



## Review Article

# Lynch Syndrome

พญ.ชมพูนุท อาชวานันท์กุล<sup>1,\*</sup>

พญ.วรวรรณ วรเศวต<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต

โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ เฉลิมพระเกียรติ จังหวัดปทุมธานี 12120

<sup>2</sup>กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลพระรัตนราชธานี กรมการแพทย์ กรุงเทพมหานคร 10230

## บทคัดย่อ

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักพบบ่อยเป็นอันดับสามของโลก และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับมะเร็งเป็นอันดับสอง Lynch syndrome พบได้บ่อยเป็นอันดับหนึ่งในกลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรม Lynch syndrome เกิดจากความผิดปกติของ MMR gene ซึ่งทำให้เกิดมะเร็งได้หลายชนิดร่วมกัน เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งสมอง เป็นต้น โรค Lynch syndrome ไม่สามารถป้องกันได้ แต่สามารถตรวจคัดกรองและรักษาตั้งแต่ระยะต้นเพื่อผลการรักษาที่ดีและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

บทความนี้รวบรวมและสรุปเนื้อหาที่เป็นปัจจุบัน เกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของโรค การตรวจคัดกรอง การตรวจวินิจฉัย การรักษา การให้สารป้องกันมะเร็ง รวมทั้งการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ เพื่อให้แพทย์ประจำตัวผู้ป่วยหรือศัลยแพทย์สามารถนำไปใช้ได้เหมาะสม

**คำสำคัญ:** Lynch Syndrome, HNPCC, Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer, โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก, โรคมะเร็งซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรม

Submission 17 March 2022| Revised 1 May 2022| Accepted 20 May 2022 | Published online 21 September 2022

**\*ผู้นิพนธ์หลัก:** พญ. ชมพูนุท อาชวานันท์กุล ภาควิชาศัลยศาสตร์ ชั้น 6 อาคารกิตติวัฒนาโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ 95 ถนนพหลโยธิน ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120 โทรศัพท์: 02-926-9523 แฟกซ์: 02-926-9530 อีเมลล์: Nut\_jiew@hotmail.com



## Lynch Syndrome

Chompoonut Achavanuntakul, M.D.<sup>1,\*</sup>

Worawarn Worasawate, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgery, Faculty of Medicine, Thammasat University, Thammasat University Hospital, Pathum thani, Thailand

<sup>2</sup> Department of Surgery, Nopparat Rajathanee Hospital, Bangkok, Thailand

### ABSTRACT

Colon and rectum cancer is the third common cancer worldwide and second leading course of death from cancer. Lynch Syndrome is the most common hereditary colon cancer. Lynch Syndrome occur from defect of MMR gene and course many cancers such as colon cancer, ovarian cancer, gastric cancer, and brain cancer. This syndrome cannot preventable but can early screening and treatment for better outcome and survival.

This article assembled and summarized up to date holistic document about risk factor, screening tool, diagnosis test, treatment recommendation, chemoprevention, and genetic consultation, that the physicians or surgeons can applied to the patient proper.

**Keywords:** Lynch Syndrome, HNPCC, Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, Colon and rectum cancer, Hereditary cancer

Submission 17 March 2022| Revised 1 May 2022| Accepted 20 May 2022 | Published online 21 September 2022

**\*Corresponding Authors:** Chompoonut Achavanuntakul  
6<sup>th</sup> floor, Kittiwattana building, Department of Surgery, Thammasat University Hospital, 95 Paholyothin Road, Klongnong, Klongluang District, Pathum thani, 12120, Thailand. Tel: +662-926-9523 Fax: +662-926-9530  
E-mail: [nut\\_jiew@hotmail.com](mailto:nut_jiew@hotmail.com)

## บทนำ (Introduction)

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักพบบ่อยเป็นอันดับสามของโลก และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับมะเร็งเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปอด<sup>1</sup> ในประเทศไทยพบมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเป็นอันดับสองในเพศชายและอันดับสามในเพศหญิง โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 20-40 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน<sup>2</sup> Lynch syndrome พบได้บ่อยเป็นอันดับหนึ่งในกลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรม คิดเป็นร้อยละ 3 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก<sup>3</sup>

Lynch syndrome ถูกกล่าวถึงครั้งแรกโดย นพ. Henny T. Lynch ในปี ค.ศ. 1996<sup>4</sup> โดยสังเกตพบครอบครัวของผู้ป่วย 2 ครอบครัวที่เป็นมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โดยพบมะเร็ง 51 และ 24 ตำแหน่งในสมาชิก 4 รุ่นของทั้งสองครอบครัว จึง

เชื่อได้ว่าการเกิดมะเร็งเป็นสาเหตุมาจากสภาพแวดล้อมและพันธุกรรมซึ่งถ่ายทอดแบบยีนเด่น (Mendelian autosomal inheritance pattern)

การศึกษาทางด้านพันธุกรรมที่ทำให้เกิดโรค Lynch syndrome พบว่าโรคนี้เกิดจากความเสียหายต่อ DNA mismatch repair (MMR) gene ซึ่งมีหน้าที่รักษาความถูกต้องคงตัวของ DNA โดยตรวจสอบแก้ไขความผิดพลาดของลำดับคู่เบสในช่วง DNA replication เมื่อ MMR gene ผิดปกติ จะทำให้เกิดความผิดปกติของ DNA นั้นๆ หากเกิดกับยีนที่เป็น tumor suppressor gene หรือ proto-oncogenes จะนำไปสู่การเกิดมะเร็งได้ ตำแหน่งที่เกิดความผิดพลาดนี้ได้บ่อยคือ DNA microsatellites ผู้ป่วย Lynch syndrome มักพบความผิดปกติที่ถ่ายทอดทาง germline ของ MMR gene 4 ยีนหลัก คือ mull homolog 1 (MLH1), mulS homolog 2 (MSH2), mulS

