

سرطان خانوادگی معده: بررسی سه مورد و بحث در رابطه با اهمیت تست ژنتیکی در بهبود مدیریت بیماری

دکتر ستاره محمودی*، دکتر روزبه شدیدی اصیل*، دکتر امیر زمانی*، دکتر سید هادی میرهاشمی*
دکتر محسن سوری*، دکتر فریبرز رشنو*، دکتر بهادر اوشیدری*، دکتر اسماعیل حاجی نصرالله***

چکیده:

سرطان معده یکی از سرطان‌های شایع و مهلک است. سرطان خانوادگی معده به صورت نادرتر رخ می‌دهد. اما در این موارد، بروز سرطان معده در سنین پایین‌تر اتفاق می‌افتد و با عود زودرس و پیشرفت سریع تر همراه است. این مقاله مجموعه‌ای از سه مورد سرطان معده خانوادگی را ارائه می‌دهد و ویژگی‌های بالینی، مدیریت و نتایج آن‌ها را بررسی می‌کند. مورد اول مربوط به یک بیمار زن 35 ساله است که عمل جراحی را پشت سر گذاشت و در دوره پیگیری شواهدی از عود بیماری نداشت. مورد دوم، برادر کوچکتر مورد اول بود که دو سال پس از عمل جراحی اول، با عود بیماری مجدداً تحت جراحی قرار گرفت. مورد سوم، مادر آن‌ها و مبتلا به سرطان معده متاستاتیک بود. نقش آزمایش‌های ژنتیکی در شناسایی خطر سرطان معده خانوادگی هنوز معلوم نیست، در یک بررسی حدود 1 تا 3 در سرطان‌های معده موتاسیون ژن سی دی اچ 1 باعث به وجود آمدن سرطان معده می‌شود. اما این مسئله در معده نیاز به بررسی بیشتر دارد. در این رابطه به منظور بهبود مدیریت بیماری، پیگیری خانواده و مداخلات پیشگیرانه، قابل تأمل است.

واژه‌های کلیدی: سرطان معده، سرطان خانوادگی، ژنتیک، تست ژنتیکی

زمینه و هدف

می‌دهد¹ فاکتورهای نظیر آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری، سابقه زخم پپتیک، سیگار، چاقی و رژیم غذایی در ایجاد سرطان معده نقش دارند.²

سرطان معده پنجمین سرطان شایع و سومین عامل مرگ ناشی از سرطان در سراسر دنیا است. تخمین زده می‌شود که سالانه 783000 مرگ ناشی از سرطان معده رخ

نویسنده پاسخگو: دکتر اسماعیل حاجی نصرالله

تلفن: 66462590

E-mail: e.hajinasrollah@gmail.com

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز آموزشی و درمانی لقمان حکیم

** دانشیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز آموزشی و درمانی لقمان حکیم

*** استاد گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز آموزشی و درمانی لقمان حکیم

تاریخ وصول: 1401/11/25

تاریخ پذیرش: 1402/03/08

هنگام این بیمار در مراحل ابتدایی در بقای ایشان مؤثر بوده است.

بیمار دوم

بیمار آقای 30 ساله و برادر کوچکتر بیمار اول می باشد که پس از 6 سال از تشخیص سرطان در خواهر ایشان، با شکایت دیسفاژی و سوء هاضمه مراجعه کرد. بیمار تحت بررسی قرار گرفت و در آندوسکوپی توده‌ای در فوندوس معده گزارش شد. جواب پاتولوژی مؤید بر آدنوکارسینوم معده بود. پس از بررسی از نظر متاستاز دوردست و عدم وجود شواهد مبتنی بر متاستاز در سی تی اسکن ریه و شکم و لگن، بیمار تحت عمل جراحی توتال گاسترکتومی و لنفادنکتومی D2 قرار گرفت (پاتولوژی نهایی T2N1). بیمار پس از عمل جراحی تحت شیمی درمانی قرار گرفت. در نظارت پس از عمل جراحی پس از دو سال از جراحی اولیه به علت عود سرطان در محل آناستوموز ازوفاگوژنرال بیمار تحت عمل جراحی مجدد قرار گرفت. رزکسیون توده محل آناستوموز انجام شد و آناستوموز جدید ژژنوم به مری سینه‌ای جهت بیمار صورت گرفت. بیمار به علت عارضه پس از عمل (آمبولی ریه) فوت کرد.

