

Genetikk og molekylær klassifisering ved kolorektal kreft

Sammendrag

Bakgrunn. Kolorektal kreft er en genetisk sykdom hvor adenom-karsinom-sekvensen har fungert som læringsmodell. Økt kunnskap om forstadiene, i tillegg til bedre innsikt i molekylær-biologiske mekanismer, har gitt endret forståelse for sykdomsutvikling og klassifisering.

Materiale og metode. Litteratursøk i PubMed-databasen ble gjennomført for perioden 1.1. 2002–15.7. 2007 med søkeordene «colorectal cancer» kombinert med «genetic instability», «epigenetic», «molecular classification», «crypt», «apoptosis», «proliferation» og «carcinogenesis». Det er lagt hovedvekt på nyere, større oversiktsarbeider og systematiske oversiktsartikler bygd på humant materiale samt skjønsmessig utvalgte originalarbeider.

Resultat og fortolkning. Kolorektal kreft oppstår i kryptenes stamceller gjennom feilregulering av molekylære mekanismer, som Wnt-signalveien, som fører til økt proliferasjon, manglende differensiering og tap av apoptosefunksjoner. Forstadier som aberrant kryptofokuser har potensial som tidlige biomarkører, men det mangler konsensus for klinisk bruk. Antatt «uskyldige» polypper, som sagtakkede adenomer, synes å spille en større rolle enn tidligere antatt gjennom epigenetikk (CpG Island Methylator Phenotype, CIMP) og mikrosatellittinstabilitet (MSI). Tre hovedveier synes å drive utviklingen av kolorektal kreft – kromosomal instabilitet (CIN) utgjør én hovedandel, mikrosatellittinstabilitet og CIMP de to andre. Disse signalveiene har karakteristiske kliniske, patologiske og genetiske merketegn som kan brukes til molekylær klassifisering for å forbedre diagnostikk, prognosevurdering og behandling.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kjetil Søreide*

ksoreide@mac.com
Avdeling for patologi
Stavanger universitetssjukehus
Postboks 8100
4068 Stavanger

* Nåværende adresse:
Kirurgisk avdeling
Stavanger universitetssjukehus

Kreft i tykktarmen kan være arvelig, komme som en senfølge av inflammatorisk tarmsykdom eller oppstå sporadisk. «Arv» og «miljø» spiller således en noe ulik rolle for kreftutviklingen hos den enkelte. En fellesnevner er likevel at sykdommen er genetisk betinget. «Adenom-karsinom-sekvensen» har de siste tiårene fungert som modell for trinnvis kreftutvikling i tykktarmen. Imidlertid har nyere kunnskap gjort at synet på kolorektal kreft som en homogen sykdom er forandret. Polyppen som nødvendig forstadium i utviklingstrinnene står ikke like sterkt, det synes å foreligge flere genetiske, molekylære og morfologisk egenartede veier til kreft (1).

Karsinogenesen fra normal mucosa til metastatisk kolorektal kreft (fig 1) er i økende grad forstått som en multidimensjonal interaksjon mellom genetiske endringer, slimhinnes epitelceller og de omliggende faktorene i ekstracellulære matriser, inkludert immunsystemet, proteasesystemer og bindevevsceller (2). I denne artikkelen tar jeg opp noen av de nyere sentrale dogmene relatert til den tidlige utviklingen av kolorektal kreft, hvordan denne kunnskapen nå gradvis endrer den molekylærbiologiske klassifiseringen og gir muligheter for bedre diagnostikk, mer korrekt prognose og bedre behandling.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på litteratursøk i PubMed med hovedvekt på artikler publisert de siste fem år (1.1. 2002–15.7. 2007). Søkeordet «colorectal cancer» ble kombinert med termene «genetic instability», «epigenetic», «molecular classification», «crypt», «apoptosis», «proliferation» og «carcinogenesis». Det var flere hundre treff på hvert søk. Artikler ble derfor tatt med på bakgrunn av ønsket om å inkludere hele, eller de fleste deler av, kreftutviklingen i tykktarmen relatert til humant materiale, fortrinnsvis der funnene var basert på en klinisk tilnærming. Rene eksperimentelle basalvitenskapelige studier basert på cellelinjer og/eller dyremo-

deller ble i hovedsak ekskludert. Det ble søkt etter oversiktsartikler og systematiske oversikter fra de siste tre år (1.7. 2004–15.7. 2007). Artikkelenes innhold er i hovedsak basert på sentrale oversiktsarbeider og identifiserte systematiske litteraturoversikter (3–8). Enkelte nyere originalarbeider er inkludert for utfyllende informasjon.