## ตารางที่ 1 ความแตกต่างลักษณะทางคลินิกของLynch syndrome และมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป<sup>5</sup>

|                                                    | Lynch syndrome                                                                                                                                                                                                                                           | Sporadic cancer      |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Mean age at CRC diagnosis                          | 44-61 years                                                                                                                                                                                                                                              | 69 years             |
| Rt side colon (%)<br>(Proximal to splenic flexure) | 60-80                                                                                                                                                                                                                                                    | 30                   |
| Rate metachronous                                  | High<br>(16% in 10 yrs, 41% in 20 yrs)                                                                                                                                                                                                                   | low                  |
| Precursor lesion                                   | Discrete colonic adenoma, flat                                                                                                                                                                                                                           | Elevated or polypoid |
| Adenoma – carcinoma sequence                       | 35 months                                                                                                                                                                                                                                                | 10 – 15 years        |
| Histopathology                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Poorly differentiated tumor</li> <li>Mucinous or signet-ring cell histology</li> <li>Abundant of extracellular mucin</li> <li>Tumor infiltrating lymphocytes</li> <li>Crohn's-like lymphocytic pattern</li> </ul> | Less frequency       |
| Prognosis                                          | Improved survival from CRC stage for stage                                                                                                                                                                                                               | Worse                |

homolog 6 (MSH6) และ postmeiotic segregation increased 2 (PMS2) โดยพบความผิดปกติที่ยีน MLH1 และ MSH2 มากที่สุดร้อยละ 80-90 รองลงมาคือ MSH6 ร้อยละ 10-20 และ PMS2 ร้อยละ 2-3 นอกจากนี้ยังพบว่า Lynch syndrome ยังเกิดจากความผิดปกติของ epithelial cell adhesion molecule (EPCAM) ซึ่งไม่ใช่ MMR แต่เป็นยีนที่ควบคุม MSH2 อีกต่อหนึ่ง ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 3<sup>5,6</sup> โดยผู้ป่วยได้รับการถ่ายทอดยีนที่ผิดปกติผ่านทาง germline จะยังไม่แสดงอาการผิดปกติ แต่เมื่อมีความผิดปกติเกิดขึ้นที่เซลล์ทั่วไปของร่างกาย (somatic tissue) จะทำให้ MMR gene ไม่ทำงานทั้งหมด จนเกิดเป็น microsatellite instability จนเกิดเป็นมะเร็งตามมา

เดิม Lynch syndrome มีอีกชื่อหนึ่งว่า HNPCC หรือ Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer แต่ปัจจุบันเมื่อใช้คำว่า HNPCC จะหมายถึงผู้ที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับเกณฑ์ Amsterdam ส่วน Lynch syndrome หมายถึง ผู้ที่ตรวจพบ MMR gene (MLH1 MSH2 MSH6 PMS2) mutation แล้ว

## ตารางที่ 2 Amsterdam I และ Amsterdam II criteria

| Amsterdam I criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Amsterdam II criteria (3-2-1 rule)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>มีญาติเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักอย่างน้อย 3 ราย และ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• มีผู้ป่วย 1 รายเป็นญาติสายตรงของอีกราย</li> <li>• มีผู้ป่วยอยู่ในรุ่นติดกันอย่างน้อย 2 รุ่น</li> <li>• มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 50 ปีอย่างน้อย 1 ราย</li> <li>• ไม่มีผู้ป่วยรายใดเป็น Familial adenomatous polyposis</li> </ul> | <p>มีญาติเป็นมะเร็ง HNPCC-associated cancer (colorectum, endometrium, small bowel, ureter, or renal pelvis) อย่างน้อย 3 ราย และ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• มีผู้ป่วย 1 รายเป็นญาติสายตรงของอีกราย</li> <li>• มีผู้ป่วยอยู่ในรุ่นติดกันอย่างน้อย 2 รุ่น</li> <li>• มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 50 ปีอย่างน้อย 1 ราย</li> <li>• ไม่มีผู้ป่วยรายใดเป็น Familial adenomatous polyposis</li> </ul> |

## การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัย Lynch syndrome แบ่งเป็น

1. Clinical criteria
2. Computer-base models
3. Tumor testing
4. Genetic testing

### 1. Clinical criteria

ในปี ค.ศ. 1990 มีการประชุมของ The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) ซึ่งเป็นการรวบรวมผู้เชี่ยวชาญ 30 คน ประชุมรวมกันที่เมือง Amsterdam ได้กำหนด Amsterdam I criteria<sup>7</sup> สำหรับ HNPCC ต่อมาได้พัฒนาเป็น Amsterdam II criteria<sup>8</sup> เพื่อให้ครอบคลุมมะเร็งที่อวัยวะอื่น ในปี ค.ศ. 2004 มีการตั้งเกณฑ์ the revised Bethesda criteria<sup>9</sup> เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาตรวจเพิ่มเติมสำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงในการเป็นโรค Lynch syndrome ดังตารางที่ 2 และ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับเกณฑ์การวินิจฉัยพบว่า Amsterdam II criteria และ Revised Bethesda Guideline มีค่าความไวอยู่ที่

