

Obecnie uważa się, że istnieją 2 podstawowe schematy dotyczące patogenezy raka jelita grubego: tor mutacyjny gruczolak → rak oraz nowotwory związane z niestabilnością mikrosatelitarną. W rakach powstających na podłożu gruczolaka występuje kaskada mutacji onkogenów i genów supresorowych, związana z sekwencją zdarzeń: prawidłowa błona śluzowa → gruczolak → rak. Istotny w tym wariancie jest fakt następowania po sobie i kumulacji mutacji poszczególnych genów, co wiąże się z kolejnymi etapami kancerogenezy. W przypadkach tych występują mutacje genów: APC, K-ras, P53 oraz utrata ramienia długiego chromosomu 18. Mutacje te są wykrywane w ok. 50–70 proc. przypadków sporadycznego raka jelita grubego. Natomiast niestabilność mikrosatelitarna powstaje na skutek mutacji jednego z tzw. genów naprawczych lub mutatorowych, do których zalicza się MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH3, MSH6 (GTBP), przy czym mutacje w obrębie MSH2 i MLH1 są odpowiedzialne za ok. 80 proc. przypadków tego zaburzenia. W wyniku tych mutacji powstaje fenotyp, określany jako niestabilność mikrosatelitarna (MSI), związany z zaburzeniem liczby prostych jedno- do czterozasadowych powtórzeń. W procesie kancerogenezy w jelicie grubym brane są również pod uwagę inne poza mutacjami zaburzenia wpływające na ekspresję genów, określane mianem regulacji epigenetycznej. Podstawowym procesem epigenetycznym u człowieka jest hipermetylacja, wiążąca się z utratą funkcji genów w związku z zablokowaniem transkrypcji. Wykazano, że część raków jelita grubego powstaje na podłożu tego właśnie zaburzenia epigenetycznego, hipermetylację wykryto m.in. w regionach promotorowych następujących genów: MLH1, P16, P14 oraz APC.

Słowa kluczowe: sekwencja gruczolak – rak, niestabilność mikrosatelitarna, hipermetylacja.

Podstawowe mechanizmy kancerogenezy w jelicie grubym

Fundamental mechanisms of colorectal carcinogenesis

Grażyna Pasz-Walczak, Dorota Jesionek-Kupnicka, Robert Kubiak, Radzisław Kordek

Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

WPROWADZENIE

Rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce w statystykach dotyczących zachorowalności na nowotwory złośliwe, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Stanowi także drugą przyczynę zgonów na nowotwory złośliwe u obu płci [1]. Średnie roczne tempo przyrostu notowanych nowych zachorowań wynosi w polskiej populacji 2,5–3 proc. [2]. W krajach Europy Zachodniej notuje się rocznie ok. 137 tys. nowych zachorowań, z grupy tej ok. 50 proc. chorych przeżywa 5 lat [3].

Obecnie uważa się, że istnieją 2 podstawowe schematy, dotyczące patogenezy raka jelita grubego: tor mutacyjny gruczolak – rak oraz nowotwory związane z niestabilnością mikrosatelitarną.

TOR MUTACYJNY GRUCZOLAK – RAK

W rakach powstających na podłożu gruczolaka występuje kaskada mutacji onkogenów i genów supresorowych, opisana przez Fearona i Vogelsteina, związana z sekwencją zdarzeń: prawidłowa błona śluzowa → gruczolak → rak. Istotny w tym wariancie jest fakt następowania po sobie i kumulacji mutacji poszczególnych genów, co wiąże się z kolejnymi etapami kancerogenezy [4]. Według tej hipotezy pierwszą zmianą genetyczną na dro-

dze do powstania raka jest mutacja w obrębie genu APC (*Adenomatous Polyposis Coli*).

