

Agresívna fibromatóza: geneticko-biologické korelácie

Aggressive Fibromatosis: Genetic and Biological Correlations

Hlavatá Z., Porsok Š.

Oddelenie klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Agresívna fibromatóza, známa tiež pod pojmom desmoid, desmoidný tumor, je špecifické a pomerne zriedkavo sa vyskytujúce ochorenie. Zaraďuje sa medzi heterogénnu skupinu mezenchýmových nádorov. V pravom slova zmysle sa jedná o monoklonálnu proliferáciu fibroblastov vychádzajúcu z fibro-aponeurotického tkaniva s typicky lokálne invazívnym rastom bez metastatického potenciálu. Poznanie procesov na molekulárnej úrovni vďaka podrobnému štúdiu génu *APC* (adenomatous polyposis coli) pri FAP zohráva významnú úlohu v odhaľovaní biologickej povahy desmoidov. Vo všeobecnosti sa dá skonštatovať, že β -katenínová dysregulácia je základ pri vzniku desmoidov asociovaných s FAP. Wingless/Wnt dráha zohráva dôležitú úlohu v patogenéze hlbokých fibromatóz, pričom zatiaľ nie je jednoznačne preukázané, že spúšťacím mechanizmom sú mutácie génu *APC* či β -katenínu. Z doterajších poznatkov môžeme predpokladať, že objavenie nových geneticko-biologických korelácií prispeje k využitiu ďalších liečebných možností.

Kľúčové slová

agresívna fibromatóza – desmoid – familiárna adenomatózna polypóza – geneticko-biologické korelácie

Summary

Aggressive fibromatosis, also known as desmoid tumor, is specific and relatively rarely occurring disease. It belongs to heterogenous group of soft tissue tumors. Originally, it arises from fibroblasts with monoclonal proliferation derived from fibro-aponeurotic tissue with typical local invasive spreading without metastatic tendency. Increased amount of knowledge about the role of the *APC* gene and its protein product in FAP play an important role in revealing the molecular nature of desmoid tumors. In general, we can conclude that the β -catenin dysregulation is the key player of the FAP associated desmoid tumor onset. The Wingless/Wnt cascade plays a crucial role in the pathogenesis of aggressive fibromatosis. However, it has not been definitely proven that the mutations of *APC* or β -catenin genes are the trigger mechanisms. The research outcome can pave the way for using target biological therapy in routine practice in patients with aggressive fibromatosis in the future.

Key words

aggressive fibromatosis – desmoid – familial adenomatous polyposis – genotype-phenotype correlations

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Zuzana Hlavatá

Oddelenie klinickej onkológie

Národný onkologický ústav

Klenová 1

833 10 Bratislava

Slovenská republika

e-mail: zuzana.hlavata@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 16. 8. 2011

Přijato/Accepted: 19. 2. 2012

Úvod

Agresívna fibromatóza, známa tiež pod pojmom desmoid, desmoidný tumor, je špecifické a pomerne zriedkavo sa vyskytujúce ochorenie. Zaraďuje sa medzi heterogénnu skupinu mezenchýmových nádorov. V pravom slova zmysle sa jedná o monoklonálnu proliferáciu fibroblastov vychádzajúcu z fibro-aponeurotického tkaniva s typicky lokálne invazívnym rastom bez metastatického potenciálu. Klinické správanie desmoidov je nepredvídateľné, čo je charakteristické vzhľadom k rôznym tumor špecifickým asociáciám. Jednotlivé pomenovanie – či už agresívna fibromatóza alebo desmoid – sa v literatúre väčšinou prekrýva. Niektorí autori však vymedzujú pojem agresívna fibromatóza len pre nádor vznikajúci v mezentériu [1].

Anatomická lokalizácia, vek, pohlavie, asociácia s FAP (familiárna adenomatózna polypóza), ale aj iné faktory určujú prognózu a biologické správanie nádoru. V klinickej praxi môžeme vidieť malé i veľké, ohraničené, náhodne sa vyskytujúce desmoidy, ktoré pomaly rastú alebo sú dlhodobo stabilizované. V literatúre sa popisujú sporadicky i spontánne regresie desmoidov. A takisto sa stretávame s nálezmi rýchlo progredujúcej masy vyplňajúcej intraabdominálny priestor s infiltráciou a obštrukciou črevných kľučiek či močového vývodného systému, s ohrozením života pacienta. Nepriaznivá prognóza sa spája práve s agresívnou fibromatózou lokalizovanou intraabdominálne, pričom až 80 % týchto nádorov je asociovaných s FAP.