ร้อยละ 22 และ 82 ค่าความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 98 และ 77 ตามลำดับ ซึ่งจะพบว่าการเข้าเกณฑ์ Amsterdam จำเป็นต้องมีครบทุกข้อ จึงทำให้เกณฑ์การวินิจฉัยนี้มีความไว้น้อย แต่มีความจำเพาะสูง ในขณะที่เกณฑ์ Bethesda หากเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 1 ข้อ ก็ทำให้ต้องสงสัย ดังนั้นเกณฑ์นี้จึงมีความไวที่ต่ำกว่า

### ตารางที่ 3 Revised Bethesda Guidelines

#### Revised Bethesda Guidelines (2004)

Tumors from individuals should be tested for MSI in the following situations

- CRC diagnosed by age 50
- Presence of synchronous or metachronous CRC, or other HNPCC-associated tumors regardless of age
- CRC and MSI-H histology diagnosed by age 60
- CRC and more than 1 FDR with an HNPCC-associated tumor, with one cancer diagnosed by age 50
- CRC and more than 2 FDRs or SDRs with an HNPCC-associated tumor, regardless of age

FDR=first degree relative, SDR = second degree relative , HNPCC-associated tumor: colorectal, endometrial, stomach, ovarian, pancreas, ureter and renal pelvis, biliary tract, brain tumors, and carcinoma of the small bowel

## 2. Computer-base models

ปัจจุบันมีการพัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเป็นโรค Lynch syndrome คือ

MMRpredict model โดยสามารถเข้าถึงได้จาก <http://hnpccpredict.hgu.mrc.ac.uk/>

MMRpro model โดยสามารถเข้าถึงได้จาก [www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/](http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/)

PREMM 1,2,6 model<sup>10</sup> โดยสามารถเข้าถึงได้จาก <http://premm.dfci.harvard.edu>

โดยต้องกรอกข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยและประวัติครอบครัว เช่น อายุผู้ป่วย เพศ ตำแหน่งของมะเร็งลำไส้ สมาชิกในครอบครัวที่เป็นมะเร็งลำไส้ เป็นต้น ผู้ที่ควรตรวจเพิ่มเติมคือผู้ที่มีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 5 โดยค่าความไว (Sensitivity) อยู่ที่ร้อยละ 69, 89 และ 90 ตามลำดับ ค่าความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 90, 85 และ 67 ตามลำดับ<sup>11</sup>

## 3. Tumor testing

การตรวจ MMR gene จากเนื้อเยื่อสามารถทำได้ 2 วิธี คือ Microsatellite Instability (MSI) testing หรือ Immunohistochemistry (IHC) testing

**MSI:** สามารถตรวจได้โดยนำชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดมาตรวจหา MSI โดยใช้ PCR-base test ประกอบด้วย micro satellite marker 5 ตัว โดยเมื่อตรวจพบ MSI ในชิ้นเนื้อ แสดงว่ามีการเสียการทำงานของ MMR อย่างสมบูรณ์ แบ่งเป็น 3 ระดับ เมื่อเทียบระหว่างเนื้อเยื่อมะเร็งและเนื้อเยื่อปกติ แบ่งเป็น

- MSI-high:  $\geq 30\%$  of markers are unstable or  $\geq 2/5$  markers
- MSI-Low:  $< 30\%$  of markers are unstable or  $1/5$  markers
- MSI-stable: no markers are unstable

Lynch syndrome พบความผิดปกติแบบ MSI-high ได้ถึงร้อยละ 90 โดยมีค่าความไวอยู่ที่ร้อยละ 85 และค่าความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 90

**IHC:** เป็นการตรวจโดยใช้ specific monoclonal antibody 4 ตัวที่มีความจำเพาะต่อ MMR protein (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) เพื่อประเมินว่าเนื้อเยื่อมีภาวะ MMR deficiency หรือไม่ เป็นวิธีที่สามารถทำได้ง่ายและสะดวกเพียงแค่ส่งย้อมเพิ่มเท่านั้น ในทางปฏิบัติจึงมักใช้วิธีนี้ในการส่งตรวจมากกว่า โดยมีค่าความไวอยู่ที่ร้อยละ 83 และ ค่าความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 89 ซึ่งใกล้เคียง

เคียงกับการส่ง MSI มาก

Lynch syndrome พบความผิดปกติแบบ MSI-high ได้ถึงร้อยละ 90 ในขณะที่มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักทั่วไปพบความผิดปกติแบบ MSI-H ได้เพียงร้อยละ 15 ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจาก Hypermethylation ของ MLH1 ดังนั้นในกรณีที่ตรวจพบ MLH1 mutation ควรตรวจหา BRAF mutation ร่วมด้วยเพื่อใช้แยกมะเร็งลำไส้ใหญ่และ

ทวารหนักทั่วไปออกจาก Lynch syndrome เนื่องจาก BRAF mutation จะพบในมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักทั่วไปมากกว่าใน Lynch syndrome ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าหากมี MSI-H จาก MLH1 mutation ให้ส่งตรวจ BRAF ร่วมด้วยเสมอ หากมี BRAF mutation ร่วมด้วย จะจัดอยู่ในกลุ่มมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักทั่วไป

ตารางที่ 4 ตารางเปรียบเทียบค่าความไวและค่าความจำเพาะของการตรวจวินิจฉัย Lynch syndrome<sup>5</sup>

| Criteria                  | Sensitivity (%) | Specificity (%) |
|---------------------------|-----------------|-----------------|
| Clinical criteria         |                 |                 |
| • Amsterdam II (1999)     | 22              | 98              |
| • Revised Bethesda (2004) | 82              | 77              |
| Computer-base model       |                 |                 |
| • MMRpredict              | 69              | 90              |
| • MMRpro                  | 89              | 85              |
| • PREMM                   | 90              | 67              |
| Tumor testing             |                 |                 |
| • MSI                     | 85              | 90              |
| • IHC                     | 83              | 89              |

