



LYNCH SENDROMUNDA PROFİLAKTİK CERRAHİ:  
NE ZAMAN VE NASIL?  
GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE LİTERATÜR DERLEMESİ  
PROPHYLACTIC SURGERY IN LYNCH SYNDROME:  
WHEN AND HOW?  
UPDATE AND LITERATURE REVIEW

Emrah Akin<sup>1</sup>, Uğur Dülger<sup>1</sup>, Fatih Altıntoprak<sup>2</sup>

*1 Sakarya University Research and Educational Hospital, Department of General Surgery, Sakarya, Turkey*


*2 Sakarya University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sakarya, Turkey*

*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Emrah Akin E-mail: emrahakin@sakarya.edu.tr*

*Geliş Tarihi/Received: 23.01.2021 Kabul Tarihi-Accepted: 03.03.2021 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.04.2021*

*Cite this article as: Akin E, Dülger U, Altıntoprak F. Lynch Sendromunda Profilaktik Cerrahi: Ne Zaman ve Nasıl? Güncel Yaklaşımlar ve Literatür Derlemesi.*

*J Cukurova Anesth Surg. 2021;4(1):37-44. Doi: 10.36516/jocass.2021.70*

 0000-0003-0224-3834, 0000-0001-5476-715X, 0000-0002-3939-8293

## Öz

Lynch sendromu; kolorektal kansere dönüşen soliter adenomlar ve ekstra-kolonik manifestasyonlarla karakterize, otozomal dominant kalımlı bir kanser predispozan sendromdur. Sendromun tanısı klinik bulgular, patolojik özellikler, aile öyküsü ve genetik testler ile koyulabilir. Lynch Sendromu riski altında olan bireylerde tarama çalışmalarına 20' li yaşlardan itibaren başlanmalı, mutasyon pozitif taşıyıcılarında yıllık olarak devam edilmeli ve belli şartların varlığında da profilaktik cerrahi gündeme alınmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** LYNCH sendromu, herediter polipozis sendromu, profilaktik cerrahi

## Abstract

Lynch syndrome; It is an autosomal dominant inherited cancer predisposing syndrome, characterized by solitary adenomas and extra-colonic manifestations transforming into colorectal cancer. The diagnosis of the syndrome could made by clinical findings, pathological features, family history and genetic tests. Surveillance studies should be started in individuals at risk of Lynch Syndrome from the age of 20, it should be continued annually in mutation positive carriers and prophylactic surgery should also be included in the presence of certain conditions.

**Keywords:** LYNCH syndrome, hereditary polyposis syndrome, prophylactic surgery

## Giriş

Hereditör kolorektal sendromların bulunması ilk olarak yüz yıl kadar önce Alfred S. Warthin'in artık günümüzde *Lynch Sendromu (LS)* olarak bilinen Hereditör Non-polipozis Kolorektal sendromu tanımlamasıyla gerçekleşmiştir (HNPCC) <sup>1</sup>. Sendromun moleküler altyapısı 1993 yılında sırasıyla MSH2, MLH1 ve MSH6 mutasyonlarının keşfedilmesiyle anlaşılmıştır <sup>2</sup>.

1980'lerden itibaren HNPCC adıyla anılmakta olan sendromu Dr. Lynch diğer polipozis sendromlardan ayırmak için bu ismi kullanmıştır. Bununla beraber zaman içerisinde nomenklatürün yanıltıcı olduğu anlaşılmış ve kolorektal polipler ile karakterize bu hastalığın Lynch Sendromu adıyla literatüre yerleşmesi sağlanmıştır <sup>3</sup>.

### *LYNCH Sendromu*

Kolorektal kansere (KRK) dönüşen soliter adenomlar dışında belirgin klinik tablosu olmayan otozomal dominant kalıtmı bir kanser predispozan sendromdur. Bireyler genel popülasyona göre kolorektal ve ekstra-kolonik kanserler için daha yüksek riskle karşı karşıyadırlar. En sık görülen hereditör kolorektal polipozis sendromudur ve sporadik kolorektal kanserlerin %2-4' ünün nedenidir <sup>4</sup>. Flat görünümde ve villöz karakterde olan polipler histopatolojik değerlendirmede Crohn benzeri inflamatuvar reaksiyonla çevrili, müsin yapıları artmış ve yaygın olarak az diferansiyasyon ile karakterizedirler <sup>5</sup>. DNA tamir genlerindeki (MMR) mutasyon (en sık görülenler MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ya da EPCAM genindeki germline mutasyonlar söz konusudur <sup>6</sup>.

