

Klinische, histologische en moleculaire kenmerken van familiale maagkanker

Familial gastric cancer: clinicopathological and molecular characteristics

dr. R.S. van der Post

SAMENVATTING

Op 23 december 2017 promoveerde R.S. van der Post aan de Radboud Universiteit op het proefschrift getiteld 'Familial gastric cancer: clinicopathological and molecular characteristics'. Het onderzoek vond plaats in het Radboudumc onder leiding van prof. dr. J.H.J.M. van Krieken, klinisch patholoog, prof. dr. N. Hoogerbrugge-van der Linden, oncogeneticus en prof. dr. M.J.L. Ligtenberg, moleculair bioloog. In dit artikel staan de belangrijkste bevindingen uit het proefschrift.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:231-33)

SUMMARY

On December 23, 2017, R.S. van der Post defended her thesis at the Radboud University, entitled 'Familial gastric cancer: clinicopathological and molecular characteristics'. Her studies were performed in the Radboud university medical centre under supervision of prof. J.H.J.M. van Krieken, MD, PhD, prof. N. Hoogerbrugge-van der Linden, MD, PhD, and prof. M.J.L. Ligtenberg, PhD. This article describes the most important results of the thesis.

INLEIDING

Bij ongeveer 10-20% van patiënten met maagkanker treedt familiale clustering op, waarbij niet alleen genetische factoren een rol kunnen spelen, maar ook gelijke omgevingsfactoren en leefgewoonten. Familiaire vormen van maagkanker worden ingedeeld aan de hand van de histologische vorm, te weten diffuus en intestinaal-type maagkanker. Dit proefschrift is gericht op de klinische criteria, multidisciplinaire richtlijn, histologische diagnostiek, endoscopische surveillance en genetische analyses van familiale diffuus-type maagkankerpatiënten met en zonder bekende erfelijke oorzaak.

KLINISCHE CRITERIA ERFELIJKE MAAGKANKER

Erfelijke diffuse maagkanker is een kankerpredispositiesyndroom dat kan worden veroorzaakt door een verandering in het *CDH1*-gen. Mensen die worden geboren met een kiembaanmutatie in het *CDH1*-gen hebben een levenslang sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van diffuus-type maagkanker (tot 70%) en lobulair-type borstkanker (ongeveer 40%).¹ Na ontdekking van genmutaties in *CDH1* als oorzaak van erfelijke maagkanker, zijn door de internationale expertgroep voor erfelijke maagkanker criteria ontwikkeld voor het opsporen van families met een kiembaanmutatie in het *CDH1*-gen.^{2,3} De waarde en toepassing van deze criteria in

Correspondentie graag richten aan mw. dr. R.S. van der Post, klinisch patholoog, afdeling Pathologie, route 824, Radboudumc, Geert Grooteplein Zuid 30, 6525 GA Nijmegen, tel.: 024 361 43 61, e-mailadres: chella.vanderpost@radboudumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het onderzoek beschreven in dit proefschrift werd financieel ondersteund door KWF Kankerbestrijding.

Trefwoorden: endoscopie, erfelijk, familiair, histologie, maagkanker, richtlijn

Keywords: endoscopy, genetics, guidelines, hereditary diffuse gastric cancer, histology

Nederland werd onderzocht. Sinds 1999 werden in Nederland 499 families getest op mutaties in het *CDH1*-gen.⁴ Er werden 16 pathogene mutaties gevonden in 118 families die voldeden aan de internationale criteria (14%). Niet altijd kon het histologische type worden bevestigd, doordat er geen informatie bekend was van familieleden of doordat de diagnose te lang geleden was en er geen medische documenten beschikbaar waren. Verder zijn veel families getest die niet voldeden aan de criteria, maar waarin wel veel gevallen van maagkanker of andere vormen van kanker voorkwamen. In families zonder diagnoses van diffuus-type maagkanker, maar intestinaal-type of andere vormen van kanker werden geen mutaties in *CDH1* gevonden.