#### 4. Genetic testing

ถึงแม้ว่า clinical criteria หรือ tumor testing จะเข้าได้กับ Lynch syndrome แต่พบเกณฑ์การวินิจฉัยนั้นว่ามีความจำเพาะไม่ 100% ดังนั้น Genetic testing จึงเป็นการตรวจมาตรฐาน (Gold standard) ในการยืนยันการวินิจฉัย Lynch syndrome โดยมีแนวทางการส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ดังรูปที่ 1

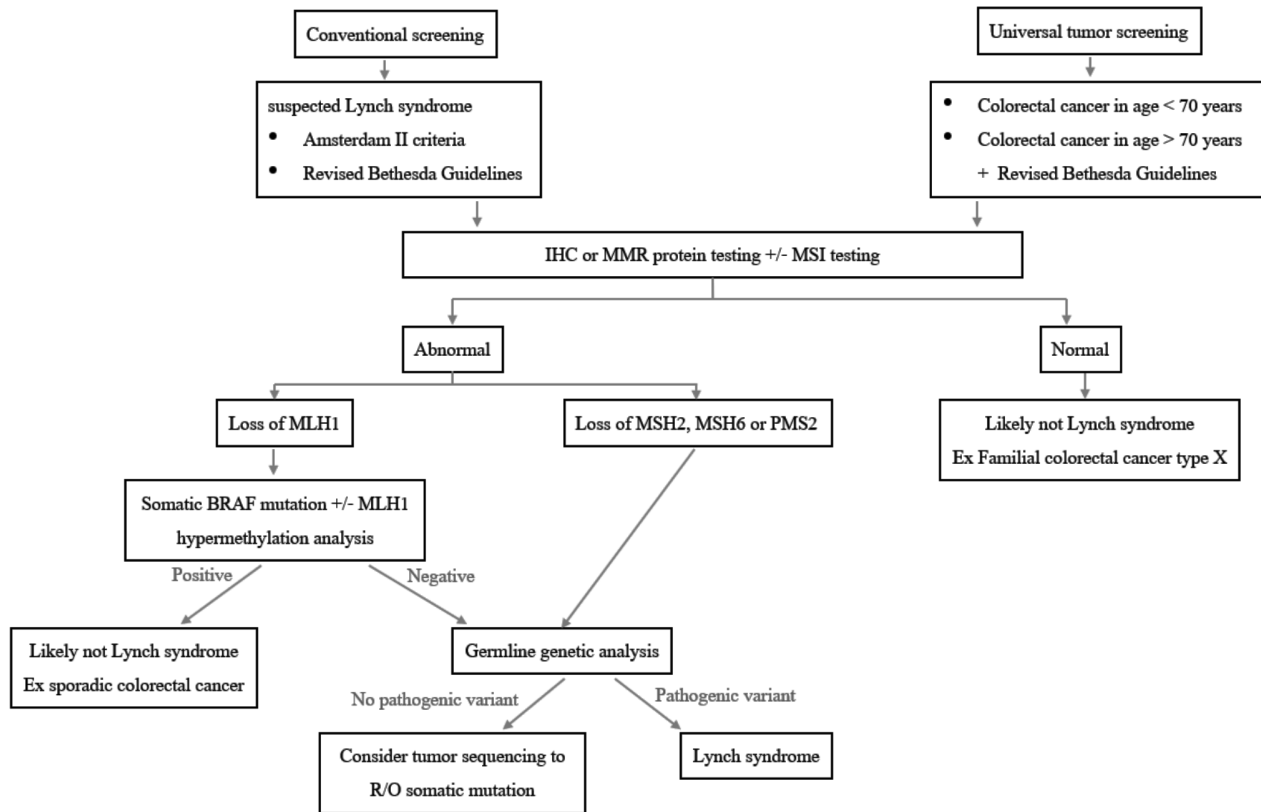
#### การตรวจคัดกรองโรค (screening)<sup>5,13-17</sup>

เป็นที่ทราบกันดีว่า Lynch syndrome มีความเสี่ยง

ในการเป็นมะเร็งหลายชนิด เพื่อป้องกันการเสียชีวิตจากมะเร็งต่างๆ นั้น จึงมีคำแนะนำในการตรวจคัดกรองมะเร็งดังนี้

##### - มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

แนะนำให้ส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (colonoscopy) ทุก 1-2 ปี<sup>18-24</sup> โดยเริ่มที่อายุ 20-25 ปี หรือ 2-5 ปี ก่อนอายุที่น้อยที่สุดของสมาชิกในครอบครัวที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โดยสามารถลดอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความคุ้ม



รูปที่ 1 ภาพแสดงขั้นตอนการส่งตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย Lynch syndrome (ดัดแปลงจากหนังสือ Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer 2019)<sup>12</sup>

ค่า<sup>18,23</sup> สำหรับผู้ป่วย MSH6 และ PMS2 mutation พบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักน้อยกว่า และพบที่อายุน้อยกว่าผู้ป่วย Lynch syndrome ที่เกิดจากความผิดปกติของยีนอื่น ดังนั้นควรเริ่มการส่งกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่อายุน้อยขึ้นคือ 30 ปี สำหรับ MSH6 carriers และ 35 ปีสำหรับ PMS2 carriers

#### - มะเร็งทางสูติรีเวช

มะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกพบได้ร้อยละ 21-60 ตลอดชีวิต แต่เนื่องจากมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่พบในผู้ป่วย Lynch syndrome มักเป็นระยะต้น

