

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180095

家族性胃癌研究进展

周荣健, 秦 净*

复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

〔摘要〕 随着分子遗传学的发展,人们对家族性胃癌的遗传学基础、发病机制、临床病理特征有了新的认识。积极开展家族性胃癌的遗传学检测,对家族性胃癌家系中 CDH1 胚系突变者采取合理的预防性干预治疗,能有效地改善家族性胃癌患者预后。本文就近年来国内外关于家族性胃癌的研究进展作一综述。

〔关键词〕 家族性胃癌;CDH1 基因;胚系突变;全胃切除

〔中图分类号〕 R 730.1 〔文献标志码〕 A

Research progress on the familial gastric cancer

ZHOU Rong-jian, QIN Jing*

Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

〔Abstract〕 With the development of the molecular genetics, we have got a better understanding about the fundamentals of genetics, pathogenesis, and clinicopathological characteristics of the familial gastric cancer. Genetic tests should be carried out in familial gastric cancer patients and reasonable preventive intervention could effectively improve the prognosis of patients with familial gastric cancer who have CDH1 germline mutations. This article reviews the research progress on familial gastric cancer at home and abroad in recent years.

〔Key Words〕 familial gastric cancer; CDH1 gene; germline mutation; total gastrectomy

胃癌是我国常见消化道恶性肿瘤,由于早期诊断率低,预后较差^[1]。胃癌的预后与肿瘤的分期密切相关。胃癌的早期发现、早期诊断和早期治疗是降低死亡率并提高生存率的主要策略。因此,在胃癌高危人群中行筛查和干预治疗,是改变我国胃癌诊治严峻形势的高效可行途径。世界范围内胃癌约 90% 为散发,10% 的胃癌存在家族聚集现象,其中符合国际胃癌联合会(International Gastric Cancer Linkage Consortium, IGCLC)2010 年提出的临床诊断遗传性弥漫型胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)家系标准^[2]约占 1%~3%^[3]。研究表明,CDH1 基因突变与家族性胃癌的发生发展及预后明显相关,被认为是导致家族性胃癌重要的危险因素^[4],筛查其突变情况可用于指导家族性胃癌的临床诊治。

国外对 CDH1 阳性突变的家族性胃癌研究较为成熟。2015 年 van der Post 等^[5]发表了最新的家族性胃癌中 CDH1 突变携带者临床诊疗指南,对指

导 CDH1 突变的家族性胃癌进行突变基因筛查和积极采取预防干预措施有重大指导意义。本文就国内外关于家族性胃癌研究现状及进展进行综述。

1 家族性胃癌的诊断标准

1999 年,IGCLC 最先提出了临床诊断遗传性弥漫型胃癌家系的标准^[6]:(1)在一个家系中,一级或二级亲属中至少有 2 个或 2 个以上诊断为弥漫型胃癌,且至少有一位发病年龄小于 50 岁;(2)在一个家系中,无论发病年龄,在一级或二级亲属中有 3 个或 3 个以上诊断为弥漫型胃癌。后来研究者发现这些家系中存在一些新的特点,如:除胃癌,小叶性乳腺癌和结肠癌等肿瘤的发生率也明显升高^[7-8];部分无明确家族史的早发(年龄<50)弥漫型胃癌也存在 CDH1 的基因突变。而对于遗传家系中 CDH1 基因突变携带者终生患胃癌风险高达 60%~80%。因此,为避免遗漏,对可能存在遗传背景的胃癌家系进行基因筛查,IGCLC 在 2010 年扩大了需进行

〔收稿日期〕 2018-01-22 〔接受日期〕 2018-05-07

〔基金项目〕 复旦大学附属中山医院科研发展基金(2016ZSFZ60)。Supported by Scientific Research and Development Foundation of Zhongshan Hospital (2016ZSFZ60)。

〔作者简介〕 周荣健,硕士生。E-mail: 15211210064@fudan.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990; E-mail: qin.jing@zs-hospital.sh.cn

