

## 젊은 여성에게 발생한 자궁내막암종에서의 현미부수체 불안정성 분석

이향임 · 최가원 · 최 진 · 김규래

울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과

### Microsatellite Instability in Endometrial Adenocarcinomas of Young Women

Hyang-Im Lee, Ga-Won Choi, Jene Choi and Kyu-Rae Kim

Department of Pathology, Ulsan University College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

**Background :** The correlation between microsatellite instability (MSI) and the prognosis of patients with endometrial carcinomas is controversial. The endometrial carcinomas in the young adult group usually have an excellent prognosis, and these tumors might have a different frequency of MSI compared with those in old women. Further, the pathogenetic mechanisms of the two groups might be different. We investigated the frequency of MSI in the endometrial cancers of patients who were under the age of 40 and we correlated the frequency with other prognostic factors. **Methods :** MSI analyses were performed using 5 primers (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 and D17S250) and with using the genomic DNA obtained from the paraffin embedded tumor and the paired normal tissues. **Results :** All 23 cases we examined exhibited endometrioid adenocarcinomas, and most of them were of the low international federation of gynecologists and obstetricians (FIGO) stage (stage I: 22, IIB: 1); 78% were microsatellite stable and 22% were MSI-low; an abnormal peak was present at only one marker, and any case of MSI-high was not identified. The FIGO stages of the 5 MSI-low cases were variable. **Conclusions :** The frequency of MSI in the endometrial cancers of young patients is not significantly different from the frequencies reported for all age groups in the previous studies, MSI-low does not seem to be related to the other poor prognostic parameters, although the number of cases we studied is insufficient to draw any firm conclusion.

**Key Words :** Endometrium; Carcinoma; MSI; Young women

접 수 : 2008년 3월 28일

게재승인 : 2008년 7월 25일

책임저자 : 김 규 래

우 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1

울산의대 서울아산병원 병리과

전화: 02-3010-4514

Fax: 02-472-7898

E-mail: krkim@amc.seoul.kr

현미부수체(microsatellite)란 인체의 유전자 전체에 걸쳐 6개 이하의 짧은 DNA 염기서열이 순차적으로 반복하여 배열되어 있는 형태를 말하는데, 이들은 각 염색체 위에서 서로 다른 반복 횟수를 가지고 산재해있다. 현재 인간의 유전자에는 약 30,000개 정도의 현미부수체가 존재하는데, 이들은 반복 단위의 수에 따라 길이가 서로 다른 다수의 대립유전자를 생산한다.<sup>1,2</sup>

한편 현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI)은 현미부수체를 이루고 있는 단순 반복된 짧은 염기배열(short tandem repeat sequence)이 증가하거나 감소하면서 나타나는 길이의 다양성을 의미하는데, 이는 hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1, hPMS2 등 부조화 복구 유전자(mismatch repair gene; MMR gene)에 의한 종자선 돌연변이(germline mutation)나 promotor 메틸화에 의한 복제 이상(replication errors)에 의해 길이가 변화한다. 그런데 이러한 변화들은 단순 반복 염기배열을 가진 TGFBI, IGFIIR, BAX, hMSH3, hMSH6

등의 유전자에 frameshift 돌연변이를 유발케 하여 특정한 종양의 발생을 증가시킨다고 알려져 있다.<sup>3,4</sup>

이러한 MSI는 유전성 비용종성 대장암(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC) 증후군 환자에서 처음으로 발견되었는데, 유전성 비용종성 대장암 환자의 약 90%가 이 MSI를 가지고 있다고 보고되어 있다. 특히 대장암 가운데 MSI(+) 종양들은 MSI(-) 종양에 비해 임상적으로 젊은 나이에 더 자주 발생하며(평균연령 44세),<sup>5</sup> 낮은 림프선 전이율과 점액성의 조직학적 세포 유형을 가진다. 또한 이들은 근위성 대장에 주로 호발하는 특징이 있으며, 높은 생존율을 보여 비교적 예후가 좋은 종양의 지표로 알려져 있고<sup>6</sup> 항암제 효과와도 연관이 있다는 보고가 있다.<sup>7</sup>

이 MSI는 유전성 비용종성 대장암 이외에도 다양한 종양에서 발견되는데, 특히 유전성 비용종성 대장암 증후군을 가진 환자에서 가장 자주 동반되는 자궁내막암에서 MSI(+)가 75%

