

Rectorragia en Paciente Joven como Manifestación de Síndrome de Lynch. Reporte de caso

Reporte de Caso

Tannia Estefanía Aguirre-Soria¹, Bryan Harold Astudillo-Ramirez¹, Zanny Daniela Bastidas-Arévalo¹ y Alex Hernán Almeida-Robalino²

¹ Universidad Internacional del Ecuador

² Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador

Fecha de recepción del manuscrito: 22/Enero/2025

Fecha de aceptación del manuscrito: 01/Marzo/2025

Fecha de publicación: 05/Marzo/2025

DOI: 10.5281/zenodo.15814279

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

El síndrome de Lynch (SL), conocido también como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRHNP), es considerado el tipo de cáncer de colon hereditario más frecuente con herencia autosómica dominante. Se ha reportado un riesgo del 80 % de desarrollar cáncer colorrectal, 60 % riesgo de cáncer de endometrio, y, dependiendo de la variante, aumenta riesgo de otros tipos de cánceres primarios como gástrico, ovario, urotelial, tracto biliar, cerebral, intestino delgado, cutáneo, pancreático. La identificación de portadores de mutación patogénicas en genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), es importante para poder detectar de forma oportuna cánceres asociados a SL. Se deben implementar los criterios de Amsterdam II, que identifica a pacientes con alta sospecha de SL, para complementarlo con estudios genéticos, incluido inestabilidad de microsátelites, realizar una detección oportuna, y poder disminuir complicaciones y mortalidad. Se presenta el caso de paciente masculino con antecedentes familiares de cáncer de colon, endometrio, ovario en su primer y segundo grado familiar, respectivamente, con cuadro de tres meses de evolución de anemia ferropénica y rectorragias que se exacerban, donde, posterior a estudios endoscópicos se reporta en estudio histopatológico adenocarcinoma moderadamente diferenciado de colon con detección alta de inestabilidad microsateletal, se extienden estudios genéticos con diagnóstico de Síndrome de Lynch, se decide inicio de quimioterapia esquema FOLFOX para neoadyuvancia. El síndrome de Lynch es una patología atípica con una baja tasa de presentación, que contribuye a la literatura médica a reforzar la importancia de la historia familiar y genética para poder ampliar el conocimiento sobre la heterogeneidad del SL, ayudando a optimizar estrategias de tamizaje, diagnóstico y tratamiento. **Rev Med Clin 2025;9(1):e05032509004**

Palabras clave—Pólipos, Cáncer, Hereditario, Reporte caso, Colon

Abstract—Rectorrhagia in A Young Patient as a Manifestation of Lynch Syndrome. Case report

Lynch syndrome (LS), also known as hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), is considered the most common type of hereditary colon cancer with autosomal dominant inheritance. It has been reported to have an 80% risk of developing colorectal cancer, 60% risk of endometrial cancer, and, depending on the variant, increased risk of other primary cancers such as gastric, ovarian, urothelial, biliary tract, cerebral, small intestine, cutaneous, pancreatic. The identification of carriers of pathogenic mutations in MMR genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) is important for the timely detection of SL-associated cancers. The Amsterdam II criteria should be implemented, which identifies patients with a high suspicion of LS, to complement it with genetic studies, including microsatellite instability, to perform timely detection, and to be able to reduce complications and mortality. We present the case of a male patient with a family history of colon, endometrial and ovarian cancer in his first- and second-degree family, respectively, with three months of evolution of iron deficiency anemia and exacerbated rectorrhagia, where, after endoscopic studies, histopathological study reports moderately differentiated adenocarcinoma of the colon with high detection of microsatellite instability, genetic studies are extended with diagnosis of Lynch Syndrome., and it is decided to start FOLFOX chemotherapy for neoadjuvant treatment. Lynch syndrome is an atypical pathology with a low presentation rate, which contributes to the medical literature to reinforce the importance of family history and genetics in order to expand knowledge about the heterogeneity of LS, helping to optimize screening, diagnostic and treatment strategies. **Rev Med Clin 2025;9(1):e05032509004**