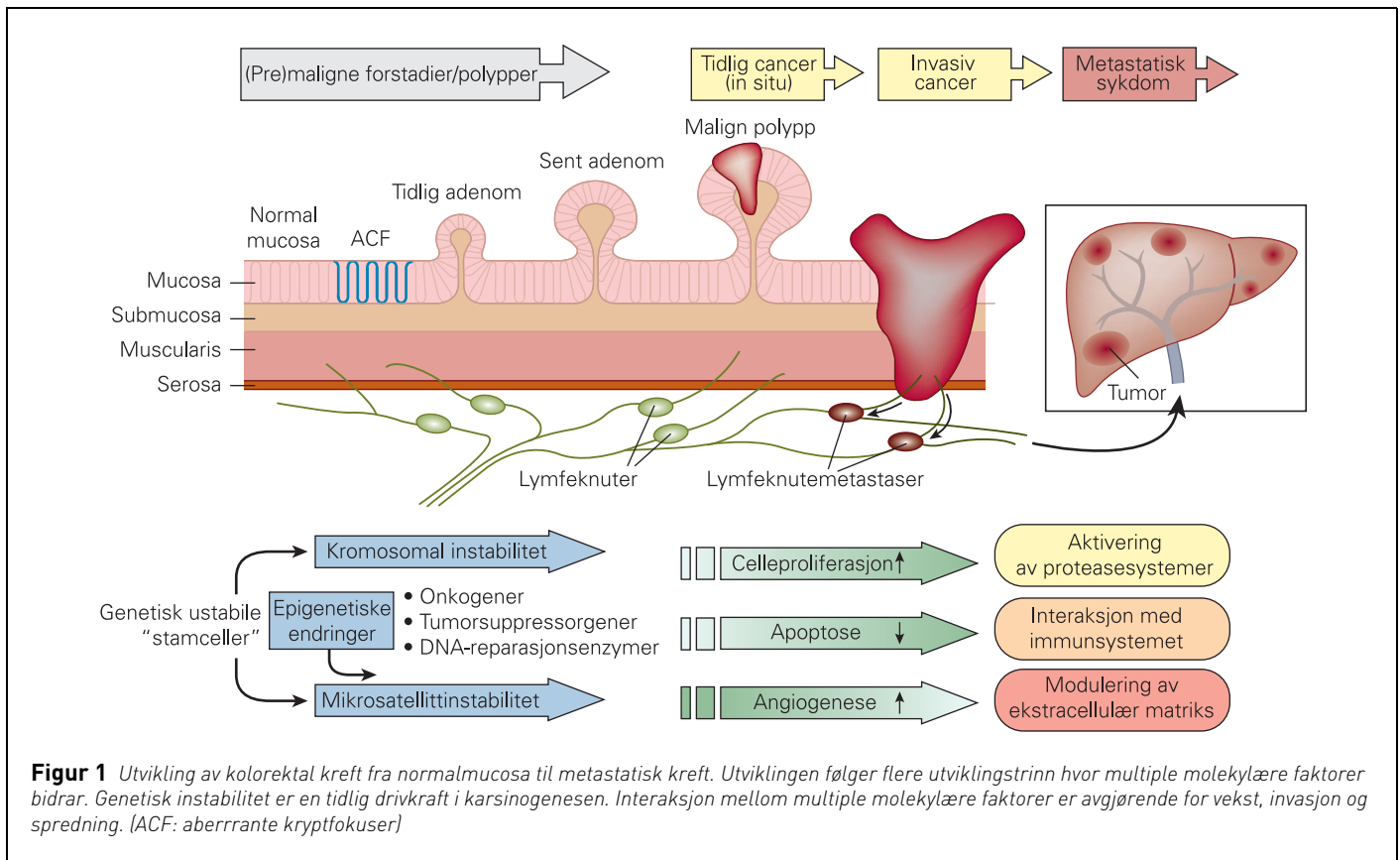
Adenom-karsinom-sekvensen og kreftforstadier

Adenomatøse polypper regnes som obligate forstadier til kreft i tykktarmen. Polypper er dermed naturlige ende- og målpunkter for diagnostikk, behandling og forebygging av tykktarmskreft. Polypper er synlige og tilgjengelige for behandling med endoskopisk teknikk, noe som er klinisk fordelaktig.

Hyperplastiske polypper er regnet som ufarlige og er ikke tatt med i den tradisjonelle adenom-karsinom-sekvensen. Enkelte hyperplastiske polypper har et såkalt sagtakket vekstmønster (serrated adenomas), noe som er assosiert med økt kreftrisiko (9). Et takket vekstmønster gjenfinnes også i noen adenomer og karsinomer, og med økt molekylær genetisk innsikt har man funnet at disse tilhører en «sagtakket signalvei» (serrated pathway), der epigenetiske endringer kan påvises (1). Utviklingen gjennom adenom-karsinom-sekvensen er således en forenklet homogen modell for en betydelig mer heterogen utvikling karakterisert av distinkte (men også overlappende) genetiske, epigenetiske og morfologiske egenskaper. Disse genetiske forskjellene synes å være mest betydningsfulle for initiering og utvikling av forstadiene til kreft, mens et større spekter

Hovedbudskap

- De finnes flere signalveier og forstadier til kolorektal kreft enn den tradisjonelle adenom-karsinom-sekvensen
- Kreftutviklingen starter i colonkryptene gjennom feilregulerte signalveier
- Kolorektal kreft kan klassifiseres ut fra kromosomal instabilitet, mikrosatellittinstabilitet eller epigenetisk instabilitet
- Diagnostiske, prognostiske og prediktive egenskaper vil i fremtiden kunne kobles til den molekylære klassifiseringen av svulstene



av overlappende genetiske egenskaper og molekylære interaksjoner forekommer senere i karsinogenesisen.

Fra krypt til kreft

Tidlige (pre)maligne endringer antas å oppstå i tykktarmslimhinnens krypter. I såkalte aberrante kryptfokuser (aberrant crypt foci, ACF) finnes morfologiske og genetiske endringer som skiller disse kryptene fra normal tykktarmslimhinne. I dem foreligger det allerede flere av de genetiske mutasjonene som kan gjenfinnes i adenomer og kreftsvulster (10–12). Aberrantkryptfokuser synes således å være et sannsynlig forstadium til både adenomer og kreft, og de antas å kunne progrediere direkte til kreft uten å gå via adenomstadiet (11). Særlig i dyremodeller brukes aberrantkryptfokuser som endepunkt ved studier omkring karsinogenese og eksperimentelle behandlingsmåter (11). Selv om de har et klinisk potensial som biomarkør for (tidlig) kolorektal kreft, bl.a. støttet av funn fra enkelte epidemiologiske studier (10, 12), er definisjoner for identifisering med høyoppløselig kromoendoskopi av disse fortsatt sprikende og mangler konsensus (12). Det er således fortsatt knyttet usikkerhet til den kliniske betydningen av aberrante kryptfokuser.

