

Синдром наследственного диффузного рака желудка: Информация для семей с патогенным вариантом гена *CDH1*

Цель данной памятки состоит в том, чтобы предоставить вам подробную информацию о результатах генетического теста, которую вы можете прочитать и обсудить со своими лечащими провайдерами (медработниками). Исследователи продолжают изучать ген *CDH1*, поэтому, пожалуйста, раз в год обращайтесь к своим провайдерам (медицинским специалистам), чтобы узнать новую информацию, которая может быть важна для вас и членов вашей семьи. (Глоссарий медицинских терминов, подчеркнутых в данном документе, см. на последней странице.)

Вы являетесь носителем патогенного варианта гена *CDH1*. Это означает, что у вас есть синдром наследственного диффузного рака желудка.

Что такое наследственный рак?

- Рак — распространенное заболевание. Каждый третий (3-й) житель США в течение своей жизни страдает тем или иным видом рака.
- Примерно 5-10% раковых заболеваний (до 1 из 10) являются наследственными. Наследственный рак возникает, когда человек рождается с патогенным вариантом (также известным как мутация) в гене, который увеличивает вероятность развития определенных типов рака. Патогенный вариант может передаваться из поколения в поколение.
- Как правило, семьи с патогенным вариантом *CDH1* имеют один или несколько из следующих признаков:
 - Рак желудка (желудочно-кишечного тракта)
 - Рак груди у людей, которым при рождении был присвоен мужской пол
 - Лица с более чем одним диагнозом рака (например, два дольковых рака груди/молочной железы или диффузный рак желудка и дольковый рак молочной железы)
 - Несколько членов семьи с раком, связанным с *CDH1*
 - Раковые заболевания, связанные с *CDH1*, в нескольких поколениях семьи
 - В некоторых семьях в анамнезе могут быть расщелина губы/расщелина неба и диффузный рак желудка

Что такое патогенный вариант?

- ДНК (DNA на англ.) — это наш генетический материал, который передается от родителя к ребенку. В ней содержатся инструкции по развитию, росту и функционированию нашего тела. Ген — это небольшой фрагмент ДНК, который выполняет определенную работу в теле. Некоторые гены определяют такие характерные особенности, как цвет глаз или рост, в то время как другие гены



связаны с нашим здоровьем.

- У всех нас есть вариации в генах, которые делают нас отличающимися друг от друга. Большинство этих вариаций не меняют принцип работы наших генов. Однако некоторые вариации не позволяют генам работать правильно. Этот тип вариации называется патогенным вариантом или мутацией.

Почему наличие этого патогенного варианта повышает риск развития рака?

- Работа гена *CDH1* заключается в предотвращении рака. Он называется геном-супрессором опухоли. При правильной работе гены-супрессоры опухолей помогают предотвратить рак, контролируя рост и деление клеток.
- У людей, рожденных с патогенным вариантом *CDH1*, есть только одна рабочая копия гена *CDH1*, поэтому риск развития рака у них выше среднего.

Каковы риски развития рака, связанные с этим патогенным вариантом?

- Люди, рожденные с патогенным вариантом *CDH1* (у которых есть синдром HDGC), более подвержены риску определенных видов рака, описанных в таблице ниже.

Таблица: **Пожизненный риск развития рака (шанс заболеть раком в любое время в течение жизни)**

| | Люди, у которых есть патогенный вариант гена <i>CDH1</i> |
|---|--|
| Диффузный рак желудка (при рождении присвоен мужской пол) | 42-70% |
| Диффузный рак желудка (при рождении присвоен женский пол) | 33-83% |
| Лобулярный рак груди (для лиц, которым при рождении присвоен женский пол) | 39-60-4444 |
| Рак толстой кишки | Недостаточные свидетельства |

Адаптировано в 2020 г. на основе рекомендаций IGCLC, руководство сети National Comprehensive Cancer Network Gastric Guideline, v1.2023, National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment: Руководство по раку груди, яичников и поджелудочной железы, v3.2023

*Эти риски основаны на данных о людях, которые не проходили регулярный скрининг и/или другие виды лечения, такие как операция по снижению риска.

- Приведенные выше цифры представлены в виде диапазона. Это связано с тем, что не все семьи/отдельные лица имеют одинаковую степень риска. На степень риска могут влиять факторы окружающей среды, образ жизни, личная история болезни, семейный анамнез рака и другие генетические или неизвестные факторы.

Можно ли исправить патогенный вариант?

К сожалению, пока невозможно исправить патогенный вариант гена *CDH1*. Тем не менее, можно изменить лечение и некоторые аспекты вашего образа жизни. Ваш провайдер(-ы) обсудит с вами эти опции и составит подходящий для вас план медицинского обслуживания.

Каковы рекомендации по медицинскому уходу?

Рекомендации по медицинскому уходу за людьми с патогенным вариантом *CDH1* разделены на три категории: **наблюдение, операция и лекарства**.

