

遗传性弥漫性胃癌的诊治进展

张玉洁 时永全*

第四军医大学西京消化病医院(710032)

摘要 遗传性弥漫性胃癌(HDGC)是一种常染色体显性遗传疾病,其发病可能与 CDH1、CTNNA1 等基因突变有关。HDGC 的内镜活检或术后病理多提示印戒细胞癌,可伴发胃外肿瘤(女性乳腺癌多见)。指南建议相关高危人群进行 CDH1 基因突变检测,多学科参与诊断和治疗评估。对致病性 CDH1 基因突变携带者,应行预防性胃切除术。对于 CDH1 基因无突变或发生无明确意义突变的人群,则可考虑定期内镜监测。本文就 HDGC 的概念、遗传学特征、临床病理表现、基因筛查等内容作一综述,以期对相关临床工作提供参考。

关键词 胃肿瘤; 弥漫性胃癌; 遗传; 钙黏着糖蛋白类; CDH1 基因; 突变; 诊断; 治疗

Progress in Diagnosis and Treatment of Hereditary Diffuse Gastric Cancer ZHANG Yujie, SHI Yongquan. *Xijing Hospital of Digestive Diseases, the Fourth Military Medical University, Xian (710032)*

Correspondence to: SHI Yongquan, Email: shiyquan@fmmu.edu.cn

Abstract Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is an autosomal dominant inherited disease, and may be related to the mutation of CDH1 or CTNNA1 genes. Microscopically, signet-ring cell carcinoma is suggested frequently in endoscopic biopsy or gastrectomy specimens. Some patients may have concomitant extra-stomach tumor (frequently breast cancer in females). Detection of CDH1 gene mutation should be performed in high-risk individuals, and diagnosis and treatment should be carried out by a multidisciplinary team. Prophylactic gastrectomy is recommended for those with pathogenic CDH1 mutation. Endoscopic surveillance is an option for those with CDH1 mutation of undetermined significance and those without germline CDH1 mutation. This review discussed the concept, genetic characteristics, clinicopathological features and genetic screening of HDGC for providing a reference for clinicians.

Key words Stomach Neoplasms; Diffuse Gastric Cancer; Heredity; Cadherins; CDH1 Gene; Mutation; Diagnosis; Therapy

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一。2015 年公布的全球肿瘤统计报告显示,其死亡率位居世界第三^[1],我国胃癌的发病率和病死率亦位居前列^[2]。大部分胃癌患者为散发病例,约 10% 的胃癌患者存在家族聚集现象^[3-5],可能与遗传、饮食、环境等因素有关。其中,与遗传因素相关的胃癌即遗传性胃癌,约占胃癌的 1%~3%。在某些胃癌低发病率地区,大部分呈家族聚集的胃癌是由遗传因素所致^[6]。与遗传性胃癌相关的疾病包括遗传性弥漫性胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)、Li-Fraumeni 综合征、Lynch 综合征、Peutz-Jeghers 综合征等^[7-8]。本文仅对 HDGC 作一阐述。

一、HDGC 的概念

HDGC 是第一种被识别出的遗传性胃癌。1998

年 Guilford 等^[9]对毛利人的胃癌家族聚集现象进行研究后发现,胃癌的家族聚集现象是由于编码 E-钙黏蛋白的 CDH1 基因发生突变所致,其以常染色体显性方式遗传。此类胃癌多为弥漫性和(或)印戒细胞癌,统称为 HDGC。1999 年国际遗传性胃癌协作研究组(International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer, ICG-HGC)提出,符合以下两点之一即可诊断为 HDGC:①一级或二级亲属中有 2 例或 3 例弥漫性胃癌患者,其中 1 例年龄小于 50 岁;②一级或二级亲属中有 3 例以上弥漫性胃癌患者,不考虑年龄^[10]。2010 年,ICG-HGC 更新了 HDGC 的诊断标准,建议在以下几种情况下结合 CDH1 基因筛查进行综合诊断:①一级或二级亲属中至少有 2 例胃癌患者,其中至少 1 例病理确诊为弥漫性胃癌;② 40 岁以前诊断为弥漫性胃癌(可以无家族史);③同时患乳腺小叶癌和弥漫性胃癌

