

林奇综合征相关的结直肠癌研究进展

王琦^{1*}, 任鹏², 邹馨阳³, 李纪鹏^{1#}

¹西安医学院研究生处, 陕西 西安

²南充市南部县第三人民医院内科, 四川 南充

³曲靖市沾益区中医医院皮肤科, 云南 曲靖

收稿日期: 2025年3月10日; 录用日期: 2025年4月3日; 发布日期: 2025年4月14日

摘要

林奇综合征(Lynch syndrome)是一种罕见的遗传性癌症易感综合征, 其特征是易患多种癌症, 包括消化道、泌尿道、肾脏、子宫内膜、卵巢、脑和前列腺的肿瘤、以及皮脂腺皮肤肿瘤, 具体取决于所涉及的基因。肿瘤可能发生在任何年龄段, 但往往发生在年轻人, 具有发病早、多原发、遗传性等特点。遗传方式是常染色体显性遗传。结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC), 又称大肠癌, 是指大肠上皮来源的原发性恶性肿瘤, 包括结肠癌和直肠癌, 是癌症死亡的第二大原因。其中遗传性CRC占有CRC患者的5%~6%, 根据结肠内息肉的数量, 遗传性CRC通常被分为非息肉病性(包括无息肉或少量息肉)和息肉病性(通常数十, 数百或更多), 前者包括Lynch综合征、家族性CRCX型, 后者则包括家族性腺瘤性息肉病、MUTYH相关性息肉病、黑斑息肉综合征和幼年性息肉病综合征等。Lynch综合征, 占有CRC患者中的2%~4%, 是最常见的遗传性CRC综合征, 以常染色体显性遗传, 可引起结直肠及其他部位(如子宫内膜、卵巢、胃等)发生肿瘤的风险显著高于一般风险人群。遗传性CRC的尽早诊断并寻找血缘亲属中尚未发病的突变携带者, 可以帮助临床医师及时采取干预措施, 从而改善遗传性CRC患者及其家庭的预后。

关键词

林奇综合征, 结直肠癌, 错配修复蛋白缺失, 微卫星不稳定

Research Progress on Colorectal Cancer Associated with Lynch Syndrome

Qi Wang^{1*}, Peng Ren², Xinyang Zou³, Jipeng Li^{1#}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²The Internal Medicine Department of the Third People's Hospital of Nanbu County, Nanchong City, Nanchong Sichuan

³Department of Dermatology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Zhanyi District, Qujing City, Qujing Yunnan

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王琦, 任鹏, 邹馨阳, 李纪鹏. 林奇综合征相关的结直肠癌研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 1017-1024. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42272

Abstract

Lynch syndrome is a rare hereditary cancer predisposition syndrome characterized by a high susceptibility to multiple cancers, including tumors of the digestive tract, urinary tract, kidneys, endometrium, ovaries, brain, and prostate, as well as sebaceous skin tumors, depending on the involved genes. Tumors can occur at any age but often in young people, with early onset, multiple primary tumors, and hereditary characteristics. The mode of inheritance is autosomal dominant. Colorectal cancer (CRC), also known as large intestine cancer, refers to primary malignant tumors derived from the epithelium of the large intestine, including colon cancer and rectal cancer, and is the second leading cause of cancer death. Among them, hereditary CRC accounts for 5% to 6% of all CRC patients. According to the number of polyps in the colorectum, hereditary CRC is usually divided into non-polyposis (including no polyps or a small number of polyps) and polyposis (usually dozens, hundreds or more), the former including Lynch syndrome and familial CRCX type, and the latter including familial adenomatous polyposis, MUTYH-associated polyposis, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome, etc. Lynch syndrome, accounting for 2% to 4% of all CRC patients, is the most common hereditary CRC syndrome, which is inherited in an autosomal dominant manner and significantly increases the risk of developing tumors in the colorectum and other sites (such as endometrium, ovaries, stomach, etc.) compared to the general population. Early diagnosis of hereditary CRC and identification of asymptomatic mutation carriers among blood relatives can help clinicians take timely intervention measures, thereby improving the prognosis of hereditary CRC patients and their families.