이상의 높은 빈도로 발현되고 있고,<sup>8,9</sup> 유전성 비용종성 대장암의 가족력이 없는 산발성 대장암과 산발성 자궁내막암 등에서도 MSI(+)가 존재하는 것으로 밝혀졌다.<sup>10</sup> 특히 외국의 경우 산발성 자궁내막암에서 MSI(+)를 가진 예가 약 10-40%의 빈도로 다양하게 보고되어 있으며,<sup>11,12</sup> 최근 한국인의 산발성 자궁내막암중에서도 20-24%의 예가 보고된 바 있다.<sup>13,14</sup>

유전성 비용종성 대장암 증후군을 가진 환자에게 동반된 자궁내막암중에서의 MSI는 유전성 비용종성 대장암에서와 마찬가지로 발현 빈도가 높을 뿐 아니라, 비교적 젊은 층에서 호발하며(평균나이: 46.8세), 낮은 임상적 병기와 낮은 조직학적 등급을 가지는 등 종양의 양호한 예후 인자를 보임으로써<sup>15</sup> 유전성 비용종성 대장암에서 보고된 것과 마찬가지로<sup>16</sup> 양호한 예후 인자로서 작용할 것이라고 생각할 수 있다. 그러나 최근의 문헌에서는 이와 상반된 결과도 보이고 있어<sup>13</sup> MSI(+)와 예후와의 관계는 아직 확실하게 정립되어 있지 않다고 볼 수 있다.

한편 자궁내막암중은 대부분 폐경기인 50-60대에 주로 발생하며, 40대 이전에 발생하는 빈도는 1-8%로 비교적 드문 것으로 알려져 왔으나,<sup>17,18</sup> 최근 국내 보고에 따르면 40대 이전에 자궁내막암중이 발생하는 빈도가 약 13-18%로 늘어 젊은 여성의 자궁내막암중이 폐경기 이후에 나타나는 것보다 빠르게 증가하고 있는 것으로 나타나고 있다.<sup>19,20</sup>

따라서 본 연구에서는 젊은 여성에게 발생하는 자궁내막암중의 특성, 발생 원인 및 예후 인자를 분석할 필요가 있다고 생각되어, 유전성 비용종성 대장암의 가족력이 없는 40대 이전의 젊은 여성에게서 발생한 자궁내막암중을 대상으로 DNA 현미부수체 표지자를 이용한 MSI 표현 빈도를 조사하고, 이들을 현재까지 알려진 예후 인자들과 비교함으로써 MSI가 젊은 여성에게 발생한 산발성 자궁내막암중에서 예후 인자로서의 역할을 할 수 있는지를 알아보고자 하였다.

### 재료와 방법

#### 연구 재료

본 연구는 1999년 1월부터 2005년 12월까지 서울아산병원에

서 자궁내막암중으로 진단받고 전자궁절제술을 받은 40세 이하의 환자 48명의 조직 가운데, 파라핀 블록 보관 상태가 양호하며 정상 조직과 종양 조직을 모두 포함하고 있는 24예를 대상으로 하였으며, 모두 의무 기록상 유전성 비용종성 대장암 증후군을 가지고 있지 않음을 확인하였다.

#### 연구 방법

##### DNA 추출

정상 조직과 종양 조직 각각의 포매 블록에서 10  $\mu$ m 두께로 15회 박절하여 탈 파라핀화 과정을 거친 후, 0.3 mL의 DNA 용해액(lysis buffer, 10mM Tris [pH8.0], 10 mM EDTA [pH 8.0], 0.5% SDS, 100 mM NaCl)으로 용해시키고, 7  $\mu$ L proteinase K (20 mg/mL, Gibco BRL)를 첨가하여 55°C에서 하룻밤 반응시켜 단백 성분을 분해하였다. 이때 반응이 끝난 시료는 끓는 물에 10분간 방치하여 proteinase K의 반응을 불활성화시킨 후, 4°C에서 5분 동안 10,000 rpm으로 원심 분리시켜 상층액을 모았다. 그리고 다시 동량의 chloroform을 첨가하여 반응시킨 뒤, 4°C 12,000 rpm으로 10분 동안 원심 분리하여 상층액을 얻어냈다. 여기에 추출된 용액 1/2분량의 7.5 M NH<sub>4</sub>AC을 넣고 두 배의 무수 알코올을 첨가하여 DNA를 침전시킨 다음 이를 70% 알코올로 세척한 뒤 말렸다. 그리고 마지막으로 이를 적당량의 멸균 증류수로 녹여 분광 광도계로 농도를 측정하였다.