Dziedziczna mutacja tego genu jest odpowiedzialna za występowanie zespołu rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (*Familial Adenomatous Polyposis – FAP*). Pierwsza wiarygodna publikacja, opisująca wiele polipów jelita grubego ukażała się w 1881 r. [5], natomiast pierwszy rodzinny zespół występujący u dwójki rodzeństwa został opisany rok później [6]. W 1887 r. opublikowano dane dotyczące trzech przypadków raka jelita grubego powstających na podłożu polipowatości. Sekwencja następujących po sobie zmian histopatologicznych od gruczolaka do raka została opisana jeszcze pod koniec XIX w. [7], zaś dopiero w latach 20. XX stulecia P. Lockhard-Mummery postawił hipotezę, że podstawą do występowania raka jelita grubego w przypadkach polipowatości jest mnogość gruczolaków, mogących ulegać transformacji złośliwej i młody wiek pacjentów wykazujących ten fenotyp [8]. Zespół FAP jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący, a jego istotą jest obecność w jelicie grubym i innych częściach przewodu pokarmowego setek do tysięcy gruczolakowatych polipów u pacjentów w wieku ok. 20 lat, a następnie raka jelita grubego ok. 35.–40. roku życia, przy

At present it is thought that there are two basic schemes of pathogenesis of colorectal cancer, i.e. adenoma → carcinoma sequence and microsatellite instability. A cascade of mutations of oncogenes and suppressor genes connected with the sequence of normal mucosa → adenoma → carcinoma appears in carcinomas originating on the basis of adenoma. The succession and accumulation of particular mutations of genes is essential in this variant and is related to the subsequent stages of carcinogenesis. Mutations of the APC, K-ras and P53 genes and deletion of the long arm of chromosome 18 occur in these cases. They are observed in 50-70% of sporadic colorectal cancers. Instead, microsatellite instability occurs as a result of a mutation of one of so-called mismatch repair genes MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH3, MSH6 (GTBP). Mutations of MSH2 and MLH1 are responsible for 80% of cases of this disorder. A phenotype called microsatellite instability (MSI) connected with disturbances in monobasic to tetrabasic repetitive DNA sequences originates in consequence of these mutations. In colorectal carcinogenesis disturbances different from mutations called an epigenetic regulation are also taken into consideration. In the human, the fundamental epigenetic process is hypermethylation related to the loss of function of genes as a result of blocking their transcription. It was demonstrated that certain colorectal cancers originate on the basis of this epigenetic disorder. Hypermethylation was discovered among others in promoters of the following genes MLH1, P16, P14 and APC.

Key words: adenoma – carcinoma sequence, microsatellite instability, hypermethylation.

czyli przemiana złośliwa występuje prawie we wszystkich przypadkach. Szacuje się, że tylko 1 proc. raków jelita grubego powstaje na podłożu FAP [9].

APC jest genem supresorowym, zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu 5, kodującym białko zbudowane z 2 843 aminokwasów o masie 312 kDa. Białko to pełni wiele funkcji w komórce, współdziałając z β -kateniną, kinazą syntazy glikogenu 3β (GSK- 3β), końcowym białkiem wiążącym 1 (EB 1) i kinazami Bub [10]. Na podstawie badań nad zespołami dziedzicznymi, jak również sporadycznymi przypadkami raka jelita grubego uznano, że podstawowym elementem w sekwencji zdarzeń gruczolak – rak są zaburzenia regulacji kompleksu APC i β -katenina [11]. W normalnej komórce β -katenina tworzy niestabilny kompleks z GSK- 3β i APC, co wpływa na prawidłową degradację tego białka [12], natomiast w przypadku mutacji APC dochodzi do kumulacji β -kateniny w komórce [10]. Podstawową funkcją β -kateniny jest tworzenie kompleksu z α -kateniną i E-kadheryną, natomiast pozakomórkowa domena E-kadheryny jest odpowiedzialna za adhezję międzykomórkową. Zaburzenie funkcji katenin i kadheryn poza zmniejszeniem zdolności wzajemnego przylegania komórek wpływa również na zaburzenie ich różnicowania i uzyskanie zdolności do inwazji [13]. Istotnym dla powstania raka faktem jest również uzyskanie przez komórkę w wyniku mutacji APC fenotypu niestabilności chromosomowej, wiążącej się z utratą heterozygotyczności, znacznymi nieprawidłowościami kariotypu oraz zaburzeniami ilości DNA w jądrze [11, 14]. Wynika to prawdopodobnie z zaburzeń wiązania się zmutowanego APC z mikrotubulami wrzeczona mitotycznego, a znaczną rolę odgrywa w tym procesie białko EB 1 [10]. Mutacje APC wykrywane są w 60 do 80 proc. sporadycznych raków jelita grubego i w takiej samej ilości gruczolaków, co świadczy

