

NĚKOLIK POZNÁMEK K MOLEKULÁRNÍ GENETICE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

SOME REMARKS TO THE MOLECULAR GENETIC OF COLORECTAL CANCER

KUBÁČKOVÁ K.¹⁾, PRAUSOVÁ J.¹⁾, HOCH J.²⁾

¹⁾ ONKOLOGICKO-RADIOTERAPEUTICKÉ ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE, PRAHA

²⁾ I. CHIRURGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE V MOTOLE

Souhrn: Kolorektální karcinom (KRK) je jedním z největších zdravotních problémů v rozvinutých zemích, neboť představuje druhé místo v úmrtnosti na zhoubné nádory a to jak u mužů tak i žen. Přestože etiologie KRK jako i u ostatních zhoubných tumorů není známa, bylo prokázáno několik faktorů, které souvisejí se vznikem KRK. Kromě faktorů zevního prostředí a stravovacích návyků, důležité místo v etiopatogenezi zaujímají genetické faktory, ať již hereditární či nehereditární. Z hereditárních onemocnění je nejvíce prostudována familiární adenomatosní polyposa s APC genem a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom s patognomickými mutacemi na chromosomech 2p a 3p, s přítomností mikrosatelitové instability. U sporadicky se vyskytujícího kolorektálního karcinomu hraje významnou úlohu p53 - tzv. strážce genomu. Mimo mutace tohoto supresorového genu jsou popisovány i mutace na chromosomech 5q a 18q a další genetické změny jako amplifikace a změny methylace DNA. Kolorektální karcinom v dnešní době představuje nejlépe prostudovaný proces z pohledu molekulární genetiky, který otvírá i možnosti pro výzkum genetických změn dalších onemocnění.

Klíčová Slova: FAP, HNPCC, p53, APC gen, amplifikace, methylace.

Summary: Colorectal cancer is a significant health problem in the developed countries, it is the second leading cause of cancer death in both males and females. Although the specific etiology, like in other tumors, is unknown, some environmental, dietary and genetic, as well as hereditary and nonhereditary factors are considered to play an important role in the development of CRC. The two best defined inherited diseases are Familial Adenomatous Polyposis (FAP) with APC gene mutation and Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) with specific mutation on chromosomes 2p and 3p with microsatellite instability (MSI). Mutation of the p53 gene, guardian of the genome, seems to be a critical step in the progression of sporadic CRC. Not only mutation of this suppressor gene but also mutations on chromosome 5q and 18q has been identified together with either genetic changes such as amplification and methylation of DNA. Colorectal cancer is one of the best characterized tumors from molecular genetic point of view and serves as a model for the study of genetic abnormalities for many other neoplasms.

Key Words: FAP, HNPCC, p53, APC gene, amplification, methylation.

Adenomy a adenomatosní polypy jsou považovány za prekursorovou lézi s charakteristikami nekontrolovatelného buněčného dělení a poruchou jejich diferenciací procesů. Většina KRK nevzniká de novo, ale na bázi těchto lézí postupnou akumulací těchto změn. Díky jejich poměrně lehké dostupnosti pro biotické vyšetření, můžeme sledovat vývoj přes dysplastické slizniční změny až po invazivní karcinom. Molekulární biologie KRK je v současnosti jedna z nejvíce prostudovaných a stala se vzorem pro výzkum dalších nádorů (1).

Rodinný výskyt CRC byl prokázán až u 15 % nemocných.

HEREDITÁRNÍ FORMY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Familiární adenomatosní polyposa (FAP)

FAP představuje asi 0.5% výskytu všech KRK s maximem výskytu mezi 20-30 rokem.

Jediný gen APC (adenomatosní polyposis coli), lokalizovaný na 5q21-22, je zodpovědný za výskyt FAP. Tento supresorický gen byl poprvé klonován a sekvencován v roce 1991.

