AH, Nieminen TT, Abdel-Rahman WM, et al (2008). Differential cancer predisposition in Lynch syndrome: insights from molecular analysis of brain and urinary tract tumors. *Carcinogenesis*; 29(7): 1351-9.
64. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al (2006). Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*; 130(3): 665-71.

65. Ponti G, Losi L, Pellacani G, et al (2008). Malignant melanoma in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Br J Dermatol*; 159(1): 162-8.
66. Sijmons R, Hofstra R, Hollema H, et al (2000). Inclusion of malignant fibrous histiocytoma in the tumour spectrum associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*; 29(4): 353-5.
67. Stulp RP, Herkert JC, Karrenbeld A, et al (2008). Thyroid cancer in a patient with a germline MSH2 mutation. Case report and review of the Lynch syndrome expanding tumour spectrum. *Hered Cancer Clin Pract*; 6(1): 15-21.
68. Soravia C, van der Klift H, Bründler MA, et al (2003). Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. *Am J Med Genet A*; 121A(2): 159-62.
69. Akoum R, Ghaoui A, Brihi E, et al (2009). Early-onset breast cancer in a Lebanese family with Lynch syndrome due to MSH2 gene mutation. *Hered Cancer Clin Pract*; 7(1): 10.
70. Pineda M, Castellsagué E, Musulén E, et al (2008). Non-Hodgkin lymphoma related to hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a patient with a novel heterozygous complex deletion in the MSH2 gene. *Genes Chromosomes Cancer*; 47(4): 326-3.
71. Nilbert M, Timshel S, Bernstein I, et al (2001). Role for genetic anticipation in Lynch syndrome. *J Clin Oncol*; 27(3): 360-4.