



DOI: 10.26820/reciamuc/5.(3).agosto.2021.123-131

URL: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/703>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIAMUC

ISSN: 2588-0748

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de Revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 123-131







Síndrome de Lynch

Lynch syndrome

Síndrome de Lynch

**Valeria Madelein Carrera Chinizaca¹; Valeria Tatiana Arroyo Valencia²;
Nicole Michelle Insuasti Arcos³; Paula Doménica Vásquez de la Bandera Gonzenbach⁴**

RECIBIDO: 10/06/2021 **ACEPTADO:** 12/07/2021 **PUBLICADO:** 31/08/2021

1. Médico General; Investigador Independiente; Quito, Ecuador; vmcarrera1512@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-6130-4679>
2. Médico General; Investigador Independiente; Quito, Ecuador; tatianarroyo1608@hotmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-0784-5538>
3. Médica Cirujana; Investigador Independiente; Quito, Ecuador; nickyinsuasti28@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0003-3010-7514>
4. Médico General; Investigador Independiente; Quito, Ecuador; d0me_19@hotmail.es;  <https://orcid.org/0000-0002-3319-8848>

CORRESPONDENCIA
Valeria Madelein Carrera Chinizaca
vmcarrera1512@gmail.com

Quito, Ecuador

RESUMEN

El Síndrome de Lynch (SL) es considerado, un trastorno genético de herencia autosómico dominante. Es llamado también cáncer colorrectal (CCR) hereditario no polipósico (CCRHN), debido a que los portadores de mutaciones patogénicas poseen alto riesgo de desarrollar dicho cáncer. Los tipos de cáncer asociados a SL incluyen carcinomas de endometrio, intestino delgado, estómago, páncreas y vías biliares, ovario, cerebro, vías urinarias superiores y piel. La identificación de portadores de mutaciones patogénicas en genes MMR de acuerdo al diagnóstico y los procedimientos, son conocidos desde hace tiempo en la medicina moderna. Sin embargo, es imperante para el análisis de detección de mutaciones, definir correctamente la patogenicidad asociada con las variantes genéticas de MMR, ya que, esto puede ayudar en la prevención de los tipos de cáncer asociados a SL. Para el diagnóstico se requiere de la evaluación de la historia del paciente incluyendo antecedentes familiares con CCR y / o cualquier otra patología que se asocie al síndrome, además de un estudio molecular en donde se pueda observar la alteración a nivel germinal en alguno de los genes asociados al SL. En este caso, lo que se busca con el diagnóstico adecuado, es brindar la asesoría genética tanto al paciente como a los familiares en riesgo con la finalidad de crear las medidas de seguimiento necesarias y plantear estrategias que ayuden con la prevención conveniente para evitar la morbilidad por cáncer.

Palabras clave: Síndrome de Lynch, genes de reparación de desajustes, correlación genotipo-fenotipo, variantes genéticas no clasificadas, inmunoterapia, neopéptidos de cambio de marco altamente inmunogénicos.

ABSTRACT

Lynch syndrome (SL) is considered an autosomal dominant genetic disorder. It is also called hereditary non-polyposis colorectal cancer (CRC) (CCRHN), because carriers of pathogenic mutations have a high risk of developing said cancer. Cancer types associated with SL include carcinomas of the endometrium, small intestine, stomach, pancreas and bile ducts, ovary, brain, upper urinary tract, and skin. The identification of carriers of pathogenic mutations in MMR genes according to diagnosis and procedures has long been known in modern medicine. However, it is imperative for the mutation detection analysis to correctly define the pathogenicity associated with genetic variants of MMR, since this can help in the prevention of cancers associated with SL. Diagnosis requires the evaluation of the patient's history, including a family history with CRC and / or any other pathology associated with the syndrome, in addition to a molecular study where the alteration at the germinal level in any of the genes can be observed. associated with the SL. In this case, what is sought with the proper diagnosis is to provide genetic counseling to both the patient and the family members at risk in order to create the necessary follow-up measures and propose strategies that help with appropriate prevention to avoid morbidity for cancer.

