

# HEREDİTER DİFFÜZ MİDE KANSERİ

## 60. BÖLÜM

İlkay GÜLTÜRK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Dünya’da sık görülen kanser türleri arasında mide kanseri altıncı sırada yer almaktadır. Kansere bağlı ölüm sayılarına baktığımızda ise dördüncü sıraya kadar çıkmaktadır. Mide kanserinin %5-10 oranında ailesel olabileceği düşünülmektedir. Ailesel diffüz mide kanseri ise; otozomal dominant geçiş gösteren, midede kitle oluşturmadan duvar kalınlık artışına sebep olarak mideyi infiltre eden kötü differansiye adenokarsinomdur.

### KLİNİK ÖZELLİKLER

İlk tanımlanan vaka 1998 yılında Yeni Zelenda’da Maori ailesinden bildirilmiştir ve şuanda dünya çapındaki insidansı 100.000 doğumda 5-10 vaka olarak tahmin edilmektedir. Ortalama tanı yaşı 38-40 lı yaşlardır; fakat, vakaların çoğuna 40 yaşından önce tanı konulmaktadır. Genetik paterni taşıyan aileler içerisinde bile tanı yaş değişikliği gösterebilmektedir. Hastalığın erken evresinde semptomlar genellikle non-spesifiktir. Geç evrede ise; karın ağrısı, bulantı, kusma, disfaji, kilo kaybı ve erken doyma gibi belirtiler verebilmektedir. Metastazlara bağlı olarak da sarılık, asit, deri nodülleri ve karaciğerde büyüme yapabilir. Vakaların büyük çoğunluğu CDH1 tümör supressor geninde oluşan mutasyon sonucu görülmektedir. Az sayıda vakada ise CTNNA1 geninde patolojik varyantlar izlenmiştir. Ailesel diffüz mide kanseri yanında lobüler meme kanseri riskinde de bir artış söz konusudur. Yapılan bir çalışmada patolojik

varyantı taşıyan 75 aile incelenmiş. Mide kanser kümülatif insidansı %70 erkek bireyler için, %56 kadın bireyler için ve meme kanseri kadın bireyler için %42 oranında bulunmuştur.

### PATOLOJİ

E- kaderin proteinindeki kayıp tümör hücrelerinin büyümesine ve komşu yapıları invaze etmesine neden olmaktadır. Malign hücreler endoskopik olarak normal görünen mukozanın altına doğru yayılarak infiltre ederek mide duvarının kalınlaşmasına ve rijit bir hal almasına neden olurlar. İntestinal tipte olduğu gibi tümör kitlesi oluşturmadan yayılan bu kanser tipi linitis plastica olarak bilinmektedir. İntraselüler müsinin çekirdeği bir kenara itmesiyle oluşan görüntüsü nedeniyle de taşlı yüzük hücreli karsinom olarak da tanımlanmaktadır.

### HDGC GENETİK TEST KRİTERİ:

Genetik test kriterlerinin; sağlık ilişkili maliyet, testin genel kabul görmesi ve test yapılan insanlardaki psikolojik etkilenme ile yüksek riskli asemptomatik insanların saptanılması arasındaki dengeyi sağlaması gerekir. 2020 yılında genetik test kriterleri biraz daha gevşetildi. Tablo 1’de anlatıldığı üzere, tek başına diffüz mide kanseri vakalarında test isteme sınırı 40 yaşından 50 yaşına çekildi. Aynı şekilde bilateral lobüler meme kanseri olan kadınlarda ise 50 yaşından 70 yaşına çekildi.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., S.B.Ü Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH Medikal Onkoloji ORCID iD: 0000-0003-1998-3150

**Tablo 2: Meme kanseri takibi ve risk düşürücü mastektomi****Meme kanseri takibi**

- 30 yaşında başlamalı ve senelik meme muayenesi yapılmalı
- Modifiye edilebilen (alkol, egzersiz, kilo artışı gibi) risk faktörleri anlatılmalı
- Senelik MR kontrolü, 30 yaşından itibaren yapılmalı
- 40 yaşından itibaren senelik mammografi kontrolleri önerilmeli
- MR yaptıramayan bireylerde ultrasonografinin yeri olabilir fakat mammografi ile kombine edilmelidir.

