

# Ulceratív colitishez társuló colorectalis carcinomák patogenezeise

Sipos József

Zala Megyei Kórház, Pathologiai Osztály, Zalaegerszeg

Az a tény, hogy az ulceratív colitisszel asszociált dysplasia és carcinoma előfordulási gyakorisága emelkedett, számos kérdést vet fel a klinikai gyakorlat és a patológiai diagnosztika felé. Hogy lehet kimutatni az ulceratív colitishez asszociált dysplasiát és a korai carcinomát endoszkóposan? Hogy lehet elkülöníteni a gyulladáshoz társuló regeneratív epithelium szöveti képét az UC-asszociált dysplasiától és az aberráns crypta focusoktól? Hogy lehet elkülöníteni a dysplasiához asszociált laesio vagy massa szöveti képét az adenomától? Az UCAC ismert rizikófaktorai a hosszú ideig fennálló betegség, nagy kiterjedésű folyamat, alacsony aktivitás, nem megfelelő kezelés, nem megfelelő betegkövetés. Az alacsony és magas grádusú dysplasia colonoscopos és szövettani kimutatása felveti a carcinoma egyidejű jelenlétének lehetőségét. Carcinoma típusos esetekben előfordulhat a colon bármelyik szakaszán, sokszor multiplex és szövettanilag differenciálatlan. Fontos tényező az ún. dysplasia surveillance, mely kiterjed a beteg gondos követésére, segítségével lehet csökkenteni az inflammációs bélbetegségekhez társuló daganatok előfordulását. A coliticus carcinomák patogenezeise eltér a sporadikus malignus tumorok fejlődésmenetétől. *Magyar Onkológia* 48:35-43, 2004

The fact that there is an increase in cases of ulcerative colitis-associated dysplasia and colitic cancer raises some problems for clinical practice and pathological diagnosis. How to detect ulcerative colitis-associated dysplasia and early cancer endoscopically? How to discriminate inflammatory regenerative epithelium from UC-associated dysplasia and aberrant crypt foci histologically? How to distinguish dysplasia-associated lesion or mass from sporadic adenoma pathologically? UCAC has established risk factors including, among others, long duration of disease, large extent and low activity of disease, and the lack of adequate surveillance and therapy. Colonoscopic and histological evidence of low grade and high grade dysplasia means the possible evidence of coexisting carcinoma. Carcinoma typically may occur in the entire colon, is often multiple and has undifferentiated histology. Important factor is the effectiveness of dysplasia surveillance as a population based strategy to decrease colorectal cancer mortality in inflammatory bowel disease patients. Colitis-related cancer may have distinct pathogenesis to sporadic colorectal cancer. *Sipos J. The pathogenesis of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. Hungarian Oncology* 48:35-43, 2004



## Bevezetés

A colorectalis carcinomák (CRC) kialakulásában négy alapvetően különböző háttérmechanizmus tételezhető fel. Az adenoma-carcinoma szekvencia a sporadikus coloncarcinomákban jól ismert. Lehet emellett bármilyen polyposis syndroma,

továbbá megelőző kismencedei irradiáció. Speciális negyedik csoport a gyulladással társuló malignus daganat. Az ún. nem definiálható, rosszul meghatározható colitis ritkán, a Crohn-betegség gyakrabban szerepelhet, mint rákmegelőző állapot.

Az elmúlt évek során azonban újabb típusok is ismertté váltak. Az ún. „de novo” carcinoma általában adenomától függetlenül alakul ki. Mérete ritkán haladja meg az 1 cm-es nagyságot. Az összes CRC talán 5%-át adják, alapvetően a bal coloneum tumorai. Változó makroszkópos képet mutat, környezete felé élesen elhatárolt. Szövettanilag általában tubuláris adenocarcinoma. A daganat szélén mindig dysplasia van, a submucosa

Közlésre érkezett: 2003. július 31.  
Elfogadva: 2003. augusztus 13.

Levelezési cím: Dr. Sipos József,  
Zala Megyei Kórház, Pathologiai Osztály,  
8901 Zalaegerszeg, Pf 24.,  
Fax: 92-501-561, E-mail: siposj.pat@zmkorhaz.hu

felé korán infiltrál, gyakran perineurális terjed. Ugyancsak frekvenciát az érbetörés, jellemzi a Ki67- és p53-pozitivitás, sokszor reagál E-cadherin, CD44 és stromelysin elleni antitestekkel (31). Kissé részletesebb felvázolását az ulceratív colitishez társuló carcinomákra (UCAC) emlékeztető jellegzetességei indokolják. Az utóbbi évtizedben került felismerésre és elkülönítésre a fűrészfog-szerű (serrated) adenoma-carcinoma szekvencia.

Ennek kiindulópontja lényegében olyan hyperplasiás polyp, melyen az epitheliális felszín fokozott dysplasiát mutat, mitosis a felső harmadban is előfordul. Viszont szemben a hyperplasiás polypal, a középső cryptaharmadban is proliferál és kevésbé differenciálódik. Feltehetően a FasL/CD95-expresszió zavara is fennáll, emiatt a fiziológiás apoptózis is csökkent. Főleg nőbetegeken és a jobb colanfélben fordul elő (21, 47).

## A gyulladás szerepe

A gyulladás szöveti destrukciót okozó hatása jól ismert. A granulocyták számos genotoxikus és mutagén anyagot termelnek (14, 15).

Az ulceratív colitis (UC) pathogenesise alapvetően Th2 típusú immunológiai reakció. Az antitest-dependens celluláris citotoxicitás (ADCC) közvetítője néhány jól ismert és diagnosztikusan is felhasználható antitest. Ezek általában az IgG1 családnak tartoznak, pl. antitropomyosin 5, anti-neutrophil cytoplasma, anti-colon antitest, stb. A citokinek és kemokinek alapvető szerepet játszanak a szövetkárosításban és gyulladásos sejtek toborzásában (45). Bakteriális produktumok részben közvetlenül, részben Toll-szerű receptorokon át kötődnek a sejtekhez. Alapvetőnek tekinthető a szuperantigének szerepe is (38). Nem immunológiai hatásokat a NO mediálhat, elsősorban az indukálható NO-szintáz közbeiktatásával (6, 15, 24, 32, 42).

Az epithelsejtek a colonnyálkahártyában nem ártatlan kívülálló, részei az aktivitás fenntartásának. Citokeratin-8-hiányos egerekben pl. az epithel differenciálódása zavart, emiatt colorectalis hyperplasia alakul ki. Humán vonatkozása is van. Heterozigóta CK8-deficiens egerekben jóval gyakrabban fordul elő az UC. Az FVB6N egerekben leírt kórkép vékonybéllejtést nem mutat. Szövetileg jellemző a crypta megnyúlása, a lamina propria erőteljes gyulladása (3, 6).

A colonocyták számos citokint és kemokint termelnek, ezek mennyisége arányos a betegség aktivitásával. Ismert az epithel-eredetű neutrophil-aktiváló faktor, többféle interleukin, tumor necrosis faktor alfa és béta képzése (45).