MMR (+) bireyde yaşam boyu kümülatif KRK riski beş yıl için %4, on yıl için %8 iken MMR (-) olanlarda sırasıyla risk %0,4 ve %2' dir <sup>7</sup>. Kanserın ortaya çıkma yaşı ortalama 44-61 olup ekstra-kolonik

kansere yakalanma riski %5-15 civarındadır <sup>8</sup>. Kümülatif kanser riski MLH1 ve MSH2 mutasyonları varlığında sırasıyla %59 ve %57 iken, bu oran MSH6 mutasyon varlığında %10-20 ve PMS2 mutasyon varlığında ise %15 olup daha düşüktür <sup>9</sup>. Ayrıca MLH1 mutasyon taşıyıcılarında KRK'nın ortaya çıkma yaşı daha erken iken MSH2 taşıyıcılarında daha ileri yaşlardadır <sup>10,11</sup>. Sendrom zemininde gelişmiş KRK'larda prognoz sporadik KRK'lara göre daha iyi olarak belirtilmektedir. Evre III KRK hastaları ile yapılan bir çalışmada; LS ilişkili KRK'larda beş yıllık sağ kalım %70 iken, sporadik KRK'larda bu oranın %56 olarak bulunduğu bildirilmiştir <sup>12</sup>. Lynch sendromu ilişkili KRK'lar %60 oranında splenik fleksuranın proksimaline yerleşirken sporadik KRK'larda bu oran %30' dur <sup>13</sup>.

Hastaların %35' ten fazlasında senkron ve metakron sekonder tümörler görülebilmektedir <sup>14</sup>. Etkilenen bireylerde %20-60 endometrium, %2-13 mide, %5-12 üreter transizyonel hücreli, %4-20 over, %5-18 meme, %9-30 prostat %3-6 ince bağırsak, %4 pankreas, %1-4 hepatobiliyer kanser görülebilir <sup>15-17</sup>. Ayrıca hastalar beyin, santral sinir sistemi tümörleri ve sebasöz neoplazm açısından da incelenmelidir <sup>14,15</sup>.

### *Tanı*

Tanıda klinik ve patolojik özellikler tek başlarına yeterli değildir, aile öyküsü önem arz eder. 1991 yılında tanımlanan ve 1999' da revize edilen *Amsterdam kriterlerine* göre;

- en az biri 1° olmak üzere, üç ve daha fazla akrabada kolorektal kanser tanısı olması
- en az iki jenerasyonda etkilenmiş aile bireyi öyküsü olması
- en az bir kanser hastasına 50 yaşından önce tanı konulmuş olması

- kolorektal kansere eşlik eden endometriyum, ince bağırsak ve üroepitelyal kanser bulunması (FAP tanısı dışlanmak kaydıyla) LS tanısı için gereklidir <sup>16</sup>.

MMR genlerindeki yabancı tip allel kaybolur veya inaktive olursa, genin ürünü olan MMR proteini DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan DNA uyuşmazlığı hatalarını onaramaz ve bu da DNA'da mutasyonların birikmesine yol açar. LYNCH sendromu zemininde KRK gelişen hastalara immünohistokimyasal (IHK) değerlendirmede MMR mutasyonlarının da eşlik ettiği belirlenirse tümörlerin mikrosatellit instabilite (MSI) analizi ile görüntülenmesi önerilir <sup>17</sup>. Tümör DNA'sında hataların en belirgin hale geldiği lokalizasyonlar mikrosatellitlerdir. MSI testi; standart bir işaretleyici paralelinde allelik kaymayı test eden PCR tabanlı bir testtir. MSI saptanması tümör DNA'sındaki bozulmaların saptanması için altın standarttır <sup>19</sup>. Allelik kayma %30 ve daha fazla ise MSI yüksek, %0 ise MSI stabil (MSS), arada kalanlar MSI-düşük olarak tanımlanır <sup>20</sup>. Anormal bir IHK testinin MSI yüksekliği için %100 prediktif değeri vardır <sup>21-23</sup>. MSI testinin duyarlılığı MLH1 ve MSH2 mutasyonlarında %80-91, MSH6 ve PMS2 mutasyonlarında ise %55-70; özgülüğü ise %90'dır <sup>24,25</sup>.

