

Dziedziczny rak żołądka

Rak żołądka jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Każdego roku w Polsce jest odnotowywanych około 6.5 tys. nowych zachorowań na raka żołądka (1). Uważa się, że główną przyczyną zachorowania na raka żołądka jest m. in. nieprawidłowa dieta (wysokie spożycie soli kuchennej, żywności wędzonej i marynowanej, nitrozoamin, aflatoksyn; niskie spożycie tłuszczów zwierzęcych i białka, świeżych owoców i warzyw, mleka, pełnoziarnistego pieczywa, witamin A, E, C), palenie tytoniu oraz infekcja bakterią *Helicobacter pylori* (2). W około 20% wszystkich diagnozowanych przypadków raka żołądka stwierdza się rodzinną agregację nowotworów, co sugeruje, że przyczyną zachorowania na raka żołądka w tych rodzinach może być predyspozycja genetyczna (3). Opisanych zostało kilka zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów w przebiegu których rak żołądka występuje ze zwiększoną częstością. Należą do nich zespoły: dziedzicznego niezwiązanego z polipowatością raka jelita grubego – zespół Lynch (mutacje genów MSH2, MLH1, MSH6 a także MLH3, PMS1, PMS2 i TGFBR2), dziedzicznego raka piersi lub/i jajnika (mutacje genów BRCA1 i BRCA2), rodzinnej polipowatości gruczolakowatej jelita grubego (mutacje genu APC), Cowden'a (mutacje genu PTEN), Peutz-Jeghers'a (mutacje genu STK11), Li-Fraumeni (mutacje genu p53), Bloom'a (mutacje genu BLM) (4-13). Jedynym opisanym jak dotychczas zespołem predysponującym do dziedzicznego raka żołądka specyficznego narządowo o ustalonym podłożu genetycznym jest zespół spowodowany nosicielstwem mutacji genu E-kadheryny (CDH1) (14, 15). Charakteryzuje się on występowaniem „rozlanego” raka żołądka w bardzo wczesnym wieku (opisano przypadki zachorowania już w wieku 16 lat) (16, 17, 18). Zdecydowana większość przypadków dziedzicznego raka żołądka nie ma dotychczas zdefiniowanego podłoża genetycznego.

Kryteria rodowodowo-kliniczne dziedzicznego raka żołądka

W 1999 roku w Cambridge międzynarodowa grupa ekspertów (International Gastric Cancer Linkage Consortium - IGCLC) opierając się na wynikach dotychczas przeprowadzonych badań rodzin z agregacją raków żołądka, w tym zwłaszcza rodzin z konstytucyjną mutacją E-kadheryny, zaproponowała kryteria rodowodowo - kliniczne rozpoznawania dziedzicznego raka żołądka (4).

Dziedzicznego **rozlanego** raka żołądka (Hereditary Diffuse Gastric Cancer- HDGC) wg zaproponowanych przez IGCLC kryteriów można rozpoznać, gdy:

1. w rodzinie występują przynajmniej dwa zweryfikowane histopatologicznie zachorowania na rozlany typ raka żołądka u krewnych I lub II stopnia i chociaż jeden z raków żołądka został rozpoznany przed 50 rokiem życia
lub
2. w rodzinie wystąpiły przynajmniej trzy zweryfikowane histopatologicznie zachorowania na rozlanego raka żołądka wśród krewnych I lub II stopnia niezależnie od wieku rozpoznania .

Dziedzicznego **jelitowego** raka żołądka (Familial Intestinal Gastric Cancer – FIGC) IGCLC zdecydowała się uzależnić od zapadalności na raka żołądka w danej populacji.

Kraje o wysokiej zapadalności na raka żołądka takie jak np. Japonia, Chiny, Korea, Portugalia powinny stosować następujące kryteria:

1. u co najmniej 3 członków danej rodziny wykryto zweryfikowanego histopatologicznie raka żołądka typu jelitowego; jeden z nich jest krewnym I stopnia dla pozostałych dwóch;
2. co najmniej dwie z tych osób to krewni I stopnia w dwóch różnych pokoleniach

3. przynajmniej u jednej spośród tych osób rozpoznano jelitowego raka żołądka przed 50 rokiem życia.

W krajach o niskiej zapadalności na raka żołądka (takich jak Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Norwegia, Polska) FIGC można rozpoznawać, gdy spełnione są następujące kryteria:

1. przynajmniej dwa zweryfikowane histopatologicznie zachorowania na jelitowego raka żołądka wśród krewnych I lub II stopnia; przynajmniej u jednego z nich rozpoznano raka żołądka przed 50 rokiem życia
lub
2. przynajmniej trzy zachorowania na jelitowego raka żołądka wśród krewnych I lub II stopnia niezależnie od wieku rozpoznania raka.