สามารถรักษาให้หายขาดได้ และการตรวจทำให้สิ้นเปลืองทรัพยากร รวมทั้งอาจส่งผลกระทบต่อจิตใจผู้ป่วยในการตรวจภายใน จึงควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยก่อน คำแนะนำในปัจจุบันคือควรมาพบแพทย์เมื่อมีเลือดออกผิดปกติจากช่องคลอด หรือเลือดออกผิดปกติหลังวัยหมดประจำเดือนและทำการตรวจประเมินด้วยชิ้นเนื้อ (endometrium biopsy) พิจารณา (endometrium biopsy) ทุกปีรวมกับการตรวจภายในและอัลตราซาวด์ (transvaginal ultrasound) เริ่มที่อายุ 30-35 ปี พิจารณาการผ่าตัด hysterectomy และ bilateral salpingo-oophorectomy ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 40 ปีและมีบุตรแล้ว<sup>25</sup>

#### - มะเร็งกระเพาะอาหาร

พิจารณาส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophago-gastroduodenoscopy) และควรส่องเลยไปถึงลำไส้เล็กส่วนต้น ควรพิจารณาและตรวจหาการติดเชื้อ *H. pylori* และควรรักษาทันที เนื่องจากการติดเชื้อ *H. pylori* เป็นความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ควรเริ่มตรวจที่อายุ 30-35 ปี ตรวจทุก 3-5 ปี

#### - มะเร็งลำไส้เล็ก

พบว่ามีความเสี่ยงตลอดชีวิตร้อยละ 0.4-12 แต่เนื่องจากยังไม่มีมาตรการคัดกรองใดที่มีประสิทธิภาพเพียงพอ จึงไม่มีคำแนะนำเพื่อตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้เล็ก แต่มีคำแนะนำว่าเมื่อทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน

ควรส่องเลยไปถึงลำไส้เล็กส่วนต้นด้วย เพราะสามารถพบความผิดปกติของ duodenum ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วย MSH2 mutation<sup>26</sup>

#### - มะเร็งของระบบทางเดินปัสสาวะ

มักพบในผู้ป่วยชายที่มี MSH2 mutation ซึ่งพบเป็น transitional cell carcinoma ของท่อไต กรวยไต และกระเพาะปัสสาวะ ควรตรวจปัสสาวะ (urinary analysis) เป็นประจำทุกปี โดยนับว่ามีความผิดปกติเมื่อพบ  $\geq 3$  RBC/HPF ในปัสสาวะ ควรเริ่มตรวจที่อายุ 25-30 ปี และพิจารณาทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ที่มีความเสี่ยง ส่วนการตรวจปัสสาวะเพื่อหาเซลล์ผิดปกติ (urine cytology) ไม่แนะนำให้ทำ เนื่องจากมีความไวต่ำ<sup>27</sup>

#### ตารางที่ 5 ตารางสรุปแนวทางการตรวจคัดกรองใน Lynch syndrome

| ตำแหน่ง                   | การตรวจคัดกรอง                                                                 | ช่วงเวลาห่าง (ปี) | อายุที่ควรเริ่มตรวจ (ปี)                                                                                                          |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก      | Colonoscopy                                                                    | 1-2               | 20-25 (MLH1 and MSH2)<br>30-35 (MLH6 and PMS2)<br>2-5 ปีก่อนอายุที่น้อยที่สุดของสมาชิกในครอบครัวที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก |
| รังไข่และเยื่อบุโพรงมดลูก | Gynecological exam, transvaginal ultrasound, intrauterine sampling, +/- CA 125 | 1                 | 30-35                                                                                                                             |
| ระบบทางเดินปัสสาวะ        | Urine Analysis                                                                 | 1                 | 25-35                                                                                                                             |
| กระเพาะอาหาร              | EGD + Antral biopsy <i>H.pylori</i> testing                                    | 1-2               | 30-35                                                                                                                             |
| ระบบประสาทส่วนกลาง        | Physical/ neurologic examination                                               | 1                 | 25-30                                                                                                                             |
| ผิวหนัง                   | Dermatological exam                                                            |                   | พิจารณาเป็นรายบุคคล                                                                                                               |
| ลำไส้เล็ก                 |                                                                                |                   | พิจารณาเป็นรายบุคคล                                                                                                               |
| ตับอ่อน                   |                                                                                |                   | พิจารณาเป็นรายบุคคล                                                                                                               |
| เต้านม                    |                                                                                |                   | พิจารณาเป็นรายบุคคล                                                                                                               |

#### - มะเร็งของระบบประสาทส่วนกลาง

ตรวจร่างกายทางระบบประสาทพร้อมกับตรวจร่างกายทั่วไป ทุก 1 ปี เริ่มที่อายุ 25-30 ปี

#### - มะเร็งตับอ่อน

ไม่แนะนำการตรวจคัดกรอง เนื่องจากยังไม่พบการตรวจคัดกรองใดที่มีความไวพอ ยกเว้นผู้ที่มีญาติลำดับหนึ่งเป็นมะเร็งตับอ่อน อาจพิจารณา ตรวจ MRI ตับอ่อนทุก 1 ปี

