

MUTACE PODMIŇUJÍCÍ VZNIK KOLOREKTÁLNÍCH KARCINOMŮ (DIAGNOSTIKA, PREVENCE)

MUTATIONS INVOLVED IN COLORECTAL CARCINOMA DEVELOPMENT (DIAGNOSIS, PREVENTION)

KAPRAS J., KOHOUTOVÁ M., KOTLAS J., KŘEPELOVÁ A., ŠTEKROVÁ J.

ÚSTAV BIOLOGIE A LÉKAŘSKÉ GENETIKY I. LF UK A VFN

Souhrn: Karcinomy vznikají důsledkem mutací mnoha genů vedoucích k poruše nitrobuňkové regulace. V posledních letech rychle přibývá informací o mutacích protoonkogenů, tumor supresorových genů a mutatorových genů, které jsou významné pro prevenci, diagnostiku i léčbu karcinomů. Kolorektální karcinomy (CRC) jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění a patří mezi nejlépe probádané typy nádorů. Nejčastěji jsou sporadické, ale okolo 10% je hereditárních, podmíněných dominantně dědičnými syndromy, familiární adenomatózní polyposou (FAP) a Lynchovým syndromem (nepolyposní hereditární kolorektální karcinom, HNPCC). V těchto rodinách metody molekulární diagnostiky umožňují efektivní prevenci CRC i v ČR. V rozvoji CRC se uplatňují mutace onkogenu ras, ztráty heterozyzosity (LOH) genů DCC (18q) a p53 (17q). Prokázán je i podíl mutací mutatorových genů a genů pro E-kadherin (CDH1), beta-katenin (CTNNB1) a exprese genu pro telomerazu (TER). Studium jejich mutací v CRC může mít význam pro zpřesnění prognózy a volbu terapie. Soustavný screening (FOBT) v populaci seniorů a genetické vyšetření rodin s familiárním výskytem CRC jsou předpokladem účinné časné diagnostiky CRC.

Klíčová slova: FAP, HNPCC, APC gen, MMR geny, TP53, DCC, CDH1, CTNNB1, TER, CRC prevence.

Summary: Cancer is caused by many gene mutations leading to intracellular regulation disorder. There are many new bits of informations about protooncogene, tumour suppressor gene and mutator gene mutations which are important for prevention, diagnosis and therapy. Colorectal cancers (CRC) are the second leading cause of cancer death and they are one of the best understood tumours. They are mostly sporadic, but about 10% of CRC are hereditary due to autosomal dominant syndromes: familial adenomatous polyposis coli (FAP) and Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC). Molecular diagnostic methods allow effective prevention in these families in CR. The most frequent mutations involved in CRC development are K-ras mutations, DCC mutations (18q), TP53 mutations (17p) and MMR genes mutations. There is some new information about the role of CDH1, CTNNB1, and TER genes mutations. These mutations are studied to obtain new prognostic markers and they improve therapeutic measures. Population screening focused to seniors and genetic examination in risk families are substantial for CRC effective early diagnosis.

Key words: FAP, HNPCC, APC gen, MMR genes, TP53, DCC, CDH1, CTNNB1, TER, CRC prevention.

Poznatky molekulární biologie a genetiky významně přispěly k pochopení mechanismu kancerogeneze. Různými metodami byly objeveny onkogeny, tumor supresorové geny a mutatorové geny. Onkogeny jsou mutované protoonkogeny, které se za fyziologických podmínek podílejí na regulaci buněčné diferenciace a buněčného dělení (např. kódují růstové faktory, receptory, kinasy, transkripční faktory). Jejich somatické mutace (onkogeny) zvýší expresivitu těchto genů nebo změni funkci proteinu, takže zesílí prorůstové signály a vedou k buněčné transformaci. Tumor supresorové geny mají v buňkách kontrolní funkci. Zastavují např. dělení buněk s poškozenou DNA až do její opravy nebo v poškozených buňkách spouštějí apoptózu (programovanou smrt). Ztráta jejich funkce vede k nekontrolovanému buněčnému dělení. Mutatorové geny (MMR, mismatch repair geny) jsou odpovědné za postreplicační opravy DNA a ztráta jejich funkce zvyšuje pravděpodobnost vzniku mutací v genomu. Nádorová transformace buněk je mnohastupňový proces, při kterém každá další mutace urychluje proliferaci dceřiných buněk a v takto vzniklém buněčném klonu mohou vzniknout další mutace. Postupná kumulace mutací je jeden z důvodů, proč nádory postihují především starší osoby. V mladším a středním věku se nádory objevují zejména u osob postižených dědičnými syndromy s rizikem vzniku nádorů, podmíněnými zárodečnými mutacemi tumor supresorových genů. Prevenci nádorů proto nutno zaměřit na snížení expozice mutagenům, presymptomatic-

