

# Síndrome de Lynch: Caracterización genética clínica y epidemiología. Caso clínico

Lynch syndrome: clinical genetic characterization and epidemiology. Clinical case.

■ Quezada Morales Manuel Emilio<sup>1</sup>, Guallasamin Chalco Edwin Fabian<sup>1</sup>, Jara Sanchez Hugo Eduardo<sup>2</sup>, Fajardo Morales Paul Fernando<sup>3</sup>.

VOLUMEN 36 | Nº1 | JUNIO 2018

FECHA DE RECEPCIÓN: 18/1/2017  
FECHA DE APROBACIÓN: 25/4/2018  
FECHA DE PUBLICACIÓN: 15/6/2018

- 
1. Sociedad de lucha contra el cáncer, SOLCA Quito.
  2. Ministerio de Salud Pública.
  3. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Caso Clínico | Clinical Case

**Correspondencia:**  
emilioqmoralesfd@gmail.com

**Dirección:**  
Cuenca sector la Isla calles Paseo Rio Tarqui y Paseo Rio Yanuncay esquina.

**Código Postal:**  
010204

**Telefonos:**  
0984057588-2882625  
Azuay - Ecuador

## RESUMEN

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), también llamado síndrome de Lynch, es la forma más común de cáncer colorrectal (CCR) hereditario (1). Se trata de un síndrome con gran carga genética y penetrancia, que se presenta en etapas tempranas de la vida, en diversos miembros de la familia (2). Es una enfermedad autosómica dominante debido a la presencia de mutaciones en los genes reparadores de bases desapareadas de ADN, principalmente MSH2 y MLH1, que representan un 90% del total, y con menor frecuencia, MSH6 y PMS2(3). El 80% de los cánceres colorrectales son de aparición esporádica, el 10% son familiares y el restante 5-10%, tienen carácter hereditario. Se presenta el caso de un hombre de 35 años, con múltiples recurrencias y al menos dos generaciones afectados. Se discuten los aspectos más importantes sobre el diagnóstico, manejo y consejo genético en estos casos.

**Palabras clave:** Neoplasias Colorrectales Hereditarias sin Poliposis, antecedentes genéticos.

## ABSTRACT

The obesity is characterized by the higher content of Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), also called Lynch syndrome, is the most common form of hereditary colorectal cancer (CRC) (1). It is a syndrome with a high genetic load and penetrance, which occurs in the early stages of life, in several family members (2). It is an autosomal dominant disease due to the presence of mutations in DNA repair genes, mainly MSH2 and MLH1, which represent 90% of the total, and with less frequency MSH6 and PMS2 (3). The 80% of colorectal cancers are sporadic, 10% are familiar and the 5-10% is hereditary. We present the case of a man of 35 years, with multiple recurrences and at least two generations affected. The most important aspects about the diagnosis, management and genetic counseling in these cases are discussed.