#### - มะเร็งเต้านม

ตรวจคัดกรองเหมือนประชากรปกติ

### การรักษา

#### การผ่าตัด (Surgical treatment)

การศึกษาของ Parry S<sup>28</sup> ในปี 2011 พบว่าผู้ป่วยมีโอกาสเกิด metachronous CRC หลังจากการผ่าตัด segmental colectomy ที่ 10 ปี 20 ปี และ 30 ปี อยู่ที่ร้อยละ 16, 41 และ 62 ตามลำดับ ปัจจุบันจึงเป็นที่ถกเถียงกันว่าการผ่าตัดแบบใดจะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุดแก่ผู้ป่วยระหว่าง segmental resection กับ extended resection การศึกษาของ Molly J. Hiatt<sup>29</sup> และคณะในปี 2017 เปรียบเทียบการผ่าตัดแบบ proximal colectomy เทียบกับ total and subtotal colectomy พบว่าผู้ที่ผ่าตัดแบบ proximal colectomy พบมะเร็งลำไส้ใหญ่ภายหลังการผ่าตัดได้ถึงร้อยละ 27 เทียบกับร้อยละ 6.3 ในการผ่าตัดแบบ total and subtotal colectomy โดยอัตราการอยู่รอดไม่แตกต่างกัน การศึกษาแบบย้อนหลังของ Renkonen-Sinisalo L<sup>30</sup> และคณะเปรียบเทียบการผ่าตัดแบบ standard segmental colectomy และ extended colectomy พบว่าการผ่าตัดแบบ subtotal colectomy ลดมะเร็งลำไส้ใหญ่ภายหลังการผ่าตัดได้โดย hazard ratio=0.20 โดยระยะเวลาในการปลอดโรค และอัตราการอยู่รอด ไม่แตกต่างกัน แต่การผ่าตัดแบบ subtotal

colectomy ทำให้ง่ายต่อการตรวจติดตามหลังผ่าตัด (surveillance) และลดโอกาสของการผ่าตัดรอบสอง ซึ่งผลของการวิจัยเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับงานวิจัยของ Kim TJ<sup>31</sup> และคณะ ซึ่งพบว่าการผ่าตัดแบบ segmental colectomy สามารถพบมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักหลังผ่าตัดได้ร้อยละ 8.4 ใน 5 ปีและร้อยละ 20.4 ใน 10 ปี แต่ไม่พบมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเลยหลังการผ่าตัดแบบ extensive surgery โดยไม่มีความแตกต่างของอัตราการอยู่รอด นอกจากนี้ยังพบว่าการตัดลำไส้ใหญ่ทุกๆ 10 เซนติเมตร ลดโอกาสหรือความเสี่ยงต่อการเกิดโรคได้ร้อยละ 31<sup>32</sup> เมื่อประเมินการทำงานหลังการผ่าตัดพบว่า การผ่าตัดแบบ subtotal colectomy มีคุณภาพชีวิตหลังผ่าตัดมากกว่าในระยะสั้นแต่ไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิต

กล่าวโดยสรุป พบว่าการผ่าตัดแบบ Extended resection ลดโอกาสการเกิด metachronous ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างของ disease free survival และ overall survival ดังนั้นการรักษาผู้ป่วย Lynch syndrome ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดให้ได้ Oncologic resection ที่ดี เหมือนในกรณีมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป ส่วนการพิจารณาการผ่าตัดว่าควรผ่าตัดแบบ segmental resection หรือ extended resection นั้น ควรประเมินจาก 3 ปัจจัย คือ

1. Disease factors เช่น staging, surgical morbidities, synchronous lesion
2. Patient factors เช่น continence function, lift expectancy
3. Genetic factors พบว่า MLH1 และ MLH2 มีโอกาสเกิด metachromous CRC มากกว่า MSH6 และ PMS2

#### การให้ยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าผู้ป่วย Lynch syndrome

มีพยากรณ์ของโรคที่ดีกว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป จากการศึกษาของ Daniel J<sup>33</sup> และคณะ พบว่าในกลุ่ม dMMR มี DFS (HR, 0.51; 95% CI, 0.29 to 0.89;  $P = 0.009$ ) และ OS (HR, 0.47; 95% CI, 0.26 to 0.83;  $P = 0.004$ ;) ที่ดีกว่า และพบว่าในมะเร็งลำไส้ระยะที่ 2 การให้ 5-FU base treatment สัมพันธ์กับการลด OS เมื่อเทียบกับการผ่าตัดอย่างเดียว (HR, 2.95; 95% CI, 1.02 to 8.54;  $P = 0.04$ ) ดังนั้น ในกรณีมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2 จึงแนะนำให้มีการตรวจ tumor testing ด้วยทุกครั้งเพื่อพิจารณาในการให้ adjuvant chemotherapy

ในส่วนของการ neoadjuvant chemotherapy (NAC) FOxTROT trial ได้ subgroup analysis การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (NAC) ในกลุ่ม pMMR เปรียบเทียบกับ dMMR รายงานในงานประชุม ASCO Annual Meeting 2020<sup>34</sup> พบว่ากลุ่มผู้ป่วย dMMR ตอบสนองต่อการให้ NAC ได้น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วย pMMR (7% vs 23%) และพบว่าในกลุ่ม pMMR สามารถลดโอกาสการเกิดการเป็นซ้ำใน 2 ปี ได้ดีกว่า [RR=0.72 (0.52-1.00),  $p = 0.05$ ] กลุ่ม dMMR [RR=0.94 (0.43 to 2.07),  $p = 0.9$ ] เช่นกัน ดังนั้นการให้ NAC อาจจะไม่มีความจำเป็นในผู้ป่วย dMMR

### Immunotherapy

มีการศึกษาการใช้ immunotherapy ในกลุ่มมะเร็งลำไส้ระยะที่ 4 Dung T Le และคณะ<sup>35</sup> พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม dMMR มีการตอบสนองที่ดีกว่ากลุ่ม pMMR และมี progression-free survival ที่ดีกว่า [HR for progression or death, 0.04; 95% CI, 0.01–0.21] แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยไปที่ระยะเวลา 12.5 เดือน พบว่า median overall survival และ progression-free survival ไม่มีความแตกต่างกัน

ในส่วนของการ Neoadjuvant immunotherapy NICHE study<sup>36</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยในกลุ่มมะเร็งลำไส้ที่