kou diagnostiku v rodinách s hereditárními a familiárními typy nádorů a skriningová vyšetření zejména seniorů.

Karcinomy zažívacího traktu patří k nejčastějším nádorům. V průběhu života postihnou až 5% populace a jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. Jejich četnost vzrůstá, ale v řadě zemí úmrtnost na tuto diagnózu klesá, neboť při včasné diagnóze genetické dispozice nebo nádoru jsou prevence a léčba efektivní. (1) Kolorektální karcinomy (CRC – colorectal cancer) patří k nejlépe probádaným nádorům z hlediska sledu mutací, které podmiňují transformaci buněk. Již za fyziologických podmínek jeví epiteliální buňky tlustého střeva vysokou mitotickou aktivitu. Od jejich vzniku ve slizničních kryptách do jejich odloučení z povrchu střeva uplyne méně než týden. Pokud v této citlivé rovnováze mezi vznikem a zánikem převáží buněčné dělení, vzniká masa buněk – nádor (adenom). V milionové populaci jeho buněk se pak mohou hromadit další mutace, adenom roste, transformuje se v karcinom.

Přibližně 10% kolorektálních karcinomů je hereditárních. Zárodečné mutace mohou být v genech APC (adenomatous polyposis coli), vyvolávající familiární adenomatózní polyposu tlustého střeva (FAP) a v několika mutatorových genech (MMR – mismatch repair), vyvolávající Lynchův syndrom (hereditary nonpolyposis colorectal cancer - HNPCC). U těchto dominantně dědičných syndromů je zvýšená pravděpodobnost vzniku CRC již v dospívání a do konce života dosahuje

80% - 100%. Postiženo je zpravidla více členů rodiny a riziko pro děti postižených je až 50%. Dalších asi 30% CRC je familiárních, v jejich vzniku se mohou uplatňovat mutace dalších genů, společné stravovací návyky, defekty imunity a p. Riziko opakování je zvýšené, věk v době vzniku CRC nižší, než u sporadických.

Familiární adenomatosní polyposa (FAP)

Familiární adenomatosní polyposa je dominantně dědičné onemocnění, které se projevuje vznikem stovek až tisíců polypů tlustého střeva ve druhém a třetím desetiletí. V každém z polypů se kumulují další mutace, což vede až k malignímu zvratu. FAP je postižen 1 člověk z 5000 – 10000. FAP se mimo tlusté střevo projevuje kongenitální hypertrofií pigmentového epitelu retiny (CHRPE), osteomy, desmoidními tumory a nádory měkkých tkání (tzv. Gardnerův syndrom) a zvýšeným rizikem nádorů štítné žlázy, žaludku a tenkého střeva. Kromě klasické formy je známa i mírnější forma, atenuovaná FAP (AFAP) s menším počtem polypů a vznikem CRC ve vyšším věku.

Gen APC (adenomatos polyposis coli) pro FAP byl mapován v r. 1987 na chromosom 5p21(2). Patří mezi tumor supresorové geny. V rodinách s FAP se dědí jedna mutovaná alela. Mutace nebo ztráta druhé alely (LOH – loss of heterozygosity) nebo represe její funkce podmiňuje vznik adenomů. Gen APC se skládá z 15 exonů, kódující část obsahuje 8538 bp a kóduje protein s 2843 aminokyselinami (3). Dosud bylo popsáno více než 300 různých germinálních a více než 400 somatických mutací. 99% těchto mutací podmiňuje předčasnou ukončení translace a vznik zkráceného proteinu. APC protein má několik základních domén, které jsou rozhodující pro jeho funkci: pro vytváření funkčních homodimerů, organizaci cytoskeletu, regulaci koncentrace b-cateninu a interakci s dalšími proteiny.