Keywords: Lynch syndrome, mismatch repair genes, genotype-phenotype correlation, unclassified genetic variants, immunotherapy, highly immunogenic frame-shift neopeptides.

RESUMO

A síndrome de Lynch (SL) é considerada uma doença genética autossômica dominante. É também chamado de câncer colorretal hereditário sem polipose (CRC) (CCRHN), porque os portadores de mutações patogênicas têm um alto risco de desenvolver esse tipo de câncer. Os tipos de câncer associados ao SL incluem carcinomas do endométrio, intestino delgado, estômago, pâncreas e dutos biliares, ovário, cérebro, trato urinário superior e pele. A identificação de portadores de mutações patogênicas em genes MMR de acordo com o diagnóstico e procedimentos é há muito conhecida na medicina moderna. No entanto, é imprescindível que a análise de detecção de mutações defina corretamente a patogenicidade associada às variantes genéticas da MMR, uma vez que isso pode ajudar na prevenção de cânceres associados ao LS. O diagnóstico requer a avaliação da história do paciente, incluindo história familiar com CCR e / ou qualquer outra patologia associada à síndrome, além de um estudo molecular onde se possa observar a alteração do nível germinativo em algum dos genes. associado ao SL. Nesse caso, o que se busca com o diagnóstico adequado é fornecer aconselhamento genético ao paciente e aos familiares em risco, a fim de criar as medidas de acompanhamento necessárias e propor estratégias que auxiliem na prevenção adequada para evitar a morbilidade por câncer.

Palavras-chave: Síndrome de Lynch, genes de reparo de incompatibilidade, correlação genótipo-fenótipo, variantes genéticas não classificadas, imunoterapia, neopeptídeos de mudança de quadro altamente imunogênicos.

Introducción

El síndrome de Lynch (LS) es la forma hereditaria más común de cáncer colorrectal (CCR) con “una incidencia del 3-5% de todos los CCR, seguido de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), que representa menos del 1% del CCR total” (Kohlmann & Gruber, 2018). El LS y FAP “son enfermedades de herencia autosómica dominante, causadas por mutaciones de la línea germinal en los genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR) y el gen supresor de tumores Adenomatous Polyposis Coli (APC), respectivamente” (Kohlmann & Gruber, 2018).

El LS también se conoce como “cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCRHNP) (HNPPC) para resaltar la ausencia de pólipos de colon y para distinguir este síndrome de la PAF caracterizada por 100-1.000 pólipos y otro síndrome hereditario de cáncer colorrectal, como el hamartomatoso síndrome de poliposis” (Galatola & Paparo, 2012). Los pacientes con LS nacidos con una mutación de la línea germinal en uno de estos genes MMR, y adquieren la inactivación del segundo alelo de tipo salvaje en su ADN tumoral, cumplen con la hipótesis de los dos aciertos de Knudson para la inactivación de genes supresores de tumores.

Esto se debe a que la hipótesis de Knudson (como citaron Juárez, Lara, Ochoa, & García, 2017) indica que el cáncer se genera a través de mutaciones que se acumulan en las células de ADN. La inactivación somática del alelo de tipo salvaje correspondiente ocurre casi exclusivamente por pequeñas mutaciones o pérdida (parcial) de genes, y la inactivación bialélica conduce entonces a la abolición completa de la función proteica del sistema MM. Esto da como resultado un sistema MMR de ADN defectuoso.

El LS se caracteriza por un alto riesgo de por vida para el desarrollo de tumores, especialmente en el caso de CCR (20-70% con edad promedio al diagnóstico 44-61), cáncer de endometrio (15-70% con edad

promedio al diagnóstico 48-62), cáncer gástrico (6-13% con edad promedio al diagnóstico 56), cáncer de ovario (4-12% con edad promedio al diagnóstico 42,5) y otros tumores extracolónicos (riesgo total 15%) como intestino delgado, cerebro, piel hepatobiliar y tracto urinario (Kohlmann & Gruber, 2018).

Otras características fenotípicas de los sujetos con LS son la localización preferencial del tumor en el colon del lado derecho, “la presencia de cánceres colorrectales sincrónicos y metacrónicos múltiples, tumores poco diferenciados, con una inflamación peritumoral linfocítica marcada que recuerda las características de la llamada 'reacción de Crohn' e inestabilidad de microsátélites en nivel somático” (Liccardo & De Rosa, 2017).

