

Hereditární difuzní karcinom žaludku

Hereditary Diffuse Gastric Cancer

Puchmajerová A.¹, Vasovčák P.¹, Macháčková E.², Foretová L.², Křepelová A.¹

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

² Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Hereditární difuzní karcinom žaludku je autozomálně dominantně dědičný nádorový syndrom s vysokým celoživotním rizikem karcinomu žaludku difuzního typu, zvýšené je významně i riziko nádorů prsu, především lobulárního typu. Hereditární difuzní karcinom žaludku (HDGC) je charakterizován pozdní diagnózou a špatnou prognózou. Průměrný věk manifestace HDGC je 38 let, s rozpětím 14–69 let. Odhadované celoživotní riziko rozvoje karcinomu žaludku do 80 let je u mužů 67 % a u žen 83 %. Mnoho rodin s HDGC má prokázanou germinální mutaci v genu pro E-cadherin (*CDH1*). V článku jsou popsány indikace k testování zárodečných mutací v genu *CDH1*, možnosti prediktivního testování příbuzných, návrhy preventivní péče včetně profylaktické gastrektomie, informace o preimplantační diagnostice.

Klíčová slova

difuzní karcinom žaludku – lobulární karcinom prsu – gen *CDH1* – profylaktická totální gastrektomie

Summary

Hereditary diffuse gastric cancer is an autosomal dominant syndrome with a high lifetime risk of diffuse gastric cancer and also a high risk of lobular breast carcinoma. Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is characterized by late presentation and a poor prognosis. The average age of onset of HDGC is 38 years, with a range of 14–69 years. The estimated lifetime risk of developing gastric cancer by age 80 is 67% for men and 83% for women. Many families with HDGC have germline mutations in the E-cadherin (*CDH1*) gene. We describe indication for genetic testing of germline mutations in *CDH1* gene, possibilities of predictive testing, preventive care, prophylactic gastrectomy and preimplantation diagnosis.

Key words

diffuse gastric cancer – lobular breast cancer – *CDH1* gene – prophylactic total gastrectomy

Zodpovědný gen: *CDH1* (chromozóm 16q22.1), gen kódující protein E-cadherin

Typ dědičnosti: autozomálně dominantní

Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):

1. ÚBLG FN v Motole (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fnmotol.cz) – mutační analýza genu *CDH1*.
2. Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ Brno (RNDr. Eva Macháčková, Ph.D., emachack@mou.cz) – mutační analýza genu *CDH1*.
3. P&R LAB a. s., Nový Jičín, Laboratoř molekulární biologie (RNDr. Radmila Richterová, radmila.richterova@pr-lab.cz) – mutační analýza genu *CDH1*.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL), Evropským fondem pro regionální rozvoj a státním rozpočtem České republiky (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

This study was supported by the project (Ministry of Health, Czech Republic) for conceptual development of research organisation 00064203 (University Hospital Motol, Prague, Czech Republic), by the European Regional Development Fund and by the Czech Republic's national budget (OP VaVpl – RECAMO, CZ.1.05/2.1.00/03.0101).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Alena Puchmajerová
Ústav biologie a lékařské genetiky
Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: alena.puchmajerova@lfmotol.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 26. 4. 2012

Přijato/Accepted: 25. 6. 2012

Charakteristika syndromu

Hereditární difuzní karcinom žaludku (HDGC) je predispozice k onemocnění difuzním karcinomem žaludku, málo diferencovaným adenokarcinomem. U hereditárního difuzního karcinomu žaludku ztráta E-cadherin proteinu vede k růstu jednotlivých nádorových buněk, které infiltrují žaludeční stěnu, aniž by tvořily solidní nádorovou masu, postupně se šíří pod histologicky normálně vypadající sliznicí, což vede k rozsáhlému ztlustění a rigiditě žaludeční stěny. Nejsou formované tumorózní masy na rozdíl od intestinálního typu. Maligní buňky mají charakteristický vzhled pečetního prstenu. To je způsobeno akumulací intracelulárního mucinu, která vede k odtlačení buněčného jádra na stranu. Difuzní karcinom žaludku se proto nazývá karcinomem z buněk pečetního prstenu či karcinomem izolovaných buněk.