Наблюдение:

Цель наблюдения (также называемого "скринингом") - диагностировать рак на как можно более ранней стадии. Хотя ученые и врачи не могут предотвратить развитие рака, очень важным фактором является раннее обнаружение. Если рак обнаружен на ранней стадии, вероятность его успешного лечения будет выше. Есть очень



хорошие методы наблюдения для некоторых, но не для всех видов рака. **В частности, посмотрите приведенную ниже информацию о профилактике диффузного рака желудка хирургическим путем в сравнении с наблюдением.**

В приведенной ниже таблице приведены рекомендации по наблюдению для лиц с патогенным вариантом *CDH1*. *Обратите внимание, что это общие рекомендации. Конкретные рекомендации для отдельных пациентов и семей могут различаться.*

| Тип рака | Рекомендации по наблюдению |
|--|--|
| Диффузный рак желудка | Доказанная польза скрининга отсутствует. Эндоскопия верхних отделов желудка с несколькими произвольными биопсиями каждые 6-12 месяцев до гастрэктомии. |
| Рак груди (для лиц, которым при рождении присвоен женский пол) | Маммография с учетом результатов томосинтеза ежегодно, начиная с 30 лет. Рассмотрите проведение ежегодных MRI груди с контрастом, начиная с 30 лет. |
| Рак толстой кишки | На основе личного и семейного анамнеза, рассмотрите проведение колоноскопии каждые 3-5 лет, начиная с возраста 40 лет. |

*Адаптировано в 2020 г. на основе рекомендаций IGCLC, руководство сети National Comprehensive Cancer Network Gastric Guideline, v1.2023, National Comprehensive Cancer Network Genetic/Familial High-Risk Assessment: Руководство по раку груди, яичников и поджелудочной железы, v3.2023

*На основании экспертного мнения

Опции снижающей риск операции:

Цель снижающей риск операции состоит в уменьшении риска развития рака путем удаления здоровой ткани до развития в ней рака. Это также называется профилактической операцией. Снижающая риск операция не исключает шанс заболеть раком, но значительно снижает такую вероятность.

- **Профилактическая тотальная гастрэктомия (PTG):** Не доказано, что скрининг позволяет выявлять диффузный рак желудка в тех случаях, когда он излечим; поэтому лицам, являющимся носителями патогенного варианта *CDH1* в семьях с подтвержденным диагнозом HDGC, настоятельно рекомендуется профилактическая хирургия. PTG удаляет весь желудок, прикрепляя пищевод непосредственно к тонкой кишке, и ее должен выполнять специально обученный хирург. PTG почти исключает вероятность развития рака желудка. Однако это очень значительная операция, поэтому важно тщательно обсудить риски и преимущества со специально обученными медицинскими работниками.
- **Профилактическая двусторонняя мастэктомия (PBM):** Это операция по удалению здоровой ткани груди для снижения вероятности рака груди более чем на 90%. Поскольку существуют эффективные инструменты наблюдения за раком груди, люди, являющиеся носителями патогенных вариантов *CDH1*, могут выбрать наблюдение в качестве приемлемой альтернативы операции PBM. Выбор между операцией PBM и наблюдением - это очень личное решение, поэтому важно тщательно рассмотреть преимущества и недостатки каждой из опций с квалифицированным в данном вопросе медицинским персоналом. У тех, кто рассматривает операцию PBM, могут возникнуть вопросы о их опциях по реконструкции груди (восстановление грудных бугорков с помощью имплантатов или тканей), и это можно обсудить с хирургом - специалистом по операциям на груди.

Медикаменты (Химиопрофилактика):

В некоторых случаях могут быть прописаны лекарства, снижающие шанс развития рака.

- В настоящее время нет лекарств, помогающих снизить риск диффузного рака желудка. Однако *H. Pylori* — это бактериальная инфекция, связанная с раком желудка. Пациентам, подверженным риску развития



рака желудка, следует обсудить со своими врачами возможность заражения *H. Pylori* инфекцией и при необходимости получить соответствующее лечение.

К кому мне следует обратиться за медицинской помощью?

Важно найти медицинских работников, которым вы доверяете для долгосрочного последующего наблюдения. Часть этих услуг могут оказывать ваши лечащие врачи. В некоторых случаях вам может потребоваться посещение врачей, прошедших специальную подготовку. При необходимости мы будем рады направить вас к специалистам в Mass General.

Как я могу вести здоровый образ жизни, чтобы снизить риск развития рака?

Каждому человеку следует вести здоровый образ жизни, но это может быть еще более важно для людей с повышенным риском развития рака. По данным American Cancer Society, здоровый образ жизни включает:

- Отказ от табака.
- Поддержание здорового веса.
- Регулярные занятия физическими упражнениями.
- Соблюдение здоровой диеты с большим количеством фруктов и овощей.
- Ограничение употребления алкоголя до 1-2 алкогольных напитков в день.
- Защита вашей кожи и глаз от солнца.
- Знание своего организма, а также своей и семейной истории болезни и ваших рисков.
- Регулярные обследования и скрининговые тесты на рак.

