

## Titel

Lynch syndrom og gynækologisk cancer

## Forfattere:

Arbejdsgruppe, 1. version, juni 2009: Benny Andreasson, Inge Bernstein, Jan Blaakær (Tovholder), Susanne Christau, Thora Christiansen, Anne-Marie Gerdes, Ulla Jeppesen, Kirsten Jochumsen, Hans Jørgen Knudsen, Zohreh Ketabi, Jette Seidelin, Danny Svane

1. revisionen 2015:

Inge Bernstein, overlæge, kirurgisk afd., Aalborg

Jan Blaakær, professor, gynækologisk afd. Aarhus

Anne-Marie Gerdes, professor, klinisk genetisk klinik, RH

Anni Grove, overlæge, klinisk diagnostik, patologisk institut, Aalborg

Mette Hjortkjær, reservelæge, Phd-studerende, Vejle

Ulla Jeppesen, overlæge, gynækologisk afd. Randers

Kristine Holde Jepsen, reservelæge, gynækologisk afd. Herlev

Kirsten Jochumsen, overlæge, gynækologisk afd. Odense

Zohreh Ketabi, afdelingslæge, gynækologisk klinik RH

Benny Kirschner, overlæge, gynækologisk afd. Hvidovre

Marianne Lidang, overlæge, patologisk afd. Herlev

Anne Mette Odgaard Rasmussen, afdelingslæge, gynækologisk afd. Næstved

Charlotte Hasselholt Søgaard, overlæge, gynækologisk afd. Aalborg

Zakia Yusufpour, kursusstilling, gynækologisk afd. Odense

Louise Zierau, reservelæge, Copenhagen Fertility Center

## Korrespondance:

Zohreh Ketabi

E-mail: [ketabi@dadlnet.dk](mailto:ketabi@dadlnet.dk)

## Status

Diskuteret på Hindsgavl dato: sept 2005, sept 2007

Korrigeret udkast dato: 8. sept 2008

Endelig guideline dato: juni 2009

Første udkast (af revision):

Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS dato:

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

## Eksternt review:

Guideline gennemgået af Mogens Vyberg + Lone Sunde forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 18.09.2015.

COI for referees: Se appendiks 1

## Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side	2
Afgrænsning	side	3
Forkortelser	side	3
Definitioner	side	4
Litteratursøgningsmetode:	side	4
Resume af kliniske rekommandationer	side	4
Screening for endometriecancer	side	4
Screening for ovariecancer	side	5
Profylaktisk operation og eller medikamentalt behandling	side	5
Identifikation af nye MMR-mutationsbærere	side	5
Resume af evidens og kliniske rekommandationer	side	6
Referencer:	side	7

## Indledning:

### *Baggrund:*

Lynch syndrom (LS), tidligere betegnet hereditær non-polypose colorectal cancer (HNPCC), er en autosomal dominant arvelig tilstand, forårsaget af en arvelig defekt i et af personens DNA-reparationsgener, de såkaldte mismatch repair (MMR) gener [1, 2]. Ved tilstanden er der en øget risiko for udvikling af multiple cancere, primært colorectalcancer (CRC) og endometriecancer (EC) (samt cancere i en række andre organer: ovarier, ventrikel, tyndtarm, øvre urinveje, lever-galdeveje, hjernen og huden). Tilstanden er et de hyppigste arvelige cancerdisponerende syndromer. Nomenklaturen LS anvendes om tilstanden med germline MMR-defekt, hvorimod HNPCC er den gamle betegnelse der i dag primært anvendes om familier, som opfylder de kliniske kriterier for tilstanden (Amsterdam-positive familier), uden en MMR-defekt er påvist. Figur 1 demonstrer DNA-MMR-systemet.

