

*ICIC*

# Microsatellite instability in endometrial cancer

Endometrial cancer research group of ICIC

Juan Carlos Díaz-Chico

# Rutas de la carcinogénesis colorectal

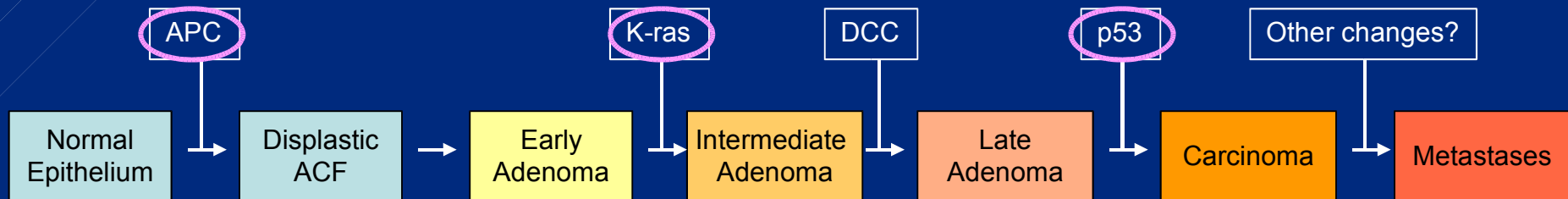
## Ruta supresora

Primera vía descubierta

Grupo de Bert Vogelstein, Cell, 1990

Mayoría (>80%) de la FAP (Familial adenomatous polyposis)

Mayoría (>80%) del cáncer colorectal



Inestabilidad cromosómica (CIN)

Aneuploidía, LOH, otras alteraciones cromosómicas

# Rutas de la carcinogénesis colorectal

---

## Ruta mutadora

Grupo de Manuel Perucho, Nature, 1993

Una vía alternativa de la carcinogénesis gastrointestinal

Mayoría (>80%) del HNPCC (Human Non-Polyposis Colorectal Cancer)

Minoría (10-15%) cáncer colorectal esporádico

Inestabilidad de microsatélites (MSI)

Contenido en DNA: (cuasi) diploide

Inactivación del sistema MMR

Fenotipo mutador (MMP = Mutator Microsatellite Phenotype)

Asociada a un mejor pronóstico

Grado más indiferenciado

## Microsatélites:

Regiones del genoma eucariótico en las que una secuencia corta (de 1 a 6 nucleótidos) se repite cierto número de veces (repetición en tandem) Su extensión suele ser menor de 100pb.

nnn *AAAAAAAAAAAAAAAAAA* nnn.. (A)<sup>16</sup>      mononucleotídico

nnn *CA CA CA CA CA CA CA CA* nnn.. (CA)<sup>9</sup>      dinucleotídico

nnn *CAG CAG CAG CAG CAG CAG* nnn.. (CAG)<sup>6</sup>      trinucleotídico

## Localización:

Regiones no-codificantes (la mayoría)

Ej. *BAT-26*: (A)<sup>26</sup>

Regiones codificantes (suelen ser pequeños tractos)

Ej. *TGFβRII* (inhibidor proliferación celular): (A)<sup>10</sup>

*BAX* (proapoptótico): (G)<sup>8</sup>

## Tipos de microsatélites:

Mayoritariamente trectos **altamente polimórficos**  
(la **longitud** del tracto es muy variable):  
LOH, pruebas de paternidad

Algunos trectos de mononucleótidos son mucho más **conservados** (cuasi-monomórficos):  
marcadores de la inestabilidad de microsatélites

¿Por qué se produce MSI?

Con frecuencia se copian erróneamente durante la **replicación** (deslizamiento de hebras = "slippage")

(Streisinger et al, 1966)

Los **sistemas reparadores postreplicativos (MMR)** reparan eficientemente los errores cometidos

## Formación de un bucle en la hebra parental

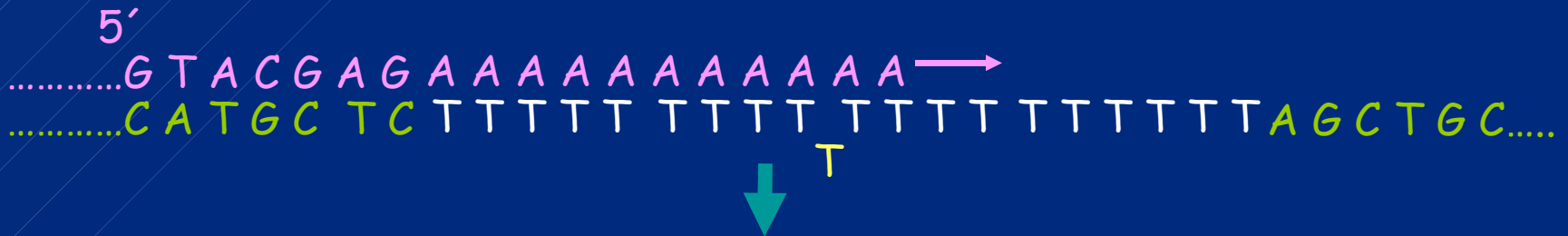
5'  
.....GTACGAG AAAAAAAAAAA  
.....CATGC TC TTTTTTTTTT TTTT TTTTTTTAGCTGC.....  
T

5'  
.....GTACGAGGATCCATGCCGT  
.....CATGCTCCTAGGTACG G CACGATGTCACG CGTCC.....  
G

# MSI

---

Al ser una secuencia repetitiva las hebras pueden volver a aparearse y la replicación continúa



Si no se repara, la hebra resultante será más corta y se transmitirá a la progenie en replications sucesivas

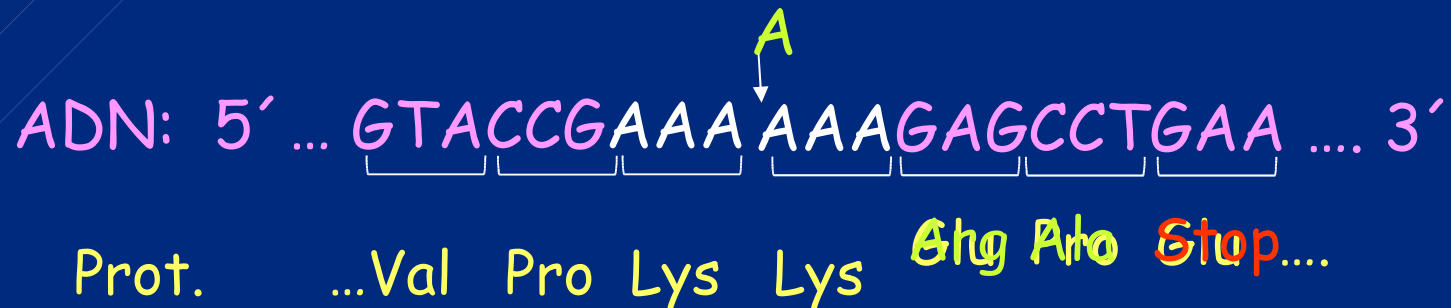
No existe complementariedad en extremo 3': la replicación no continúa hasta que la alineación sea correcta



## MSI

---

Inserciones/delecciones en región codificante:  
Cambio de pauta de lectura



A partir del lugar de inserción se modifica totalmente la secuencia de aminoácidos.

