

# Aberantni kriptni fokusi kot napovedni kazalci kolorektalnega karcinoma

Aberrant crypt foci as biomarkers predictive of colorectal carcinoma

Martina Perše,<sup>1</sup> Vladimir Mlinarič,<sup>2</sup> Anton Cerar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinska fakulteta UL, Inštitut za patologijo, Medicinski eksperimentalni center, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

Dr. Martina Perše, dr. vet. med., Medicinska fakulteta UL, Inštitut za patologijo, Medicinski eksperimentalni center, Zaloška 4, 1000 Ljubljana, E-mail: [martina.perse@mf.uni-lj.si](mailto:martina.perse@mf.uni-lj.si)

## Ključne besede:

aberrantni kriptni fokus, adenom, karcinom, kolorektum, molekularne spremembe

## Key words:

aberrant crypt focus, adenoma, carcinoma, colorectum, molecular aberrations

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010; 79: 499–506

Prispelo: 9. sept. 2009,  
Sprejeto: 22. mar. 2010

## Izvilleček

**Izhodišča:** Aberantni kriptni fokusi (AKF) so najzgodnejše neoplastične spremembe kolorektuma, vidne le mikroskopsko ali z uporabo visokoločljivostne kromoendoskopije. Povezavo med AKF in kolorektalnim karcinomom (KRK) podpira dejstvo, da imajo AKF podobne histološke značilnosti kot polipi in adenomi kolona. AKF kažejo tudi mnogo molekularnih in genetskih nepravilnosti, ki so vpletene v patogenetsko kaskado v razvoju KRK. Glede na histopatološke nepravilnosti delimo AKF na hiperplastične ter displastične. Hiperplastični AKF imajo podobne histološke značilnosti kot hiperplastični polipi in so pogostejši pri bolnikih s sporadičnim KRK kot pri bolnikih z familiarno adenomatozno polipozo (FAP), medtem ko so displastični pogostejši pri bolnikih s FAP. Displastične AKF se večinoma sprejema kot prekurzorje KRK, medtem ko je pomen hiperplastičnih AKF pri napredovanju v tumorje manj jasen.

AKF omogočajo raziskovanje in odkrivanje prvih oziroma zgodnjih genetskih in molekularnih sprememb, ki so odgovorne za nastanek in razvoj KRK. Z uporabo visokoločljivostne kromoendoskopije je mogoče tudi odkrivanje in biopsija AKF v sluznici kolorektuma, kar je dragocen napovedni kazalec za KRK.

**Zaključki:** S prispevkom želimo predstaviti značilnosti AKF ter njihov pomen kot potencialnih bioloških kazalcev tveganja za KRK v klinično-diaagnostični praksi z uporabo visokoločljivostne kromoendoskopije.

## Abstract

**Background:** Aberrant crypt foci (ACF) are the first neoplastic lesions of the colorectum that are seen by the use of a stereomicroscope or high-magnification chromoscopic endoscopy. The association of ACF with colorectal carcinoma (CRC) is supported by shared histological features with colonic polyps and adenomas. ACF exhibit many of the molecular and genetic abnormalities that are involved in the pathogenetic cascade of CRC development. Regarding histopathology, ACF are classified as hyperplastic and dysplastic. Hyperplastic ACF display characteristics similar to hyperplastic polyps. They are more common in sporadic cases than in familial adenomatous polyposis (FAP) patients, while dysplastic ACF are much more frequent in FAP patients. Dysplastic ACF are generally accepted as precursors to CRC, but the significance of hyperplastic ACF in tumor progression is less well established.

However, ACF provide an opportunity to investigate and characterize the earliest genetic and molecular alterations in CRC development. As high-magnification chromoscopic colonoscopy (HMCC) now allows detection and biopsy of ACF in the mucosa of the large bowel, ACF might serve as a valid biomarker of subsequent adenoma and carcinoma formation.

**Conclusions:** The present article describes the characteristics of ACF as well as their role as a potent biomarker of CRC risk in clinical practice by means of high-resolution chromoendoscopy.

## Uvod

Statistični podatki kažejo, da je kolorektalni karcinom (KRK) druga najpogostejša rakava bolezen v Sloveniji.<sup>1</sup> Na svetovni ravni zavzema tretje mesto, v razvitih državah sveta pa celo prvo mesto.<sup>2</sup> Incidenca v državah v razvoju kot tudi v Sloveniji vztrajno narašča.<sup>3</sup> Tako je KRK v Sloveniji kot tudi v svetu velik zdravstveni problem. Zato smo v zadnjem desetletju pričali napredku v razumevanju nastanka KRK, razvoju endoskopske diagnostike, zdravljenju in preventivi, da bi se znižala incidenca oziroma podaljšalo preživetje bolnikov s to boleznijo.<sup>4-6</sup>

V svetu poteka intenzivno iskanje zanesljivih napovednih kazalcev KRK, ki bi lahko bili zanesljiv pripomoček pri napovedovanju oziroma zmanjšanju tveganja za KRK. Za enega obetavnih napovednih kazalcev KRK so se izkazali aberantni kriptni fokusi (AKF; *angl.* aberrant crypt focus), ki vsebujejo morfološke in molekularne spremembe, značilne za bolj napredovale oblike neoplazije kolona in jih je pri bolnikih mogoče opazovati in analizirati endoskopsko v sluznici kolorektuma z uporabo visokoločljivostne kromoendoskopije.<sup>7-10</sup> S prispevkom želimo na kratko predstaviti značilnosti AKF ter njihovo uporabnost v klinično-diagnostične namene.