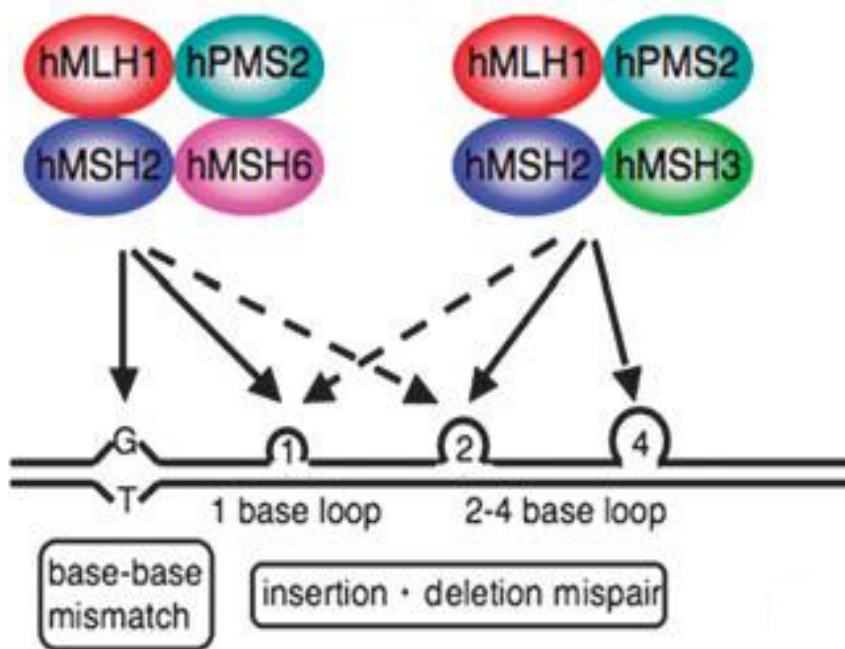
Kvinder med en arvelig mutation i et MMR-gen har en 30–60% livstidsrisiko for EC (afhængig af den specifikke gendefekt) mod 3 % i baggrundsbefolkningen, og 20–40% livstidsrisiko for colorectalcancer (mod 3% i baggrundsbefolkning). Medianalderen ved EC-diagnosen er 48–54 år hos kvinder med LS mod 62 år ved sporadisk cancer. Ovariecancer (OC) optræder med en livstidsrisiko på 7–12% hos kvinder med LS mod 1-2% i baggrundsbefolkningen, medianalder ved diagnosen er henholdsvis 48 år og 65 år [3-6]. På grund af den høje EC-risiko har alle risikokvinder (mutationsbærere samt kvinder der ikke er testede for mutation men enten selv er afficerede med en LS-relateret cancer, eller er førstegradsslægtning til en mutationsbærer eller til et afficeret familiemedlem været anbefalet gynækologisk screening siden 1991 i Danmark og internationalt [7].

Gynækologer vil typisk møde to kategorier af patienter med genetisk disposition til EC:

1. Kendte MMR-mutationsbærere, der er henvist til EC-screening.
2. Patienter, hvor man som gynækolog bør få mistanke om LS (ung alder ved diagnose, flere tilfælde af EC, OC og/eller CRC i familien) og viderehenvise til genetisk udredning.

### Afgrænsning:

Denne guideline omhandler alene LS-relateret gynækologisk cancer og screening herfor. Hvad angår diagnostik, genetisk udredning og screening for CRC i familier med LS henvises til de nationale guidelines udarbejdet af HNPCC-registret.



**Figur 1.** De proteiner som *mismatch repair* (MMR)-gener (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) koder for: hMLH1, hMSH2, hPMS2 og hMSH6 identificerer og reparerer enkeltbase-mismatches og insertioner/deletioner i DNA

### Forkortelser:

CRC	Colorectal cancer
EC	Endometriecancer
<i>EpCAM</i>	Epithelial Cell Adhesion Molecule gene
GU	Gynækologisk undersøgelse
HNPCC	Hereditær non-polyposis colorectal cancer
MLH1	Det protein der kodes for af det humane gen <i>MLH1</i>
MSH2	Det protein der kodes for af det humane gen <i>MSH2</i>
MSH6	Det protein der kodes for af det humane gen <i>MSH6</i>
PMS2	Det protein der kodes for af det humane gen <i>PMS2</i>
IHC	Immunohistokemi