##### PCR 증폭

현미부수체 염기서열은 National Cancer Institute workshop<sup>21</sup>에서 권장한 BAT25 (c-kit oncogene, 4q12), BAT26 (hMSH2, 2p16), D2S123(hMSH2, 2p16), D5S346 (APC, 5q21-22), D17S250 (17q11.2-12)의 Bethesda panel을 사용하였으며, 종양 세포와 정상 세포에서 추출한 DNA를 주형으로 각각 PCR을 시행하였다. 이때 각각의 PCR 용액은 주형 DNA 1.5  $\mu$ L (50 ng/ $\mu$ L), 10 $\times$  buffer 1.0  $\mu$ L, dNTP 0.8  $\mu$ L (200  $\mu$ M), 10 pmol/L primer, 0.04  $\mu$ L (5 U/ $\mu$ L) Taq polymerase 에 증류수 2.66  $\mu$ L을 첨가하여 총 10  $\mu$ L가 되게 하였다. 또한 PCR은 각 표본에 대하여 35주기를 반복 실시하였으며, 모든 반

Table 1. DNA sequences of the primers for microsatellites

Locus symbol	Chromosome		5' end to 3' end Sequence
D2S123	2p16	Upstream	AAACAGGATGCCTGCCTT
		Downstream	GGACTTTCCACCTATGGG
D5S346	5q21-22	Upstream	ACTCACTCTAGTGATAAATCG
		Downstream	AGCAGATAAGACAGTATTACTAGTT
D17S250	17q11.2-12	Upstream	GGAAGAATCAAATAGACA
		Downstream	GCTGGCCATATATATATTTAAA
BAT25	4q12	Upstream	TCGCCTCCAAGAATGTAA
		Downstream	TCTGCATTTAACTATGGC
BAT26	17q	Upstream	TGACTACTTTTGACTTCAG
		Downstream	AACCATTCAACATTTTTAAC

응은 Thermal cycler에서 시행하였다. 각 주기에서의 변성 반응은 95°C에서 30초, 결합 반응은 48°C에서 30초 그리고 연장 반응은 72°C에서 40초씩 하고 마지막 주기의 연장 반응은 72°C에서 10분간 하였다. 그 후 증폭된 PCR 산물을 1:30으로 희석한 다음 10 µL의 혼합액(hi-Di formamide 9.95 µL+LIZ size standard 0.05 µL)이 들어 있는 96 well plate tube에 희석된

PCR 산물을 1 µL 넣고 95°C에서 2분간 처리한 후 얼음에 1분간 방치하고 ABI 3100 분석기에 넣어 전기영동을 시행하였다. 각 표지자들에 대한 염기쌍 및 서열은 Table 1과 같다.

**Table 2.** Results of microsatellite instability analysis

Patient	MSI analysis					MS Status
	BAT26	D5S346	BAT25	D17S250	D2S123	
1	-	-	-	+	-	MSI-L
2	-	-	-	-	-	MSS
3	+	-	-	-	-	MSI-L
4	-	-	-	+	-	MSI-L
5	-	-	-	-	+	MSI-L
6	-	-	-	-	-	MSS
7	-	-	-	-	-	MSS
8	-	-	-	-	-	MSS
9	-	-	-	-	+	MSI-L
10	-	-	-	-	-	MSS
11	-	-	-	-	-	MSS
12	-	-	-	-	-	MSS
13	-	-	-	-	-	MSS
14	-	-	-	-	-	MSS
15	-	-	-	-	-	MSS
16	-	-	-	-	-	MSS
17	-	-	-	-	-	MSS
18	-	-	-	-	-	MSS
19	-	-	-	-	-	MSS
20	-	-	-	-	-	MSS
21	-	-	-	-	-	MSS
22	-	-	-	-	-	MSS
23	-	-	-	-	-	MSS

MSI, microsatellite instability; MSI-L, MSI-low; MSS, microsatellite stable; +, presence of abnormal peak or frameshift; -, absence of abnormal peak or frameshift.