Příčinou funkční inaktivace proteinu APC genu jsou mutace a delece, které nacházíme u 2/3 rodin s FAP a Gardnerovým syndromem (2).

Kromě klasické FAP, byla popsána její mírnější forma, tzv. AAPC (attenuated APC), s mutacemi vyskytujícími se

především v prvních čtyřech exonech. AAPC je charakterizována přítomností nižšího počtu adenomatosních polypů (obvykle méně než 100) (3). U jedinců s AAPC dochází k vývoji KRK asi o 15 let později než u nemocných s APC, ale o 10 let dříve než u sporadického KRK.

Stejně mutace APC byly popsány i u Gardnerova syndromu (nádory měkkých tkání, osteomy, pozdní anomálie, kongenitální hypertrofie retinálního pigmentového epitelu). Jedná se tedy o stejný syndrom, ale s jiným fenotypem, který je ovlivněn genetickými či zevními vlivy.

Také u některých jedinců s Turcotovým syndromem (střevní polyposa spojená s mozkovými nádory) byly prokázány zárodečné mutace v APC.

Při diagnóze u dětí ve věku 12-13 let z rodin s prokázanou FAP je dáována přednost genetickému vyšetření před invazivní sigmoidoskopii. Endoskopie zůstává vyhrazena pro jedince, kde nebyla mutace diagnostikována. Profylaktická kolektomie zůstává jednoznačnou indikací u jedinců s FAP.

Nemocní s FAP mají také vyšší riziko vzniku nádorů štítné žlázy, tenkého střeva, žaludku a mozku (4).

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) HNPCC, autosomálně dominantně dědičné onemocnění je zodpovědné za výskyt 2-4% CRC.

Klinicky rozlišujeme Lynchův syndrom I, s výskytem

vícečetných KRK v časném věku v několika generacích, a Lynchův syndrom II, který se kromě střevních karcinomů vyznačuje časným výskytem karcinomů ovaria, pankreatu, hepatobiliárního traktu, endometria.

Až u 90 % jedinců nesoucích specifické mutace pro HNPCC dojde k vývoji kolorektálního karcinomu. Karcinomy spojené s touto diagnosou jsou často špatně diferencované a produkují extracelulární mucin. Pro diagnosu HNPCC existuje několik klinických kritérií, nejpřísnější jsou kritéria Amsterodamská (výskyt KRK u tří příbuzných v první linii a u nejméně dvou dalších jedinců v různých generacích, u všech musí dojít ke vzniku KRK před 50 rokem) (5). Asi 10 % nemocných s KRK má v první linii příbuzného s KRK. Genetickým podkladem tohoto syndromu jsou mutace na chromosomu 2p (hMSH2) a 3p (hMLH1). Produkty těchto genů patří do skupiny proteinů, které jsou zodpovědné za poznání chybného párování basí při replikaci DNA a podílejí se na jejich reparaci. Nosiči těchto mutací mají typický fenotyp, nazývaný mikrosatelitovou instabilitou, která je charakterizována multifokálním rozšířením či naopak zkrácením krátkých opakujících se sekvencí DNA s defektním párováním basí. Mluví se o fenotypu s replikační chybou (replication error phenotype - REP+). Tento REP+ byl diagnostikován u 77 % nemocných s kolorektálním karcinomem u HNPCC, v nižším procentu je vázán i na výskyt dalších solidních tumorů u HNPCC. Předpokládá se, že mutovaný fenotyp je zodpovědný za rychlou malignizaci existujících adenomů. Karcinomy vzniklé u tohoto syndromu se však vyznačují lepší prognosou. Při rychlé malignizaci adenomů zůstávají zachovány nádorové receptory pro T-lymfocyty a nedochází k alteraci imunitního systému (6). V dnešní době je již možná genetická diagnosa určením mutací hMSH2 a hMLH1.