Mutace APC genu se významně uplatňují i při vzniku sporadických CRC, ve kterých byly prokázány až v 60%. Stejně často byly mutace APC prokázány i v benigních tumorech tlustého střeva a mutace APC proto patří k prvním stupňům transformace.

Klinická diagnóza FAP je jednoznačná na základě koloskopického nálezu stovek až tisíců polypů. Molekulárně genetickými metodami lze prokázat mutace APC genu ještě v pre-symptomatickém období, již od časných stádií embryonálního vývoje, pokud klinik genetické vyšetření v rodině vyžadá. Stanovení genotypu u osob v riziku postižení FAP provádíme metodami přímé nebo nepřímé DNA diagnostiky. Dosud jsme vyšetřili 77 rodin a dle nálezu bylo možné diferencovat klinickou preventivní péči o jejich členy (4).

Nepřímá DNA diagnostika v rodinách s FAP využívá jako markery přenosu polymorfismy DNA, které jsou součástí APC genu nebo v jeho těsné blízkosti. Na základě srovnání DNA polymorfismů u několika příbuzných s FAP a dalších nepostižených členů rodiny lze riziko postižení FAP potvrdit nebo vyloučit téměř s jistotou. Metoda je relativně rychlá, vyžaduje však vzorky krve pro DNA analýzu (cca 10 ml) od 5-6 členů rodiny (5,6). Přímá DNA diagnostika umožňuje stanovení mutace již z jediného vzorku DNA. Je však pracná a nákladná vzhledem k velikosti genu a velkému počtu různých mutací. Mimoto v některých rodinách s FAP se mutace APC genu nedaří prokázat, takže je předpoklad, že FAP může být vyvolána i mutacemi jiných genů (např. pro b-catenin). Nedílnou součástí každé molekulární diagnostiky má být nedirektivně vedená genetická konzultace (7).

Stanovení genotypu členů rodiny v riziku FAP umožňuje výrazně omezit počet preventivních vyšetření u osob z rizika vyloučených a provádět koloskopické vyšetření v intervalech 1/2 – 1 rok u osob s rizikem FAP. Preventivní totální kolektomie je jedinou účinnou prevencí CRC. Molekulární diagnostika umožňuje i prenatalní diagnostiku FAP s možností ukončení těhotenství s postiženým plodem, pokud o to rodiče požádají. V naší praxi jsme se s touto žádostí dosud nesetkali.

Hereditární nepolyposní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom I. a II.)

Lynchův syndrom (LS) I a II jsou dominantně dědičné syndromy s vysokým rizikem vzniku CRC bez předchozího rozvoje mnohačetných polypů. Jsou častější než FAP, ale klinicky obtížněji diagnostikovatelné. Lynchův syndrom I je charakterizován vznikem CRC do 50 let a postižením více členů rodiny. U Lynchova syndromu II jsou kromě CRC karcinomy endometria a ovarii, dále karcinomy žaludku, tenkého střeva a močového ústrojí. Oba syndromy jsou podmíněny mutacemi stejných MMR genů, proto je nyní užíváno jednotné označení hereditární nepolyposní kolorektální karcinom (HNPCC) (8).

Klinická diagnostika HNPCC není tak jednoznačná, jako FAP. Pro diagnózu svědčí konsensuální kritéria. Původní Amsterodamská kritéria (9) jsou velmi přísná:

1. tři a více čt.lenu rodiny postižených CRC
3. postižen jeden a více příbuzných prvého stupně
4. postižení ve dvou a více generacích
5. nejméně jeden z postižených s manifestací CRC do 50 let věku.