بیمار سوم

بیمار خانم 72 ساله و مادر دو بیمار قبل می باشد که پس از یازده سال از تشخیص سرطان در دختر ایشان (مورد اول) با شکایت توده شکمی مراجعه کرد. بیمار تحت بررسی قرار گرفت و در آندوسکوپی توده‌ای در فوندوس معده و در سی تی اسکن شکم و لگن توده تخمدان راست گزارش شد. بیمار با تشخیص سرطان متاستاتیک معده و تومور کروکوبرگ تحت شیمی درمانی قرار گرفت. رژیم غذایی افراد این خانواده مشابه هم بود و شرح حالی از سابقه بیماری زخم معده قبلی و یا مصرف سیگار یا الکل نداشتند. در این بیماران به خصوص در مورد سوم بررسی ژنتیک در خواست شد که امکان پذیر نبود.

بحث

سرطان معده به عنوان یکی از علل مهم مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان، بار سنگینی بر روی سیستم بهداشت و درمان هر کشور محسوب می شود.¹

با وجود اینکه بیشترین میزان بروز سرطان معده به صورت اسپورادیک است و تنها حدود 1 تا 3 درصد موارد در نتیجه یک سندرم ارثی سرطان ایجاد می شود.³ اما شاهد هستیم که در این سندرم‌های سرطان خانوادگی، سرطان معده در سنین پایین تر بروز می کنند و با عود زودرس و پیشرفت سریع تر بیماری همراه هستند و در مجموع با بقای کوتاه مدت تری در مقایسه با سرطان‌های معده غیر ارثی همراه می باشند.^{5,4}

این موارد سرطان خانوادگی معده را با چالش‌های متعدد در درمان بیماری و یا پیش بستگان بیمار و درمان پروفیلکتیک روبه رو می کند. با این وجود نقش ژنتیک در ایجاد سرطان معده در گزارشات کمتر ارایه شده است و اهمیت بررسی ژنتیکی از نظر سرطان معده در مطالعات تا حدود زیادی ناشناخته است. در یک بررسی حدود 1 تا 3 در سرطان‌های معده موتاسیون ژن سی دی اچ 1 باعث به وجود آمدن سرطان معده می شود. اما این مسئله در معده نیاز به بررسی بیشتر دارد، امید است با شناخت جامع تر سرطان ارثی معده و نقش ژنتیک در این بیماری، بتوان در تشخیص زودرس و درمان سرطان معده بهبود حاصل کرد، چنانچه که مشخص شده است که تشخیص سرطان معده در مراحل اولیه تر و حتی به صورت بیمار یابی باعث بهبودی نتایج درمان می شود.

در این مقاله ما خانواده‌ای را گزارش کردیم که نیمی از اعضای آن (3 نفر از 6 نفر عضو خانواده) تحت تشخیص و درمان سرطان معده قرار گرفته‌اند.

موارد

بیمار اول

بیمار خانم 35 ساله بود که بدون سابقه بیماری قبلی با شکایت سوء هاضمه مراجعه نمود و به صورت سرپایی تحت بررسی قرار گرفت. در آندوسکوپی فوقانی گوارشی زخمی در ناحیه آنتر معده گزارش شد و جواب بیوپسی مؤید بر آدنوکارسینوم معده بود. در بررسی صورت گرفته از نظر وجود متاستاز دور دست در سی تی اسکن ریه و شکم و لگن یافته‌ای نداشت. بیمار تحت عمل جراحی ساب توتال گاسترکتومی و لنفادنکتومی D2 قرار گرفت (پاتولوژی نهایی T2N0). بیمار در نظارت سالانه طی 12 سال پس از جراحی شواهدی از عود بیماری نداشت. به نظر می رسد تشخیص زود

برای مدیریت بالینی افراد در معرض خطر سرطان معده، چندین راهنما و بیانیه در مطالعات بیان شده است. به طور مثال انجمن گوارش بریتانیا راهنمایی درباره تشخیص و مدیریت مری بارت ارائه کرده است که می‌تواند به عنوان یک پیشگوی سرطان معده عمل کند.⁵ همچنین در چند مطالعه مختلف، راهنماهایی برای مدیریت بالینی سرطان معده وراثتی با تأکید بر پایش مرتب با آندوسکوپی، گاسترکتومی پیشگیرانه و مشاوره ژنتیکی در افراد با خطر بالا برای سرطان خانوادگی معده یا جهش‌های CDH1 مطرح شده است اما تاکنون راهنمای تشخیصی و درمانی واحدی در سرطان ارثی معده به اتفاق نظر نرسیده و در واقع اطلاعات کنونی ما از موارد کوچک و آنالیزهای گذشته‌نگر حاصل شده است.⁶⁻⁸