Keywords—Polyps, Cancer, Hereditary, Case report, Colon

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lynch, también conocido como cáncer colorrectal (CCR) hereditario no polipósico (CCRHNPP),¹ se lo considera el síndrome de susceptibilidad hereditaria de CCR más común, con una prevalencia e incidencia del 3 y 8 % respectivamente.² A nivel genético presenta un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta,³ caracterizado por la mutación de la línea germinal en uno de los genes de reparación de desajustes del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) o el gen EPCAM.^{3,4} Dichas mutaciones predisponen al desarrollo de CCR, así como de neoplasias extracolónicas, como el cáncer de ovario, endometrio, intestino delgado, uréter, vía biliar, páncreas y estómago.⁷

Como principal factor de riesgo destaca el antecedente familiar de CCR en al menos un familiar de primer grado, el cual se reporta hasta en el 20% de los casos.⁸ Su presentación clínica es inespecífica, caracterizada por síndrome constitucional y manifestación en dependencia de órgano afectado, por lo que su diagnóstico se vuelve un reto,⁹ y para ello, se han implementado criterios como los de Ámsterdam y Bethesda, los cuales enfatizan en la indagación de antecedentes familiares para poder realizar un tamizaje pertinente de un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. Este caso representa una forma habitual y poco específica de presentación del Síndrome de Lynch, sin embargo, dada la falta de casos publicados en Ecuador, este reporte tiene como objetivo crear conciencia sobre las presentaciones típicas del SL, fomentar el diagnóstico precoz y promover un manejo terapéutico adecuado para disminuir las mortalidad y morbilidad.¹⁰

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de paciente masculino de 29 años con antecedentes clínicos de gastritis crónica hace 3 meses, realización de endoscopia digestiva alta con reporte de esofagitis grado A de los Ángeles y duodenitis, para lo cual envían manejo con inhibidor de bomba de protones a base de omeprazol 40 miligramos vía oral diario; anemia moderada ferropénica hace 3 meses que se repone de manera parenteral con 3 dosis. Antecedentes familiares de cáncer de colon, endometrio y ovario en su primer y segundo grado familiar, respectivamente, diagnosticados en la juventud. Sin reporte de hábitos perniciosos.

En su cuadro clínico refiere 5 días de deposiciones BRIS-TOL 5, con presencia de sangre, no moco, en frecuencia de 2 a 3 diarias; se acompaña de dolor abdominal generalizado tipo cólico de moderada intensidad, sin modificación en cambios de posición; por persistencia de episodios de rectorragia acude a valoración. En examinación física, destaca palidez

generalizada con abdomen doloroso a la palpación en mesogastrio, y en región anal sin fisuras, hemorroides o sangrado activo.

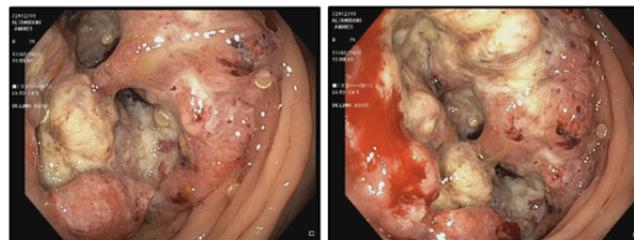


Figura 1: Colonoscopia: tumor en borde distal de colon derecho que genera estenosis del 90% de la luz intestinal.

En complementarios destaca hemograma con: leucocitos 7.77 K/uL, neutrófilos 4.6 K/uL, linfocitos 1.85 K/uL, hemoglobina 10.1 gr/dl, hematocrito 31.6 %, volumen corpuscular medio 80.2 fL, plaquetas 484.000 K/uL. Frotis sanguíneo: déficit de hierro funcional, a descartar proceso crónico. Perfil de hierro: hierro 26.70 ug/dl, transferrina 176 mg/dl, ferritina 291 ug/dl, índice saturación transferrina 15.17 %.