**Keywords:** Colorectal Neoplasms Hereditary Nonpolyposis, Genetic Load.

## INTRODUCCIÓN

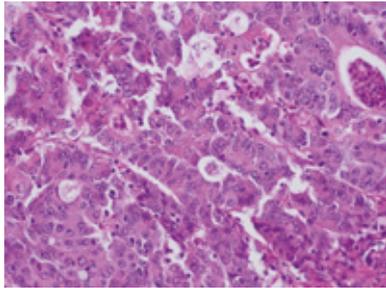
La obesidad, caracterizada por mayor contenido de El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), también llamado síndrome de Lynch constituye del 2 al 5% de los cánceres Colorrectal. Este junto con la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) constituyen trastornos genéticos autosómicos dominantes por lo que la identificación temprana de los individuos y sus familias son importantes para comenzar programas de detección y vigilancia oportuna. El síndrome de Lynch es causado por una alteración genética en uno de los genes reparadores de los errores de apareamiento de las bases de ADN (Mismatch Repair Genes, MMR) (4). Pudiéndose observar la pérdida de cualquiera de las proteínas MMR (MLH1 50%, MSH2 39%, MSH6 7%, y PMS2 < 4%). Desde el punto de vista conceptual, hay tres estrategias posibles para identificar a los pacientes con síndrome de Lynch: a) la utilización de criterios clínicos; b) el empleo de técnicas moleculares: inestabilidad de microsatélites (IMS) e inmunohistoquímica (IHQ), y c) la combinación de ambas. Uno de los principales retos en la práctica clínica es la identificación de los individuos portadores de los genes reparadores del ADN, con el fin de favorecer la prevención del cáncer colorrectal a través de oportunas medidas de consejo genético (5). El cáncer colon rectal en el síndrome de Lynch tiene características puntuales como son la relación de progresión de adenoma a carcinoma de 1:1 ( tiempo estimado de progresión de adenoma a carcinoma es de 1 – 3 años ), en comparación con los esporádicos que tienen una proporción de 30:1 ( tiempo estimado de transformación de adenoma a cáncer de 8 a 17 años). Además de la presentación en edades tempranas (alrededor de los 45 años), predilección por el colon derecho en más del 70% de los casos, aumento de la incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, carcinogénesis elevada, y un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias extracolónicas (endometrio, ovario, gástricas, tracto urinario, intestino delgado, cerebral, hepatobiliar) (4). Diferentes criterios se han desarrollado para identificar a familias con síndrome de Lynch. Los criterios de Amsterdam I, publicados en el año 1991 fueron fundamentales para establecer una definición de síndrome de Lynch que permitió la identificación de su base genética, teniendo solo en cuenta el riesgo de cáncer colorrectal. Los criterios de Amsterdam II descritos en el año 1999(6) incluían el riesgo de tumores extracolónicos asociados al síndrome. Debido a la baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam, se diseñaron los criterios de Bethesda (6), con el objetivo de identificar a pacientes con cáncer colorrectal que sugiera la presencia de una mutación germinal, a través de marcadores de deficiencia en la reparación del ADN (IMS) o pérdida de la expresión de la proteína correspondiente al gen mutado por IHQ. Estos criterios incluyen

la historia familiar y la edad de diagnóstico, pero también las características patológicas sugestivas de inestabilidad microsatelital del tumor (7,8). La IHQ como método inicial tiene la ventaja de ser una técnica sencilla, barata, además de que permite identificar la proteína no expresada y, por tanto, el gen afecto. Varios estudios han demostrado que utilizando esta técnica para MLH1, MSH2, PMS1, PMS2 y MSH6 la sensibilidad para el diagnóstico de Lynch es similar a la utilización de IMS con índices superiores al 90% (9,10).

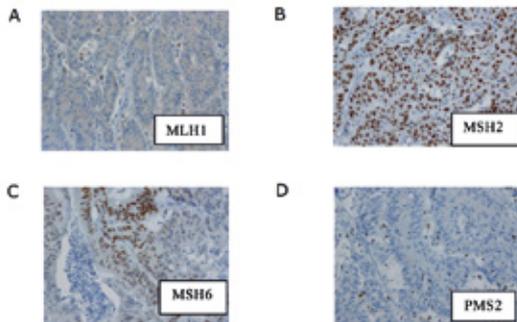
## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