U členů rodin s NHPCC, kde byla prokázána patologická mutace, je indikován intenzivní screening, včetně profylaktické chirurgické intervence (subtotální profylaktická kolektomie). Zahájení totální koloskopie je indikováno ve věku 20 až 25 let 1x za 2 roky, od 30 let 1x ročně. U žen je dále od 30 let věku doporučována 1x ročně endometriální curetage, prevence ovariálního karcinomu transvaginální ultrasonografií a stanovení onkogenního markru CA 125. Ženám by mělo být doporučováno časně těhotenství s následnou profylaktickou abdominální hysterektomií a oboustrannou ovariectomií ve věku 35-40 let. I po profylaktické ovariectomii zůstává určité riziko vzniku peritoneálního cystadenokarcinomu. U jedinců těchto rodin bez prokázané mutace je na místě screeningový program určený pro zdravou populaci. Právě při této diagnose se ukazuje obtížnost genetického testování. Některé geny mohou uniknout detekčním testům nebo se mohou objevit nové mutace odlišných genů u jiných členů v příbuzenstvu. Ne všechny detekovatelné alterace sekvencí zodpovědných genů musí vést k vývoji zhoubného nádoru. Abychom mohli chybnou sekvenci považovat za příčinu vzniku nádoru, je nutné mít dostatečnou jistotu o změně funkce genu s mutovanou sekvencí. Pro členy rodin s neprokázanou mutací hMSH2 a hMLH1 je možno provést další genetické testování, např. detekce mikrosatelitové instability. Je nutné mít na paměti, že genetické testování a interpretace jeho výsledků je mnohem komplexnější proces než u zavedených diagnostických postupů (7).

NEHEREDITÁRNÍ KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Zevní faktory

Na základě současných znalostí se dá předpokládat, že velká většina KRK nemá jednoznačně dědičný podklad. Přesto se objevilo několik studií, které počet dědičných KRK odhadují na 15 %-90 %. K takovémuto číslu však chybí identifikace zodpovědných genetických faktorů a nelze opomenout ani zevní faktory (strava s vysokým obsahem tuku, červené maso, nízký obsah vlákniny).

MOLEKULÁRNÍ GENETIKA

KRK jsou považovány za genetické onemocnění s klíčovými změnami v genech a jejich proteinech, které kontrolují buněčný cyklus, růst buněk, apoptózu, buněčné signalizace a reparace. Nejčastější alterace se vykytují v protoonkogenech/onkogenech a tumorsupresorových genech. Akumulace mutací v těchto strukturách jsou kauzální příčinou nádorové progresi právě u KRK.

ONKOGENY

První velký zlom v molekulární genetice KRK nastal objevením mutací ras genu. Ras mutace jsou prokázány asi u 10 % adenomů menších než 1 cm v průměru. Produkt ras genu, je p21, regulační protein proliferace, který katalyzuje hydrolýzu GTP na GDP (8). Později byly identifikovány tři typy tohoto genu- K-ras, H- ras a N-ras. Mutace K-ras a N-ras se nacházejí až u 50 % kolorektálních adenomů větších než 1 cm a u 50 % KRK. K jeho mutacím dochází nejspíše během progresi adenomů, jelikož nebyl prokázán u polypů menších než 1 cm. Ras mutace hrají určitou roli při vývoji některých kolorektálních karcinomů. Některé studie předpokládají vývoj tumorů i bez přítomnosti ras mutací, ale též chybění progresi tumorů při jejich přítomnosti. Jestliže dojde k odstranění mutací rekombinantní technikou, nádorové buňky ztrácejí svoji tumorigenicitu, což potvrzuje jeho významné místo ve vývoji kolorektálního karcinomu, i když do dnešní doby ne zcela objasněné místo.

