ОБЗОРИ
REVIEWS

НАСЛЕДСТВЕН СТОМАШЕН КАРЦИНОМ

М. Мирчев[1], А. Коцев[2] и И. Коцев[1]

[1]Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна
[2]Клиника по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Александровска“ – София

HEREDITARY GASTRIC CANCER

M. Mirchev[1], A. Kotzev[2] and I. Kotzev[1]

[1]Clinic of Gastroenterology, UMHAT “Sv. Marina” – Varna
[2]Clinic of Propedeutics of Internal Medicine, UMHAT Aleksandrovska – Sofia

Резюме:

Наследственият дифузен стомашен карцином (НДСК) се установява при до 3% от пациентите със стомашен карцином. Отговорен ген е CDH1, който кодира протеина Е-кадхерин, изпълняващ ключова роля в адхерентните връзки между епителните клетки. Характерна особеност на синдрома е формирането на множество локуси от карцином тип „пръстен с камък“ под макроскопски интактна лигавица, поради което ранната ендоскопска диагностика засега е неуспешна. Диагностицирането му се извършва според специфични критерии на International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC). НДСК се асоциира с лобуларен карцином на млечната жлеза при жени. Подходът при носители на мутации на CDH1 гена е профилактична гастректомия за редуциране на риска от възникване на карцином. При установен карцином се извършва стадиране. Прогнозата в ранен стадий е много добра, но постоперативно се развиват малабсорбция, дъмпинг синдром, дефицити на витамини и микроелементи, стриктури и др., които налагат съответното лечение.

Ключови думи: наследствен стомашен карцином, дифузен стомашен карцином, CDH1, IGCLC критерии, ендоскопски скрининг

Адрес за кореспонденция: *Д-р Милко Мирчев, дм, Клиника по хепатогастроентерология, УМБАЛ „Св. Марина“, бул. „Хр. Смирненски“ № 1, 9010 Варна, тел. 0889350224, e-mail: mbmirchev@yahoo.com*

Summary:

Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is diagnosed in up to 3% of patients with gastric cancer. CDH1 is the responsible gene that codes E-cadherin, a key factor responsible for the adherent junctions between epithelial cells. Formation of multiple loci with “signet cell” carcinoma under macroscopically intact mucosa represents the main characteristics of the syndrome; hence early endoscopic diagnosis remains so far a challenge. International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) criteria are applied for accurate diagnosis of HDGC. The latter is associated with lobular carcinoma of the mammary glands in female patients. The approach to CDH1 gene mutation carriers is prophylactic gastrectomy for reduction of cancer risk. In the presence of cancer the next step is tumor staging. Prognosis in early stage is very good, but malabsorption, dumping syndrome, deficiency of vitamins and micronutrients, strictures, etc. are common postoperative complications which require appropriate treatment.

Key words: hereditary gastric cancer, diffuse gastric cancer, CDH1, IGCLC criteria, endoscopic screening

Address for correspondence: *Milko Mirchev, M.D., Clinic of Gastroenterology, UMHAT “Sv. Marina”, 1, Hristo Smirnenski Blvd., Bg – 9010 Varna, tel. +359 889350224, e-mail: mbmirchev@yahoo.com*

Въведение

Според етиологията си стомашният карцином (СК) се подразделя на спорадичен (80-90% от случаите), фамилен (10-20%) и наследствен, който се установява при едва 1-3% от пациентите. В литературата в понятието фамилен стомашен карцином (ФСК) често се включват както типичните наследствени синдроми, така и случаи с натрупване на родственици със СК, но без доказано генетично предразположение към болестта, което е неправилно [8].

Исторически бележки

Първите проучвания за ролята на наследствеността при СК са на Paulsen от 1924 г. [16]. През 1938 г. се установява, че Наполеон Бонапарт и фамилията му са значително обременени със СК [25], а през 1958 г. Graham и Lilienfeld установяват, че рискът от СК при монозиготните близнаци е значително по-висок в сравнение с дизиготните [12]. През 1964 г. Jones открива семейство от маорски произход с висока честота на СК [16]. През 2013 г. е доказано, че Папа Йоан XXIII, който в миналото е изпратен на служба в България, е с диагностициран иноперабилен дистален тумор на стомаха. Честотата на СК сред родствениците му е висока – 6,4%, като най-засегната е IV генерация с честота 12,1% [8].