ยังไม่มีผลการแพร่กระจายพบว่า กลุ่ม dMMR มี pathological response 100% และมีถึง 60% ที่เป็น pCR ในขณะที่กลุ่ม pMMR มี pathological response เพียงแค่ 27% เท่านั้น ดังนั้นการให้ Neoadjuvant immunotherapy อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ในกลุ่ม dMMR ซึ่งต้องรอผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป

### สารป้องกันมะเร็ง (Chemoprevention)

การศึกษาของ the Concerted Action Polyp Prevention (CAPP) พบว่าอาหารมีผลต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โดย resistant starch มีผลลดการแบ่งตัวของเยื่อเมือก NSAIDs และแอสไพริน มีผลต้านการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก<sup>37</sup> ต่อมาการศึกษาเพิ่มเติมใน CAPP2<sup>38,39</sup> พบว่าเมื่อรับประทานแอสไพริน 600 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 29 เดือน หรืออย่างน้อย 2 ปี ไม่มีผลต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักในระยะสั้น แต่เมื่อติดตามต่อในระยะยาว พบว่าลดอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักในระยะเวลา 55.7 เดือนได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>40</sup> โดยมี hazard ratio (HR) 0.63 (95% CI 0.35–1.13,  $p = 0.12$ ) และไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา ล่าสุดปี 2020 CAPP2 study<sup>41</sup> ได้ติดตามผู้ป่วยจนถึง 10 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้แอสไพริน 600 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างน้อย 2 ปี พบอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักร้อยละ 9 ขณะที่ กลุ่มที่ไม่ได้ยาหาลอกพบอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักอยู่ที่ร้อยละ 13 โดยสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี hazard ratio (HR) 0.65 (95% CI 0.43–0.97;  $p = 0.035$ ) และไม่พบผลข้างเคียงของการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการรายงานก่อนหน้านี้ อย่างไรก็ตามสิ่งที่ต้องคำนึงถึงถึงปริมาณของแอสไพรินและกังวลในเรื่องของผลข้างเคียงจากยา จึงเป็นที่มาของ CAPP3 ซึ่งเป็นการศึกษาปริมาณของแอสไพรินต่อวันและระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับป้องกัน

มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักใน Lynch syndrome ซึ่งเป็นงานวิจัยแบบ double blind แบ่งเป็น 100, 300 หรือ 600 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งปัจจุบันยังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษาวิจัย

### การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์

ผู้ป่วย Lynch syndrome ทุกคนควรได้รับคำแนะนำทางพันธุศาสตร์ เพราะทำให้เข้าใจตัวโรคและติดตามการรักษาสม่ำเสมอมากขึ้น ซึ่งมีผลต่อการรักษา ลดการทุพพลภาพ และการตายจากโรคได้<sup>42</sup>

### Lynch syndrome ในประเทศไทย

ในประเทศไทยพบผู้ป่วยที่วินิจฉัย Lynch syndrome น้อย เนื่องจากการต้องสงสัยและการส่งตรวจเพิ่มเติมไม่เป็นที่แพร่หลายและมีราคาแพง ซึ่งการวินิจฉัยส่วนใหญ่เป็นไปในแนวทางเดียวกับที่กล่าวมาข้างต้น คือ เข้าเกณฑ์ clinical criteria และส่งตรวจ IHC เพิ่มเติม<sup>43</sup> ดังนั้นหากศัลยแพทย์มีความรู้ ทำให้สงสัย ส่งตรวจ จะสามารถวินิจฉัย Lynch syndrome ได้มากขึ้น นอกจากนี้ควรส่งเสริมการตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังมะเร็งต่างๆ ที่สัมพันธ์กับ Lynch syndrome ด้วย

### สรุป

Lynch syndrome เป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักซึ่งถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุด เกิดจากความผิดปกติของ MMR gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMH2 and EPCAM) แบบ second HIT phenomenon ซึ่งทำให้เกิดมะเร็งได้หลายชนิดและพบในประชากรที่อายุน้อย ดังนั้นการตรวจพบมะเร็งลำไส้ในคนอายุน้อยจึงต้องสงสัย Lynch syndrome ไว้ด้วยเสมอ และส่งตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย สุดท้ายคือส่งเสริมการตรวจคัดกรองจำเพาะมะเร็งแต่ละชนิด สำหรับการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่

และทวารหนักควรเลือกการผ่าตัดเป็นแต่ละรายไปขึ้นอยู่กับปัจจัยของตัวโรค ผู้ป่วย และ gene mutation ส่วนการป้องกันการเกิดมะเร็ง ข้อมูลปัจจุบันพบว่าการรับประทานแอสไพริน 600 มิลลิกรัม ต่อวัน สามารถลดโอกาสการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักในผู้ป่วย Lynch syndrome ได้

### Acknowledgment

“This work is supported by the research group in Thammasat Gastrointestinal and minimally invasive surgery from the Faculty of Medicine, Thammasat University.”