Para entrar en detalle se presenta una revisión de bibliografía donde se expone el diagnóstico y tratamiento de este tipo de síndrome tomando en consideración las definiciones y abordajes antiguos y los desafíos actuales que ofrece la medicina moderna.

Metodología

Para el desarrollo de este proceso investigativo, se plantea como metodología la examinada hacia una orientación científica particular que se encuentra determinada por la necesidad de indagar en forma precisa y coherente una situación, en tal sentido Davila, (2015) define la metodología “como aquellos pasos anteriores que son seleccionados por el investigador para lograr resultados favorables que le ayuden a plantear nuevas ideas” (p.66)

Lo citado por el autor, lleva a entender que el desarrollo de la acción investigativa busca simplemente coordinar acciones enmarcadas en una revisión bibliográfica con el fin de complementar ideas previas relacionadas Síndrome de Lynch a través de una revisión de literatura, para así finalmente elaborar un cuerpo de consideraciones generales que ayuden a ampliar el interés propuesto.

Tipo de Investigación

Dentro de toda práctica investigativa, se precisan acciones de carácter metodológico mediante las cuales se logra conocer y proyectar los eventos posibles que la determinan. En este sentido, la presente investigación corresponde al tipo documental, definido por Castro (2016), “se ocupa del estudio de problemas planteados a nivel teórico, la información requerida para abordarlos se encuentra básicamente en materiales impresos, audiovisuales y / o electrónicos”. (p.41).

En consideración a esta definición, la orientación metodológica incluye la oportunidad de cumplir con una serie de actividades inherentes a la revisión y lectura de diversos documentos, donde se encuentran ideas explícitas relacionadas con los tópicos encargados de identificar una característica inmersa en el estudio. Por lo tanto, se realizaron continuas interpretaciones con el claro propósito de revisar aquellas apreciaciones propuestas por diferentes investigadores en relación al tema de interés, para luego dar la respectiva argumentación a los planteamientos, en función a las necesidades encontradas en la investigación, apoyados en las herramientas tecnológicas para la búsqueda de trabajos con valor científico disponibles en la web que tenían conexión con el objetivo principal de la investigación.

Fuentes Documentales

El análisis correspondiente a las características que predomina en el tema seleccionado, llevan a incluir diferentes fuentes documentales encargadas de darle el respectivo valor científico y en ese sentido cumplir con la valoración de los hechos a fin de generar nuevos criterios que sirven de referencia a otros procesos investigativos. Para Castro,(2016) las fuentes documentales incorporadas en la investigación documental o bibliográfica, “representa la suma de materiales sistemáticos que son revisados en forma rigurosa y profunda para llegar a un análisis del fenómeno” (p.41). Por lo

tanto, se procedió a cumplir con la lectura previa determinada para encontrar aquellos aspectos estrechamente vinculados con el tema, con el fin de explicar mediante un desarrollo las respectivas apreciaciones generales de importancia.

Técnicas para la Recolección de la Información

La conducción de la investigación para ser realizada en función a las particularidades que determinan a los estudios documentales, tiene como fin el desarrollo de un conjunto de acciones encargadas de llevar a la selección de técnicas estrechamente vinculadas con las características del estudio. Bolívar, (2015), refiere, que es “una técnica particular para aportar ayuda a los procedimientos de selección de las ideas primarias y secundarias”. (p.71).

Tal como lo expresa, Bolívar, (2015) “Las técnicas documentales proporcionan las herramientas esenciales y determinantes para responder a los objetivos formulados y llegar a resultados efectivos” (p. 58). Es decir, para responder con eficiencia a las necesidades investigativas, se introdujeron como técnica de recolección el método inductivo, que hizo posible llevar a cabo una valoración de los hechos de forma particular para llegar a la explicación desde una visión general. El autor Bolívar, (2015) también expresa que las técnicas de procesamiento de datos en los estudios documentales “son las encargadas de ofrecer al investigador la visión o pasos que deben cumplir durante su ejercicio, cada una de ellas debe estar en correspondencia con el nivel a emplear” (p. 123). Esto indica, que para llevar a cabo el procesamiento de los datos obtenidos una vez aplicadas las técnicas seleccionadas, tales como: fichas de resumen, textual, registros descriptivos entre otros, los mismos se deben ajustar al nivel que ha sido seleccionado.