Наличието на наследственост без засягане на други органи предполага, че при част от лицата със СК е налице генетичен синдром. Според класификацията на Lauren стомашният аденокарцином се подразделя на интестинален и дифузен тип [27]. През 1998 г. Guilford и сътрудници за първи път установяват, че унаследени мутации на *CDH1* гена, кодиращ E-cadherin, са отговорни за наследствения дифузен стомашен карцином (НДСК), чиято пенетрантност е над 80% [8].

Генетика

Генът *CDH1* е разположен върху 16-ата хромозома [19] и кодира епителен кадхерин – калций-зависима адхезионна молекула, свързваща клетка към клетка и изпълняваща ключова роля в адхерентните връзки (adherent junctions) между епителните клетки. Е-кадхеринът участва в клетъчното развитие, диференциацията и поддържането на тъканния интегритет. Нарушението във функцията на Е-кадхерина поради соматична мутация на *CDH1* гена се наблюдава в хода на инвазията и метастазирането на много спорадични карциноми, но като ранно събитие е доказано само при дифузния СК и лобуларния карцином на млечната жлеза [2].

CDH1 е туморсупресорен ген, съставен от два алела. Обикновено се унаследява мутация на единия алел, а за пълно нарушение във функцията на гена е необходима инактивация и на другия алел. Това е т.нар. теория на „двата удара“ в туморогенезата [13]. Най-често инактивацията се дължи на промоторното хиперметилиране, мутации или загуба на хетерозиготност [20]. Интересен е фактът, че механизмите на „втория удар“ в първичния тумор се отличават от тези в метастазите. В първичния тумор се наблюдава мултифокално натрупване на туморни клетки с липсваща или абнормна (намалена) експресия на Е-кадхерина [29].

Досега са доказани над 70 различни мутации на *CDH1* гена. Сред случаи с интестинален СК мутации на споменатия ген не са установявани. Около 70% от тях причиняват образуване на фрагментиран протеин, а 30% са missense мутации [14]. Първият тип предизвиква нарушение в нормалната функция на Е-кадхерина, докато вторият тип не винаги води до загуба на функция, поради което се подразделя на патогенни и неутрални варианти [26].

Доживотният риск за възникване на СК е висок и зависи от възрастта. На 20 год. рискът е под 1%, на 30 г. се увеличава до около 4%, на 50 год. рискът е около 21% за мъжете и 46% за жените [11]. Въз основа на проучвания сред първите 11 идентифицирани фамилии с НДСК кумулативният риск за възникване на авансирал СК при достигане на 80-годишна възраст при мъжете е 67% (95%, CI 33-99%), а при жените – 83% (95%, CI 58-100%) [5].

Ранна диагностика на НДСК

Характерна особеност на носителите на патогенни мутации на *CDH1* гена е наличието на множество локуси от карцином тип „пръстен с камък“ под макроскопски интактна лигавица. Последните предизвикват минимални промени в отворите на стомашните жлези, не преминават lamina muscularis mucosae, не дават метастази в локалните лимфни възли и се срещат в граничната зона между антрума и корпуса. При спорадичния СК такъв тип изменения не са наблюдавани [5]. Споменатото трябва да се има предвид във връзка с опитите в днешно време за ендоскопски скрининг при НДСК.

Съвременните препоръки са ендоскопският скрининг да се извършва с ендоскоп с висока резолюция и със стандартна бяла светлина. Продължителността на изследването е поне 30 минути с внимателен оглед, с извършване на няколко инсуфлирания и десуфлирания за на-

личие на ригидни участъци и вземане на биопсии. Лигавицата би следвало да се подготви чрез отмиване на всички секрети посредством муколитици (*N-acetylcisteine*) и агенти, премахващи пяната (напр. *simethicone*). Липсата на добро разгъване насочва към субмукозен инфилтративен процес като *linitis plastica.* Поради това протоколът за скрининг при болни с доказани мутации трябва да включва: биопсии от антрум за откриване на инфекция с H. pylori, биопсиране на всяка огнищна лезия и всеки побелезникав участък, поне 3 биопсии от всеки анатомичен регион (препилорично, преходната зона, стомашен корпус, фундус и кардия) [11]. Според Кембриджкия протокол са необходими минимум 30 биопсии [11]. Добре е да се използва стандартна щипка с шип за захващане на lamina propria, където се натрупват фокуси от клетки тип „пръстен с камък" [28]. При наличие на лезии е уместно извършване на ендоскопска мукозна резекция (EMP) за получаване на достатъчно материал за хистологична диагноза и за преценка степента на инвазията. В тези случаи EMP не бива да се възприема като терапевтичен метод поради мултифокалността на процеса [28]. Схващането към момента е, че на ендоскопския скрининг не може да се разчита поради големия брой фалшиво негативни биопсии [21]. Той е подходящ при пациенти с висок оперативен риск, които отказват по-инвазивни методи или при носители на мутации (напр. missense), чиято роля все още не е потвърдена [29].