的患者或其家属^[11]。新标准提高了 HDGC 的诊断敏感性,有利于降低漏诊率,目前已广泛采用。

二、HDGC 的遗传学特征

1. HDGC 与 CDH1 基因:研究表明,HDGC 发病可能与 CDH1 基因突变以及 E-钙黏蛋白表达异常有关^[12]。E-钙黏蛋白主要在细胞黏附和细胞极性中发挥作用,从而维持上皮细胞形态和结构的完整性,其表达下调或功能缺失可能导致细胞分化异常,进而形成肿瘤。现有 HDGC 家族病例的基因分析提示,CDH1 在多位点均易发生高频突变,是 HDGC 的危险因素和标志之一^[12]。然而,CDH1 基因突变在不同地区和种族 HDGC 中的检出率差异很大。在胃癌低发病率国家,HDGC 中的 CDH1 基因突变率约为 36% ~ 54%;而在胃癌高发病率地区,HDGC 中 CDH1 基因突变率不到 10%。新西兰毛利人的突变率普遍较高,而韩国、日本和葡萄牙人的突变率较低,约为 8% ~ 15%^[13]。

迄今为止,已报道了超过 155 种不同的种系 CDH1 突变^[12]。多数致病性突变是截短突变,因此不产生功能性蛋白质。约 5% 的突变导致大段外显子缺失^[14-15]。CDH1 是肿瘤抑制基因,因此需要体细胞的“二次打击”以启动肿瘤形成,其分子机制包括甲基化、体细胞突变、杂合性丢失等。与表达野生型 E-钙黏蛋白的细胞相比,致病性错义突变体使关键黏附复合物调节物的正确结合受损,并可能损害正常 E-钙黏蛋白在质膜上的定位和稳定性,因此出现细胞黏附破坏和侵袭增加的现象。波尔图大学分子病理学和免疫学研究所迄今已报道了 49 个种系 CDH1 错义突变的功能评估,大多数突变被分类为有害的并因此可能致病。CDH1 突变数据库链接如下:<http://www.LOVD.nl/CDH1>,建议相关研究人员和临床医师向该数据库提交新发现的突变方式^[13]。

2. HDGC 与 CTNNA1 基因:个别早发的弥漫性胃癌患者无 CDH1 基因突变家族史,提示 CDH1 基因不是诊断和鉴别 HDGC 的惟一指标。目前研究表明,编码 α-E-连环蛋白的 CTNNA1 基因突变可能是导致 HDGC 的另一因素。目前已在 3 个 HDGC 家族中发现 CTNNA1 基因种系突变^[16]。

3. HDGC 与其他基因:有研究^[17]表明,HDGC 可能与 MAP3K6 基因突变有关。同时,BRCA2、PALB2 等基因亦有与 HDGC 相关的报道^[13]。

三、HDGC 的临床和病理特征

1. 病变部位:HDGC 的好发部位报道不一。新西兰的报道指出病变多位于胃窦-体交界处,美国研究者则报道多发于胃近端 1/3 处,而英国的报道认为多发于胃底^[18-19]。不同地区报道的 HDGC 发病部位不同,其原因尚不明确,可能与环境因素和发病机制不同有关^[11]。

2. 胃外疾病:HDGC 患者多伴有胃外肿瘤。在 HDGC 家系中,乳腺小叶癌是第二高发肿瘤^[11]。一些家系中有结肠癌患者,但其发病率是否与普通人群有显著差异仍不得而知^[11]。E-钙黏蛋白在胚胎的唇和腭部呈高表达,部分家系中有唇、腭裂等先天性畸形患者,但较为罕见^[20]。

3. 病理特征:HDGC 晚期呈“皮革胃”样改变,Lauren 分型为弥漫型,内镜活检和术后病理可为低分化腺癌或印戒细胞癌。早期病例肿瘤多局限于黏膜固有层,通常无淋巴结转移。局部病灶在初期呈惰性表现,在黏膜固有层平行播散生长,未向黏膜下浸润,同时核分裂象少见。在病理检查和诊断中,不推荐通过 E-钙黏蛋白免疫组化检测判断是否存在 CDH1 基因突变^[13]。

