

Badania genetyczne w raku żołądka

Badania genetyczne w onkologii wykonywane są dla różnych celów. Mogą to być badania w nowotworach uwarunkowanych genetycznie, mające na celu potwierdzenie rozpoznania, identyfikację nosicieli patogennego wariantu (mutacji) lub wdrożenia profilaktyki antynowotworowej. W tym przypadku materiałem do badań jest krew obwodowa, z której do celów badania izoluje się DNA z komórek jądrzastych. W około 10-20% przypadkach raków żołądka stwierdza się rodzinne występowanie nowotworu. Zespół spowodowany nosicielstwem patogennego wariantu (mutacji) E-kadheryny (*CDH1*) jest jedynym dotychczas opisanym zespołem nowotworowym, specyficznym narządowo, o ustalonym podłożu genetycznym, które predysponuje do raka żołądka (zachorowanie nawet w wieku 14-16 lat!). Nosiciele tej mutacji mają 80% ryzyko rozwoju raka żołądka. Wrodzony rozlany rak żołądka (ang. Hereditary Diffuse Gastric Cancer - HDGC) występuje w bardzo młodym wieku, najczęściej pojawia się przed 40 rokiem życia, znane są przypadki wystąpienia nowotworu już w 14 roku życia.

Wskazania:

- W rodzinie były dwa lub więcej zachorowania na raka żołądka typu rozlanego lub zrazikowego raka piersi
- Jeśli wykryto jedno zachorowanie na rozlanego raka żołądka przed 40 rokiem życia
- W rodzinie były zachorowania na zrazikowego raka piersi (nawet jeżeli nikt nie chorował na raka żołądka!)

Poza dziedzicznym rakiem żołądka spowodowanym występowaniem mutacji w genie *CDH1*, istnieją jeszcze kilka zespołów dziedzicznej predyspozycji do nowotworów, w przebiegu których nowotwór złośliwy żołądka występuje ze zwiększoną częstością. Do zespołów tych należą:

- zespół dziedzicznego niezwiązanego z polipowatością raka jelita grubego – zespół Lyncha (mutacje genów *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* a także *MLH3*, *PMS1*, *PMS2* i *TGFBR2*)
- zespół dziedzicznego raka piersi lub/i jajnika (mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2*)
- zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej jelita grubego (mutacje genu *APC*)
- zespół Cowden'a (mutacje genu *PTEN*)
- zespół Peutz-Jeghers'a (mutacje genu *STK11*)
- zespół Li-Fraumeni (mutacje genu *TP53*)
- zespół Bloom'a (mutacje genu *BLM*)

Osoby, które należą do grupy posiadającej wskazania do postaci raka żołądka uwarunkowanej genetycznie, powinny udać się do lekarza pierwszego kontaktu i uzyskać skierowanie do specjalistycznej poradni genetycznej, gdzie genetyk kliniczny wykona analizę przypadku i przeprowadzi wywiad rodzinny.

Przypadki raka żołądka, które nie są uwarunkowane genetycznie to tzw. sporadyczne raki, które występują w około 80% wszystkich przypadków tego nowotworu. W takich przypadkach badania genetyczne wykonywane są na materiale genetycznym pochodzącym z komórek nowotworowych. Celem tych badań jest identyfikacja mutacji somatycznych wysypujących jedynie w komórkach nowotworowych. Dzięki temu możliwe jest m.in. doprecyzowanie rozpoznania nowotworu jak również dopasowanie odpowiedniego leczenia ukierunkowanego molekularnie (terapia celowana). Przykładem terapii celowanej może być leczenie trastuzumabem, którego podanie jest możliwe w około 20% przypadków sporadycznego raka żołądka, gdzie identyfikuje się amplifikację genu *HER2*. Inne zmiany somatyczne w rakach żołądka obserwuje się również w takich genach jak *TP53*, *KRAS*, *MET*, *EGFR*, *PIK3CA*, *FGFR2* czy *ROS1*. Pacjenci posiadający określone zaburzenia w wymienionych genach, w niektórych przypadkach, mogą być leczeni w ramach badań klinicznych. Ponadto pacjenci, u których stwierdza się tzw. niestabilność mikrosatelitarną (MSI), dotyczy to około 20% przypadków, mogą odnieść korzyść terapeutyczną z zastosowania immunoterapii.

W przypadku gdy do raka żołądka włączymy grupę nowotworów GIST (około 60% przypadków GIST), które zlokalizowane są w obrębie żołądka, terapie celowane mogą być wdrożone po identyfikacji zmian m.in. w takich genach jak *KIT*, *PDGFRA* czy *NTRK*.

Badania mutacji somatycznych zlecane są w tzw. lecznictwie szpitalnym przez onkologa klinicznego, prowadzącego chorego.

Opracowanie autorskie:

Dr n. med. Andrzej Tysarowski, MBA

Kierownik Zakładu Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut

Badawczy