LS	Lynch Syndrom
<i>MLH1</i>	MutL homolog 1 gene
MMR	Mismatch repair
<i>MSH2</i>	MutS homolog 2 gene
<i>MSH6</i>	MutS homolog 6 gene
MSI	Microsatellite instability
Mut	Mutation
OC	Ovariecancer
<i>PMS2</i>	Post Meiotic Segregation Increased 2 gene
TVU	Transvaginal ultralydsskanning

### Definition:

LS defineres som en tilstand med en arvelig højpenetrant patogen variant (mutation) i et MMR-gen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* eller *EpCAM*).

LS-familie: Familie hvori der er påvist en patogen variant i et MMR-gen, der med stor sandsynlighed er forklaringen på forekomsten af en overhyppighed af cancer i familien.

Person med LS: Person der har en væsentligt øget risiko for cancer fordi han/hun er heterozygot for en patogen variant i et MMR-gen.

### Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: februar 2015

PubMed, Medline, Cochrane, andre guidelines, Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG), American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG).

### Evidensgradering:

Oxford

### Resume af kliniske rekommandationer:

For kvinder $\geq 35$ år, som er MMR-mutationsbærere, foretages hvert 2. år gynækologisk undersøgelse inklusive GU, TVU og endometriebiopsi ved symptomer (meno-metroragi, postmenopausal blødning) og/ eller patologisk fund ved undersøgelsen	D
Måling af CA-125 <b>kun</b> ved patologisk fund ved ultralydsscanningen	D
HNPCC-screeningsskemaet udfyldes online og indsendes til HNPCC-registret i forbindelse med hvert besøg	√
På hver gynækologisk afdeling udpeges en ansvarlig læge, der sikrer information om LS i afdelingen og er ansvarlig for skemainsendelse	√
Kvinder, som skal have foretaget colectomi på grund af CRC, bør rådgives om muligheden for samtidig profylaktisk hysterektomi og BSO afhængig af deres MMR-mutation, alder og fertilitetsanamnese. Kvinder der vælger profylaktisk operation bør rådgives vedrørende hormonsubstitution	D
Profylaktisk hysterektomi og BSO kan være en mulighed efter endt fertilitetsønske eller efter 40 års alderen afhængig af MMR-mutationen	D

Personer med MMR-mutation bør anbefales profylaktisk behandling med acetylsalicylsyre (den optimale dosis forventes fastlagt ved den igangværende CAPP3-studie)	A
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

## Emneopdelt gennemgang

### Screening for endometrie-cancer:

Effekten af EC-screening (GU, Transvaginal ultralydsskanning (TVU) og endometriebiopsi hver 1-2 år) i LS-familier er uklar, og der findes ingen international konsensus om det optimale screeningsprogram. De få studier, der har undersøgt effekten af gynækologiske screeningsprogrammer for kvinder med LS, viser ingen overlevelsesgevinst [8]. Resultaterne af de danske gynækologiske HNPCC-screeningsundersøgelser fra 1991-2013 viste, at EC-forekomsten var 10 gange højere hos MMR-mutationsbærere end hos risikokvinder fra familier, som opfyldte de kliniske kriterier for HNPCC, men uden at der var fundet nogen MMR-mutation i familien. Blandt de screenede kvinder var den yngste kvinde med EC 39 år gammel på diagnosetidspunktet og alle kvinder med EC og/eller OC tilhørte familier med påvist MMR-mutation [9]. Baseret på disse resultater er de nationale rekommandationer fra HNPCC-registret ændret, således at gynækologisk screening i dag anbefales alene til MMR-mutationsbærere. Vaginal ultralydsskanning som screeningsmetode har en lav sensitivitet og specificitet for EC-diagnosen i denne population [10-12], men endometriebiopsi kunne være nyttig til at identificere symptomfrie patienter med EC eller præmaligne læsioner [13-15].