Keywords

Lynch Syndrome, Colorectal Cancer, Mismatch Repair Protein Deficiency, Microsatellite Instability

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 林奇综合征的发现历史(Alfred Lynch)

1895 年, 美国病理学家吴爱哲(Aldred Scott Warthin)在一个家族中注意到了一种奇怪的遗传模式, 该家族多代成员中多人患有结肠癌、胃癌和子宫癌。他记录了这个家族的历史并称之为“G 家族” [1]。吴爱哲的发现第二年发表在《Arch Intern Med》杂志上, 提示了这种家族性癌症易感性的存在。1962 年, 遗传学家亨利·林奇(Henry T. Lynch)医生遇到了一个家族, 其中多位成员因多种癌症而去世, 这与吴爱哲早期记录的家族情况类似。林奇医生开始系统地研究这一现象, 并在随后的几年中报道了他的发现, 这些发现帮助确认了这是一种遗传性癌症综合征。1971 年, 林奇医生发表了对“G 家族”的回顾性研究, 进一步证实了这种综合征的存在和遗传特性。2010 年之前, 这种综合征被称为遗传性非息肉病性结直肠癌(HNPCC), 但为了避免混淆, 国际上逐渐改用“林奇综合征”这一名称。

2. 致病基因与分子机制

2.1. 致病基因

人类整个基因组有超过 10 万个被叫作“微卫星”的短串联重复序列区域。错配修复系统是体内的一

个安全保障体系,它可以维持遗传物质的完整性和稳定性。错配修复系统在参与 DNA 修复时涉及多个错配修复蛋白,包括 MutS (MSH2、MSH3 和 MSH6 等)和 MutL (MLH1、MLH3、PMS1 和 PMS2)两大家族[2]。其中,MLH1、MSH2、MSH6 及 PMS2 是(Mismatch Repair, MMR)的主导蛋白。这 4 种主要的 MMR 蛋白中超过 1 种表达缺失,就可判定为错配修复基因缺陷(Mismatch Repair Deficiency, dMMR),全部阳性则判定为错配修复基因完整(Proficient Mismatch Repair, pMMR)。总之,上述 4 个蛋白出现异常时,引起 MMR 缺陷(dMMR)。MMR 基因变异可导致子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、结直肠癌等其他肿瘤。EPCAM 的 3'末端外显子缺失,导致 EPCAM 的终止密码子缺失,转录翻译覆盖 MSH2,致 MSH2 基因启动子高度甲基化,导致 MSH2 蛋白无法表达[3]。

2.2. 分子机制

错配修复(Mismatch Repair)是重要的 DNA 修复机制,是识别及修复在 DNA 复制或重组过程中,可能产生的碱基的错误插入、缺失和错配,以及修复某些形式的 DNA 损伤的系统。微卫星(Microsatellite)又称简单重复序列,是存在于基因组中的一些小片段核酸的重复序列,重复单位一般由 1~6 个核苷酸组成,重复次数不超过 60 次,具有高突变性[4]。相比非重复的序列,卫星 DNA 在复制时更容易出现错配,加之微卫星处在 DNA 的编码区域,比如一些重要基因的外显子、启动子区域,因此它如果在复制过程中发生错配,而且修复机制受损的话,就会对基因的表达和蛋白的形态功能产生影响,这个现象就叫做微卫星不稳定性,也就是 MSI (Microsatellite Instability) [5]。微卫星与错配修复密切相关,当 MMR 功能正常(pMMR)时,人体细胞能避免遗传物质发生改变,保证 DNA 复制的高保真度。而 MMR 功能缺陷(dMMR)则容易产生微卫星不稳定性。目前来说,MSI 可分为两种类型:微卫星高度不稳定(MSI-H),MSI-L/MSS (微卫星低度不稳定/微卫星稳定)。然而,MSI 并不是 Lynch 综合征所特有的,约 15%的散发性 CRC 中也被证实存在 MSI。散发性高度 MSI (MSI-high, MSI-H)的 CRC 一般是通过一种被称为 CpG 岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype, CIMP)的甲基化途径发生的,其特点是 DNA 甲基化模式异常和频繁发生 BRAF 基因的突变,这些癌症可发生 MLH1 的体细胞启动子甲基化,导致 MLH1 功能丧失和 MSI [6]。