Каковы шансы того, что у членов моей семьи тоже есть патогенный вариант?

- **Ваши дети:** У каждого из ваших детей 50% шансов унаследовать обычную (рабочую) копию *CDH1* ген и 50% шансов унаследовать патогенный вариант *CDH1* (нерабочая копия).
 - Рекомендуемый возраст, в котором можно проводить тестирование родственникам из группы риска, точно не установлен. Редкие случаи прогрессирующего диффузного рака желудка были зарегистрированы в семьях с HDGC в возрасте до 18 лет, но общий риск диффузного рака желудка в возрасте до 20 лет низок. По мнению экспертов, рассмотрение вопроса о генетическом тестировании можно начинать в возрасте совершеннолетия (16-18 лет). Сроки генетического тестирования несовершеннолетних заслуживают внимательного рассмотрения психологического, эмоционального и физического здоровья человека и его семьи. Это непростое решение, и риски и преимущества следует тщательно обсудить с нашей бригадой экспертов в области здравоохранения.
- **Ваши братья и сестры и другие родственники:** В большинстве случаев шансы того, что у братьев и сестер человека с патогенным вариантом *CDH1* будет такой же патогенный вариант, составляют 50%. Кроме того, другие члены семьи (например, родители, двоюродные братья и сестры, тети и дяди) также могут быть подвержены риску иметь этот патогенный вариант.
- **Планирование семьи:** Люди с патогенными вариантами *CDH1* могут быть озабочены передачей патогенного варианта *CDH1* ребенку. Существуют репродуктивные опции, которые можно использовать для снижения шанса передачи патогенного варианта *CDH1* ребенку. Если вы хотите узнать больше об этих опциях, обратитесь за направлением к своему генетическому консультанту .

В письме от вашего генетического консультанта, даны более конкретные рекомендации о том, какие родственники являются кандидатами на генетическое тестирование. Однако, пожалуйста обращайтесь к нам с любыми дополнительными вопросами.

Где я могу найти дополнительную информацию?

Пожалуйста, обращайтесь к нам, если у вас возникнут вопросы или если вам понадобятся дополнительные информационные ресурсы. Некоторые люди находят полезным поговорить с другими людьми с патогенными вариантами *CDH1*, у которых есть аналогичные опасения. Мы будем рады организовать для вас такую встречу,



если вы в этом заинтересованы.

Ниже приведен список дополнительных источников информации:

Center for Cancer Risk Assessment
Центр оценки риска развития раковых заболеваний
Mass General Cancer Center
Онкологический центр в Mass General
www.massgeneral.org/ccra
(617) 724-1971

American Cancer Society
Американское онкологическое общество
www.cancer.org
(800) 227-2345

Facing Our Risk of Cancer Empowered (FORCE)
Справиться с риском развития рака вооружившись знаниями (FORCE)
www.facingourrisk.org
(866) 288-RISK

No Stomach for Cancer
www.nostomachforcancer.org
(855) 355-0241



Глоссарий терминов генетики рака:

- **Присвоенный при рождении женский пол/присвоенный при рождении мужской пол:** Относится к полу, который врач или акушерка использовали для описания ребенка при рождении на основании их внешней анатомии.
- **Клетка:** Основная структурная и функциональная единица любого живого существа. Каждая клетка - это небольшой контейнер с химикатами и водой, покрытый мембраной. Человеческий организм состоит из 100 триллионов клеток, формирующих все части тела, такие как органы, кости и кровь.
- **ДНК (DNA на англ.):** Дезоксирибонуклеиновая кислота, или ДНК, - это генетический материал, передаваемый от родителя к ребенку, который содержит инструкции по развитию, росту и ежедневному функционированию.
- **Раннее выявление:** Процесс обнаружения рака, когда он только начинает развиваться.
- **Ген:** Ген — это небольшой фрагмент ДНК, который дает инструкции по определенному признаку.
- **Унаследованный признак:** Характер или особенность, передающиеся от родителя к ребенку.
- **Пожизненный риск заболевания раком:** Шанс того, что у человека в течение его или ее жизни разовьется рак. Иногда это определяется как шанс развития рака к 75 или 80 годам.
- **Патогенный вариант:** Изменение в гене, которое не позволяет ему работать правильно. Также называется мутацией.
- **Снижающая риск операция:** Операция по удалению здоровых тканей или органов до развития рака. Также называется профилактической операцией.
- **Наблюдение:** Скрининговые тесты или процедуры, направленные на выявление ранних признаков развития рака или его возвращения (рецидива).
- **Синдром:** Набор признаков и симптомов, которые проявляются вместе и характеризуют заболевание или состояние здоровья.
- **Ген-супрессор опухоли:** При правильной работе гены-супрессоры опухолей предотвращают развитие рака, контролируя рост клеток.