### Screening for ovarie-cancer:

Den kumulative livstidsrisiko for ovarie-cancer blandt patienter med LS varierer fra 7% til 12%. LS-relateret OC er langt overvejende af non-serøse histologyper (clear celle- og endometrioidt karcinom) [16]. Et enkelt multinationalt studie viser, at patienter med LS-relateret ovarie-cancer har en bedre prognose både sammenlignet med OC-patienter med *BRCA1/2*-mutation og patienter med sporadisk OC. Forfatterne konkluderede, at livstidsrisikoen for at dø af OC er omkring 2 % for kvinder med MMR-mutation [17]. I flere arbejder pointeres det, at der aldrig er påvist en overlevelsesgevinst ved screening for ovarie-cancer med måling af CA-125 og TVU, ej heller i en risikopopulation. Der er ingen nationale selskaber, der anbefaler måling af CA-125 hos kvinder med LS, dog anbefales fortsat årlige GU og TVU til disse kvinder [18, 19].

### Profylaktisk operation og/eller medikamentel behandling:

Der er enkelte studier, der anbefaler profylaktisk kirurgi, når kvinden ikke ønsker at få flere børn. En retrospektiv analyse af 315 kvinder med MMR-mutationer, viste ingen forekomst af gynækologisk cancer i den gruppe, som havde fået foretaget profylaktisk operation, sammenlignet med 33% og 5,5% EC og OC henholdsvis i den ikke opererede gruppe [20] (evidensgrad 2b). Teoretiske cost-benefit-analyser på en population af 30-årige kvinder med LS viser, at profylaktisk hysterektomi og bilateral salpingooforektomi (BSO) ved 40-års alderen har den laveste omkostning per vundet kvalitetsjusteret leveår sammenlignet med årlig gynækologisk screening [21] (evidensgrad 3b). LS-relateret gynækologisk cancer diagnosticeres ofte i tidligere stadier og har bedre prognose [17, 22]. I et multinationalt europæisk studie af 144 OC blandt kvinder med LS havde 81,5% FIGO-stadie 1/2-sygdom. Disse kvinders 10 års overlevelse var (uafhængigt af FIGO stadiet) 80,6% sammenlignet med mindre end 40%, som er rapporteret for OC hos kvinder i den generelle befolkning eller hos BRCA-mutationsbærere. Livtidsrisikoen, for at en kvinde med LS

dør af OC, var estimeret til 2%, hvorfor man kan stille spørgsmålstejn ved indikationen for profylaktisk hysterektomi og BSO hos disse kvinder [17]. De fleste forfattere indikerer dog at kvinder med LS, som skal have foretaget colectomi for CRC, bør tilbydes samtidigt hysterektomi og BSO afhængig af deres fertilitetsønsker.

Overvejelser forud for denne beslutning bør omfatte risikoen for EC afhængigt af MMR-genmutationen, morbiditet ved operationen og risikoen for menopausale symptomer, osteoporose og hjerte-kar-sygdomme, hvis ikke man giver hormonsubstitutionsterapi.

Brugen af p-piller og/eller hormonspiral er vist at have beskyttende effekt mod EC og OC generelt hos kvinder i baggrundsbefolkningen, og kan muligvis også have forebyggende effekt hos kvinder med MMR-mutation [23, 24], men der findes ingen undersøgelser af Lynch-populationen.

Derimod, har en multinational randomiseret undersøgelse vist, at daglig behandling med 600 mg acetylsalicylsyre i mindst 2 år, reducerer signifikant forekomsten af LS-relaterede cancer hos personer med MMR-mutation [25]. Der er aktuelt en fase 3-undersøgelse i gang med henblik på bestemmelse af den optimale dosis.

### Identifikation af nye MMR-mutationsbærere:

Hos halvdelen af kvinder med LS er EC eller OC den primære cancer, og den udvikles gennemsnitligt 5-10 år før CRC. Det er vigtigt, at disse kvinder bliver identificeret, allerede når de får EC/OC, så både de selv og evt. øvrige risikopersoner i familien kan få påbegyndt coloskopiscreening, som har vist at reducere mortaliteten af CRC med 60% i disse familier [26].

