

Artykuły przeglądowe: zagadnienia kliniczne

Genetycznie uwarunkowane choroby nowotworowe jelita grubego – kryteria rozpoznania i metody diagnostyczne

¹Michał Drews, ¹Jacek Paszkowski, ¹Tomasz Banasiewicz, ²Andrzej Pławski, ¹Piotr Krokowicz, ²Ryszard Słomski, ¹Krzysztof Tomkowiak, ³Piotr Gronek, ⁴Przemysław Majewski, ¹Ryszard Marciniak, ⁵Szymon Smoliński, ¹Paweł Stajgis, ⁶Maciej Zieliński, ¹Jacek Szmeja, ¹Marcin Grochowalski

Rak jelita grubego jest istotnym problemem epidemiologicznym w krajach wysoko rozwiniętych. Bardzo dużą rolę w poprawie odległych wyników leczenia tego schorzenia odgrywa odpowiednia profilaktyka, zwłaszcza wtórna, oraz badania skryningowe. Grupa, w której profilaktyka i regularnie przeprowadzane badania okresowe mają szczególne znaczenie, są członkowie rodzin, w których stwierdzono występowanie nowotworów jelita grubego uwarunkowanych genetycznie. Główne zespoły, w których przemiana rakowa w obrębie jelita grubego jest cechą dziedziczną to niepolipowaty dziedziczny rak jelita grubego (ang. HNPCC) oraz polipowatość rodzinna (ang. FAP). HNPCC związany jest najczęściej z mutacją w obrębie jednego z pięciu genów: MSH 2, MLH 1, PMS 1, PMS 2, MSH 6, w przypadku FAP mutacja zlokalizowana jest w genie APC na chromosomie 5q21.

Główną rolę w rozpoznaniu któregoś z powyższych zespołów odgrywa starannie zebrany wywiad rodzinny. Diagnostyka genetyczna w rodzinach ze zlokalizowaną mutacją stanowi bardzo istotny element kwalifikacji członków badanych rodzin do skryningu. Regularnie przeprowadzane badania kontrolne mają na celu jak najwcześniejsze wykrycie ewentualnego ogniska nowotworowego. Podstawowym badaniem jest badanie endoskopowe (kolonoskopia w przypadku HNPCC, rektosigmoidoskopia w przypadku FAP). Należy zawsze pamiętać o konieczności badania w kierunku nowotworów o pozajelitowej lokalizacji, których koincydencja w przypadku raków jelita grubego uwarunkowanych genetycznie jest wysoka (macica, trzustka, jelito cienkie, żółądek, prostata w rodzinach z HNPCC, żółądek, jelito cienkie, sutek, jajnik, tarczyca w rodzinach z polipowatościami rodzinnymi).

Hereditary colon cancer – criteria of recognition and the diagnostic methods

The colon cancer constitutes a substantial epidemiological problem in highly developed countries. Proper preventive treatment, especially the secondary one, together with screening examination, plays an important role in the improvement of the remote results of medical treatment of this illness. Members of those families, in which incidence of the colon cancer has been found, belong to a group in which the preventive treatment and regular, periodical examination are especially important. The hereditary non-polypous colon cancer (HNPCC) and familial adenomatous polyposis (FAP) constitute main syndromes, in which the cancer's development in the colon area is a heredity feature. HNPCC is most often connected with mutation in the area of one of these five genes: MSH 2, MLH 1, PMS 1, PMS 2, MSH 6, in case of FAP, the mutation is localised in APC gene on 5q21 chromosome.