TUMOR SUPRESOROVÉ GENY

Tumor supresorové geny mohou být inaktivovány různými způsoby, jako např. bodovou mutací, translokací a delecí. K inaktivaci funkce nemusí však docházet pouze na úrovni genu. Inaktivován může být i protein. (např. vazbou na virové antigeny, či některé endogenní proteiny). Metoda srovnání tumorálních alel s alelami nenádorové tkáně vede k identifikaci delecí označovaných jako ztrátu heterozygosity (LOH). Nejčastěji jsou postiženy chromosomy 5q, 8p, 17p a 18q, jejich ztráta byla identifikována u 50 %, 73 % a 75 % KRK.

Chromosom 17p: p53

p53 supresorový gen, nazývaný strážce genomu, je nejčastěji se vyskytující alterovaným genem u solidních nádorů.

Gen p53 je lokalizovaný na krátkém raménku 17. chromosomu a kóduje 53-kd fosfoprotein, který je regulátorem buněčného cyklu a můžeme o něm mluvit jako o faktoru regulujícím transkripci. Divoký typ (tedy přirozený, v přírodě se vyskytující), nikoli mutovaný p53, je účinným inhibitorem růstu transformovaných buněčných kultur.

Nejčastější vlastností divokého p53 je schopnost se vázat sekvencně specifickým působem na DNA.

Při poškození DNA p53 prostřednictvím dalších regulačních proteinů zastaví buněčný cyklus a dá čas k opravě DNA. Pokud oprava DNA není možná, indukuje apoptosu.

P53 se podílí na regulaci řady proapoptotických genů (např. bax, bik, bclXs, bad).

Zvýšená exprese proteinu p53 je imunohistochemickými metodami identifikovatelná u 30 % až 70 % nádorů a koreluje s horší prognosou. Citlivější diagnostickou metodou se jeví sekvenování cDNA. Přestože se mutace p53 mohou vyskytovat v celé délce genu, nejčastěji k nim dochází na vazebných místech pro DNA, v oblasti kódované exony 5-8, a označovanou jako evolučně zachovalá doména, s evolučně zachovanými regiony. Zde se nachází až 82 % „missense“ mutací, které na rozdíl od jiných typů mutací, mají širší distribuci. Důsledkem těchto mutací je syntéza abnormálního proteinu s novými onkogenními vlastnostmi a prodlouženým poločasem. Přítomnost bodových mutací p53 je spojena s agresivnějším růstem tumoru (12). Více jak 50 % kolorektálních karcinomů má inaktivovaný protein p53. Mutovaný p53 ztrácí svoji transkripční aktivitu a je dokonce schopen tlumit aktivitu divokého p53.

Studie dále potvrdily, že p53 není nezbytně nutný pro funkci normálních buněk. Naproti tomu může mít důležitou funkci v buňkách vystavených stresu (hypoxie, záření X, lékové poškození DNA). Hypoxie byla prokázána jako silný fyziologický induktor p53. Hypoxický stav se často nachází v tumorech a zde může indukovat expresi p53 a jím zprostředkovanou apoptosu. Zároveň bylo prokázáno, že buňky neexprimující p53 jsou životaschopnější (4).

V současné době probíhá již několik studií, nahrazujících mutovaný p53 divokým typem nemutovaného p53, který je transportován intracelulárně pomocí retrovirových či adenovirových nosičů.

Vzhledem ke slabému „bystander effect“ (definovaný jako schopnost transdukovaných buněk zabíjet okolní netransdukované buňky) je nutné zahájit genovou léčbu p53 u časných stadií nádorů a její aplikaci v krátkých časových intervalech opakovat (14).

Chromosom 18q:

Jedním z genů tohoto chromosomu je DCC (Deleted in Colorectal Cancer), jehož velmi nízká až chybějící exprese byla prokázána v 88 % KRK.

DCC protein lze považovat za membránový protein, jehož extracelulární složka se vyznačuje výraznou homologií s adhesivními molekulami. Dle studií in vitro se předpokládá, že exprese DCC je nutná pro buněčnou adhezi a ztráta DCC vede až k vývoji invazivního karcinomu. Výsledky publikovaných studií svědčí pro tumor-supresorovou funkci DCC.