Na základě těchto kritérií diagnostikované případy HNPCC byly sice většinou potvrzeny molekulárně genetickým vyšetřením, současně ale většina případů HNPCC unikala záchytu. Proto v r. 1997 byla doporučena méně přísná kritéria pro vyšetření mikrosatelitní instability v nádoru (tzv. Bethesda) (10):

1. osoby splňující Amsterodamská kritéria a dále
2. osoby se dvěma primárními karcinomy odpovídajícími LS
3. osoby s CRC, které mají příbuzného prvého stupně s CRC
4. osoby s CRC (nebo ca endometria) zjištěným do 45 let věku.
5. osoby s kolorektálním adenomem, diagnostikovaným do 40 let věku

Spolehlivou diagnostickou metodou je jen molekulárně genetické vyšetření. Lynchův syndrom je podmíněn germinální mutací v některém z genů odpovědných za postreplicaci opravy chybného párování bazí v původních a nově polymerizovaných řetězcích DNA (mismatch repair). Některé tyto geny byly mapovány a sekvencovány: MLH1(chromosom 3p21), MSH2 (2p16), PMS1 (2q31), PMS2 (7q11), MSH6 (2p16). Jejich počet stále není považován za úplný. Nejčastěji prokazujeme mutace v genech MLH1 a MSH2. V CRC u Lynchova syndromu lze prokázat nestabilitu délky mikrosatelitních sekvencí DNA někdy v kombinaci s LOH tumor supresorových genů. (11)

U osob s molekulárně prokázaným Lynchovým syndromem je v prvé řadě indikováno molekulárně genetické vyšetření všech příbuzných v riziku LS. Prevence u osob s Lynchovým syndromem je zaměřena na časnou diagnostiku CRC (koloskopie 1-2 ročně od 20 let) a karcinomou endometria a ovaria (především UZ vyšetření 1x ročně). Je třeba zvážit preventivní kolektomii a u žen preventivní hysterektomii po skončení reprodukčního záměru (v 35-40 letech).

Srovnání některých klinických a genetických nálezů u FAP, HNPCC a sporadických CRC je v tabulce:

	FAP	HNPCC	sporadické CRC
podíl v CRC	>1%	5-10%	90%
věk v době vzniku	20-40	35-55	65-75
Počet adenomů	> 100	0-5	< 10
Lokalizace nádoru	různá	proximální 70%	rektální 40%
Mikrosatelitní instabilita	0%	> 90%	15%
Mutace genů	APC	MSH2 MLH1 a d.	mnoha (multifaktoriální)

Hodnocení stupně transformace – stádia vývoje CRC

Vznik každého CRC je výsledkem sledu několika mutací (genových i chromosomálních) v střevních buňkách. Jediná buňka s mutací může dát vznik buněčnému klonu (buněčné

subpopulaci), v jehož buňce může vzniknout mutace dalšího genu urychlující její proliferaci buněk. Transformace je postupný proces který v průběhu desítek let vede od vzniku benigního forem tumoru k maligním a posléze ke generalizaci nádoru. Při vzniku CRC nejen u FAP, ale i u sporadických se předpokládá sled mutací v těchto genech (13):

APC (tumor supresorový gen) – mutace APC genu patří k prvním mutacím v procesu transformace, neboť byly prokázány stejně často u malých adenomů jako u CRC. Zárodečné mutace podmiňují FAP. FAP se rozvíjí v dospívání po inaktivaci druhé alely APC mutací, delecí (LOH) nebo hypermethylací. Vzniká hyperplasie sliznice tlustého střeva a drobné polypy (adenomy). Jeho mutace byly prokázány i ve více než 60% všech solitárních kolorektálních tumorů.

K-ras (rat sarcoma, protoonkogen) – kóduje protein zčásti homologní s G proteinem. Patří do skupiny ras genů (K-ras, H-ras, N-ras). Jako G protein má GTP-asovou aktivitu a podílí se na přenosu intracelulární signalizace. Mutace ras genu zvyšuje poměr ras-GTP/ras-GDP a zesiluje tak přenos průrostových signálů k jádru buňky. Tyto mutace patří k častým v mnoha typech nádorů. V tumorech kolorekta podmiňuje rozvoj adenomů větších než 1 cm. U malých adenomů jsou jeho mutace prokázány jen v 10%, u větších adenomů i karcinomů ve více než 50%. (12) Gen je mapován na chromosom 12p12.