Základná charakteristika agresívnej fibromatózy

Desmoidné nádory patria do skupiny (hlbokých) fibromatóz, vznikajú klonálnou proliferáciou myofibroblastov a ich rast je typicky lokálne infiltratívny bez metastatického potenciálu [2]. Pomenovanie pochádza z gréckeho slova desmos = band of tendons, teda „podobný zhluku šliach“. Jedná sa o heterogénnu skupinu nádorov a zvyčajne sa rozdeľuje na tri hlavné biologické podskupiny:

1. sporadicky sa vyskytujúce,
2. asociované s FAP,
3. familiárne alebo multicentrické [1].

Podľa lokalizácie sú však klasifikované do podskupín: extra-abdominálne (60 % prípadov), brušnej steny (25 % prípadov) a intra-abdominálne (15 % prípadov) [1]. Toto rozdelenie podľa polohy má svoje opodstatnenie, hlavne čo sa týka prognózy a liečebných postupov. Nie je však jednoznačne zafinovaná odlišnosť biologickej povahy v závislosti od lokalizácie desmoidu. Pre svoju schopnosť invadovať do okolitých štruktúr a progresívny rast sú hlavne intraabdominálne desmoidy vyrastajúce z mezentéria príčinou smrti alebo život ohrožujúcich komplikácií, ako je napr. črevná obštrukcia či ischémia, perforácia, fistuly, abscesy alebo útlak močovodu.

Vo vzťahu k ostatným nádorovým ochoreniam, incidencia agresívnej fibromatózy je 0,03 % zo všetkých novodiagnostikovaných nádorových ochorení a predstavuje 3 % z malignit mákkyh tkanív [3]. Sporadický výskyt je 2–4 prípady na milión obyvateľov za rok, ale u pacientov s FAP sa vyskytuje v 10–20 % [4]. Pacienti s FAP majú približne 1 000-násobne vyššie riziko vzniku desmoidu ako ostatná populácia a spolu s niektorými inými extrakolonickými prejavmi tohto ochorenia sa označujú aj názvom Gardnerov syndróm. V roku 1950 popísal Eldon J. Gardner autozomálne dominantný variant kolorektálnej polypózy s úplnou penetráciou [5]. V rámci tohto syndrómu sa u pacientov môžu diagnostikovať osteómy, kutánne a subkutánne cysty, rôzne orálne anomálie – cysty v čelustiach, mnohopočetné odontómy a mnohopočetná ložisková hypertrofia retinálneho pigmentového epitelu (CHRPE–Congenital Hypertrophy of Retinal Pigment Epithelium). Zmeny očného pozadia – šedo-čierne ostro ohraničené ložiská, podlhovastého tvaru a centrálna atrofia pigmentového listu s priesvitnou kresbou a sklérrou – CHRPE spolu so zubnými anomáliami sú dobrým identifikačným znakom pri diagnostike FAP.

Desmoidné tumory sú hlavnou príčinou morbiditu a mortality u pacientov s FAP. Niektorí autori uvádzajú dokonca, že úmrtie v dôsledku desmoidu u týchto pacientov je druhé najčastejšie sa vyskytujúce po kolorektálnom karcinóme [6,7]. Väčšina nádorov vzniká v brušnej

stene alebo v mezentériu. Práve agresívne fibromatózy vychádzajúce z mezentéria, ktorých je cca 10 %, najčastejšie asociovaných s FAP, sú charakteristické rýchlym rastom. Desmoidy sa vyskytujú aj na končatinách, kde môžu spôsobovať útlak okolitých štruktúr. Na jedinca zvyčajne pripadá 1–10 tumorov [2,8]. Ich biologické správanie je odlišné aj v rámci postihnutého jedinca. Desmoidy ako také sú však doposiaľ málo preštudované. Napr. 5–10 % nádorov spontánne regreduje [2,9]. Približne 30 % sa vyvíja vo fázach progresie a regresie a 50 % zostáva nezmenených dlhodobo po diagnostikovaní. Desmoidy sa môžu vyskytovať v ktoromkoľvek veku od detstva až po starobu [10]. Najčastejšie však vznikajú medzi 20. a 40. rokom s mediánom 30. roku života [11].