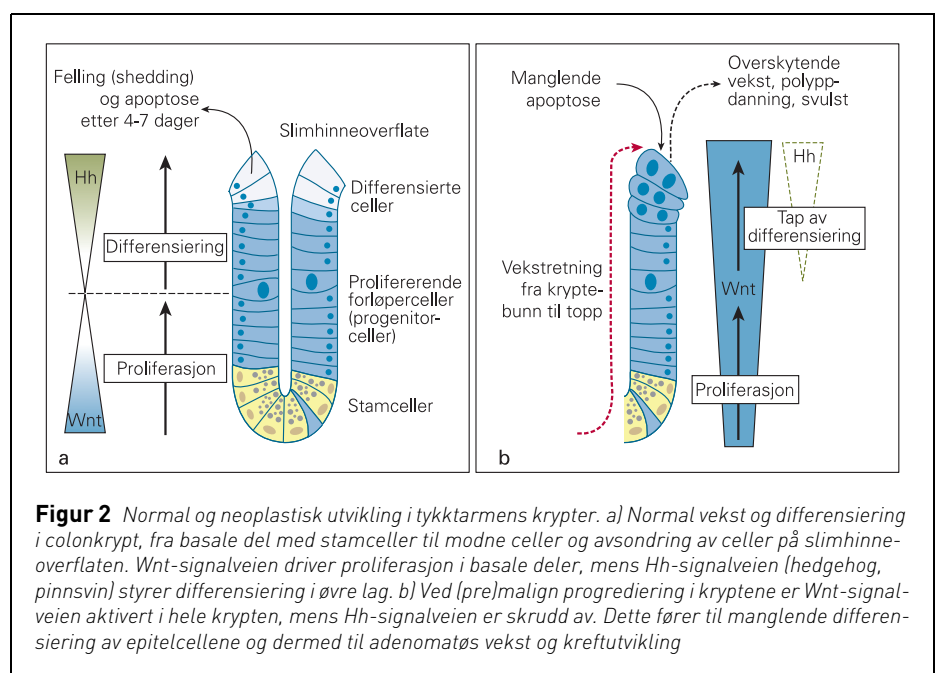
Stamceller og signalveier

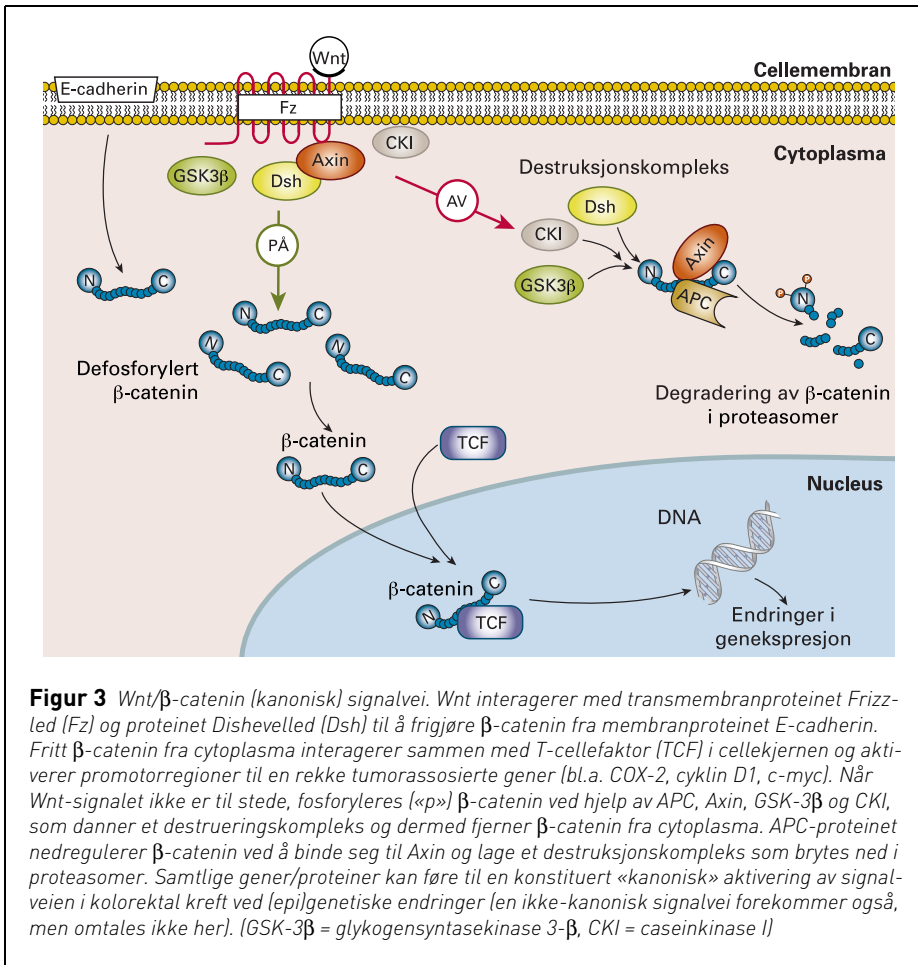
Kreft utgår fra en enkelt «stamcelle» som innehar, eller som har fått, genetiske endringer (13). Tykktarmens slimhinne regenereres hyppig, med en antatt omsetningstid på 4–7 dager for epitelceller i colonslimhinnen

(fig 2). Den høye proliferasjonsraten gir økt risiko for mutasjoner, ettersom celledeling per se kan føre til DNA-enderinger. I tillegg eksponeres cellene fra tarmlumens innhold, der bl.a. metabolitter, toksiske stoffer og bakterieflora kan påvirke epitelcellene. Flere molekylære mekanismer er derfor involvert i kontrollen av proliferasjon og differensiering i kryptene i tarmtraktens embryogene-

tiske utvikling og livslange homøostase (14, 15).