Se realiza endoscopia digestiva alta con reporte de gastropatía eritematosa y nodular fina de antro; y colonoscopia (Figura 1) que reporta en borde distal de colon ascendente, lesión tumoral infiltrativa, concéntrica con múltiples áreas de necrosis y ulceración, que estenosa la luz en un 90 %.

Se complementa con estudios de imagen (Figura 2) donde se logra evidenciar en tomografía contrastada una lesión tumoral que compromete colon ascendente con disminución de la luz con signos de infiltración de la grasa peri visceral adyacente (A), y estudio de PET-SCAN que demuestra masa hipermetabólica en colon derecho con cuatro nódulos peritoneales mesentéricos en región anterior de páncreas.

Estudio histopatológico (Figura 3) con reporte de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (T3 N0 M0, Etapa AJCC – IIA) con mutación KRAS detectada e inestabilidad microsatelital alta, con tumor altamente sospechoso de Síndrome de Lynch; se decide inicio de neoadyuvancia con esquema FOLFOX (5-Fluorouracilo, Leucovorina, Oxaliplatin).

DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal es considerado el cuarto cáncer más frecuente en hombres y mujeres y la tercera causa principal de mortalidad por cáncer en Ecuador, según últimos reportes de Globocan 2022.¹⁷ Si bien, la mayoría de los cánceres colorrectales son esporádicos, las mutaciones hereditarias se reportan en un 5-10% de los casos; la forma hereditaria más frecuente es el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC), conocido también como Síndrome de Lynch (SL).⁶

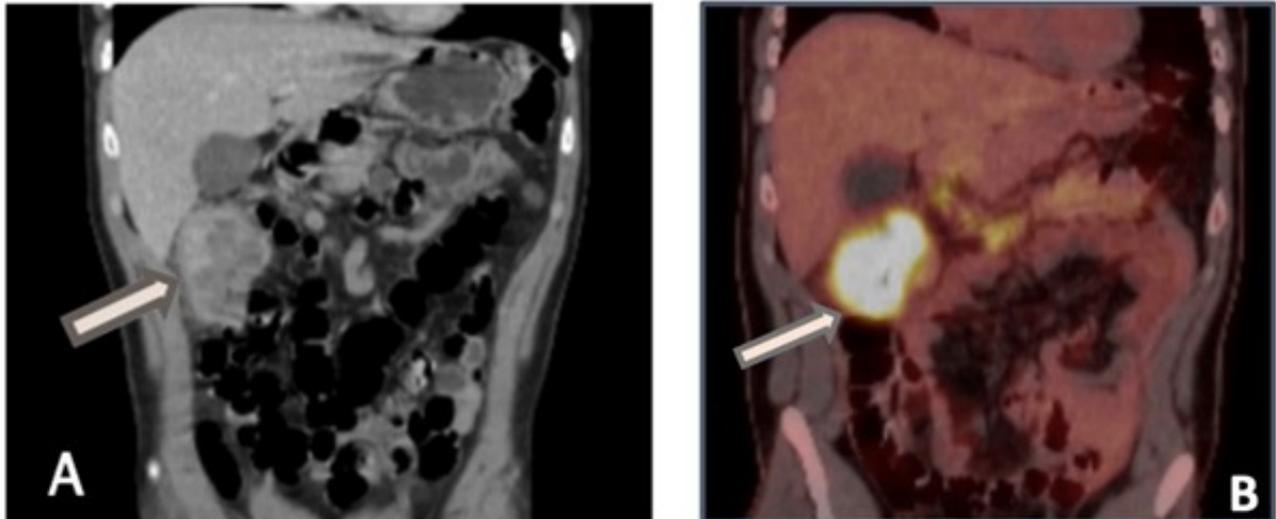


Figura 2: (A) Tomografía simple y contrastada de abdomen y pelvis: corte coronal, proceso ocupativo que compromete colon ascendente con extensión 10 x 6 cm + disminución de la luz. (B) FDG-PET CT: corte coronal, masa colónica hipermetabólica por actividad tumoral que acompaña secundarismo en mesenterio.