Анализирани са и други методи за ранна диагностика на НДСК като хромоендоскопията и PET/CT. Хромоендоскопията има по-висока чувствителност в сравнение със стандартната бяла светлина [22], но резултатите не са валидирани [24]. Освен това употребата на оцветителите, които са използвани в това проучване, е преустановена поради предполагаема ембриотоксичност и канцерогенност [22]. Резултатите от PET/CT често са негативни поради наличието на муцин в неопластичните клетки [1], а ендоскопският ултразвук се оказва неефективен за ранно откриване на НДСК [11].

Други синхронни карциноми

Карциномът на млечната жлеза е единственият синхронен карцином, който се установява с по-висока честота сред фамилии с НДСК. Кумулативният му доживотен риск е между 39 и 52%. Хистологичният му вариант е лобуларен. За сравнение – само 10% от спорадичните случаи с карцином на млечната жлеза са лобуларни, докато при НДСК тази честота е 86% [17]. Рядко са установявани синхронни колоректален (КРК) и простатен карцином, както и КРК тип „пръстен с камък" [5].

Диагностика и проследяване

Не съществува точно дефинирана схема на поведение при НДСК, но като първа стъпка е необходима подробна фамилна анамнеза. При откриване на няколко родственици, които са само от страна или на майката, или на бащата, следващата стъпка е определяне хистологията на карцинома – дифузен или интестинален тип по Лаурен [5]. След това трябва да се установи дали фамилната анамнеза отговаря на критериите на International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) или на модифицираните такива, чиято цел е селектиране на пациентите, подходящи за генетично изследване за мутации в *CDH1* гена (табл. 1).

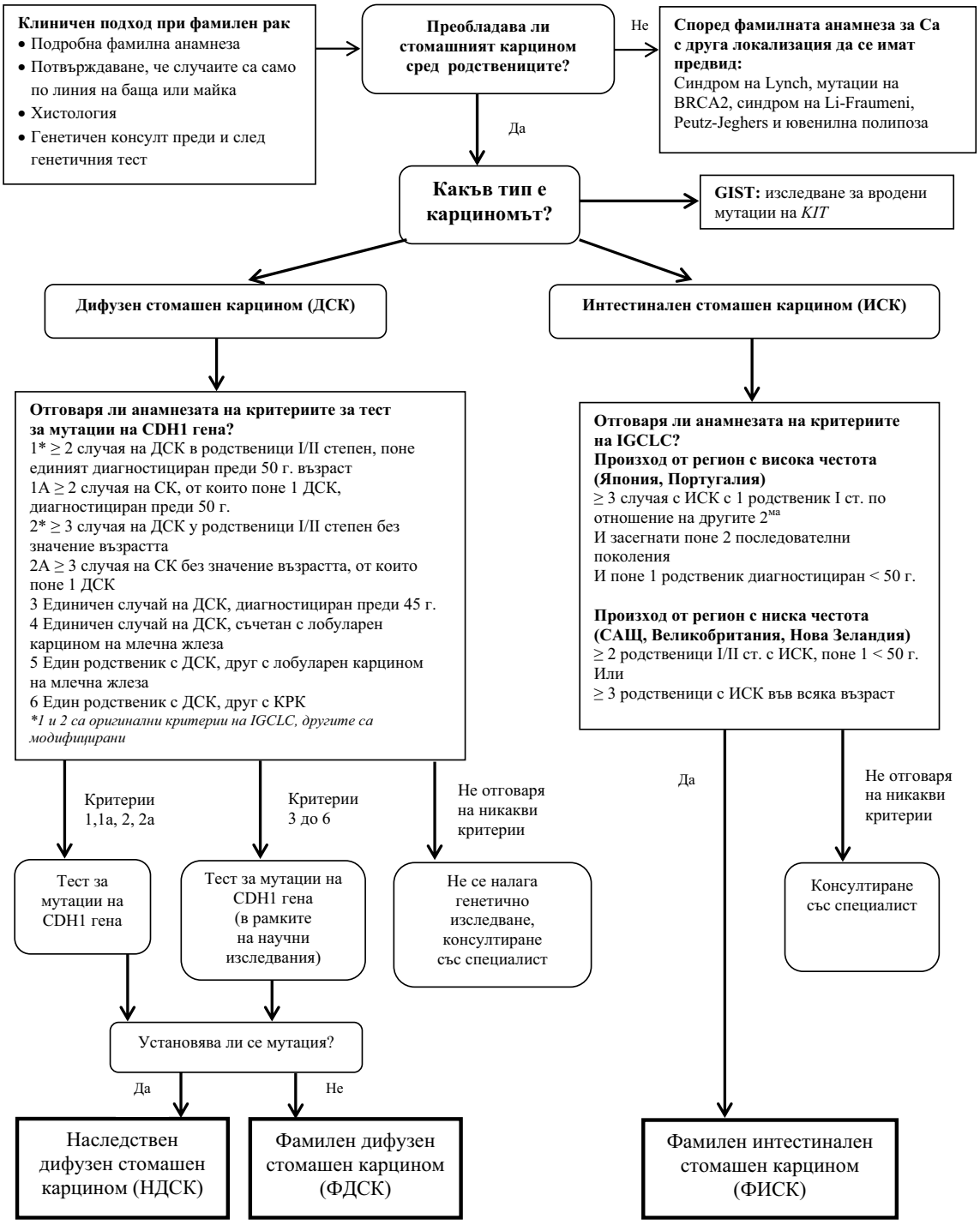
Таблица 1. Критерии на IGCLC за провеждане на генетично изследване на CDH1 гена [6, 7]