A leírt faktorok hatása szövettanilag követhető, s a következményes összejtes aktivitás, mint aberráns crypta jelentkezik (52). Aktív UC-ben a TGF- $\alpha$  hiányát írták le, termelődése megszűnik a colon epithelben (24). A mucin termelése és összetétele jellemzi a colonocytá-differenciálódást. Ma már a MUC géntermékek legalább 15 altípusa ismert. A különböző nyákkomponensek aránya jellegzetesen változik az egyes kórképekben és tumorokban. A MUC2 szulfatáltságának és fukoziláltságának

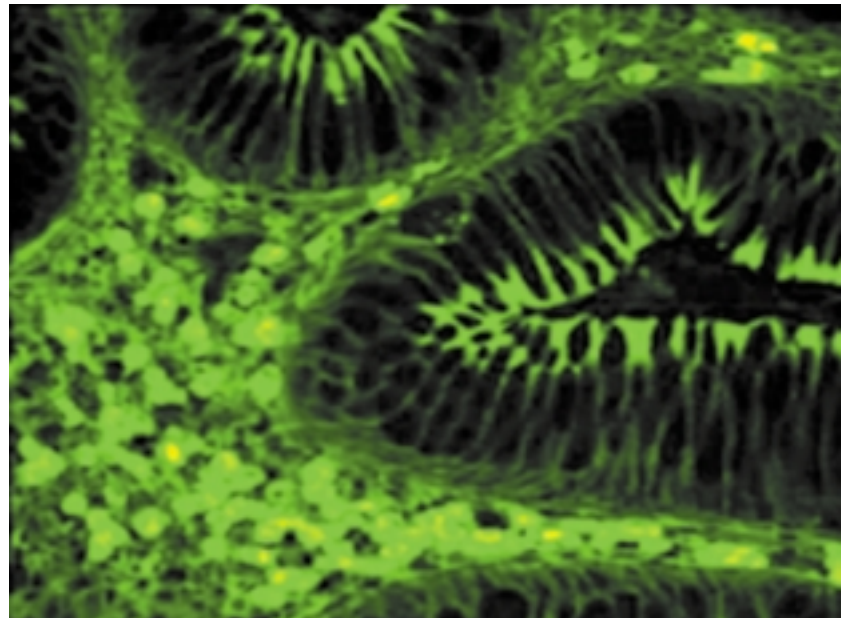
csökkenéséhez súlyos UC társul (12). A MUC2 gén és terméke jelentősen befolyásolja a kehelysejtek morfológiáját, valamint számarányukat. Így érthető, hogy UC-ben diagnosztikus kritérium a kehelysejtek dysmorphiás megjelenése és számuk csökkenése (28). A MUC1 és MUC2 változása jelentős hatással van a malignus transzformációra (34).

Mindezek alapján is nyilvánvaló, hogy az UC eltérő sajátosságai miatt pontosan diagnosztizálható elváltozás. A differenciáldiagnosztikus nehézségek leküzdéséhez speciális vizsgálatok szükségesek. Ajánlhatjuk a FITC-jelzett anti-IgG1 jelölést (1. ábra), valamint az aktivált lymphoid sejtes populációt és a colonocytákat egyaránt jelölő HLA-DR immunhisztokémiai reakciót (2. ábra).

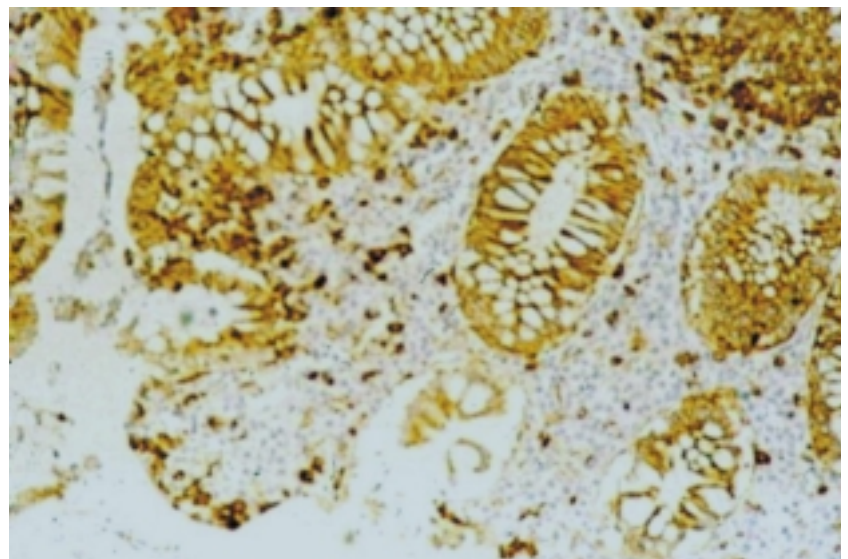
## Előfordulás

1984 és 1997 között Manitobában 19 665 betegév adatait tekintették át. Daganatos előfordulás a

1. ábra.  
FITC-jelzett anti-human IgG1. Plasmasejtek és colonocyták egyaránt pozitívak



2. ábra. HLA-DR immunhisztokémia. Colon epithel és aktivált lymphocytá egyaránt jelzett



populációban 2,75%, 95% konfidencia-intervallummal 1,91–3,97%. A vizsgálat kezdetekor a betegek átlagos életkora 41,7 év volt, a nemek közötti megoszlás egyenlő. A beteganyagban 36 colon- és 12 rectumcarcinoma fordult elő (8). Más szerzők 3 000 beteg követésekor a várható statisztikai szint 5,7-szeresét észlelték (14). Az első tüneteket követő 8–10 évvel a carcinoma gyakorisága drámai emelkedést mutat. Harminc évvel a betegség kezdete után a daganat előfordulása a betegek 15–20%-át érinti. A daganatos betegek átlagos életkora a sporadikus carcinomás betegekhez képest 20 évvel csökkent (20). Más szerzőknél a daganatos incidenciája elég szélsőségesen változó, 1–10% között van (20). Általános képletként elfogadható, hogy 10 éves fennállásnál 1–3%, 20 év után 10%, 35 év után minden negyedik betegben carcinoma előfordulására kell számítani (26). Mindezek alapján elmondható, hogy az UC a malignus daganat előfordulásának igen jelentős rizikófaktora. Jelenleg is vitatott, hogy egyidejűleg fennálló primer szklerotizáló cholangitis esetén a carcinoma előfordulása gyakoribb, vagy sem (26).

### Klinikopatológia

Ismertek olyan klinikai tünetek és jellemzők, melyek a daganatos előfordulás valószínűségét tovább fokozzák. Ilyen tényező a betegség súlyossága, a pancolitis fennállása, a betegség időtartama. 40 éve fennálló betegség esetén a betegek fele már manifeszt daganattal rendelkezik (14).