Další z genů lokalizovaných na tomto chromozomu čeká ještě na objasnění své funkce v karcinogenezi - jedná se o DPC4 (deleted in pancreatic cancer), který kóduje skupinu proteinů označovaných jako MAD homologs, které jsou součástí signální cesty zprostředkované TGF-beta (transforming growth factor). TGF-beta potlačuje růst normálních buněk, nádorové buňky jsou rezistentní k tomuto růstovému faktoru. Jeden ze skupiny těchto MAD proteinů - JV 18-1/MAR2, lokalizovaný na 18q21, představuje třetí supresorový gen tohoto chromozomu (4).

Chromosom 5q: APC gen

Mutace genu APC (adenomatosis polyposis coli) představují jen první krok v tumorigenezi.

Mutace APC se vyskytují se stejnou frekvencí jak u benigních malých tumorů tak u karcinomů. Na rozdíl např. od mutací p53 a ras, které jsou přítomny pouze u progredujících tumorů, APC mutace byly také nalezeny v aberantních střevních kryptách. Více jak 63% tumorů má dvě genetické alterace na APC lokusu. Mutace APC jsou spojeny s časnými stadii karcinogeneze u kolorektálního karcinomu (15,16). Různá poloha mutace APC odpovídá různému počtu polypu.

Nemocní se stejnými mutacemi mohou mít různé klinické projevy, např. u některých jedinců dojde k vývoji osteomu a u jiných, se stejným typem a polohou mutace, se tumor nevyskytne. APC má důležitou úlohu nejen v karcinogenezi FAP, ale i sporadického KRK, kde byl identifikován až u 80 % tumorů.

Jeden z možných mechanismů účinku je vazba APC na beta-kateniny.

Kateniny jsou skupinou cytoplasmatických proteinů, která se váže na cadheriny patřící do skupiny adhesivních molekul. APC svoji vazbou na katenin-cadherin komplex plní svoji tumor-supresorovou úlohu. V nedávné době byla prokázána ještě jedna funkce kateniny, a to jako transkripčního aktivátoru společně s DNA-vazebnými proteiny z členů rodiny Tcf (T cell factor) (17).

Divoký typ APC je schopen suprimovat tuto signální cestu beta-katenin-Tcf komplexu. Tyto mechanismy jsou pouze jedním z možných cest jeho účinku. APC je dlouhý gen, obsahující 15 exonů, s nejdelším dosud popsaným exonem. O APC genu se hovoří jako o drahokamu s mnoha plochami, z nichž však jen některé pro nás září (20).

OSTATNÍ GENETICKÉ ZMĚNY

MCC (mutated in CRC) je další gen, který byl identifikován na chromozomu 5q21 a jehož somatické mutace se vyskytují u sporadického CRC. Jeho význam pro tumorigenezi není přesně znám, ale vzhledem k blízkosti lokalizace na stejném chromozomu jako APC, je pravděpodobná podobná aktivita.

Amplifikace krátkých úseků genomu často aktivují onkogeny u solidních tumorů. Byli popsány izolované amplifikace genů c-myc, c-myc, NEU, cyclinu. Předpokládá se, že přispívají k progresi především pokročilých karcinomů.

Metylace je nejčastější kovalentní modifikace DNA a je zodpovědná za kontrolu exprese genů a kondenzaci chromosomů. V genomu nádorových buněk se můžeme setkat jak s hypometylací, především v časných stadiích karcinogeneze a u malých adenomů, tak i s hypermetylací. Hypometylace může způsobit expresi dříve tichých, spících genů, které jsou zodpovědné za buněčnou invazi nebo růst metastáz. Naopak zvýšená metylace může vést k „utišení“ genů potlačujících růstovou aktivitu. Snížená metylace DNA může vést ke kondenzaci aberantních chromosomů, jejich ztrátám, tedy procesům, které jsou považovány za nejčastější mechanismy inaktivace supresorových genů (4).