1. Поне 2 случая на дифузен СК в родственици I/II степен, поне единият диагностициран преди 50-годишна възраст
a. Поне 2 случая на СК, от които поне 1 дифузен СК, диагностициран преди 50 г.
2. Поне 3 случая на дифузен СК у родственици I/II степен без значение от възрастта
a. Поне 3 случая на СК без значение от възрастта, от които поне 1 дифузен СК
3. Единичен случай на дифузен СК, диагностициран преди 45-годишна възраст
4. Единичен случай на дифузен СК, съчетан с лобуларен карцином на млечна жлеза
5. Един родственик с дифузен СК, друг с лобуларен карцином на млечна жлеза
6. Един родственик с дифузен СК, друг с колоректален карцином

При лица, отговарящи на критерии 1, 1A, 2 или 2A, мутации на *CDH1* гена се откриват в 30-50% от случаите. Тъй като е трудно хистологичното потвърждение на типа карцином у останалите родственици, са предложени модифицираните критерии – 3, 4, 5 и 6, които разширяват индикациите за провеждане на мутационен анализ [6] (табл. 1).

Пациентите с дифузен СК с установена мутация в *CDH1* гена трябва да бъдат диференцирани от такива с фамилен дифузен стомашен карцином (ФДСК), при който не са установени мутации, тъй като подходът при тях е различен [4]. Натрупват се данни и за инхибиране на E-кадхерина от мутации на *CTNNA1* гена [18], както и за ролята на α-катенина [15]. Съществува

рядък генетичен синдром, унаследяващ се автозомно-доминантно, при който се откриват множествени стомашни хиперпластнични полипи и дифузен стомашен карцином без мутации на *CDH1* гена [23]. Интестиналният тип СК много по-рядко се унаследява и по-често се асоциира с H. pylori, атрофия и интестинална метаплазия [3]. При него мутации в *CDH1* гена не са установени [14]. Обобщено подходът при пациентите със СК е представен на фиг. 1.



Фиг. 1. Подход при пациенти с фамилен стомашен карцином [5]

Генетичната консултация на фамилии с НДСК е многофакторен процес. Идентифицирани са 6 проблема: 1) справяне с риска от карцином; 2) практически проблеми (застраховки и др.); 3) проблеми със семейството; 4) проблеми с децата (дали са с повишен риск или ранна загуба на родител); 5) живот с карцином; 6) емоции (напрежение, страх) [10]. Рискът за откриване на напреднал НДСК при деца е много нисък – около 7%. Затова се препоръчва първият генетичен тест у всички родственици на лица с НДСК да е не по-рано от 16-годишна възраст [4].