Hranica medzi benignitou a malignitou je veľmi tesná, preto aj pre medzinárodnú klasifikáciu a striktné rozdelenie doposiaľ nebol stanovený konsenzus. Desmoidy sú však jednoznačnou neopláziou so svojou klonálnou povahou a schopnosťou agresívneho a infiltratívneho rastu, napriek chýbaniu základnej malignej črty, ktorou je metastázovanie. Klonálna povaha bola analyzovaná vo viacerých štúdiách na základe prítomnosti trizómie 8 a/alebo 20 a pomeru týchto buniek (clonality ratio), čo zodpovedá „nenormálnej“ proliferácii. Histopatologicky zvyčajne tvoria nepresne ohraničenú masu uniformných predĺžených vretenovitých buniek obložených masívne kolagénovými vláknami. Tieto bunky majú málo cytologických atypii a mitózy sú zriedkavé, jadrá sú malé. Väčšinou sú to myofibroblasty. V okolí býva často zvýraznený lem lymfocytov. Histologický nález zodpovedá benignite [12,13].

Asociácia agresívnej fibromatózy s familiárnou adenomatóznou polypózou

Všeobecné poznatky o familiárnej adenomatóznej polypóze

Nádory hrubého čreva a konečníka patria celosvetovo k najčastejšie sa vyskytujúcim zhubným nádorovým ochoreniam. Špecifické činitele pre vznik kolorektálneho karcinómu zostávajú stále nepoznané. Avšak spoznanie pa-

togenézy niektorých vrodených foriem tohto ochorenia pomáha objasniť i podstatu vzniku sporadicky sa vyskytujúcich nádorov. Dôležitým momentom je najmä zdefinovanie špecifických génových defektov, ako aj zoskupenia molekulárnych alterácií, vedúce k odhaleniu iniciácie a progresie nádorových zmien. Podarilo sa stanoviť význam niektorých onkogénov a tumor supresorových génov pri vzniku kolorektálneho karcinómu, čo dokážeme využívať v každo-dennej praxi ako v skorej diagnostike, tak aj v cielej liečbe tohto ochorenia.

Vo vzniku kolorektálneho karcinómu sú z pohľadu molekulárnej biológie zaujímavé najmenej štyri následné genetické zmeny. Jedna sa týka onkogénu (*KRAS*) a tri tumor supresorových génov (*APC*, *SMAD4* a *TP53*) – ako hlavných cieľov týchto zmien [14]. V súčasnosti existuje predpoklad, že familiárny výskyt niektorých nádorových ochorení tvorí 15–30 % prípadov. Vrodené formy kolorektálneho karcinómu, či už ako samostatná diagnóza, alebo ako súčasť niektorých syndrómov, predstavujú približne 5 % zo všetkých nádorov hrubého čreva [15]. Prevalencia FAP v populácii podľa národných registrov sa popisuje v rozmedzí 2,29–3,2 na 100 000 obyvateľov [16]. Adenómy alebo aj adenomatózne polypy vznikajú z buniek epitelovej výstelky čreva a ich bežným morfológickým znakom je dysplázia a abnormálna diferenciácia. Sú považované za prekancerózy, nakoľko je všeobecne akceptovaný predpoklad ich účasti na karcinogéneze. Adenómy väčšie ako 1 cm majú v priebehu nasledujúcich 10 rokov približne 15% pravdepodobnosť malignizácie do karcinómu [17]. Viaceré štúdie dokázali zvýšené riziko vzniku kolorektálneho karcinómu u jedincov, ktorým neboli adenómy odstránené, ako aj skutočnosť, že polypektómie znižujú toto riziko [18].

Familiárna adenomatózna polypóza (FAP) je autozomálne dominantné dedičné ochorenie. Predstavuje asi 0,5 % zo všetkých kolorektálnych karcinómov. Jedinci postihnutí týmto vrodeným ochorením majú sliznice tráviaceho traktu posiate desiatkami, stovkami, ba až tisícmi polypov, pričom pri neliečení je 100% pravdepodobnosť malignizácie niekto-

rého z polypov najneskôr v štvrtéj dekáde života, čo je podstatne skôr ako u sporadickej formy. Rozhodujúcu úlohu pri vzniku tohto ochorenia má *APC* gén (adenomatous polyposis coli), ktorý je lokalizovaný na dlhom ramienku piateho chromozómu (5q21–5q22). Jedná sa o pomerne veľký gén, podrobne popísaný v roku 1991, ktorý kóduje proteín zložený z 2 844 aminokyselín o molekulovej hmotnosti 311,8 kD [19,20].