**Microsatellite instability 분석**

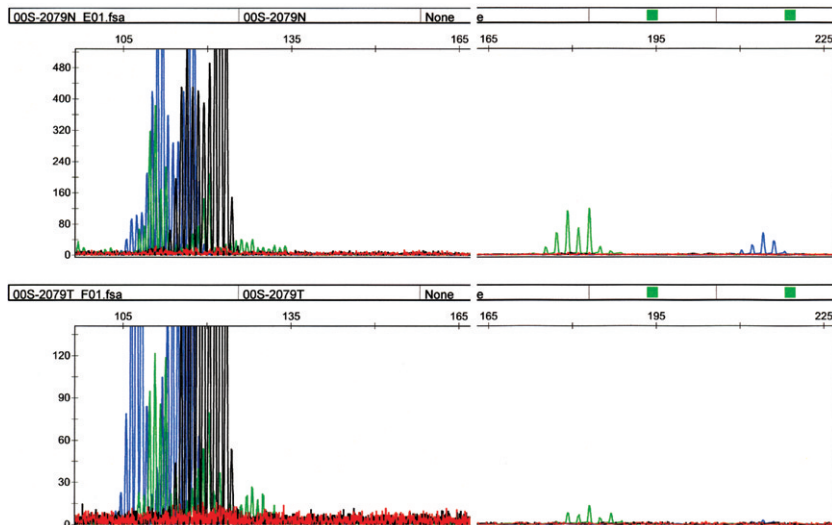
같은 환자에게서 추출한 정상 조직과 비교하여 종양 조직에서 상이한 peak가 나오는 경우를 MSI(+)로 판정하였으며, 상이한 peak가 2개 이상의 표지자에서 나오는 경우를 MSI-high (MSI-H)로 그리고 단 하나의 표지자에서만 나오는 경우를 MSI-low (MSI-L)로 표시하였다.<sup>22</sup> 또한 대조군과 비교하여 상이한 peak가 보이지 않는 경우는 현미부수체 안정형(microsatellite stable, MSS)이라고 하였으며, 정상 조직과 종양 조직 중 어느 하나에서라도 PCR이 되지 않아서 유전자 변이를 확인할 수 없는 경우는 분석에서 제외하였다.

**통계처리**

통계학적 분석은 FIGO 병기와 조직학적 등급 그리고 임상병리학 적 예후와 관계되는 인자들 각각에 대하여 MSI(+)의 빈도를 백분율로 분석하였으며, 각각에 대하여 MSI(+) 빈도와의 상관 관계를 Fisher's exact test와  $\chi^2$  test를 이용하여 비교하였다.

**결 과**

PCR 산물을 얻을 수 없었던 1예를 제외한 23예의 정상 조직과 종양 조직을 상호비교하여 5개의 DNA 현미부수체 표지자에서 MSI(+)를 관찰한 결과, 5예(22%)에서 MSI-L(+)가 관찰되었고, 나머지 18예에서는 모두 MSS (78%)를 보였으며, MSI-H(+)는 단 1예에서도 관찰되지 않았다. MSI-L(+)는 D17S250 표지자에서 2예, D2S123 표지자에서 2예, BAT26 표지자에서 1예가 관찰되었다(Table 2, Fig. 1).



**Fig. 1.** Microsatellite instability analysis electropherograms using 5 markers. The first row represents the graph of normal tissue and the second row represents the graph of tumor tissue of MSI-low phenotype. The tumor sample in this case shows alteration in the position of the peak at BAT26 locus, shown in blue, compared with the corresponding normal sample: BAT26 (FAM)-blue, D5S346 (VIC)-green, BAT25 (NED)-yellow (black), D17S250 (VIC)-green, D2S123 (FAM)-blue.

**Table 3.** Clinicopathologic characteristics according to MSI status in endometrioid type adenocarcinoma

Parameter	No	MSI-low	MSS	p value
Age (mean)	23	35	33	
FIGO stage				0.173*
Ia	10	1	9	
Ib	9	2	7	
Ic	3	2	1	
IIb	1	0	1	
Histologic grade				0.291†
G1	18	3	15	
G2	5	2	3	
LVI				0.217†
Negative	22	0	22	
Positive	1	1	0	

\*.  $\chi^2$  test; †, Fisher's exact test, p<0.05

MSI, microsatellite instability; FIGO, international federation of gynecologists and obstetricians; MSS, microsatellite stable; LVI, lymphovascular invasion.