Resultados

Diagnóstico clínico y análisis molecular del síndrome de Lynch

Criterios clínicos

La identificación de las familias afectadas por LS se realiza mediante los criterios de Amsterdam Criteria (AC) y Bethesda. “Los criterios clínicos de Amsterdam se utilizaron para identificar familias elegibles para el análisis molecular desde 1990. Luego, estos criterios fueron modificados, el AC II con el fin de incluir los otros cánceres relacionados con LS” (Castro & Barletta, 2018). Las pautas de Bethesda, que eran menos restrictivas que AC, se definieron más tarde y tienen en cuenta el estado de MSI detectado en el tejido tumoral. “El Panel de Bethesda recomendado por el Instituto Nacional del Cáncer incluye cinco microsatélites: dos repeticiones de mononucleótidos (BAT25, BAT26) y tres repeticiones de dinucleótidos (D2S123, D17S250, D5S346) que se analizan en el ADN tumoral de pacientes con probable LS” (Boland, 2016).

Si al menos dos de estas repeticiones (40% de los marcadores) son inestables, el ADN tumoral muestra una alta inestabilidad (MSI-H), mientras que si al menos el 10-30% de los marcadores son inestables, el ADN tumoral muestra baja inestabilidad (MSI-L); cuando ningún microsatélite es inestable, el ADN tumoral muestra estabilidad de las secuencias de microsatélites (MSS) (Vilar, Mork, & Cuddy, 2014).

Posteriormente, se incluyeron otras secuencias de microsatélites en la prueba de panel: “NR21, NR22 y NR24, repeticiones de mononucleótidos cuasimonomórficas para mejorar la tasa de sensibilidad y especificidad predictiva de las guías de Bethesda; estas tres repeticiones (NR21, NR22 y NR24) con BAT25 y BAT26 constituyen el Panel Pentaplex” (Vilar, Mork, & Cuddy, 2014).

Análisis molecular

El LS está asociado con mutaciones en los genes MMR. “La mayoría de las mutaciones se encontraron en los genes MLH1 y MSH2 que representan aproximadamente el 50 y el 40%, respectivamente, de todas las mutaciones notificadas; aproximadamente el 15-20% de las mutaciones se identificaron en MSH6 y en PMS2” (Liccardo R. , De Rosa, Izzo, & Duraturo, 2017).

Los autores Duraturo, Liccardo, & Izzo, (2016) exponen que, “se identificaron pocas mutaciones patogénicas en el gen MLH3 y, hasta el momento, solo una variante heterocigota en el gen MSH3 se asoció con el fenotipo LS”. Las variantes más patogénicas en los genes MMR son pequeñas inserciones / deleciones o grandes reordenamientos genéticos (grandes deleciones / inserciones) que, a nivel de proteína, dan como resultado la formación prematura de codones de parada. Además, varias mutaciones identificadas en genes MMR son variantes intrónicas, silenciosas o sin sentido.

La influencia de estas variantes en el desarrollo del cáncer, generalmente es un tema controvertido; por lo tanto, cada uno de ellos se clasifica como una variante de incertidumbre según sus siglas en inglés (VUS). Sin embargo, de acuerdo con las recomendaciones internacionales, es posible utilizar un modelo de probabilidad multifactorial en un intento de definir una función patogénica de VUS (Duraturo, Liccardo, & Izzo, 2016).

El análisis molecular para hacer el diagnóstico de LS comienza con la evaluación del estado de MSI en el ADN tumoral mediante el análisis de fragmentos de ADN usando electroforesis capilar.

A nivel somático, el MSI es detectable mediante análisis de inmunohistoquímica (IHC). En cambio, los métodos comunes para el análisis de detección de mutaciones de genes MMR incluyen el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento desnaturalizante (DHPLC) y secuenciación directa

para mutaciones puntuales, y amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple (MLPA) para reordenamientos grandes (Peltonmäki, 2001).