Gén *APC* je tumor supresorový gén, pozostáva z 15 exónov, pričom 15. exón predstavuje asi 75 % kódujúcej oblasti génu. V literatúre sa uvádza, že somatické mutácie v *APC* géne sú prítomné v 80–90 % sporadických kolorektálnych karcinómov a tieto mutácie sú súčasťou mnohostupňovej karcinogézy. V prípade FAP však postihnutý jedinec zdedí od rodiča zárodočnú mutáciu génu *APC* a v druhej – doposiaľ zdravej – alele sa v epitelových bunkách čreva uskutoční somatická mutácia. Teda až prítomnosť mutácií v oboch alelách *APC* génu vedie k vzniku kolorektálneho karcinómu u jedinca s FAP.

Zárodočné mutácie sú situované hlavne v prvej polovici génu, pričom mutácie v kodónoch 1061 a 1309 tvoria približne 35 % z nich. Somatické mutácie sú popisované v oblasti medzi kodónmi 1000–1600 (15. exón) a v oblasti MCR (mutation cluster region), ktorá zaberá približne 20 % génu [21]. Je poznaných niekoľko stoviek zárodočných aj somatických mutácií, spomínaná oblasť 15. exónu je známa obzvlášť vysokou koncentráciou mutácií, ale tieto sa môžu vyskytovať aj v exónoch 6, 9 a 13 [21]. Najčastejšie sa jedná o inzercie, delécie a bodové mutácie. Pri molekulárnej diagnostike zárodočnej mutácie pri klinicky verifikovanej FAP môže nastať situácia, kedy súčasnými vyšetreniami nevieme túto detekovať. Príčinou môže byť dosiaľ neznáma mutácia, či už v kódujúcej alebo v regulačnej oblasti alebo mutácia v inom, dosiaľ neidentifikovanom géne.

Formy familiárnej adenomatóznej polypózy a fenotypovo-genotypové korelácie

FAP sa vyskytuje v dvoch formách. Pre klasickú formu je typický skorý nástup ochorenia, polypy vznikajú v počte

100–1 000 v epitelovej výstelke hrubého čreva najskôr benigne v priebehu neskoršej puberty. Keď nastúpia prvé symptómy, obvykle do 30. roku, až u 50 % jedincov je diagnostikovaný karcinóm [22]. Podľa starších literárnych údajov v prípade neliečených pacientov s FAP vznikne kolorektálny karcinóm v 7 % do veku 21 rokov, v 87 % do veku 45 rokov a v 93 % do veku 50 rokov [16]. U približne polovice pacientov sú prítomné polypy v oblasti fundu a tela žalúdka, s pomerne nízkym malígnym potenciálom. Duodenálne adenomatózne polypy sú u 50–90 % pacientov, väčšinou v distálnom úseku [23]. Najčastejšie sa vyskytujúcou mutáciou *APC* génu je mutácia v kodóne 1309, čo vedie k extrémne rýchlej a veľkej tvorbe črevných polypov v skorom veku [24]. Ďalej sú popísané skutočnosti, že pacienti s mutáciami medzi kodónmi 168 a 1580 (okrem 1 309) majú prvé prejavy ochorenia (najčastejšie enterorágiu) v priemere okolo 30. roku života, kým pacienti s mutáciami na 5' konci *APC* génu po kodón 158, v exóne 9 a distálne na 3' konci génu za kodónom 1580 v priemere okolo 50. roku života, čo je typické pre atenuovanú formu ochorenia [24].

Atenuovaná forma (AFAP) je charakteristická nižším počtom polypov (v priemere 30), ktoré sú situované viac v proximálnej časti hrubého čreva. Kolorektálny karcinóm býva diagnostikovaný o 10–15 rokov neskôr ako pri klasickej forme, teda okolo 50. roku života [25]. Z extrakolonických manifestácií bývajú prítomné polypy horného tráviaceho traktu, ale desmoidy a CHRPE sa vyskytujú zriedkavo. Pozorované boli mutácie na 5' konci *APC* génu po kodón 158, v exóne 9 a distálne na 3' konci [26–28].

Miesto zárodočnej mutácie *APC* génu, ako bolo známe už z prvých prác (viď vyššie v kapitole o FAP), koreluje s vekom vzniku ochorenia, početnosťou polypov a extrakolonickou manifestáciou. Predmetom ďalších prác bolo spresniť tieto genotypo-fenotypové súvislosti.

Patogenéza familiárnej adenomatóznej polypózy – subcelulárna úroveň

Vo všeobecnosti je akceptovaná pri vzniku FAP Knudsonova dvojjásahová teória vzniku kolorektálneho karcinómu.

Mutácia v APC géne je vždy prvou genetickou alteráciou v tumorigenéze a má blízky vzťah už v prechode do dysplázie malých polypov [29].