En el ejemplo se crea un codon Stop prematuro y se origina una proteína más corta (truncada)

# MMR

	Mismatch repair (MMR)	Function	Localization	Accession no.
*	<i>MSH2</i>	Mismatch and loop recognition	2p22-p21	NM_000251
	<i>MSH3</i>		5q11-q12	NM_002439
	<i>MSH6</i>		2p16	NM_000179
	<i>MSH4</i>	MutS homologs specialized for meiosis	1p31	NM_002440
	<i>MSH5</i>		6p21.3	NM_002441
	<i>PMS1</i>	MutL homolog	2q31.1	NM_000534
**	<i>MLH1</i>	MutL homologs, forming heterodimer	3p21.3	NM_000249
	<i>PMS2</i>		7p22	NM_000535
	<i>MLH3</i>	MutL homologs of unknown function	14q24.3	NM_014381
	<i>PMS2L3</i>		7q11-q22	D38437
	<i>PMS2L4 (PMS6)</i>		7q11-q22	D38500

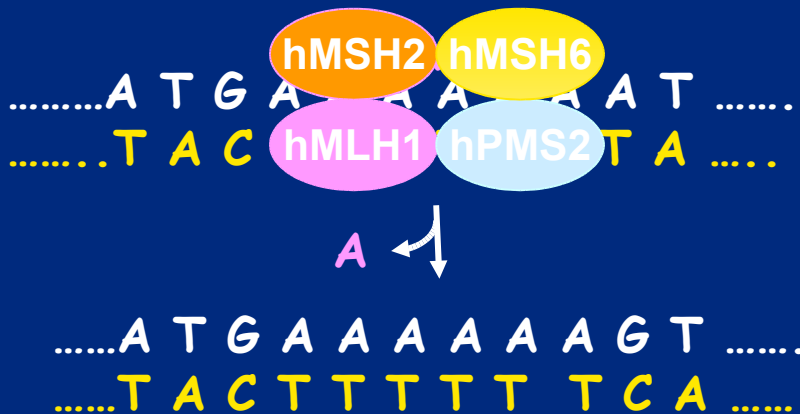
# MMR

Sistema reparador de errores cometidos durante la replicación: **MMR (mismatch repair system)** o sistema de corrección postreplicativo.

MSH2-MSH6 / MLH1-PMS2

Repara:

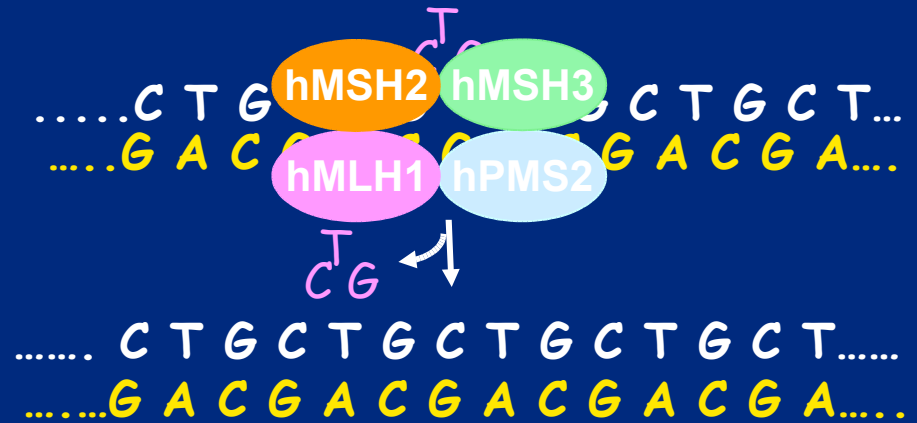
- Aparamiento incorrecto de bases
- Pequeños bucles (I/D)



MSH2-MSH3 / MLH1-PMS2

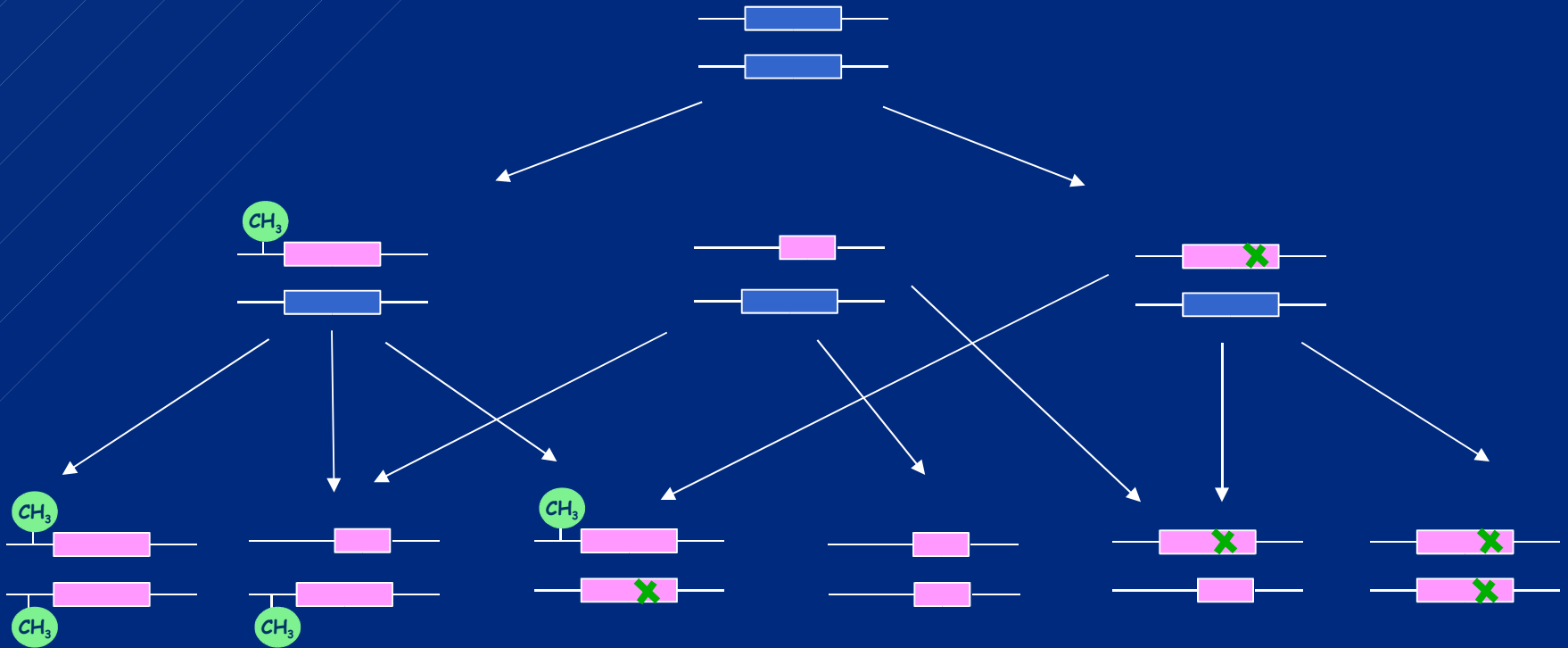
Repara:

- Bucles mayores



# MMR

## Knudson model (doble hit)

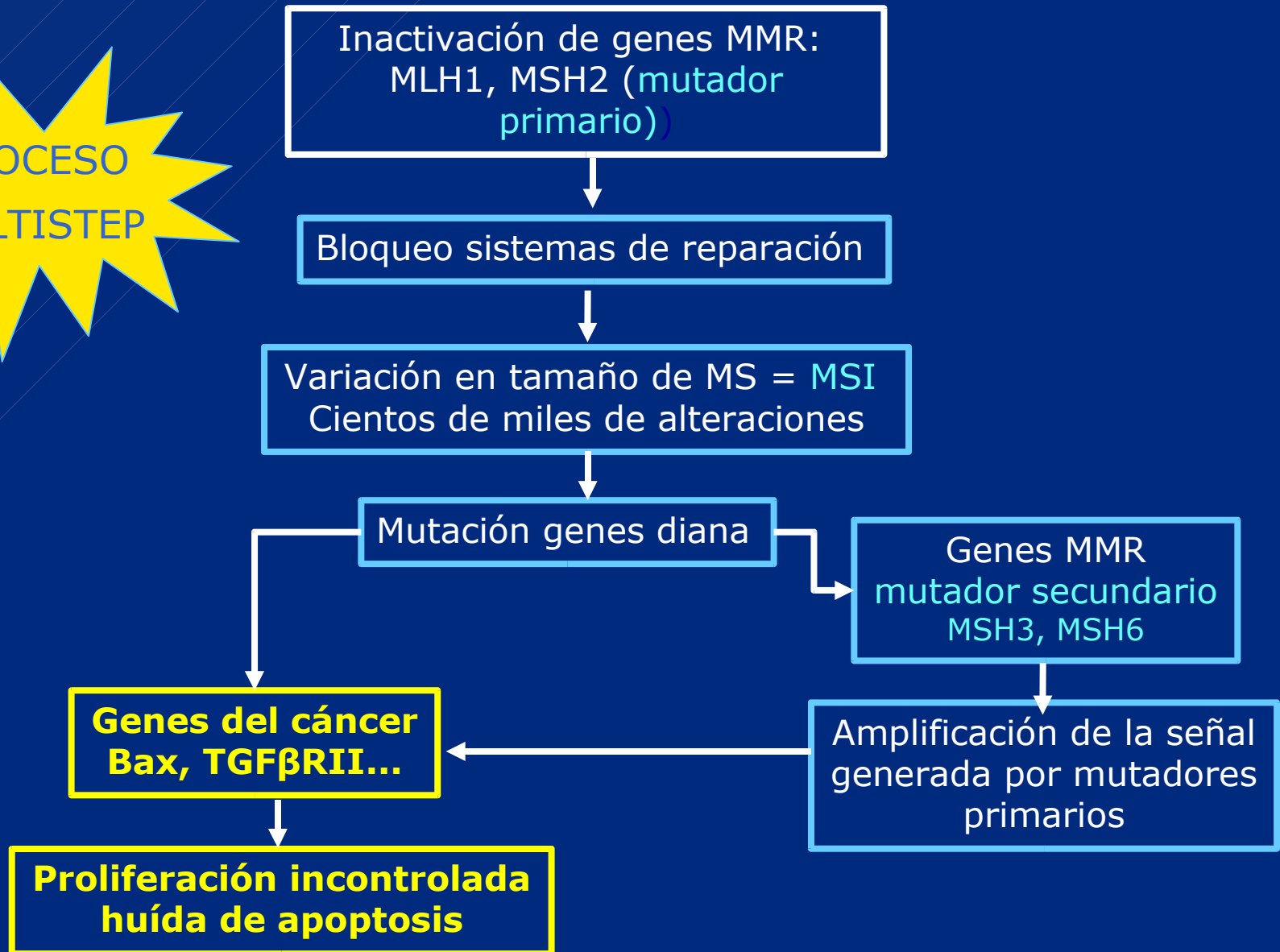


Hereditary tumors: mutation + mutation or mutation + LOH (MLH1)

Sporadic tumors: epigenetic silencing (MLH1)

# MMP

PROCESO  
MULTISTEP



(Ionov et al, 1993; Perucho, 1996)

## Target genes

GENE	FUNCTION	TRACT	ACCESSION N°
MSH3	MMR	(A)8	NM_002439
MSH6	MMR	(C)8	NM_000179
MLH3	MMR	(A)9, (A)8	AF195657
ATR	DNA repair (DSBs, UV)	(A)10	NM_001184
MED-1	methyl DNA binding protein	(A)10	NM_003925
TGFβRII	growth factor receptor	(A)10	NM_003242
IGFIIR	growth factor receptor	(G)8	NM_000876
BAX	pro-apoptotic factor	(G)8	NM_004324
Caspase -5	pro-apoptotic factor	(A)10	AP001153
Dishevelled1	APC/β-catenin pathway	(G)7	AF006011
Axin-2	APC/β-catenin pathway	(G)7, (C)6	AF205888
TCF-4	APC/β-catenin pathway	(A)9	AJ270778
PTEN	PI3K pathway	(A)6, (A)6, (A)5, (T)5	AH007803
β <sub>2</sub> -microglobulin	small chain of HLA class I	(CT)4, (A)5, (C)5, (A)5	M17986
RIZ	cell cycle and apoptosis	(A)8, (A)9	U17838

# Endometrial cancer

Es el tumor ginecológico pélvico **más abundante** y ocupa el **cuarto** lugar como causa de muerte por cáncer en las mujeres occidentales

Dos mecanismos pueden estar relacionados con su origen (Bockman et al, 1983; Sherman et al, 2000 ; Matias-Guiu et al, 2001; Lax, 2003):

## ♦ **Hiperestrogenismo:**

- Exposición prolongada a **estrógenos** no contrarrestada por progestágenos
- Etapa previa de **hiperplasia**
- Origina la variante **Tipo I**
  - tumores mayoritariamente **endometrioides**
  - bien o moderadamente** diferenciados
  - contenido en DNA: **(cuasi) diploide**
- **Buen** pronóstico

## ♦ **Desconocido:**

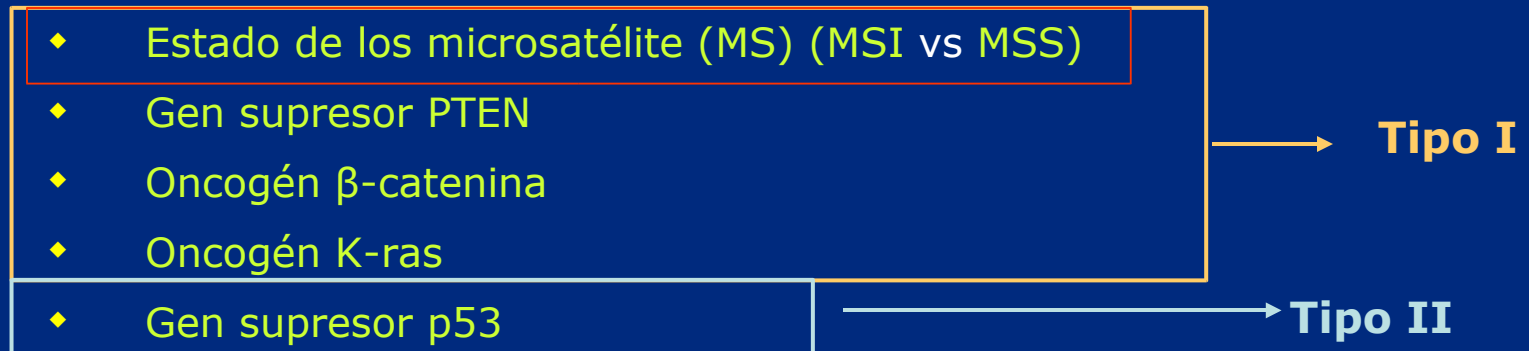
- Surge espontáneamente de endometrio **atrófico o normal**
- Origina la variante **Tipo II**
  - tumores mayoritariamente **no endometrioides**
  - indiferenciados**
  - aneuploides**
- **Peor** pronóstico

# Endometrial cancer

## Pronóstico y Tratamiento: estadiaje quirúrgico

FACTORES UTERINOS	FACTORES EXTRAUTERINOS
Tipo histológico	Metástasis anexial
Grado diferenciación	Extensión intraperitoneal
Invasión miometrial	Citología peritoneal positiva
Extensión istmo-cérvix	Metástasis ganglios pélvicos
Invasión del espacio vascular	Metástasis ganglios aórticos

Alteraciones moleculares involucradas en la carcinogénesis y progresión del CE:



## Planteamiento y objetivo

---

Conocer si el MSI define a una ruta específica en la tumorigénesis / progresión endometrial

Posible utilidad pronóstica (y/o terapéutica)

## Pacientes

---

### Primera etapa:

Más de 200 pacientes consecutivas diagnosticadas con EC en la década de los 90 en el HUMI (Las Palmas)

### Segunda etapa:

Duplicar la serie (mismas condiciones)

Pacientes diagnosticadas en el HUVLC (Tenerife)

---

Recogida de todas las variables demográficas, clínicas y patológicas

Seguimiento clínico (primera etapa: mediana 5 años, rango: 2-12)

# MSI

---

## Recomendaciones

### Bethesda Guidelines (1996) (Boland et al, 1998)

International Workshop sobre HNPCC organizado por el National Cancer Institute (NCI) de EE.UU.