MULTIDISCIPLINAIRE RICHTLIJN ERFELIJKE DIFFUSE MAAGKANKER

In maart 2014 organiseerde onze onderzoeksgroep een internationale, multidisciplinaire conferentie over erfelijke maagkanker in het Radboudumc met als doel actuele kennis te delen en samen te brengen in een nieuwe uitgave van de internationale richtlijn voor erfelijke maagkanker.⁵ De richtlijn werd verbeterd naar aanleiding van nieuwe ontwikkelingen in mutatieanalysetechnieken, operatiemogelijkheden en uitkomsten, endoscopische surveillance en verbeterde pathologische verslaglegging van families met familiale diffuus-type maagkanker met en zonder bewezen *CDH1*-genmutatie. De inbreng van patiënten werd eveneens sterk gewaardeerd, waarbij in de richtlijn een sectie is opgenomen met het perspectief van deze patiënten op het leven met dit syndroom en het ondergaan van een preventieve maagresectie en de consequenties op psychologisch, fysiologisch en metabool gebied. Naar aanleiding van deze workshop werden de criteria om op *CDH1*-genmutaties te testen verbreed teneinde zo veel mogelijk families op te sporen met deze ernstige aandoening (zie *Tabel 1*, pagina 233).

HISTOLOGISCHE DIAGNOSTIEK ERFELIJKE MAAGKANKER

De histologische karakteristieken van maagkanker bij patiënten met familiale maagkanker werden onderzocht, van wie 27 met een bewezen kiembaanmutatie in *CDH1* en 122 zonder bewezen erfelijke afwijking. De maagkankerpreparaten van patiënten met een kiembaanmutatie in *CDH1* toonden vaak een gecombineerde groeiwijze met - naast vaak een klein focus van zegelringcellen - ook mucineuze en glandulaire componenten. Bij bijna de helft van de patiënten die een maagresectie voor een gevorderd stadium maagkanker hadden ondergaan, konden specifieke voorstadia worden aangetoond in omgevend maagweefsel op afstand van de tumor. Deze voorstadia werden alleen gevonden bij patiënten

met een *CDH1*-mutatie en niet bij de 122 patiënten zonder bewezen mutatie.

CDH1 codeert voor het eiwit E-cadherine en bij het uitvallen van beide allelen van *CDH1* (een aangeboren en een verworven mutatie) kan E-cadherine niet meer zijn werk doen, waardoor maagkanker kan ontstaan. Het gebruik van immunohistochemie om verlies van de eiwitexpressie van E-cadherine aan te tonen wordt veel gebruikt, soms ook in de diagnostiek van erfelijke maagkanker. De vergelijking van vier verschillende E-cadherine-antilichamen in maagkankersamples van patiënten met en zonder *CDH1*-mutatie toonde in beide groepen vrijwel even vaak verlies dan wel behouden, maar onregelmatige membraneuze expressie. Derhalve heeft E-cadherine-immunohistochemie geen waarde in de diagnostiek van erfelijke maagkanker.

ENDOSCOPISCHE SURVEILLANCE BIJ PATIËNTEN MET ONVERKLAARDE FAMILIAIRE MAAGKANKER

Veel families die voldoen aan criteria voor familiale maagkanker hebben geen mutatie in het *CDH1*-gen en blijven onverklaard. De internationale richtlijn beveelt jaarlijkse maagonderzoeken aan in families die sterk verdacht zijn voor erfelijke diffuse maagkanker. Jaarlijkse endoscopische screening werd verricht bij 90 familieleden van 40 families met erfelijke diffuse maagkanker zonder *CDH1*-mutatie in twee expertisecentra: het Radboudumc en Antoni van Leeuwenhoek.⁶ De gastroscopische procedure betreft een uitgebreid protocol waarbij 30 willekeurige bipten van alle regio's van de maag per screening wordt aanbevolen. Met dit protocol werden bij vijf personen maagcarcinomen gevonden tijdens gastroscopieën. Bij vier patiënten (van één familie) betroffen dit vroege stadia en bij één patiënt van een andere familie betrof het een gevorderd stadium van maagkanker tijdens de eerste screeningsprocedure. Dit onderzoek toont aan dat op deze wijze maagcarcinomen kunnen worden opgespoord al betreft het een relatief laag percentage. Het verder vervolgen van deze families en het uitvoeren van dergelijk onderzoek in andere expertisecentra kan meer inzicht geven in de effectiviteit van dergelijke screening.