Подход и лечение на пациентите с НДСК

Всеки пациент с НДСК подлежи на стадиране чрез компютърна томография и при възможност с ендоскопска ехография. При носители на мутации на *CDH1* гена подходът е профилактична гастректомия с D2 дисекция за елиминиране на риска за развитие на карцином. Поради необходимостта от отстраняването на цялата стомашна лигавица се предпочита трансекция на хранопровода 3-4 cm над гастроезофагеалната връзка. В случаите, в които генетичните изследвания не са установили мутации, се препоръчва ендоскопско проследяване [5].

Смъртността при оперативното лечение в днешно време е между 0% и 6%, но в постоперативния период се наблюдава загуба на телесно тегло с поне 10%, което нарушава растежа на организма при подрастващите [5]. Развиват се малабсорбция, диария или „дъмпинг синдром“, тънкочревен бактериален свръхрастеж, хипокалциемия [29], налага се промяна в начина на хранене, както и доживотна субституция с вит B_{12}, желязо и фолиева киселина. Възможна е поява на езофагеални стриктури. Поради това е уместно планиране на оперативната интервенция след навършване на 20-ата година [5].

Прогнозата при случаи в стадий T1a е преживяемост над 90%. Дългосрочната прогноза не е известна. При диагностициране в напреднала фаза ходът е по-агресивен и прогнозата е лоша [21].

При всички жени с мутации в *CDH1* гена се препоръчва скрининг за карцином на млечната жлеза около навършване на 30 г. [29]. Характерният за НДСК инвазивен лобуларен карцином не образува оформена лезия, поради което мамографията има чувствителност между 34% и 92%. Затова се препоръчва мануално изследване на млечните жлези и билатерална МРТ [28]. Профилактична мастектомия се преценява индивидуално и се препоръчва при значителна обремененост с карцином. Необходима е консултация с мамолог за евентуално лечение с tamoxifen, орална контрацепция или хормонозаместителна терапия [5].

Въпреки че са описани единични случаи с КРК тип „пръстен с камък“ при носители на мутации на *CDH1* гена, няма достатъчно доказателства за повишен риск от КРК при тях. При фамилна обремененост с КРК се провежда колоноскопско изследване с ендоскоп с висока резолюция с начална възраст 40 г. или 10 г. по-рано от най-ранната възраст на диагностициране. Изследването се повтаря на всеки 3-5 г. При липса на фамилна обремененост се прилагат националните препоръки за скрининг при КРК [28, 29].

Данни за ролята на химиопрофилактиката по отношение на НДСК липсват. Подходящи са общите мерки, препоръчвани за спорадичния СК, като например намаляване приема на солени и съдържащи консерванти храни, преустановяване на тютюнопушенето, избягване на злоупотреба с алкохол, лечение на инфекцията с H. pylori [5].

Заключение

С установяване на мутациите в *CDH1* гена като причина за възникване на НДСК става възможно обособяването на болестта в самостоятелен синдром. Недостатък все още е липсата на адекватен ендоскопски скрининг за ранно откриване на минимални ендоскопски промени. До откриването му профилактичната гастректомия остава основният метод за предпазване от прогресия на болестта. Необходим е мултидисциплинарен подход между гастроентеролози, ендоскописти, генетици, патолози, хирурзи и диетолози.

Библиография

1. Berger, K. L., S. A. Nicholson, F. Dehdashti, et al. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: Correlation of FDG uptake with histopathologic features. Am J Roentgenol, 2000,174,1005-1008.
2. Berx, G., K. F. Becker, H. Höfler, F. van Roy. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. Hum Mutat, 1998, 12(4), 226-37.
3. Bevan, S., R. S. Houlston. Genetic predisposition of gastric cancer. Q J Med, 1999, 92, 5-10.
4. Blair, V., I. Martin, D. Shaw, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(3), 262-75.
5. Blair, V., S. Parry. Familial Gastric Cancer. In: A Guide to cancer genetics in clinical practice. Sue Clark (Ed.). Tfm Publishing, 2009, 173-190.
6. Brooks-Wilson, A. R., P. Kaurah, G. Suriano, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. J Med Genet, 2004, 41(7), 508-17.