Szokványosan a betegség 30–50 éves korban kezdődik, fiatalabb életkorban rosszabb prognózisú. Míg a sporadikus carcinoma jellegzetesen bal colonfél-túlsúllyal bír, UC betegségben bárhol előfordulhat a daganat. A daganat jellegzetesen differenciálatlan, sokszor multiplex. Az előrehaladott tumorok linitis plastica-szerű megjelenéssel bírnak, ezért kifejezett obstrukciós jelek lehetnek. A körkörös és sztenotizáló daganatok mögött UC-t kell keresni. A korai carcinomák viszont laposak vagy plakkszerűek, de lehet besüpedt forma is serpiginosus széllel. Mindezek miatt sokszor endoszkóposan felderíthetetlen (17, 26, 44). Érdekes, hogy az ileumban is aktivitást mutató ún. „backwash ileitis” típus még frekvenciájában daganatos megjelenéssel jár együtt (22). További ok lehet a nem megfelelő kezelés, az állandó, bár mérsékelt klinikai aktivitás, a foláthiány. Ugyancsak fokozott rizikót jelent a betegség alatti nagy szteroid-igény, a haematochesia és a három hónapot meghaladó hasmenéses periódusok (39, 44). Az öt éves túlélés megfelelő sebészi beavatkozás után 40%.

Az UCAC általában nyáktermelő forma, helyenként kifejezetten dedifferenciált jellegű. Ugyanakkor leirtak szokatlan társulási formákat is, így ún. filiform polyposis és lokálisan kialakult óriás polyp, illetve polyposis megjelenését (7). Hepatoid adenocarcinoma társulását UC-ben szenvedő betegnél is megfigyelték, négy évvel a klinikai jelentkezése után, amely AFP-termelést is mutatott (33).

### Dysplasia

Míg a sporadikus coloncarcinoma kialakulása hátterében általában adenoma áll, az UC betegekben egyértelműen a dysplasia a rákmegelőző állapot. Három komoly kérdés megválaszolása várat magára:

- Hogyan mutatható ki a dysplasia és a korai carcinoma endoszkóposan?
- Hogyan lehet elkülöníteni az UC-asszociált dysplasiát a gyulladással regenerációtól a patológusnak?
- Ugyancsak a patológusnak kell elkülöníteni a dysplasiával asszociált laesio és massa (DALM) megjelenését a spontán adenomától (17).

Mivel a patomechanizmus más és a klinikai következmények is eltérők, alapvető a dysplasia kimutatása UC-ben és a megbízható elkülönítés, pl. a regenerációtól.

A mucosalis regeneráció rendszerint súlyosan károsodott nyálkahártya-szakaszokkal váltakozva jelenik meg. Jellemzi az erős proliferáció, a kevés mucin, a basophil cytoplasma és az ál-sokrétégű magelrendezés. A magok között számos mitosist mutat, ugyancsak sok a prominens nucleolus. Fontosak az architekturális sajátosságok is. A folyamatot inkomplett maturáció és mérsékelt citomorfológiai atypia kíséri (20). A Ki67 proliferációs marker csak a bazális régióban pozitív (4), a mutáns p53 azonban mindig negatív. Az enterális őssejt-proliferáció minden sejtvonal mérsékelt kiérő formáit hozza létre, ugyanakkor torzult és emelkedett számú crypta alakul ki. Mindez D-PAS reakcióval jól kimutatható (52).

Ugyancsak elkülönítendő a dysplasiától az aberráns crypta fókusz (ACF), mely megfelelhet a japán beosztás II a. stádiumának. A mirigyek irregularisak, általában dilatáltak. A kehelysejtek száma drasztikusan csökken, a morfológiailag is torzult megjelenésű kehelysejtek dyspolaritást mutatnak. Enyhe nukleáris stratifikáció van, de nincs polaritásvesztés (17). A folyamat patkányban modellezhető 1,2 dimetil-hidrazin adásával. Következésményes intracitoplazmatikus  $\beta$ -catenin-felhalmozódás alakul ki. Az elváltozások a normális nyálkahártya szintje fölé emelkednek, a citoplazma basophil, kevés a kehelysejt. Putatív preneoplasztikus elváltozás, mely K-ras-mutációval jár, viszont ritkán fordul elő UCAC-ben (18).

A valódi dysplasia nemcsak prekursor a daganatos elváltozásnak, hanem markere is. Jelenléte arra utal, hogy a colonban carcinoma lehet (9). Alacsony grádusú dysplasia mellett is előfor-

1. táblázat.  
UC tájában kialakuló neoplasztikus epithel szövettani beosztása

Kategória	Leírás
UC – I	Gyulladással elváltozás
UC – II	Roszul meghatározott
UC – II a	Feltehetően gyulladással
UC – II b	Feltehetően neoplasztikus
UC – III	Neoplasma, de nem carcinoma
UC – IV	Carcinoma

dulhat malignus tumor, mert nincs összefüggés a dysplasia súlyossága és carcinoma esetleges jelenléte között. Van szerző, aki emiatt az alacsony grádusú dysplasiában is colectomia elvégzését javasolja (19).

Érdekes, hogy sok esetben a dysplasia mellett elhelyezkedő ép nyálkahártya is p53-pozitivitást jelez (46).

Szövettanilag a dysplasiához, illetve az UC-hez társult epitheliális elváltozások két besorolása terjedt el. Az 1. táblázat a japán szerzők által kidolgozott rendszert és besorolást tartalmazza, a 2. táblázatban a Nyugat-Európában elfogadott klasszifikáció látható. Mindkét rendszer azt jelzi, hogy sok a nehezen besorolható eset. Tipikus esetben az alapfestéses metszetek elegendőek a kérdés megválaszolásához (3., 4. ábra). Kiegészítő módszer lehet a HSP-70 immunhisztokémiai kimutatása is, mely a dysplasticus területen korán és intenzíven pozitív (nem közölt megfigyelés, 5. ábra).

Az alacsony grádusú dysplasia (LGD) szabálytalan és elágazó cryptákat tartalmaz. Az epithel sejtszöveti köbök vagy alacsony hengeres megjelenésűek, kehelysejt praktikusán nincs. A magok bazális polaritása nagyrészt megőrzött. Van bizonyos magpolymorphismus és hyperchromasia (17). LGD mellett lehet HGD és carcinoma is (19). Fontos diagnosztikus szempont, hogy a magok a mirigyeket alkotó sejtek alsó harmadában-felében helyezkednek el, miként típusos megjelenésű adenomában is (20, 21). Elterjedtebb a Riddel-féle besorolás (41), melynek jelentőségére a Mayo Klinika tanulmánya is felhívja a figyelmet. Tizennyolc LGD-s beteget követtek éveken át, közülük 9 betegben HGD és carcinoma alakult ki 5 éven belül (49).

A HGD bizarr képet mutat, valódi és pseudostratifikált magokkal, melyek a sejtek középső harmadnál feljebb, a lumenális pólushoz közel helyezkednek el. A crypták szabálytalanok, tekeredettek, hullámos lefutásúak, s ezek a struktúrák sokszor párhuzamos lefutást mutatnak, de egymáshoz nem fekszenek (nincs back-to-back jelenség). Sok az elágazódó, kiboltosuló, és dilatált forma (17). Fokozottabb a citológiai atypia is, összehasonlítva az alacsony grádusú formával. A sejtek polaritásukat veszítik. Lehet bizarr, villiform, sőt cribriform mintázat is (20, 41).