## Aberantni kriptni fokusi (AKF)

AKF so prvič prepoznali leta 1987 Bird s sod.<sup>11</sup> v kolonu miši po dajanju kemičnega karcinogena (azoksimetan), ki ga uporabljamo za indukcijo KRK pri glodalcih. Debelo črevo so obarvali z metilenskim modrilom in pod manjšo povečavo opazovali površino sluznice ter morfološke značilnosti posameznih kript (oblika, velikost, distribucija).<sup>11</sup> Opazili so različno velika področja kript nepravilnih oblik, ki so jih nato analizirali histološko in molekularno. Domnevo, da gre za preneoplastične spremembe KRK, so nato dokazali v številnih raziskavah na glodalcih.<sup>12,13</sup> Večstopenski nastanek KRK prikazuje Slika 1.

AKF so v letu 1991 prepoznali tudi v sluznici debelega črevesa pri ljudeh.<sup>14,15</sup> Prve analize humanih AKF so izvajali na resek-

tatih, obarvanih z metilenskim modrilom, ali obdukcijemskemu materialu, in prišli do podobnih ugotovitev, kot so jih odkrili v AKF pri glodalskih modelih KRK (humani AKF so namreč morfološko podobni glodalskim AKF).<sup>16,17</sup>

## Histopatološke značilnosti AKF

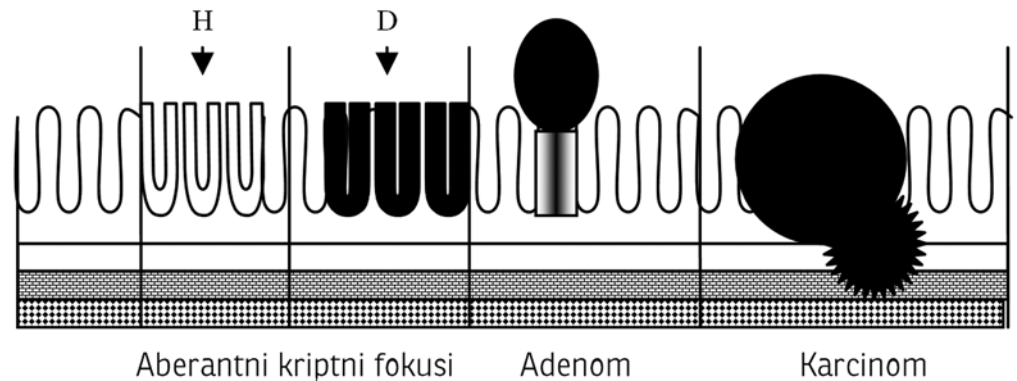
AKF kažejo histološko različne spremembe od skoraj histološko normalnega epitela sluznice preko blage hiperplazije do hude displazije. Posledično jih raziskovalci delijo v tri skupine:<sup>18</sup> 1. nedisplastični in nehiperplastični AKF, ki so histološko skoraj normalni; 2. hiperplastični AKF ter 3. displastični AKF (Slika 1). Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) pa jih delimo na hiperplastične in displastične.<sup>19</sup>

Večina opaženih sporadičnih AKF, celo pri bolnikih s karcinomom, sodi v skupino **nehiperplastičnih in nedisplastičnih AKF**, ki so sestavljeni iz kript skoraj normalnega izgleda (Slika 2B). Edina histološka značilnost, ki ločuje omenjene AKF od normalnih kript, je rahlo razširjena kripta, ki ima lahko premer, ki je do 1,5-krat večji od normalnega. Ker ti AKF spontano regresirajo in razen povečanega obsega ne kažejo histoloških ali molekularnih nepravilnosti, nimajo kliničnega pomena.<sup>9,10,14,18,20,21</sup>

**Hiperplastični AKF** imajo širše in daljše kripte, ki so včasih apikalno razvejane (Slika 2D). Ustja kript so nazobčana in rahlo dvignjena nad okolno normalno sluznico. Čašaste celice imajo zmanjšano mucinsko sekrecijo in so pomešane z absorbirajočimi celicami. Jedra so povečana ali nakopičena, vendar brez stratifikacije. Celice, ki kažejo proliferativno aktivnost (PCNA in Ki-67 pozitivne), so v spodnjem in srednjem delu kript.<sup>9,10,12,13,18</sup>

**Displastični AKF**<sup>19</sup> (mikroadenomi / intraepitelijska neoplazija<sup>22</sup>) imajo kripte in celice različnih stopenj atipij.<sup>19</sup> V displastičnih celicah je izražena citoplazemska bazofilija, spremenjeno je jedrno-citoplazemsko razmerje, jedra so izrazita in vidna je izguba celične polarnosti (Slika 2F). Jedra so podaljšana, povečana, opazni so polimorfizem, hiperkromazija, izguba polarnosti in stratifikacija. Število čašastih celic, pa tudi koli-