四、HDGC 的治疗

HDGC 一旦发现应及时手术治疗,必要时参照现有胃癌化疗指南予化疗等辅助治疗^[13]。

五、HDGC 与基因筛查

由于 CDH1 基因突变与 HDGC 密切相关,检测该基因突变可在一定程度上筛选 HDGC 患者及其高危人群。既往研究^[15,21]显示,CDH1 基因突变者在 80 岁之前患 HDGC 的概率高达 80% 以上,女性患乳腺小叶癌的概率约为 60%,80 岁以上女性患弥漫性胃癌或乳腺小叶癌的概率约为 90%。2015 年 Hansford 等^[12]对 75 个 HDGC 家族(包括 3 858 名个体)进行的研究表明,80 岁时 CDH1 突变携带者的胃癌累积风险男性为 70%,女性为 56%;对于 30 ~ 60 岁的 CDH1 突变携带者,男性和女性的胃癌风险相似,且年轻时风险较高;CDH1 基因突变的女性 80 岁之前患乳腺小叶癌的风险为 42%。这些更新的风险评估资料应被视为遗传咨询的新标准,并将被纳入下一个国际胃癌诊治指南。在 Hansford 等^[12]的研究中,只有 19% 符合 HDGC 临床标准的家族具有致病性种系 CDH1 突变,明显少于既往数据。

在临床工作中,对 HDGC 高危人群或可疑患者

进行 CDH1 基因突变检测应取得被筛查者知情同意。医师应对被筛查者进行充分的告知,告知内容不仅应包括正式的遗传学评估及其意义,还应包括多学科团队(MDT)的意见,如消化内科、胃肠外科、病理科、营养科等。建议在 HDGC 先证者中开始遗传检测,之后再对患者亲属进行宣教和检测,但对有风险的亲属进行基因突变检测的最低年龄标准尚不明确。大量报道显示,CDH1 基因突变者在 20 岁后发生弥漫性胃癌的风险显著增加。因此,一般推荐从 16~18 岁开始对有风险的 HDGC 患者亲属进行基因突变检测^[11]。

六、预防性胃切除术

预防性胃切除术适用于致病性 CDH1 基因突变携带者。对于部分突变携带者而言,这一手术可以描述为“降低死亡风险的胃切除术”。因为,即使术前无相关症状,且内镜下无阳性发现,部分突变基因携带者术后标本检测仍可发现 T1N0 期肿瘤^[22]。对于此类患者,手术的目的并非预防发病,而是降低胃癌死亡率。预防性胃切除术的最佳时机暂不明确,目前建议在 20~30 岁之间实施手术,75 岁以上的患者应慎重考虑是否手术^[23]。因全胃切除会影响术后生活质量,术前应充分与患者沟通并告知其利弊。手术方式通常选择全胃切除和 Roux-en-Y 吻合,应确保空肠吻合口远离食管空肠吻合至少 50 cm,以减少胆汁反流风险。近端切除线必须跨越食管鳞状上皮远端(可结合术中内镜),以确保没有胃黏膜残留。关于周围淋巴结清扫范围仍存在争议^[24],目前建议对无症状和内镜下表现者仅行第一站淋巴结清扫。

七、危险人群的随访和监测

1. 内镜监测:对拒绝手术的致病性 CDH1 基因突变携带者,以及 CDH1 基因无突变或发生无明确意义突变的人群,可考虑定期内镜监测。推荐每年复查一次胃镜。建议每次检查前使用祛泡剂,检查时间大于 30 min。由于不同地区报道的病变部位不同,建议采取多点活检,胃窦、窦-体交界、胃体、胃底和贲门每个部位各取活检至少 6 块,活检总数大于 30 块。内镜检查过程中应充分注气充盈胃腔,若发现胃腔充盈不佳或胃黏膜异常皱缩,应警惕有无病变,并进一步完善内镜超声和腹部 CT 检查。有研究表明,窄带成像内镜有助于提高病变检出率^[13]。共聚焦内镜、红外内镜等的病变检出率有待进一步

验证。应请有经验的病理医师进行阅片,观察是否存在低分化腺癌或印戒细胞癌,以及异常活跃的印戒细胞。

CDH1 突变家系中结肠癌患病风险是否增加尚不明确,但对于家族中有结肠癌患者的 HDGC 家系成员,推荐从 40 岁或比结肠癌患者确诊年龄早 10 年开始结肠镜筛查,每 3~5 年复查一次^[11,13]。