Hasta ahora, se ha informado de un gran número de variantes en la base de datos del grupo Comité de Interpretación de Variantes según sus siglas en inglés (InSiGHT) en genes MMR, en particular MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, (Tabla 1), mientras que no se han registrado variantes en los genes MLH3 y MSH3. ha sido informado.

Tabla 1. Número de variantes genéticas identificadas en genes MMR.

Gene	Número de acceso	No total de variantes genéticas
MLH1	NM_000249.3	8.023
MSH2	NM_000251.2	6.346
MSH6	NM_000179.2	2,297
PMS2	NM_000535.5	1,264

Fuente: (InSiGHT, 2014).

Manejo del paciente con síndrome de Lynch con CCR

La detección temprana de la progresión del CCR mediada por LS, mejorar la calidad de la atención de pacientes y familiares con cualquier condición hereditaria que resulte en tumores gastrointestinales ya que el síndrome de Lynch es la identificación de portadores de alelos de predisposición relevantes. “El propósito de esto es reducir la mortalidad por cáncer colorrectal hereditario asociado a la MMR. Se sabe desde hace mucho tiempo que los sujetos portadores de una mutación patogénica en un gen MMR que se someten a una colonoscopia de vigilancia anual recomendada a partir de los 25 años” (De Rosa & Rega, 2016).

Para incluir a los portadores de mutaciones en los programas de vigilancia endoscópica más adecuados para ellos, un punto

crucial está representado por la definición correcta de la patogenicidad de las variantes genéticas de MMR identificadas en el análisis de detección de mutaciones. Por lo tanto, este conocimiento puede ser útil para mejorar los programas de prevención del cáncer relacionados con el LS.

Recientemente, se ha informado que los portadores de mutaciones de MSH6 y PMS2 tienen un riesgo menor de CCR con una edad de presentación más tardía. De hecho, los datos de la literatura apoyan un movimiento para comenzar la vigilancia de la colonoscopia en los portadores de la mutación MSH6 y PMS2 a la edad mayor de 30 años, sin proporcionar CCR índice joven, y extender el intervalo a 2 años (Dillon, Gonzalez, DeMars, Bloch, & Tafe, 2017).

Por tanto, la clasificación de las variantes genéticas de la MMR es muy importante para elegir el programa de vigilancia endoscópica más adecuado y preceder hacia una medicina personalizada (fig N°1).

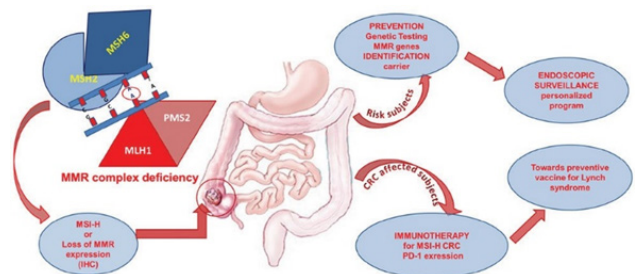


Figura 1. Manejo de pacientes con síndrome de Lynch.

Fuente: (De Rosa & Rega, 2016).

Enfoques terapéuticos del cáncer de colon relacionado con LS

La elección del enfoque de tratamiento óptimo para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico se basa en la evaluación de las características clínicas y genómicas de los tumores. Es importante tener en cuenta el lado del colon en el que se origina el tumor primario, los sitios y la carga de enfermedad metastásica, por el estado mutacio-

nal de algunos genes, como KRAS, BRAF y el estado de MSI en el ADN tumoral (Castro & Barletta, 2018).

El protocolo de quimioterapia adyuvante más aplicado para el cáncer colorrectal no metastásico (estadio II) implica la administración de 5-fluorouracilo (5FU). En cambio, en algunos casos de CCR metastásico (estadio III), la terapia sistémica con un régimen de FOLFOX o CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) es el estándar de atención en estos pacientes (De Rosa & Rega, 2016).