Stamceller i colonkryptene regnes for å være noe av nøkkelen bak muligheten for fremtidig forebygging og målrettet behandling av kolorektal kreft, men disse cellene er ennå ikke identifisert med spesifikke markører (13). Flere signalveier som er viktige for normal utvikling påvises imidlertid å være feilregulert i kreft (fig 2). Blant de viktigste





av disse signalveiene er den såkalte Wnt-signalveien («Wnt» kommer av «wingless», som beskriver mutasjonseffekten ved denne signalveien funnet i fruktfluen *Drosophila*), der β -catenin er en av nøkkelspillerne. Wnt-signalveien er ofte feilregulert i kolorektal kreft, det fører til kontinuerlig proliferasjon og manglende celledifferensiering (14–16). Wnt-signalveien viser hvordan forskjellige

proteiner kan interagere på veien fra celle-membran til cellekjernen (fig 3). APC-genet er f.eks. mutert hos pasienter med familiær adenomatøs polyposis (FAP), noe som gir en mangel på dette proteinet. APC-proteinet inngår normalt sett i et proteinkompleks (destrueringskompleks) sammen med Axin og andre proteiner for å hindre translokasjon og kobling av β -catenin til T-cellefaktor (TCF)

Tabell 1 Molekylær klassifisering av kolorektal kreft (CIN = kromosomal instabilitet, MSI = mikrosatellittinstabilitet (høy- eller lavfrekvent), CIMP = CpG island metylator phenotype)

| Klasse | Type | CIN | MSI | CIMP | Assosiert genetik | Estimert forekomst [%] |
|--------|--------------------------------------------------------|-----|-----|------|------------------------------|------------------------|
| 1 | Sporadisk | - | ++ | ++ | MSI-H; metylert MLH1; BRAF | Ca. 12 |
| 2 | Sporadisk | - | + | ++ | MSI-L, BRAF | Ca. 8 |
| 3 | Sporadisk | ++ | -/+ | + | MSI-L og CIMP-L; MGMT, KRAS | Ca. 20 |
| 4 | Sporadisk (samt arvelig familiær adenomatøs polyposis) | ++ | - | - | APC-mutasjon, KRAS, TP53 | Ca. 55–60 |
| 5 | Hereditær ikke-polypøs coloncancer | - | ++ | - | Mutert MLH1, MSH2, MSH6 o.a. | 3–4% |

- = stabilitet
 + = lavfrekvent instabilitet
 ++ = høyfrekvent instabilitet

og dermed signal om genekspressjon (f.eks. proliferasjonsfaktorer) i cellens kjerne (fig 3). Når APC mangler, vil det føre til en kontinuerlig innstrømming av β -catenin i cellekjernen, vedvarende proliferasjon og manglende differensiering (fig 2, fig 3). Selv om Wnt-signalveien er feilregulert i alle tilfeller av kolorektal kreft, kan genetiske og epigenetiske endringer i ulike komponenter (APC, TCF, Axin, WISP3 og CTNNB1, som koder for β -catenin) gjenfinnes i over 90 % av svulstene (17).

Proliferasjon og apoptose

Nettoeffekten gjennom kreftutviklingen måles i balansen mellom regulering av celleproliferasjon og apoptose (programmert celledød). I den vanlige progredieringsmodellen for kolorektal kreft antas apoptosemekanismer å nedreguleres i adenom-karsinom-sekvensen (fig 1). Dette kan skje på flere forskjellige måter gjennom et intrinsisk og ekstrinsisk apoptosesystem, omtalt i detalj annet sted (18).

I tillegg til manglende differensiering og kromosomal instabilitet vil mutert APC oppregulere proteinet survivin, som hemmer apoptosen, samtidig som p21 nedreguleres og gir økt proliferasjon (18). På den måten dannes forsterkende kaskadeeffekter ved enkelte molekylære hendelser i cellene. Oppregulering av proteiner som regulerer cellyklus og apoptosekontroll synes å kunne indikere langtidsrisikoen for tykktarmskreft hos pasienter med adenomer (19). For TP53, som fungerer som vaktpost for skadet DNA, synes det å foreligge økt relativ risiko på rundt 1,3 for kreftdød ved patologisk akkumulert (målt ved immunhistokjemi) eller mutert (sekvensanalyse) protein (7). I en systematisk oversikt er det fremholdt at andelen celler som går i apoptose synes å øke med tumorprogredieringen, og at bruk av apoptotisk indeks ikke synes å kunne forsvares som effekt mål for kjemoterapi (5).

Kontroll av apoptosemekanismer anses å ha potensial som målrettet terapi for kolorektal kreft og adenomer, f.eks. med COX-2-hemmere. Også når det gjelder BCL2-familien, survivin og andre apoptosehemmende proteiner er terapi under utvikling (18, 20).

Genetisk instabilitet

Kreft oppstår gjennom genetiske forandringer som fører til en rekke fenotypiske endringer i cellens egenskaper (tab 2) (21). Genetiske endringer, og dermed instabilitet, i det humane genomet kan oppstå i alle deler av den strukturelle oppbygningen – alt fra store endringer på kromosomene til mindre endringer i enkelte basepar (fig 4). Der hvor endringene inntreffer i en region som koder for et gen, kan endringene føre til at genproduktet (protein) endres – ved at det blir forhøyet produksjon, tapt produksjon, feilproduksjon eller på andre måter feilregulering i styringen av cellens signaler og omgivelser. Genomisk instabilitet relatert til kolorektal

kreft deles gjerne inn i kromosomal instabilitet (chromosomal instability, CIN) og mikrosatellittinstabilitet (microsatellite instability, MSI), og oppstår også gjennom epigenetisk metylering av CpG-øyer (CpG island methylation phenotype, CIMP).