Kryteria rodowodowo-kliniczne rozpoznawania dziedzicznego raka żołądka z wysokim prawdopodobieństwem

Na podstawie badań przeprowadzonych w naszym Ośrodku udało się zdefiniować kryteria rozpoznawania rodzin podejrzanych o dziedzicznego raka żołądka. Z pracy tej wynika, że dziedzicznego raka żołądka można rozpoznać z dużym prawdopodobieństwem w przypadkach gdy:

1. 2 raki żołądka rozpoznane powyżej 50 roku życia stwierdzono wśród krewnych I stopnia
lub
2. raka żołądka rozpoznano w wieku 45 lat lub młodszym
lub
3. wśród krewnych I stopnia rozpoznano w dowolnym wieku 1 raka żołądka oraz nowotwór "pozażołądkowy".

Prowadzenie rodzin z dziedzicznym rakiem żołądka

Z wyjątkiem opisanego poniżej zespołu E-kadheryny, brak dotychczas zweryfikowanych co do skuteczności zasad postępowania w rodzinach z dziedzicznym rakiem żołądka. W praktyce wiele ośrodków wykonuje gastroskopie raz na rok rozpoczynając je od wieku 5-10 lat niższego od najmłodszego wieku w którym wśród krewnych rozpoznano raka żołądka. Jest to jednak najprawdopodobniej działanie, które być może pozwoli na wczesne wykrycie jedynie raków typu jelitowego.

Dane epidemiologiczno-kliniczne sugerują, że znaczącą rolę w przyszłości odegra najprawdopodobniej profilaktyka dziedzicznego raka żołądka poprzez eradykację *Helicobacter pylori* i optymalizację diety. Doświadczenie z nosicielami mutacji E-kadheryny wskazuje, że niestety w części przypadków z dziedzicznym rakiem żołądka jedyną alternatywą będzie profilaktyczna gastrektomia (19).

Zespół E-kadheryny

Rak żołądka typu rozlanego jest rozpoznawany w około 30% przypadków tych nowotworów. Wśród pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznym raka tego typu odsetki wyleczeń i przeżywalności są bardzo niskie.

Dziedziczny rozlany rak żołądka jest spowodowany w części przypadków mutacjami genu E-kadheryny (9, 16, 17, 18). Mutacje CDH1 są dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, a osoba będąca nosicielem mutacji ma ok. 40-80% ryzyko zachorowania na rozlanego raka żołądka (15, 20).

Oprócz raka żołądka, u nosicieli mutacji w CDH1, opisano również występowanie raka piersi typu zrazikowego (39% ryzyko wystąpienia tego raka u kobiet), raka jelita grubego oraz raka prostaty (15, 20, 21). W obrębie CDH1 wykrywano są mutacje różnego rodzaju, zarówno małe mutacje punk-

towe typu substytucji nukleotydu (ok. 70% wszystkich mutacji) jak i insercje oraz delecje. W przypadku osób z konstytucyjną mutacją genu E-kadheryny jest w pełni uzasadnione i zalecane wykonanie operacji profilaktycznego usunięcia żołądka (22, 23)

Ostatnie publikacje donoszą, że w 30-40% rodzin z dziedzicznym rakiem żołądka (HDGC) oraz 50% rodzin z rakiem żołądka rozpoznanym u dwóch krewnych przed 50 rokiem życia wykrywa się mutacje w obrębie genu CDH1 (15, 19, 20). W naszym Ośrodku, wśród pacjentów ze 100 rodzin z agregacją rozlanego raka żołądka nie wykryto żadnej mutacji tego genu. Dlatego też wydaje się, że mutacje genu E-kadheryny nie są główną przyczyną dziedzicznego raka żołądka.

Dziedziczny rak żołądka spowodowany mutacjami genu BRCA2

Dziedziczny rak żołądka występuje z kilkakrotnie zwiększoną częstością u nosicieli mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (24, 25, 26, 27). Taki poziom podwyższenia ryzyka nie może stanowić podstawy do jakichkolwiek efektywnych działań medycznych. Dotychczasowe dane uzyskano jednak w badaniach rodzin, w których rodowodowo stwierdzono zdecydowaną przewagę raków piersi i jajnika. W naszym Ośrodku podjęto w związku z tym badanie genu BRCA2 w rodzinach w których jednym z krewnych była osoba z rozpoznaniem raka żołądka. Wykazano, że mutacje konstytucyjne genu BRCA2 wśród rodzin z fenotypem rak żołądka-rak piersi występują z częstością ok. 20%, wśród rodzin z fenotypem rak żołądka-rak jajnika z częstością ok. 40% (28, 29). Ponadto stwierdzono, że mutacje te w BRCA2 zlokalizowane są niemal wyłącznie we fragmencie genu od eksonu 2 do eksonu 11.

Wydaje się zatem, że być może istnieją szczególne rodzaje mutacji genu BRCA2, które charakteryzuje znacząco zwiększone ryzyko zachorowania na raka żołądka. Po zweryfikowaniu tych danych na większym materiale i poprzez badania prospektywne nosicieli mutacji może okazać się, że niektóre podgrupy nosicieli mutacji BRCA2, dzięki odpowiedniemu postępowaniu (kontrolne gastroskopie, ewentualnie profilaktyczna chirurgia) będą mogły zostać uratowane przed zgonami z powodu dziedzicznego raka żołądka.