Panel de 5 microsatélites

2 mononucleótidos [BAT-26, BAT-25]

3 dinucleótidos [D2S123, D5S346, D17S250]

MSI-H:  $\geq 2$  microsatélites alterados

MSI-L: 1 microsatélite alterado

### Bethesda Guidelines (2002) (Umar et al, 2004)

incluir más microsatélites de mononucleótidos  
inestabilidad de dinucleótidos es interpretativa

### Grupo de R Hamelin (INSERM) (Suraweera et al, 2004)

5 microsatélites de mononucleótidos (quasi)monomórficos  
(pentaplex PCR) [BAT-26, BAT-25, NR-21, NR-22, NR-24]

2 microsatélites de mononucleótidos es suficiente [BAT-26, BAT-25]

(Brennetot et al, 2005) (Grupo de Palacios, 2003)

# MSI

tamaños de los trectos microsatélite correspondientes a las regiones genómicas **BAT-26** (A)<sub>26</sub> , **APΔ3** (A)<sub>18</sub> y **BAT-25** (A)<sub>25</sub>

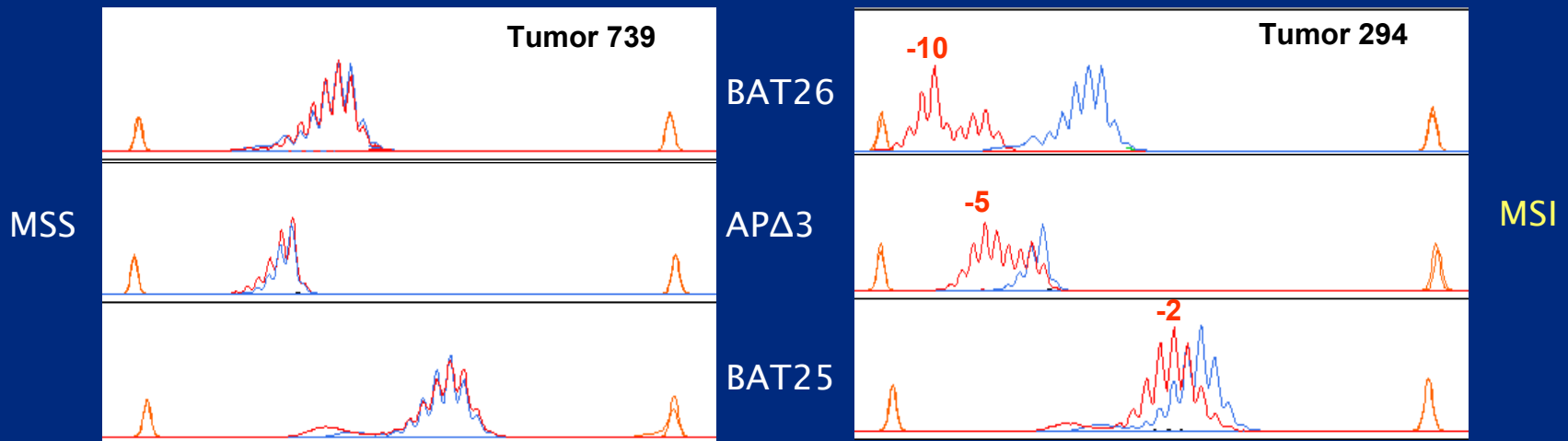
**MSI**: deleciones de **dos o más** nucleótidos en, al menos, **dos** marcadores de inestabilidad

ninguna de las 220 mujeres control canarias presentaron una deleción mayor a 1 nucleótido

(modificado de: Perucho, 1998)

Análisis:

PCR en presencia de un primer marcado con fluorocromo seguida de electroforesis capilar (Abi Prism 3100)



# MSI and histological type

## Review from the literature

reference	n (%)		Endom (%)	No endom (%)	p-value
Risinger et al, 1993	6/36 (16.7)				
Burks et al, 1994	7/30 (23.3) *		7/26 (26,9)	0/4 (0)	0,542
Duggan et al, 1994	9/45 (20.0) *		8/28 (28,6)	1/9 (11,1)	0,403
Katabuchi et al, 1995	12/65 (18.5)		12/59 (20,3)	0/6 (0)	0,583
Kobayashi et al, 1995	18/77 (23.4) *				
Caduff et al, 1996	10/109 (9.2)		9/86 (10,4)	1/23 (4,3)	0,685
Catusus et al, 1998	12/42 (28.6) *		11/33 (33,3)	1/9 (11)	0,248
Sakamoto et al, 1998	11/72 (15.3)				
Gurin et al, 1999	14/57 (24.6) *				
Schwartz et al, 1999	18/112 (16.1)				
Basil et al, 2000	70/229 (30.6)		60/173 (34,7)	10/56 (17,9)	0,019
McDonald et al, 2000	116/259 (44.0)		105/234 (44,9)	11/25 (44)	1,000
Koul et al, 2002	11/53 (20.8) *		10/48 (20,8)	1/5 (20)	1,000
Maxwell et al, 2001	29/131 (22.1) *		29/131 (22)		
Moreno-Bueno et al, 2002	29/125 (23.2) *		27/92 (29,3)	2/33 (6,1)	0,007
Hirasawa et al, 2003	12/43 (27.9) *		12/43 (27.9)		
Hardisson et al, 2003	23/79 (29.1) *		20/52 (38,5)	3/27 (11,1)	0,017
Buttin et al, 2004	94/413 (22.8) *				
<b>Total</b>	<b>501/1977 (25.3)</b>		<b>310/1005 (30,8)</b>	<b>30/197 (15,2)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Bilbao et al, submitted (1)	41/204 (20.1)		35/181 (19,3)	6/23 (26,1)	0,419

# MSI and ploidy

## Review from the literature

associations	references
diploidy → MSI	Risinger et al, 1993 Koul et al, 2002 Muresu et al, 2002 Lax et al, 2002 Lax et al, 2004
diploidy → absence MLH1 expression	Prat et al, 1994 Rosenberg et al, 1999 Lax et al, 2002

## Our data

ploidy	n	MSI		p-value
		n	%	
diploid	153	38	(24.8)	0.007
aneuploid	37	2	(5.4)	

# MSI and stage

## Review from the literature

MSI vs MSS	reference	stage	n° cases	p value	histological type
no association	Duggan et al, 1994		45	>0.05	EC
	Kobayashi et al, 1995		77	0.288	EC
	Caduff et al, 1996		109	>0.05	EC
	Catasus et al, 1996		42	>0.05	EC
	Sakamoto et al, 1998		72	>0.05	EC
	Tibiletti et al, 1999		51	0.687	EC
	Wong et al, 1999		50	>0.05	EC
	Fiumicino et al, 2001 *		65	>0.05	EEC
	Maxwell et al, 2001 *		131	0.99	EEC
	Koul et al, 2002		53	>0.05	EC
advanced	Parc et al, 2000	III-IV vs I-II	62	0.037	EEC
	Muresu et al, 2000	III vs II vs I	86	0.04	EC
	Peiro et al, 2002	III-IV vs I-II	89	0.016	EC
	Hirasawa et al, 2003	III-IV vs I-II	43	0.024	EEC
early	Basil et al, 2002	I-II vs III-IV	219	0.017	EC