SOUČASNÝ POHLED NA GENETICKÝ MODEL TUMORIGENEZE U CRC

Mutace APC s následným klonálním růstem jednotlivých buněk jsou nezbytné pro nastartování vývoje adenomů. U malých nádorů je nutná inaktivace obou alel APC, ale zda je nutné k tomuto procesu ještě mutací dalších genů, není známo. Malý polyp, který je důsledkem těchto mutací, může zůstat v klidu po desítky let. Mutace v jediné buňce tohoto polypu může však vést k její malignizaci (nejčastěji K-ras genu). Jestliže se v buňce nakumuluje více mutací, všeobecně se předpokládají mutace čtyř různých genů, nabývá schopnosti invazivního růstu a metastazování.

Ne všechny tumory potřebují ke svému vzniku a růstu zmíněnou kaskádu. Např. jen polovina KRK má mutovaný ras. Předpokládá se, že je třeba dalších genetických změn k vývoji malignity. Existují práce, které předpokládají minimálně sedm genetických změn, mutací jednoho onkogenu a šesti mutací inaktivujících tři tumor-supresorové geny.

Také pořadí vzniku mutací má vliv na tumorigenezi. Např. nemocní s mutovanou p53 v zárodečných buňkách nevyvinou polyposu, přestože mutace p53 se nachází až u 80 % KRK. Mutovaný p53 není schopen sám o sobě být zodpovědný za vznik neoplasie.

U řady nádorů byla popsána zvýšená exprese některých genů, jejíž příčina není objasněna. Mohou být vlastním aktivátorem tumorigeneze nebo důsledkem abnormálního růstu. Některé geny s vyšší expresí slouží jako mediátory biologického efektu již mutovaných, dříve zmíněných genů.

Humánní buňky vyvinuly několikastupňový ochranný mechanismus, který musí být na mnoha místech porušen, aby mohl být nastartován nádorový proces.

20-40 let trvá než se z drobného polypu přes celou kaskádu mutací různých genů vyvine invazivní karcinom.

Je nutno neustále mít na paměti, že nádor není jednotná statická entita, ale jedná se o několik buněčných subpopulací s různou schopností metastazovat, rozdílnou chemo- a radiosenzitivitou, s rozdílnými biologickými a biochemickými vlastnostmi. Nádory jsou geneticky heterogenní.

Tento stručný přehled základních dat týkající se molekulární genetiky kolorektálního karcinomu dává pouhý náhled do složitosti života nádorových procesů, aniž by chtěl, třebaže podvědomě, upozorňovat na terapeutický skepticismus, před kterým většina onkologů čas od času stává, ale spíše vyzvednout nutnost pokory před nesmírností toho, co částečně můžeme a snažíme se ovlivňovat.

Literatura:

1. Bosman F. T.: Molecular Pathology of Colorectal Cancer. Cytogenetic Cell Genet 1999; 86:112-117.
2. Hall N. R., Bishop, D. T.: Molecular and Genetic Basis of Colorectal Cancer, In: Kurzrock R., Talpaz : Molecular Biology in Cancer Medicine, (M Dunitz) 1995, 273-293.
3. Spirio L., Olschwang S., et al: Alleles of the APC Gene: An Attenuated Form of Familial Polyposis. Cell 1993; 75: 951-957.
4. Kinzler K. W., Vogelstein B.: Colorectal Tumors, p. 565-587, in Genetic Basic of Human Cancer, Editor B. Vogelstein, K. W. Kinzler, McGraw-Hill New York, 1998.
5. Wijnen J. T., Vasen H. F. A., et al: Clinical Findings With Implications For Genetic Testing in Families With Clustering Of Colorectal Cancer. NEJM 1998; 339: 511-518.
6. Syngal S., Fox E., Li Ch., et al: Interpretation of Genetic Test Results for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. JAMA 1999; 282: 247-253.
7. Lynch H. T., Smyrk T., Lynch J. F.: Overview of Natural History, Pathology, Molecular Genetics and management of HNPCC. Int. J.Cancer 1996; 69, 38-43.
8. Shirasawa S., Furuse M., et al: Altered Growth of Human Colon Cancer Cell Lines Disrupted at Activated Ki-ras. Science 1999; 260:85-88.
9. Lane D. P.: P53, Guardian of the Genome. Nature 1992; 358:15-16.
10. El-Deiry W. S., Tokino T., Veculescu V. E. et al.: WA1, a Potential Mediator of p53 Tumor Suppression. Cell 1993; 5: 817-825.
11. Chang F., Syrjanen S., Syrjanen K.: Implications of the p53 Tumor-Suppressor Gene in Clinical Oncology. J Clin Oncol 1995; 13:1009-1022.
12. Tortola S., Marcuello E., Gonzalez. I. et al.: P53 and K-ras Gene Mutations Correlate with Tumor Aggressiveness But Are Not Routine Prognostic Value in Colorectal Cancer. J Clin Oncol 1999; 17:175-1381.
13. Kressner U., Inganas M., Byding S. et al: Prognostic Value of p53 Genetic Changes in Colorectal Cancer. J Clin Oncol 1999; 17:593-599.
14. Rizk N., Chang M. Y., Kouri C. E. et al: The Evaluation of Adenoviral p-53 Mediated Bystander Effect in Gene Therapy of Cancer. Cancer Gene Therapy 1999; 6.: 291-301.
15. Powell S. M., Zilz N. et al: APC Mutations Occur Early During Colorectal Tumorigenesis. Nature 1992; 359:235-237.
16. Fearon E. R., Vogelstein B.: A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. Cell 1990; 61:759-767.
17. Kemler R.: From Cadherins to Catenins: Cytoplasmic Protein Interactions and Regulation of Cell Adhesion. TIG 1993; 9:317-321.
18. Korinek V., Barker N. et al: Constitutive Transcriptional Activation by a beta -Catenin-Tcf Complex in APC Colon Carcinoma. Science 1997; 275:1784-1787.
19. Morin P. J., Sparks A. B. et al: Activation of - Catenin- Tcf Signaling in Colon Cancer by Mutations in - Catenin or APC. Science 1997; 275: 1787-1790.
20. Peifer M.: Regulating Cell Proliferation: As Easy as APC. Science 1996; 272:974-975.
21. Kinzler K. W., Vogelstein B.: Lessons from Hereditary Colorectal Cancer, Cell 1996; 87:159-170.
22. Zhang H., Richards B., Wilson T. et al: Apoptosis Induced by Overexpression of hMSH2 or MLH1. Cancer Research 1999; 59: 3021-3027.
23. Sturm I., Kohne C. H., Wolff G. et al: Analysis of p53/BAX Pathway in Colorectal Cancer:Low BAX Is a Negative Prognostic Factor in Patients With Resected Liver Metastases. J Clin Oncol 1999;17: 1364-1374.
24. Steller H: Mechanisms and Genes of Cellular Suicide, Science 1995; 267:1445-1449.
25. Gryfe R., Kim H. et al: Tumor Microsatellite Instability and Clinical Outcome in Young Patients with Colorectal Cancer. The new England Journal of Medicine 2000; 342, 69-77.