2.3. 基因型 - 表型关联(如 MSH6 突变与子宫内膜癌高相关性)

大多数林奇综合征(约 90%)是由 MSH2 或 MLH1 突变导致,患者一生患结直肠癌的风险为 30%~74%或由于 EPCAM 基因缺失导致 MSH2 基因表达缺失而导致的种系突变[7]。其他不太常见的突变导致的结直肠癌风险较低,例如 MSH6 突变为 10%~22%,虽然其发病较晚,但一生患子宫内膜癌的风险较高,为 71%。

3. 诊断与筛查

3.1. 临床诊断标准

林奇综合征的初筛大多依靠患者本人及家族史来进行初步筛查,筛查标准有阿姆斯特丹标准 I (Amsterdam Criteria I),阿姆斯特丹标准 II (Amsterdam Criteria II)。1991 年制定的阿姆斯特丹标准 I 仅关注结直肠癌,没有关注到林奇相关的肠外癌种,例如:子宫内膜癌,卵巢癌。其敏感性较低,漏诊的概率较大。随后在 1999 年重新修订形成了阿姆斯特丹标准 II,针对标准一的不足进行了扩展,纳入了林奇综合征的其他相关癌种[8]。但阿姆斯特丹标准二的要求比较严格,须符合标准的所有条件,故标准二的特异度较高,但敏感性较低。为了提高对林奇综合症诊断的敏感性。于 2004 年对贝塞斯(Bethesda)指南进行了修订。修订后的指南提高了检测的敏感性,但降低了检测的特异性。只要患者符合指南要求中任意一

条,即建议进行 MSI 检测或者 MMR 蛋白免疫组化(IHC) [9]。

3.2. 分子诊断技术

LS 的分子诊断主要包括两条途径:MMR 的免疫组织化学(Immunohistochemistry, IHC)检测、MSI 的聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)或二代测序(Next-Generation Sequencing Technology, NGS)检测[10]。

IHC 染色分析 MMR 蛋白表达是最常用的方法,它主要是检测 4 个已知 MMR 蛋白(MLH1、MSH2、MSH6 和 PMS2),阳性表达定位于胞核:如果 4 个蛋白中 ≥ 1 个不表达,肿瘤可能为 MSI-H;所有 4 个蛋白表达均正常表达为 pMMR (错配修复功能完整)。根据报道,80%的 MLH1 及 PMS2 蛋白缺失患者是由 MLH1 启动子甲基化引起,在约 15%~20%的散发性结直肠癌和子宫内膜癌中,由于 MLH1 基因启动子的表观遗传甲基化而导致 MLH1 表达缺失[11]。因此当 IHC 检出 MLH1 (伴或不伴 PMS2 表达异常)表达异常时,需进一步行 MLH1 启动子甲基化检测以排除散发性结直肠癌或子宫内膜癌。此外, BRAF V600E 突变常见于 MLH1 基因启动子甲基化引起的散发性结直肠癌患者中,所以也可先进行 BRAF V600E 检测,突变患者可基本排除 LS,如突变阴性再进行 MLH1 基因启动子甲基化检测。需要注意的是,约 1% 的 LS 同时伴有 BRAF 突变和 MSH1 启动子甲基化,所以 BRAF V600E 突变和 MSH1 启动子甲基化均不能完全排除 LS 的可能性[12]。而在子宫内膜癌中, BRAF V600E 突变在散发性患者中极为罕见,不建议将 BRAF 突变检测用于评估疑似 LS 患者。IHC 便宜易行,但是有可能漏掉一些其他 MMR 蛋白引起的异常,而且由于肿瘤的异质性,整个肿瘤的评分有可能不一致。免疫组织化学检测的优缺点。