2. 幽门螺杆菌(Hp)检测:目前尚无 Hp 感染与 HDGC 相关的报道,但鉴于 Hp 为世界卫生组织定义的 I 类致癌物并有大量研究报道该细菌与胃癌发生相关,建议对 CDH1 突变者行 Hp 检测,阳性患者给予根除治疗^[11]。

3. 乳腺筛查:建议女性 CDH1 突变基因携带者从 30 岁开始每月进行乳房自检,每年行乳腺 MRI、B 超和钼靶检查,并定期至乳腺外科就诊^[13]。对于携带致病性 CDH1 基因突变的高危人群,推荐行预防性乳房切除。

八、怀孕和辅助生殖

目前暂无针对致病性 CDH1 基因突变携带者的备孕育建议。应告知患者或致病性突变携带者,在生育过程中应考虑产前诊断、植入前遗传学诊断等,以降低下一代携带致病性突变的风险。有报道接受预防性胃切除术的致病性突变携带者在术后生产了完全健康的后代^[25]。

总之,在众多可能导致胃癌的因素中,大部分非遗传性因素是可以控制的,积极预防可有效降低胃癌发病率,而遗传性因素却是不可避免或无法改变的。随着生活方式的改变、饮食结构的改善以及卫生知识的普及,非遗传性胃癌的发病率将逐步降低,而遗传性胃癌在全部胃癌中的占比会逐步升高,应引起相关学科医师的关注和重视。目前有关 HDGC 的报道多来自国外,我国应加强对 HDGC 的基础和临床研究。有关 HDGC 的筛查、早期诊断、个体化内外科治疗的时机以及后续护理、营养支持等方面,也需开展多中心大样本临床研究加以探索。

参考文献

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide [R/OL]. IARC Cancer Base 11, 2013.
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China,

- 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66 (2): 115-132.
- 3 Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification[J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, 64: 31-49.
- 4 Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry [J]. *Cancer*, 1990, 66 (9): 2047-2051.
- 5 La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer[J]. *Cancer*, 1992, 70 (1): 50-55.
- 6 Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16 (2): e60-e70.
- 7 Roder DM. The epidemiology of gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2002, 5 Suppl 1: 5-11.
- 8 Sereno M, Aguayo C, Guillen Ponce C, et al. Gastric tumours in hereditary cancer syndromes: clinical features, molecular biology and strategies for prevention[J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13 (9): 599-610.
- 9 Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer[J]. *Nature*, 1998, 392 (6674): 402-405.
- 10 Park JG, Yang HK, Kim WH, et al. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (21): 1781-1782.
- 11 Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research[J]. *J Med Genet*, 2010, 47 (7): 436-444.
- 12 Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1 (1): 23-32.
- 13 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]. *J Med Genet*, 2015, 52 (6): 361-374.
- 14 Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice[J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13 (1): 1-10.
- 15 Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136 (7): 2137-2148.
- 16 Majewski IJ, Kluijdt I, Cats A, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer [J]. *J Pathol*, 2013, 229 (4): 621-629.
- 17 Gaston D, Hansford S, Oliveira C, et al. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10 (10): e1004669.
- 18 Blair V, Martin I, Shaw D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4 (3): 262-275.
- 19 Oliveira C, Moreira H, Seruca R, et al. Role of pathology in the identification of hereditary diffuse gastric cancer: report of a Portuguese family[J]. *Virchows Arch*, 2005, 446 (2): 181-184.
- 20 Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer[J]. *J Med Genet*, 2006, 43 (2): 138-142.
- 21 Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families[J]. *Gastroenterology*, 2001, 121 (6): 1348-1353.
- 22 Norton JA, Ham CM, Van Dam J, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer[J]. *Ann Surg*, 2007, 245 (6): 873-879.
- 23 Koea JB, Karpeh MS, Brennan MF. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7 (5): 346-351.
- 24 Francis WP, Rodrigues DM, Perez NE, et al. Prophylactic laparoscopic-assisted total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer[J]. *JSLs*, 2007, 11 (1): 142-147.
- 25 Eijzenga W, Hahn DE, Aaronson NK, et al. Specific psychosocial issues of individuals undergoing genetic counseling for cancer - a literature review [J]. *J Genet Couns*, 2014, 23 (2): 133-146.