

Ранняя диагностика и тотальная гастрэктомия при наследственном диффузном раке желудка

Л.Н. Любченко, М.Г. Филиппова, О.А. Анурова, П.Б. Назлиев, И.С. Стилиди, М.М. Давыдов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Людмила Николаевна Любченко clingen@mail.ru

Представлено сообщение о редком случае наследственного диффузного рака желудка, ассоциированного с мутацией в гене *Е-кадгерина 1 (CDH1)*, впервые описанной в российской популяции. В феврале 2013 г. за медико-генетической консультацией в лабораторию клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России обратилась пациентка 28 лет в связи сотягощенным семейным анамнезом в отношении рака желудка. По результатам молекулярно-генетического исследования у пациентки обнаружена мутация в гене *CDH1*, определяющая более чем 80 % риск заболевания диффузным раком желудка в течение жизни. При гистологическом исследовании материала биопсии слизистой оболочки желудка, выполненной во время проведения эзофагогастродуоденоскопии, выявлены единичные фокусы перстневидно-клеточного рака в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. В отделении абдоминальной онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выполнена спленосохраняющая гастрэктомия по Ру с формированием тонкокишечного резервуара, лимфодиссекция D2.

Ключевые слова: наследственный диффузный рак желудка, ген *CDH1*, гастрэктомия, молекулярно-генетическая диагностика

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-4-32-36

Early diagnostics and total gastrectomy of hereditary diffuse gastric cancer

L.N. Lyubchenko, M.G. Filippova, O.A. Anurova, P.B. Nazliev, I.S. Stilidi, M.M. Davydov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The case report describes a rare case of hereditary diffuse gastric cancer, associated with a *CDH1* gene mutation and reported in the Russian population for the first time. In February 2013, after a medical genetic counseling in the laboratory of clinical oncogenetics of the Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia the 28 years old patient was applied to due to a family history of gastric cancer. Based on the results of the molecular genetic study, the mutation in the *CDH1* gene was found, which determines the risk of diffuse gastric cancer during life beyond 80 %. Histological examination of the material of the gastric mucosa biopsy performed during the esophagogastroduodenoscopy revealed single foci of the ring-cell cancer in the intrinsic plate of the gastric mucosa. In the department of abdominal oncology, the Research Institute of Clinical Oncology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia a splash-preserving gastrectomy for Roux was performed with the formation of a small intestine tank, lymphodissection D2.

Key words: hereditary diffuse gastric cancer, *CDH1* gene, gastrectomy, molecular-genetic analysis

Большинство случаев рака желудка носит спорадический характер, однако 1–3 % возникает в составе синдромов с высокой наследственной предрасположенностью к данному заболеванию [1]. Наследственный рак желудка наиболее часто представляет собой диффузный тип, или Linitis Plastica, и обычно называется наследственным диффузным раком желудка (НДРЖ).

Для отнесения семьи к категории пациентов с НДРЖ Международный консорциум по раку желудка (International Gastric Cancer Linkage Consortium, IGCLC) формулирует следующие критерии:

- два и более документально подтвержденных случая диффузного рака желудка у родственников I или II степени родства, из которых хотя бы один диагностирован в возрасте до 50 лет;

- три или более документально подтвержденных случая диффузного рака желудка у родственников I или II степени родства независимо от возраста возникновения заболевания [2, 3].

НДРЖ ассоциирован с герминальными мутациями в гене *Е-кадгерина 1 (CDH1)* (OMIM 137215) [4]. Продукт гена — эпителиальный кадгерин — относится к семейству классических кадгеринов, является трансмембранным гликопротеином, который экспрессируется в различных тканях, участвует в Ca^{2+} -зависимой межклеточной адгезии, обеспечивает нормальную архитектуру эпителиальных клеток и формирование тканей. Помимо этого, *Е-кадгерин* выступает в роли гена-супрессора опухолевого роста и опухолевой прогрессии.