**Slika 1:** Shematska ponazoritev večstopenjskega nastanka KRK. H – hiperplastični AKF; D – displastični AKF.



čina mucina sta zmanjšani. Proliferativna cona epitelnih celic (PCNA in Ki-67 pozitivno) je v srednjem in zgornjem delu kript. Displastična kripta ima povečan obseg, razširjeno, nepravilno in zvijugano svetlino, zadebeljen epitel ter zmanjšano mucinsko sekrecijo.<sup>9,10,12,13,18</sup>

### Molekularne značilnosti AKF

Kot smo že omenili, AKF vsebujejo številne molekularne spremembe, ki so značilne za adenome ali karcinome. Mutacijo gena KRAS so zaznali v 13 %–95 % AKF, pogostejše je bila prisotna v AKF s hiperplastičnim (80 %–100 %) kot pa z displastičnim epitelom (0 %–57 %).<sup>9,16,19,23–26</sup> V AKF so odkrili tudi mutacijo gena APC. Ta je bila pogostejše prisotna v AKF, ki so jih odvzeli bolnikom s familiarno adenomatozno polipozo (FAP; *angl.* familial adenomatous polyposis),<sup>9</sup> izjemno redko pa so jo našli v displastičnih AKF, odvzetih bolnikom s sporadično obliko KRK. V hiperplastičnih AKF mutacije gena APC niso našli.<sup>9,25,27</sup> Mutacije katenina  $\beta$ , ki je v tumorogenezi KRK redka (našli so jo pri 12 % adenomov in 16 % karcinomov),<sup>28</sup> v AKF s hiperplastičnim ali displastičnim epitelom niso našli.<sup>9</sup>

Raziskovalci ugotavljajo, da v AKF prihaja tudi do spremenjenega izražanja proteinov. Poročajo o zmanjšani ekspresiji inducibilne sintetaze dušikovega oksida (iNOS) v AKF, in sicer v enakem razmerju kot pri KRK (~50 %), ki je bila pri istem bolniku podobno izražena v vseh multiplih in medseboj neodvisnih spremembah (AKF, adenomi, karcinomi).<sup>29</sup> Poročajo tudi o povečanem izražanju katenina  $\beta$  v citoplaz-

mi displastičnih AKF (v 54 % primerih),<sup>30</sup> povišani ekspresiji izoenzima glutation S-transferaze (GSTM1),<sup>31</sup> povišani ekspresiji maščobne kislinske sintaze (FAS; *angl.* fatty acid synthase) pri 86 % AKF bolnikov s FAP ali s sporadičnim KRK<sup>32</sup> ter povišani ekspresiji proteina p16 (ki je zaviralec celičnega cikla).<sup>33</sup>

V AKF so odkrili izgubo heterozigotnosti (LOH; *angl.* loss of heterozygosity) na kromosomu 18q blizu genov DCC in DPC4, ki zavirajo rast tumorjev,<sup>34</sup> na kromosomu 1p,<sup>23</sup> na kromosomu 11p11 v področju gena PTPRJ (v AKF z normalnim izražanjem proteina APC in katenina  $\beta$ )<sup>35</sup> ter pri bolnikih z večjim tveganjem za KRK v bližini gena APC (D5S346 mikrosatelitni marker).<sup>36</sup> V 10 %–30 % hiperplastičnih in displastičnih AKF so našli mikrosatelitno nestabilnost.<sup>34,36</sup> Na stopnji AKF so odkrili hipermetilacijo promotorjev različnih genov za popraviljanje neujemanja DNA (MLH1, MGMT) kot tudi genov, ki zavirajo rast tumorja (od ciklina odvisni kinazni inhibitor 2A (CDKN2A),<sup>37</sup> RASSF1A – gen na kromosomu 3p21.3, ki ima isto signalno pot kot KRAS).<sup>36</sup>

### Endoskopske značilnosti AKF

AKF so prve spremembe, ki jih lahko najdemo s pomočjo visokoločljivostne kromoendoskopije na površini sluznice.<sup>17</sup> AKF so površinske spremembe brez invazije lamine proprie in jih po Pariški klasifikaciji uvrščamo med intraepitelne neoplazije.<sup>22</sup>

Aberantne kripte so večje od normalnih kript in imajo običajno povečan perikriptni prostor, ki jih ločuje od sosednjih normalnih

kript. Imajo debelejši epitel, ki se z metilenskim modrilom obarva temnejše. AKF lahko obsega eno ali več kript, ki so nepravilne oblike in velikosti. Velikost nepravilne kripte je vsaj dvakrat večja od normalne kripte, ustja svetline kripte so bolj ovalne ali celo režaste oblike. Svetlina je običajno razširjena in rahlo dvignjena nad površino.<sup>9,10,14,15</sup> Endoskopsko lahko opazimo tudi AKF, ki so le nekoliko večji (1,5-krat) od normalnih kript (Slika 2A). Kot smo že omenili, epitel teh AKF kaže histološko sliko normalnega epitela, zato ti AKF nimajo diagnostične uporabnosti. Je pa pomembno, da jih razločujemo od pravih AKF.<sup>10,18</sup>