EC = endometrial cancer

EEC = endometrioid endometrial cancer

# MSI and grade

## Review from the literature

MSI vs MSS	references	grade	n° cases	p value	histological type
no association	Duggan et al, 1994		45	>0.05	EC
	Sakamoto et al, 1998		72	1.000	EEC
	Tibiletti et al, 1999		51	>0.05	EC
	Wong et al, 1999		50	>0.05	EC
	Lax et al, 2000		92	0.679	EEC
	MacDonald et al, 2000		259	>0.05	EC
	Maxwell et al, 2001		131	>0.05	EEC
	Koul et al, 2002		53	>0.05	EC
	Muresu et al, 2002		86	0.288	EC
	Peiro et al, 2002		89	>0.05	EC
higher	Kobayasi et al, 1995	G2-3 vs G1	77	0.005	EC
	Caduff et al, 1996	G3 vs G1-2	109	0.002	EEC
	Parc et al, 2000	G2-3 vs G1	62	0.025	EEC
	Fiumicino et al, 2001	G3 vs G1-2	65	0.003	EEC
	Hirisawa et al, 2003	G3 vs G1-2	43	0.047	EEC
trend to lower	Basil et al, 2000		219	?	EC

EC = endometrial cancer

EEC = endometrioid endometrial cancer

# MSI and vascular invasion

## Review from the literature

MSI vs MSS	references	n° cases	p value	histological type
no association	Basil et al, 2000	219		EC
	Peiro et al, 2002	89		EC
trend to positive	Hirasawa et al, 2003	43	0.092	EEC

EC = endometrial cancer

EEC = endometrioid endometrial cancer

# MSI and characteristics

characteristic	whole series				endometrioid				diploid			
	n	MSI (n=41)			n	MSI (n=35)			n	MSI (n=38)		
		n	%	p-value		n	%	p-value		n	%	p-value
<b>stage</b>												
I	140	22	15.7		126	17	13.5		109	20	18.3	
II	33	10	<b>30.3</b>	0.037	28	9	<b>32.1</b>	0.005	26	9	<b>34.6</b>	0.002
III	31	9	<b>29.0</b>		27	9	<b>33.3</b>		18	9	<b>50.0</b>	
<b>grade</b>												
1	97	14	14.4		95	14	14.7		83	14	16.9	
2	55	12	21.8	0.035	54	11	20.4	0.044	41	11	26.8	0.003
3	52	15	<b>28.8</b>		32	10	<b>31.3</b>		29	13	<b>44.8</b>	
<b>vascular invasion</b>												
no	151	25	16.6		134	19	14.2		118	23	19.5	
yes	53	16	<b>30.2</b>	0.045	47	16	<b>34.0</b>	0.005	35	15	<b>42.9</b>	0.007

# MSI and survival

## Review from the literature

**No** univariate survival analysis (Non parametric tests)

MSI vs MSS	reference s	study	n° events/ n° cases	p value/ other	follow up (median)	histological type
no association	Koul et al, 02	OS	17/53	0.26	5 years	EC
	Muresu et al, 02	RSF OS	?/69	>0.05	49 months	EC
	Baldinu et al, 02	RFS OS	?/116	-	42 months 43 months	EC
	Hiresawa et al, 03	OS	?/43	-	months	EEC
suggest better	Duggan et al, 94	OS	?/45	0.5	- 34 months	EC EEC
	Tibiletti et al, 99	CSS	5/30	11 vs 19%	months	EEC
suggest worse suggest worse	Parc et al, 00	OS	6/62	-	-	EEC
	Buttin et al, 04	RFS CSS	24/188 12/188	-	-	EC

RFS = recurrence-free survival  
OS = overall survival  
CSS = cancer-specific survival

EC = endometrial cancer  
EEC = endometrioid EC

# MSI and survival

## Review from the literature

Univariate survival analysis (Kaplan-Meier, log-rank test)

MSI vs MSS	reference	study	n° events/ n° cases	p value	follow-up (median)	histological type
no association	Wong et al, 1999	CSS	3/50	0.21	24 months	EC
	Basil et al, 2000	OS	?/229	0.6	60/25	EC
	McDonald et al, 2000	OS	9	0.6	5 years	EC
		RFS	44/228	0.6	5 years	
better	Maxwell et al, 2001*	OS	?/131	0.03	5 years	EEC
worse	Fiumicino et al, 2001**	RFS	9/65	0.0004	5 years	EEC

\* 58 stages I+II & 73 stages III+IV

\*\* stages I&II

RFS = recurrence-free survival

OS = overall survival

CSS = cancer-specific survival

EC = endometrial cancer

EEC = endometrioid EC

# MSI and survival

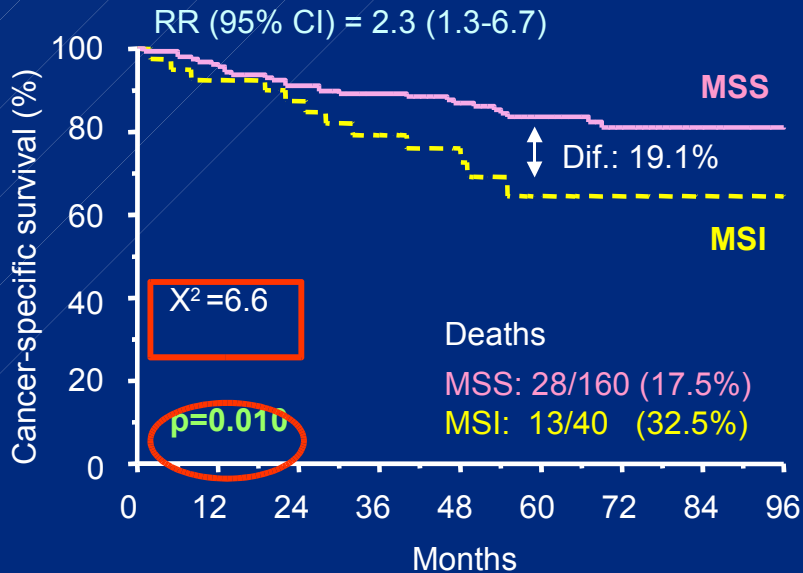
## Whole series

(No. of patients = 200)

(No. of events = 41)

### Univariate

(Kaplan-Meier, log-rank test)



No. of patients at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96
MSS	160	154	141	131	113	87	56	39	30	
MSI	40	38	34	28	22	10	9	7	7	

### Multivariate

(Cox proportional hazards regression model)

Characteristic	RR (95%CI)	Wald X <sup>2</sup>	p-value
<b>Age (years)</b>			
continuous	1.1 (1.0-1.1)	10.8	0.001
<b>Stage</b>			
I	1*	31.6	0.000
II			ns
III	3.0 (1.9-4.7)	22.1	0.000
<b>Grade</b>			
1	1*	22.1	0.000
2			ns
3	2.6 (1.6-4.1)	14.6	0.000
<b>MS status</b>			
MSS	1*		
MSI	1.1 (0.8-1.5)	0.1	0.751

ns = non significant

1\* = reference category

RR (95%CI) = relative risk (95% confidence interval)