Ген *CDH1* локализуется на хромосоме 16q22.1, охватывая объем около 100 Кб. *CDH1* содержит 16 экзонов

и 15 интронов и очень схож у различных биологических видов. Е-кадгерин — это 120 кДа гликопротеин, состоящий из экстрацеллюлярного домена (5 tandemных повторов), цитоплазматического домена и одного трансмембранного домена. Экстрацеллюлярный домен имеет сайт для связывания Ca^{2+} и выходит на клеточную поверхность для связывания с кадгерином соседней клетки путем боковой димеризации. Это приводит к установлению кадгерин-кадгериновой связи и в результате — к межклеточной адгезии. Цитоплазматический домен состоит из околосмембранного домена и катенинсвязывающего домена, каждый по 30–35 аминокислотных остатков. Околосмембранный домен приводит к кластеризации кадгеринов и усиливает адгезию с помощью p120-катенина. Катенинсвязывающий домен взаимодействует с бета-катенином и гамма-катенином (гомологи плакоглобина). Альфа-глобулин (гомолог винкулина) может связывать бета-катенин с актиновым цитоскелетом (рис. 1). Это способствует кластеризации белков и стабилизирует клеточную адгезию. С-конец цитоплазматического домена состоит из 150 остатков, включая катенинсвязывающий домен, и играет важную роль в кальцийзависимой клеточной агрегации. Помимо этого, кадгерин-катениновый комплекс может активировать некоторые внутриклеточные сигнальные каскады и играет важную роль в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода: потеря Е-кадгерина является одним из основных факторов, инициирующих эпителиально-мезенхимальный переход [5].

Около 25–30 % семей с НДРЖ согласно критериям IGCLC имеют конституциональные повреждения гена *CDH1* [4]. На сегодняшний день в гене *CDH1* описано более 100 мутаций в семьях, относящихся к различным этническим группам [6]. Мутации в гене *CDH1*, возникшие *de novo*, идентифицированы также в спорадических случаях раннего рака желудка как минимум у 4 % пациентов с возрастом манифестации до 35 лет. Герминальные мутации в гене *CDH1* имеют высокую пенетрантность: риск развития рака в течение жизни составляет 67 % у мужчин и 83 % у женщин. Средний возраст постановки диагноза составляет 38–40 лет и варьирует от 14 до 85 лет [7].

Клинический случай

Пациентка М., 28 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за медико-генетической консультацией в связи с наличием в семейном анамнезе случаев заболевания раком желудка в молодом возрасте (рис. 2). После проведения формально-генетического анализа в лаборатории клинической онкогенетики было выполнено молекулярно-генетическое исследование — определение кодирующей части гена-супрессора *CDH1*, вовлеченного в канцерогенез НДРЖ. Материалом исследования являлась ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови. В результате использования методов конформационно-чувствительного гель-электрофореза и последующего секвенирования по Сэнгеру в экзоне 7 гена *CDH1* выявлена герминальная