본 연구의 대상이 된 모든 증례들은 고분화 및 중등도 분화를 보이는 자궁내막모양 샘암종이었고, 임상적 병기에 있어서는 FIGO 병기 IIB를 보인 1예를 제외하고는 모두 FIGO 병기 I기에 속하였다. 즉 MSI-L(+)를 보인 5예 중에서 IC가 2예, IB가 2예 그리고 IA가 1예였고, 이들의 조직학적 등급은 1을 보인 예가 3예, 등급 2를 보인 예가 2예였다. 그리고 림프혈관 침범은 1예에서 관찰되었다.

또한 MSI-L(+)를 보인 5예 중 4예가 IB와 IC에 속하여 IA보다 상대적으로 높은 임상 병기를 보였지만, 통계학적으로 유의한 차이를 발견할 수는 없었다(p=0.173). 그리고 조직학적 등급과 림프혈관 침범 유무에 따른 MSI의 빈도에서도 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Table 3).

### 고 찰

자궁내막암에서 MSI의 예후 인자로서의 역할은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 몇몇 연구들에서 자궁내막암에서의 MSI(+)는 대부분 조직학적으로 예후가 좋은 자궁내막모양샘암종에서 나타났으며,<sup>23</sup> 유두상장액성암종과 같이 예후가 나쁜 암종에서는 거의 관찰되지 않았다.<sup>23</sup> 또한 예후 인자로 잘 알려진 FIGO의 수술적 병기, 연령, 폐경 유무, 조직학적 세포 유형, 세포분화도, 자궁근층의 침윤 여부, 림프혈관 침범 등과도 연관성이 있다는 문헌 보고가 있으나<sup>24,25</sup> 이러한 예후와의 연관성은 문헌마다 상당한 차이를 보이고 있다. Russell 등<sup>15</sup>은 유전성 비용종성 대장암 증후군에 동반되는 자궁내막암종은 MSI 빈도가 높고, 비교적 젊은 층에 호발하며 낮은 임상 병기와 낮은 조직학적 등급 등 양호한 예후 인자들의 임상적 특징을 가지는 반면, MLH1의 과 메틸화가 관여하는 산발성 자궁내막암은 주로 폐경기인 50-

60대에서 발생하며(평균 연령: 61.1), 50대 이전에 발생하는 자궁내막암과 비교하였을 때보다 높은 임상적 병기, 높은 조직학적 등급과 연관성이 있다고 하였다.<sup>15</sup> 또한 최근에 안 등<sup>13</sup>도 산발성 자궁내막암종 가운데 자궁내막모양샘암종만을 대상으로 MSI를 조사한 결과, MSI가 양성인 종양들은 임상병리학적으로 나쁜 예후 인자들, 즉 높은 조직학적 등급, 림프혈관 침범, 자궁근층의 침윤들을 가지고 있을 뿐만 아니라 나쁜 예후 인자들로 알려진 cyclin A, skp2와도 깊은 연관성이 있음을 보고하여 Russell 등<sup>15</sup>의 연구와 일치하는 결과를 보고하였다. 이와 같이 연구 결과가 문헌마다 상당한 차이를 보이는 것은 아마도 자궁내막암종을 구성하는 다양한 조직학적 유형들과 유전학적인 차이를 고려하지 않은 결과로 생각된다.<sup>24,25</sup>

본 연구에 포함된 자궁내막모양샘암종의 대부분의 증례들이 FIGO 제1병기의 낮은 병기와 낮은 조직학적 등급에 속하고 증례 수 또한 적어 병기 혹은 예후와의 상관 관계를 정확하게 판단할 수는 없었지만, MSI-L(+)를 보인 5예 가운데 4예가 자궁근층에 침윤을 보이는 FIGO 병기 IB와 IC에 속하고, FIGO 병기 IIB를 보인 1예가 MSS를 보였던 점 등은 MSI(+)가 예후와 밀접한 상관 관계가 없음을 일부 반영한 것이라 생각되며, 통계학적으로도 임상적 병기와 조직학적 등급에 따른 MSI 빈도와 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