GENETISCHE ANALYSES: ONDERZOEK NAAR NIEUWE PREDISPOSITIEGENEN ERFELIJKE MAAGKANKER

Aangezien in het grootste deel van families met meerdere gevallen van maagkanker geen erfelijke oorzaak kan worden gevonden, werd exoomsequencing uitgevoerd bij 54 patiënten van 53 families die verdacht worden van erfelijke maagkanker. Met verschillende analyses werd een aantal kandidaatgenen gevonden die nader moeten worden geëvalueerd

TABEL 1. Criteria om families op *CDH1*-kiembaanmutaties te testen.⁵

Twee of meer gevallen* van maagkanker op elke leeftijd, waarvan ten minste één bevestigde diagnose van diffuus-type maagkanker
Diffuus-type maagkanker onder de leeftijd van 40 jaar
Het tegelijkertijd voorkomen van diffuus-type maagkanker en lobulair-type borstkanker, waarvan een diagnose onder de leeftijd van 50 jaar*
Het voorkomen van meerdere gevallen van lobulair-type borstkanker onder de leeftijd van 50 jaar*
Families met het tegelijkertijd voorkomen van diffuus-type maagkanker en schisis
In-situ-zegelringcellen en/of pagetoïde verspreiding van zegelringcellen in de maag

*m.b.t. eerste- en tweedegraadsverwanten.

in andere cohorten.⁷ Ook werd in een groot Europees cohort het voorkomen van mutaties in drie mogelijke maagkanker-predispositiegenen - *CTNNA1*, *MAP3K6* en *MYD88* - onderzocht in 286 families.⁸ Hierin werden twee families met mutaties in het *CTNNA1*-gen gevonden. Mede door deze studie zijn er nu wereldwijd vijf families gerapporteerd met mutaties in het *CTNNA1*-gen, een gen dat qua functie nauw betrokken is bij het *CDH1*-gen. Er werden ook varianten in het *MAP3K6*-gen gevonden, maar - aangezien afwijkingen in dit gen ook frequent werden teruggevonden in een gezonde controlepopulatie - toont deze studie aan dat het zeer onwaarschijnlijk is dat dit een maagkankerpredispositiegen is. Afwijkingen in het *MYD88*-gen konden niet worden aangetoond. Aangezien slechts één patiënt met afwijkingen in dit gen is beschreven, blijft het vooralsnog onduidelijk of dit gen een belangrijke predispositie geeft op het ontwikkelen van maagkanker. Verder onderzoek is hiervoor nodig.

BELANGRIJKSTE CONCLUSIES

- In een diagnostische setting werd in 14% van de families verdacht voor erfelijke diffuse maagkanker een kiembaanmutatie in het *CDH1*-gen gevonden.
- *CDH1*-geassocieerde maagkanker is heteroog met naast een klassieke diffuse groeiwijze ook glandulaire groei en mucineuze differentiatie.
- E-cadherine-immunohistochemie heeft geen toegevoegde waarde in de diagnostiek van erfelijke maagkanker.
- Bij endoscopische surveillance van familieleden van patiënten met familiale diffuse maagkanker zonder *CDH1*-mutatie werd bij 6% diffuse maagkanker gevonden.

- Exoom-‘sequencing’-onderzoek toonde een groot aantal potentieel interessante maagkanker-geassocieerde varianten die nader geëvalueerd moeten worden.
- Kiembaanmutaties in het *CTNNA1*-gen werden bevestigd als een zeldzame oorzaak van erfelijke diffuse maagkanker.

REFERENTIES

1. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: *CDH1* mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015;1:23-32.
2. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-5.
3. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80.
4. Van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, et al. Accuracy of hereditary diffuse gastric cancer testing criteria and outcomes in patients with a germline mutation in *CDH1*. *Gastroenterology* 2015;149:897-906.e19.
5. 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.
6. Van der Post RS, Van Dieren J, Grelack A, et al. Outcomes of screening gastroscopy in first-degree relatives of patients fulfilling hereditary diffuse gastric cancer criteria. *Gastrointest Endosc* 2018;87(2):397-404.e2.
7. Vogelaar IP, Van der Post RS, Van Krieken JH, et al. Unraveling genetic predisposition to familial or early onset gastric cancer using germline whole-exome sequencing. *Eur J Hum Genet* 2017;25:1246-52.
8. Weren RD, Van der Post RS, Vogelaar IP, et al. Role of germline aberrations affecting *CTNNA1*, *MAP3K6* and *MYD88* in gastric cancer susceptibility. *J Med Genet* 2018 Jan 12 [E-pub ahead of print].

ONTVANGEN 16 MEI 2018, GEACCEPTTEERD 20 JUNI 2018.