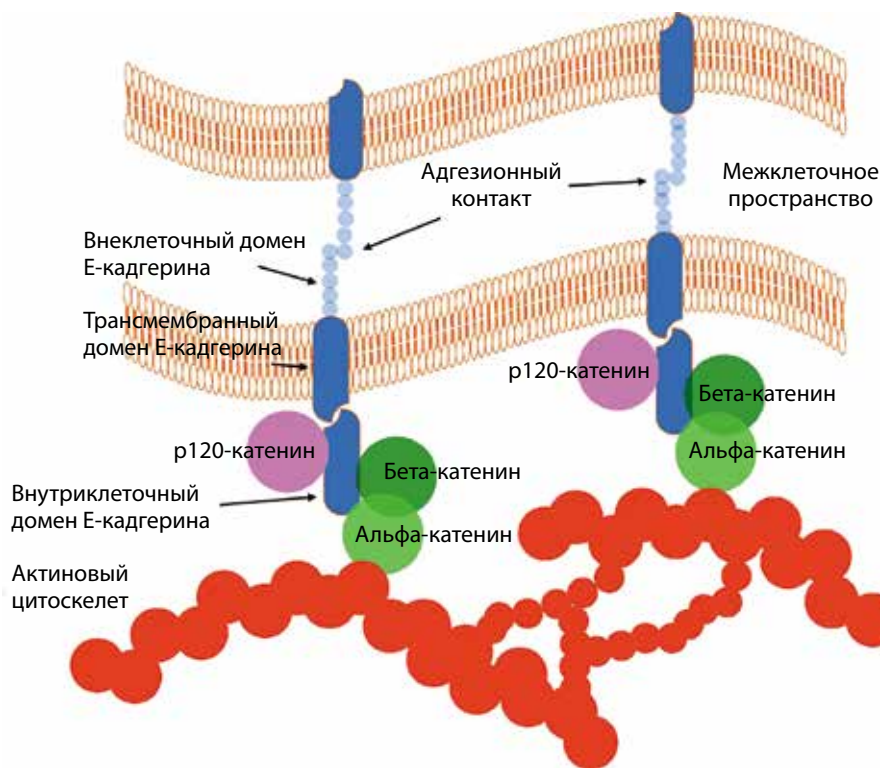


Рис. 1. Межклеточная адгезия с участием гена Е-кадгерина. Экстрацеллюлярный домен связывается с экстрацеллюлярным доменом Е-кадгерина на соседней клетке с помощью Ca^{2+} -активируемой димеризации. Интрацеллюлярный домен связан с р120-катенином и бета-катенином. Комплекс, формируемый бета-катенином, позволяет альфа-катенину связываться с актиновым цитоскелетом (адаптировано из [5])

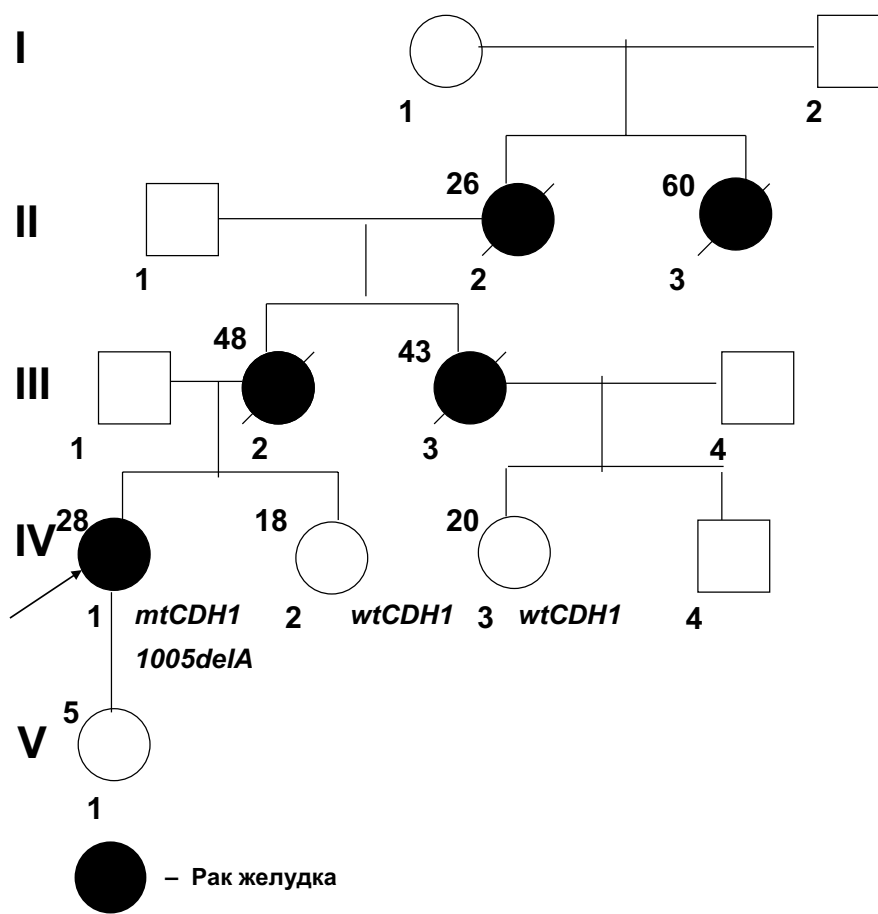


Рис. 2. Родословная пациентки М. с наследственным диффузным раком желудка. *mtCDH1* – мутация в гене *CDH1* 1005delA; *wtCDH1* – мутация в гене *CDH1* отсутствует

делеторная мутация *c.1005delA*, приводящая к сдвигу рамки считывания и остановке синтеза белка. Заключение: с учетом высокой пенетрантности гена *CDH1* риск развития наследственного *CDH1*-ассоциированного диффузного рака желудка в течение жизни составляет ~80 %. Риск возникновения рака молочной железы (инфильтративно-долькового варианта) значительно превышает общепопуляционный и составляет 60 %. Риск развития рака толстой кишки также значительно превышает общепопуляционный, что определяет необходимость динамического наблюдения в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Риск наследования герминальной мутации родственниками I степени родства с учетом аутосомно-доминантного типа составляет 50 %. Согласно рекомендациям IGCLC обосновано проведение тотальной гастрэктомии в профилактических целях. Также в плане динамического наблюдения рекомендованы: ультразвуковая компьютерная томография, маммография и/или магнитно-резонансная томография молочных желез; консультация генетика, гастроэнтеролога, маммолога, проктолога, диетолога; ДНК-диагностика родственников I степени родства.