De seneste studier konkluderer, at kombinationen af immunhistokemi (IHC) og *MLH1*-methyleringsanalyse på EC-tumorer kan være med til at optimere identifikation af EC-patienter med LS [27, 28]. I det australske arbejde vist, at der er størst positiv prædiktiv værdi hos EC-patienter under 60 år [28]. I begge studier forekom MMR-defekt hos 3% af de undersøgte.

OC hos LS-patienter er langt overvejende af non-serøse histologytyper [16], og en enkelt undersøgelse viser at blandt patienter yngre end 53 år, med clear celle- og eller endometrioide ovariekarcinomer, er frekvensen af LS høj. Forfatterne konkluderer, at rutinemæssig screening med IHC-farvning bør overvejes i denne gruppe [29].

I dag laves IHC-farvning for MMR-proteiner på hovedparten af CRC-tumorer i Danmark og i mange andre lande. IHC-undersøgelse af EC med henblik på identifikation af nye MMR-mutationsbærere, for eksempel som et nationalt projekt på alle EC-tumorer fra patienter yngre end 60 år, samt evt. på alle non-serøse OC-tumorer, bør overvejes og diskuteres i DGCG.

IHC-undersøgelse er behæftet ved en del faldgruber som følge af forsinket fiksering (især af resektater), mindre gode antistoffer, suboptimale protokoller og usikre fortolkninger. I et eksternt IHC-kvalitetssikringsprogram med 100-140 deltagende laboratorier har 15-33% af alle farvningerne vist sig ubrugelige til diagnostik ([www.nordiqc.com](http://www.nordiqc.com)).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Screening for EC bør anbefales alle kvinder med MMR-gen mutation i form af GU, TVU og endometriebiopsi på indikation hvert 2. år fra 35 års alderen	5
Screening med TVU og måling af CA-125 hos kvinder med øget familiær risiko for OC viser ingen effekt på overlevelsen eller fund af tumorer i signifikant tidligere stadium (Evans D.G 2009)	2b
Profylaktisk hysterektomi og BSO reducerer/eliminere forekomsten af gynækologisk cancer hos kvinder med LS (observationelt studie)	4
Behandling med acetylsalicylsyre reducerer signifikant risikoen for cancer hos MMR-mutationsbærere	1a

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Alle kvinder med påvist MMR-mutation anbefales gynækologisk screening med GU, TVU og endometriebiopsi ved symptomer (meno-metroragi, postmenopausal blødning) og/ eller patologisk fund ved undersøgelsen, hvert 2. år fra 35 års alderen. (Vasen et al, 2013; Ketabi et al, 2014)	D
CA-125 tages <b>kun</b> ved patologisk fund ved ultralydsscanningen	D
Kvinder, som skal have foretaget colectomi på grund af CRC, bør rådgives om muligheden for samtidig profylaktisk hysterektomi og BSO afhængig af deres MMR-mutation, alder og fertilitetsanamnese. Kvinder der vælger profylaktisk operation, bør rådgives vedrørende hormonsubstitution	D
Profylaktisk hysterektomi og BSO kan være en mulighed efter endt fertilitetsønske eller efter 40 års alderen afhængig af MMR-mutationen	D
Personer med MMR-mutation bør anbefales profylaktisk behandling med 100 mg acetylsalicylsyre, indtil den optimale dosis er bestemt ved i gangværende CAPP3-undersøgelse	(A)
Laboratorier, der udfører IHC-analyse for MMR-proteiner, bør deltage i et eksternt kvalitetssikringsprogram	√

#### Reference List

- [1] Lynch H.T., Lynch P.M., Lanspa S.J., Snyder C.L., Lynch J.F., Boland C.R. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* ;76:1-18;2009
- [2] Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M., Lynch H.T. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* ;34:424-5;1991
- [3] Baglietto L., Lindor N.M., Dowty J.G., White D.M., Wagner A., Gomez Garcia E.B. et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* ;102:193-201;2010
- [4] Bonadona V., Bonaiti B., Olschwang S., Grandjouan S., Huiart L., Longy M. et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* ;305:2304-10;2011
- [5] Quehenberger F., Vasen H.F., van Houtwelingen H.C. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* ;42:491-6;2005
- [6] Watson P., Vasen H.F., Mecklin J.P., Bernstein L., Aarnio M., Jarvinen H.J. et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* ;123:444-9;2008

