

16. Hereditair Diffuus Maagcarcinoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *CDH1*-gen
- Mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom indien:
 - Persoon met diffuus maagcarcinoom <40 jaar, of
 - Persoon met diffuus maagcarcinoom en lobulair mammacarcinoom, of
 - Maagcarcinoom bij ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden, waarvan ten minste één bewezen diffuus maagcarcinoom, of
 - Diffuus maagcarcinoom en lobulair mammacarcinoom bij ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden, of
 - Persoon met bilateraal lobulair mammacarcinoom (eerste diagnose <50 jaar) of ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden met lobulair mammacarcinoom <50 jaar, of
 - Persoon met diffuus maagcarcinoom en cleft lip/palate, of diffuus maagcarcinoom en cleft lip/palate bij ≥ 2 eerste- of tweedegraads familieleden, of
 - In situ zegelringcellen en/of pagetoide verspreiding van zegelringcellen in maagbipt

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant

Prevalentie:

- Circa 1-3% van alle gevallen van maagcarcinoom

Kliniek:

- Jonge leeftijd diagnose (gemiddelde leeftijd 38 jaar)
- Cumulatief lifetime risico (80 jaar) op maagcarcinoom voor mutatiedragers is 70% voor mannen (range 60-80%) en 55% voor vrouwen (range 45-70%)
- Cumulatief lifetime risico (80 jaar) voor vrouwelijke mutatiedragers op (lobulair) mammacarcinoom is 40% (range 25-70%)

Genetische basis:

- *CDH1*-gen
- Zeldzaam *CTNNA1*-gen; weinig informatie over penetrantie en risico's

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Families die voldoen aan de criteria voor mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom

DNA-diagnostiek:

- Mutatie-analyse *CDH1*, eventueel in weefsel van patiënt indien geen bloed beschikbaar
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf 18 jaar
- Mutatiedetectie: *CDH1* mutatie in circa 10-18% van de families met mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom
- Onvoldoende basis om het *CTNNA1*-gen standaard te testen

Periodiek onderzoek algemeen:

- Follow-up in gespecialiseerd centrum op het gebied van hereditair diffuus maagcarcinoom

Periodiek onderzoek maag in *CDH1* families:

- Bij dragers van *CDH1*-gen mutatie, met contra-indicatie (leeftijd, psychosociale omstandigheden) voor preventieve gastrectomie
- Bij personen met 50% kans op dragerschap van *CDH1*-gen mutatie, die nog geen voorspellend DNA-diagnostiek hebben laten verrichten
- *Helicobacter pylori* diagnostiek en zonodig eradicatie
- Vroegdetectie wordt bemoeilijkt door laat optreden mucosa afwijkingen
- Gastroscopie 1x per jaar, vanaf 20-25 jaar; sessie van 30 minuten met minutieuze inspectie tijdens insufflatie en desufflatie m.b.v. "white-light high definition" endoscoop en afname van 30 bipten: 6 antrum, 6 angulus/transitionele zone, 6 corpus, 6 fundus, 6 cardia en gerichte bipten bij afwijkingen

Periodiek onderzoek maag in non-*CDH1* families:

- De exacte plaats voor periodiek onderzoek in deze groep en de frequentie is niet geheel duidelijk, de nationale consensus is echter om bij de onderstaande groep surveillance in een gespecialiseerd centrum volgens bovenstaand endoscopieprotocol te overwegen
- Bij eerstegraads verwanten van personen met mogelijk hereditair diffuus maagcarcinoom en een familieanamnese met 2 personen met maagcarcinoom, waarvan 1 vastgesteld diffuus-type maagcarcinoom <50 jaar
- Periodiek onderzoek in families die voldoen aan andere diagnostische criteria uitsluitend na multidisciplinair overleg

Periodiek onderzoek mammae:

- Bij draagsters *CDH1*-mutatie vanaf 30 jaar:
 - Jaarlijks MRI, mammografie en klinisch onderzoek, uit te voeren door een specialist op dit terrein

Behandeling

- Profylactische gastrectomie:
 - Adviseren bij dragerschap *CDH1*-mutatie op jong-volwassen leeftijd, bij voorkeur tussen 20-30 jaar
 - Wanneer maagkanker niet eerder in de familie is voorgekomen, is niet duidelijk of een risicoreducerende operatie geïndiceerd is; endoscopische surveillance wordt dan in ieder geval wel geadviseerd
- Profylactische mastectomie:
 - Wordt niet standaard geadviseerd maar kan voor sommige vrouwen een optie zijn

Website

- www.stichting-CDH1.nl

Literatuur

1. Kluijdt I, Siemerink E, Ausems M et al. *CDH1*-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer* 2012; 131: 367-76
2. 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
3. Van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet* 2015; 52: 361-374
4. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer syndrome; *CDH1* mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23-32