DCC (deleted in colorectal cancer, tumor supresorový gen) – kóduje transmembránový protein, který se podílí na ukotvení buněk a na mezibuněčném kontaktu. Mimobuněčná část je homologní k jiným adhezním molekulám, intracelulární je zcela specifická. Gen je lokalizován na 18q21. Ztráta jeho funkce (mutace, častěji delece) podmiňuje ztrátu kontaktní inhibice a in vitro se tyto buňky dělí i bez ukotvení (přichycení na podložku). Mutace (delece) DCC jsou prokázány v méně než 10% časných adenomů, ale v 43% pozdních adenomů a více než 75% karcinomů. Ztráta inhibiční funkce DCC je stupněm k invazivnímu růstu nádoru. Z hlediska prognózy je náleze delece DCC diskutován (13). Mutace v zárodečných buňkách nebyly popsány.

TP53 (tumor supresorový gen) – kóduje protein p53, který má funkci transkripčního faktoru a podílí se na regulaci buněčného dělení v kontrolním bodu G1. Při poškození DNA buňky může pozastavit replikaci DNA, aktivovat reparační enzymy a pokud je poškození neopravitelné, indukovat transkripci genů (bax, bik, bad a d.), které spouštějí apoptózu (programovanou smrt buňky). Zvýšenou produkci proteinu p53 nacházíme v buňkách vystavených stresu (hypoxie, záření, chemické mutageny) Pro tuto svoji funkci je označován jako „strážce genomu“. Protein p53 je aktivní jako tetramér. Proto stačí již jedna mutace genu TP53 produkující zkrácený protein, aby se vytvářely nefunkční tetraméry. Gen TP53 byl mapován na chromosom 17p13.

Mutace v zárodečných buňkách podmiňují velmi vzácný dominantně dědičný Li- Fraumeniův syndrom. Tento syndrom nemá specifické symptomy, je však spojen s vysokým rizikem vzniku leukemie, nádorů prsu, sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy a nádory CNS (nikoliv však CRC).

Somatické mutace (zejména delece 17p) jsou časté ve všech typech maligních nádorů. Ve vývoji CRC se uplatní ve 30% při rozvoji pozdních adenomů a podílí se v 75% na vzniku karcinomů. Buňky s neaktivním proteinem p53 mohou proliferovat i když jejich DNA je poškozena. Proces transformace, kumulace mutací onkogenů a tumor supresorových genů, se tak urychluje (13).

Popsaný sled mutací onkogenů a tumor supresorových genů není jediný, který vede k CRC. Z uvedených údajů vyplývá, že ne ve všech CRC prokazujeme mutace těchto genů. Současné poznatky ukazují, že existují i další cesty transformace, na kterých se podílejí další geny. Některé známe, jiné budou teprve objeveny.

MMR geny (mismatch repair geny, mutatorové geny) - MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6. Jejich germinální mutace pod-

miňují výše popsany Lynchův syndrom. Somatické mutace podmiňují mikrosatelitní instabilitu (MSI+) v nádorové tkáni. MSI+ byly prokázána až u 40% CRC. Většinou je tato instabilita mírnější v kombinaci s LOH tumor supresorových genů, méně často vysoká instabilita bez LOH. V této poslední skupině vykazovali pacienti lepší prognózu pro přežití, než pacienti s LOH (14).

E-kadherin gen (CDH1, tumor supresorový gen) – determinuje molekuly E-kadherinu, které zajišťují adhezi buněk v epitelu. Somatické nonsense mutace CDH1 nebo jeho LOH vyvolávají invazivní růst buněk a vznik metastáz. Mutace CDH1 byly prokázány u sporadických CRC i CRC asociovaných s ulcerativní kolitidou, nejčastěji však u karcinomů žaludku. CDH1 gen je mapován na chromosom 16p22. (15) Germinální mutace tohoto genu v homozygotním stavu vyvolávají u myši preimplantační poruchy vývoje neslučitelné se životem. Germinální mutace u člověka byly prokázány v rodinách s familiárním postižením karcinomy žaludku (16).

Beta-katenin (CTNNB1) – je protein důležitý pro vytváření a udržení vrstev epitelu. Zajišťuje mezibuněčný kontakt a fixuje cytoskelet. Podílí se i na regulaci přestavby epitelu např. při hojení. Zprostředkuje tzv. kontaktní inhibici buněčného dělení. Jeho hladina je regulována APC proteinem. Mutace CTNNB1 genu byly prokázány u sporadických CRC se standardními alelami APC genu. (17). Beta-katenin rovněž aktivuje T buněčný transkripční faktor (Tcf), jehož nadprodukce může vyvolat vznik nádoru. Mutace CTNNB1 mohou mít i dominantní efekt a iniciovat vývoj tumorů stejně jako mutace APC. Byly mimo CRC prokázány i v melanomech a hepatokarcinomech. CTNNB1 gen byl lokalizován na chromosom 3p21 (18).