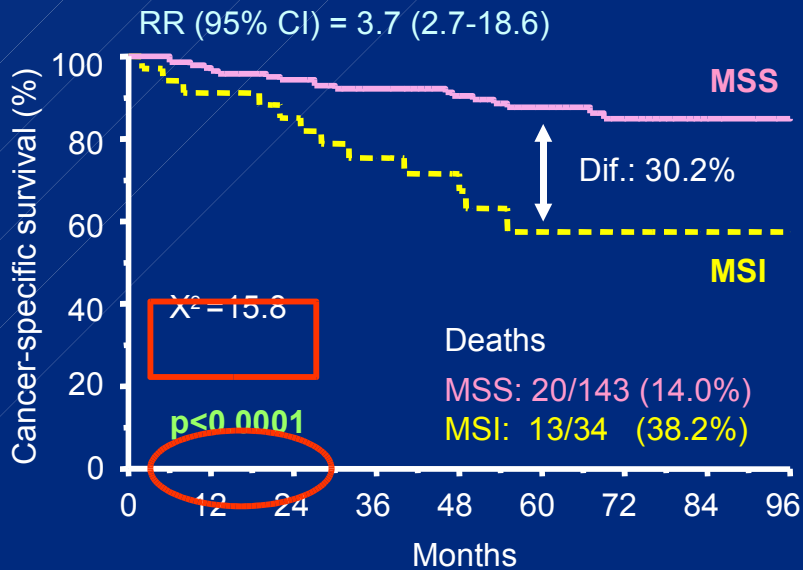
# MSI and survival

## Endometrioid group

(No. of patients = 177)

(No. of events = 33)

### Univariate



No. of patients at risk		Months								
		0	12	24	36	48	60	72	84	96
MSS	143	139	132	121	105	82	54	38		
MSI	34	32	28	22	17	9	8	6		

### Multivariate

Characteristic	RR (95%CI)	Wald X <sup>2</sup>	p-value
<b>Age (years)</b>			
continuous	1.1 (1.0-1.1)	5.9	0.015
<b>Stage</b>			
I	1*	14.3	0.001
II			ns
III	2.4 (1.4-4.2)	9.7	0.002
<b>Grade</b>			
1	1*	16.5	0.000
2			ns
3	3.0 (1.7-5.4)	14.6	0.000
<b>MS status</b>			
MSS	1*		
MSI	1.3 (0.9-1.8)	1.4	0.243

ns = non significant

1\* = reference category

RR (95%CI) = relative risk (95% confidence interval)

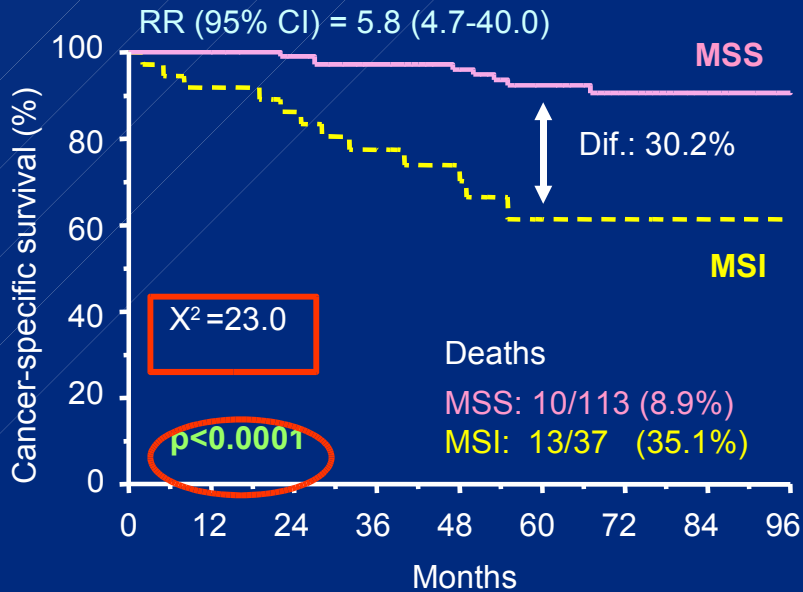
# MSI and survival

## Diploid group

(No. of patients = 150)

(No. of events = 23)

### Univariate



No. of patients at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
MSS	113	113	108	99	84	67	44	31	27
MSI	37	35	31	25	20	8	7	6	6

### Multivariate

Characteristic	RR (95%CI)	Wald $X^2$	p-value	
<b>Age (years)</b>				
continuous	1.0 (1.0-1.1)	3.4	0.067	
<b>Stage</b>				
I	1*	16.2	0.000	
II			ns	
III	3.2 (1.6-6.4)		11.1	0.001
<b>Grade</b>				
1	1*	8.3	0.015	
2	1.9 (1.0-3.8)		3.5	0.058
3				ns
<b>MS status</b>				
MSS	1*	5.4		
MSI	1.8 (1.1-2.8)		0.021	

ns = non significant

1\* = reference category

$\Delta X^2 = 5.4$

RR (95%CI) = relative risk (95% confidence interval)

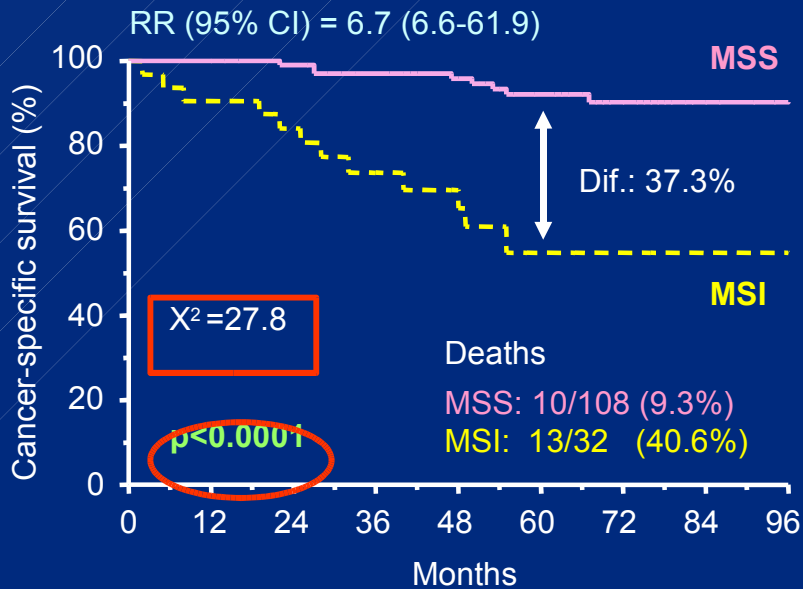
# MSI and survival

## Endometrioid & diploid group

(No. of patients = 140)

(No. of events = 23)

### Univariate



No. of patients at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96
MSS	108	108	105	95	81	64	43	29	27	
MSI	32	30	26	20	16	8	7	6	6	

### Multivariate

Characteristic	RR (95%CI)	Wald X <sup>2</sup>	p-value
<b>Age (years)</b>			
continuous	1.1 (1.0-1.1)	3.4	0.065
<b>Stage</b>			
I	1*	11.1	0.004
II			ns
III	2.8 (1.3-6.1)	7.1	0.008
<b>Grade</b>			
1	1*	11.2	0.004
2			ns
3	1.8 (1.1-3.0)	6.0	0.014
<b>MS status</b>			
MSS	1*		
MSI	1.8 (1.1-3.0)	5.7	0.017

ns = non significant

1\* = reference category

$\Delta X^2 = 9.4$

RR (95%CI) = relative risk (95% confidence interval)

