

Dziedziczny rozlany rak żołądka - wyzwania poradnictwa genetycznego i opieki na przykładzie 2 polskich rodzin.

HDGC (Hereditary Diffuse Gastric Cancer) - challenges of care- preliminary Polish results.

Nowakowska Dorota, Januszewicz Władysław, Pilonis Nastazja, Szlak Jakub, Józwiak Mariusz, Roszkowska-Purska Katarzyna, Kwiatkowska Ewa, Janiec-Jankowska Aneta, Czukiewska Ewa, Tysarowski Andrzej, Kamiński Michał

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

WPROWADZENIE: Dziedziczny rozlany raka żołądka (HDGC – Hereditary Diffuse Gastric Cancer) jest uwarunkowany głównie mutacjami genów *CDH1* oraz *CTNNA1*. Ryzyko raka żołądka nosicieli patogennych wariantów *CDH1* to około 56-83% do 80 roku życia, ryzyko raka piersi kobiet nosicielek to około 39 – 52 % do 80 roku życia. DGC rozwija się początkowo podśluzówkowo, w postaci rozproszonych ognisk, wczesne wykrycie jest bardzo trudne. Wyniki leczenia zaawansowanego raka żołądka są złe. Wczesna identyfikacja osób z HDGC, wdrożenie metod chirurgicznej prewencji raka i/ lub metod wczesnego wykrywania raka w tej grupie redukuje ryzyko zgonu z powodu nowotworu. Wytyczne NCCN 2.2023 wskazują, że z uwagi na trudności we wczesnej diagnostyce DGC, profilaktyczna gastrektomia jest nadal postępowaniem z wyboru u nosicieli patogennych wariantów genu *CDH1*, niezależnie od wyników badań endoskopowych. Pacjenci, którzy nie zgadzają się na ten zabieg powinni zostać objęci nadzorem endoskopowym - gastroscopia z pobraniem licznych wycinków według protokołu Cambridge (CP). W przypadku nosicieli wariantów o niepewnym znaczeniu patogennym/ o niepełnej penetracji opcją preferowaną jest nadzór wg CP. Z drugiej strony w roku 2023 opublikowano wyniki kilku badań, które dowiodły, że nadzór endoskopowy może być gastrektomia może zostać odłożona, nawet u osób, u których w biopsji z materiału z gastroscopii wg CP stwierdzono komórki nowotworowe. Aktualne wskazania do diagnostyki w kierunku HDGC prezentuje Tabela 1.

Kryteria kliniczno-rodowodowe kwalifikacji do diagnostyki w kierunku HDGC:
Co najmniej 1 z poniższych:
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 2 przypadki raka żołądka wśród krewnych I i II stopnia, w tym przynajmniej 1 potwierdzony histopatologicznie podtyp rozlany(DGC)
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 DGC w dowolnym wieku oraz ≥ 1 rak zrazikowy piersi < 70 roku życia
<ul style="list-style-type: none">• ≥ 2 raki piersi (podtyp rozlany) u bliskich krewnych < 50 roku życia
<ul style="list-style-type: none">• osoba z DGC < 50 roku życia lub wcześniejszym
<ul style="list-style-type: none">• DGC w dowolnym wieku u chorego ze społeczności maoryskiej
<ul style="list-style-type: none">• DGC w dowolnym wieku oraz rozszczep wargi/ podniebienia u tej samej osoby lub wśród krewnych I stopnia,
<ul style="list-style-type: none">• DGC i rak piersi u tej samej chorej, rozpoznane < 70 roku życia,
<ul style="list-style-type: none">• obustronny rak piersi podtyp zrazikowy < 70 roku życia,
<ul style="list-style-type: none">• rak żołądka in situ sygnetowatokomórkowy z szerzeniem pagetoidalnym < 50 roku życia włącznie

CEL PRACY: przedstawienie wstępnych wyników diagnostyki genetycznej, poradnictwa rodzinnego nadzoru endoskopowego i leczenia chirurgicznego w rodzinach z HDGC

MATERIAŁ: poradnictwem genetycznym i wielodyscyplinarną opieką lekarską objęto łącznie 14 osób będących członkami 2 różnych rodzin z zespołem HDGC

METODY: badania genetyczne celem identyfikacji mutacji patogenicznej markerowej (sprawczej) przeprowadzono w DNA krwi obwodowej 2 probantek z 2 niespokrewnionych rodzin metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS), natomiast badania nosicielstwa mutacji markerowych genu *CDH1* przeprowadzono metodą Sangera u 14 osób, nadzór endoskopowy prowadzono według protokołu Cambridge, leczenie operacyjne u osoby z wczesnym rakiem żołądka zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi, materiał histopatologiczny oceniono zgodnie z protokołem dla HDGC

WYNIKI: Badania genetyczne w kierunku HDGC przeprowadzono u 14 członków rodzin ze znanymi mutacjami patogennymi/ prawdopodobnie patogennymi genu *CDH1*. Zidentyfikowano 7 nosicieli mutacji. Ponadto w jednej z rodzin oprócz mutacji patogenicznej *CDH1* wykryto patogenną mutację genu *CHEK2*. Do nadzoru włączono 5 osób (2 osoby nie zostały włączone z powodów: 1 osoba – stan po gastrektomii z powodu raka żołądka, 1 osoba – zaawansowany zespół otępienny). U 1 pacjenta w 21 roku życia, w pierwszej gastrokopii wg CP, wykryto ognisko raka żołądka. Z uwagi na wynik badania hp. i motywację pacjenta do leczenia chirurgicznego, przeprowadzono gastrektomię z zespoleniem przelykowo-jelitowym sposobem Roux-Y, w badaniu histopatologicznym: wczesny rak żołądka typu "signet ring cell carcinoma" w postaci kilku ognisk w "dalszym" trzonie i pojedynczym ogniskiem we wpuście, największe ognisko długości 1 mm pT1a pN0 R0.

WNIOSKI:

1. Pacjenci z HDGC powinni mieć konsultacje w ramach wielodyscyplinarnego zespołu (genetyk kliniczny, gastroenterolog, chirurg onkolog, psycholog, patomorfolog, specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej),
2. Konieczne jest ustalenie ścieżki z HDGC w polskim systemie opieki zdrowotnej, nadzór endoskopowy wg protokołu Cambridge dla osób z DGC i profilaktyczna gastrektomia nie były dotychczas wyodrębnione w katalogu świadczeń NFZ.

Piśmiennictwo:

- Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21:e386-e397.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)NCCN Evidence Blocks™, Version 2.2023, 08/29/23
- Asif B, Sarvestani AL, Gamble LA, et al. Cancer surveillance as an alternative to prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2023; **24**: 383–91.
- Lee CYC, Olivier A, Honing J, et al. Endoscopic surveillance with systematic random biopsy for the early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: a prospective 16-year longitudinal cohort study. *Lancet Oncol* 2023; **24**: 107–16.
- van der Post RS, Bisseling TM, van Dieren JM. Endoscopic surveillance: time for a paradigm shift in hereditary diffuse-type gastric cancer management? *Lancet Oncol* 2023; **24**: 311–12.