Telomerasa – telomerasová reversní transkriptasa - je enzym schopný prodloužovat telomery, repetitivní úseky na koncích chromosomů, které se při každém buněčném dělení zkracují. V somatických buňkách je neaktivní. Zkracování telomer s destrukcí chromosomů po zkrácení telomer pod kritickou hranici je považováno za jednu z příčin stárnutí a zvýšené incidence karcinomů ve vyšším věku. (19). V časných adenomech je aktivita telomerasy nízká a telomery zkrácené, což přispívá k chromosomální instabilitě nádoru. V pozdních adenomech a karcinomech kolorekta je telomerasa aktivována, telomery jsou prodloužené. Nádorové buňky jsou proto schopné se „neomezeně“ dělit a jsou odolnější vůči indukci apoptózy („jsou nesmrtelné“) (20,21). Aktivace telomerasy je závažný stupeň rozvoje malignity – invazivita, progres, metastázy. Gen TER byl lokalizován na chromosom 5p15.

Prevence, diagnostika a terapie.

CRC jsou podmíněny sledem mutací v buňkách sliznice tlustého střeva a rekta. Základní prevencí vzniku CRC je proto omezení vlivu mutagenů. Malým dávkám mutagenů z prostředí jsme trvale vystaveni a jen málo je můžeme ovlivnit (kosmické záření, exhalace). Zásadním způsobem však můžeme ovlivnit složení stravy a životní styl. Epidemiologické studie prokázaly, že karcinomy tlustého střeva (CC) jsou v USA až 7x častější než v Číně. Po dlouhodobém pobytu čínských imigrantů v USA se i u nich incidence CC přiblíží incidenci u rodilých Američanů. Jako významné rizikové faktory byla prokázána dieta a sedavé zaměstnání s nedostatkem pohybu (22). Podrobné studie prokázaly, že strava s vysokým obsahem tuků a bílkovin a zejména s nízkým obsahem vlákniny (zejména obilnin), kalcia, fosforu a riboflavinu prokazatelně zvyšuje riziko CRC. Rovněž velká konzumace alkoholu riziko zvyšuje (23). Mechanismus působení těchto faktorů však není objasněn.

Většina CRC je sporadických. Pro jejich časnou diagnostiku je proto důležitý populační screening okultního krvácení, zejména u osob vyššího věku a rektoskopie. Výrazné snížení rizika CRC u takto dispensarizovaných skupin obyvatel je spojeno i s uvědoměním rizika CRC a úpravou diety a životního stylu (24).

Neměně důležitá je však pečlivá rodinná anamnéza, která může pomoci vyčlenit osoby, které vyžadují zvýšenou preventivní péči a genetické (molekulárně genetické) vyšetření. Empirické riziko postižení CRC v závislosti na rodinné anamnéze je v tabulce (25):

Populační riziko CRC	1 : 50
CRC postižen příbuzný prvního stupně	1 : 17
CRC postižen příbuzný prvního stupně a další příbuzný	1 : 12
CRC postižen příbuzný do 45 let věku	1 : 10
CRC postižení dva příbuzní prvního stupně	1 : 6
CRC postižení tři a více příbuzných prvního stupně	1 : 2

V rodinách s opakovaným výskytem CRC je nezbytné pátrat po příčině. Naše pracoviště je schopno provádět molekulárně genetická vyšetření v rodinách jak s FAP tak i HNPCC. Podrobnější metodický popis diagnostických postupů a výsledků jsme publikovali (4,5,6,7,11) Toto vyšetření umožňuje rozlišit v rizikových rodinách osoby, které nezdědily zárodečnou mutaci v APC genu nebo MMR genech. U těchto osob se doporučuje koloskopická kontrola jen v delších časových intervalech jako prevence CRC v důsledku jen somatických mutací. U osob s prokázanou zárodečnou mutací je indikováno koloskopické vyšetření od dospělosti. U rozvinuté FAP je jedinou spolehlivou prevencí CRC totální kolektomie. Tu je třeba zvážit i u rizika HNPCC. Své místo má i UZ vyšetření např. ovaríí a endometria). V budoucnu lze však očekávat i další možnosti, např. DNA vyšetření buněk epitelu ve stolici. Prvým poznatkem o možnosti lékového ovlivnění rizika vzniku CRC byla zkušenost, že dlouhodobé užívání aspirinu snižuje riziko úmrtí na CRC (26). Kontrolované studie prokázá-