CDH1 基因筛查的人群^[2]:(1)家系中 2 个或 2 个以上患胃癌,其中一位发病年龄小于 50 岁,且至少有一个患者病理学诊断为弥漫型胃癌;(2)家系中 3 个或 3 个以上患胃癌,无论发病年龄,且至少有一个患者病理学诊断为弥漫型胃癌;(3)家族史中至少有一位曾患有弥漫型胃癌和小叶性乳腺癌,其中一种疾病发病年龄小于 50 岁;(4)无家族史但有弥漫型胃癌发病小于 40 岁的家系。此外,若病理学家在弥漫型胃癌病灶周围发现原位印戒细胞癌或 Paget 样印戒细胞癌,这种情况也应行基因检测,因为这种病变在散发病例极其少见^[9]。遗传性弥漫型胃癌家系筛查中,荷兰的研究者发现部分家系中的 CDH1 基因突变携带者同时合并唇裂或腭裂等先天性畸形^[10]。随着更多遗传性胃癌家系的确诊和研究,为了提高 HDGC 临床诊断标准,2015 年 van der Post 等^[5]对 2010 年的标准进行了修订:(1)家系中有 2 个或 2 个以上成员在任何年龄诊断出胃癌,并且至少有一个证实为弥漫性型胃癌;(2)家系中有一个成员 40 岁前诊断出弥漫型胃癌;(3)有弥漫型胃癌和小叶乳腺癌的家族史,其中一种 50 岁前诊断出。此外,为了避免对 CDH1 筛查的遗漏,以下人群为需列入筛查的高危人群:(1)存在家族性小叶乳腺癌或双侧小叶乳腺癌个人史,发病在 50 岁之前;(2)弥漫型胃癌患者同时患有唇腭裂;(3)发现存在印戒细胞癌前病变的患者。

Benusiglio 等^[11]分别用 2010 年标准及 2015 年标准,对法国存在胃癌家系中 627 个先证者(52 个存在 CDH1 突变)进行回顾性分析,发现符合 2010 年标准有 176 个家系,其中 CDH1 突变 35 个(20%);符合 2015 年标准有 216 个家系,其中 CDH1 突变 41 个(19%)。对 CDH1 诊断的敏感性由 2010 年的 67%提高到 2015 年的 79%,特异性由 75%降到 70%。这表明修订后的标准更能提高对 CDH1 的检出率,有更强的敏感性,更适合临床需要。

2 家族性胃癌的临床及病理特征

约 10% 的胃癌呈家族聚集性,提示遗传因素在肿瘤的发生中起重要作用。1998 年,Guilford 等^[4]对 1 个含 25 例胃癌患者的 Maori 家系进行遗传学分析中首次发现:其胃癌的发生为常染色体显性遗传,由此找到了第 1 个与家族性胃癌相关的基因——CDH1 基因。目前研究已经证实:CDH1 胚

系突变导致其编码的钙黏蛋白表达异常是家族性胃癌发生的关键因素,其胚系突变携带者 80 岁时患弥漫型胃癌风险,男性 67%~70%,女性 56%~83%,且女性患小叶乳腺癌的风险约为 42%^[12]。CDH1 突变对患者预后也有明显影响。van der Post 等^[13]收集了 1999 年至 2014 年荷兰的 449 个家系中 578 个成员进行 CDH1 突变分析,研究其突变对患者预后的影响。结果发现,在符合遗传性弥漫型胃癌(HDGC)临床诊断标准的 118 个家系中,存在 CDH1 致病性突变患者的 1 年和 5 年生存率分别为 36%、4%,而无 CDH1 致病性突变患者的 1 年及 5 年生存率分别为 48%、13%,两者间差异有统计学意义($P=0.014$)。这表明遗传性弥漫型胃癌家系中 CDH1 突变者预后相对较差。

家族性胃癌作为一种罕见疾病,其中符合遗传性弥漫型胃癌临床标准的患者在胃癌人群中约占 1%~3%。目前文献报道家族性胃癌有以下特点:发病年龄较早,其发病年龄从 14 岁到 82 岁,中位诊断年龄为 38 岁。性别上,男性发病率约为女性的 2 倍。病变部位以近侧胃多见;肿瘤分化差,以低分化腺癌及印戒细胞癌多见;Lauren 分型以弥漫型多见,肠型少见。且其有胃外肿瘤发生的趋势,如乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等。与普通胃癌相似,家族性胃癌早期并无明显症状,当病程进展可出现上腹痛、消瘦、恶心、厌食、饱腹感等非特异性临床症状。由于肿瘤呈浸润性生长且早期无明显症状,这对早期胃癌的诊疗带来严峻挑战,一旦出现症状,多预示进入进展期胃癌,预后较差,5 年生存率不足 20%^[14]。研究^[15]证实,若能早期诊断并切除胃癌,其 5 年生存率多高于 90%。这就突出了在胃癌家系的高危人群中进行致病基因的筛查的重要意义,使得早期发现、早期诊断、早期治疗、提高预后成为可能。Wickremaratne 等^[16]报道了 1 例 16 岁无症状 CDH1 突变携带者行预防性全胃切除术的病例,是目前文献报道最年轻的 CDH1 突变携带进行全胃切除的患者。该患者的母亲 39 岁死于胃癌、姑妈 29 岁也死于胃癌。患者和其母亲均证实存在 CDH1 致病性突变。患者术前活检均未证实异常。术后全胃标本病理发现多发早期胃癌病灶。这一方面表明,对于 CDH1 突变的无症状患者,术前活检存在盲目性,对早期胃癌的诊断假阴性率高,对早期肿瘤检出率低。另一方面,进行 CDH1 基因检测有助于对胃癌家系中的高危人群进行及时的干