또한 산발성 자궁내막암에서 MSI(+)의 빈도는 10-40%로 보고자들마다 다양하고,<sup>11,12</sup> 한국인을 대상으로 한 문헌에서도 약 20% 내외의 빈도를 보인다고 보고되어 있는데,<sup>13,14</sup> 본 연구에서도 MSI(+)가 22%에서 관찰되어 기존의 문헌 보고와 빈도 자체는 크게 다르지 않음을 알 수 있었다. 그러나 많은 문헌에서 2개 이상의 표지자에서 양성을 보이는 예들만을 MSI(+)로 간주하였기에, 본 연구에서 그와 같은 기준을 적용한다면 예후가 좋은 것으로 알려진 젊은 여성의 자궁내막암에서의 MSI(+) 빈도는 매우 낮은 것으로 해석할 수 있다.

이미 앞서 언급하였듯이, 유전성 비용종성 대장암 증후군 환자에게서 처음 발견된 MSI는 MMR 유전자(특히 hMLH1과 hMSH2)의 종자선 돌연변이와 밀접한 관계에 있으며, 산발성 종양에서도 발견된다고 보고되어 있다. 그러나 유전성 비용종성 대장암 증후군에서와는 달리 산발성 자궁내막암에서는 MSH2와 MLH1의 종자선 돌연변이는 거의 발견되지 않고, 대부분이 MLH1의 과 메틸화가 주원인인 것으로 보고되었다.<sup>26,27</sup>

1983년에 Bockman 등이 처음으로 자궁내막암에서 임상병리학적 유형을 제1형과 제2형의 2가지로 나누어 기술한 이후, Lax와 Kurman<sup>28</sup>은 이 2가지 형태의 암종이 각각 다른 기전에 의하여 발생한다고 설명하였는데,<sup>28</sup> 이들의 모델에 따르면 하나는 PTEN-MSI와 연관된 P53 비의존성기전(PTEN-MSI-related, P53-independent pathway)이고, 또 다른 하나는 PTEN-MSI와 연관성이 없는 P53 의존성기전(PTEN-MSI-unrelated, P53-dependent pathway)이다.

첫 번째 기전은 주로 제1형에 해당하는 자궁내막모양샘암종

의 조직학적 유형에 해당하며, 두 번째 기전은 제2형의 유두상 장액성자궁내막암종의 조직학적 유형에 관여한다. 제1형의 자궁내막모양샘암종의 발생 기전에는 MSI와 PTEN, k-ras 그리고  $\beta$ -catenin 등의 유전자들이 서로 연관성을 가지며 관여하는데, 그 중에서도 MSI가 주요한 작용을 한다. 그러나 본 연구에서는 모든 증례들이 제1형에 해당하는 자궁내막샘모양의 조직학적 유형을 가지고 있었음에도 불구하고, 종양 발생에 의미가 있다고 알려진 MSI-H(+)는 한 예에서도 관찰되지 않았기에 젊은 여성에게 발생한 제1형의 자궁내막암종은 여태까지 알려진 제1형의 자궁내막암종의 일반적인 종양 발생 기전과 다를 가능성이 있음을 시사하고 있다. 또한 최근의 문헌들은 자궁내막암종과 관련된 또 다른 하나의 MMR 유전자 변이로서 hMSH6와 MMR 유전자의 체세포 돌연변이를 제시하였는데, 이들의 보고에 의하면 hMSH6와 관련된 자궁내막암에서는 MSI의 양성 비율이 낮다고 하였다.<sup>29,30</sup>

결론적으로, 젊은 여성에게 발생하는 제1형의 산발성 자궁내막암종의 발병 기전이 MLH1의 과 메틸화에 의해 발생하는 산발성 자궁내막암종과 다를 가능성이 있으므로, 앞으로 이에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

## 결론

본 연구 결과, MSI(+)가 40세 이하의 젊은 여성들에게 발생하는 산발성 자궁내막암종의 약 22%에서 나타남으로써, 폐경기 이후 여성에게 발생한 예들이 주로 포함된 기존 연구 결과와 크게 다르지 않았으나, 기존의 보고들과는 달리 MSI-H(+)가 관찰되지 않은 것으로 미루어 볼 때 이제까지 일반적으로 알려진 자궁내막모양샘암종과는 다른 발생 기전을 가질 가능성이 있다고 생각된다. 또 본 연구의 대부분의 증례들이 FIGO 제1병기에 속하여 병기 혹은 예후와의 상관 관계를 정확하게 판단할 수는 없었으나, MSI-L(+)를 보인 5예 가운데 4예가 자궁근층에 침윤을 보이는 FIGO 병기 IB와 IC에 속하였던 점과 FIGO 병기 IIB의 증례가 MSS를 보였던 점은 MSI(+)가 예후와 크게 상관 관계가 없음을 나타내는 것이라 생각된다.