Průměrný věk manifestace difuzního karcinomu žaludku je 38 let, s rozpětím 14–69 let. Většinou se karcinom u nosičů mutace genu *CDH1* objeví před 40. rokem života. Věk manifestace je inter- i intrafamiliárně variabilní. Kumulativní riziko karcinomu žaludku do 80 let je odhadem 67 % u mužů a 83 % u žen. Symptomy difuzního karcinomu žaludku jsou v časných stádiích onemocnění nespecifické. Jakmile se objeví specifické příznaky, postižení jedinci jsou již v pokročilém stadiu onemocnění. Symptomy v pozdním stadiu onemocnění zahrnují bolest břicha, nauzeu, zvracení, polykací problémy, pocit plnosti po jídle, ztrátu chuti k jídlu, ztrátu na váze, v dalším průběhu mohou být hmatné tumorové masy. Šíření či metastázy nádoru mohou vést k hepatomegalii, žloutence, ascitu, zlomeninám. Prognóza přežití závisí na době detekce karcinomu žaludku. Pokud je difuzní typ karcinomu žaludku detekován včas (než proroste žaludeční stěnu), pětileté přežití je u více než 90 % nemocných. Při diagnóze difuzního karcinomu žaludku v pozdním stadiu je pětileté přežití nižší než 20 % [1–4].

U nosičů mutace genu *CDH1* je zvýšené riziko i dalších malignit. Ženy s germinální mutací *CDH1* genu mají celoživotně zvýšené riziko lobulárního karcinomu prsu (39–52 %). Průměrný věk výskytu karcinomu prsu je 53 let [5,6].

Pro obě pohlaví se uvádí i zvýšené riziko kolorektálního karcinomu, histologicky definovaného jako karcinom z prstenčích buněk.

Indikace k vyšetření *CDH1* genu

Modifikovaná kritéria molekulárně-genetického testování [7]:

1. Dva případy karcinomu žaludku v rodině, u alespoň jednoho z nich difuzní typ karcinomu žaludku dg. před 50. rokem života.
2. Tři potvrzené případy difuzního karcinomu žaludku u prvo- nebo druhostupňových příbuzných bez ohledu na věk.
3. Solitární případ v rodině jedince se zjištěným difuzním karcinomem žaludku do 40 let.
4. Osobní nebo rodinná anamnéza difuzního typu karcinomu žaludku a lobulárního karcinomu prsu, jeden z nich dg. do 50 let.

Ke confirmaci diagnózy u pacienta s podezřením na karcinom žaludku je nutné:

- úplná osobní anamnéza;
- třígenerační rodokmen ke zjištění, zda se v rodině vyskytuje difuzní typ karcinomu žaludku, lobulární karcinom prsu a/nebo kolorektální karcinom z buněk tvaru pečetního prstenu;
- endoskopická biopsie k potvrzení diagnózy difuzního karcinomu žaludku nebo prekancerózních lézí u jednoho člena rodiny;
- molekulárně-genetické vyšetření genu *CDH1* ke stanovení, zda je přítomna germinální mutace genu *CDH1* u jedince s difuzním typem karcinomu žaludku či lobulárním karcinomem prsu.

Prediktivní testování asymptomatických dospělých členů rodiny je možné, pokud je v rodině identifikována kauzální mutace. Toto vyšetření je vhodné rodině nabídnout, neboť morbidita a mortalita mohou být redukovány časnou diagnózou a léčbou. De novo vzniklé mutace jsou vzácné. I když ani jeden z rodičů jedince s prokázanou mutací genu *CDH1* neonemocněl difuzním typem karcinomu žaludku, může být jeden z rodičů nosičem mutace. Vzhledem k neúplné penetranci by proto

mělo být provedeno molekulárně-genetické vyšetření obou rodičů.

Riziko pro sourozence závisí na výsledku genetického vyšetření rodičů probanda.

Testování asymptomatických jedinců je považováno za prediktivní testování, nikoli za diagnostické testování. Genetická konzultace s příbuznými s HDGC, kteří se chystají podstoupit prediktivní testování, by měla obsahovat podstatné otázky zahrnující:

- co ví jedinec, který se chystá k prediktivnímu testování, o HDGC;
- jaké jsou jeho důvody k testování;
- zda rozumí možnému riziku, že zdědil mutaci na základě rodinné anamnézy výskytu HDGC.

Během konzultace je nutné vysvětlení možností molekulárně-genetického vyšetření, rizika rozvoje karcinomu pro nosiče mutace v genu *CDH1*, vysvětlení doporučení screeningu karcinomu a profylaktického chirurgického zákroku, možného společenského dopadu pro pozitivně a negativně testované.

U 50–70 % rodin s hereditárním difuzním typem karcinomu žaludku je dědičná dispozice způsobena neznámým genetickým faktorem, v tomto případě prediktivní testování příbuzných není možné. Vzhledem k možnosti dalšího vyšetření v budoucnu by měla být uložena DNA postiženého jedince v bance.