The detailed and carefully gathered family histories play a major role in the recognition of one of the syndromes listed above. The genetic diagnosis in families with localised mutation constitutes a very significant element as far as the classification of the examined family members for screening is considered. The main aim of the regular check-ups is to detect the conceivable cancer's focus as soon as possible. The endoscope examination is the primary one (colonoscopy in case of HNPCC, rektosigmoidoscopy in case of FAP). It is substantial to remember about the necessity of examining the area outside the colon, in which the coincidence of cancer occurrences, in case of the colon cancer genetically conditioned, is high. These are: uterus, pancreas, small intestine, stomach, prostate in HNPCC families, stomach, small intestine, breast, ovary, thyroid gland in families with familial polyposis.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego uwarunkowany dziedzicznie – FAP – HNPCC – gen APC

Key words: hereditary colon cancer – FAP – HNPCC – APC gene

¹ III Katedra i Klinika Chirurgii AM w Poznaniu

² Zakład Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

³ Akademia Rolnicza w Poznaniu

⁴ Katedra Patomorfologii Klinicznej AM w Poznaniu

⁵ Oddział Chirurgii, Szpital Miejski im Fr. Raszei w Poznaniu

⁶ Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej AM w Poznaniu

Wstęp

Rak jelita grubego jest istotnym problemem epidemiologicznym w krajach wysoko rozwiniętych. Częstość występowania tego schorzenia w Polsce systematycznie wzrasta; w roku 1994 rak jelita grubego (okrężnica, odbytnica i odbył) wystąpił u 22 na 100 000 mężczyzn i 17,6 na 100 000 kobiet, zajmując u obu płci drugie miejsce pod względem częstości występowania wśród wszystkich nowotworów złośliwych [1].

Uwagę zwraca coraz częstsze pojawianie się tego nowotworu u kobiet i obniżanie się wieku zachorowania. Bardzo dużą rolę w poprawie odległych wyników leczenia raka jelita grubego odgrywa odpowiednia profilaktyka, zwłaszcza wtórna, oraz badania przesiewowe. Wczesne wykrycie tego schorzenia pozwala, w większości przypadków, na wykonanie zabiegu radykalnego i całkowite wyleczenie chorego. Grupą, w której profilaktyka i regularnie przeprowadzane badania okresowe mają szczególne znaczenie, są członkowie rodzin, w których stwierdzono nowotwory jelita grubego uwarunkowane genetycznie.

Według doniesień literaturowych 6-12 % nowotworów jelita grubego uwarunkowanych jest genetycznie [2]. Wśród nich na pierwszym miejscu plasuje się dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (HNPCC – ang. *hereditary non-polyposis colon cancer*) stanowiący 5-10% nowotworów tego narządu [3], kilkukrotnie rzadsza jest przemiana rakowa na podłożu polipowatośći rodzinnych, głównie polipowatośći rodzinnej gruczolakowatej (FAP – ang. *familial adenomatous polyposis*) [4].

HNPCC dziedziczny jest autosomalnie dominująco. Rak występuje najczęściej w młodym wieku, charakterystyczna jest lokalizacja prawostronna oraz obecność, u około 30% pacjentów [5], synchronicznych i metachronicznych nowotworów w przewodzie pokarmowym i innych lokalizacjach: endometrium (43% kobiet), układ moczowy, drogi żółciowe, jajnik, jelito cienkie, żołądek (około 9-19%) [6]. Do tej pory zidentyfikowano 5 genów, których mutacja doprowadzić może do rozwoju nowotworu: *MSH 2*, *MLH 1*, *PMS 1*, *PMS 2*, *MSH 6* (określany również jako *GTBP*) [7]. Mutacje w obrębie tych genów stwierdza się u 10% chorych ze sporadycznym rakiem jelita grubego i u 25-26% z rozpoznaniem na podstawie kryteriów amsterdamskich HNPCC [5]. Ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego u nosiciela zmutowanego genu wynosi 80% w wieku lat 80 [5], niektórzy autorzy podają nawet 90% [8]. Jedną z cech charakterystycznych dla HNPCC jest częste występowanie błędów replikacji DNA, tak w guzach łagodnych jak i złośliwych, wyrażone obecnością zaburzeń mikrosatelitów DNA komórek guza (zaburzeń tych nie obserwuje się w komórkach pobranych ze zdrowych tkanek) [9]. Niestabilność mikrosatelitów obecna jest także w 10-15% sporadycznych raków jelita grubego [10]. Mimo stałego postępu biologii molekularnej i coraz szerszego spektrum możliwych badań genetycznych lokalizacja mutacji możliwa jest u 20-70 procent członków rodzin spełniających klasyczne kryteria rozpoznania HNPCC, stąd też szczególną rolę przy rozpoznaniu tej jednostki odgrywają kryteria

kliniczne, zwłaszcza starannie zebrany wywiad rodzinny chorego [11].