A dysplasiával asszociált laesio és/vagy maszsa (DALM), mint elnevezése is mutatja, endoszkóposan és makroszkóposan is látható. Sokszor jár együtt DNS-aneuploidiával és carcinomával (39). Míg az adenomák általában lobmentesek, a DALM állományában igen kifejezett gyulladás van, és keverednek az ép és dysplasticus crypták (48). 112, hosszú ideig fennálló UC-ben szenvedő beteg közül 12-ben DALM volt megfigyelhető. Sorozatos kontroll vizsgálatok során 7 esetben carcinoma kialakulását is észlelték (9).

Ugyanakkor előfordul UC esetekben egyidejűleg DALM és adenoma is. A kérdés szövettani eldöntése kiemelt fontosságú, mert DALM esetén colectomia indokolt, melyre adenomában nincs szükség (20). Esetismertetésben közöltek olyan UC-ben szenvedő beteget, akinél a DALM megál-

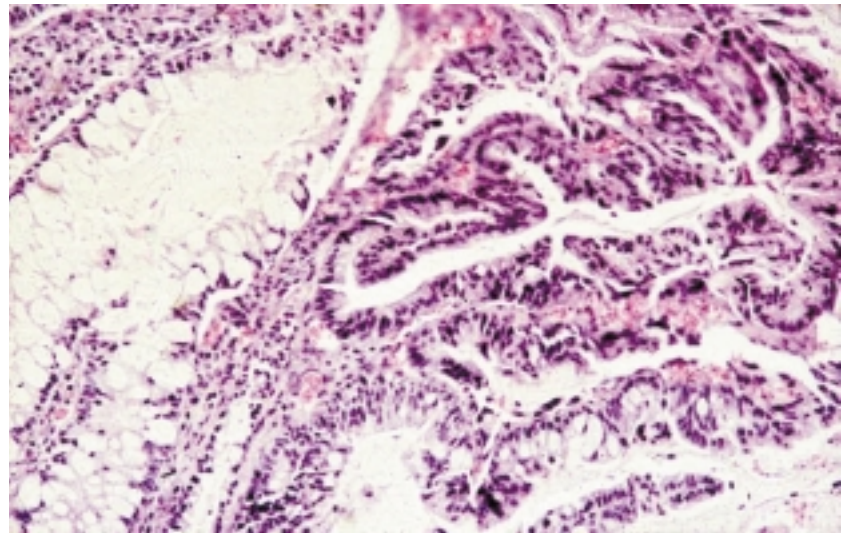
lapítása után 18 évvel alakult ki carcinoma, a beteg a felajánlott műtétet végig negálta (35). Az elváltozás szomszédságában többszörös malignus daganat is volt.

Mi a teendője a klinikusnak dysplasia esetén? Ha ez szövettanilag igazolt, feltételezhető, hogy mellette a colonban carcinoma is van. A dysplasia súlyossága, HGD jelenléte nem teszi valószínűbbé az egyidejű carcinoma diagnózisát. 161 preoperatív endoszkópos vizsgálatból 103 bizonyult negatívnak. Ezek közül 78 esetben sebészi prepa-

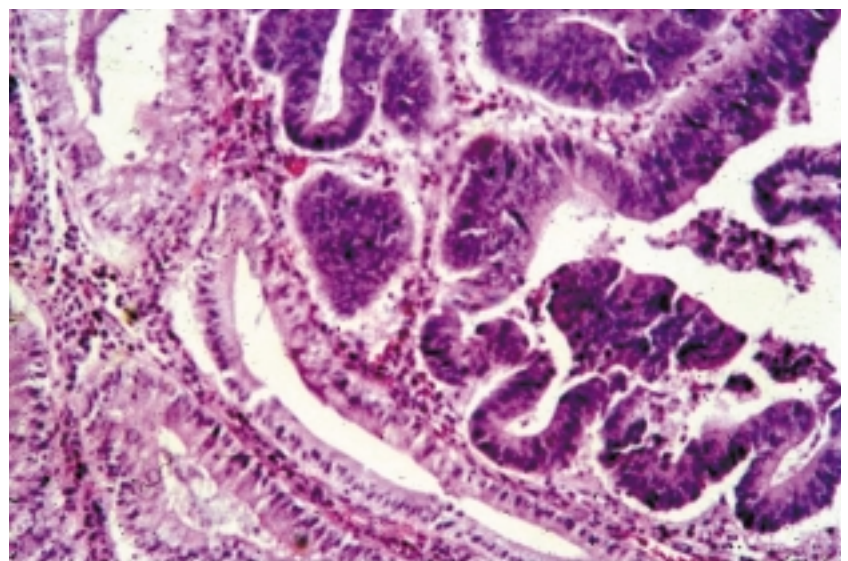
2. táblázat.  
Gyulladásos  
bélbetegségek  
dysplasticus  
elváltozásainak  
szövettani  
klasszifikációja

Negatív	Nem (rosszul) meghatározott	Pozitív
Normális mucosa	Feltehetően negatív (gyulladás)	Alacsony grádusú dysplasia (LGD)
Inaktív (nyugvó) colitis	Nem tisztázható	Magas grádusú dysplasia (HGD)
Aktív colitis	Feltehetően pozitív (dysplasia)	