Testování asymptomatických zdravotních jedinců mladších 18 let. Otázka testování těchto jedinců je sporná. Byly publikovány případy jedinců mladších 18 let, u kterých byl diagnostikován HDGC. Testování osob mladších 18 let vyžaduje citlivý a chápavý přístup klinického genetika vůči rodičům a dítěti. V rodinách s velmi časným výskytem HDGC je možné provést prediktivní testování již ve věku 16 let [8].

Prenatální vyšetření je technicky možné, pokud je v rodině známá kauzální mutace. Provádí se z DNA izolované z fetálních buněk získaných odběrem plodové vody (AMC) nebo odběrem choria (CVS). Rozhodnutí by mělo být ponecháno na rodičích, zda prenatální vyšetření a event. následné ukončení gravidity při průkazu mutace genu *CDH1* podstoupí.

Preimplantační genetická diagnostika (PGD) je možná v rodinách, kde je prokázána kauzální mutace genu *CDH1*. Je možné ji provést na vybraném pracovišti, kde se PGD provádí.

Terapie a prevence difuzního karcinomu žaludku

Doporučení aktualizovaná v roce 2010 [7].

Ke stanovení rozsahu onemocnění jsou doporučena:

- výchozí endoskopie k pátrání po makroskopickém tumoru;
- vyšetření nosičů mutace *CDH1* na přítomnost infekce *Helicobacter pylori* pro jeho schopnost způsobit hypermetylaci promotoru a jeho úlohu v karcinogenezi žaludečního karcinomu. Pokud je přítomen agresivní kmen HP a čeká se na výsledek testování nebo pacient odmítne gastrektomii, je indikována eradikace HP.

Léčba při manifestovaném karcinomu

Je nutná péče multidisciplinárního týmu skládajícího se z genetika, chirurga, gastroenterologa, patologa a dietetika.

Základem léčby karcinomu žaludku je jeho chirurgická resekce + adjuvantní terapie – chemoterapie a radioterapie. Postup záleží na rozsahu onemocnění, mnohdy je nález inoperabilní a následuje jen paliativní léčba! Bez ohledu na chirurgický postup při léčbě je účinnost chirurgické léčby nízká.

Doporučení ke sledování a další možná profylaktická opatření

Metodou volby u pozitivně prediktivně testovaných jedinců je profylaktická kompletní gastrektomie. V souvislosti s profylaktickou kompletní gastrektomií je nutné vždy počítat s 1% rizikem mortality a 100% rizikem morbidit, které zahrnuje jak bezprostřední pooperační komplikace, tak i dlouhodobé problémy. Mezi komplikace patří urychlení střevní pasáže, dumping syndrom (nevolnost po jídle, pocit slabosti), průjem, změna stravovacích návyků, úbytek na váze. Kromě toho zvyšuje riziko malabsorpce s celkovými projevy, malabsorpce vede k osteoporóze, osteomalacii, podvýživě, stejně jako je popsáno u osob s karcinomem žaludku. Je proto nutné, aby interdisciplinární tým zahrnující chirurga,

gastroenterologa a dietetika zajistil předoperační a pooperační péči pro jednotlivce, u kterých je gastrektomie prováděna. Tento tým by měl konzultovat s osobou, u které je plánována gastrektomie, rizika a přínosy operace, zvážit rizika vzhledem k věku jedince. V rodinách, kde se vyskytuje karcinom žaludku, je při plánování profylaktické gastrektomie nutné posuzovat individuálně každý případ. Vzhledem k výživovým důsledkům není vhodné provádět gastrektomii u jedinců, kde není dokončen růst [9].

Možnosti preventivního sledování

U jedinců s prokázanou mutací genu *CDH1*, kteří nejsou připraveni podstoupit profylaktickou kompletní gastrektomii nebo kteří ji odmítají, je doporučeno provádět každých 6–12 měsíců ezofago-gastroduodenoskopii s mnohočetnými namátkovými biopsiemi žaludku. Tento screening by měl být započat o 5–10 let dříve, než byla nejčasnější diagnóza karcinomu žaludku v rodině. Pokud biopsie prokazuje difuzní typ karcinomu žaludku, je doporučeno ihned provést kompletní gastrektomii.

Efekt samostatné endoskopie k detekci časných stadií karcinomu žaludku nebyl prokázán. Endoskopie umožňuje přímou kontrolu a biopsii podezřelých ložisek, ale difuzní typ karcinomu žaludku je obtížné detekovat v časném, léčitelném stadiu, protože ložiska se šíří podslizničně, spíše než jako exofyticky rostoucí nádorové masy. Problémem je obtížná detekce podslizničních lézí při makroskopicky normálním vzhledu sliznice.