**Bilateral risk düşürücü mastektomi**

- Ailesel lobüler meme kanseri ve diffüz gastrik kanser riski olan bireylerde düşünülebilir
- 30 yaş altı ve 60 yaş üzeri genellikle önerilmiyor

**Endoskopik Takip**

Endoskopik takibin kaç yaşına kadar yapılacağı hakkında kesin bir veri yoktur. Tablo 3 de anlatıldığı gibi hastanın gastrektomi için genel sağlık durumuna bağlı üst yaş limiti değişebilir, fakat; genel yaklaşım olarak 70 yaş üzeri için endoskopik takip çok pratik olmayabilir. Tecrübeli merkezlerin verilerine göre; yüzeysel taşlı yüzük hücreli kanser lezyonları senelerce sessiz olabilmesine rağmen, progresyon hızını bilmek mümkün değildir. Hasta endoskopik takibi seçerse, tanı konulma ve tedavi sürecinin gecikebileceği hakkında bilgilendirilmelidir. Senelik takipler mutlaka bu lezyonlar hakkında tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır. Tecrübeli merkezlerden yapılan çalışmalarda; taşı yüzük hücreli kanseröz lezyonlar, mide biyopsilerinde %40-61 oranında saptanılmaktadır. Bu lezyonların çoğunluğu da bazal endoskopilerde bulunmuştur. Eski çalışmalarda ise bu oran %9-16 oranında belirtilmiştir. Teknolojinin gelişimi ile beraber bu lezyonların saptanma oranı da artmıştır. CDH1 patolojik varyant taşıyıcılarının gastrektomi piyeslerinde taşlı yüzük görülme oranı %95'dir. Bu lezyonların çoğu evre T1a olarak bulunur ve çok sessiz-ağır seyredebilir. Bu sebepten ötürü takip etmemizin amacı her yüzeysel lezyonu saptamak değildir. Cerrahi istemeyen kişilerdeki ana amacımız daha malign davranış gösterebilecek lezyonları saptamaktır.

**Tablo 3: Endoskopi önerileri**

- Takip tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır
- Total gastrektomi kişi bazı ve patojenik varyant taşıyıcılarında isteğe bağlı düşünülebilir
- Takip gastroskopilerinde hem lezyondan hem normal alandan biyopsiler alınmalıdır
- Önerilen biyopsi sayısı 28-30 dan aşağı olmamalıdır.
- Özefagusda görülen gastrik inlet patch lerden de biyopsi alınmalıdır
- Takibe giren tüm hastalara endoskopik takipten doğabilecek tanı ve tedavi gecikmeler hakkında bilgi verilmelidir.

**KAYNAKÇA**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov. 68 (6):394-424.
2. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer.* 1990;66:2047-51. PubMed PMID: 2224804.
3. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32
4. Majewski IJ, Kluijdt I, Cats A, et al. An  $\alpha$ -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013; 229: 621-29.
5. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-05
6. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC . Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol.* 2004;203:681-7. PubMed PMID: 15141383.
7. Petridis C, Arora I, Shah V, et al. Frequency of pathogenic germline variants in CDH1, BRCA2, CHEK2, PALB2, BRCA1, and TP53 in sporadic lobular breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 1162-68
8. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52: 361-74
9. Choi JJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and Helicobacter pylori treatment. *N Engl J Med* 2020; 382: 427-36
10. Clark DF, Michalski ST, Tondon R, et al. Loss-of-function variants in CTNNA1 detected on multigene panel testing in individuals with gastric or breast cancer. *Genet Med* 2020; published online Feb 13. DOI:10.1038/s41436-020-0753-1
11. Katona BW, Clark DF, Domchek SM. CDH1 on multigene panel testing: look before you leap. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112: 330-34

12. Jacobs MF, Dust H, Koeppe E, et al. Outcomes of endoscopic surveillance in individuals with genetic predisposition to hereditary diffuse gastric cancer. *Gastroenterology* 2019; 157: 87–96
13. Lee K, Krempely K, Roberts ME, et al. Specifications of the ACMG/AMP variant curation guidelines for the analysis of germline CDH1 sequence variants. *Hum Mutat* 2018; 39: 1553–68.
14. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–24
15. Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J Med Genet* 2018; 55: 431–41
16. Luveta J, Parks RM, Heery DM. Invasive lobular breast cancer as a distinct disease: implications for therapeutic strategy. *Oncol Ther* 2019; published online Dec 24. DOI:10.1007/s40487-019-00105-0
17. Mi EZ, Mi EZ, di Pietro M, et al. Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to CDH1 mutation status. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 408–18
18. Jacobs MF, Dust H, Koeppe E, et al. Outcomes of endoscopic surveillance in individuals with genetic predisposition to hereditary diffuse gastric cancer. *Gastroenterology* 2019; 157: 87–96
19. Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1890–95
20. Chen Y, Kingham K, Ford JM, et al. A prospective study of total gastrectomy for CDH1-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2594–98
21. Rocha JB, Gullo I, Wen X, et al. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology* 2018; 73: 878–86
22. Humar B, Fukuzawa R, Blair V, et al. Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 2480–89