7. Caldas, C., F. Carneiro, H. T. Lynch et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet, 1999, 36(12), 873-80.
8. Corso, G., F. Roncalli, D. Marrelli, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. Biomed Res Int, 2013, 2013:385132.
9. Graham, S., A. M. Lilienfeld. Genetic studies of gastric cancer in humans: an appraisal. Cancer, 1958, 11(5), 945-958.
10. Eijzenga, W., D. E. Hahn, N. K. Aaronson, et al. Specific psychosocial issues of individuals undergoing genetic counseling for cancer – a literature review. J Genet Couns, 2014, 23, 133-46.
11. Fitzgerald, R. C., R. Hardwick, D. Huntsman, 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, 436-444.
12. Graham, S., A. M. Lilienfeld. Genetic studies of gastric cancer in humans: an appraisal. Cancer, 1958, 11(5), 945-958.
13. Graziano, F., B. Humar, P. Guilford. The role of the Ecadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. Ann Oncol, 2003, 14(12), 1705-1713.
14. Guilford, P., V. Blair, H. More, B. Humar. A short guide to hereditary diffuse gastric cancer. Hered Cancer Clin Pract, 2007, 15, 5(4), 183-194.
15. Hansford, S., P. Kaurah, H. Li-Chang et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. JAMA Oncol, 2015, doi:10.1001/jamaoncol.2014.168.
16. Jones, E. G. Familial gastric cancer. New Zealand Medical Journal, 1964, 63, 287-296.
17. Kaurah, P., A. MacMillan, N. Boyd et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. JAMA, 2007, 297(21), 2360-2372.
18. Majewski, I. J., I. Kluijt, A. Cats, et al. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. J Pathol, 2013, 229, 621-9.
19. Oliveira, C., R. Seruca, F. Carneiro. Genetics, pathology and clinics of familial gastric cancer. Int J Surg Pathol, 2006, 14, 21-33.
20. Oliveira, C., S. Sousa, H. Pinheiro et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. Gastroenterology, 2009, 136(7), 2137-2148.
21. Onitilo, A. A., G. Aryal, J. M. Engel. Hereditary diffuse gastric cancer: a family diagnosis and treatment. Clin Med Res, 2013, 11(1), 36-41.
22. Pandalai, P. K., G. Y. Lauwers, D. C. Chung, et al. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. Surgery, 2011, 149, 347-355.
23. Seruca, R., F. Carneiro, S. Castedo, et al. Familial gastric polyposis revisited. Autosomal dominant inheritance confirmed. Cancer Genet Cytogenet, 1991, 53(1), 97-100.
24. Shaw, D., V. Blair, A. Framp, et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? Gut, 2005, 54, 461-468.
25. Sokoloff, B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. Am J Surg, 1938, 40(3), 673-678.
26. Suriano, G., S. Seixas, J. Rocha, R. Seruca. A model to infer the pathogenic significance of CDH1 germline missense variants. J Mol Med (Berl), 2006, 84(12), 1023-31.
27. Tannapfel, A. Karzinom des Magens. In: Pathologie. M. Stolte, J. Rüschoff, G. Klöppel (Eds). Springer, 2013, 251-282.
28. van der Post, R. S., I. P. Vogelaar, F. Carneiro, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet, 2015, 52(6), 361-74.
29. Wilcox, R., M. Perpich, A. Noffsinger, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: multidisciplinary case report with review of the literature. Patholog Res Int, 2011, ID 845821.

Постъпил за печат на 11 ноември 2015 г.

ОФЕРТИ ЗА РЕКЛАМНО УЧАСТИЕ В ИЗДАНИЯТА НА ЦМБ:

1. Отпечатване на многоцветна рекламна страница:
- на корица – 720 лв.;
- в книжното тяло – 600 лв.

2. Отпечатване на черно-бяла реклама и/или текст за 1 страница – 150 лв.

3. Разпространение на готова вложка със списание – 1.20 лв./брой.

При отпечатване на повече от една реклама се правят отстъпки по договаряне.

По желание на рекламодателя многоцветните реклами могат да бъдат придружени от безплатно отпечатване на 1 страница текст след съгласуване на съдържанието му с редколегията.

Всеки рекламодател получава книжки от списанието.