ly, že nesteroidní antiflogistika (např. sulindac) mohou vyvolat regresi adenomů u FAP (27). Další léky s tímto účinkem jsou testovány na myším modelu FAP (Min myši).

S rozvojem molekulární genetiky bylo publikováno mnoho prací zaměřených na studium molekulárního profilu CRC, jejich závěry pro hodnocení prognózy a volbu terapie však nejsou zcela jednoznačné. Hlavní význam molekulárně genetického vyšetření je, že může prokázat přítomnost mutací a LOH i v minoritní části vyšetřovaných buněk a tím významně doplnit rutinní morfologické hodnocení nádorů (14).

Prognosticky nejzávažnějším nálezem je delece chromosomu 18 (18q, DCC), jejíž průkaz je spojen s horší prognózou, která odpovídá vyššímu stádiu vývoje CRC. Průkaz zachování DCC naopak znamená prognózu lepší (28). Jiné studie tuto závislost neprokázaly (14). Průkaz ztráty APC u rozvinutých sporadických CRC je spojen paradoxně s delším přežitím pacientů (14), ale i tento náález nebyl vždy potvrzen. Nádory s mikrosatelitní instabilitou většinou nevykazují LOH tumor supresorových genů a jsou zpravidla diploidní. HNPCC mají proto příznivější prognózu než jiné sporadické CRC s rozsáhlými aneuploidiiemi. (14) O významu průkazu mutací v dalších genech pro prognózu a terapii zatím není dost informací.

Předpokládáme, že mapování lidského genomu přinese nové poznatky o genech, které se na CRC podílejí i nové přístupy k jejich prevenci a terapii včetně terapie genové. Nikdy se však neobejdeme bez uvědomělé péče každého o své zdraví a bez soustavné a cílevědomé práce obvodních lékařů, gastroenterologů a onkologů.

Poděkování: Podporováno grantem IGA MZ ČR NC/6009-3, GA UK 29/00 a výzkumným záměrem MŠ České republiky: CEZ:J13/98:111100004