Kromosomal instabilitet

Kromosomal instabilitet kjennetegnes ved endret kromosomantall utover de 46 kromosomene i hver somatisk celle. Aneuploide celler har et abnormt genetisk innhold, et karakteristisk og hyppig kjennetegn ved solide svulster, og forekommer ofte i kolorektal kreft (22). Årsaken til instabiliteten er flerfoldig. Mutasjon i *APC*-genet er assosiert med CIN-signalveien og opptrer tidlig i karsinogenesen – *APC*-genet ble funnet på den lange armen til kromosom 5 og er knyttet til den arvelige kreftformen familiær adenomatøs polypose (23, 24).

Faktorer som kontrollerer kromosomenes sentromerer og deltar i mitosefasens sjekkpunkter under celledeling forårsaker aneuploiditet og kromosomal instabilitet. Feilregulering av disse kontrollmekanismene fører i sin tur til endringer og ubalanse i kromosomstruktur og -innhold (fig 4a), noe som igjen endrer ekspresjonen av genregioner og dermed proteinuttrykk. Eksempler på

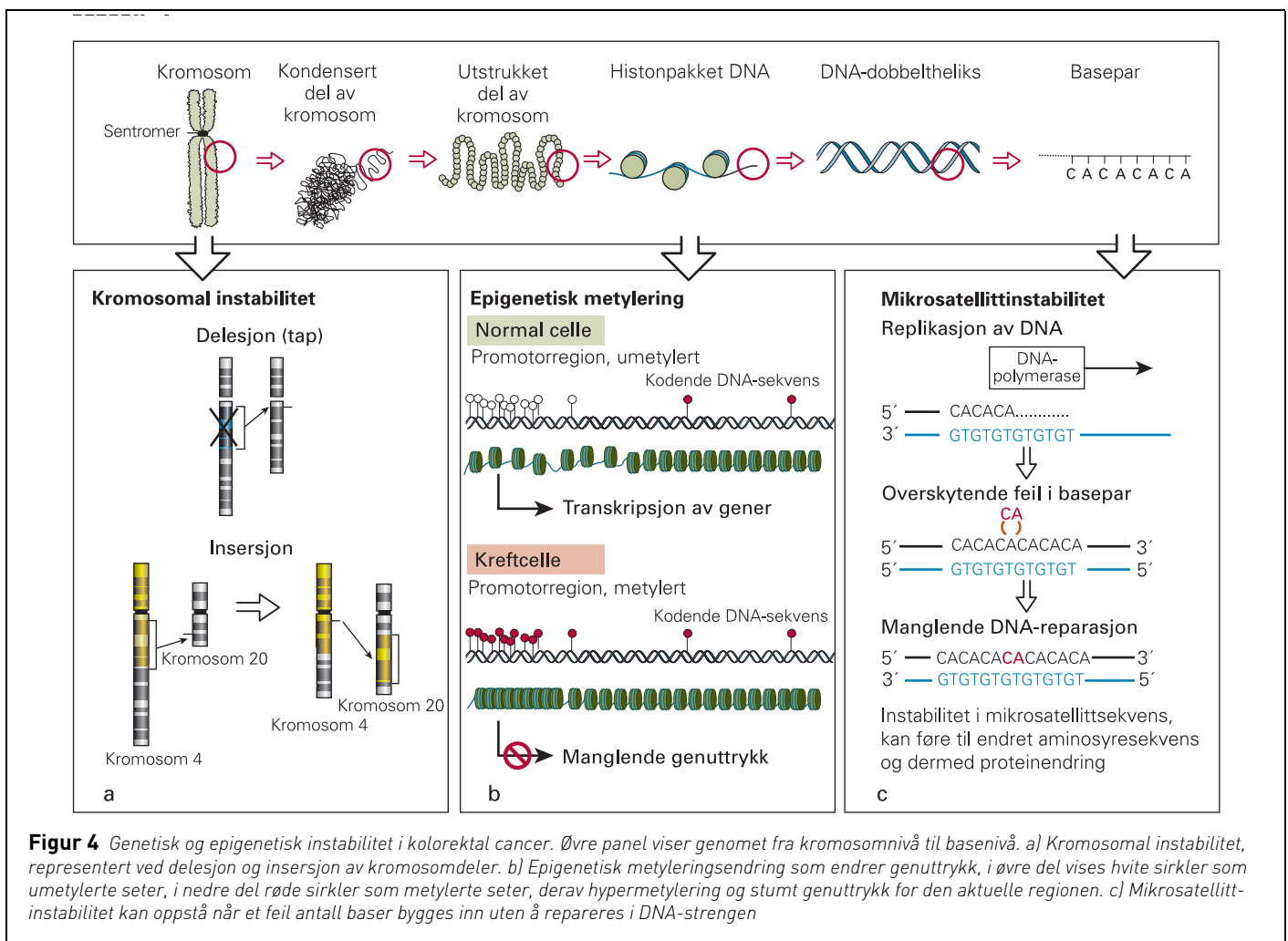
noen av de proteinene som spiller en regulerende rolle i spindelcelleapparatet og ved mitosedeling er Aurora A, survivin, MAD2, BUB1, BUBR1 og forskjellige sykliner (19, 25, 26).