o wpływie tego zaburzenia na wczesne etapy kancerogenezy w jelicie grubym [15, 16].

Kolejną zmianą genetyczną w sekwencji gruczolak – rak są mutacje w obrębie onkogenu *K-ras*. Białka Ras są małymi proteinami, przenoszącymi sygnał z receptorów na powierzchni komórki do jej wnętrza, co wpływa na jej prawidłową proliferację i dojrzewanie [12]. *K-ras* jest białkiem o masie 21 kDa, zlokalizowanym w cytoplazmatycznej części błony komórkowej i wykazującym aktywność GTP-azy, kodowanym przez gen zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 12. Aktywacja *K-ras* następuje po jego związaniu z guanozyno-3-fosforanem (GTP), natomiast jego unieczynnienie następuje po rozkładzie GTP do guanozyno-2-fosforanu (GDP). W przypadku onkogennej mutacji, najczęściej w obrębie kodonów 12, 13 i 61, uszkodzeniu ulega domena wiążąca GTP i dochodzi do stałego uczynnienia *K-ras*, a więc również stałego przekazywania sygnału do wnętrza komórki [17]. Mutacje tego typu występują w ok. 50 proc. sporadycznych raków jelita grubego [16].

P53 jest genem supresorowym, zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 17, najczęściej uszkodzonym w procesie onkogenezy u człowieka. Jego produkt określanym jest mianem *strażnika genomu*, ponieważ jest odpowiedzialny za zachowanie i przekazywanie prawidłowej informacji genetycznej komórkom potomnym [18]. Uszkodzenie DNA powoduje aktywację przez *P53* genu *WAF1*, kodującego białko P21 (*WAF1*). Białko to hamuje aktywność cyklozależnych kinaz (*Cyclin Dependent Kinase* – *CDK*), koniecznych do przejścia z fazy G1 cyklu komórkowego do fazy S, a ponadto wpływa na *PCNA* (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*) i blokuje replikację DNA, co powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 i umożliwienie naprawy

DNA. Natomiast w przypadku, gdy uszkodzenie DNA jest zbyt poważne, P53 kieruje komórkę na drogę kontrolowanej śmierci czyli apoptozy, poprzez uczynienie proapoptycznego białka Bax i zachwianie równowagi pomiędzy Bcl-2 oraz Bax [19]. Jeżeli P53 jest nieaktywne, dochodzi do przekazywania nieprawidłowego DNA komórkom potomnym i kumulacji zmian genetycznych w kolejnych pokoleniach [16]. Uszkodzenie funkcji P53 występuje późno w modelu Fearona i Vogelsteina, jest bezpośrednio związane z transformacją złośliwą gruczolaka w raka, o czym świadczy fakt, że tylko 4 do 26 proc. gruczolaków i aż do 75 proc. raków jelita grubego wykazuje mutacje w *P53* [10].