Одновременно с проведением молекулярно-генетического исследования выполнена плановая эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой обнаружена опухоль

в антральном отделе желудка. По результатам гистологического заключения выявлены единичные фокусы перстневидно-клеточного рака в собственной пластинке слизистой оболочки желудка. Для дообследования и лечения больная госпитализирована в абдоминальное отделение НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Операция в объеме спленосохраняющей гастрэктомии с формированием тонкокишечного резервуара по Ру, лимфодиссекция D2 выполнена 14.03.2013. Заключение гистологического исследования операционного материала (от 05.04.2013): гистологическая картина и результаты иммуногистохимического исследования соответствуют инвазивному перстневидно-клеточному раку пилорического отдела желудка, растущему в пределах собственной пластинки слизистой оболочки (ранний рак желудка) с наибольшим размером $0,9 \times 0,2 \times 0,1$ см (по данным микроскопии), без признаков сосудистой инвазии, без метастазов (рис. 3). Гиперэкспрессия *Her2-neu* не выявлена («0»). Индекс пролиферации *Ki67* – 22 %.

Пациентка находится под наблюдением врача-онколога в течение 53 мес. В 1-м полугодии после хирургического лечения отмечались умеренная потеря массы тела, демпинг-синдром средней степени выраженности, которые в дальнейшем компенсировались. По данным клинического

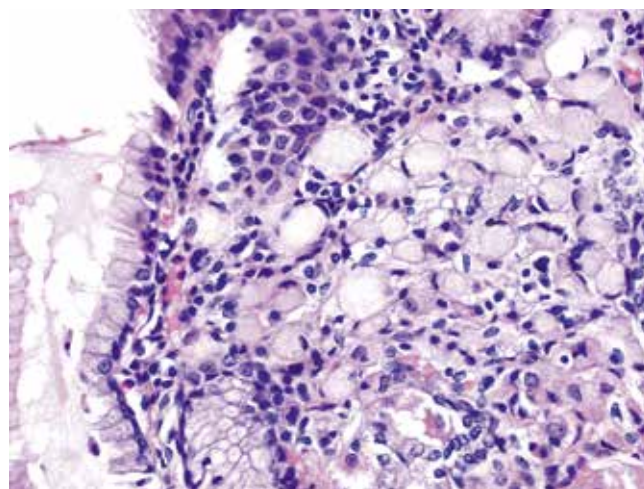
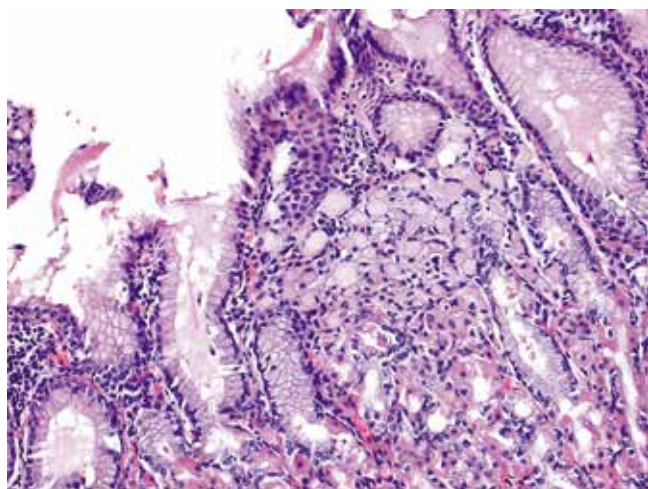


Рис. 3. Послеоперационный препарат пациентки М.: гистологическая картина диффузного перстневидно-клеточного рака желудка

обследования от 21.07.2017 — без прогрессирования основного заболевания.

Обсуждение

Родословная пациентки представляет собой редкий случай семьи, полностью удовлетворяющей критериям семей — НДРЖ (см. рис. 2). Герминальная мутация *c.1005delA*, которую пациентка, вероятнее всего, унаследовала от матери, в России описана впервые [8]. Из доступных для обследования родственников молекулярно-генетическое тестирование на предмет наличия мутации *c.1005delA* в гене *CDH1* проведено сибсам I и II степени родства (IV-2, IV-3), у которых мутация не обнаружена.