Los autores Romera & Peredpaya, (2018) expresan, “los pacientes con tumores del lado izquierdo y de tipo salvaje RAS reciben terapia dirigida contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mientras que los pacientes con tumores del lado derecho o aquellos con mutaciones RAS reciben bevacizumab”.

En pacientes con tumores que manifiestan inestabilidad de microsatélites o reparación deficiente del desajuste, la quimioterapia adyuvante con 5-fluorouracilo no resultó en un beneficio de supervivencia en los análisis de subgrupos de pacientes con cáncer de colon sin metástasis. Mientras que, entre los pacientes con cáncer de colon metastásico que recibieron el tratamiento con capecitabina y oxaliplatino, la supervivencia fue significativamente más larga entre los que tenían una reparación deficiente de los desajustes que entre los que tenían una reparación eficiente de los mismos (Romera & Peredpaya, 2018).

Estas diferentes características probablemente relacionadas con el infiltrado linfocítico característico de los tumores deficientes en MMR, determina una respuesta inmune antitumoral que puede ser anulada por los efectos inmunosupresores de la quimioterapia. A pesar de esta inmunogenicidad mejorada, “las células T son incapaces de erradicar estos tumores, probablemente debido a la sobreexpresión de proteínas de puntos de control inmunes que pueden ser antagonizadas por inhibi-

dores de puntos de control” (Li & Morales, 2009).

Tal y como se observa en la fig N°2, las células deficientes en la reparación de la discordancia acumulan una gran cantidad de mutaciones en los microsatélites codificadores que pueden dar lugar a una pérdida de función de las proteínas respectivas; sin embargo, también puede desencadenar la traducción de FSP o antígenos altamente inmunogénicos. FSP, neopéptido con desplazamiento de marco.

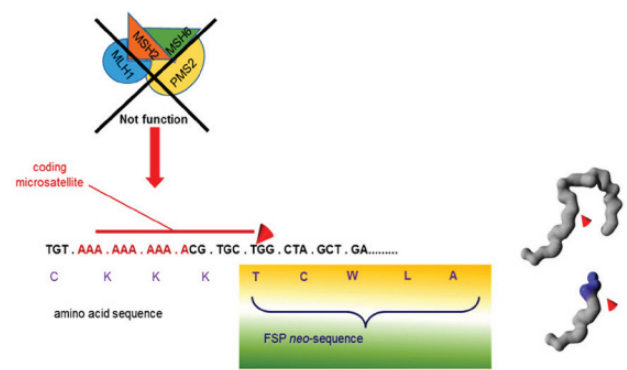


Figura 2. Reparación de la discordancia

Fuente: (Li & Morales, 2009).

Conclusión

Es evidente, que aún en la actualidad, la identificación de variantes patogénicas relacionadas con el Síndrome de Lynch parecen ser un desafío en la medicina debido a que, es probable que existan otros genes causantes que aún no se hayan estudiado además de los diferentes fenotipos que puedan presentarse. Sin embargo, los avances cada día son mayores, y los intentos de la medicina moderna en el estudio de las alteraciones genéticas relacionadas con diferentes tipos de cáncer, aumentan con el desarrollo de la tecnología y la ciencia.

No obstante, el abordaje de un paciente con SL requiere de un equipo especializado y multidisciplinario que tenga dominio de bases genéticas y moleculares, realizando estudios tanto al paciente como a sus familiares en riesgo, en aras de revisar con de-



tenimiento el historial familiar del paciente con CCR y de cualquier otra neoplasia que tenga relación con este síndrome.

La identificación de la mutación que causa las manifestaciones clínicas del síndrome de Lynch es crucial, dada la aparición relativamente temprana de la enfermedad, la alta penetrancia de las mutaciones y la eficacia probada de las estrategias de vigilancia. Además, los estudios llevados a cabo a lo largo de los años sobre los mecanismos moleculares que subyacen a la aparición del cáncer colorrectal asociado al LS, han permitido realizar avances importantes también en los tratamientos terapéuticos de estos tumores.