FAP jest chorobą warunkowaną występowaniem mutacji w genie *APC*, położonym na chromosomie 5 w regionie q21, dziedziczną autosomalnie dominująco [12]. Mutacje germinalne w genie *APC* wykrywane są w badaniach rodzinnych w prawie 70% przypadków [13]. Choroba ta charakteryzuje się obecnością licznych polipów, którymi usiana jest błona śluzowa całego jelita grubego, a zwłaszcza odbytnicy. Polipy występować mogą również w innych odcinkach przewodu pokarmowego. Dla postawienia rozpoznania polipowatośći niezbędne jest stwierdzenie co najmniej stu polipów; u chorych ich liczba waha się najczęściej pomiędzy 500 a 2500. Histologicznie polipy mają budowę gruczolaków cewkowych, sporadycznie kosmkowych. Cechą charakterystyczną dla FAP jest bardzo silna tendencja do rakowacenia. Okres trwania choroby przed rozwojem raka wynosi około 10 lat, powstający nowotwór ma w 50% charakter wielogniskowy. Przyjmuje się, iż nieleczona polipowatość rodzinna gruczolakowa prowadzi w 100% do rozwoju raka. Postępowaniem z wyboru jest wykonanie jak najwcześniej odtwórczej proktokolektomii z zespoleniem jelitowo-odbytowym (często również ze zbiornikiem jelitowym).

Obecność innych, pozajelitowych, nowotworów u części chorych z polipowatością stała się przyczyną wyodrębnienia kilku, poza FAP, postaci klinicznych polipowatośći: zespół Peutz-Jeghersa (guzy trzustki, sutka, płuc, jajnika, macicy), zespół Gardnera (gruczolaki dwunastnicy i żołądka, torbiele gruczołów łojowych w skórze, kostniaki i guzy tkanki łącznej), zespół Turcota (dziedziczny autosomalnie recesywnie, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego).

Kryteria rozpoznawcze

HNPCC

Pewną metodą potwierdzenia HNPCC, niezależnie od przebiegu klinicznego, jest wykrycie jednej z mutacji charakterystycznych dla tego schorzenia, zlokalizowanych najczęściej w genach *MSH 2* na chromosomie 2p [14] i *MLH 1* na chromosomie 3p [15], oraz rzadziej *PMS 1* na chromosomie 2q, *PMS 2* na chromosomie 7q i *MSH 6* [16].

Wykrycie jednej z tych mutacji możliwe jest jednak tylko w niewielkiej liczbie przypadków, stąd też bardzo istotne dla rozpoznania HNPCC są kryteria kliniczne. Za obowiązujące przyjęto następujące kryteria rozpoznania, zwane również kryteriami amsterdamskimi, ustalone przez międzynarodową grupę ekspertów (International Collaborative Group on HNPCC – ICG HNPCC) [17]:

- co najmniej trzy osoby w rodzinie zachorowały na raka jelita grubego, a jedna z nich jest krewnym pierwszego stopnia dla pozostałych dwóch (wykluczono FAP, rozpoznania raka jelita grubego potwierdzone histologicznie),
- rak jelita grubego występuje w co najmniej dwóch kolejnych pokoleniach,
- co najmniej jeden rak jelita grubego został zdiagnozowany przed 50 rokiem życia.