### เอกสารอ้างอิง (References)

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009;59(4):225-49.
2. Information technology division nci. hospital-base caancer registry 2015. Bangkok: Pornsup printing; 2017.
3. Zumstein V, Vinzens F, Zettl A, Heinimann K, Koeberle D, von Flue M, et al. Systematic immunohistochemical screening for Lynch syndrome in colorectal cancer: a single centre experience of 486 patients. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14315.
4. Lynch HT, Shaw, M.W., Magnuson, C.W. et al. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med. 1966;117:206-12.
5. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, 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.
6. Steinke V, Engel C, Büttner R, Schackert HK, Schmiegeler WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis



- colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(3):32-8.
7. Vasen HFA, Mecklin, J.P., Meera Khan, P. et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Dis Colon Rect*. 1991;34:424-5.
  8. Vasen HFA, Watson, P., Mecklin, J.P. et al. New criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC). *Gastroenterology*. 1999;116:1453-6.
  9. Umar A, Boland, C.R., Terdiman, J.P. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261-8.
  10. Luba DG, DiSario JA, Rock C, Saraiya D, Moyes K, Brown K, et al. Community Practice Implementation of a Self-administered Version of PREMM1,2,6 to Assess Risk for Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):49-58.
  11. Giardiello FM, Allen JL, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(2):197-220.
  12. Kensuke Kumamoto, Hideyuki Ishida. *Clinical Management of Hereditary Colorectal Cancer. Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer*. 1st ed. Singapore: Springer; 2019.
  13. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal .version 1.2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf) [12 July 2018]
  14. Henrr T Lynch. Lynch Syndrome in the 21st Century- Clinical Perspectives. *QJM advance Access*. 2015:1-27.
  15. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(2):88-97.
  16. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812-23.
  17. Bonadona V, Bonaïti, B., Olschwang, S. et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;30:2304-10.
  18. Newton K, Green K, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Colonoscopy screening compliance and outcomes in patients with Lynch syndrome. *Colorectal Dis*. 2015;17(1):38-46.
  19. Pan JY, Haile RW, Templeton A, Macrae F, Qin F, Sundaram V, et al. Worldwide Practice Patterns in Lynch Syndrome Diagnosis and Management, Based on Data From the International Mismatch Repair Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1901-10 e11.
  20. Bui QM, Lin D, Ho W. Approach to Lynch Syndrome for the Gastroenterologist. *Dig Dis Sci*. 2017;62(2):299-304.
  21. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Jarvinen HJ, Lynch PM, Engel C, Mecklin JP, Vasen HF. Colorectal surveillance in Lynch syndrome families. *Fam Cancer*. 2013;12(2):261-5.
  22. American Gastroenterological A. Lynch Syndrome: AGA Patient Guideline Summary. *Gastroenterology*. 2015;149(3):814-5.
  23. Vasen HF, Abdirahman M, Brohet R, Langers AM, Kleibeuker JH, van Kouwen M, et al. One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2300-6.
  24. Engel C, Rahner N, Schulmann K, Holinski-Feder E, Goecke TO, Schackert HK, et al. Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(2):174-82.
  25. Herzig DO, Buie WD, Weiser MR, You YN, Rafferty JF, Feingold D, Steele SR. Clinical Practice Guidelines for the surgical treatment of patients with lynch syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(2):137-43.
  26. Hammoudi N, Dhooge M, Coriat R, Leblanc S, Barret



- M, Bordacahar B, et al. Duodenal tumor risk in Lynch syndrome. *Dig Liver Dis*. 2019;51(2):299-303.
27. Pradere B, Lotan Y, Roupert M. Lynch syndrome in upper tract urothelial carcinoma: significance, screening, and surveillance. *Curr Opin Urol*. 2017; 27(1):48-55.
28. 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;60:950-7.
29. Hiatt MJ, Casey MJ, Lynch HT, Snyder CL, Stacey M, Walters RW. Efficacy of proximal colectomy for surgical management of right-sided first colorectal cancer in Lynch Syndrome mutation carriers. *Am J Surg*. 2018;216(1):99-105.
30. Renkonen-Sinisalo L, Seppälä TT, Järvinen HJ, Mecklin J-P. Subtotal Colectomy for Colon Cancer Reduces the Need for Subsequent Surgery in Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(8):792-9.
31. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Kim YH, Huh JW, Park YA, et al. Survival Outcome and Risk of Metachronous Colorectal Cancer After Surgery in Lynch Syndrome. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):1085-92.
32. Rodriguez-Bigas MA, Moeslein G. Surgical treatment of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome). *Fam Cancer*. 2013;12(2):295-300.
33. Daniel J. Sargent, Silvia Marsoni, Genevieve Monges, Stephen N. Thibodeau, Roberto Labianca, Stanley R. Hamilton, et al. Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3219-26.
34. Jenny F. Seligmann, Group FC. FOxTROT: neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4013.
35. Dung T Le, Jennifer N Durham, Kellie N Smith, Hao Wang, Bjarne R Bartlett, Laveet K Aulakh, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *PMC*. 2017;357(6349):409-13.
36. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nature Medicine*. 2020;26(4):566-76.
37. Burn J, Chapman PD, Bishop DT, Mathers J. Diet and cancer prevention: the Concerted Action Polyp Prevention (CAPP) Studies. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007;57(02):183-6.
38. Burn J, Mathers JC, Bishop DT. Chemoprevention in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12(4):707-18.
39. John Burn, Timothy Bishop, Jukka-Pekka Mecklin, Finlay Macrae, Gabriela Möslin, Sylviane Olschwang, et al. Effect of Aspirin or Resistant Starch on Colorectal Neoplasia in the Lynch Syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359(24):2567-78.
40. Burn J, Gerdes A-M, Macrae F, Mecklin J-P, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2081-7.
41. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, et al. 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. *Lancet*. 2020;395:1855-63.
42. Hampel H. Genetic counseling and cascade genetic testing in Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2016;15(3):423-7.
43. Thavornpattanapong T, Kanjanapradit K, Sangkhathat S, Wanitsuan W. The effectiveness of clinical guidelines in the diagnosis of lynch syndrome compared to microsatellite instability and immunohistochemistry analyses in Southern Thailand. *Journal of Health Science and Medical Research*. 2019.