Chromoendoskopie zvyšuje šanci na časnou detekci karcinomu žaludku. Při gastroskopii se nanese na sliznici barevná sloučenina (např. indigokarmín), která znázorní slizniční reliéf nebo je vyčtyávána některými buňkami sliznice, které zabarví. Tímto vyšetřením by bylo možné upozornit na ložisko a zvýšit pravděpodobnost detekce karcinomatózního fokusu. Z podezřelých míst lze poté odebrat kličkami malou část tkáně a odeslat na histologické vyšetření. Chromoendoskopii jsou detekovatelné fokusy velikosti 4–10 mm [10,11].

Endoskopické ultrazvukové vyšetření je důležité k detekci a stanovení sta-

dia karcinomu žaludku, není ale vhodné k detekci prekanceróz.

Další možné diagnostické metody využívané v gastroenterologii: vyšetření stolice na okultní krvácení nemá vzhledem k nulové zachytnosti význam, další metody využívají PET scan a břišní CT. Žádná z vyšetřovacích metod ale nedetekuje spolehlivě časně stadium difuzního karcinomu žaludku. Ve většině případů je tento typ karcinomu žaludku detekován v nevyléčitelném stadiu. Vzorky získané při profylaktické gastrektomii od asymptomatických jedinců s germinální mutací genu *CDH1* ukazují skryté onemocnění při mikroskopické analýze, i když každý z těchto jedinců měl normální výsledky screeningových testů provedených před chirurgickým zákrokem.

Z toho vyplývá: Jediným spolehlivým preventivním opatřením u nosičů mutace genu *CDH1* je profylaktická kompletní gastrektomie.

Profylaktická opatření pro extragastrické karcinomy

Detekce lobulárního karcinomu prsu u žen

Všechny rizikové ženy by měly podstoupit screeningové vyšetření prsou, které odpovídá preventivnímu sledování jako u BRCA-pozitivních žen [12]. Tento screening by měl být zahájen ve 35 letech nebo o 5–10 let dříve, než byl nejčasnější výskyt karcinomu prsu v rodině.

Sledování zahrnuje:

- samovyšetření prsů 1× měsíčně od 18 let,
- kontrola prsou klinikem 1× za 6 měsíců,
- UZ vyšetření střídavě s MR prsů po 6 měsících.

Lobulární karcinom prsu je většinou obtížně detekovatelný klinickým vyšetřením a mamografií, MR je v detekci lobulárního karcinomu prsu senzitivnější.

U žen, nosiček germinální mutace genu *CDH1*, by měla být zvažována profylaktická mastektomie.

Detekce kolorektálního karcinomu

Kolonoskopie každých 3–5 let s počátkem od 40 let nebo o 10 let dříve, než byl nejdříve detekován kolorektální karcinom v rodinách, kde byl zjištěn

difuzní karcinom žaludku a karcinom kolorekta.

Gravidita po profylaktické gastrektomii

Studie těhotenství žen po profylaktické gastrektomii ukazuje na normální průběh těhotenství ukončený porodem zdravého dítěte [13].

Literatura

1. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC). GeneReviews; Last Update: June 21, 2011.
2. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297(21): 2360–2372.
3. Lynch HT, Grady W, Suriano G et al. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005; 90(3): 114–133.
4. Lynch HT et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer, Diagnosis, Genetic Counseling, and Prophylactic Total Gastrectomy. Available at: www.interscience.wiley.com.
5. Masciari S, Larsson N, Senz J et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 2007; 44(11): 726–731.
6. Schrader KA, Masciari S, Boyd N et al. Germline mutations in CDH1 are infrequent in women with early-onset or familial lobular breast cancers. *J Med Genet* 2011; 48(1): 64–68.
7. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium; Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47(7): 436–444.
8. Mayrbaeurl B, Keller G, Schauer W et al. Germline mutation of the E-cadherin gene in three sibling cases with advanced gastric cancer: clinical consequences for the other family members. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(3): 306–310.
9. Norton JA, Ham CM, Van Dam J et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245(6): 873–879.
10. Shaw D, Blair V, Framp A et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005; 54(4): 461–468.
11. Barber ME, Save V, Carneiro F et al. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol* 2008; 216(3): 286–294.
12. Plevová et al. Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): 8–11.
13. Kaurah P, Fitzgerald R, Dwerryhouse S et al. Pregnancy after prophylactic total gastrectomy. *Fam Cancer* 2010; 9(3): 331–334.