APC proteín, ako produkt APC génu, je zodpovedný za negatívnu kontrolu hladín β -katenínu v cytozole. Ak je mutácia v APC géne, výsledkom je tvorba abnormálneho, väčšinou skráteneho (truncated) proteínu, čo má za následok zlyhanie tohto kontrolného mechanizmu. Tento jav je prítomný ako prvý krok malignizácie črevného epitelu v 90 % karcinómov hrubého čreva [14].

APC proteín bol nájdený v jadre a v membráne epitelových buniek. Homodimerizuje a viaže sa na ďalšie proteíny, vrátane glykogén kinázovej syntázy 3β (GSK- 3β), β -katenínu, γ -katenínu, tubulínu. APC proteín tvoriaci komplex s GSK- 3β zabezpečí fosforyláciu odbúranie β -katenínu, ktorý hrá dôležitú úlohu pri adhézii bunky a v iných intracelulárnych signálnych procesoch. Pri správnej tvorbe APC proteínu je znížená bunková proliferácia a bunka je správne naprogramovaná k apoptóze [14]. Tieto procesy sú zahrnuté vo Wnt signálnej dráhe.

Keď dráha Wnt nie je aktivovaná, GSK- 3β fosforyluje kľúčové proteíny s cieľom ich deštrukcie. Najdôležitejší z týchto substrátov je β -katenín, ktorý ma tri hlavné úlohy. Môže byť viazaný na cytoplazmatickú doménu receptora pre adhéziu bunky (E-catherin), v solubilnej forme voľný v cytozole bunky s rýchlym polčasom rozpadu a nakoniec v jadre ako dôležitá súčasť transkripčného faktora. V prípade abnormálnej funkcie APC proteínu nedochádza k odbúravaniu β -katenínu a tento migruje do jadra, kde sa viaže na transkripčný faktor Tcf-4 alebo Lef-1 (T cell factor-lymphoid enhancer factor) a môže aktivovať expresiu rôznych onkogénov ako c-Myc a cyklín D1 [30].

APC proteín hrá tiež dôležitú úlohu i pri chromozómovej segregácii, pri strate jeho funkčnosti býva pozorovaná chromozómová instabilita [14].

Takto opísaný proces tumorigenézy na molekulárnej úrovni má pomerne dobre poznaný obraz z morfológicko-funkčného hľadiska. Pozícia kmeňových a viac diferencovaných buniek je na spo-

dine krypty čreva. Kým časť potomstva týchto kmeňových buniek zostáva na dne krypty a udržiava ich konštantný počet, väčšina je premiestňovaná nahor von z krypty smerom k povrchu epitelu, kde zakrátko podliehajú apoptóze. Tento proces migrácie a smrti trvá približne 3–4 dni. V spodine črevných krypt sú uložené replikujúce sa kmeňové bunky s vysokou hladinou β -katenínu. V bunkách lokalizovaných blízko spodiny sú intracelulárne hladiny β -katenínu vysoké, pretože tieto bunky dostávajú signály cez Wnt signálnu dráhu zo strómy. β -katenínové molekuly migrujú do jadra a asociujú s Tcf/Lef transkripčnými faktormi, čo vedie k zvýšeniu proliferácie týchto buniek a zabraňuje ich diferenciácii. V zdravom črevnom epitelu sa teda väčšina potomstva týchto buniek premiestni smerom k povrchu lumenu, ako je opísané vyššie, čím stimulácia cez Wnt dráhu klesá, čo vedie k zvýšenej degradácii β -katenínu, prerušeniu proliferácie a zvýšeniu diferenciácie. Bunka nakoniec podlieha apoptóze. Naproti tomu, keď je APC proteín chybný, hladiny β -katenínu zostávajú vysoké i pri absencii Wnt signálov, proliferujúce a nediferencované bunky zlyhávajú v migrácii k povrchu epitelu, zostávajú v kryptách a vytvárajú adenomatózne polypy. V ďalšom priebehu karcinogenézy sú takéto bunky citlivejšie voči následným mutáciami, napr. v rodine K-ras génov, progredujú do pokročilých polypov až karcinómov.