W podsumowaniu:

Z wyjątkiem zespołu E-kadheryny, dziedziczny rak żołądka jest obecnie diagnozowany w celach poznawczych. Tworzenie rejestrów tych rodzin i ich badania zarówno kliniczne i molekularne są jednak bardzo ważne ze względu na realną perspektywę postępu w zwalczaniu tej choroby.

Piśmiennictwo

1. Zatoński W, Tyczyński J: Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 r. Warszawa, Centrum Onkologii-Inst. im. M. Skłodowskiej-Curie, 1999.
2. Munoz SE, Ferrearoni M, La Vecchia C, Decarli A: Gastric cancer factor in subjects with family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6 (2): 137-40.
3. Taal BG, van Loon HJ, Kahn N, de Jong D, Vasen HF, Van't Veer LJ: The role of genetic factors in development of gastric cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 143 (7): 342 – 6.
4. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, Huntsman GD, Pharoah PDP, Jankowski J, MacLeod P, Vogelsang H, Keller G, Park KGM, Richards FM, Maher ER, Gayther S.A., Oliveira C, Grehan N, Wight D, Seruca R, Roviello F, Ponder BAJ, Jackson CE: Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-880.
5. Aarnio M, Salovaara R, Altonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ: Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74: 551-555.
6. Varley JM, McGown G, Thorncroft M et al.: An extended Li Fraumeni Kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation of TP 53. *J Med Gen* 1995; 32: 942 – 945.
7. Sharma K, Iida M, Mathur P: Familial juvenile polyposis with adenomatouscarcinomatous change. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 131-4.
8. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, Kohorgi N, Suekane H, Yao T, Fujishima M: Gastrointestinal manifestation of Cowden's disease. Report of four cases. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18 (1): 13-18.

9. Westerman AM, Wilson JH: Peutz-Jeghers syndrome: risks of a hereditary condition. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 230: 64-70.
10. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni Jr JF, Li FP: Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (8): 606-611.
11. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PLM, Zheng ZM i wsp.: Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet.* 1998; 7 (3): 507-515.
12. Subramony C, Scott-Conner CEH, Skelton D, Hall TJ: Familial juvenile polyposis - Study of a kindred: Evolution of polyps and relationship to gastrointestinal carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1994; 102: 91-97.
13. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, Nuorva K, Hautala E, Jarvinen HJ, Mecklin JP, Aarnio M, Peltomaki P. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut.* 2007; 56 (7): 926-33.
14. Kangelaris KN, Gruber SB. Clinical implications of founder and recurrent CDH1 mutations in hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297 (21): 2410-1.
15. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, Suriano G, Zaor S, Van Manen L, Gilpin C, Nikkel S, Connolly-Wilson M, Weissman S, Rubinstein WS, Sebold C, Greenstein R, Stroop J, Yim D, Panzini B, McKinnon W, Greenblatt M, Wirtzfeld D, Fontaine D, Coit D, Yoon S, Chung D, Lauwers G, Pizzuti A, Vaccaro C, Redal MA, Oliveira C, Tischkowitz M, Olschwang S, Gallinger S, Lynch H, Green J, Ford J, Pharoah P, Fernandez B, Huntsman D. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007; 297 (21): 2360-72.
16. Guilford P ,Hopkins J , Harraway J , McLeod N , Harawira P , Taite H , Muller A, Reeve AE: E- cadherine germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392 (6674): 402-5.
17. Gayther S.A., Goringe K , Ramus SJ, et al.: Identification of germline E –cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58: 4086-4089.
18. Richards FM , Mc Kee S.A. , Rajpar MH , et al.: Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 607-610.
19. Norton JA, Ham CM, Van Dam J, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, Chun N, Kurian AW, Ford JM. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg.* 2007; 245 (6): 873-9.
20. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121: 1348-1353.
21. Keller G, Vogelsang H, Becker I, Hutter J, Ott K, Candidus S i wsp.: Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with Ecadherin germline mutation. *Am J Pathol* 1999; 155 (2): 337-342.
22. Fitzgerald RC, Caldas C. E-cadherin mutations and hereditary gastric cancer: prevention by resection? *Dig Dis* 2002; 20 (1): 23-31.
23. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, Maung R, Seruca R, Jackson CE, Caldas C. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers o germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344 (25): 1904-9.
24. Thompson D, Easton D; Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 410-9.
25. Gayther SA, Mangion J, Russell P, Seal S, Barfoot R, Ponder BA, Stratton MR, Easton D. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997; 15: 103-5.
26. BCLC – The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1310-1316.
27. Johannsson O, Loman N, Moller T, Kristoffersson U, Borg A, Olsson H. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1248-1257.
28. Jakubowska A, Nej K, Huzarski T, Scott RJ, Lubinski J. BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. *Br J Cancer* 2002; 87 (8): 888-91.
29. Jakubowska A, Scott R, Menkiszak J, Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Gorski B, Cybulski C, Debniak T, Kowalska E, Starzynska T, Lawniczak M, Narod S, Lubinski J. A high frequency of BRCA2 gene mutations in Polish families with ovarian and stomach cancer. *Eur J Hum Genet.* 2003; 11 (12): 955-8.