La familia identificada desde el registro está compuesta por ocho hermanos, con la existencia de numerosos casos de cáncer colon-rectal, incluyendo sobrinas y sobrinos (figura 7)(11), el primer paciente, de sexo masculino, se realizó a los 35 años una colonoscopia donde se evidenció un tumor de colon izquierdo, la biopsia endoscópica confirmó un adenocarcinoma y el estudio de diseminación fue negativo, producto de este hallazgo, al paciente se le realizó una colectomía izquierda con reporte histopatológico de adenocarcinoma de sigma Dukes C, recibió quimioterapia adyuvante por 48 semanas a base de leucovorina y 5 fluorouracilo, paciente con periodo libre de enfermedad de 15 años, en controles se documenta por colonoscopia, lesión tumoral concéntrica mamelonada de 3 cm a 50 cm proximales a cicatriz consolidada, otra lesión tumoral de 4 cm a nivel de ciego con reporte de adenocarcinoma tubular invasor moderadamente diferenciado, CEA en 6 ng/ml. con estos hallazgos se le realiza una colectomía total con íleo-recto-anastomosis. El estudio anatomopatológico confirmó un carcinoma mixto del ciego: carcinoma medular 75% y adenocarcinoma tipo intestinal moderadamente diferenciado 25%; invade mucosa, submucosa y muscular; respeta los vasos linfáticos, las venas y los bordes quirúrgicos radial, proximal y distal; (pT2 No Lo Vo)(pI), además de un carcinoma medular del ángulo esplénico del colon; invade mucosa y submucosa; respeta los vasos linfáticos, las venas y los bordes quirúrgicos radial, proximal y distal; sin metástasis a 93 ganglios linfáticos regionales (0/93) (pT1 No Lo Vo)(pI). (figura 1).

Después de 5 años de seguimiento no evidenció recidiva de su tumor ni desarrollo de otros tumores. Se le realizó por inmunohistoquímica inestabilidad microsatelital concluyendo MLH1 y PMS2: pérdida de expresión nuclear en células tumorales. Positivo en control interno, MSH2 y MSH6: núcleos positivos en células tumorales y control interno. (figura 2).



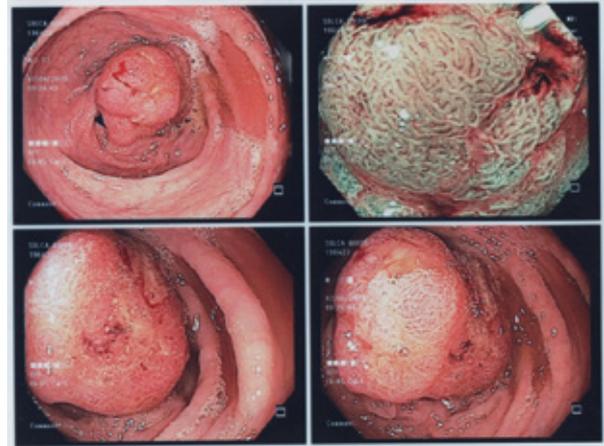
**Figura 1.** Pared De Intestino Grueso: Carcinoma Mixto: Carcinoma Medular 75% Y Adenocarcinoma De Tipo Intestinal Moderadamente Diferenciado 25%.



**Figura 2.** INMUNOHISTOQUIMICA: A: No se expresa de la proteína reparadora MLH-1; B: expresión del MSH-2; C: expresión de la proteína reparadora MSH-6; D: No se expresa la proteína reparadora PSM-2.

Frente a la sospecha de un síndrome de Lynch se le planteó al caso índice, la necesidad de practicar un estudio colonoscópico a todos sus hijos (en el año 2015 aún no se contaba con la posibilidad de realizar estudio de inestabilidad microsatelital a través de la inmunohistoquímica en Solca-Quito, iniciándose desde agosto del 2016). Al estudio acudieron en nuestra institución los tres hijos, la primera hija de 34 años se realizó colonoscopia con presencia de pólipo, mismo que fue resecado por vía endoscópica reporte histopatológico de adenocarcinoma invasor en pólipo hiperplásico (infiltra solo hasta lamina propia), se le realizo estudio de inestabilidad microsatelital existiendo defecto de PMS-2. Actualmente en controles cada año con endoscopia y colonoscopia.

El primer hijo varón de 34 años en la colonoscopia se identificó en el colon transverso lesión tumoral, se le realiza biopsia con reporte histopatológico adenocarcinoma tubular bien diferenciado invasor (80% constituye adenoma y el 20% hacia su base es una úlcera). (figura 3).



**Figura 3.** Colonoscopia: En topografía de Colon Transverso identifica lesión tumoral, polipoide tipo Is de 40 mm de diámetro.