S pomočjo histopatoloških analiz so ugotovili, da lahko na osnovi endoskopskega izgleda kript ocenijo celo histološki tip AKF. AKF, ki imajo velik perikriptni prostor in okroglo do ovalno svetlino (Slika 2C), so večinoma hiperplastični. AKF z zgoščenimi kriptami (zelo malo ali skoraj nič vidnega perikriptnega prostora) ter z ovalno, stisnjeno ali špranjasto svetlino pa so običajno histološko opredeljeni kot displastični/neoplastični (Slika 2E).<sup>9,10</sup>

### Gostota AKF

Makroskopsko lahko opazujemo črevesno sluznico resektatov (z uporabo stereomikroskopa) ali pa črevesno sluznico pri bolnikih (z uporabo visokoločljivostne kromoendoskopije).

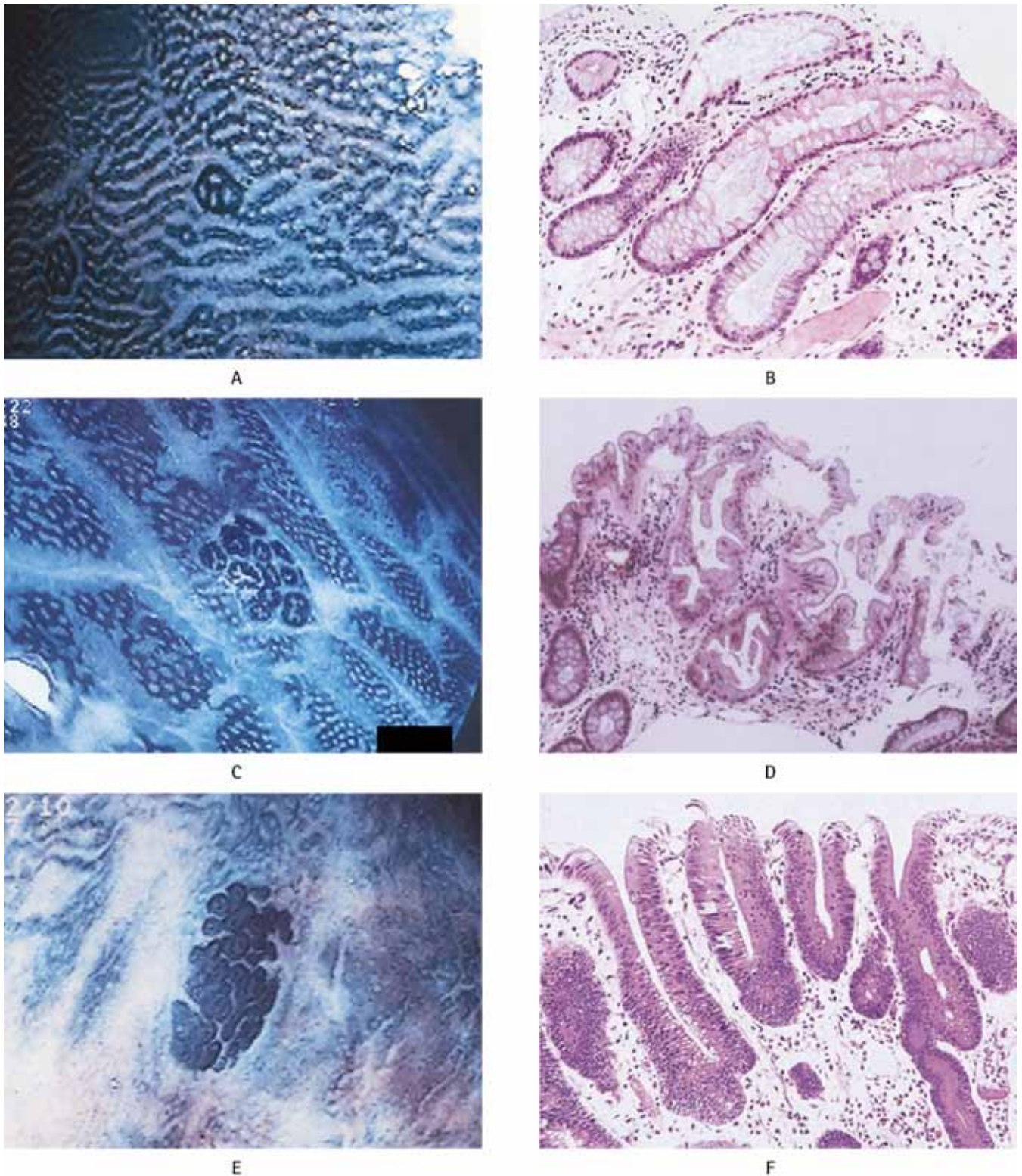
Prve študije AKF temeljijo na ugotovitvah, pridobljenih s pomočjo stereomikroskopskega pregleda z metilenskim modrilom obarvane makroskopsko normalne sluznice debelega črevesa kirurško odstranjenih tumorjev kolona in rektuma. Rezultati teh študij kažejo, da je gostota AKF večja pri ljudeh z velikim tveganjem za razvoj KRK (osebna ali družinska anamneza za adenom ali karcinom) kot pri bolnikih z netumorskimi boleznimi črevesa (npr. divertikuloza)<sup>21</sup> ali zdravih posameznikov.<sup>15</sup> Gostota AKF je opredeljena kot število AKF na kvadratni centimeter površine sluznice. Ugotovili so tudi, da gostota AKF narašča od proksimalnega proti distalnemu delu debelega črevesa<sup>14</sup> in je najvišja v sigmoidnem delu kolona in rektumu, kar je tudi soraz-

merno z umeščenostjo KRK. Opazili so, da imajo bolniki s FAP večjo gostoto AKF kot bolniki s sporadično obliko KRK ali z netumorskimi oblikami bolezni kolona.<sup>14</sup>

