

Streszczenie

Rak jelita grubego to częsty, złośliwy, nabłonkowy nowotwór przewodu pokarmowego. Powstaje na podłożu wieloczynnikowym i jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności w krajach wysoko rozwiniętych. Główną metodą leczenia raka jelita grubego jest chirurgia, jednak większość przypadków w trakcie diagnozy ma wysoki stopień zaawansowania klinicznego i wymaga chemioterapii uzupełniającej. W związku z heterogennością szlaków karcinogenezy, zaangażowanych w proces nowotworzenia, część guzów nie odpowiada na standardowe schematy leczenia. W dobie medycyny personalizowanej, ukierunkowanej na konkretne zaburzenia genetyczne, konieczna jest selekcja pacjentów, mogących odnieść korzyść z leczenia celowanego.

Chorzy w III i IV stopniu zaawansowania według AJCC Prognostic Stage Groups, lub w przypadku wznów, kwalifikują się do leczenia adjuwantowego z wykorzystaniem terapii celowanej z przeciwciałami anti-EGFR. Wdrożenie terapii wymaga zbadania czynników predykcyjnych, w tym statusu genu *KRAS* lub *NRAS*. Mutacje wymienionych genów uniemożliwiają stosowanie wymienionej metody. Obecnie brak jest obowiązujących i klinicznie przydatnych klasyfikacji morfologiczno-molekularnych dla raka jelita grubego. Większość pacjentów, niezależnie od wyniku badania histopatologicznego, ma wykonywane badania genetyczne często wzajemnie wykluczających się mutacji genów *KRAS* i *BRAF*.

Celem niniejszej pracy jest próba opracowania morfologiczno-molekularnego algorytmu diagnostycznego raka jelita grubego, który podzieli pacjentów w zależności od drogi karcinogenezy. Podstawą opracowania algorytmu był wynik barwień immunohistochemicznych w korelacji z badaniami genetycznymi.

Badanych 74 pacjentów podzielono na trzy grupy morfologiczno-molekularne, w zależności od wyniku reakcji z przeciwciałem TP53. Zauważono, że ocena akumulacji białka p53, która w zaleceniach światowych nie jest uwzględniona w panelu badań rekomendowanych, ma swoje przełożenie na obraz mikroskopowy i zaburzenia genetyczne. W około jednej trzeciej badanych przypadków wystąpiła heterogenna reakcja immunohistochemiczna z TP53. W zależności od odsetka dodatniej reakcji w guzie występował odmienny obraz mikroskopowy i odmienne zaburzenia molekularne.

Wynik ekspresji immunohistochemicznej TP53 oraz markerów MSI stanowił podstawę do opracowania algorytmu mogącego mieć zastosowanie w rutynowej diagnostyce histopatologicznej. W przypadkach heterogennej, częściowo dodatniej, a częściowo ujemnej reakcji z TP53, wskazane jest w pierwszej kolejności badanie statusu genu *BRAF* oraz wykluczenie zespołu Lynch. Przypadki z jednorodną, dodatnią lub ujemną reakcją z przeciwciałem TP53 powinny mieć w pierwszej kolejności oznaczony status genów *KRAS/NRAS*. Powyższy algorytm diagnostyczny może być użyteczny klinicznie i usprawnić kwalifikację pacjentów do badań molekularnych przed wdrożeniem leczenia.

Słowa kluczowe:

rak jelita grubego, terapia celowana, algorytm diagnostyczny, morfologiczno-molekularne grupy raka jelita grubego, przeciwciało TP53, heterogenna reakcja IHC z TP53, mutacja genu *KRAS*, mutacja genu *BRAF*.