- [7] Vasen H.F., Blanco I., Aktan-Collan K., Gopie J.P., 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
- [8] Auranen A., Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch syndrome) families. *Acta Obstet Gynecol Scand* ;2011
- [9] Ketabi Z., Gerdes A.M., Mosgaard B., Ladelund S., Bernstein I. The results of gynecologic surveillance in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* ;133:526-30;2014
- [10] Dove-Edwin I., Boks D., Goff S., Kenter G.G., Carpenter R., Vasen H.F. et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* ;94:1708-12;2002
- [11] Renkonen-Sinisalo L., Butzow R., Leminen A., Lehtovirta P., Mecklin J.P., Jarvinen H.J. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* ;120:821-4;2007
- [12] Rijcken F.E., Mourits M.J., Kleibeuker J.H., Hollema H., van der Zee A.G. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* ;91:74-80;2003
- [13] Gerritzen L.H., Hoogerbrugge N., Oei A.L., Nagengast F.M., van Ham M.A., Massuger L.F. et al. Improvement of endometrial biopsy over transvaginal ultrasound alone for endometrial surveillance in women with Lynch syndrome. *Fam Cancer* ;8:391-7;2009
- [14] Lecuru F., Le Frere Belda M.A., Bats A.S., Tulpin L., Metzger U., Olschwang S. et al. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* ;18:1326-31;2008
- [15] Stuckless S., Green J., Dawson L., Barrett B., Woods M.O., Dicks E. et al. Impact of gynecological screening in Lynch syndrome carriers with an MSH2 mutation. *Clin Genet* ;83:359-64;2013
- [16] Ketabi Z., Bartuma K., Bernstein I., Malander S., Gronberg H., Bjorck E. et al. Ovarian cancer linked to lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol* ;2011
- [17] Grindedal E.M., Renkonen-Sinisalo L., Vasen H., Evans G., Sala P., Blanco I. et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *J Med Genet* ;47:99-102;2010
- [18] Russo A., Calo V., Bruno L., Rizzo S., Bazan V., Di F.G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* ;69:28-44;2009



- [19] Evans D.G., Gaarenstroom K.N., Stirling D., Shenton A., Maehle L., Dorum A. et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet* ;46:593-7;2009
- [20] Schmeler K.M., Lynch H.T., Chen L.M., Munsell M.F., Soliman P.T., Clark M.B. et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* ;354:261-9;2006
- [21] Yang K.Y., Caughey A.B., Little S.E., Cheung M.K., Chen L.M. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) Families. *Fam Cancer* ;2011
- [22] Watson P., Butzow R., Lynch H.T., Mecklin J.P., Jarvinen H.J., Vasen H.F. et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* ;82:223-8;2001
- [23] Baker J., Obermair A., Gebiski V., Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* ;125:263-70;2012
- [24] The ESHRE Capri Workshop Group (2005). Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update* ;11:513-25;2005
- [25] 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* ;378:2081-7;2011
- [26] Jarvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H., Ktán-Collan K., Aaltonen L.A., Peltomäki P. et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* ;118:829-34;2000
- [27] Mills A.M., Liou S., Ford J.M., Berek J.S., Pai R.K., Longacre T.A. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol* ;38:1501-9;2014
- [28] Buchanan D.D., Tan Y.Y., Walsh M.D., Clendenning M., Metcalf A.M., Ferguson K. et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol* ;32:90-100;2014
- [29] Vierkoetter K.R., Ayabe A.R., VanDrunen M., Ahn H.J., Shimizu D.M., Terada K.Y. Lynch Syndrome in patients with clear cell and endometrioid cancers of the ovary. *Gynecol Oncol* ;135:81-4;2014