Se le planifica una colectomía total más íleo-recto anastomosis latero-lateral, (figura 4), el histopatológico concluyo un adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado invasor bifocal bordes quirúrgicos proximal y distal libres de neoplasia, 17 ganglios linfáticos pericolónicos libres de neoplasia, pT2 No Mo estadio I. (figura 5).



**Figura 4.** Pieza quirúrgica de colectomía total en Síndrome de Lynch, en la cual se observa lesión de 4 x 3.5 x 0.6 cm que infiltra macroscópicamente la capa muscular de colon transverso.

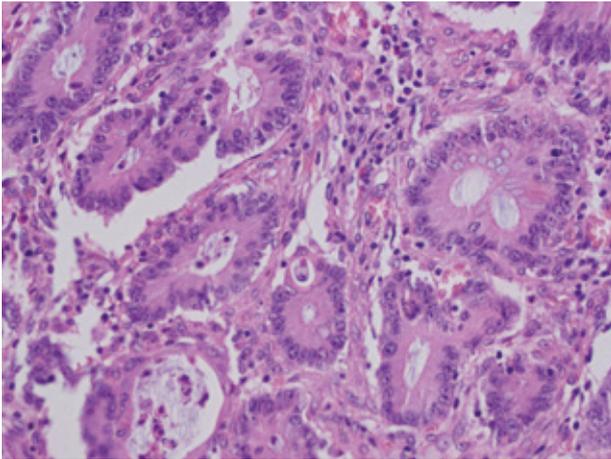


Figura 5. Pared colónica con una neoplasia maligna epitelial constituida por células de núcleos hiper cromáticos estratificados, con nucléolos visibles y mitosis atípicas: ADENOCARCINOMA MUCINOSO BIEN DIFERENCIADO INVASOR BIFOCAL.

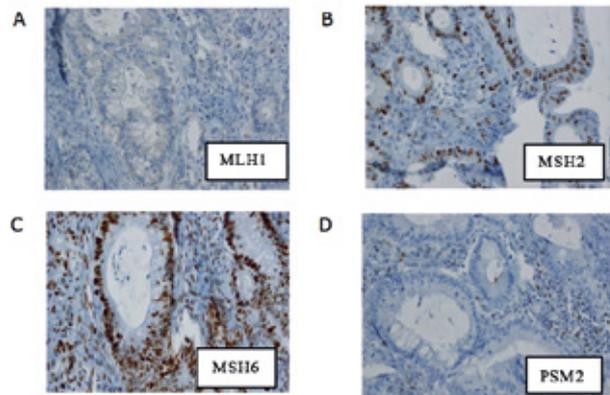


Figura 6. INMUNOHISTOQUIMICA: A: No se expresa de la proteína reparadora MLH-1; B: expresión del MSH-2; C: expresión de la proteína reparadora MSH-6; D: No se expresa la proteína reparadora PSM-2..

Paciente actualmente en controles estrechos por parte de oncología clínica y tumores intestinales, ultimo CEA: 1.41[25/11/2016], se le realizo inestabilidad microsatelital a través de la inmunohistoquímica concluyendo MLH-1, PMS-2: negativo en células tumorales, positivo en control interno, MSH-6, MSH2: positivo en células tumorales. (figura 6).

La última hermana de 29 años con endoscopia y colonoscopia negativa.