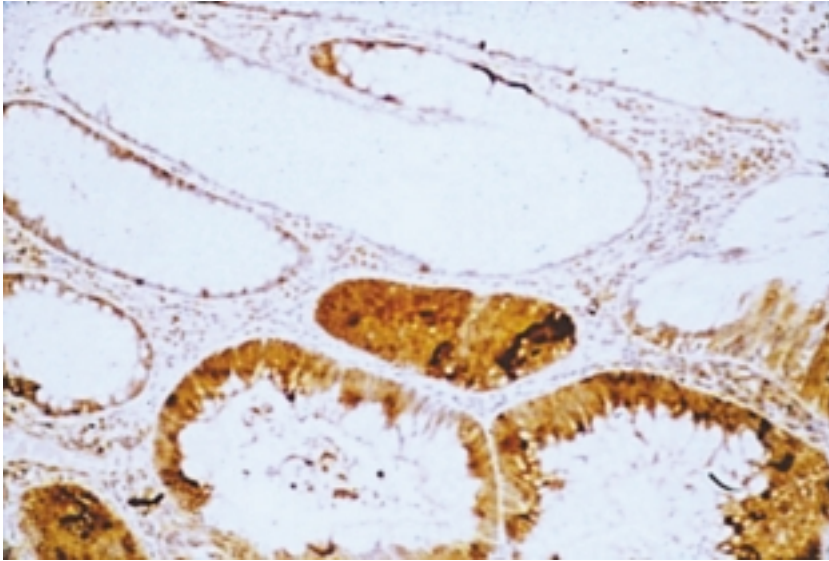
3. ábra. Alacsony grádusú dysplasia. HE



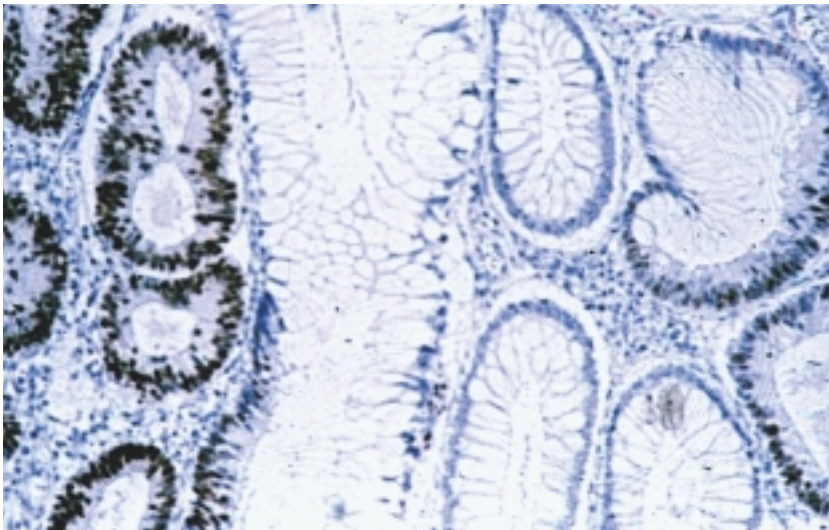
4. ábra. Magas grádusú dysplasia és adenocarcinoma. HE



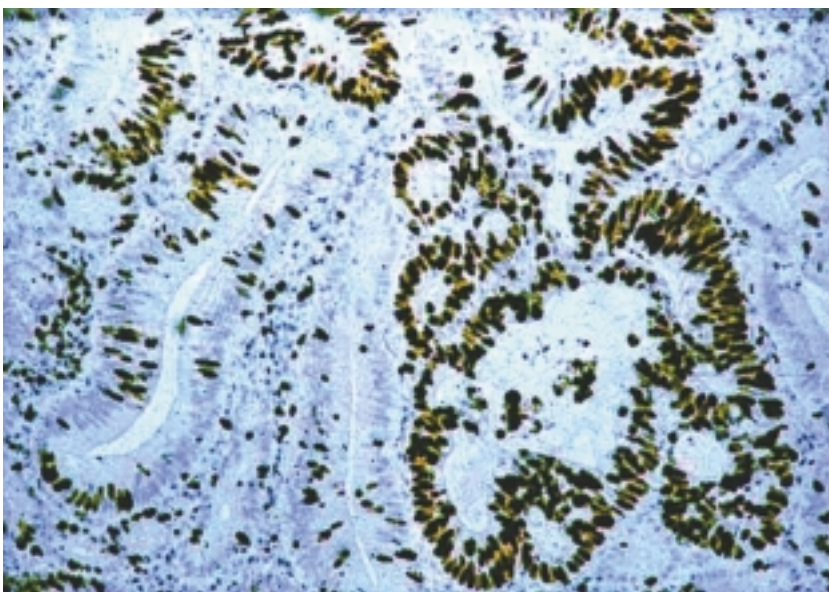
5. ábra. HSP-70 – kifejezett pozitív reakció dysplasiában. IH



6. ábra. p53 immunhisztokémia. Csak a dysplasiás terület pozitív. IH



7. ábra. MIB-1 proliferációs marker. Dysplasia és carcinoma. IH



rátum feldolgozása is ép leletet adott, a további 25 esetből a végleges anyagban 19 dysplasia, 5 eset dysplasia és carcinoma és 1 eset csak carcinoma lett. A többi 57 eset biopsziás mintában is dysplasia-pozitív volt. A részletes feldolgozás során 51 eset közül, melyet dysplasia miatt távolítottak el, 25 korrekt dysplasia volt, de 24 további esetben dysplasia-carcinoma együttes előfordulását észlelték, egy pedig csak carcinoma volt (19).

UC-ben szenvedő betegeknél ún. „dysplasiás surveillance” szükséges. Az American Society for Gastrointestinal Endoscopy ajánlása szerint minden 10 cm-es területből 2-4 random biopsziát kell végezni és kötelező a szövettani mintavétel minden mucosalis irregularitás vagy polypoid elváltozás esetén. Ehhez a vizsgálathoz megfelelő nagytáttal rendelkező mikroszkópok állnak rendelkezésre (20). Indokolt a vizsgálat gyakoribb elvégzése, ha a betegség fiatalabb korban kezdődött, és tartós aktivitás esetén is. Ennek ellenére az endoszkópos sorozatvizsgálatok eredménye megkérdőjelezhető (20, 49). Nyolc éve fennálló betegség esetén legalább kétévenkénti kontrollálás szükséges (39).

Nincs könnyű helyzetben a patológus sem, mert a mindennapos gyakorlat számos határesetet képes produkálni. Esetleges Hollander fixálás megkönnyítheti a szöveti kép értékelését alapfesséssel is (20). Segíthet a diagnózis felállításában a Ki67-jelölés intenzitása és lokalizációja is, miként kórjelző lehet a MUC2 antigén mennyiségének csökkenése is (4, 34). Magunk a már említett HSP-70 jelölést tartjuk használhatónak (5. ábra). Ugyancsak egyszerű módszer az mPAS alkalmazása, mely eltérően dekorálja az O-acetilált epithelialis szialoglikoproteint, és egyidejűleg a crypta összes populációját (36).

A molekuláris patológia számos területen szolgáltat új és értékes információval. A dysplasiák molekuláris alapja jól ismert, és egyes vonatkozásai itt is alkalmazhatók (54). A dysplasia – UCAC átmenet mutációk akkumulációjával jár (39). Alapvető szerepe van a p53-pozitivitásnak (15, 17, 46), mely a folyamat súlyosságával egyidejűleg kifejezettebb jelzettséggel jár és rendszerint HGD-ben ciklooxigenáz-2-pozitivitás is kíséri (15). A telomeráz enzim aktivitása is fokozódik (29), mely in situ hibridizációs módszerrel jól igazolható (9. ábra). Az APC (adenomatosus polyposis coli) gén mutációja alig fordul elő (17), miként a TGF- $\alpha$  (transzformáló növekedési faktor) sem mutatható ki (24). Ugyanakkor a p16INK4a promotor hipermetilációja a dysplasticus esetek 70%-ában bekövetkezik (25). Sejtadhéziós molekulák kimutatása általában nem ad segítséget, dysplasiában csak a  $\beta$ -catenin membránjelölődése erősödik (30). A klinikai következmények ismeretében érthető, hogy a patológusnak törekedni kell a dysplasia mértékének korrekt leletbeli rögzítésére.

### UCAC-carcinómák kialakulása

A coliticus carcinoma klinikopatológiai jellegzetességeire már utaltunk. A vastagbél bármelyik szakaszában előfordulhat, rendszerint szövettanilag alacsonyabb differenciálódást mutat, erős

nyáktermelést és multiplex kiindulást, valamint speciális formákat adhat (filiform, polypoid, hepatoid, stb.) (7, 33, 39).

A colon carcinogenesis számos tényezőjének van prognosztikai és prediktív jelentősége. Irodalmi háttér feltüntetése nélkül a legismertebb és leginkább vizsgált összetevőket táblázatban foglaltuk össze (3. táblázat).