Agresívna fibromatóza – molekulárno-biologické súvislosti

APC je tumor supresorový gén a v súlade s Knudsonovou dvojjásohou hypotézou obe alely, zárodočná aj somatická, sú mutované vo FAP asociovaných kolorektálnych karcinómoch. Somatické mutácie v APC géne, hlavne zmeny vedúce k skrátenej APC proteínu a strata heterozygoty (LOH), boli popísané u črevných a duodenálnych polypov. Tieto zmeny sa nevyskytujú náhodne. U črevných polypov sa mutácie vedúce k skrátenej APC proteínu vyskytujú v úseku APC génu známom pod názvom MCR (mutation cluster region), nachádzajúcim sa medzi kodónmi 1250–1450 [31]. Podobne v duodenálnych polypoch MCR bol definovaný

medzi kodónmi 1400–1580 [32]. LOH bol druhý najčastejší zásah u pacientov s črevnými polypmi, ktorí majú zárodočnú mutáciu medzi prvou a druhou β -katenín degradačnou doménou, pozostávajúcou z 20 aminokyselín, lokalizovanú v blízkosti kodónu 1300. LOH väčšinou vzniká mitotickou rekombináciou bez zníženia počtu kópií [31]. Základným predpokladom v doteraz prezentovaných štúdiách bola prítomnosť bialelickej mutácie APC génu, ktorá vedie k dysregulácii „práve správnej“ hladiny β -katenínu. Extra-kolonické tumory asociované s FAP vykazujú podobné asociácie, avšak v iných oblastiach APC génu. Predpokladalo sa, že somatické mutácie distálne od kodónu 1400, ktoré majú za následok skrátenej proteínu, sa vyskytujú v tých desmoidoch, kde bola zárodočná mutácia proximálne od kodónu 1400. Naproti tomu strata heterozygoty bola nájdená v tumoroch so zárodočnou mutáciou distálne od kodónu 1449, čo naznačovali niektoré štúdie [31,33,34].

Tieto predpoklady sa snažili analyzovať autori v doteraz najväčšej prezentovanej analýze desmoidov asociovaných s FAP. Jednoznačne preukázali vzťah zárodočnej a somatickej mutácie (dvojjásohová teória vzniku) v desmoide, tak ako to bolo doteraz známe u karcinómov [35]. Výsledky analýzy 23 desmoidných tumorov 17 pacientov s FAP jednoznačne preukázali, že prítomnosť zárodočnej mutácie proximálne od kodónu 1400 je spojená so somatickou mutáciou distálne od kodónu 1400 a znamená skrátenej proteínu. Desmoidy so zárodočnou mutáciou distálne od 1400 v druhom zásahu sú postihnuté stratou heterozygoty. Vo všeobecnosti tieto dáta potvrdili, že β -katenínová dysregulácia je základ pri vzniku desmoidov asociovaných s FAP.

Doteraz boli prezentované len ojedinelé experimentálne práce, pokúšajúce sa zdefinovať význam zvýšenej expresie β -katenínu v jadre, keďže priamo súvisí s patogenézou ochorenia, a to hlavne u sporadickej formy. Gén pre proteín β -katenín (*CTNNB1*) je uložený na chromozóme 3p22, ktorý je často zmenený u malignít. Viaceré štúdie dokazujú, že v prípade sporadickej agresívnej fibro-

matózy bývajú prítomné mutácie β -katenínu bez zmien v APC géne [36]. Odhaduje sa, že somatické mutácie v APC géne alebo v géne pre β -katenín sa nachádzajú u 75 % pacientov so sporadickou agresívnou fibromatózou, čo má za následok neschopnosť bunky degradovať β -katenín [36]. Experimenty s transgénymi myšami ukázali, že stabilizovaný, nedegradovateľný β -katenín je zodpovedný za dysreguláciu proliferácie mezenchýmových buniek a následnú tvorbu desmoidov u 75 % sledovaných zvierat v priebehu 3 mesiacov [37]. Záverom autori konštatovali, že k zvýšeniu hladín β -katenínu u desmoidných nádorov dochádza vplyvom mutácie APC proteínu a jeho následnej neschopnosti podieľať sa na deaktivácii β -katenínu alebo vplyvom mutácie priamo v géne pre β -katenín, čo má za následok jeho stabilizáciu a/alebo permanentnú aktiváciu. Lazar et al publikovali v roku 2008 výsledky genotypovej analýzy CTNNB1 u 138 sporadických desmoidov (1985–2005) [38]. Mutácie CTNNB1 pozorovali u 117 pacientov (85 %). Identifikovali tri presne lokalizované mutácie v dvoch kodónoch v exóne 3: 41A (59 %), 45F (33 %) a 45P (8 %). Posledná menovaná bola pre raritnosť z ďalších analýz vylúčená. Signifikantne horšie 5-ročné bezrelapsové prežívanie bolo v skupine 45F-mutovaných desmoidov oproti 41A-mutáciám a nemutovaným tumorom, a to 23 % p < 0,0001 vs 57 % a 65 %. Expresia β -katenínu v jadre bola pozorovaná v 98 % vzoriek a jej intenzita inverzne korelovala s incidenciou recidívy desmoidu (p < 0,01). Autori v závere usudzujú, že selektovaná skupina pacientov, napr. 45F-mutovaných, by mohla profitovať z adjuvantnej liečby [38]. Objasniť úlohu abnormalít chromozómu 8 spolu so zmenami APC génu a génu pre β -katenín v tumorigenéze agresívnej fibromatózy sa pokúšali Yang et al, pričom z ich výskumu vyplýva, že len trizómia chromozómu 8 je prognostickým faktorom recidívy ochorenia [39]. Abnormálna expresia β -katenínu nesignifikantne korelovala s mutáciami génov. U tumorov s pozitívnou expresiou β -katenínu bola signifikantne vyššia expresia c-myc proteínu. Proliferačný index Ki-67 bol extrémne nízky vo všetkých vzorkách.