Od pewnego czasu sygnalizowana jest potrzeba złączenia kryteriów amsterdamskich. Istnieje duża liczba chorych z wyraźnie widocznym obciążeniem genetycznym, nie spełniających jednak ściśle tych kryteriów i, co z tym związane, nie spełniających warunków wdrożenia badań profilaktyczno-diagnostycznych i testów DNA. Grupa ta, określana jako „podejrzana” o HNPCC, definiowana jest przez różnych autorów inaczej. Według Ponz de Leona i wsp. [18] rodzina musi charakteryzować się:

- pionową transmisją,
- obecnością dwóch z wymienionych czterech cech: rodzinną agregacją nowotworów (u więcej niż połowy rodzeństwa probanta z rakiem jelita grubego lub więcej niż połowy rodziny pierwszego stopnia pokrewieństwa wystąpił rak jakiegokolwiek narządu) lub/i występowaniem mnogich nowotworów pierwotnych lub/i zachorowaniem na raka jelita grubego przed 50 rokiem życia lub/i prawostronną lokalizacją raka jelita grubego.

Zakwalifikowanie rodziny badanej do grupy „podejrzanej” o HNPCC wydaje się uzasadniać wdrożenie odpowiednich badań kontrolnych. Podkreślić należy częste występowanie innych, pozajelitowych nowotworów określanych jako „śródbrzusne” (macica, trzustka, jelito cienkie, żołądek, prostata), wśród których na pierwsze miejsce wysuwa się rak endometrium [8]. W momencie rozpoznania nowotworu spełniającego kryteria HNPCC lub „podejrzanego” o HNPCC niezbędne jest wdrożenie diagnostyki celem wykluczenia syn- bądź metachronicznych nowotworów.

Należy spodziewać się, iż kryteria rozpoznania dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego ulegać będą pewnym modyfikacjom, postęp w dziedzinie diagnostyki molekularnej i zwiększająca się liczba zdiagnozowanych rodzin z tym schorzeniem powinny pozwolić na coraz precyzyjniejsze ustalenie rozpoznania tej jednostki chorobowej.

Polipowatości rodzinne

Głównym kryterium rozpoznawczym zespołów polipowatości rodzinnej jest stwierdzenie licznych (co najmniej stu) polipów błony śluzowej jelita grubego. Ze względu na dystalną lokalizację polipów postawienie diagnozy możliwe jest zazwyczaj w trakcie sigmoidoskopii. Weryfikacja diagnozy odbywa się poprzez określenie liczby polipów w usuniętym jelicie grubym. Również znalezienie mutacji w chromosomie 5q21 (gen *APC*) umożliwia jednoznaczne rozpoznanie. Analiza genetyczna może być bardzo pomocna przy ustalaniu wskazań do badań profilaktycznych rodzin chorych z zespołami polipowatości. Polipy w jelicie grubym nie pojawiają się zazwyczaj przed dziesiątym rokiem życia, wykluczenie więc mutacji u dziecka nie naraża go na poddawanie się stałym badaniom kontrolnym.

Istnieje związek między skróceniem białka APC w wyniku mutacji a przebiegiem choroby. Jeśli mutacja terminująca występuje przed kodonem 157 obserwuje się mniej liczne polipy (AFAP); klasyczny przebieg choroby występuje, jeśli mutacja terminująca położona jest między kodonami 196 a 1600 [19, 20]. Przebarwienie barwnikowe siatkówki oka CHPRE występuje, jeśli kodon Stop wy-

stąpi między kodonami 463 a 1378 [21]. Mutacje położone między kodonami 1403 i 1578 są związane z wystąpieniem zespołu Gardnera [22].

Najczęściej spotykanym zespołem polipowatości jelita grubego jest rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. FAP). Charakteryzuje się ona obecnością bardzo licznych polipów o histologicznej budowie gruczolaków. Cechami klinicznymi występującymi bardzo często u chorych z FAP są przebarwienia siatkówki oraz zniekształcenia paznokci. Zmiany barwnikowe na dnie oka powiązane są z nowotworami jelita grubego na zasadzie asocjacji [23].