A colon carcinogenesisben alapvető az adenoma-carcinoma szekvencia, mely a sporadikus carcinomák szokványos kialakulási módja. Az APC szuppresszor gén fő funkciója a  $\beta$ -catenin regulációja, együtt a glikogénszintáz-kináz enzimmel (GSK- $\beta$  3), valamint az Axin proteinnel. Korai adenoma kialakulásában már lényeges az APC gén mutációja, melyhez a későbbiekben onkogén mutációk (K-ras) illetve tumorszuppresszorgén-mutációk (p53) is társulnak. A  $\beta$ -catenin mennyisége és lokalizációja is döntő a promotor hatás kifejtésében. Az APC-mutáció, az Axin-inaktiválás és a  $\beta$ -catenin-aktiválás targetjei egyaránt pozitív hatást fejtenek ki a sejtek kinetikájára. A  $\beta$ -catenin Tcf-dependens transzkripciója több target aktivációját idézi elő a magban (cyclin D1, c-myc, stb.). Az APC mutációja szinte csak a colorectalis daganatok kialakulásakor észlelhető, egyéb intestinalis és extra-gastrointestinalis carcinogenesisben a Wnt faktor indukálta szignál a legfontosabb iniciátor (1, 2, 10, 17, 27, 37, 43, 50, 52, 54).

Ezen fő komponensek szerepét többen vizsgálták már UCAC-ben. Az APC gén mutációja UC-ben nem játszik meghatározó szerepet, mindössze az esetek néhány százalékában mutatható ki (17). Feltehető, hogy az APC gén és terméke közvetlenül is gátolja a sejtciklust a szintézis fázisban. Az irodalmi adatok meglehetősen ellentmondásosak. Alléldeléciót vagy heterozigótavesztést kimutató eljárással (LOH) az APC-génmutációt igazoló közlésekben maximálisan 30% mutációt láttak (1, 17). Ha előfordul is, általában késői esemény (40). Más szerzők, ugyancsak LOH módszerrel 9,7%-os előfordulást észleltek UCAC esetekben (50).

A K-ras-mutációt illetően az értékek nagyon szórnak, 3–50%-os előfordulást közölnek a munkacsoportok (17, 40). Elegáns módszerek alkalmazásával 25% körüli értékre tehető, enyhe dysplasiában soha nem fordul elő, míg súlyos dysplasiában 9%-ban észlelték (50).

A p53-mutáció a dysplasia-carcinoma szekvencia alapvető komponense (6. ábra). Már enyhe dysplasiában is 50% feletti arányban észlelhető, carcinomában a jelzett esetek száma 75%, az intenzitás pedig közel 100%-os. Ugyanakkor a környező, szövetszövetileg épnek tűnő nyálkahártya is lehet pozitív, de a regenerálódó nyálkahártya sejtszövetei mindig negatívak (15, 23, 17, 46, 54). Előfordul a 18q kromoszóma deléciója is UC talaján kialakuló carcinomákban (17).

A  $\beta$ -catenin-szint és -lokalizáció változása meglehetősen ritka UCAC-ben, sőt leírták kifejezetten erősebb membránpozitivitást is (5, 30, 53). Önmagában a citoplazmatikus akkumuláció nem kóros, a magba jutott  $\beta$ -catenin fejt ki erőteljes protoonkogén hatást a sejtciklus fokozásával (10).

A p16INK4a a cyclindependens proteinkináz inhibitora. Hipermetilációja, mutációja vagy deléciója 70%-ban észlelhető dysplasiában, míg carcinomában gyakorlatilag 100%-ban fordul elő (16, 17, 25).

A c-myc onkogén reaktív oxigén intermedier anyagok hatására aktiválódik, a szintézis fázist megelőzően DNS-károsodást idéz elő. Ugyancsak tumorprogressziót indukál genetikai instabilitáson keresztül (51). Egyes bakteriális toxinok, így az enterotoxin közvetlenül is stimulálják. Esetenként a citoplazmában vagy a magban, máskor a stroma sejtjeiben lokalizált (1, 2, 53).

CD44v6	DCC / 18qLOH
C-reaktív protein	p21
Hyaluronsav	p27
Si LeA	c-myc
Si LeX	Her-2/neu
CEA	Ki-ras
Plazminogénaktivátor	D-Vitamin-R
uPA c-R	PCNA
MMP	nm23
Szuperoxid-diszmutáz	Ki67
Bax, Bcl-2	Cyclin D1
Timidin-foszfóriláz	Kromoszóma 1, 11aneuploid
VEGF	MSI

3. táblázat.  
Colorectalis  
carcinomák feltételezett  
prognosztikus markerei

4. táblázat. Alapvető molekuláris biológiai jellemzők ulcerativ colitisben

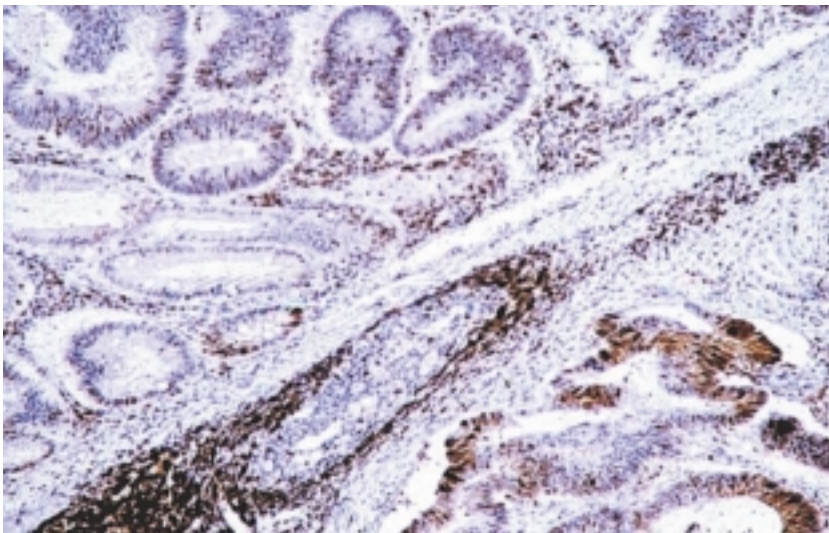
Molekuláris v. genetikus marker (és kromoszomális lokalizáció)	Gén (protein funkció)	UC
Adenomatous polyposis coli gén (kr.5q21)	Tu. szuppresszor gén, a sejtadhézióban érintett	Ritka
K-ras (kr.12p12)	Sejtciklus-regulációban résztvevő onkogén	Késői, rendszertelen
hMSH2 (kr.2p22)	Human mismatch gén javító	Dysplasiában gyakori MSI-ben
Deleted CC (kr.18q21)	Sejtadhézióban érintett tu. szuppresszor gén	Feltehetően dysplasia-carcinoma átmenetben
p53 (kr.17p13)	Tu. szuppresszor gén, a sejtciklus és apoptózis regulációjában fontos	Igen korai, megelőzi a dysplasiát
p16 (kr.9p21)	Tu. szuppresszor gén, a sejtciklus regulációjában érintett	Gyakori és korai hipermetiláció
p27 (kr.12p13)	Tu. szuppresszor gén, sejtciklusban fontos	Elveszti génfunkcióját UC-asszociált cc. agresszivitás (8. ábra)
TGF	TGF- $\beta$ 1, 2 R	Korai MSI-vel együtt

Több közlés foglalkozik a proliferációs markerek diagnosztikus és prognosztikus értékével. Úgy a PCNA, mint MIB-1 proliferációs marker fontos jelzője a dysplasia mértékének, és a carcinomába való átmenetnek is (4, 18, 34). Így a folyamat követésére, és a dysplasia-carcinoma átmenet kimutatására egyaránt alkalmasak (7. ábra).