Literatura

- Bohring C.C., Squires T.S., Tong T.: Cancer statistics. CA 42, 1992 : 19.
- Bodmer W.F., Bailey C.R., Bodmer J., Bussey H.J., Ellis A., Gorman P., Lucibello F.C., Murday V.A., Reder S.H., Scambler P. et al: Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature 328, 1987: 614-616.
- Groden J., Carlson M., Thliveris A., Samowitz W., Gelbert L., Albertsen H., Joslyn G., Jass J.R., Stewart S.M.: Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Gut 33, 1992, 783-787.
- Kohoutová M., Šteková J., Hořínek A., Jirásek V., Kapras J., Kotlas J.: Presymptomatická diagnostika familiární adenomatózní polypózy tlustého střeva metodou analýzy DNA. Čes. a Slov. Gastroent. 49, 1997, 3 : 24 - 26.
- Kohoutová M., Šteková J., Hořínek A., Jirásek V., Kapras J., Kotlas J.: Familiární adenomatózní polypóza I. Nepřímá DNA diagnostika pomocí RFLP a PCR. Čes. a Slov. Gastroent., 51, 1997, 3 : 67-74
- Šteková J., Kohoutová M., Kapras J., Kotlas J., Koufaki O., Jirásek V., Štíbor V.: Familiární adenomatózní polypóza II. Nepřímá DNA diagnostika pomocí mikrosatelitních markerů. Čes. a Slov. Gastroent., 51, 1997, 4 : 103-109.
- Kohoutová M., Šteková J., Jirásek V., Kotlas J., Kapras J., Koufaki O., Štíbor V.: Familiární adenomatózní polypóza III. Přímá DNA diagnostika. Čes. a Slov. Gastroent., 51, 1997, 5 : 149-155.
- Lynch H.T., Watson P., Smyrk T.C., Lanspa S.L., Boman B.M., Boland C.R., Lynch J.F., Cavalieri R.J., Leppert M., White R. et al: Colon cancer genetics. Cancer 70, 1992: 1300 - 1312.
- Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M., Lynch H.T.: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 34, 1991 : 424-425.
- Vasen H.F.A., Watson P., Mecklin J.P., Lynch H.T.: New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 116, 1999 : 1453-1456.
- Boad C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez- Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S.: A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familia predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res 58, 1998 : 5248 - 5257.
- Bos J.L., Fearon E.R., Hamilton S.R., Verlaan-De Vries M., Van Boom J.H., Van Der Eb A.J., Vogelstein B.: Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. Nature 327, 1987: 293-297.
- Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Preisinger A.C., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits A.M.M., Bos J.L.: Genetic alterations during colorectal cancer development. A Engl J Med 319, 1988 : 525 - 532.
- Gebert J., Sun M., Ridder R., Hinz U., Lehnert T., Moller P., Schackert H.K., Herfarth C., von Knebel Doeberitz M.: Molecular profiling of sporadic tumors by microsatellite analysis. Int J. Oncol 16, 2000 : 169 - 179.
- Berx G., Staes K., van Hengel J., Molemans F., Bussemakers M.J.G., van Bokhaven A., van Roy F.: Cloning and characterisation of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). Genomics 26, 1995 : 281-289.
- Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod H., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scouler R., Millar A., Reeve A.E.: E-cadherin germline mutation in familial gastric cancer. Nature 392, 1998 : 402-405.
- Korinek V., Barker N., Morin P.J., van Wichen D., de Weger R., Kinzlar K.W., Vogelstein B., Clevers H.: Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. Science 275, 1997:1784-1787.
- Kraus C., Liehr T., Hulsken J., Behrens J., Birchmeier W., Grzeschik K.H., Ballhausen W.G.: Localization of the human beta-catenin gene (CTNBN1) to 3p21: a region implicated in tumor development. Genomics 23, 1994 : 272-274.
- Greider C.W.: Telomerase activity, cell proliferation, and cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 95, 1998 : 90-92.
- Tang R., Cheng A.J., Wang J.Y., Wang T.C.: Close correlations between telomerase expression and adenomatous polyp progression in multistep colorectal carcinogenesis. Cancer Res 58, 1998 : 4052-4054.
- Engelhardt M., Drullinsky P., Guillem J., Moor M.A.: Telomerase and telomere length in the development and progression of premalignant lesions to colorectal cancer. Clin Canc Res 3, 1997 : 1931-1941.
- Whittemore A.S., Wu-Williams A.H., Lee M., Zheng S., Gallagher R.P., Jiao D.A., Zhou L., Wang X.H., Chen K., Jung D. et al.: Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. J Nat Cancer Inst 82, 1990 : 915-926.
- Arbman G., Axelsson O., Ericsson-Begodzki A.B., Fredriksson M., Nilsson E., Sjødahl R.: Cereal fiber, calcium, and colorectal cancer. Cancer 69, 1992 : 2042-2048.
- Slatery M.L., Edwards S.L., Ma K.M., Friedman G.D.: Colon cancer screening, and risk of colon cancer. Cancer Causes Control 11, 2000 : 555-563.
- Houlston R.S., Murday V., Harocopus C., Williams C.B., Slack J.: Screening and genetic counselling for relatives of patients with colorectal cancer in family screening clinic. Br Med J 301, 1990, 366-368.
- Marnett L.J.: Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. Cancer Res 52, 1992 : 5575 - 5589.
- Labayle D., Fischer D., Vielh P., Drouhin F., Pariente A., Bories C., Duhamel O., Troussel M., Attali P.: Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polypos. Gastroenterology, 101, 1991 : 635-639.
- Martinez-Lopez E., Abad A., Font A., Morzo M., Ojanguen I., Pifarre A., Sanchez J.J., Martin C., Rassel R.: Allelic loss on chromosome 18q as a pathognostic marker in stage II colorectal cancer. Gastroenterology 114, 1998: 1180-1187.
- Thibodeau S.N., Bren G., Schaid D.: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. Science 260, 1992 : 816-819.