Imunohistochemické vyhodnotenie expresie beta-katenínu v jadre v 100 vzorkách detských pacientov fibromatóz desmoidného typu realizovali Thway et al [40]. Jednalo sa o heterogénnu skupinu pozostávajúcu z rôznych histologických podtypov v rámci detských a dospelých fibromatóz. Z výsledku analýzy vyplynulo, že vysoké hladiny β -katenínu v jadre boli len v skupine charakterizovanej ako hlboká fibromatóza (42 %), nezvýšené hladiny zostávali v „benígnych“ diagnózach, ako boli fibrózne hamartómy, juvenilné hyalínne fibromatózy, myofibromatózy, lipofibromatózy, kalcifikujúce aponeurotické fibrómy, palmárno-plantárne fibromatózy a tortikolis. Autori predpokladajú, že Wingless/Wnt dráha zohráva úlohu v patogenéze len hlbokých fibromatóz, pričom zatiaľ nie je jednoznačne preukázané, že spúšťacím mechanizmom sú mutácie génu APC či β -katenínu [40].

Záver

Napriek tomu, že patogenéza desmoidov je podrobne skúmaná a existuje veľa experimentálnych prác, zostáva tumorigenéza nepoznaná. Skutočnosť, že desmoidné tumory sú aj súčasťou hereditárneho ochorenia, akým je napr. FAP, však výrazne môže posunúť tento poznávací proces.

APC gén sa nachádza na chromozóme 5q21 a podieľa sa na inhibícii faktorov signálnych dráh spôsobujúcich rast nádorov. Molekulárna podstata pôsobenia APC bola zadefinovaná ako antionkogén, pričom APC proteín, ktorý je jeho produktom, sa nachádza v cytoplazme, kde interaguje s celým radom bunkových proteínov vrátane β -katenínu. Tento je schopný vstupovať do jadra a regulovať expresiu génov podporujúcich rast bunky. Proteín APC sa podieľa na degradácii β -katenínu a udržiavaní jeho nízkej hladiny v cytoplazme. V prípade straty alebo obmedzenia jeho funkcie sa zvýši hladina β -katenínu, ktorý vstupuje do jadra a spúšťa kaskádu bunkovej proliferácie. Pre pacientov s FAP je charakteristická skôr zárodočná mutácia v APC géne, kým u pacientov so sporadickou formou agresívnej fibromatózy sa vyskytuje častejšie somatická mutácia v β -katenínovom géne. Ako sme opisali

vyššie, táto Wnt signálna dráha je podstatná v tumorigenéze karcinómu čreva a aj v desmoide.

Literatúra

- DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008.
- Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC et al. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1999; 86(9): 1185–1189.
- Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr et al. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. Cancer 2000; 88(7): 1517–1523.
- Bertario L, Russo A, Sala P et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. Int J Cancer 2001; 95(2): 102–107.
- Gardner EJ, Stephens FE. Cancer of the lower digestive tract in one family group. Am J Hum Genet 1950; 2(1): 41–48.
- Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW et al. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 1990; 33(8): 639–642.
- Bertario L, Presciuttini S, Sala P et al. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. Semin Surg Oncol 1994; 10(3): 225–234.
- McAdam WA, Goligher JC. The occurrence of desmoids in patients with familial polyposis coli. Br J Surg 1970; 57(8): 618–631.
- Church JM. Desmoid tumours in patients with familial adenomatous polyposis. Semin Colon Rectal Surg 1995; 6: 29–32.
- Clark SK, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis. Br J Surg 1996; 83(11): 1494–1504.
- Knudsen AL, Bülow S. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis. A review of literature. Fam Cancer 2001; 1(2): 111–119.
- Fletcher JA, Naeem R, Xiao S et al. Chromosome aberrations in desmoid tumors. Trisomy 8 may be a predictor of recurrence. Cancer Genet Cytogenet 1995; 79(2): 139–143.
- Bridge JA, Swartz SJ, Buresh C et al. Trisomies 8 and 20 characterize subgroup of benign fibrous lesions arising in both soft tissue and bone. Am J Pathol 1999; 154(3): 729–733.
- Fodde R, Smits R, Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. Nat Rev Cancer 2001; 1(1): 55–67.
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57(1): 43–66.
- Solomon C, Burt RW. Familial adenomatous polyposis. Gene reviews 2004. Available from: <http://www.geneclinics.org/profiles/fap/details.html>.
- Kune S, Kune GA, Watson L. The Melbourne colorectal cancer study: incidence findings by age, sex, site, migrants and religion. Int J Epidemiol 1986; 15(4): 483–493.
- Nelson RL, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1999; 42(6): 741–752.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991; 66(3): 589–600.
- Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B et al. Identification of FAP locus genes from chromosomes 5q21. Science 1991; 253(5020): 661–665.
- Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. Hum Mutat 1993; 2(6): 425–434.