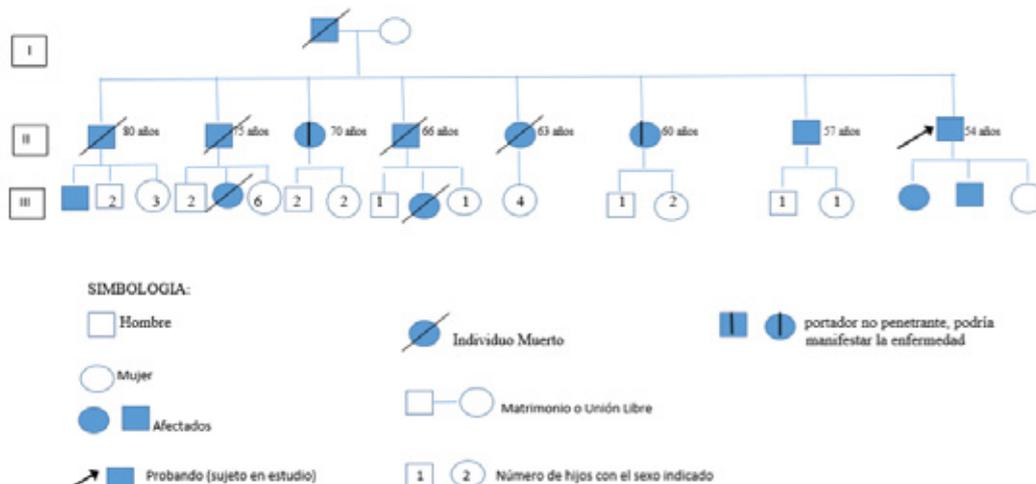


Figura 7. Genealogía de la familia HNPCC. Las flechas indican los casos estudiados. Bajo cada sujeto se indica. Los afectados por el cáncer y edad de diagnóstico, descendencia (número de hijos).

El primero hijo de la familia en estudio de 80 años, fallece al igual que el segundo hermano por cáncer, por la sintomatología descrita por hijos se considera que es de origen gastrointestinal, tiene 6 hijos 3 varones y 3 mujeres, el primer hijo varón, operado fuera de la institución con diagnóstico de cáncer de colon, recibió quimioterapia adyuvante actualmente en controles con periodo libre de enfermedad de 4 años, los demás hijos asintomáticos, sin evaluación de ningún tipo.

El segundo hermano de 75 años tiene 9 hijos 2 varones y 7 mujeres de las cuales una presenta

lesión a nivel gástrico sometida a gastrectomía total, es remitida a nuestra institución a destiempo de tratamiento adyuvante por lo que pasa a control, con periodo libre de enfermedad de 2 años 6 meses, por sintomatología se realiza colonoscopia identificándose lesión tumoral a 10 cm del margen anal cuya biopsia reporta adenocarcinoma pobremente diferenciado con células en anillo de sello, se realiza una laparotomía exploratoria, por lo avanzado de la enfermedad se realiza una ileostomía terminal, paciente con evolución tórpida durante su estancia hospitalaria, luego de 3 meses paciente fallece en su domicilio.

La tercera y la quinta hermana de 70 años y 63 años no se realizaron ningún examen, actualmente asintomáticas, la primera con 4 hijos 2 varones y 2 mujeres, y la segunda con 4 mujeres sin evidencia de lesión tumoral.

El cuarto hermano de 66 años asesinado, tiene tres hijos un varón y dos mujeres, la mayor con diagnóstico cáncer de colon con quimioterapia en el 2013, en controles presencia de nodulación en lóbulo derecho de tiroides por lo que se realiza punción con aguja fina (PAAF) con resultado de carcinoma papilar de tiroides, sometida a Tiroidectomía Total más vaciamiento ganglionar con resultado histopatológico de carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides, invasión vascular presente, estadio patológico T1N1a MX recibiendo tratamiento con I-131 dosis 150 milicurios (mci), en controles por parte de los servicios de cabeza y cuello, tumores mixtos y endocrinología, se realiza tomografía axial computarizada en la que se evidencia de carcinomatosis peritoneal, paciente fallece luego de 2 años de periodo libre de enfermedad.

La sexta hermana de 60 años presentó una colonoscopia normal, pero con lesión a nivel de la vía biliar caracterizado por un tumor de klastkin [según la nueva clasificación Bismuth II a] [12,13], paciente por la ubicación no pudo ser operada se le derivó a oncología clínica al cabo de trece meses paciente fallece, tiene 3 hijos 1 varón y 2 mujeres, actualmente sin sintomatología intestinal ni datos de patología tumoral por exámenes.