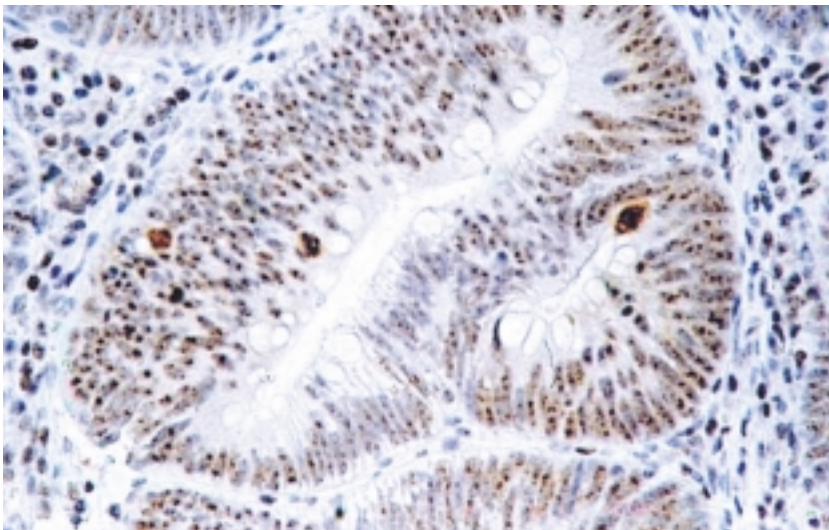
Vizsgálták a transzformáló növekedési faktor - TGF- $\alpha$  és - $\beta$  - szerepét is (17, 24). Tanulmányozták a sejtadhéziót befolyásoló faktorok szerepét, így a CD44-et és  $\beta$ -cadherint (30). Ismertek közlések a FasL szerepéről (43), valamint egyes enzimek, mint ciklooxygenáz-2 szerepéről is (15). Ígéretes eljárás, elsősorban a dysplasia-carcinoma átmenet identifikálásában a telomeráz enzim aktivitásának feltüntetése (13, 23), in situ hibridizációs módszerrel (9. ábra).

Leginkább specifikus eltérés a microsatellita-instabilitás kimutatása (MSI). Mismatch javító gén hipermetilációját igazolták (hMLH-1) ulceratív colitisben szenvedőkben. Alacsony és magas MSI-frekvenciát egyaránt észleltek (16). Az MSI egyike azon mechanizmusoknak, melyek egyértelműen és jól kimutathatók magas rizikójú UC-ben szenvedő betegekben (16). Ígéretesek az

8. ábra.  
p27 protein. A lobsejtek pozitívak, dysplasiában focalis jelzettség, adenocarcinoma negatív. IH.



9. ábra. Telomeráz aktivitás. ISH módszer



LOH (5, 50), a komparatív genomhibridizációs (11, 17) és a testvérkromatid-kicserélődéses vizsgálatok (13).

Kromoszómaaberrációt a 10, 11, 21, 16, 19 kromoszóma esetén írtak le, és 66 féle töréspontot azonosítottak (13).

A számos alkalmazott módszer és a meglehetősen változó eredmények mind arra utalnak, hogy kevés az igazán megbízható markere az UCAC eseteknek, de kialakulása alapvetően eltér az adenoma-carcinoma szekvenciában észlelhető fejlődésmentől, mely a sporadikus carcinomákra jellemző. A kiemelkedően fontos faktorokat összefoglalóan a 4. táblázat tartalmazza.

A leírtak alapján elmondható, hogy

- sok lépéses carcinogenesis jellemzi az inflammáció és reparatív tevékenység által indukált és fenntartott carcinogenesisist
- eltér a sporadikus carcinomák és a polyposis syndromák fejlődésmentétől
- az igen korai p53-pozitivitás és az MSI a legmegbízhatóbb szöveti és biológiai marker
- fontos a háttérelváltozás felismerése, a beteg rendszeres ellenőrzése, a dysplasia kimutatása, a szoros klinikopatológiai együttműködés
- vitatható és nem egyértelmű esetben immunhisztológiai és molekuláris biológiai markerek szükségesek. Utóbbiak közül leginkább a MSI, az előbbi arsenálból a CK7 megjelenése, a CK8 elvesztése, a c-myc, telomeráz, p53 kimutatása lehet indokolt.

#### Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a Zala megyei Kórház szövettani laboratóriumának dolgozóit áldozatos munkájukért, Dr. Gábor Valéria főorvost a kézirat átolvasásáért, Dr. Ringelhan Birgit szakorvost a digitális technika alkalmazásában nyújtott segítségéért.

#### Irodalom

1. Acineum CD, Goss GH, Cornelius IR, et al. The APC tumor suppressor controls entry into S-phase through its ability to regulate the cyclin D/RB pathway. *Gastroenterology* 123:751-763, 2002
2. Wong NA, Pignatelli M. Beta-catenin - a linchpin in colorectal carcinogenesis? *Am J Pathol* 160:389-401, 2002
3. Ameen NA, Figueroa Y, Salas P. Anomalous apical plasma membrane phenotype in CK8-deficient mice indicate a novel role for intermediate filaments in the polarisation of simple epithelia. *J Cell Sci* 114:563-575, 2000
4. Andersen SN, Rofnum TO, Bakka A, et al. Ki-67: a useful marker for the evaluation of dysplasia in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 51:327-332, 1998
5. Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF, et al. The APC/beta catenin pathway in ulcerative colitis - related colorectal carcinomas. *Cancer* 94:1421-1427, 2002
6. Baribault H, Penner J, Iozza RV. Colorectal hyperplasia and inflammation in cytochrome 8-deficient FVB/N mice. *Gene Development* 8:2964-2973, 1994
7. Bauknecht KJ, Grosse G, Kleinert J, et al. Filiform polyposis of the colon in chronic inflammatory bowel disease (so-called giant inflammatory polyps). *Z Gastroenterol* 38:845-854, 2000