Ha sido descrito desde el siglo XIX, y en 1984, el HNPCC se denominó Síndrome de Lynch en honor al Dr. Henry Lynch, considerado el padre de la genética del cáncer, incluida la identificación del síndrome de cáncer de mama y ovario y los genes BRCA.¹¹ El síndrome de Lynch es el resultado de una mutación de la línea germinal en 1 de los 4 genes de reparación de la replicación del ADN (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.⁵ A nivel genético, su patrón es autosómico dominante con penetración incompleta y de presentación a edades más tempranas que aquellos esporádicos, por lo que su principal factor de riesgo es el antecedente familiar en primer y segundo grado.¹² Debido a su etiología, su presentación es muy variable con el desarrollo de distintos tipos de cáncer tales como colorrectal, endometrio, intestino delgado, ovario, uréter, pelvis renal, cerebro (glioblastoma, como se observa en el síndrome de Turcot), hepatobiliar, tumores sebáceos de piel y queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre).¹⁶

Los criterios clínicos de Ámsterdam II y Bethesda proporcionan una idea clara de tamizaje con una alta probabilidad de Síndrome de Lynch, con una sensibilidad y especificidad global del 82% y 77% respectivamente.¹⁴ En conjunto, estos criterios incluyen cáncer colorrectal con MSI asociado, cánceres adicionales asociados al Síndrome de Lynch, edad temprana el momento de diagnóstico y familiares afectados que incluyen al menos 3 generaciones compuestas por parientes de primer, segundo y tercer grado (Tabla 1).¹³ Como se presenta en el caso, el paciente tiene en su línea familiar tres miembros familiares afectados (primer y segundo grado) tanto a nivel digestivo y ginecológico,¹⁵ siendo uno de estos diagnosticado antes de los 50 años, y con confirmación de neoplasia por histopatología, cumpliéndose de esta forma los criterios de Amsterdam para Síndrome de Lynch.

En la actualidad, se han establecido modelos de predicción de síndrome de Lynch para poder cuantificar el riesgo para un individuo de portar una mutación patógena de la línea germi-

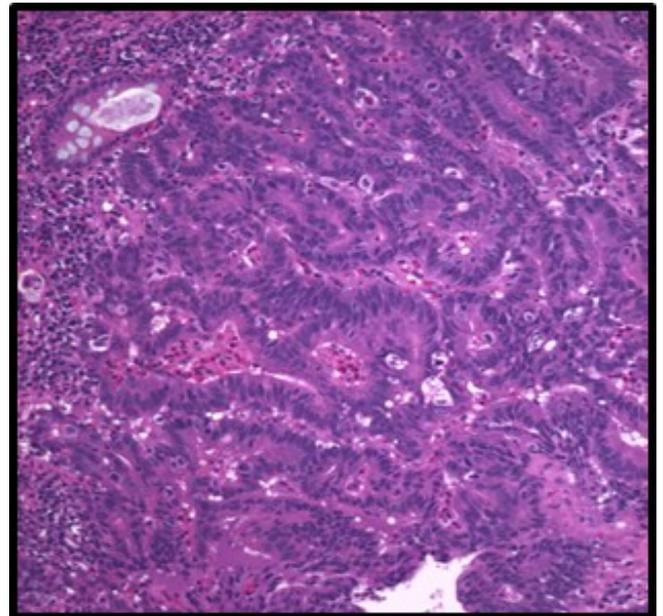


Figura 3: Patología: tejido de colon ascendente con presencia de núcleos hiper cromáticos, patrón cribiforme, necrosis sucia, mitosis típicas en “estallido”, alto índice de núcleo-citoplasma.