Amsterdam kriterlerini karşılayan ailelerin sadece %60' ının bir MMR geninde kalıtsal anomali taşıdığını bilmek önemlidir <sup>6</sup>. MSI ölçümü ise Amsterdam kriterlerini karşılayan ailelere ait bireylerin %80' inden fazlasında pozitif olacaktır <sup>26</sup>. Tanıda aile öyküsü önemliyken, öykünün pozitif olmaması LS' nu dışlamaz.

2004 yılında tanımlanan Bethesda kriterleri LS tanısı için genetik test yapılan bireylerde MSI yüksek olanları belirlemek için geliştirilmiştir <sup>27</sup>. %70 hassasiyetle bir tarama yaklaşımı sağlar. Bu kriterler;

- 50 yaşından önce KRK tanısı almış olmak
- LS ilişkili senkron veya metakron tümör varlığı
- 60 yaşından önce MSI yüksek histolojiye sahip KRK
- 50 yaşından önce 1° bir veya daha fazla akrabada LS ilişkili tümör veya KRK tanısı
- Herhangi bir yaşta 1° veya 2° iki ve daha fazla akrabada LS ilişkili tümör veya KRK bulunmasıdır.

Güncel kılavuzlarda tanı için sadece aile öyküsü değil; moleküler testler, germline mutasyon testlerinin yanı sıra klinik tahmin modelleri de kullanılmaktadır. Bu doğrultuda MMRpredict, MMRpro ve PREMM 1,2,6 olmak üzere duyarlılık ve özgülükleri %90' a kadar olan çeşitli klinik prediktif modeller geliştirilmiştir <sup>28-30</sup>.

### *Sürveyans*

Kanser insidansı kolonoskopi ile 1-2 yılda bir yapılan sürveyans programının başladığı 20-25 yaşlarından itibaren belirgin olarak artar. Jarvinen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; kolonoskopik sürveyansa tabi tutulan LS hastalarda tutulmayanlara göre %65 daha az mortalite bildirmişlerdir <sup>31</sup>. MSH6 ve PMS2 mutasyon taşıyıcılarında ailede erken başlangıçlı kanser öyküsü yok ise sürveyans >30 yaş da başlayabilir fakat bu gen spesifik sürveyans yaklaşımları klinik çalışmalarla ispatlanamamıştır. Endometriyal kanser ve over kanseri taraması, sendroma yakalanma riski olan veya bu hastalıktan etkilenen kadınlara 40 yaşından sonra her yıl endometriyal biyopsi ve transvajinal ultrason ile yapılır. Ameliyat planlanmayan bireye 30-35 yaşından önce veya ameliyat planlanacaksa, operasyondan önce jinekolojik tarama seçenekleri sunulmalıdır <sup>32</sup>. Lynch sendromu riski altında olan veya etkilenen bireylerde mide ve duodenum kanseri taramaları; 30-

35 yaşlarında özofago-gastro-duodenoskopik inceleme ve biopsi ile ayrıca eğer saptanırsa H. pylori enfeksiyonunun tedavisi ile düşünülebilir. Düzenli sürveyans için bilgilerimiz kısıtlıdır, ancak ailede mide veya duodenal kanser öyküsü varsa 3-5 yılda bir sürekli sürveyans düşünülebilir. Spesifik kanserlerin aile öyküsü yoksa idrar yolu, pankreas, prostat ve meme kanserleri için popülasyon temelli önerilerin ötesinde tarama yapılması önerilmez.<sup>33</sup>

### Tedavi

Adenom-karsinom sekansı sporadik kanserde 10-15 yıl iken, 10' dan az polipin saptandığı LS'de bu süre sadece 35 aydır<sup>34</sup>. Avrupa bakış açısına göre LS mutasyon (+) bireylerde profilaktik cerrahinin yeri yoktur. ABD'de ise yüksek psikolojik yük altında, agresif ailesel fenotipi ve erken başlangıçlı kliniği olan hastalarda profilaktik cerrahinin uygulanabilirliği ile ilgili farklı görüşler mevcuttur.<sup>13</sup>

Uygulanabilecek ameliyat teknikleri arasında segmental kolektomi, subtotal kolektomi, total kolektomi-ileorektal anastomoz, proktektomi, proktokolektomi ileo-anal poş anastomoz sayılabilir. Tekniklerin hepsi malignite riskini azaltır, hayat kalitesini artırır, optimal şartlar ve klinik şartlar ile cerrahi deneyime bağlı minimal invazif veya açık olarak uygulanabilir. Minimal invazif teknikler açık cerrahi ile kıyaslandığında; %51 ve %61 oranında benzer komplikasyon oranlarına sahiptir<sup>35</sup>. Çalışmanın sonucuna göre konversiyon oranı ise %9 olup deneyimli ellerde geçirilmiş cerrahi öyküsü olsa bile geniş adhezyolizislerle mesane ve pelvik organlara erişim sağlanabildiğini göstermektedir.