8. Bernstein CN, Blauchard JF, Kliewer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. *Cancer* 91:854-862, 2001
9. Blackstone MO, Riddel RH, Rogers BHG, et al. Dysplasia-associated lesion and mass (DALM) detected by colonoscopy in long standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 80:366-374, 1981
10. Cheah PY, Choo PH, Yao J, et al. A survival-stratification model of human colorectal carcinomas with beta catenin and p27kip1. *Cancer* 95:2479-2486, 2002
11. Clausen OPF, Andersen SN, Stromkjaer H, et al. A strategy combining flow sorting and comparative genomic hybridization for studying genetic aberrations at different stages of colorectal tumorigenesis in ulcerative colitis. *Cytometry* 43:46-54, 2001
12. Corfield AP, Myerscough N, Longman R, et al. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut* 47:589-594, 2000
13. Cottliar A, Fundia A, Boer L, et al. High frequencies of telomeric associations, chromosome alterations, and sister chromatid exchanges in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 95:2301-2307, 2000
14. Ekblom A, Helmnick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population based study. *N Eng J Med* 23:1228-1233, 1990
15. Fitzpatrick FA. Inflammation, carcinogenesis, and cancer. *Int Immunopharmacol* 1:1651-1667, 2001
16. Fleisher AS, Esteller M, Herpaz N, et al. Microsatellite instability in inflammatory bowel disease-associated neoplastic lesions is associated with hypermethylation and diminished expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1. *Cancer Res* 60:4864-4868, 2000
17. Fujii S, Fujimori T, Kashida H. Ulcerative colitis associated neoplasia. *Pathol Int* 52:195-203, 2002
18. Furihata T, Kawamata H, Kubota K, et al. Evaluation of the malignant potential of aberrant crypt foci by immunohistochemical staining for beta-catenin in inflammation-induced rat colon carcinogenesis. *Int J Mol Med* 9:353-358, 2002
19. Gorfine SR, Bauer JJ, Harris MT, et al. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? *Dis Colon Rectum* 43:1575-1581, 2000
20. Greenson JK. Dysplasia in inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol* 19:31-37, 2002
21. Hawkins NJ, Bariol C, Ward RL. The serrated neoplasia pathway. *Pathology* 34:548-555, 2002
22. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 120:841-847, 2001
23. Holzmann K, Klump B, Weis-Klemm M, et al. Telomerase activity on long-standing ulcerative colitis. *Anticancer Res* 20:3951-3956, 2000
24. Hormi K, Cadiot G, Kermorfant S, et al. Transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor in colonic mucosa in active and inactive inflammatory bowel disease. *Growth Factors* 18:79-91, 2000
25. Hsieh CJ, Klump B, Holzmann K, et al. Hypermethylation of the p16INK4a promoter in colectomy specimens of patients with long standing and extensive ulcerative colitis. *Cancer Res* 58:3942-3945, 1998
26. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RWG. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 48:430-434, 2001
27. Kolligs FT, Bommer G, Göke B. Wnt/beta catenin/Tcf signaling: A critical pathway in gastrointestinal tumorigenesis. *Digestion* 66:131-144, 2002
28. Makink MK, Schwerbrock NJM, Mahler M, et al. Fate of goblet cells in experimental colitis. *Dig Dis Sci* 46:2286-2297, 2002
29. Mayer R, Wong WD, Rothenberger DA, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 42:343-347, 1999
30. Mikami T, Mitomi H, Hara A, et al. Decreased expression of CD44, alpha-catenin, and deleted colon carcinoma and altered expression of beta-catenin in ulcerative colitis-associated dysplasia and carcinoma, as compared with sporadic colon neoplasms. *Cancer* 89:733-740, 2000
31. Mueller JD, Bethke B, Stolte M. Colorectal de novo carcinoma: a review of its diagnosis, histopathology, molecular biology, and clinical relevance. *Virchows Arch* 440:453-460, 2002
32. Lakatos L. Immunology of inflammatory bowel disease. In: *Gastrointestinal Immunology*. Eds. Pár A, Rácz I, Mózsik Gy. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2001, pp 73-90
33. Latter C, Carella R, Faggioli S, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the rectum arising in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 43:105-108, 2000
34. Li A, Goto M, Horinouchi M, et al. Expression of MUC2 mucins and relationship with cell proliferative activity in human colorectal neoplasia. *Pathol Int* 51:853-860, 2001
35. Lindberg JÖ, Stenling RB, Rutegard JN. Eighteen-year surveillance of dysplasia-associated lesion in ulcerative colitis. *Endoscopy* 32:359-360, 2000
36. Okayasu I, Hana K, Yoshida T, et al. Significant increase of colonic mutated crypts in ulcerative colitis correlatively with duration of illness. *Cancer Res* 62:2236-2238, 2002
37. Oving IM, Clevers HC. Molecular causes of colon cancer. *Eur J Clin Invest* 32:448-457, 2002
38. Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of tissue damage in inflammatory bowel disease. *Current Opin Gastroenterol* 17:307-312, 2001
39. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepato-gastroenterology* 47:57-70, 2000
40. Redston MS, Papadopoulos N, Caldes C, et al. Common occurrence of APC and K-ras gene mutations in the spectrum of colitis-associated neoplasias. *Gastroenterology* 108:383-392, 1995
41. Riddel RH, Goldman H, Rausohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 14:931-968, 1983
42. Roberts PJ, Riley GP, Morgan K, et al. The physiological expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the human colon. *J Surg Pathol* 54:293-297, 2001
43. Shimoyama M, Kanda T, Liu L, et al. Expression of Fas ligand is an early event in colorectal carcinogenesis. *Surg Oncol* 76:63-68, 2001
44. Shinozaki M, Muto T, Suzuki K, et al. Chronic active disease reflects cancer risk in ulcerative colitis. *Jpn J Cancer Res* 90:1066-1079, 1999
45. Stadnyk AW. Intestinal epithelial cells as a source of inflammatory cytokine and chemokines. *Can J Gastroenterol* 16:241-246, 2002
46. Takaku H, Ajioka J, Watanabe H, et al. Mutations of p53 in morphologically non-neoplastic mucosa of long-standing ulcerative colitis. *Jpn J Cancer Res* 92:119-126, 2001
47. Tateyama H, Li W, Takahashi E, et al. Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis. *Am J Surg Pathol* 26:249-256, 2002
48. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenoma in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol* 22:275-284, 1998
49. Ullman TA, Loftus EV, Kakar S, et al. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 97:922-927, 2002
50. Umetani N, Sasaki S, Watanabe T, et al. Genetic alterations in ulcerative colitis-associated neoplasia focusing on APC, K-ras gene and microsatellite instability. *Jpn J Cancer Res* 90:1081-1087, 1999
51. Vafa O, Wade M, Kern S, et al. c-myc can induce DNA damage, increase reactive oxygen species, and mitigate p53 function: a mechanism for oncogen-induced genetic instability. *Mol Cell* 9:1031-1044, 2002
52. Wright NA. Epithelial stem cell repertoire in the gut: clues for the origin of cell lineages, proliferative units and cancer. *Int J Exp Pathol* 81:117-143, 2000
53. Wu S, Morin PJ, Maouyo D, et al. Bacteroides fragilis enterotoxin induces c-myc expression and cellular proliferation. *Gastroenterology* 124:392-400, 2003
54. Zuberberg L. The molecular basis of dysplasia. *Semin Diagn Pathol* 19:48-53, 2002