Jedną z opisywanych postaci FAP jest odmiana charakteryzująca się niewielką ilością polipów (AFAP – ang. *attenuated familial adenomatous polyposis*), rozpoznawaną, gdy ilość polipów zlokalizowanych w większości przypadków w bliższej części okrężnicy nie przekracza 100. Stosunkowo często obecne są również polipy w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Do przemiany złośliwej dochodzi równie często, jak w typowym zespole FAP, z tym, że nowotwór występuje zazwyczaj około 50 roku życia [24].

Zespół Peutz-Jeghersa charakteryzuje się występowaniem licznych hamartomatycznych polipów błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz obecnością melanozy błony śluzowej i skóry wokół warg, w jamie ustnej, na twarzy, w okolicy narządów płciowych oraz na dłoniach. Polipy charakteryzują się występowaniem obfitego zrębu łącznotkankowego oraz obecnością dobrze zróżnicowanych komórek mięśniowych gładkich wokół prawidłowych cew gruczołowych wyścielonych niezmiennym nabłonkiem. Polipy obecne są najczęściej w jelicie cienkim (100%), jelicie grubym (30%) i żołądku (25%). Odsetek występowania raka jelita u chorych z polipowatością Peutz-Jeghersa jest zbliżony do odsetka zachorowań w populacji normalnej, przemiana ta występuje jednak już w drugiej i trzeciej dekadzie życia [25]. Pamiętać również należy, iż polipy hamartomatyczne, zwłaszcza mnogie, mogą być przyczyną szeregu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i stanowić przyczynę niedrożności. Bardzo istotne jest znacznie podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworu trzustki, sutka, płuc, jajnika i macicy u chorych z zespołem Peutz-Jeghersa [26].

Rozpoznanie zespołu Gardnera postawić można, gdy prócz licznych polipów jelita grubego stwierdzi się również gruczolaki w innych odcinkach przewodu pokarmowego, torbiele gruczolaków łojowych w skórze, kostniaki (najczęściej żuchwy, łopatki i kości długich), guzy tkanki łącznej. Rzadziej obserwuje się zaburzenia budowy zębów i współwystępowanie raków dwunastnicy i tarczycy. Ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego jest analogiczne jak w przypadku chorych z FAP. Szersze spektrum objawów obserwowane w zespole Gardnera związane jest z najprawdopodobniej z większą penetracją wspólnej mutacji genetycznej. Część badaczy uważa, iż FAP i zespół Gardnera są dwoma formami tego samego schorzenia, ze względu jednak na obecność zmian patologicznych poza jelitem grubym zespół Gardnera klasyfikowany jest zazwyczaj jako osobny zespół polipowatości [27].

Obecność guzów centralnego układu nerwowego w koincydencji z rakiem jelita grubego powstałym na podłożu polipowatości (najczęściej *medulloblastoma cereberalis*) bądź HNPCC (najczęściej *glioblastoma multiforme*) pozwala na rozpoznanie zespołu Turcota [28].

Diagnostyka molekularna dziedzicznych chorób nowotworowych jelita grubego

W przypadku dziedzicznie warunkowanych nowotworów istnieje możliwość przedobjawowego rozpoznania nosicieli zmutowanego genu na podstawie badań DNA.

W przypadku genów, w których występują hot-spots, można prowadzić analizę bezpośrednią, a w przypadku dużych genów, gdzie mutacje mają charakter heterogeny, wykonuje się wstępne badanie przesiewowe. W badaniach przesiewowych najczęściej stosowane są metody badania zamplifikowanego przez PCR fragmentu genu z zastosowaniem analizy polimorfizmu konformacji jednoniciowego DNA (SSCP ang. *Single strand conformational polymorphism*) oraz analizy heterodupleksów (HD ang. *Heteroduplex analysis*) [28]. Stosowany jest również test przedwczesnej terminacji translacji PTT (ang. *protein truncation test*) polegający na transkrypcji i traslacji *in vitro* genu lub jego fragmentu [29]. Zastosowanie tych metod pozwala określić region wystąpienia mutacji z bardzo dużą dokładnością i ten region poddawany jest analizie sekwencji. W przypadku gdy nie wykryto mutacji lub w przypadku bardzo dużych genów stosuje się analizę typu pośredniego, badając współdziedziczenie markerów sprzężonych. Markerami dla takich analiz są wysoce polimorficzne loci zawierające krótkie sekwencje powtórzone np. (CA)_n [30].