nal en tres genes de reparación de errores de emparejamiento (MMR): MLH1, MSH2, MSH6. El modelo PREMM5, se introdujo en 2017, incorpora genes PMS2 y EPCAM para poder proporcionar una evaluación completa del riesgo de SL, con una sensibilidad de 85.7%.^{23,24}

Dentro de los métodos diagnósticos, se incluye la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para poder evaluar la inestabilidad de microsatélites, tinción inmunohistoquímica (IHC) para valorar las proteínas de reparación de desajustes, y secuenciación de línea germinal, la misma que siempre debe estar acompañada de asesoramiento genético.⁹

Criterios Amsterdam II ("Regla 3-2-1")
Al menos 3 familiares con algún cáncer asociado a Síndrome de Lynch (colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
Uno de los familiares debe ser de primer grado
Al menos 2 generaciones consecutivas afectadas
Al menos un familiar debe ser diagnosticado antes de los 50 años
Poliposis Adenomatosa Familiar debe ser excluida
Tumores deben ser confirmado por histopatología

Tabla 1: Criterios Amsterdam II. Adaptado de Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome), propuesto por International Collaborative group de HNPCC, Gastroenterología, 1999.

Los microsatélites son repeticiones de uno a seis nucleótidos en secuencias no codificantes, sin embargo, al verse alterados los dos alelos de los genes involucrados en las proteínas de reparación se genera ineficiencia en la actividad reparadora celular (IMS) y se producen longitudes alteradas de repeticiones. Se ha reportado que cerca de un 90 % de casos presentan IMS en SL, sin embargo, esta característica es común en el 15- % de cánceres colorrectales esporádicos. La concordancia entre la PCR y la IHC es alta, siendo altamente sensibles y específicas, reportado una tasa de falsos negativos del 5-10 %. En caso de identificación de MLH1 en IHC (sola o con PMS2) es anormal, y se deben extender pruebas para valorar mutación BRAF V600E o la metilación del promotor, la misma que sugiere cáncer colorrectal esporádico en lugar de Síndrome de Lynch. Si la prueba es negativa, se debe realizar una prueba de mutación de la línea germinal para el SL.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en sus últimas publicaciones del 2021, recomienda la tinción de inmunohistoquímica en todos los tumores de cáncer colorrectal menores de 70 años; en aquellos mayores de 70 años que cumplan con las Directrices de Bethesda y tumores endometriales en mujeres menores de 50 años.¹⁹

Los pacientes portadores con una mutación asociada al Síndrome de Lynch tienen un mayor riesgo de cáncer, sobre todo cáncer colorrectal y endometrial temprano, seguidos de las neoplasias malignas gástricas y de ovario, por lo que es importante su correcto abordaje y recomendaciones de la NCCN para una detección temprana de estos tumores (Tabla 2).²⁰

El uso de aspirina en el manejo del Síndrome de Lynch ha sido objeto de debate, debido a su potencial para reducir el riesgo de cáncer colorrectal, sin embargo, la dosis óptima y la duración del tratamiento de aspirina aún están bajo investigación; y de debe sopesar los riesgos y beneficios potenciales. El estudio CAPP2, ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó el efecto de la aspirina en pacientes con SL; se administró una dosis de 600 mg de aspirina diaria vs placebo, donde se monitoriza durante 10 años;²² su objetivo principal fue valorar el desarrollo de cáncer colorrectal. Los resultados a largo plazo mostraron una reducción significativa en el riesgo de CRC en el grupo

que recibió aspirina con HR 0.65 (IC 95 %: 0.43 - 0.97; p= 0.035); al momento se encuentra en curso el estudio CAPP3 donde se busca establecer la dosis óptima y duración del tratamiento con aspirina como prevención de CRC portadores de un defecto genético germinal.²¹