Recientemente, se han desarrollado agentes inhibidores de los puntos de control inmunológico como fármacos antitumorales que parecen prometedores, especialmente en pacientes con CCR esporádico con MSI. Precisamente porque los sujetos con síndrome de Lynch presentan en el 95% de los casos MSI-H sobre el tejido tumoral, lo que indica que son candidatos ideales para el tratamiento inmunoterapéutico.

Finalmente se puede concluir que, la identificación oportuna del síndrome y la evaluación del historial familiar, determinará que se realice la asesoría genética al paciente y a los familiares en riesgo, estableciendo medidas de seguimiento y de prevención de forma personalizada, basada en las guías clínicas e información científica relevante, con el objetivo de evitar la morbimortalidad por cáncer.

Bibliografía

- Boland, C. (2016). Recent discoveries in the molecular genetics of Lynch syndrome. *Fam Cancer*, 395-403.
- Bolívar, J. (2015). *Investigación Documental*. México: Pax.
- Castro, J. (2016). *Técnicas Documentales*. México: Limusa.
- Castro, M., & Barletta, C. (Sep de 2018). Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Revista de Gastroenterología del Perú*(3). Recuperado el 26 de Sep de 2021, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292018000300008
- Davila, A. (2015). *Diccionario de Términos Científicos*. Caracas: Editorial Oasis.
- De Rosa, M., & Rega, D. (2016). The biological complexity of colorectal cancer: Insights into biomarkers for early detection and personalized care. *Therap Adv Gastroenterol*, 861-886.
- Dillon, J., Gonzalez, J., DeMars, L., Bloch, K., & Tafe, L. (Oct28 de 2017). Universal screening for Lynch syndrome in endometrial cancers: frequency of germline mutations and identification of patients with Lynch-like syndrome. *Hum Pathol*, 121-128. doi:doi: 10.1016/j.humpath.2017.10.022
- Duraturro, F., Liccardo, R., & Izzo, P. (SEP de 2016). Coexistence of MLH3 germline variants in colon cancer patients belonging to families with Lynch syndrome-associated brain tumors. *J Neurooncol*, 129(3), 577-578. doi:10.1007/s11060-016-2203-0
- Galatola, M., & Paparo, L. (2012). Beta catenin and cytokine pathway dysregulation in patients with manifestations of the 'PTEN hamartoma tumor syndrome. *BMC Med Genet*, 13-28.
- InSiGHT. (2014). InSiGHT variants databases. Obtenido de <https://www.insight-group.org/variants/databases/>
- Juarez, C., Lara, R., Ochoa, F., & Garcia, H. (2017). Conceptos básicos de genética clínica para la práctica oncológica. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 16(1), 1-6. doi:doi:10.24875/j.gamo.17000027
- Kohlmann, W., & Gruber, S. (2018). *Lynch Syndrome*. University of Washington.
- Li, L., & Morales, J. (2009). DNA mismatch repair (MMR)-dependent 5-fluorouracil cytotoxicity and the potential for new therapeutic targets. *Br J Pharmacol*, 679-692.
- Liccardo, R., & De Rosa, M. (2017). Novel implications in molecular diagnosis of Lynch syndrome. *Gastroenterol Res Pract*.
- Liccardo, R., De Rosa, M., Izzo, P., & Duraturro, F. (2017). Novel Implications in Molecular Diagnosis of Lynch Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. doi:DOI: 10.1155/2017/2595098
- Peltomäki, P. (2001). Deficient DNA mismatch repair: A common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet*, 735-740.
- Romera, A., & Peredpaya, S. (2018). Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab

in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 845–855.

Vilar, E., Mork, M., & Cuddy, A. (2014). Role of microsatellite instability-low as a diagnostic biomarker of Lynch syndrome in colorectal cancer. *Cancer Genet*, 495-502.

CITAR ESTE ARTICULO:

Carrera Chinizaca, V. M., Arroyo Valencia, V. T., Insuasti Arcos, N. M., & Vásquez de la Bandera Gonzenbach, P. D. (2021). Síndrome de Lynch. *RECIAMUC*, 5(3), 123-131. [https://doi.org/10.47464/reciamuc/5.\(3\).agosto.2021.123-131](https://doi.org/10.47464/reciamuc/5.(3).agosto.2021.123-131)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.