### Visokoločljivostna kromoendoskopija

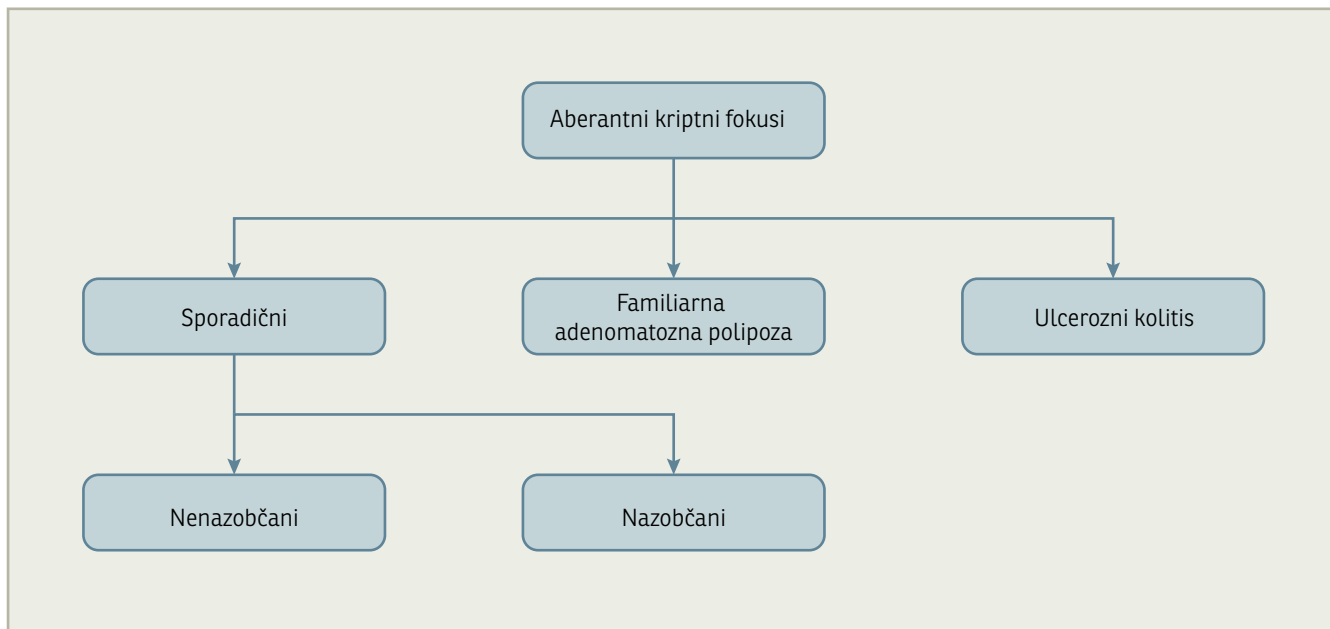
Z uporabo visokoločljivostne endoskopije in barvanja sluznice z metilenskim modrilom (pregledali so 370 bolnikov, med njimi 147 zdravih, 130 z adenomom ter 48 s karcinomom) so potrdili rezultate analiz kirurških resektatov o gostoti AKF.<sup>10</sup> Potrdili so, da se večina AKF nahaja v rektumu in sigmoidnem delu kolona ter da je prevalenca displastičnih/neoplastičnih AKF najnižja pri zdravih posameznikih, najvišja pa pri bolnikih z adenokarcinomom. Ugotovili so, da so imeli bolniki s KRK visoko prevalenco in število AKF, ki sta bila neodvisna od starosti. Pri zdravih posameznikih pa sta bila prevalenca in velikost AKF odvisna od starosti.<sup>10</sup> Pri zdravih posameznikih, mlajših od 40 let, sta bila prevalenca in velikost AKF zelo nizka, pri bolnikih, starih 40–50 let, pa sta prevalenca in velikost AKF nepričakovano narasla. Po enoletnem jemanju zdravila *Sulindac*, ki zavira nastanek in razvoj KRK, se je prevalenca AKF pri uživalcih zdravila močno znižala, medtem ko je pri nezdravljeni skupini ostala nespremenjena ali pa se je celo rahlo povišala.<sup>10</sup>