La inestabilidad microsatelital genera una respuesta inmune importante, debido a una infiltración linfocítica que puede estar acompañada de mutaciones, mismo que tiene implicaciones para la quimioterapia adyuvante e inmunoterapia. Los estudios sugieren que la quimioterapia adyuvante con leucovorina, fluorouracilo y oxaliplatino (esquema FOLFOX) ha sido beneficiosa. Por el contrario, se puede optar por la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-PD-1/L1 y anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 que regulan positivamente dicha reacción linfocitaria.²⁵

El abordaje diagnóstico y terapéutico involucra tanto al paciente como a la familia en riesgo, por lo que se debe aconsejar sobre un abordaje y estudio genético con el fin de poder valorar factores de riesgo de cáncer, detección y prevención del desarrollo de Síndrome de Lynch.¹⁸

Dentro de las limitaciones de este reporte incluye una falta de seguimiento a largo plazo de la evolución del paciente, por lo que no se consiguió poder evaluar si la respuesta del tratamiento instaurado fue exitosa; de igual manera, algunos de los estudios genéticos solicitados no se encontraron disponibles en el momento de la publicación, lo que limita la profundidades del análisis de caso.

CONCLUSIONES

El síndrome de Lynch es un trastorno genético autosómico dominante que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y el cáncer de endometrio, entre otros. Este síndrome se origina por mutaciones en los genes reparadores de ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EP-CAM), lo que resulta en inestabilidad microsatelital y predisposición al desarrollo de tumores malignos.

La detección temprana mediante pruebas genéticas y programas de cribado es fundamental para reducir la morbimortalidad asociada a esta condición. Las estrategias de prevención incluyen colonoscopias regulares, manejo de riesgo per-

Colon	Colonoscopia inicio a los 20 - 25 años y se repite cada 1 o 2 años, o 5 años antes que la persona más joven diagnosticada
Endometrio, útero y ovarios	Exámen pélvico, ecografía transvaginal, muestra endometrial, CA 125 anual a partir de los 30 años Histerectomía + salpingooforectomía bilateral después de la finalización del parto
Gástrico	Endoscopia digestiva alta cada 1 a 3 años, a partir de los 30 a 35 años
Intestino delgado	Cápsula endoscópica cada 2 a 3 años
Sistema urinario	Detección cáncer de próstata en las variantes MSH2, MSH6

Tabla 2: Recomendaciones NCCN para control y detección oportuna de neoplasias malignas asociadas al Síndrome de Lynch.

sonalizado, y en algunos casos, intervenciones quirúrgicas profilácticas. Además, el asesoramiento genético, al paciente como a la familia, desempeña un papel crucial para ayudar a las familias afectadas a comprender su riesgo y tomar decisiones informadas sobre su salud

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales, y que se obtuvo consentimiento informado del paciente.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en éste trabajo