W rodzinach obciążonych dziedzicznym niepolipowatym rakiem jelita grubego w pierwszej kolejności przeprowadza się analizę rodowodu i na tej podstawie rodzina kwalifikowana jest do badań DNA. Diagnostyka molekularna obejmuje rodziny spełniające kryteria Amsterdamskie bądź chorych z wczesnym wiekiem zachorowania (poniżej 40 roku życia), ale może być również zastosowana do rodzin zakwalifikowanych jako podejrzone o HNPCC. Badania obejmują poszukiwanie mutacji w pierwszej kolejności w genach MSH2 i MLH1, ponieważ mutacje w tych dwóch powodują wystąpienie większości HNPCC. Pozostałe geny mają procentowo niski udział w warunkowaniu występowania choroby. W poszukiwaniu mutacji stosuje się wstępne przeszukiwanie genów metodami pośrednimi SSCP (*Single strand conformation polymorphism*), HD (*heteroduplex analysis*), w przypadku zaobserwowania zmian w badanych fragmentach poddaje się je sekwencjonowaniu dla określenia zmiany w sekwencji DNA. Kolejną metodą stosowaną w badaniach rodzinnych jest analiza współdziedziczenia alleli w polimorficznych loci sprzężonych z genami warunkującymi chorobę.

Diagnostyka kliniczna dziedzicznych chorób nowotworowych jelita grubego

Istotą badań klinicznych w grupie chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby nowotworowej jelita grubego (FAP bądź HNPCC) jest wychwycenie wczesnego stadium ewentualnego nowotworu złośliwego i przeprowadzenie operacji radykalnej. Badaniem o największej czułości i swoistości jest badanie endoskopowe. Jego niewątpliwą zaletą jest możliwość pobrania wycinka do badań histopatologicznych oraz usunięcia drobnych polipów.

W przypadku rodzin HNPCC zalecane jest wykonywanie badania kolonoskopowego w odstępach co rok lub dwa lata. Wiek chorego, w którym powinno rozpocząć się badanie, to 25 rok życia, chyba że u któregoś z członków rodziny stwierdzono nowotwór w młodszym wieku. Istotne jest, aby kolonoskopia była wykonana do zastawki Bauhina, ponieważ dziedzicznie uwarunkowane nowotwory jelita grubego częściej umiejscowione są w prawej części okrężnicy. Według doniesień lokalizacja ta występuje w około 70% przypadków [3].

W rodzinach obciążonych polipowatością rodzinną zalecanym badaniem jest rektosigmoidoskopia, którą powinno się wykonywać raz w roku, rozpoczynając badania w wieku 10-15 lat. W przypadku niestwierdzenia polipów w badaniach endoskopowych do 45-50 roku życia sugeruje się odstępianie od sigmoidoskopii kontrolnych, chociaż granica wieku nie została jednoznacznie ustalona.

Przydatnym i relatywnie tanim badaniem jest wlew kontrastowy, szczególnie istotny, kiedy niemożliwe jest wykonanie pełnej kolonoskopii.