# Stages I & II – MSI and survival

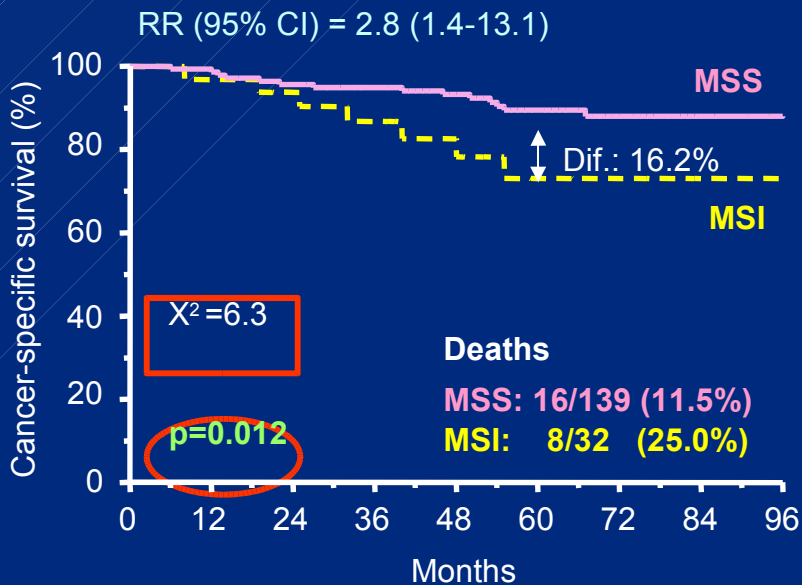
## Whole series

(No. of patients = 171)

(No. of events = 24)

## Multivariate

### Univariate



No. of patients at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96
MSS	139	138	129	121	106	81	52	37	32	
MSI	32	32	30	24	19	10	9	7	7	

Characteristic	RR (95%CI)	Wald X <sup>2</sup>	p-value
<b>Age (years)</b>			
continuous	1.1 (1.1-1.2)	16.6	0.000
<b>Stage</b>			
I	1*		
II	1.8 (1.1-2.9)	5.9	0.015
<b>Grade</b>			
1	1*	8.1	0.018
2			ns
3	2.5 (1.3-4.6)	7.9	0.005
<b>Vascular invasion</b>			
no	1*		
yes	2.1 (1.3-3.3)	8.9	0.003
<b>MS status</b>			
MSS	1*		
MSI	1.4 (0.9-2.3)	2.1	0.150

ns = non significant

1\* = reference category

RR (95%CI) = relative risk (95% confidence interval)

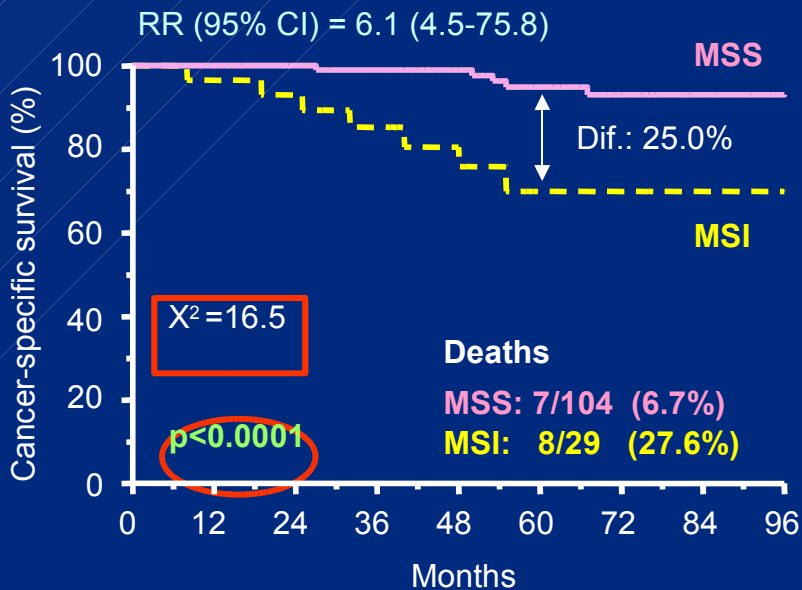
# Stages I & II – MSI and survival

## Diploid group

(No. of patients = 133)

(No. of events = 15)

### Univariate



No. of patients at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96
MSS	104	104	100	92	80	63	41	30	27	
MSI	29	29	27	21	17	8	7	6	6	

### Multivariate

Characteristic	RR (95%CI)	Wald $X^2$	p-value
<b>Age (years)</b>			
continuous	1.1 (1.0-1.2)	4.3	0.037
<b>Stage</b>			
I	1*		
II	1.6 (0.9-2.9)	2.1	0.144
<b>Vascular invasion</b>			
no	1*		
yes	2.2 (1.2-4.3)	6.6	0.010
<b>MS status</b>			
MSS	1*		
MSI	2.2 (1.2-4.0)	6.9	0.008

1\* = reference category

$\Delta X^2 = 9.3$

RR (95%CI) = relative risk (95% confidence interval)

## MSI in endometrial cancer

---

Esta asociado con formas más agresivas de tres variables pronóstico tradicionales:

Estadíaje

Grado

Invasión vascular

Especialmente en el grupo de tumores **diploides** (y en el de los endometrioides)

En el análisis univariante de supervivencia pronostica un **peor comportamiento** clínico de las pacientes, tanto en el conjunto de la serie, como en los grupos de tumores **diploides** y endometrioides

En el análisis multivariante de supervivencia se comporta como un factor de **mal pronóstico** en el grupo de tumores **diploides**

El comportamiento como factor pronóstico observado en el conjunto de la serie **parece** persistir en las pacientes diagnosticadas en los estadios iniciales (estadios I & II)

# MSI and survival

## Review from the literature

Univariate survival analysis (Kaplan-Meier, log-rank test)

MSI vs MSS	reference s	study	n° events/ n° cases	p value	follow-up (median)	histological type
no association	Wong et al, 1999	CSS	3/50	0.21	24 months	EC
	Basil et al, 2000	OS	60/25	0.6	5 years	EC
	McDonald et al, 2000	OS	7/29	0.6		EC
better	Maxwell et al, 2001	RFS	44/22	0.6	5 years	EC
	Fiumicino et al, 2001	RFS	9/65	0.0004		EEC
worse						