knihy

ATLAS NÁDORŮ PRSU

J.Abrahámová, C.Povýšil, J.Horák a kolektiv. Grada Publishig 2000, 328 stran

Nějakou dobu se v onkologické obci proslýchalo, že doc.Abrahámová chystá jakýsi atlas mammárních nádorů. Při zvyku hledat podnětné onkologické monografie spíše v zahraniční literatuře jsem tuto snahu pouze registroval. Jak mnoho jsem se mýlil ve svém vlažném očekávání jsem zjistil již při slavnostním uvedení knihy ve Faustově domě 5. září 2000, kde svítila již svým obalem a dokonalým provedením. Do knihy jsem se začal již při cestě domů do Brna a ještě nikdy mi ta nekonečná kolizní dálnice nepřipadala tak krátká. Bylo vskutku čím listovat a do čeho se začíst. Jde o takřka dokonalou harmonii grafického zpracování, fotodokumentace a bohatého textu. Spíše než atlasem by ji v zahraničí nazývali „comprehensive book of breast cancer“. Srovnávám-li v tomto kontextu například Atlas of Breast Cancer (Roger Blamey et al., Merit Publishing International) je z atlasu doc.Abrahámové a kolektivu zřejmé, že cestu do Evropy dovedeme dleždit nejen proklamacemi, ale i velmi kompetitivní knižními produkty, kde se odborná úroveň snoubí s kultúrou sdělování. Nepochybuji, že anglická verze této knihy by úspěšně prošla v mezinárodní konkurenci.

Čtenář bude příjemně zaskočen především množstvím a kvalitou obrazové dokumentace, ať již jde o mammografické snímky, histologické obrazy nebo klinickou fotodokumentaci. V bohatém textu je účelně rozmístěna také celá řada nákrešů a schémat. Čtenář je seznámen s epidemiologií nádorů prsu, anatomií mléčné žlázy, možnostmi včasného zachytí mammárních nádorů (doc.Abrahámová, doc.Horák) a podrobně pak se zobrazovacími metodami v mammologii (doc.Horák). Následují kapitoly o molekulární podstatě maligní transformace mammárních buněk (prof.Štípek), nádorových

markerech (doc.Malbohan, dr.Vermousek) a genetice nádorů prsu (dr.Foretová). Za skvost mezi kapitolami knihy pokládám pojednání prof. Povýšila o histologii mléčné žlázy a jejích patologických změnách. I klinicky zaměřený pracovník je v ní vtážen do poměrně spleťtité, avšak přehledné a dokonale obrazově dokumentované mammární histopatologie takovým způsobem, že začne věřit, že se v ní skutečně orientuje. Další terapeuticky zaměřené kapitoly kromě chirurgické léčby (prof. Pařko) pocházejí již výhradně z pera doc.Abrahámové. Patří k nim stati o stagingu a prognostických faktorech jako východiscích pro terapii, postavení radioterapie v léčbě karcinomu prsu, systémová léčba časných i pokročilých stadií, dále pak i kapitoly o podpůrné léčbě a méně častých nádorech prsu.

Mám-li si v tom moři pozitivních dojmů z knihy na něco postesknout, pak jen tolik, že bych jako onkochirurg rád četl o chirurgické léčbě nádorů prsu na více než šesti stranách, protože jde o základní typ terapie aplikovaný nejméně u dvou třetin nemocných. Se zájmem bych jistě četl také o biopsiích sentinelové uzliny, ač dosud nepatří ke standardním postupům, o metodách pooperační rehabilitace a zvláště pak o možnostech rekonstrukčních výkonů po mastektomiích. Jsem přesvědčen, že i tyto doplňkové stati by přitahovaly zájem a profitovaly z vysokého grafického a fotodokumentačního standardu celé knihy.

Monografie Atlas nádorů prsu nesporně ovlivní celou generaci onkologů a všech lékařů, kteří se s nádorovými onemocněními prsu setkávají. Troufám si však tvrdit, že doc.Abrahámová a její odborní i redakční spolupracovníci při péči, kterou obsahu i formě díla věnovali, nemohli myslet jen na publikaci samotnou, nýbrž i na ty více než čtyři tisícovky žen, které každoročně s novými nálezy karcinomu prsu přicházejí, a na ty bezmála dva tisíce žen, které zhoubnému nádoru prsu v každém roce podléhají. Kniha sama neléčí, ale léčit pomáhá, zvláště v takto příkladné podobě.

J. ŽALOUDÍK