预,避免肿瘤进展。

3 家族性胃癌的分子机制

1998年 Guilford 等^[4]首次发现遗传性弥漫型胃癌与钙黏附蛋白基因(CDH1)胚系突变有关。CDH1 基因定位于 16q22.1,由 16 个外显子和 15 个内含子组成。CDH1 编码的钙黏蛋白(E-cadherin)是一种广泛表达于上皮细胞间的跨膜蛋白,由细胞外肽段、跨膜区和细胞内肽段组成。细胞外肽段通过 HAV 序列识别和介导细胞间相互黏附,细胞内肽段通过连接素蛋白与细胞骨架连接^[17]。E-cadherin 蛋白在介导细胞与细胞间相互黏附、调节细胞分化、维持细胞极性和上皮细胞形态及保持组织结构完整性等方面具有重要作用^[18]。其功能破坏是导致细胞恶性转化的关键过程。近年来的研究表明,CDH1 在肿瘤发生中起抑制作用,胚系突变的存在是部分家族性胃癌的病因,它的缺失或失活是突变携带者肿瘤发生的早期事件。约 70%携带 CDH1 突变基因的人群终身都有罹患弥漫型胃癌的风险^[19]。

目前已报道的 CDH1 突变类型超 120 种^[20],常见的突变类型有剪切点突变(splice site mutation)、移码突变(frame-shift mutation)、错义突变(missense mutation)等^[21]。突变位点散在分布于 16 个外显子区、部分剪切位点及部分内含子区。肿瘤抑制因子启动子甲基化目前认为是基因转录下降甚至基因失活的主要原因之一。而 CDH1 基因启动子甲基化通过二次打击机制是导致基因完全失活的主要原因^[22]。Graziano 等^[23]在 70 例胃癌标本中发现 20 例存在 CDH1 启动子高甲基化,其中 18 例为弥漫型胃癌。同样,Oliveira 等^[24]收集了 15 个 HDGC 家系中 17 例胃癌患者的 16 个原发灶标本及 12 个转移灶标本,对其 CDH1 突变、杂合缺失、及启动子甲基化情况进行了分析,发现在 80%的家系和 75%的标本中都存在 CDH1 不同程度的遗传性改变,在肿瘤原发灶中,32.1%发现存在启动子甲基化,25%存在杂合缺失。在原发灶中,一半以上的二次打击机制来自于后天的基因修饰,如启动子甲基化等;而在转移灶中,约 58.3%的二次打击机制为杂合缺失。在同一患者不同肿瘤病灶甚至同一病灶中也发现不同的二次打击机制导致基因失活。这表明在 HDGC 家系中的胃癌患者中,导致 CDH1 完全失活的机制中,肿瘤原发灶中以后

天基因修饰常见,而转移灶中以杂合缺失常见。

HDGC 中 CDH1 突变携带者检出率约 20%~50%^[25]。这表明家族共同生活的环境因素或者可能有其他相关基因也参与了遗传性弥漫型胃癌的发生。有文献^[26]报道,在出现弥漫型胃癌的 3 个家系中发现 CTNNA1 基因胚系突变,其中一个家系符合 2010 年 HDGC 诊断标准。这表明对于 CDH1 阴性突变的胃癌家系中可能存在其他候选基因的表达异常。其他研究较多的基因有 BRCA2、PALB2、MAP3K6 等。此外,在无胃癌家族史或个人史的患者也发现 CDH1 基因的改变,这需要进行进一步的研究来解释。

4 预防干预措施

由于 CDH1 突变携带者存在终身罹患弥漫型胃癌的风险(男性 70%,女性 56%),此外 42%的女性还存在发生小叶乳腺癌的风险^[5],所以对于易患胃癌的高危人群进行 CDH1 基因检测,并对阳性突变者采取有效的预防干预措施意义重大。van der Post 等^[5]发表的指南推荐对胃癌高危人群进行遗传咨询,分析家系中 3 代成员的患病情况,并进行 CDH1 基因筛查,对于阳性携带者通过由胃肠外科、病理科、遗传学、肿瘤学等多学科专家团队诊疗,对于已有症状或无症状携带者进行患癌风险分析。对于术前活检发现黏膜内印戒细胞癌或癌前病灶及活检阴性但患癌风险高者均推荐行预防性全胃切除术。Huntsman 等^[27]对高危家系进行了基因筛查,并对 5 例 CDH1 突变携带者实施了预防性全胃切除术,术后行全胃连续切片病理检查,结果均发现印戒细胞癌。