Z nieco mniejszą częstością w kaskadzie gruczolak – rak jelita grubego występuje utrata heterozygotyczności, związana z delecją długiego ramienia chromosomu 18. Zaburzenie to jest wykrywane w ok. 70 proc. raków tego narządu [4]. Początkowo uważano, że istotnym dla onkogenezy genem, zlokalizowanym w tym chromosomie jest *Deleted in Colorectal Cancer* (DCC), będący homologiem rodziny neuronalnych powierzchniowych białek adhezyjnych. Jego utrata miała być powodem zwiększonego potencjału przerzutowego nowotworu [20]. Kolejne badania nie potwierdziły jego znaczenia, natomiast wytypowano 2 inne geny w tej lokalizacji: *SMAD2* i *SMAD4*. Ich produkty hamują przekazywanie sygnału przez receptor dla transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β), przez co wpływają na wzrost, różnicowanie i apoptozę komórek [10].

NIESTABILNOŚĆ MIKROSATELITARNA

Drugą grupę raków jelita grubego, cechującą się odmiennymi parametrami kliniczno-patologicznymi, stanowią raki o fenotypie niestabilności mikrosatelitarnej. Podstawą do poznania ich patogenezy był zespół niepolipowatego raka jelita

grubego. Dwie pierwsze rodziny obarczone tym zespołem zostały opisane już 90 lat temu przez profesora patologii uniwersytetu w Michigan – Alfreda A. Warthina [21]. Dopiero w latach 60. XX w. Lynch i wsp. wykazali, że rak jelita grubego w niektórych rodzinach jest dziedziczony zgodnie z prawami Mendla [22], następnie udowodnili jego dziedziczenie w sposób autosomalny dominujący [23]. Opisany przez nich zespół został określony jako zespół Lyncha [24], w późniejszych latach jako dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego (HNPCC) [25, 26]. W 1991 r. zostały sformułowane kryteria diagnozowania rodzin z HNPCC, określane obecnie mianem amsterdamskich [27], zmodyfikowane następnie w roku 1999 [28].

Kryteria amsterdamskie II

1. U co najmniej 3 członków danej rodziny wykryto nowotwór związany z HNPCC (rak jelita grubego, rak endometrium, rak jelita cienkiego, rak dróg moczowych).
2. Jeden z nich jest krewnym I stopnia dwóch pozostałych.
3. Chorują 2 kolejne pokolenia.
4. Przynajmniej u 1 osoby nowotwór był zdiagnozowany przed 50. rokiem życia.
5. Wykluczono polipowatość rodziną.
6. Nowotwory zostały zweryfikowane histopatologicznie.

Zespół powstaje na podłożu mutacji genów kodujących białka naprawy DNA, tzw. genów mutatorowych lub naprawczych, są to: *MSH2* (*Human MutS Homolog 2*), *MLH1* (*Human MutL Homolog 1*), *PMS1*, *PMS2* (*Human Postmeiotic Segregation 1 i 2*), *MSH3* (*Human MutS Homolog 3*) oraz *MSH6* (*Human MutS Homolog 6*), nazywanego niekiedy *GTBP* (*G-T Binding Protein*) [29, 30–33]. Geny te mają następujące lokalizacje w genomie: *MSH2* na ramieniu krótkim chromosomu 2, *MLH1* na ramieniu

krótkim chromosomu 3, *PMS1* na ramieniu długim chromosomu 2, *PMS2* na ramieniu długim chromosomu 7, *MSH3* na ramieniu długim chromosomu 14 oraz *MSH6* na ramieniu krótkim chromosomu 2 [34]. Białka *MSH2* i *MSH6* łączą się w heterodimer, znany jako hMutS α , mający zdolność wykrywania uszkodzonego DNA i łączenia się z nieprawidłowym fragmentem. Niekiedy w kompleksie tym łączą się ze sobą *MSH2* i *MSH3*, tworząc hMutS β , jednak ma to miejsce w zdecydowanej mniejszości przypadków. Następnie do hMutS dołącza się kolejny heterodimer, składający się z *MLH1* i *PMS2*, określane jako hMutL i powstaje duży kompleks enzymatyczny zbudowany z 4 białek. W takiej formie ma on zdolność do usuwania nieprawidłowego DNA i zastępowania go prawidłową sekwencją oraz uzupełniania nici komplementarnej poprzez helikazę, nukleazę, polimerazę i ligazę działające w jądrze komórkowym [35, 36].