اما آیا شناخت و بررسی از نظر وجود این جهش‌ها اهمیتی دارد؟

با توجه به اینکه این سرطان‌ها در سنین پایین‌تر بروز پیدا می‌کند و ما را با یک موقعیت چالش برانگیز درمانی به علت تهاجمی‌تر بودن در این موارد رو به رو می‌کند، و همچنین امکان بالقوه بروز این سرطان در بستگان آنها و نیاز به جراحی پیشگیرانه و یا دست کم پایش دقیق‌تر از نظر پیدایش بیماری در آن‌ها؛^{9,10} به نظر می‌رسد پاسخ سوال فوق مثبت باشد و شناسایی موارد احتمالی سرطان خانوادگی معده و گوش به زنگ بودن از نظر نیاز به مشاوره ژنتیک در مواردی از سرطان معده تازه تشخیص داده شده در یک فرد جوان و یا در موارد تشخیص سرطان معده به شکل خوشه‌ای و متعدد در یک خانواده، حایز اهمیت می‌باشد. علی‌الخصوص که میزان بقای بیماران به طرز چشم‌گیری با مرحله بیماری در زمان تشخیص مرتبط است. بنابراین امید می‌رود که با انجام مطالعات بیشتر و شناخت عمیق‌تر در مورد نقش ژنتیک در سرطان معده، بتوانیم به تشخیص بیماران در مراحل پایین‌تر و در نتیجه ارتقای بقای بیماران و همچنین پایش مؤثرتر افراد در خطر و در نتیجه کاهش میزان ابتلا به سرطان معده کمک کرد.

نتیجه‌گیری

هرچند سرطان معده بزرگ‌ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است، اما سرطان ارثی معده نسبتاً نادر است. در نتیجه راهنماهای تشخیصی و درمانی در سرطان ارثی معده هنوز به اتفاق نظر

شیوع این بیماری و عوامل خطر آن در جوامع مختلف جغرافیایی تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای دارد. شناخت و فهم صحیح درباره اپیدمیولوژی، عوامل خطر و راهبردهای مدیریتی مرتبط با سرطان معده از اهمیت فراوانی برخوردار است تا بتوان به این چالش سلامت عمومی پاسخ داد. درک جامع از سیر جهانی بیماری و عوامل خطر مرتبط با سرطان معده بسیار حائز اهمیت است. در یک مطالعه درباره اپیدمیولوژی سرطان معده، نشان داده شد که شیوع این بیماری در مناطق مختلف جغرافیایی با هم متفاوت است و نرخ بالاتری از بروز آن در شرق آسیا، شرق اروپا و برخی مناطق از آمریکای لاتین وجود دارد.² در این مطالعه عوامل خطری اعم از عفونت هلیکوباکتریلوری، سیگار، مصرف بالای نمک، چاقی و سابقه خانوادگی سرطان معده به عنوان عوامل مؤثر در بروز این بیماری مطرح گردید.

شناخت سرطان معده خانوادگی، ماهیت ژنتیکی و وراثتی این بیماری را به ما نشان می‌دهد. دیده می‌شود که تعدادی از موارد سرطان معده در بیماران جوان‌تر بروز می‌کند و یا دیده می‌شود در خانواده‌هایی چندین سرطان معده در افراد متعدد آن خانواده بروز پیدا کرده است که این موارد بالقوه با زمینه ژنتیکی افراد مرتبط است چرا که همانطور که تاکنون شناخته شده است سرطان معده اسپورادیک سنین بالاتر را درگیر می‌کند و تمایلی به بروز متعدد و خوشه‌ای در یک خانواده ندارد.³

در میان جهش‌های ژنتیکی مرتبط با سرطان معده، جهش در ژن E-cadherin (CDH1) مورد توجه بیشتری واقع شده است. جهش ژن CDH1 با سرطان معده منتشر وراثتی (HDGC) مرتبط است و احتمال بروز سرطان معده را به طرز قابل توجهی افزایش می‌دهد. در چندین مطالعه به اهمیت آزمایش ژنتیکی در افراد با سابقه خانوادگی مشکوک، اشاره شده و در یکی از مطالعات کرایتریای تشخیصی سرطان ارثی منتشر معده به صورت وجود داشتن یکی یا بیشتر از شروط زیر مطرح شده است:

1- دو تشخیص سرطان معده در یک خانواده، صرف نظر از سن تشخیص

2- یک تشخیص سرطان معده در فرد جوان‌تر از 40 سال

3- سابقه خانوادگی و یا فردی از سرطان منتشر معده و سرطان لبولر پستان که حداقل یکی از آنها در سن زیر 50 سال تشخیص داده شده باشد.⁴

واقعی موارد را منعکس نمی‌کند، هدف مقاله حاضر افزایش آگاهی نسبت به سرطان معده ارثی و گوش به زنگ بودن در رابطه با انجام مشاوره ژنتیک و نیاز به پایش آندوسکوپی و یا درمان پیشگیرانه در این خانواده‌ها با توجه به بروز سرطان معده در سنین پایین‌تر و رفتار تهاجمی‌تر سرطان در آنها، می‌باشد.