Najprostsze w przeprowadzeniu i jednocześnie najszerszej dostępne jest badanie na krew utajoną w stolcu. Randomizowane badania populacyjne z ostatnich lat wykazują spadek śmiertelności z powodu raka jelita grubego w grupach, w których przeprowadzane były systematyczne badania z użyciem testów na krew utajoną. Meta-analiza danych z badań randomizowanych przeprowadzonych w Nottingham (Wielka Brytania) i Funen (Dania) wykazuje zmniejszenie śmiertelności z powodu raka jelita grubego u ok. 16% u chorych poddanych badaniom pozwalającym wykryć krew utajoną w stolcu [31, 32]. Należy jednak pamiętać, iż stosowany w badaniach Haemoccult charakteryzuje się stosunkowo małą czułością i swoistością. Przy pomocy tego testu można stwierdzić utratę krwi w ilości powyżej 10 ml na dobę u 67% badanych [33]. Testy immunologiczne, wykrywające w sposób specyficzny ludzką hemoglobinę (co wyklucza wpływ diety na wyniki fałszywie dodatnie), są bardziej czułe od Haemoccultu [34], lecz niestety zdecydowanie, jak na razie droższe. Przydatność stosowania testów na krew utajoną wymaga z pewnością dalszych, długofalowych badań. Metoda ta może stanowić uzupełnienie skринingu, zwłaszcza u zdyscyplinowanych, współpracujących pacjentów. Badanie to mogłoby być wykonywane między kolejnymi badaniami endoskopowymi (lecz nigdy zamiast nich!).

Należy podkreślić potrzebę przeprowadzania systematycznych badań kontrolnych, mających na celu wykry-

cie innych pozajelitowych nowotworów we wczesnym stadium zaawansowania klinicznego. W rodzinach z HNPCC należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia raka *endometrium*, jajnika, żołądka, prostaty, trzustki i układu moczowego. W przypadku FAP występuje koicydencja z nowotworami górnego odcinka przewodu pokarmowego. Koicydencje w pozostałych zespołach związanych z polipowością podano powyżej.

Podsumowanie

Pomimo znacznego postępu w dziedzinie badań genetycznych podstawą wyselekcjonowania grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia nowotworu jelita grubego jest starannie zebrany wywiad rodzinny. Czulość metod genetycznych, umożliwiających wykrycie mutacji, sięgająca 60-80% i wysokie, jak na razie, koszty tych badań sprawiają, że wykorzystuje się je tylko w ściśle określonej grupie pacjentów.

Najistotniejsza jest okresowa kontrola pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka, mająca na celu stwierdzenie ewentualnego nowotworu w jak najwcześniejszym stadium zaawansowania.

Stale badania okresowe rodzin z HNPCC pozwalają na zmniejszenie wystąpienia pełnoobjawowych raków jelita grubego o 62% [35]. Również wczesne rozpoznanie polipowości rodzinnej i wykonanie zabiegu chirurgicznego chroni chorego przed przemianą złośliwą polipów gruczolakowatych jelita grubego.

Należy podkreślić potrzebę prowadzenia systematycznych badań kontrolnych w celu wykrycia nowotworów o lokalizacji pozajelitowej. W opisanych powyżej zespołach ich koicydencja jest częsta. Występować mogą one niezależnie od stwierdzanych patologii w obrębie jelita grubego.

W III Katedrze i Klinice Chirurgii (kierownik Prof. dr hab. Michał Drews) prowadzony jest rejestr polipowości rodzinnej i niepolipowatego dziedzicznego raka jelita grubego. U chorych tych, oraz u członków ich rodzin, prowadzone są okresowe badania kontrolne. W rodzinach obciążonych występowaniem polipowości gruczolakowatej rodzinnej wykonywana jest analiza genotypu w Zakładzie Genetyki Człowieka PAN (kierownik Prof. dr hab. Ryszard Słomski). Badania genetyczne i kliniczne u chorych z HNPCC i ich rodzin przeprowadza Zakład Genetyki i Patomorfologii PAM w Szczecinie (Prof. dr hab. Jan Lubiński).

Poradnia Motoryki Przewodu Pokarmowego III Katedry i Kliniki Chirurgii, w której prowadzony jest rejestr nowotworów jelita grubego uwarunkowanych genetycznie, oferuje pomoc w przypadkach trudności diagnostycznych bądź potrzeby wykonania badań genetycznych.