W ok. 80 proc. przypadków HNPCC mutacjom ulegają *MLH1* i *MSH2*, najczęściej odpowiednio ekson 16 i 12 [37]. W wyniku tych mutacji powstaje fenotyp opisywany niekiedy jako *mutatorowy*, związany z dwojakimi zaburzeniami w informacji genetycznej: niestabilnością mikrosatelitarną (MSI) oraz szybką akumulacją mutacji różnych genów [36]. Mianem mikrosatelit określa się jedno- do czterozasadowych powtórzenia rozproszone w całym genomie w liczbie szacowanej na 50 do 100 tys., najczęściej są to powtarzalne sekwencje An oraz CAn. Uszkodzenie funkcji genów naprawczych powoduje zablokowanie naprawy zaburzeń liczby zasad w obrębie mikrosatelit i powstaje fenotyp, określane mianem niestabilności mikrosatelitarnej, kluczowy dla procesu chorobowego i diagnostyki [37]. W diagnostyce guzów z niestabilnością mikrosatelitarną poleca się wykonanie badań z następującymi sekwencjami, będącymi powtórzenia-

mi jednonukleotydomi: BAT25 i BAT26; dwunukleotydomi: D5S346, D2S123 i D17S250. Jeżeli niestabilność występuje w 40 proc. badanych *loci*, zaburzenie jest określane jako wysoka niestabilność (H-MSI), natomiast jeżeli stwierdza się ją w mniejszym procencie *loci*, to określane jest jako niska niestabilność (L-MSI). Guzy, w których nie stwierdza się zaburzeń w obrębie mikrosatelit są definiowane jako *mikrosatelitarnie stabilne* [34, 38].

Wtórne mutacje występują, m.in. w genach posiadających mikrosatelity i kodujących białka mające wpływ na onkogenezę w jelicie grubym. Podstawowe znaczenie mają tutaj: receptor II dla transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$, (TGF β 1RII), receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu II (IGF1IR) oraz proapoptotyczny Bax [39].

W przeciwieństwie do sporadycznych raków jelita grubego guzy związane z HNPCC często są niskozróżnicowane, mają komponent raka śluzowego oraz obfity naciek limfocytarny wokół guza, który prawdopodobnie jest jednym z czynników wpływającym na lepsze rokowanie obserwowane w tych przypadkach [40]. Szacuje się, że częstość występowania HNPCC wynosi ok. 3–5 proc. [41, 42]. Ponadto 13–17 proc. sporadycznych raków jelita grubego jest związanych z niestabilnością mikrosatelitarną [42].

W procesie kancerogenezy w jelicie grubym brane są również pod uwagę inne poza mutacjami procesy, wpływające na ekspresję genów, określane mianem regulacji epigenetycznej. Podstawową zmianą epigenetyczną u człowieka jest metylacja cysteiny w parach cysteina – guanina (CpG), występujących obficie w regionach promotorowych około połowy genów [11]. Powstaje w ten sposób fenotyp metylatora wysp CpG (CpG *Island Methylator Phenotype*, CIMP), w którym hipermetylacja powoduje utratę funkcji genów w związku