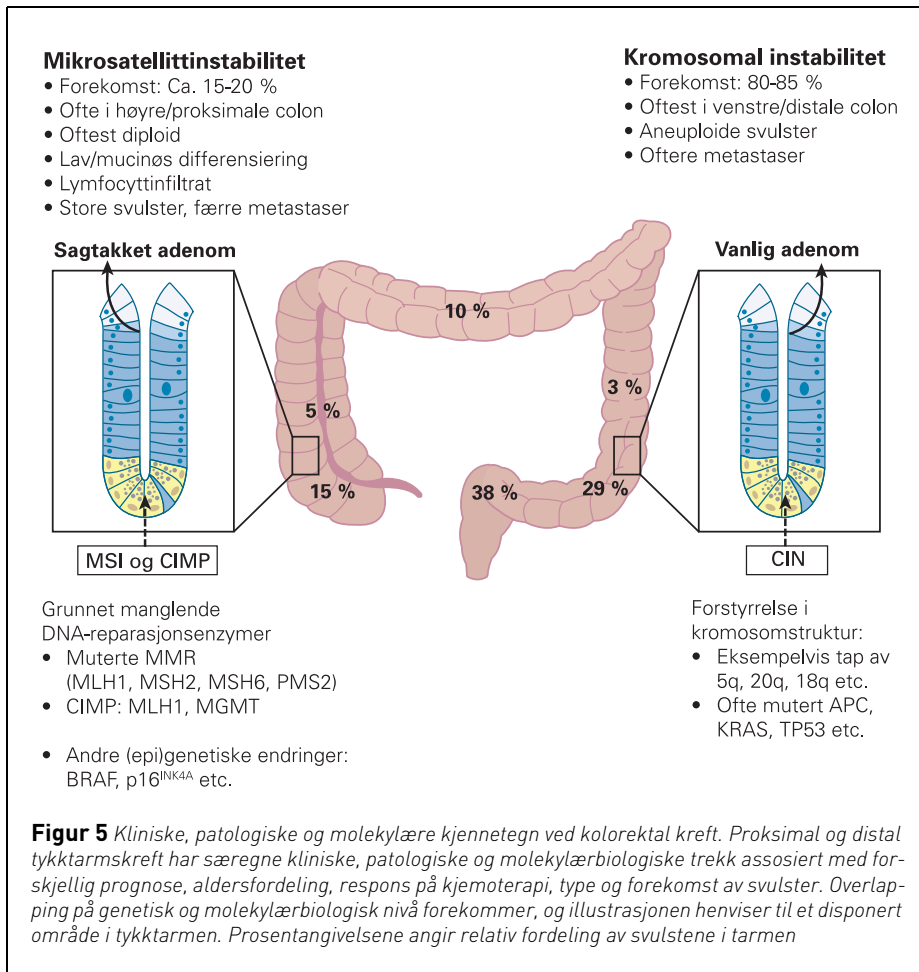
Kromosomal instabilitet kan evalueres med ploiditetsanalyse, der aneuploiditet er kjennetegnet. Mer spesifikke kromosomanalyser kan gjøres med f.eks. CGH-analyse (comparativ genomic hybridization) for å finne regioner på kromosomer som er overuttrykt eller underuttrykt. En lang rekke kromosomale endringer er undersøkt og påvist i kolorektal kreft (f.eks. tap av 18q og 20q), uten at noen av disse eller ploiditetsanalyse for øvrig har fått innpass som standard prognostisk markør for kreft (6, 27–30). Allel-tap på kromosom 18q og tap av DCC-proteinet gir dårligere totaloverlevelse, med en hasardratio på rundt 2,0 (95 % KI 1,5–2,7), ut fra en metaanalyse av publiserte studier på disse markørene, men med variasjon mellom metoder (genotyping mot immunhistokjemi), påvist heterogenitet i materialet og sannsynlig publiseringsskjevhet (6). Å legge vekt på kromosomal instabilitet synes således å være mest nyttig relatert til hvordan og hvorfor den oppstår og bidrar til karsinogenesen, der denne kunnskapen forhåpentligvis kan knyttes til nye preven-

tive og terapeutiske angrepspunkter (22, 25, 26).

Mikrosatellittinstabilitet

Mikrosatellitter er repeterende sekvenser spredd utover hele genomet. På grunn av denne gjentakende sekvens er de spesielt utsatt for feil ved DNA-replikasjon (fig 4c). Ved slike feil vil normalt sett cellens vaktmestre, DNA-reparasjonsenzymene (DNA mismatch repair enzymes, MMR), fikse disse enkle feilene før cellene går videre i celledelingssyklusen. Muterte reparasjonsenzymene (f.eks. MLH1, MSH2 og MSH6), som er årsaken til kreft hos pasienter med arvede ikke-polypøs coloncancer (HNPCC), fører til at disse feilene vedvarer celledyklus etter celledyklus og kan dermed føre til endret genskvens i regioner som koder for enkelte proteiner (31). Mikrosatellittinstabilitet kan endre den genetiske lese-rammen i aminosyreskvensen (frameshift mutation) og dermed proteinuttrykket – slike endringer finnes gjerne i proteiner som β -catenin, BAX og TGF- β RII (transforming growth factor beta receptor II). Muterte MMR-proteiner forårsaker arvede ikke-polypøs coloncancer, og de kan testes med immunhistokjemisk undersøkelse eller ge-





notypisk med spesifikke mutasjonsanalyser (32).

Mikrosatellittinstabilitet foretrekkes påvist med polymerasekjedereaksjon for et større antall MSI-markører, der instabilitet i ≥ 40 % av markørene indikerer høyfrekvent mikrosatellittinstabilitet (MSI-H), 20–40 % indikerer lavfrekvent (MSI-L) og < 20 % instabile markører indikerer mikrosatellittstabilitet (31, 32). Grunnet varierende bruk av antall og type markører, bl.a. ulikheter i dinukleotide og mononukleotide markører (31, 32), er det vanskelig å sammenlikne resultater fra forskjellige kliniske studier.

Mikrosatellittinstabilitet påvises i 15–20 % av tilfellene av sporadisk kolorektal kreft. Hos disse pasientene er dette assosiert med egen-

artede kliniske og morfologiske funn (31), som gjengitt i figur 5. MSI-positiv kolorektal kreft innebærer bedre prognose enn CIN-signalveikreft, det synes å bli bekreftet i en metaanalyse (3). Angivelig skal pasienter med MSI-positiv kreft ikke ha samme effekt av adjuvant cellegiftbehandling (5-FU basert), men dette er ikke påvist med statistisk signifikant forskjell i samme metaanalyse (3). Sprikende resultater i større studier fra de siste årene tyder på at det vil være behov for standardisering av metodevalg og studiedesign også ved denne problemstillingen (33–35).