В работе, обобщившей 38 публикаций, посвященных анализу выполненных операций в объеме тотальных гастрэктомий у носителей мутаций в гене *CDH1*, приведены следующие данные. У 106 (62,7 %) из 169 пациентов, которым проведено хирургическое вмешательство, на предоперационном этапе симптомов заболевания не было, диагноз НДРЖ до операции был подтвержден у 21 (12,4 %) больного, данные о 42 пациентах отсутствовали. По результатам послеоперационного гистологического исследования перстневидно-клеточный рак выявлен у 147 (87,0 %) пациентов и не обнаружен только у 17 (10,0 %) [9].

Представленный клинический случай относится к редким ситуациям, когда диагноз раннего НДРЖ подтвержден при плановой ЭГДС, при этом динамическое наблюдение проводилось регулярно на основании отягощенного семейного анамнеза и в связи с возникновением заболевания у родственников в молодом возрасте.

Однако из опубликованных данных видно, что в большинстве случаев перстневидно-клеточный рак

остается недиагностированным даже при повторных ЭГДС и биопсиях. Двухлетняя выживаемость у пациентов, не имевших клинических признаков онкологического заболевания до проведения профилактической гастрэктомии (ПГЭ), составила 100 %, тогда как среди пациентов с наследственным диффузным перстневидно-клеточным раком, выявленным до операции, не превышала 40 % [10]. Высокий (>80 %) риск возникновения НДРЖ, недостаточная эффективность регулярных ЭГДС и доказательство наличия микроскопических фокусов перстневидно-клеточного рака у большинства носителей мутаций в полной мере делают оправданным проведение ПГЭ у носителей мутаций в гене *CDH1* с отягощенным семейным анамнезом [9, 10]. Оптимальный возраст выполнения ПГЭ у таких пациентов является предметом обсуждения. Необходимо принимать во внимание, что не оправдано проведение ПГЭ до окончательного формирования организма, как минимум до 20 лет. С другой стороны, пациенты с выявленным перстневидно-клеточным раком в возрасте около 40 лет имеют всего лишь 10 % вероятность благоприятного течения заболевания [11].

По разным данным, смертность, ассоциированная с ПГЭ, в целом колеблется от 0 до 6 %, и для молодых пациентов без симптомов до выполнения операции составляет меньше 1 %.

Таким образом, носителям мутаций в гене *CDH1* с семейным накоплением случаев НДРЖ и других злокачественных новообразований с учетом высокого риска развития заболевания в течение жизни, поздней клинической выявляемости и неблагоприятного прогноза показано проведение ПГЭ в целях снижения заболеваемости и смертности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Le Vecchia C., Negri E., Franceschi S., Gentile A. Family history and risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992;70(1):50–5.
2. Caldas C., Carneiro F., Lynch T.H. et al. Family gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36(12):873–80.
3. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *Med Genet* 2010;47(7):436–44.
4. Guilford P., Hopkins J., Harraway J. et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392(6674):402–5.
5. Gall T.M., Frampton A.E. Gene of the month: *E-cadherin (CDH1)*. *J Clin Pathol* 2015;66(11):928–32.
6. Corso G., Marrelli D., Pascale V. et al. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2012;12:8.
7. Pharoah P.D., Guilford P., Caldas C. et al. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121(6):1348–53.
8. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Кашников В.Н. и др. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к диффузному раку желудка у российских пациентов. *Вопросы онкологии* 2013;59(5):580–4. [Tsukanov A.C., Shelygin Yu.A., Kashnikov V.N. et al. Molecular genetics study of hereditary predisposition to diffuse gastric cancer in Russian patients. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2013;59(5):580–4. (In Russ.)].
9. Seevaratnam R., Coburn N., Cardoso R. et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15(1):153–63.
10. Chen Y., Kingham K., Ford J.M. et al. A prospective study of total gastrectomy for CDH1-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(9):2594–8.
11. Blair V., Shaw D., Martin H. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:262–75.

Статья поступила: 30.10.2017. Принята в печать: 09.11.2017.

Article received: 30.10.2017. Accepted for publication: 09.11.2017.