Prof. dr hab. med. Michał Drews
III Katedra i Klinika Chirurgii AM
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

Piśmiennictwo

- Nowacki MP. Komentarz do: „Badanie przesiewowe oraz badania kontrolne u osób obciążonych przeciętnym i zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Zalecenia American Gastroenterology Association”. *Med Praktyczna* 1998; 4: 129-131.
- Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:793-803.
- Fitzgibbons RJ Jr, Lynch HT, Stanislav GV i wsp. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg* 1987; 206: 289-295.
- Shackert HK. Molekularbiologie des kolorektalen Karzinoms: Konsequenz für molekulare Diagnostik und Genterapie. W: Buchler MW, Heald RJ, Maurer CA i wsp (red.) Rektumkarzinom: Das Konzept der Totalen Mesorektalen Exzision. Basel: Karger; 1998, 17-26.
- Wijnen JT, Vasen HFA, Khan PM i wsp. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 511-518.
- Pawlak AL, Drews M. Genetycznie uwarunkowana podatność na raka jelita grubego 1. Silne dziedziczne predyspozycje do rozwoju raka jelita grubego. *Pol Przegl Chir* 1997; 69: 1228-1234.
- Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P i wsp. Incidence of Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *New Engl J Med* 1998; 338: 1481-1487.
- Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-1027.
- Aaltonen LA, Peltomaki P, Mecklin JP. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54: 1645-8.
- Gryfe R., Swallow C, Bapat R i wsp. Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer* 1997; 21: 233-300.
- Lynch HT, Smyrk TC. Identifying Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *New Engl J Med* 1998; 338: 1537-8.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W i wsp. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
- Miyoshi Y, Nagase H, Ando H i wsp. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. *Hum Molec Genet* 1992; 1: 229-233.
- Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS i wsp. The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027-1038.
- Bronner CE, Baker SM, Morrison PT i wsp. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue *hMLH1* is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368: 258-261.
- Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B i wsp. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994; 371: 75-80.
- Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P i wsp. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-425.
- Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benati P i wsp. Identification of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in the general population. *Cancer* 1993; 71: 3493-3501.
- Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat* 1993; 2: 425-434.
- Spirio L, Olschwang S, Groden J i wsp. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75: 951-957.
- Olschwang S, Turet A, Laurent-Puig P i wsp. Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. *Cell* 1993; 75: 959-68.
- Davies DR, Armstrong JG, Thakker N i wsp. Severe Gardner syndrome in families with mutations restricted to a specific region of the APC gene. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1151-1158.
- Blaire NP, Trempe CL. Hypertrophy of the retinal epithelium associated with Gardner's syndrome. *Am J Ophthalmology* 1980; 90: 661-665.
- Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colonic cancer. *Digestion* 1998; 59: 481-492.
- Salwa-Żurawska W. Aspekty kliniczno-morfologiczne polipów jelita grubego. *Gastroenterol Pol* 1997; 4: 201-204.
- Spigelman AD. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588-1593.
- Sternberg SS. Adenomatous polyposis Syndromes. W: *Diagnostic Surgical Pathology*. Third Edition New York. Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- Friedl W, Mandl M, Sengteller M. Single-step screening method for the most common mutations in familial adenomatous polyposis. *Hum Mol Genet* 1993; 9: 1481-1482.

29. Roest P, Roberts RG, Sugino S i wsp. Protein truncation test (PTT) for rapid detection of translation-terminating mutations. *Mol Genet* 1993; 2: 1719.
30. Eckert W, Jung C, Wolff G. Presymptomatic diagnosis in families in families with adenomatous polyposis using highly polymorphic dinucleotide CA repeat markers flanking the APC gene. *J Med Genet* 1994; 31: 234-236.
31. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-77.
32. Kronborg O, Fenger C, Olsen J. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-72.
33. Stroehlein JR, Fairbanks VF, McGill BD i wsp. Haemoccult detection of faecal occult blood quantitated by radioassay. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 841-46.
34. Robinson MHE, Marks CG, Farrands PA. Population screening for colorectal cancer: comparison between a guaiac and immunological faecal occult blood test. *Br J Surg* 1994; 81: 448-54.
35. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 1405-1411.

Otrzymano: 12 lipca 1999 r.

Przyjęto do druku: 20 stycznia 2000 r.