Hurlstone in sodelavci<sup>20</sup> so izvedli visokoločljivostno kromoendoskopijo rektuma, ki je tehnično in časovno manj zahtevna. V dosedanjih raziskavah so namreč ugotovili, da je visoka incidenca AKF v rektumu ustrezen napovedni dejavnik tveganja za KRK. Pregledali so 574 endoskopsko zdravih posameznikov in diagnosticirali 602 AKF (3 % je bilo displastičnih/neoplastičnih) ter 281 bolnikov s ploskim adenomom, pri katerih so v rektumu diagnosticirali 2796 AKF (18 % displastičnih/neoplastičnih). Pri 14 bolnikih s ploskim karcinomom pa so v rektumu diagnosticirali skupaj 594 AKF (61 % displastičnih/neoplastičnih).<sup>20</sup> Z raziskavo so potrdili porast AKF pri bolnikih s ploskimi adenomi in karcinomi v primerjavi z zdravimi posamezniki<sup>20</sup> in dopolnili ugotovitve Takayama



**Slika 2:** Endoskopske in histološke značilnosti aberantnih kriptnih fokusov (AKF).

(A) Endoskopska slika z metilenskim modrilom obarvane sluznice prikazuje majhno žarišče, ki je sestavljeno iz štirih kript s polkrojnimi ali ovalnimi svetlinami. AKF so temneje obarvani, so večji in imajo debelejši epitel in večji obkriptni prostor kot normalne kripte. (B) Histološko lahko opazimo rahlo povečanje, nepravilnosti in podaljšanje kript, značilnosti, ki jih pripisujemo AKF brez displazije ali hiperplazije (okvir B, HE, x180). (C) Na sredini lahko vidimo fokus, ki je sestavljen iz 13 kript z zvezdasto ali režasto obliko svetline. (D) Histološko lahko vidimo nazobčano svetlino, ki je značilna za hiperplastične AKF (HE; x150). (E) Velik fokus s spremenjeno strukturo in rahlo dvignjen nad okolno sluznico. Epitel je debelejši, kot ga vidimo na slikah (A) in (C), svetline kript pa so stisnjene ali nejasne. (F) Histološko lahko opazimo izgubo polarosti, hiperkromazijo in stratifikacijo jeder, histološke značilnosti, ki jih pripisujemo displasičnim AKF (HE; x120). Vir: Takayama T et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1277–84.<sup>19</sup> Copyright © [2009–2010] Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



**Slika 3:** Razvrstitev AKF glede na endoskopske, histološke in genetske razlike, ki nakazujejo na različne poti karcinogeneze KRK.

s sod.,<sup>10</sup> ki so porast AKF ugotovljali pri bolnikih z eksofitičnimi adenomi in karcinomi.

Rudolph in sodelavci<sup>38</sup> so na podlagi rezultatov (32 posameznikov, starih 52–80 let) ugotovili, da imajo posamezniki z adenomi večje število AKF kot posamezniki brez adenoma in da se s starostjo število AKF povečuje. Ugotovili so tudi, da imajo bolniki z družinsko anamnezo KRK pomembno višje število AKF v distalnem, 20 cm dolgem delu kolona v primerjavi s posamezniki brez osebne ali družinske anamneze KRK.<sup>38</sup>

Rezultati omenjenih raziskav torej kažejo, da lahko na podlagi endoskopskega pregleda rektosigme z visokoločljivostno kromoendoskopijo napovemo tveganje za KRK (z ugotavljanjem števila, velikosti, porazdelitve in morfološke oblike AKF) oziroma priporočimo nadaljnje diagnostične postopke (kolonoskopijo).

Pri vsem navedenem je treba omeniti, da so nekateri raziskovalci v zahodnih državah podvomili v uporabnost AKF kot napovednih kazalcev KRK, saj povezave med AKF in napredovalimi oblikami neoplazij kolona niso našli.<sup>39</sup> Ugotavljajo, da se prepoznavanje in razvrščanje AKF med endoskopisti zelo razlikuje, zato priporočajo dodatne raziskave, preden AKF kot napovedne kazalce KRK začnemo uporabljati v klinično-diagnostične namene.<sup>40,41</sup>

## Razlike med AKF

Takayama in sodelavci<sup>9</sup> so z visokoločljivostnim endoskopom pregledali 34 zdravih posameznikov, 35 bolnikov s sporadičnim adenomom, 19 bolnikov s sporadičnim karcinomom in 4 bolnike s FAP ter diagnosticirali 109 AKF pri bolnikih s FAP ter 1277 AKF pri ostalih treh navedenih skupinah. Na mestih sluznice, kjer so diagnosticirali AKF, so nato odvzeli tkivo ter ga histološko in genetsko analizirali. Z občutljivimi genetskimi analizami so pri bolnikih s FAP ugotovili mutacijo KRAS le v 13 % displastičnih/neoplastičnih AKF.<sup>9</sup> Pogostejšo mutacijo v genu KRAS (75 %) pri bolnikih s FAP so zaznali šele v adenomih. Pri zdravih posameznikih, bolnikih s sporadičnim adenomom ali karcinomom pa je bila mutacija KRAS pogosto prisotna tako v hiperplastičnih (~80 %) kot v displastičnih/neoplastičnih (~60 %) AKF.<sup>9</sup>