Epigenetikk

Epigenetiske endringer fører ikke til forandringer i selve DNA-strengen, slik som ved

genmutasjoner, men de endrer tilgjengelighet gjennom strukturelle forandringer i den «epigenetiske kode» – f.eks. ved endringer i histonene som pakker inn DNA-strengen, ved over- og/eller undermetylering av DNA-områder (fig 4B) eller gjennom RNA-interferens (36, 37). Avvikende DNA-metylering av såkalte CpG-øyer forekommer ofte i kolorektal kreft. CpG-øyer er områder som inneholder rikelig med cystein- og guaninbaser og ofte ligger nær geners promotorregioner. Når disse områdene blir metylert, fører det til at genene blir «stumme» og proteinene dermed ikke uttrykkes (fig 4b).

I en undergruppe av kolorektalkrefttyper er det usedvanlig høy forekomst av metylerte CpG-øyer – «CpG island methylator phenotype» (CIMP). CIMP-signalveien kalles nå gjerne for «den tredje signalveien» i kolorektal kreft – i tillegg til kromosomal instabilitet og mikrosatellittinstabilitet (38). I tilfeller av sporadisk coloncancer er CIMP nesten utelukkende assosiert med metylering av MLH1 og har en veldig høy forekomst av BRAF-mutasjoner (39). Denne fenotypen synes å være inverst korrelert med kromosomal instabilitet, slik at CIMP og mikrosatellittinstabilitet står som motsetning til CIN-signalveien i kolorektal kreft (31, 36, 40). Funn tyder på at promotormetylering skjer tidlig i karsinogenesisen (41), muligens allerede i premaligne stamceller og progenitorceller i colonkryptene (37, 42). Metylering er funnet i de fleste av genene i Wnt-signalveien, i tillegg også hyppig i DNA-reparasjonsenzymmer som MLH1 og MGMT og i tumorsuppressorgener som p16INK4A. Bedre viten på dette feltet vil kunne åpne for nye muligheter innen diagnostikk, prognosevurdering og terapeutiske markører. Eksempelvis vil farmakologisk demetylering kunne gjenåpne for transkripsjon av stumme gener og dermed f.eks. gjenaktivere tumorsuppressorgener.

Molekylærbiologisk klassifisering

Basert på de til nå kjente hovedsignalveiene kromosomal instabilitet, mikrosatellittinstabilitet og CIMP, korrelert med de morfologiske funnene, er det oppstått endret syn på klassifiseringen av kolorektal neoplasia (1, 31, 36, 38). En detaljert gjengivelse av morfologiske, kliniske og molekylære grupperinger basert på disse hovedsignalveiene er presentert av Jass (1), og en forenklet oppsummering er gjengitt i tabell 1. Det er en generell forståelse at det er tre hovedgrupper ut fra hvilken type «instabilitet» som dominerer – her vil implementering og eventuell videre stratifisering kunne gjøres, bl.a. med funn fra genekspressjonsstudier, for å finne pasientgrupper med «gode» og «dårlige» molekylærbiologiske signaturer (43, 44).

Den store gruppen pasienter utgjøres fortsatt av mennesker med kreft oppstått gjennom kromosomal instabilitet som i hovedsak følger den klassiske adenom-karzinom-sekvensen (fig 1, fig 5). Pasienter

Tabell 2 Kreftcellens egenskaper relatert til kolorektal kreft

| Egenskap hos kreftcelle | Kolorektal kreft, eksempler |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Selvforsyning av vekstsignaler | Muterte onkogener som KRAS, EGFR |
| Insensitivitet for veksthemmere | Mutert tumorsuppressorgen som APC, nedregulert TGF-β |
| Unnviker programmert celledød (apoptose) | Oppregulert BCL2, mutert TP53, oppregulert survivin, endringer i FasL- og caspasesystem |
| Nydanning av kar (angiogenese) | Vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) |
| Ubegrenset evne til celledeling | Danning av telomerase (hTERT) |
| Evne til å invadere og metastasere | Matriksmetalloproteinaser, andre proteasesystemer o.l. |

med familiær adenomatøs polypose hører også til i denne gruppen, mens de med hereditær ikke-polypøs coloncancer hører til gruppen med mikrosatellittinstabilitet, basert på at de har muterte DNA-reparasjonsenzymer som forårsaker instabiliteten. Det er likevel et poeng at sporadisk mikrosatellittinstabilitet og hereditær ikke-polypøs coloncancer er biologisk forskjellige, siden det ikke finnes BRAF-mutasjoner hos pasienter med hereditær ikke-polypøs coloncancer, men ofte i sporadisk mikrosatellittinstabilitet (1, 39). Om denne typen molekylærbiologisk klassifisering vil ta over for nåværende TNM-klassifisering ved kolorektal kreft gjenstår å se, men det er nærliggende å anta at med verifisering av disse signalveienes gyldighet, validering av kliniske, prognostiske og prediktive konsekvenser samt standardisering og tilgjengelighet av testmetode vil det kunne være et mer treffsikkert og kostnadseffektivt stratifiseringsverktøy.

Prognostiske og prediktive markører

Økt forståelse av kolorektalkreftkarsinogenesen og utviklingen av molekylærbiologiske teknikker har gitt et økende panorama av tumormarkører. Systematiske oversikter over prognostiske og prediktive markører innen kolorektal kreft konkluderer med at det foreligger varierende grad av heterogenitet i pasientmaterialet og sprik i metodevalg studiene imellom (3, 4, 6–8), noe som gjør konklusjonsgrunnlaget usikkert.