REFERENCIAS

- [1] Bonadona, V., Bonaïti, B., Olschwang, S., Grandjouan, S., Huiart, L., Longy, M., Guimbaud, R., Buecher, B., Bignon, Y. J., Caron, O., Colas, C., Noguès, C., Lejeune-Dumoulin, S., Olivier-Faivre, L., Polycarpe-Osaer, F., Nguyen, T. D., Desseigne, F., Saurin, J. C., Berthet, P., ... Bonaïti-Pellié, C. (2011). Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in lynch syndrome. *JAMA*, 305(22). <https://doi.org/10.1001/jama.2011.743>
- [2] Castro-Mujica, M. D. C., & Barletta-Carrillo, C. (2018). Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Revista de Gastroenterología Del Peru: Organ Oficial de La Sociedad de Gastroenterología Del Peru*, 38(3). <https://doi.org/10.47892/rgp.2018.383.913>
- [3] Moreira, L., Balaguer, F., Lindor, N., De La Chapelle, A., Hampel, H., Aaltonen, L. A., Hopper, J. L., Le Marchand, L., Gallinger, S., Newcomb, P. A., Haile, R., Thibodeau, S. N., Gunawardena, S., Jenkins, M. A., Buchanan, D. D., Potter, J. D., Baron, J. A., Ahnen, D. J., Moreno, V., ... Castells, A. (2012). Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*, 308(15). <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13088>
- [4] Pearlman, R., Frankel, W. L., Swanson, B., Zhao, W., Yilmaz, A., Miller, K., Bacher, J., Bigley, C., Nelsen, L., Goodfellow, P. J., Goldberg, R. M., Paskett, E., Shields, P. G., Freudenheim, J. L., Stanich, P. P., Lattimer, I., Arnold, M., Liyanarachchi, S., Kalady, M., ... Hampel, H. (2017). Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncology*, 3(4). <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5194>
- [5] ten Broeke, S. W., van der Klift, H. M., Tops, C. M., Aretz, S., Bernstein, I., Buchanan, D. D., de la Chapelle, A., Capella, G., Clendenning, M., Engel, C., Gallinger, S., Gomez Garcia, E., Figueiredo, J. C., Haile, R., Hampel, H. L., van Hest, L., Hopper, J. L., Hoogerbrugge, N., von Knebel Doeberitz, M., ... Ko Win, A. (2018). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*, 36. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.4777
- [6] Hitchins, M. P. (2013). The role of epigenetics in Lynch syndrome. *Familial Cancer*, 12(2). <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9613-3>
- [7] Leclerc, J., Vermaut, C., & Buisine, M. P. (2021). Diagnosis of lynch syndrome and strategies to distinguish lynch-related tumors from sporadic MSI/DMMR tumors. In *Cancers* (Vol. 13, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/cancers13030467>
- [8] Snowsill, T., Coelho, H., Huxley, N., Jones-Hughes, T., Briscoe, S., Frayling, I. M., & Hyde, C. (2017). Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: Systematic reviews and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 21(51). <https://doi.org/10.3310/hta21510>
- [9] Georgiou, D., Monje-Garcia, L., Miles, T., Monahan, K., & Ryan, N. A. J. (2023). A Focused Clinical Review of Lynch Syndrome. In *Cancer Management and Research* (Vol. 15). <https://doi.org/10.2147/CMAR.S283668>
- [10] Carrera Chinizaca VM, Arroyo Valencia VT, Insuasti Arcos NM, Vásquez de la Bandera Gonzenbach PD. Síndrome de Lynch. *RECIAMUC*. 2021 Sep 2;5(3):123–31. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.\(3\).agosto.2021.123-131](https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.(3).agosto.2021.123-131)
- [11] Ferrer Márquez M, Reina Duarte Á, Maturana Ibáñez V, Belda Lozano R, Rubio Gil F, Blesa Sierra I, et al. Síndrome de Lynch: Genética y cirugía. Vol. 89, *Cirugía Española*. 2011. DOI: 10.1016/j.ciresp.2010.06.010
- [12] Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2023;164(5). DOI: 10.1053/j.gastro.2022.08.058
- [13] Medina-Franco H, Pimienta-Ibarra AS, Pastor-Sifuentes FU, Ramírez-Luna M. Cánceres primarios simultáneos: ¿síndrome de Lynch atípico? Vol. 80, *Revista de Gastroenterología de Mexico*. 2015 DOI: 10.1016/j.rgm.2014.11.003