RFS = recurrence-free survival

OS = overall survival

CSS = cancer-specific survival

EC = endometrial cancer

EEC = endometrioid EC

MSI: 44% ii

58 stages I+II & 73 stages III+IV

stages I&II

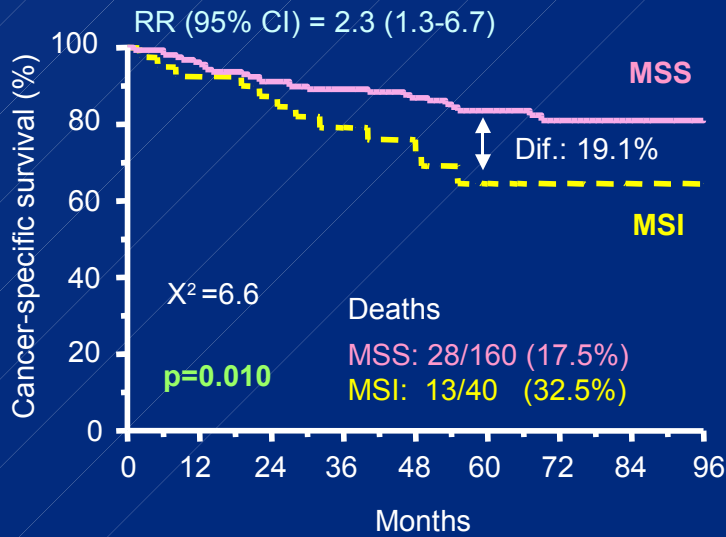


aneuploid

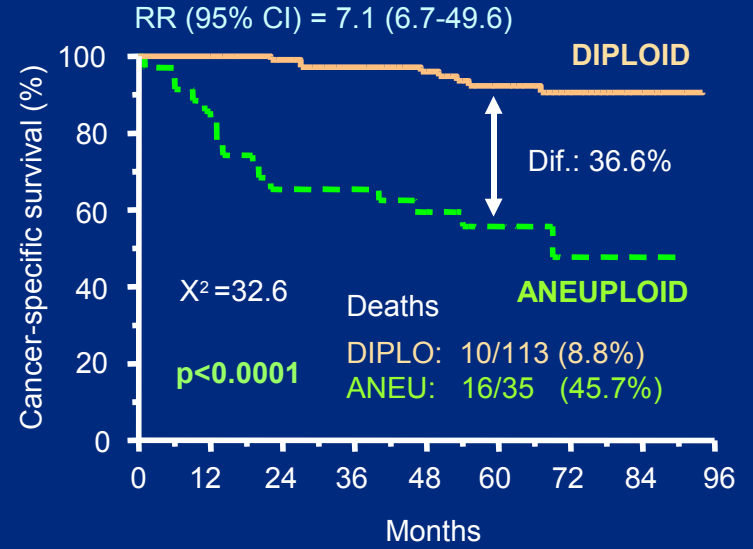
diploid

# Model

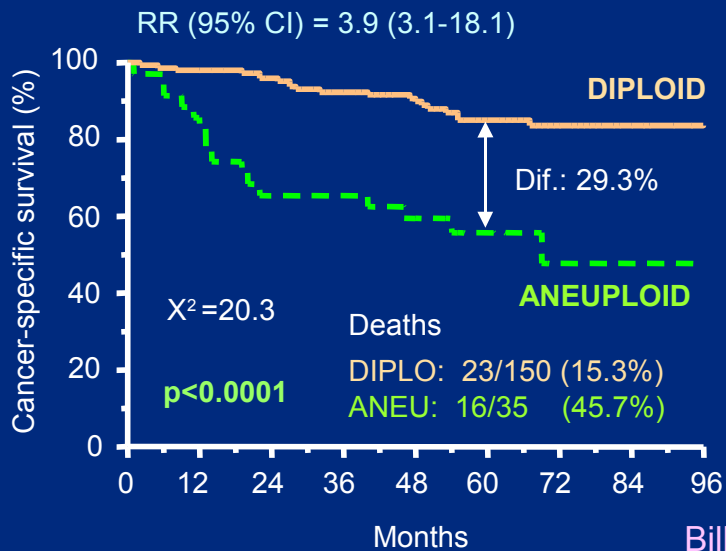
## MSI



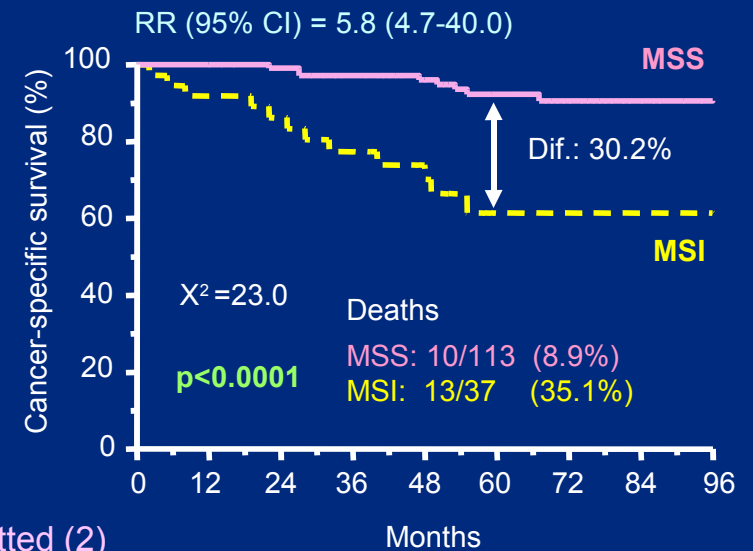
## CIN



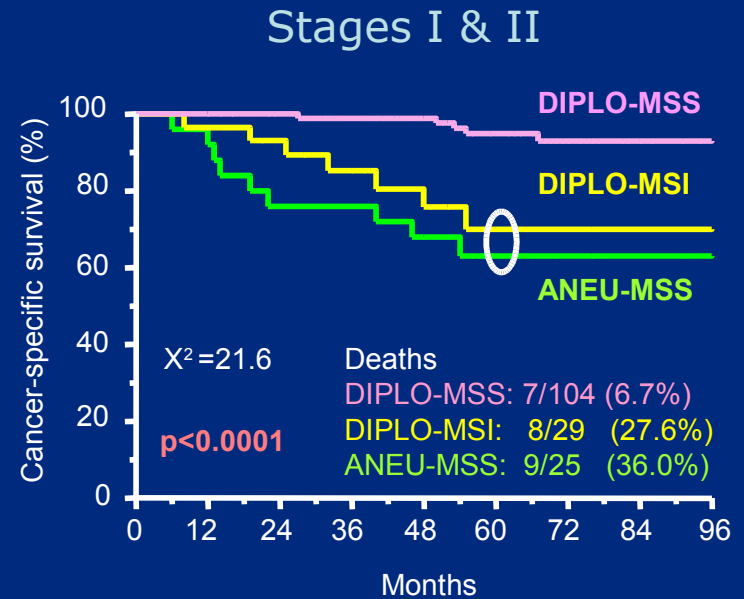
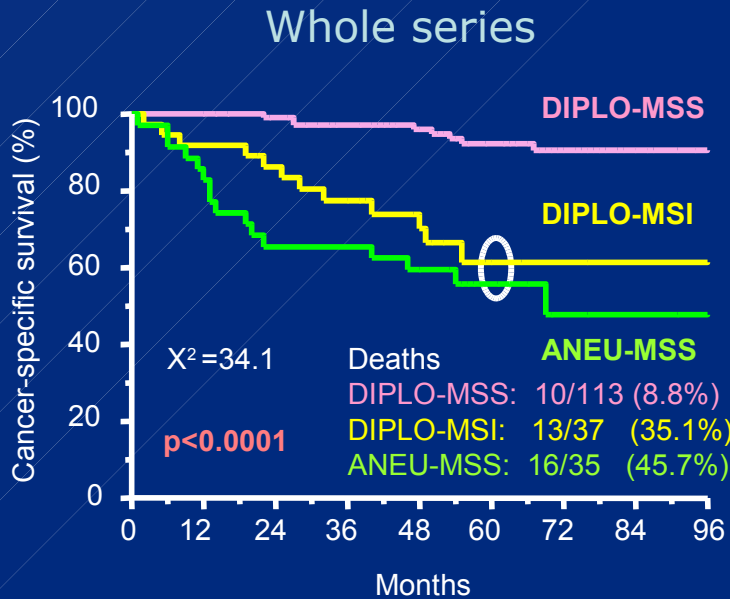
## CIN



## MSI



# MSI and CIN in endometrial cancer



Al igual que sucede en el cáncer colorectal, existen dos rutas en la tumorigénesis/progresión del cáncer endometrial: la **MSI** y la **CIN**

A diferencia de lo que ocurre en el cáncer colorectal, la ruta **MSI** define a un grupo de tumores **CS** ([cuasi] **diploides**) con formas más agresivas de variables clínico patológicas y con un peor pronóstico

# Grupo de cáncer de endometrio del ICIC

---

Orlando Falcón

Servicio de Obstetricia y Ginecología  
HUMIC

Laureano León

Servicio de Anatomía Patológica  
HUMIC

Victoria Castro

Ana Chivite

Servicio de Anatomía Patológica  
HUVLC

Cristina Bilbao

Germán Rodríguez

Raquel Ramírez

Santiago Torres

Ricardo Chirino

Nicolás Díaz-Chico

Juan Carlos Díaz-Chico

Depto. de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología  
ULPGC

Manuel Perucho

Laboratorio de genética y epigenética del cáncer  
The Burnham Institute, CA