Ved stadig mer standardiserte og tilgjengelige molekylærbiologiske verktøy samt forståelsen av genetisk instabilitet i kolorektal kreft relatert til genese, morfologi og klinisk praksis kan forhåpentligvis resultater av mer ensartet kvalitet sammenliknes.

I internasjonale retningslinjer er det kun måling av karsinoembryonalt antigen (CEA) i blodserum som anbefales som standard preoperativ evaluering og som postoperativ oppfølging (45). Treffsikkerheten for å oppdage residiv etter kirurgi er ikke optimal (46), og markører med bedre risikostratifisering og økt diagnostisk, prognostisk og prediktiv treffsikkerhet trengs. En fortsatt evaluering av potensielle molekylærbiologiske markører ved bruk av moderne teknikker, standardiserte prosedyrer og klinisk relatert pasientmateriale er nødvendig.

Litteratur

- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113–30.
- Søreide K, Janssen EA, Kørner H et al. Trypsin in colorectal cancer: molecular biological mechanisms of proliferation, invasion, and metastasis. *J Pathol* 2006; 209: 147–56.
- Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609–18.
- Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 529–36.

- Koornstra JJ, de Jong S, Hollema H et al. Changes in apoptosis during the development of colorectal cancer: a systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 37–53.
- Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2060–70.
- Munro AJ, Lain S, Lane DP. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2005; 92: 434–44.
- Anwar S, Frayling IM, Scott NA et al. Systematic review of genetic influences on the prognosis of colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1275–91.
- Fenoglio-Preiser CM. When is a hyperplastic polyp not a hyperplastic polyp? *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1001–3.
- Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1277–84.
- Alrawi SJ, Schiff M, Carroll RE et al. Aberrant crypt foci. *Anticancer Res* 2006; 26: 107–19.
- Gupta AK, Pretlow TP, Schoen RE. Aberrant crypt foci: what we know and what we need to know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 526–33.
- McDonald SA, Preston SL, Lovell MJ et al. Mechanisms of disease: from stem cells to colorectal cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 267–74.
- Radtke F, Clevers H. Self-renewal and cancer of the gut: two sides of a coin. *Science* 2005; 307: 1904–9.
- van den Brink GR, Hardwick JC. Hedgehog Wnteraction in colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 912–4.
- Castellone MD, Teramoto H, Williams BO et al. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth through a Gs-axin-beta-catenin signaling axis. *Science* 2005; 310: 1504–10.
- Thorstensen L, Lind GE, Løvig T et al. Genetic and epigenetic changes of components affecting the WNT pathway in colorectal carcinomas stratified by microsatellite instability. *Neoplasia* 2005; 7: 99–108.
- Watson AJ. Apoptosis and colorectal cancer. *Gut* 2004; 53: 1701–9.
- Søreide K, Buter TC, Janssen E et al. Cell-cycle and apoptosis regulators (*p16INK4A*, *p21CIP1*, *β-catenin*, *survivin*, and *hTERT*) and morphometry-defined MPECs predict metachronous cancer development in colorectal adenoma patients. *Cell Oncol* 2007; 29: 301–13.
- Altieri DC. Targeted therapy by disabling crossroad signaling networks: the survivin paradigm. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 478–82.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
- Rajagopalan H, Nowak MA, Vogelstein B et al. The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 695–701.
- Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992; 359: 235–7.
- Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B et al. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 1991; 251: 1366–70.
- Gerlach U, Kayser G, Walch A et al. Centrosome-, chromosomal-passenger- and cell-cycle-associated mRNAs are differentially regulated in the development of sporadic colorectal cancer. *J Pathol* 2006; 208: 462–72.
- Kops GJ, Weaver BA, Cleveland DW. On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 773–85.
- De Angelis PM, Stokke T, Beigi M et al. Chromosomal 20q gain in the DNA diploid component of aneuploid colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2007; 120: 2734–8.
- Zhou W, Goodman SN, Galizia G et al. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *Lancet* 2002; 359: 219–25.
- Jen J, Kim H, Piantadosi S et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 213–21.
- Offerhaus GJ, De Feyter EP, Cornelisse CJ et al. The relationship of DNA aneuploidy to molecular genetic alterations in colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1992; 102: 1612–9.
- Søreide K, Janssen EA, Sjøland H et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 395–406.
- Søreide K. Molecular testing for microsatellite instability and DNA mismatch repair defects in hereditary and sporadic colorectal cancers – ready for prime time? *Tumor Biol* 2007; akseptert for publisering.
- Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 767–72.
- Chang EY, Dorsey PB, Johnson N et al. A prospective analysis of microsatellite instability as a molecular marker in colorectal cancer. *Am J Surg* 2006; 191: 646–51.
- Benatti P, Gafa R, Barana D et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8332–40.
- Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL. Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. *Gut* 2007; 56: 140–8.
- Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer – a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 107–16.
- Castellvi-Bel S, Castells A. CpG island methylator phenotype: the third way of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1184–5.
- Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38: 787–93.
- Goel A, Nagasaka T, Arnold CN et al. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 132: 127–38.
- Derks S, Postma C, Moerkerk PT et al. Promoter methylation precedes chromosomal alterations in colorectal cancer development. *Cell Oncol* 2006; 28: 247–57.
- Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 2006; 7: 21–33.
- Wang Y, Jatko T, Zhang Y et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1564–71.
- Watanabe T, Kobunai T, Toda E et al. Distal colorectal cancers with microsatellite instability (MSI) display distinct gene expression profiles that are different from proximal MSI cancers. *Cancer Res* 2006; 66: 9804–8.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313–27.
- Kørner H, Søreide K, Stokkeland PJ et al. Diagnostic accuracy of serum-carcinoembryonic antigen in recurrent colorectal cancer: a receiver operating characteristic curve analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 417–423.

Manuskriptet ble mottatt 6.8. 2007 og godkjent 19.9. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.