Bir hastada KRK geliştirse onkolojik rezeksiyon ve yeterli lokorejyonel lenfadenektomi ile segmental rezeksiyon düşünülmelidir<sup>36</sup>. Fakat kanser ile

başvuran LS hastaları için daha önce tartışıldığı gibi metakronik yüksek riskli adenom veya invazif kanser gelişme riski önemlidir. Bu nedenle subtotal kolektomi veya total abdominal kolektomi de metakronik lezyonlarda azalmış risk avantajı sunmak için segmental kolektomi yanında savunulmuştur<sup>37</sup>. Segmental kolektomi uygulanması ve sonrasında yıllık kolonoskopik takipler veya total kolektomi-ileorektal anastomoz hastaya sunulabilecek seçeneklerdir<sup>38</sup>.

LS'lu bireye kolonoskopik takibe rağmen metakronik tümör oluşabileceğinin bilgisini vermek gereklidir. KRK'ya bağlı yalnızca segmental kolektomi yapılan hastalarda on yıllık takipte metakronik tümör sıklığı %16, 20 yılda %41 iken bu oran total kolektomi uygulanmış hastaları içeren başka bir çalışmada yaklaşık 6 yıllık takipte %6-8 olarak bildirilmiştir<sup>39-42</sup>. Bir diğer güncel çalışmada; 25 yıllık takipte subtotal kolektomi ve total kolektomi karşılaştırıldığında ortalama sağ kalım ve hastalığa özgü survi arasında fark bulunmamıştır<sup>43</sup>.

Total kolektominin sağ kalımı iyileştirdiğini gösteren net kanıtlar olmamasına rağmen matematiksel modellemeler özellikle erken evre kanserli genç hastalarda faydalı olduğunu göstermektedir<sup>44</sup>. MMR (+), sağlıklı kolonu olan ve iyi seçilmiş hastalarda profilaktik kolektomi önerilebilir<sup>45</sup>. Bunun yanında total kolektomiden sonra dışkılama sıklığının günde 4-6 kereye kadar artabileceği, opere olan hastaların %50' sinden fazlasının bunu idame ettirebilmek için diyet kısıtlaması yapmak zorunda kaldıklarını tarif ettiği ve %30' undan fazlasının ameliyat öncesi seviyelere kıyasla sosyal aktivitelerinde kısıtlaması olduğunu ifade ettikleri de hatırlanmalıdır<sup>46</sup>.

Klinik prezentasyonun %50' sini oluşturan primer rektal kanser ile başvuran LS hastalarında operasyon tercihi

tartışmalıdır. Çoğu cerrahın tercihi hastalığın başlangıcında rektal polip yüküne bağlı yapılabilecek profilaktik cerrahi yönünde olsa da başka nedenlerle gerekli olmadıkça ve rektal kanser oluşmadıkça ileo-poşo-anal anastomoz ile genişletilmiş radikal rezeksiyon savunulmaz<sup>36</sup>. Bu konuda şimdiye kadar yayınlanan en büyük seride cerrahi rezeksiyonun genişliğinin başvuru sırasında senkron kolonik adenom varlığı, tümör boyutu, klinik evre ve geçirilmiş pelvik cerrahi öyküsüne bağlı olduğu bildirilmiştir<sup>10</sup>. Kolon kanserine benzer şekilde proktotomi odaklı sınırlı rezeksiyonlar ile total proktokolektomi karşılaştırıldığında benzer sağ kalım oranları bildirilmiştir. Güncel bir retrospektif çalışmada; proktotomi geçiren 79 hastanın sonuçları incelendiğinde rezeksiyon sonrası kümülatif metakron kolon kanseri riski on yılda %19, 20 yılda %47, 30 yılda %69 bulunmuştur<sup>47</sup>. Bu doğrultuda düşünüldüğünde geniş rezeksiyonların metakronik tümör riskini minimize ettiği, fakat tipik olarak fonksiyonel kayba da neden olduğu akılda bulundurulmalıdır<sup>48,49</sup>.