Večina AKF v kolonu bolnikov s FAP se razlikuje od sporadičnih AKF endoskopsko, histopatološko in genetsko. Bolniki s FAP imajo večjo gostoto AKF, kot je ta značilna za sporadične AKF. Večina AKF pri bolnikih s FAP je displastičnih/neoplastičnih (89 %), medtem ko so sporadični AKF večinoma hiperplastični (82 %). Mutacija KRAS je redkejša v displastičnih/neoplastičnih FAP AKF (13 %) kot pa v sporadičnih AKF (82 %), medtem ko je pri adenomih podobna (FAP – 73 %; sporadični – 65 %). Nasprotno pa je

mutacija APC zelo redka v displastičnih/neoplastičnih sporadičnih AKF, v AKF pri FAP pa skoraj vedno prisotna. Metilacija CpG otočkov je pogosteje prisotna pri sporadičnih AKF kot pri FAP.<sup>23</sup>

Ugotavljali so tudi uporabnost endoskopske preiskave pri bolnikih z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom pri napovedovanju tveganja za KRK (28 bolnikov).<sup>42</sup> Ugotovili so, da so izgled AKF kot tudi genetske spremembe v kolonu bolnikov z ulceroznim kolitisom nekoliko drugačne kot pri sporadičnih AKF. AKF v kolonu bolnikov z ulceroznim kolitisom so imeli v primerjavi s sporadičnimi AKF manj mutacij KRAS (20 %), nobene mutacije APC, mutacijo p53 in pogosto hipermetilacijo promotora gena p16 (73 %). V displastično/neoplastično spremenjenih spremembah pa so ugotovili mutacijo p53 (60 %), hipermetilacijo gena p16 (60 %), vendar nobene mutacije gena KRAS (0 %) ali APC (0 %). Zaključili so, da lahko molekularni rezultati analiziranih AKF pri ulceroznem kolitisu kažejo na drugačno patogenezo, kot jo poznamo za sporadični KRK.<sup>42</sup>

Če povzamemo, AKF kot prekursorske spremembe KRK omogočajo raziskovanje in odkrivanje prvih oziroma zgodnjih molekularnih sprememb, ki so odgovorne za nastanek in razvoj KRK. Zaradi endoskopskih, histoloških in genetskih sprememb, ki jih kažejo AKF pri ljudeh z različno anamnezo (npr. FAP, sporadični KRK, ulcerozni kolitis), se med raziskovalci vse bolj krepi mnenje, da obstaja več različnih poti v patogenezi KRK,<sup>23,42,43</sup> ki jih shematično predstavljamo na Sliki 3.

## Zaključki

AKF so prve mikroskopsko vidne spremembe v sluznici debelega črevesa, za katere se je izkazalo, da kažejo histološke značilnosti in molekularne nepravilnosti, kot jih lahko najdemo v adenomih in karcinomih. Zato so AKF prve spremembe v patogenetski kaskadi razvoja KRK.

Z uporabo visokoločljivostne endoskopije so potrdili porast AKF pri bolnikih z adenomi in karcinomi in tudi pri bolnikih z visokim tveganjem za nastanek KRK (dru-

žinska anamneza). Ugotovili so, da so AKF pri ljudeh z običajnim tveganjem za KRK pred 40. letom starosti izjemno redki, medtem ko se s starostjo njihovo število izjemno povečuje.

Zaradi navedenega AKF omogočajo raziskovanje in odkrivanje prvih oziroma zgodnjih genetskih in molekularnih sprememb, ki so odgovorne za nastanek in razvoj KRK. Še pomembnejše pa je, da lahko predstavlja-jo dragocen napovedni kazalec tveganja za KRK.

## Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut. Register raka za Slovenijo; 2008.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
3. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Rak v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 775–80.
4. Zakotnik B. Mednarodna primerljivost uspešnosti zdravljenja raka v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 821–6.
5. Ocepek A, Skok P. Chronic Inflammation and Carcinogenesis: An Example of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 629–34.
6. Čufer T. Sistemsko zdravljenje raka: dejstva in pričakovanja. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 801–6.
7. Stevens RG, Swede H, Rosenberg DW. Epidemiology of colonic aberrant crypt foci: review and analysis of existing studies. *Cancer Lett* 2007; 252: 171–83.
8. Stevens RG, Swede H, Heinen CD, Jablonski M, Grupka M, Ross B, et al. Aberrant crypt foci in patients with a positive family history of sporadic colorectal cancer. *Cancer Lett* 2007; 248: 262–8.
9. Takayama T, Ohi M, Hayashi T, Miyanishi K, Nobuoka A, Nakajima T, et al. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2001; 121: 599–611.
10. Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S, et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1277–84.
11. Bird RP. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett* 1987; 37: 147–51.
12. Bird RP. Role of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Cancer Lett* 1995; 93: 55–71.
13. Bird RP, Good CK. The significance of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Toxicol Lett* 2000; 112–113: 395–402.
14. Roncucci L, Medline A, Bruce WR. Classification of aberrant crypt foci and microadenomas in human colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1991; 1: 57–60.

15. Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, O'Riordan MA, Pretlow TG, Jurcisek JA, Stellato TA. Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res* 1991; 51: 1564–7.
16. Pretlow TP, Brasitus TA, Fulton NC, Cheyer C, Kaplan EL. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 2004–7.
17. Pretlow TP, Pretlow TG. Mutant KRAS in aberrant crypt foci (ACF): initiation of colorectal cancer? *Biochim Biophys Acta* 2005; 1756: 83–96.
18. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger A. Aberrant crypt foci: A review. *Toxicol Pathol* 1999; 27: 632–42.
19. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, et al. Tumours of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000: 103.
20. Hurlstone DP, Karajeh M, Sanders DS, Drew SK, Cross SS. Rectal aberrant crypt foci identified using high-magnification-chromoscopic colonoscopy: biomarkers for flat and depressed neoplasia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1283–9.
21. Roncucci L, Stamp D, Medline A, Cullen JB, Bruce WR. Identification and quantification of aberrant crypt foci and microadenomas in the human colon. *Hum Pathol* 1991; 22: 287–94.
22. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3–43.
23. Chan AO, Broaddus RR, Houlihan PS, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. CpG island methylation in aberrant crypt foci of the colorectum. *Am J Pathol* 2002; 160: 1823–30.
24. Shivapurkar N, Huang L, Ruggeri B, Swalsky PA, Bakker A, Finkelstein S, et al. K-ras and p53 mutations in aberrant crypt foci and colonic tumors from colon cancer patients. *Cancer Lett* 1997; 115: 39–46.
25. Smith AJ, Stern HS, Penner M, Hay K, Mitri A, Bapat BV, Gallinger S. Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in aberrant crypt foci from human colons. *Cancer Res* 1994; 54: 5527–30.
26. Losi L, Roncucci L, Di GC, de Leon MP, Benhattar J. K-ras and p53 mutations in human colorectal aberrant crypt foci. *J Pathol* 1996; 178: 259–63.
27. Jen J, Powell SM, Papadopoulos N, Smith KJ, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Molecular determinants of dysplasia in colorectal lesions. *Cancer Res* 1994; 54: 5523–6.
28. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 1130–4.
29. Hao XP, Pretlow TG, Rao JS, Pretlow TP. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) is expressed similarly in multiple aberrant crypt foci and colorectal tumors from the same patients. *Cancer Res* 2001; 61: 419–22.
30. Hao XP, Pretlow TG, Rao JS, Pretlow TP. Beta-catenin expression is altered in human colonic aberrant crypt foci. *Cancer Res* 2001; 61: 8085–8.
31. Miyanishi K, Takayama T, Ohi M, Hayashi T, Nobuoka A, Nakajima T, et al. Glutathione S-transferase-pi overexpression is closely associated with K-ras mutation during human colon carcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 121: 865–74.
32. Kearney KE, Pretlow TG, Pretlow TP. Increased expression of fatty acid synthase in human aberrant crypt foci: possible target for colorectal cancer prevention. *Int J Cancer* 2009; 125: 249–52.
33. Dai CY, Furth EE, Mick R, Koh J, Takayama T, Nitsui Y, et al. p16(INK4a) expression begins early in human colon neoplasia and correlates inversely with markers of cell proliferation. *Gastroenterology* 2000; 119: 929–42.
34. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Microsatellite instability in aberrant crypt foci from human colons. *Cancer Res* 1996; 56: 5339–41.
35. Luo L, Shen GQ, Stiffler KA, Wang QK, Pretlow TG, Pretlow TP. Loss of heterozygosity in human aberrant crypt foci (ACF), a putative precursor of colon cancer. *Carcinogenesis* 2006; 27: 1153–9.
36. Greenspan EJ, Cyr JL, Pleau DC, Levine J, Rajan TV, Rosenberg DW, Heinen CD. Microsatellite instability in aberrant crypt foci from patients without concurrent colon cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28: 769–76.
37. Ye C, Shrubsole MJ, Cai Q, Ness R, Grady WM, Smalley W, et al. Promoter methylation status of the MGMT, hMLH1, and CDKN2A/p16 genes in non-neoplastic mucosa of patients with and without colorectal adenomas. *Oncol Rep* 2006; 16: 429–35.
38. Rudolph RE, Dornitz JA, Lampe JW, Levy L, Qu P, Li SS, et al. Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 605–8.
39. Mutch MG, Schoen RE, Fleshman JW, Rall CJ, Dry S, Seligson D, et al. A multicenter study of prevalence and risk factors for aberrant crypt foci. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 568–74.
40. Gupta AK, Pinsky P, Rall C, Mutch M, Dry S, Seligson D, Schoen RE. Reliability and accuracy of the endoscopic appearance in the identification of aberrant crypt foci. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 322–30.
41. Gupta AK, Schoen RE. Aberrant crypt foci: are they intermediate endpoints of colon carcinogenesis in humans? *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 59–65.
42. Kukitsu T, Takayama T, Miyanishi K, Nobuoka A, Katsuki S, Sato Y, et al. Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 48–54.
43. Rosenberg DW, Yang S, Pleau DC, Greenspan EJ, Stevens RG, Rajan TV, et al. Mutations in BRAF and KRAS differentially distinguish serrated versus non-serrated hyperplastic aberrant crypt foci in humans. *Cancer Res* 2007; 67: 3551–4.