优点: 1) 直观定位:直接检测 MMR 蛋白(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)表达缺失,帮助识别具体缺陷基因,指导林奇综合征筛查。2) 操作简便:基于常规病理切片,无需复杂 DNA 提取,适合大多数病理实验室。3)快速经济:成本较低,通常 1~2 天可出结果。4) 辅助诊断:结合组织形态学观察,减少假阳性/假阴性风险。

缺点: 1) 灵敏度有限:可能漏检蛋白表达正常但功能异常的病例(如错义突变)。2) 主观性较强:结果依赖抗体质量及病理医生经验,存在判读差异。3) 无法直接检测 MSI:仅反映 MMR 蛋白缺失,需结合临床判断是否为 MSI。

PCR 通常对 BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 和 D17S250 等位点进行检测。MSI 超过 30% (5 个位点中 2 个以上)为 MSI-H;少于 30% (1 个位点)考虑为微卫星低度不稳定(MSI-L);没有不稳定则为微卫星稳定(Microsatellite Stability, MSS) [13]。PCR 是检测的金标准,能够更客观地评估功能性 dMMR 活性,但是对实验室条件要求高,价格相对昂贵[14]。

优点: 1) 高灵敏度和特异性:直接检测微卫星位点长度变化,对 MSI-H (高度不稳定)检出率接近 100%。2) 结果客观:基于片段分析或毛细管电泳,数据量化,减少主观误差。3) 标准化方案:常用 NCI 推荐位点(如 BAT-25、BAT-26 等),便于跨实验室比较。

缺点: 1) 技术复杂性:需高质量 DNA 提取、引物设计及扩增条件优化,耗时较长(通常 3~5 天)。2) 成本较高:依赖专用仪器(如测序仪),试剂费用高于 IHC。3) 无法定位缺陷基因:仅提示 MSI 状态,需结合 IHC 或基因测序明确 MMR 缺陷原因。4) 样本要求高:肿瘤细胞比例需 $\geq 20\%$,否则可能假阴性。

4. 临床特征

4.1. 典型表现

结直肠癌:早发性(平均年龄 40~50 岁)、右半结肠为主、多原发癌倾向。

大多数患者在出现 CRC 的症状(如消化道出血、腹痛或排便习惯改变)之前没有症状。根据性别和

MMR 基因的差异, Lynch 综合征患者至 70 岁时发生 CRC 终生风险为 10%~47% [15]。尽管发病年龄因基因型而异,但与散发性 CRC 相比, Lynch 综合征患者发生 CRC 时更年轻(45~60 岁 vs 69 岁)。Lynch 综合征个体发生同时性和异时性 CRC 的风险增加。约 7% 的 Lynch 综合征患者在诊断时存在 1 种以上的癌症。对第一次发生的结肠癌只进行了节段性切除的 Lynch 综合征患者中, 10 年、20 年和 30 年发生异时性 CRC 的风险分别为 16%、41%和 62%。同样,对第一次发生的直肠癌进行手术的 Lynch 综合征患者中, 10 年、20 年和 30 年发生异时性 CRC 的风险分别为 19%、47%和 69%。Lynch 综合征患者的 CRC 与散发性 CRC 不同,前者主要位于右侧。虽然 Lynch 综合征相关的 CRC 是由腺瘤演变而来的,但与散发性腺瘤相比,这种腺瘤往往更大、更扁平、更常见于近端结肠,且更可能存在高级别异型增生和/或绒毛的组织学类型[16]。与散发性 CRC 相比,在 Lynch 综合征中,这种由腺瘤进展至癌的速度也快得多(35 个月 vs 10~15 年)。但 Lynch 综合征中 CRC 的 10 年总生存率较高(91%)。