El sexto hermano de 57 años con el diagnóstico de cáncer de colon tratado en hospital Eugenio Espejo Quito, posterior a su diagnóstico fue sometido a quimiorradioterapia preoperatoria, actualmente en controles con periodo libre de enfermedad de 5 años, no presentó recidiva ni desarrollo de otros tumores, tiene 2 hijos 1 varón y 1 mujer, la última con colonoscopia con reporte de pólipo colónico adenomatoso, actualmente en controles.

Con el fin de analizar si el manejo clínico y el tratamiento de los pacientes de esta familia sospechosa de HNPCC se correlacionaba con la presencia de una mutación en la línea germinal, se propuso realizar estudios genéticos para los genes MLH-1, PMS-2: MSH-2, MSH-6 así como también estudiar la inestabilidad microsatelital en el tumor. Estos análisis permitirían desarrollar un mejor seguimiento de los pacientes e individuos asintomáticos de alto riesgo de esta familia.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El análisis de inestabilidad microsatelital (MSI) se realizó en muestras de los tumores colorrectales

obtenidas desde el probando (sujeto de estudio) y del hijo e hija. El análisis se realizó a partir del taco de parafina se obtienen cortes de 3 a 4 micrones de espesor, este procedimiento se puede realizar de manera manual o automática, en Solca – Quito se encuentra realizando de manera automática a través del equipo Bechmark XT (detección antígeno – anticuerpo). Por otra parte, se realizó una evaluación de la expresión de las proteínas MLH-1, PMS-2: MSH-2, MSH-6 a través de inmunohistoquímica, para análisis funcional de los defectos de MLH-1, PMS-2: MSH-2 y MSH-6 se usó el kit comercial de detección Ultra View Dab (ventana) según las indicaciones recomendadas en el protocolo comercial, aprobado por la FDA, el tiempo aproximado en obtener la muestra lista para la monta en el microscopio es de 5 a 6 horas, para el estudio se pidió el consentimiento informado de cada uno de los pacientes citados previamente por vía telefónica y explicando la necesidad de realizar los estudios respectivos para la detección temprana de patología neoplásica en futuras generaciones de esta familia, el cual se lo obtuvo luego de la explicación al probando (padre), que gracias a los controles periódicos en la institución se ha podido controlar de manera efectiva su patología al igual que a sus descendientes en etapas tempranas.

## RESULTADOS

El análisis de inmunohistoquímica tanto en el padre (Probando) hija e hijo, concluyeron ausencia de MLH1 Y PMS2 (Mutación Tipo MLH1), defecto de PMS-2 y positivo en células tumorales MSH-6, MSH2 respectivamente, según la recomendación del Colegio Americano de patología se debería correrse el test promotor de metilación del MLH1 y/o la mutación del BRAF está indicado ( la presencia de una mutación BRAF V600E y /o metilación MLH1 sugestivo de que el tumor es esporádico y la evaluación de la línea germinal probablemente no este indicada [14], la ausencia de ambos la metilación del MLH1 y la mutación de BRAF sugiere la posibilidad del síndrome de Lynch y puede estar indicado el test de secuenciación, delección, duplicación del gen MLH1, debido a que en nuestra institución no se cuenta con dichas prueba, y frente a la importante carga genética presentada anteriormente se podría corroborar la presencia del síndrome de Lynch [15,16].

El análisis de inestabilidad microsatelital en los tumores colorrectales del padre y de los dos hijos reveló la ausencia de la proteína MLH1 y la presencia de la proteína MSH2, en estos mismos tumores.

## DISCUSIÓN

En este caso, en cinco años de seguimiento del probando, desde su última cirugía, de sus tres hijos, dos presentaron un cáncer colorrectal (operado solo el hijo varón), a quien se le practicó una colectomía total, a pesar de que la lesión medía 40 mm de diámetro, ubicada en colon transversal, y era polipoidea, ante la alta sospecha del síndrome de Lynch.