ACG 2015 kılavuzuna göre primer KRK durumunda histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi, mutasyon taşıyıcıları olarak bilinen, çocuk doğurmayı planlamayan, 40-45 yaşını geçmiş kadınlara önerilebilir<sup>32</sup>.

### *Ailesel kolorektal kanser tip X*

Amsterdam kriterlerini karşılayan ancak MMR defekti tespit edilemeyen hastaları tanımlamak için kullanılır<sup>50</sup>. Bu hastaların oranı %50' dir. Ailelerde MMR (+) ailelerin üyelerine göre daha düşük kolorektal kanser insidansı vardır. İleri ortaya çıkış yaşı, daha nadir metakron KRK, daha düşük ekstra-kolorektal tümör riski ile presente olur<sup>50-52</sup>. Germline mutasyon olmadıkça ve risk altındaki bireylerde fenotipik tanımlama olmadıkça

preneoplastik değişiklikler dışında profilaktik cerrahi önerilmez.

## Sonuç

Lynch sendromunun genetik nedenleri hakkında bilimize dayanarak planlanması düşünülen genetik tedaviler, ana hedef organ olan bağırsak epitelinin çok kısa yarılanma süresi nedeni ile, tedavi için çok fazla umut vermemiştir. Etkin sürveyans, psikolojik yük, hayat kalitesi ve hastalıkla ilişkili sekonder riskler Lynch sendromu tanı ve tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir.

## Finansal destek:

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

## Çıkar çatışması:

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Boland CR, Lynch HT. The history of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12(2):145-57. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9637-8>
2. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991;66(3):589-600. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(81\)90021-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(81)90021-0)
3. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(3):181-94. <https://doi.org/10.1038/nrc3878>
4. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2193-200

<https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18>

5. Jass J, Stewart S, Stewart J, Lane MR. Hereditary non-polyposis colorectal cancer--morphologies, genes and mutations. *Mutat Res*. 1994;310(1):125-33.

[https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90016-7](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90016-7)

6. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(10):919-32.

<https://doi.org/10.1056/NEJMra012242>

7. Win AK, Young JP, Lindor NM, Tucker MK, Ahnen DJ, Young GP, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with a DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30(9):958-64.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5590>

8. Guillem JG, Smith AJ, Calle JP, et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Probl Surg*. 1999;36(4):217-323.

[https://doi.org/10.1016/s0011-3840\(99\)80013-6](https://doi.org/10.1016/s0011-3840(99)80013-6)

9. Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, Boland CR, Plon SE, Clendenning M, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genet Med*. 2016;18(1):13-9.

<https://doi.org/11.1038/gim.2015.27>

10. de Rosa N, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, et al. DNA Mismatch Repair Deficiency in Rectal Cancer: Benchmarking Its Impact on Prognosis, Neoadjuvant Response Prediction, and Clinical Cancer Genetics. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3039-46.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.6826>

11. Kastrinos F, Stoffel EM. History, genetics, and strategies for cancer prevention in Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(5):715-27; quiz e41-3.

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.031>

12. Brixen LM, Bernstein IT, Bulow S, et al. Survival of patients with Stage III colon cancer is improved in hereditary non-polyposis colorectal cancer compared with sporadic cases. A Danish registry based study. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):816-23.

<https://doi.org/10.1111/codi.12150>

13. Yang Y, Nancy YY. Comprehensive clinical genetics care for patients with inherited colorectal cancer associated with Lynch syndrome: Western and Asian perspectives. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(1):9.

<https://doi.org/10.21037/cco.2018.01.06>

14. Fitzgibbons RJ Jr, Lynch HT, Stanislav GV, et al. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg*. 1987;206(3):289-95.

<https://doi.org/10.1097/00000658-198709000-00007>

15. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American

Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015;33(2):209-17.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.1322>

16. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2014;109(8):1159-79.

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.001>

17. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, et al. History and molecular genetics of Lynch syndrome in family G: a century later. *JAMA* 2005;294(17):2195-202.

<https://doi.org/10.1001/jama.294.17.2195>

18. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116(6):1453-6.

[https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70510-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70510-x)

19. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21(11):1350-6.

<https://doi.org/10.1038/nm.3967>

20. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA. Colorectal carcinogenesis: MSI-H versus MSI-L. *Dis Markers* 2004;20(4-5):199-206.

<https://doi.org/10.1155/2004/368680>

21. Shia J, Klimstra DS, Nafa K, et al. Value of immunohistochemical detection of DNA mismatch repair proteins in predicting germline mutation in hereditary colorectal neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(1):96-104.