z zablokowaniem transkrypcji. Podobnie jak mutacja, hipermetylacja jest nieodwracalna [38]. Wykazano, że część raków jelita grubego powstaje na podłożu tego właśnie zaburzenia epigenetycznego, przy czym unieczynniane są geny związane zarówno z torem mutacyjnym gruczolak – rak Fearona i Vogelsteina, jak i geny związane z niestabilnością mikrosatelitarną [12]. Hipermetylację wykryto m.in. w regionach promotorowych genów *MLH1*, *P16*, *P14* oraz *APC* [12, 38]. W większości przypadków sporadycznych raków jelita grubego wykazujących fenotyp niestabilności mikrosatelitarnej dochodzi do hipermetylacji regionu promotorowego *MLH1* i wyciszenia jego funkcji. Szacuje się, że może to dotyczyć nawet ok. 85 proc. tych guzów [12]. Nowotwory, w których wykryto hipermetylację występują częściej u kobiet w późnym wieku, mają lokalizację proksymalną do zagięcia śledzionowego, mają niski stopień zróżnicowania histopatologicznego, rzadko występują w nich mutacje *P53* i *K-ras*, rokowanie natomiast jest w tych przypadkach gorsze [43].

Wymienione powyżej 2 podstawowe typy kancerogenezy w jelicie grubym, jeden oparty na kaskadzie mutacji w modelu Fearona i Vogelsteina oraz drugi związany z niestabilnością mikrosatelitarną wydają się być najważniejszymi w wyjaśnieniu procesów nowotworowych w tym narządzie. Istotne dla zrozumienia tych procesów jest również docenienie procesów epigenetycznych w sterowaniu funkcjami genów. Jednak znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi nowotworami, dotyczące wieku zachorowania, lokalizacji, budowy histopatologicznej, rokowania oraz zmian molekularnych sugerują, że wiele procesów onkogenezy nadal pozostaje jeszcze niepoznanych. Nowe mutacje i zaburzenia są nadal wykrywane, a więc i nasza

wiedza na ten temat powinna być stale uzupełniana.

PIŚMIENNICTWO

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Centrum Onkologii, Warszawa 2003.
2. Nowacki MP (red.). *Nowotwory jelita grubego*. Wyd. Wiedza i Życie, Warszawa 1996.
3. Audisio RA, Robertson C. *Colorectal cancer follow-up: perspectives for future studies*. Eur J Surg Oncology 2000; 26: 329-37.
4. Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell 1990; 61: 759-67.
5. Sklifasowski NW. *Polyadenoma tractus intestinalis*. *Vrac* 1881; 4: 55-57.
6. Cripps WH. *Two cases of disseminated polyps of the rectum*. *Trans Pathol Soc London* 1882; 33: 165-8.
7. Handford H. *Disseminated polypi of the large intestine becoming malignant: strictures (malignant adenoma) of the rectum and of the splenic flexure of the colon; secondary growths in the liver*. *Trans Pathol Soc London* 1890; 41: 133-7.
8. Lockhard-Mummary P. *Cancer and heredity*. *Lancet* 1925; 1: 427-9.
9. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al. *Adenomatous lesions of the large bowel: An autopsy survey*. *Cancer* 1979; 43: 1847-57.
10. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, et al. *The colorectal adenoma – carcinoma sequence*. *Br J Surg* 2002; 89: 845-60.
11. Hamilton SR. *Origin of colorectal cancers in hyperplastic polyps and serrated adenomas: another truism bites the dust*. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1282-3.
12. Neiberghs HL, Hein DW, Spratt JS. *Genetic profiling of colon cancer*. *J Surg Oncol* 2002; 80: 204-13.
13. El-Bahrawy MA, Talbot IC, Poulosom R, et al. *The expression of E-cadherin and catenins in colorectal tumors from familial adenomatous polyposis patients*. *J Pathol* 2002; 198: 69-76.
14. Hawkins NJ, Ward RL. *Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas*. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1307-13.

15. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al. *APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis.* Nature 1992; 359: 235-7.
16. Ilyias M, Tomlison IPM. *Genetic pathways in colorectal cancer.* Histopathology 1996; 28: 389-99.
17. McCormick F. *Ras GTPase activating protein: signal transmitter and signal terminator.* Cell 1989; 56: 5-8.
18. Lane DP. *Cancer. P53, guardian of the genome.* Nature 1992; 358: 15-16.
19. el-Deiry WS, Harper JW, O'Connor PM, et al. *WAF1/CIP1 is induced in P53 mediated arrest and apoptosis.* Cancer Res 1994; 54: 1169-74.
20. Saito M, Yamaguchi A, Goi T, et al. *Expression of DCC protein in colorectal tumors and its relationship to tumor progression and metastasis.* Oncology 1999; 56: 134-41.
21. Warthin AS. *Hereditary with reference to carcinoma.* Arch Intern Med 1913; 12: 546-55.
22. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, et al. *Hereditary factors in cancer: study of two large midwestern kindreds.* Arch Intern Med 1966; 117: 206-12.
23. Lynch HT, Krush AJ. *Cancer family G revised: 1895-1970.* Cancer 1971; 27: 1505-11.
24. Boland CR, Troncale FJ. *Familial colonic cancer without antecedent polyposis.* Ann Intern Med 1984; 100: 700-1.
25. Marra G, Boland CR. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives.* J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1114-25.
26. Lynch HT, Smyrk T. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancers (Lynch syndrome): an updated review.* Cancer 1996; 78: 1150-67.
27. Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan PM, Lynch HT. *The International Collaborative Group on Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.* Dis Colon Rectum 1991; 34: 424-5.
28. Park JG, Vasen HF, Park KJ, et al. *Suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) criteria and results of genetic diagnosis.* Dis Colon Rectum 1999; 42: 710-15.
29. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al. *The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary non-polyposis colon cancer.* Cell 1993; 75: 1027-38.
30. Bonner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. *Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer.* Nature 1994; 368: 1625-9.
31. Peltomaki P, Aaltonen LA, Sistonen P, et al. *Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer.* Science 1993; 260: 810-12.
32. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. *Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer.* Nature 1994; 371: 75-80.
33. Yin J, Kong D, Wang S, et al. *Mutation of hMSH3 and hMSH6 mismatch repair genes in genetically unstable human colorectal and gastric carcinomas.* Human Mutation 1997; 10: 474-8.
34. *AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing.* Gastroenterology 2001; 121: 198-213.
35. Parsons R. *Molecular genetics and hereditary cancer.* Cancer 1997; 80: 533-6.
36. Toft NJ, Arends MJ. *DNA mismatch repair and colorectal cancer.* J Pathol 1998; 185: 123-9.
37. Anwar S, Hall C, White J, et al. *Hereditary non-polyposis colorectal cancer: an updated review.* Eur J Surg Oncology 2000; 26: 635-45.
38. Jass JA, Whitehall VLJ, Young J, et al. *Emerging concepts in colorectal neoplasia.* Gastroenterology 2002; 123: 862-76.
39. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, et al. *Diagnostic microsatellite instability: definition, and correlation with mismatch repair protein expression.* Cancer Res 1997; 4794-6.
40. Baba S. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer.* Dis Colon Rectum 1997; 40: S86-95.
41. Lynch HT, Smyrk TC, Lanspa SJ, et al. *Phenotypic variation in colorectal adenoma/cancer expression in two families. Hereditary flat adenoma syndrome.* Cancer 1990; 66: 909-15.
42. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. *Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer.* Science 1993; 260: 812-16.
43. Iacopetta B. *Aberrant DNA methylation: have we entered the era of more than one type of colorectal cancer?* Am J Pathol 2003; 162: 1043-5.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Grażyna Pasz-Walczak**
 Zakład Patologii Nowotworów
 Katedra Onkologii
 Uniwersytet Medyczny
 ul. Paderewskiego 4
 93-509 Łódź
 tel. +48 42 689 57 81
 faks +48 42 689 54 22
 e-mail: grazynaw@autograf.pl

Praca finansowana ze środków Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przyznanych na badania własne nr 502-11-792