La tercera hija de sexo femenino se le practicó una endoscopia y colonoscopia que reporta como normal, cabe recalcar que pacientes que tienen una mutación del gen MMR confirmada debe someterse a una colonoscopia cada 1-2 años a partir de la edad de 20-25, o 10 años antes de la edad más temprana de aparición en la familia, según NCCN [17]. A pesar de las imperfecciones de las pruebas genéticas actuales, el juicio clínico debería primar en pacientes de alto riesgo para formar programas regulares de vigilancia de cáncer colon-rectal (CCR). [18]. Desde el 2000 ha habido un aumento constante en los programas de detección de tumores del síndrome de Lynch en el extranjero adoptando rápidamente un enfoque de selección universal. Cosa que no ocurre en nuestro país, por lo que se debería estandarizar algoritmos institucionales de CCR de alto riesgo / hereditarios, adoptando pautas internacionales para determinar los requisitos y estándares de calidad. Además, cabe destacar que en este momento no existen las herramientas para realizar un análisis mutacional en nuestro país de manera gratuita o por intermedio de convenios ya sea a través del Instituto de Seguridad Social (IESS) o de ministerio de salud pública (MSP), por lo tanto, se asumió una conducta de vigilancia clínica sobre dicha familia.

En pacientes con HNPCC, la cirugía de elección es la colectomía total e íleo-recto anastomosis, por el mayor riesgo de desarrollar una neoplasia colorrectal sincrónica o metacrónica [19,20]. El recto remanente se estudia periódicamente mediante un examen endoscópico, ya que el tejido rectal mantiene su riesgo de desarrollar cáncer. Cuando existe afectación del recto se puede realizar una panproctocolectomía con reservorio íleal, de esta forma se puede extirpar todo el tejido del colon y recto, y sólo dejar una pequeña franja de 2 cm de recto. Al realizar conjuntamente el reservorio, se puede ofrecer al paciente una mejoría en su función intestinal posterior [21,22].

Los resultados obtenidos en el estudio de IMS y en el análisis inmunohistoquímico, se observó un fenotipo dependiente de la proteína MLH1 solo en los tejidos de los pacientes afectados con cáncer, pudiendo estos desarrollar múltiples tumores, siendo el más frecuente el desarrollo de un cáncer colorrectal y en

segundo lugar el cáncer de endometrio. Entre los otros tumores asociados se encuentran el gástrico, de intestino delgado, páncreas, vía biliar, tracto urinario, ovarios, adenoma de glándula sebácea y cerebro [23]. Estos tres hermanos están siendo periódicamente evaluados, y hasta el momento no han desarrollado un cáncer extracolónico [24,25]. Por otra parte, con la ayuda de la inmunohistoquímica para el diagnóstico de la inestabilidad microsatelital, se puede establecer una mayor adherencia para la realización del estudio colonoscópico anual entre personas a las cuales se detecta el estado de IMS de portador de la enfermedad [26].

En resumen, la sospecha clínica para la detección de pacientes HNPCC es muy relevante, ya que nos permitirá por un lado la identificación de las mutaciones involucradas en el desarrollo del HNPCC, así como también, realizar un adecuado tratamiento y seguimiento multidisciplinario de la patología, tanto en el paciente índice como en los familiares de alto riesgo.

## INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Quezada Morales Manuel Emilio. Doctor en Medicina y Cirugía. Sociedad de lucha contra el cáncer, SOLCA Quito.  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0507-0086>
- Guallasamin Chalco Edwin Fabian. Cirujano Oncólogo. Sociedad de lucha contra el cáncer, SOLCA Quito.  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7901-4725>
- Jara Sanchez Hugo Eduardo. Médico General. Ministerio de Salud Pública  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4021-0702>
- Fajardo Morales Paul Fernando. Médico general. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2265-0744>

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

- QM: planificación e investigación del caso clínico verificación de hechos
- GE: fase de diseño, verificación y obtención de datos, opinión profesional
- JH: análisis y presentación de resultados bibliografía y revisión de literatura
- FP: justificación elaboración del artículo

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés, además el presente estudio.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado en su totalidad por los autores.