<https://doi.org/10.1097/01.pas.0000146009.85309.3b>

22. De Jong AE, van Puijenbroek M, Hendriks Y, et al. Microsatellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(3):972-80.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-0956-3>

23. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1043-8.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.1043>

24. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*. 1998;338(21):1481-7.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199805213382101>

25. Liu B, Parsons RE, Hamilton SR, et al. hMSH2 mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds. *Cancer Res* 1994;54(17):4590-4.

26. Guillem JG, William CW, Moley JF, et al. ASCO/SSO Review of Current Role of Risk-Reducing Surgery in Common Hereditary Cancer Syndromes. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4642-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5260>
27. 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. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh034>
28. Green RC, Parfrey PS, Woods MO, Youngsuband HB, et al. Prediction of Lynch syndrome in consecutive patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(5):331-40. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn499>
29. Kastrinos F, Allen JI, Stockwell DH, et al. Development and validation of a colon cancer risk assessment tool for patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1508-18. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.135>
30. Monzon JG, Cremin C, Armstrong L, et al. Validation of predictive models for germline mutations in DNA mismatch repair genes in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2010;126(4):930-9. <https://doi.org/10.1002/ijc.24808>
31. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4793-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.7784>
32. Syngal S, Brand R, Church JM, et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435>
33. National Comprehensive Cancer Network: NCCN colorectal cancer screening practice guidelines. *Oncology (Huntingt)* 13:152-179, 1999
34. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(4):340-3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.10.033>
35. Geisler DP, Condon ET, Remzi FH. Single incision laparoscopic total proctocolectomy with ileopouch anal anastomosis. *Colorectal Dis*. 2010;12(9):941-3. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02115.x>
36. Church JM. Controversies in the surgery of patients with familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2016;15(3):447-51. <https://doi.org/10.1007/s10689-016-9886-4>
37. Lynch HT. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis Colon Rectum* 1996;39(3):109-10. <https://doi.org/10.1007/BF02048279>
38. Church J, Burke C, McGannon E, et al. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: A function of available surgical options. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(8):1175-81. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6710-2>
39. de Vos tot Nederveen Cappel W, Nagengast FM, Griffioen G, et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study of 114 families. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(12):1588-94. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-7244-3>
40. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):193-201. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp473>
41. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;60(7):950-7. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.228056>
42. Yang KY, Caughey AB, Little SE, et al. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) Families. *Fam Cancer*. 2011;10(83):535-43. <https://doi.org/10.1007/s10689-011-9444-z>
43. Kwon J, Sun C, Peterson S, et al. Cost-effectiveness analysis of prevention strategies for gynecologic cancers in Lynch syndrome. *Cancer*. 2008;113(82):326-35. <https://doi.org/10.1002/cncr.23554>
44. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch gene defect. *Gut*. 2003;52(12):1752-5. <https://doi.org/10.1136/gut.52.12.1752>
45. Lynch HT, Lynch JF, Fitzgibbons R Jr: Role of prophylactic colectomy in Lynch syndrome. *Clin Colorectal Cancer*. 2003;3(2):99-101. [https://doi.org/10.1016/S1533-0028\(11\)70074-3](https://doi.org/10.1016/S1533-0028(11)70074-3)
46. You YN, Chua HK, Nelson H, Hassan I, Barnes SA, Harrington J. Segmental vs. extended colectomy: measurable differences in morbidity, function, and quality of life. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(7):1036-43. <https://doi.org/10.1007/s10350-008-9325-1>
47. You YN, Vilar E. Classifying MMR variants: time for revised nomenclature in Lynch syndrome. *Clin Cancer Res* 2013;19(9):2280-2. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0392>
48. Kiran RP, El-Gazzaz G, Remzi FH, et al. Influence of age at ileoanal pouch creation on



long-term changes in functional outcomes. *Colorectal Dis* 2011;13(2):184-90.

<https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02127.x>

49. Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(6):653-9.

<https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31824f5392>

50. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al: Lower incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: Familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005;293(16):1979-85.

<https://doi.org/10.1001/jama.293.16.1979>

51. Mueller-Koch Y, Vogelsang H, Kopp R, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer. *Gut*. 2005;54(12):1733-40.

<https://doi.org/10.1136/gut.2004.060905>

52. Hatfield E, Green JS, Woods MO, et al. Impact of colonoscopic screening in Familial Colorectal Cancer Type X. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(6):1021-30.

<https://doi.org/10.1002/mgg3.478>