4.2. 肠外肿瘤

子宫内腺癌(女性患者最常见)、卵巢癌、胃癌、尿路上皮癌等。

在 Lynch 综合征患者中,最常见的结肠外肿瘤是子宫内腺癌。子宫内腺癌的风险因突变的 MMR 不同而异。Lynch 综合征患者发生卵巢癌、胃癌、小肠癌、肝胆系统癌、肾盂和输尿管癌、脑癌(胶质瘤)以及皮脂腺肿瘤的风险也增加。Lynch 综合征患者发生胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌和宫颈癌的风险可能增加 [17]。也有报道 Lynch 综合征患者发生喉癌、血液系统恶性肿瘤、肾上腺皮质癌和肉瘤,但尚不清楚与普通人群相比, Lynch 综合征患者发生这些癌症的风险是否更高。

5. 治疗与管理策略

5.1. 结直肠癌治疗

Lynch 综合征的 CRC 肿瘤中约 95%表现为 MSI-H/dMMR,他们的全身系统治疗方案可参照 MSI-H/dMMR 表型患者执行[18]。

对于 MSI-H/dMMR 型的转移性 CRC 患者,根据 KEYNOTE-177、KEYNOTE-016 和 CheckMate-142 等研究,无论在姑息一线还是姑息后线,以免疫检查点细胞程序性死亡受体-1 (Programmed Death-1, PD-1)为代表的免疫治疗均优先作为此类患者的治疗选择。对于 MSI-H/dMMR 型的 Lynch 综合征相关 CRC 患者,在接受了 R0 根治术后,已有证据显示 II 期患者不能从 5-FU 单药的辅助治疗中获益,因此对于此类患者应避免 5-FU 的单药辅助治疗;对于 III 期术后患者,免疫辅助治疗的 III 期临床研究正在进行中,因此目前无论是 NCCN 和 CSCO 指南等均未推荐免疫辅助治疗,现阶段仍是参考散发性患者术后进行XELOX 或 FOLFOX 的辅助化疗。2018 年 ESMO 年会报道的来自荷兰的 NICHE 研究,显示了新辅助免疫治疗在 MSI-H/dMMR 型早期结肠癌中的肿瘤消退作用,其退缩速度和深度以及 pCR 率均是史无前例的。后续 NICHE-2、NICHE-3 和其他类似研究也显示出免疫治疗在新辅助治疗领域的杰出疗效,使得部分患者有保留器官、保留功能的需求有望得到满足[19]。

5.2. 预防性干预

关于监测及预防,前瞻性研究已证明了进行筛查和监测(包括结肠和肠外器官),对 Lynch 综合征患者和胚系突变携带者有明确的生存获益。根据《遗传性 CRC 临床诊治和家系管理中国专家共识》建议对突变携带者进行随访监控:对于 MLH1 或 MSH2 基因突变携带者,建议从 20 岁~25 岁开始,或在家系中最早诊断出大肠癌的成员发病时的年龄提前 2~5 年开始(以时间较早者为准),每 1~2 年结肠镜检查一次;对于 MSH6 或 PMS2 基因突变携带者,则建议从 25 岁~30 岁开始每 1~2 年一次的结肠镜检查[20]。

6. 研究进展与挑战

6.1. 新兴治疗靶点

MSI-H 肿瘤因高肿瘤突变负荷(TMB)和新抗原高表达, 对免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)具有显著敏感性。以下是其作用机制、关键药物及临床应用的总结: 免疫检查点抑制剂在微卫星高度不稳定(MSI-H)肿瘤中的应用是近年来肿瘤治疗的重要突破。MSI-H 肿瘤因高肿瘤突变负荷(TMB)和新抗原高表达, 对免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)具有显著敏感性。以下是其作用机制、关键药物及临床应用的总结:

MSI-H 肿瘤的免疫治疗机制

1) 高突变负荷与新抗原

MSI-H 由错配修复缺陷(dMMR)导致, DNA 复制错误累积, 产生大量突变(尤其是微卫星区域), 形成大量新抗原。新抗原可被免疫系统识别, 激活 T 细胞攻击肿瘤。