نرسیده و در واقع اطلاعات کنونی ما از موارد کوچک و آنالیزهای گذشته‌نگر حاصل شده است. سرطان ارثی منتشر معده ندرتاً در جمعیت‌های آسیایی گزارش شده است و این می‌تواند به علت عدم ارزیابی کافی از نظر غربالگری در خانواده‌های مشکوک و عدم مشاوره و ارزیابی ژنتیکی باشد. در واقع احتمالاً آمار کنونی میزان

Abstract:

Familial Gastric Cancer: A Case Series Highlighting Challenges and Implications for Genetic Testing

Mahmoudi S. MD^{}, Shadidi Asil R. MD^{*}, Zamani A. MD^{*}, Mirhashemi S. H. MD^{**}*

Souri M. MD^{}, Rashnow F. MD^{*}, Oshidouri B. MD^{*}, Hajinasrollah E. MD^{***}*

(Received: 14 Feb 2023 Accepted: 29 May 2023)

Gastric cancer, a significant global health concern, presents unique challenges when it occurs within families due to potential genetic predisposition. This article presents a case series of three gastric cancer cases in a family and discusses their clinical characteristics, management, and outcomes. The first case involved a 35-year-old female patient who underwent surgery with no recurrence during follow-up. The second case, her younger brother, experienced recurrence and post-op complication leading to death. The third case, their mother, presented with metastatic gastric cancer. The article emphasizes the rarity of hereditary gastric cancer and the need for further research and guidelines in its diagnosis and treatment. Genetic testing's role in identifying familial gastric cancer remains uncertain but warrants improvement in disease management, family monitoring, and preventive interventions.

Key Words: Gastric Cancer, Familial Gastric Cancer, Genetics, Genetic Testing

^{*} Assistant Professor of General Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran

^{**} Associate Professor of General Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran

^{***} Professor of General Surgery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Loghman Hakim Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144: 1941-1953.
2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May; 23(5): 700-13. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24618998; PMCID: PMC4019373.
3. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, Caldas C, Schreiber KE, Hardwick RH, Ausems MG, Bardram L, Benusiglio PR, Bisseling TM, Blair V, Bleiker E, Boussioutas A, Cats A, Coit D, DeGregorio L, Figueiredo J, Ford JM, Heijkoop E, Hermens R, Humar B, Kaurah P, Keller G, Lai J, Ligtenberg MJ, O'Donovan M, Oliveira C, Pinheiro H, Ragnath K, Rasenberg E, Richardson S, Roviello F, Schackert H, Seruca R, Taylor A, Ter Huurne A, Tischkowitz M, Joe ST, van Dijck B, van Grieken NC, van Hillegersberg R, van Sandick JW, Vehof R, van Krieken JH, Fitzgerald RC. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015; 52: 361-374.
4. Luo W, Fedda F, Lynch P, Tan D. CDH1 Gene and Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Molecular and Histological Alterations and Implications for Diagnosis And Treatment. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 1421.
5. van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, Sijmons R, Aalfs CM, Ausems MG, Gómez García EB, Wagner A, Hes FJ, Arts N, Mensenkamp AR, van Krieken JH, Hoogerbrugge N, Ligtenberg MJ. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients with a Germline Mutation in CDH1. *Gastroenterology* 2015; 149: 897-906: e19.
6. Ugai T., Sasamoto N., Lee H., Ando M., Song M., Tamimi R.M., Kawachi I., Campbell P.T., Giovannucci E.L., Weiderpass E., et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2022; 19: 656-673. doi: 10.1038/s41571-022-00672-8.
7. Carneiro F. Familial and hereditary gastric cancer, an overview. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2022; 58-59: 101800. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101800.
8. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*. 1998; 392: 402-405.
9. Gjyshi O, Vashi P, Seewald L, Kohan M, Abboud E, Fowler E, Suppiah R, Halabi H. Therapeutic and prophylactic gastrectomy in a family with hereditary diffuse gastric cancer secondary to a CDH1 mutation: a case series. *World J Surg Oncol*. 2018 Jul 14; 16(1): 143. doi: 10.1186/s12957-018-1415-5. PMID: 30007404; PMCID: PMC6046101.
10. de Assumpção PB, de Assumpção PP, Moreira FC, Ribeiro-Dos-Santos Â, Vidal AF, Magalhães L, Khayat AS, Ribeiro-Dos-Santos AM, Cavalcante GC, Pereira AL, Medeiros I, de Souza SJ, Burbano RMR, de Souza JES, Dos Santos SEB. Incidence of Hereditary Gastric Cancer May Be Much Higher than Reported. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 12; 14(24): 6125. doi: 10.3390/cancers14246125. PMID: 36551612; PMCID: PMC9776697.