## AGRADECIMIENTO

Al departamento de Patología, Gastroenterología, Genética e Informática, por el apoyo brindado para la recolección de la información para la realización del presente caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. *QJM* 2016;109:151–8.
2. Hitchins MP. The role of epigenetics in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013;12:189–205.
3. Castillejo A, Hernández-Illán E, Rodríguez-Soler M, et al. Prevalence of MLH1 constitutional epimutations as a cause of Lynch syndrome in unselected versus selected consecutive series of patients with colorectal cancer. *J Med Genet* 2015;52:498–502.
4. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, Hoogerbrugge N. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. *Fam Cancer* 2013;12:169–74.
5. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812–23.
6. Julié C, Trésallet C, Brouquet A, et al. Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2825–35.
7. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76:1–18.
8. Buchanan, D.D.; Tan, Y.Y.; Walsh, M.D.; Clendenning, M.; Metcalf, A.M.; Ferguson, K.; Arnold, S.T.; Thompson, B.A.; Lose, F.A.; Parsons, M.T.; 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.* 2014, 32, 90–100.
9. Piñol V, Castells A, Andreu M, et al., Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:1986–94.
10. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al. Immunohistochemistry versus MSI testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20:1043–8.
11. Cesar Paz y Miño, Ligia Ocampo, Maria Eugenia Sánchez, *Genealogia. Manual de Practicas Geneticvas Moleculares y Citogenetica Humana*. 2014;1: 10-20.
12. Sia D, Tovar V, Moeini A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013;32(41):4861–70.
13. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol* 2011;29(23):3140–5.
14. Angela N. Bartley, MD, FCAP Department of Pathology, St. Joseph Mercy Hospital, Ann Arbor, MI. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Colon and Rectum. Template web posting date: December 2014.
15. Bellizzi AM, Crowder CD, Marsh WL, Hampel H, Frankel WL. Mismatch repair status in a cohort of rectal adenocarcinomas before and after chemoradiation. *Mod Pathol*. 2010;23:137A.
16. Radu OM, Nikiforova MN, Farkas LM, Krasinskas AM. Challenging cases encountered in colorectal cancer screening for Lynch syndrome reveal novel findings: nucleolar MSH6 staining and impact of prior chemoradiation therapy. *Hum Pathol*. 2011;42(9):1247–1258.
17. NCCN-National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal. Version 1; 2015. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf\\_genetics\\_colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_genetics_colon.pdf).
18. Cohen, S.A. Current Lynch Syndrome Tumor Screening Practices: A Survey of Genetic Counselors. *J. Genet. Couns.* 2014, 23, 38–47.
19. Cancer Genome Atlas network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012; 487: 330–337.

20. Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov.* 2012;2:401–404.
21. Church DN, Briggs SE, Palles C, et al; NSECG Collaborators. DNA polymerase  $\epsilon$  and  $\delta$  exonuclease domain mutations in endometrial cancer. *Hum Mol Genet.* 2013;22:2820–2828.
22. Lindor NM. Familial colorectal cancer type X: the other half of hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18:637–645.
23. Chraybi M, Abd Alsamad I, Copie-Bergman C, et al. Oncogene abnormalities in a series of primary melanomas of the sinonasal tract: NRAS mutations and cyclin D1 amplification are more frequent than KIT or BRAF mutations. *Hum Pathol* 2013;44:1902–11.
24. Pineda M, Mur P, Iñiesta MD, et al. MLH1 methylation screening is effective in identifying epimutation carriers. *Eur J Hum Genet* 2012;20: 1256–64.
25. Yamaguchi T, Furukawa Y, Nakamura Y, et al. Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:153–9.
26. van Duijnhoven FJ, Botma A, Winkels R, et al. Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch et al. syndrome? *Fam Cancer* 2013; 12:285–93.