22. Gardner EJ, Burt RW, Freston JW. Gastrointestinal Polyposis: Syndromes and Genetic Mechanisms. *West J Med* 1980; 132(6): 488–499.
23. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16(2): 63–75.
24. Friedl W, Caspari R, Sengteller M et al. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001; 48(4): 515–521.
25. Spirio LN, Samowitz W, Robertson J et al. Alleles of APC modulate the frequency and classes of mutation that lead to colon polyps. *Nat Genet* 1998; 20(4): 385–388.
26. Soravia C, Berk T, Madlensky L et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998; 62(6): 1290–1301.
27. van der Lijft RB, Meera Khan P, Vasen HF et al. Germline mutations in the 3' part of APC exon 15 do not result in truncated proteins and are associated with attenuated adenomatous polyposis coli. *Hum Genet* 1996; 98(6): 727–734.
28. Friedl W, Meuschel S, Caspari R et al. Attenuated familial adenomatous polyposis due to a mutation in the 3' part of the APC gene. A clue for understanding the function of the APC protein. *Hum Genet* 1996; 97(5): 579–584.
29. Jen J, Powell SM, Papadopoulos N et al. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. *Cancer Res* 1994; 54(21): 5523–5526.
30. Weinberg RA. *The biology of cancer*. 1st ed. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group 2007.
31. Lamlum H, Ilyas M, Rowan A et al. The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudsons „two-hit“ hypothesis. *Nat Med* 1999; 5(9): 1071–1075.
32. Groves C, Lamlum H, Crabtree M et al. Mutation cluster region, association between germline and somatic mutations and genotype-phenotype correlation in upper gastrointestinal familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol* 2002; 160(6): 2055–2061.
33. Palmirotta R, Curia MC, Esposito DL et al. Novel mutations and inactivation of both alleles of the APC gene in desmoid tumors. *Hum Mol Genet* 1995; 4(10): 1979–1981.
34. Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R et al. Coexistence of somatic and germ-line mutations of APC gene in desmoid tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res* 1993; 53(21): 5079–5082.
35. Latchford A, Volikos E, Johnson V et al. APC mutations in FAP – associated desmoid tumours are non-random but not „just right“. *Hum Mol Genetics* 2007; 16(1): 78–82.
36. Saito T, Oda Y, Kawaguchi KI et al. Possible association between higher beta-catenin mRNA expression and mutated beta-catenin in sporadic desmoid tumors: real-time semiquantitative assay by TaqMan PCR. *Lab Invest* 2002; 82(1): 97–103.
37. Cheon SS, Cheah AY, Turley S et al. Beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(10): 6973–6978.
38. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008; 173(5): 1518–1527.
39. Yang JL, Wang J, Zhou XY et al. Abnormalities of chromosome 8, APC and beta-catenin genes in aggressive fibromatosis. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008; 30(2): 116–120.
40. Thway K, Gibson S, Ramsay A et al. Beta-catenin expression in pediatric fibroblastic and myofibroblastic lesions: a study of 100 cases. *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12(4): 292–296.

Redakce časopisu *Klinická onkologie* vypisuje

SOUTĚŽ O NEJLEPŠÍ PRÁCI

v kategoriích:

původní práce, přehled, kazuistika.

Do soutěže budou automaticky zařazeny práce, které redakce obdrží od 1. 4. 2012 do 30. 11. 2012.

Nejlepší práce z každé kategorie bude odměněna
částkou 10 000 Kč.