2) 免疫微环境特征

MSI-H 肿瘤中肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)较多, 提示免疫系统已部分识别肿瘤, PD-1/PD-L1 等免疫检查点蛋白高表达, 抑制 T 细胞功能, 为免疫治疗提供靶点。

6.2. 关键药物与临床试验

1) 帕博利珠单抗(Pembrolizumab, Keytruda)

适应症: MSI-H/dMMR 实体瘤(不限癌种)

临床试验: KEYNOTE-016: MSI-H 结直肠癌(CRC)客观缓解率(ORR)达 40%, 中位无进展生存期(PFS)未达到[21]。

KEYNOTE-158: MSI-H 非结直肠癌(如子宫内膜癌、胃癌) ORR 为 34.3% [22]。

FDA 批准: 2017 年获批用于 MSI-H/dMMR 实体瘤, 成为首个“广谱”免疫疗法。

2) 纳武利尤单抗(Nivolumab, Opdivo) ± 伊匹木单抗(Ipilimumab)适应症: MSI-H/dMMR 结直肠癌。

临床试验: CHECKMATE-142: 单药 ORR 为 31%, 联合伊匹木单抗 ORR 提升至 55%, 且疗效持久 [23]。

FDA 批准: 2018 年获批单药或联合方案用于 MSI-H 结直肠癌二线治疗。

7. 林奇综合征作为遗传性癌症的“典范”

林奇综合征作为遗传性癌症的模型疾病, 不仅阐明了 DNA 修复缺陷驱动肿瘤发生的核心机制, 还推动了从基因检测到免疫治疗的全程管理策略。其研究模式为其他遗传性肿瘤综合征提供了方法论参考, 同时提示未来需在精准分型、环境互作和跨学科整合深化探索。推动了个体化医学的发展。早期诊断、系统化管理及新兴疗法是改善预后的关键。

参考文献

- [1] Lynch, H.T., Snyder, C.L., Shaw, T.G., Heinen, C.D. and Hitchins, M.P. (2015) Milestones of Lynch Syndrome: 1895-2015. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 181-194. <https://doi.org/10.1038/nrc3878>
- [2] Latham, A., Srinivasan, P., Kemel, Y., Shia, J., Bandlamudi, C., Mandelker, D., et al. (2019) Microsatellite Instability Is Associated with the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 286-295. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00283>
- [3] Huang, R., Deng, X., Zhang, Z., Wen, Q. and Li, D. (2022) Lynch Syndrome-Associated Endometrial Cancer with Combined EPCAM-MSH2 Deletion: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 856452.