## 참고문헌

- Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphism which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 388-96.
- Charlesworth B, Sniegowski P, Stephan W. The evolutionary dynamics of repetitive DNA in eukaryotes. *Nature* 1994; 371: 215-20.
- Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368: 258-61.
- Matias-Guiu X, Catusas L, Bussaglia E, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 569-77.
- Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-7.
- Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-49.
- Klump B, Nehls O, Okech T, et al. Molecular lesions in colorectal cancer: impact on prognosis?: original data and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 23-42.
- Lui B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996; 2: 169-74.
- Risinger JL, Berchuck A, Kohler MF, Watson P, Lynch HT, Boyd J. Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 5100-3.
- Doggan BD, Felix JC, Mudderspace LI, Tourgeman D, Zheng J, Shibata D. Microsatellite instability on sporadic endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1216-21.
- Sirchia SM, Pariani S, Rossella F, et al. Cytogenetic abnormalities and microsatellite instability in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 94: 113-9.
- Berends MJ, Hollema H, Wu Y, et al. MLH1 and MSH2 protein expression as a pre-screening marker in hereditary and non-hereditary endometrial hyperplasia and cancer. *Int J Cancer* 2001; 92: 398-403.
- An HJ, Kim KI, Kim JY, et al. Microsatellite Instability in endometrioid type endometrial adenocarcinoma is associated with poor prognostic indicators. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 846-53.
- Ju W, Park HM, Lee SN, Sung SH, Kim SC. Loss of hMLH1 expression is associated with less aggressive clinicopathological features in sporadic endometrioid endometrial adenocarcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 454-60.
- Broadus RR, Lynch HT, Chen LM, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 87-94.
- Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994; 145: 148-56.
- Kempson RL, Pokorny GE. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger. *Cancer* 1968; 21: 650-62.
- Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 699-704.

19. Shin SK, Lee PG, Shin JK, *et al.* Endometrial cancers in the fourth decade: a clinicopathologic review. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 1950-56.
20. Song SH, Lee JK, Oh NJ, Hur JY, Park YK, Saw HS. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of stage I and II endometrial cancer of the uterus. *Korean J Obstet Gynecol* 2006; 49: 1267-75.
21. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-57.
22. Peiro G, Diebold J, Lohse P, *et al.* Microsatellite instability, loss of heterozygosity, and loss of hMLH1 and hMSH2 protein expression in endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 347-54.
23. Maxwell GL, Rinsinger JI, Hayes K, *et al.* Racial disparity in the frequency of PTEN mutations, but not microsatellite instability, in advanced endometrial cancers. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2999-3005.
24. Caduff RF, Johnston CM, Svoboda-Newman SM, Poy EL, Merajver SD, Frank TS. Clinical and pathological significance of microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. *Am J Pathol* 1996; 148: 1671-8.
25. Basil JB, Goodfellow PJ, Rader JS, Mutch DG, Herzog TJ. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1758-64.
26. Lim PC, Tester D, Cliby W, *et al.* Absence of mutations in DNA mismatch repair genes in sporadic endometrial tumors with microsatellite instability. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1907-11.
27. Gurin CC, Federici MG, Kang L, Boyd J. Causes and consequences of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 462-6.
28. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997; 81: 228-32.
29. Wu Y, Berends MJ, Mensink RG, *et al.* Association of hereditary non-polyposis colorectal cancer-related tumors displaying low microsatellite instability with MSH6 germline mutations. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1291-8.
30. Chadwick RB, Pyatt RE, Niemann TH, *et al.* Hereditary and somatic DNA mismatch repair gene mutations in sporadic endometrial carcinoma. *J Med Genet* 2001; 38: 461-6.