- [14] Ene, C. V., Bulai, C. A., Geavlete, P., Popescu, R. I., Văcaroiu, I. A., Georgescu, D. E., Isaconi, I. V., Munteanu, M. A., Ene, C. D., Militaru, A., Geavlete, B., & Multescu, R. (2023). New Insights into Lynch Syndrome: A Narrative Review. In *Chirurgia (Romania)* (Vol. 118, Issue 6). <https://doi.org/10.21614/Chirurgia.2023.V.118.I.6.P.584>
- [15] Rosenblum, R. E., Ang, C., Suckiel, S. A., Soper, E. R., Sigireddi, M. R., Cullina, S., Belbin, G. M., Lucas, A. L., Kenny, E. E., & Abul-Husn, N. S. (2020). Lynch Syndrome-Associated Variants and Cancer Rates in an Ancestrally Diverse Biobank. *JCO Precision Oncology*, 4. <https://doi.org/10.1200/po.20.00290>
- [16] Nolano, A., Medugno, A., Trombetti, S., Liccardo, R., De Rosa, M., Izzo, P., & Duraturo, F. (2023). Hereditary Colorectal Cancer: State of the Art in Lynch Syndrome. In *Cancers* (Vol. 15, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/cancers15010075>
- [17] La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). (s/f). Observatorio Mundial del Cáncer. *Iarc.P*. <https://gco.iarc.fr/en>
- [18] Dal Buono, A., Puccini, A., Franchellucci, G., Airoidi, M., Bartolini, M., Bianchi, P., Santoro, A., Repici, A., & Hassan, C. (2024). Lynch Syndrome: From Multidisciplinary Management to Precision Prevention. In *Cancers* (Vol. 16, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/cancers16050849>
- [19] Ahadova, A., Witt, J., Haupt, S., Gallon, R., Hüneburg, R., Nattermann, J., ten Broeke, S., Bohaumilitzky, L., Hernandez-Sanchez, A., Santibanez-Koref, M., Jackson, M. S., Ahtiainen, M., Pylvänäinen, K., Andini, K., Grolmusz, V. K., Möslein, G., Dominguez-Valentin, M., Møller, P., Fürst, D., ... Kloor, M. (2023). Is HLA type a possible cancer risk modifier in Lynch syndrome? In *International Journal of Cancer* (Vol. 152, Issue 10). <https://doi.org/10.1002/ijc.34312>
- [20] Carethers, J. M., & Stoffel, E. M. (2015). Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 21(31). <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i31.9253>
- [21] Burn, J., Gerdes, A. M., MacRae, F., Mecklin, J. P., Moeslein, G., Olschwang, S., Eccles, D., Evans, D. G., Maher, E. R., Bertario, L., Bisgaard, M. L., Dunlop, M. G., Ho, J. W. C., Hodgson, S. V., Lindblom, A., Lubinski, J., Morrison, P. J., Murday, V., Ramesar, R., ... Bishop, D. T. (2011). Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: An analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *The Lancet*, 378(9809). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61049-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61049-0)
- [22] Burn, J., Sheth, H., Elliott, F., Reed, L., Macrae, F., Mecklin, J. P., Möslein, G., McRonald, F. E., Bertario, L., Evans, D. G., Gerdes, A. M., Ho, J. W. C., Lindblom, A., Morrison, P. J., Rashbass, J., Ramesar, R., Seppälä, T., Thomas, H. J. W., Pylvänäinen, K., ... Side, L. (2020). Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 395(10240). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30366-4)
- [23] Goverde, A., Spaander, M. C. W., Nieboer, D., van den Ouweland, A. M. W., Dinjens, W. N. M., Dubbink, H. J., Tops, C. J., ten Broeke, S. W., Bruno, M. J., Hofstra, R. M. W., Steyerberg, E. W., & Wagner, A. (2018). Evaluation of current prediction models for Lynch syndrome: updating the PREMM5 model to identify PMS2 mutation carriers. *Familial Cancer*, 17(3). <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0039-1>
- [24] Kastrinos, F., Uno, H., Ukaegbu, C., Alvero, C., McFarland, A., Yurgelun, M. B., Kulke, M. H., Schrag, D., Meyerhardt, J. A., Fuchs, C. S., Mayer, R. J., Ng, K., Steyerberg, E. W., & Syngal, S. (2017). Development & validation of the PREMM5 model for comprehensive risk assessment of lynch syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, 35(19). <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.6120>
- [25] Ladabaum, U. (2020). What Is Lynch-like Syndrome and How Should We Manage It? In *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 18, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.009>