- <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.856452>
- [4] Olave, M.C. and Graham, R.P. (2021) Mismatch Repair Deficiency: The What, How and Why It Is Important. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **61**, 314-321. <https://doi.org/10.1002/gcc.23015>
 - [5] Nádorvári, M.L., Lotz, G., Kulka, J., Kiss, A. and Tímár, J. (2024) Microsatellite Instability and Mismatch Repair Protein Deficiency: Equal Predictive Markers? *Pathology and Oncology Research*, **30**, Article 1611719. <https://doi.org/10.3389/pore.2024.1611719>
 - [6] Park, P.H., Keith, K., Calendo, G., Jelinek, J., Madzo, J., Gharaibeh, R.Z., *et al.* (2024) Association between Gut Microbiota and CPG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer. *Gut Microbes*, **16**, Article 2363012. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2363012>
 - [7] Bonadona, V., Bonaïti, B., Olschwang, S., Grandjouan, S., Huiart, L., Longy, M., *et al.* (2011) Cancer Risks Associated with Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome. *Journal of the American Medical Association*, **305**, 2304-2310.
 - [8] Samadder, N.J., Smith, K.R., Wong, J., Thomas, A., Hanson, H., Boucher, K., *et al.* (2017) Cancer Risk in Families Fulfilling the Amsterdam Criteria for Lynch Syndrome. *JAMA Oncology*, **3**, 1697-1701. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0769>
 - [9] Umar, A., Boland, C.R., Terdiman, J.P., Syngal, S., Chapelle, A.D.L., Ruschoff, J., *et al.* (2004) Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *Journal of the National Cancer Institute*, **96**, 261-268. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh034>
 - [10] Cohen, S.A., Pritchard, C.C. and Jarvik, G.P. (2019) Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **20**, 293-307. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015406>
 - [11] Rosty, C., Clendenning, M., Walsh, M.D., Eriksen, S.V., Southey, M.C., Winship, I.M., *et al.* (2016) Germline Mutations in PMS2 and MLH1 in Individuals with Solitary Loss of PMS2 Expression in Colorectal Carcinomas from the Colon Cancer Family Registry Cohort. *BMJ Open*, **6**, e010293. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010293>
 - [12] Liu, M., Liu, Q., Hu, K., Dong, Y., Sun, X., Zou, Z., *et al.* (2024) Colorectal Cancer with BRAF V600E Mutation: Trends in Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **204**, Article 104497. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104497>
 - [13] Losso, G.M., Moraes, R.d.S., Gentili, A.C. and Messias-Reason, I.T. (2012) Instabilidade de microsatélite—MSI nos marcadores (BAT26, BAT25, D2s123, D5S346, D17S250) no câncer de reto. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, **25**, 240-244. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202012000400006>
 - [14] Park, Y., Nam, S.K., Seo, S.H., Park, K.U., Oh, H.J., Park, Y.S., *et al.* (2023) Comprehensive Study of Microsatellite Instability Testing and Its Comparison with Immunohistochemistry in Gastric Cancers. *Journal of Gastric Cancer*, **23**, 264-274. <https://doi.org/10.5230/jgc.2023.23.e5>
 - [15] Schneider, R., Fürst, A. and Möslin, G. (2012) Das Lynch-Syndrom—Epidemiologie, Klinik, Genetik, Screening, Therapie. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, **50**, 217-225. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1281933>
 - [16] Song, J., Han, T., Qian, L., Zhu, J., Qiao, Y., Liu, S., *et al.* (2024) A Decade-Long Study on Pathological Distinctions of Resectable Early versus Late Onset Colorectal Cancer and Optimal Screening Age Determination. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 27335. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76951-4>
 - [17] Biller, L.H., Creedon, S.A., Klehm, M. and Yurgelun, M.B. (2022) Lynch Syndrome-Associated Cancers beyond Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **32**, 75-93. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.08.002>
 - [18] Roudko, V., Cimen Bozkus, C., Greenbaum, B., Lucas, A., Samstein, R. and Bhardwaj, N. (2021) Lynch Syndrome and MSI-H Cancers: From Mechanisms to “Off-the-Shelf” Cancer Vaccines. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 757804. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.757804>
 - [19] Chalabi, M., Verschoor, Y.L., Tan, P.B., Balduzzi, S., Van Lent, A.U., Grootsholten, C., *et al.* (2024) Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1949-1958. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2400634>
 - [20] Drogan, C. and Kupfer, S.S. (2022) Colorectal Cancer Screening Recommendations and Outcomes in Lynch Syndrome. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, **32**, 59-74. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.08.001>
 - [21] Zhang, X., Wu, T., Cai, X., Dong, J., Xia, C., Zhou, Y., *et al.* (2022) Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 795972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.795972>
 - [22] Marabelle, A., Le, D.T., Ascierto, P.A., Di Giacomo, A.M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J., *et al.* (2020) Efficacy of Pembrolizumab in Patients with Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1-10.

<https://doi.org/10.1200/jco.19.02105>

- [23] Lenz, H., Van Cutsem, E., Luisa Limon, M., Wong, K.Y.M., Hendlitz, A., Aglietta, M., *et al.* (2022) First-Line Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II Checkmate 142 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 161-170.
<https://doi.org/10.1200/jco.21.01015>