由于手术对患者的生活质量影响较大,故手术应在充分沟通、平衡手术安全有效性、充分术前准备后进行。对于手术时间,无统一专家共识,20~30 岁成年 CDH1 致病性突变携带者均可考虑手术。对于 75 岁以上患者,考虑到手术风险及术后并发症,手术应谨慎。手术方式以全胃切除+Roux-en-Y 消化道重建为主,近端切缘应至食管下缘,以保证切除全部黏膜。对于淋巴结清扫范围,目前尚存争议,对于术前活检阴性或 pT_{1a}黏膜内癌的无症状 CDH1 阳性携带者,目前文献尚未报道存在淋巴结转移,故认为无需行淋巴结清扫。但对于早期肠型胃癌患者,pT_{1a}黏膜内癌的患者 2%~5%出现淋巴结转移,低分化型或弥漫型癌可高达 6%^[28]。pT_{1b}

肿瘤累及黏膜下层的患者,约17%~28%患者出现淋巴结转移,随着肿瘤浸润深度的增加,淋巴结转移风险也相应增加。由于术前胃镜活检并不能排除T_{1b}病灶及转移灶的存在,故认为行淋巴结清扫也是合理的。空肠袋状成形术或可改善患者术后进食情况,但回顾性研究并未发现其与直接Roux-en-Y术式相比能明显增加获益^[29]。对于目前拒绝手术者、CDH1突变性质未知者以及HDGC家系中未发现CDH1突变者推荐每年进行标准内镜检查,一旦发现存在印戒细胞癌应积极手术。此外,考虑到HDGC家系中CDH1女性携带者存在罹患乳腺癌风险,目前推荐女性30岁前每年行1次乳腺MRI检查,乳腺切除并不常规推荐。

随着基因诊断技术的进步,肿瘤遗传相关基因的常规检测成为可能,未来将更多地应用于临床。此外,对于高危人群和家族,应开展目前以CDH1胚系突变为主的基因筛查,对携带致病突变基因的患者采取合理的预防性干预治疗,这对提高家族性胃癌治愈率有积极意义。

参考文献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015,136(5):E359-E386.
- [2] FITZGERALD R C, 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.
- [3] PINHEIRO H, OLIVEIRA C, SERUCA R, et al. Hereditary diffuse gastric cancer-pathophysiology and clinical management[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014,28(6):1055-1068.
- [4] GUILFORD P, HOPKINS J, HARRAWAY J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer[J]. *Nature*, 1998,392(6674):402-405.
- [5] VAN DER POST R S, VOGELAAR I P, 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.
- [6] CALDAS C, CARNEIRO F, LYNCH H T, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management[J]. *J Med Genet*, 1999,36(12):873-880.
- [7] SCHRADER K A, MASCIARI S, BOYD N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer[J]. *Fam Cancer*, 2008,7(1):73-82.
- [8] PHAROAH P D, 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] BENUSIGLIO P R, COLAS C, ROULEAU E, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: improved performances of the 2015 testing criteria for the identification of probands with a CDH1 germline mutation[J]. *J Med Genet*, 2015,52(8):563-565.
- [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 R S, VOGELAAR I P, MANDERS P, et al. Accuracy of hereditary diffuse gastric cancer testing criteria and outcomes in patients with a germline mutation in CDH1[J]. *Gastroenterology*, 2015,149(4):897-906.
- [14] LYNCH H T, GRADY W, SURIANO G, et al. Gastric cancer: new genetic developments[J]. *J Surg Oncol*, 2005, 90(3):114-133.
- [15] EVERETT S M, AXON A T. Early gastric cancer in Europe [J]. *Gut*, 1997, 41(2):142-150.
- [16] WICKREMERATNE T, LEE C H, KIRK J, et al. Prophylactic gastrectomy in a 16-year-old [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014,26(3):353-356.
- [17] GRAZIANO F, HUMAR B, GUILFORD P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice[J]. *Ann Oncol*, 2003,14(12):1705-1713.
- [18] JANG B G, KIM W H. Molecular pathology of gastric carcinoma[J]. *Pathobiology*, 2011,78(6):302-310.
- [19] HUNTSMAN D G, CARNEIRO F, LEWIS F R, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germline E-cadherin mutations[J]. *N Engl J Med*, 2001,344(25): 1904-1909.
- [20] CORSO G, MARRELLI D, PASCALE V, et al. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature[J]. *BMC Cancer*, 2012,12:8.
- [21] 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.
- [22] GRADY W M, WILLIS J, GUILFORD P J, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer[J]. *Nat Genet*, 2000,26

(1):16-17.

- [23] GRAZIANO F, ARDUINI F, RUZZO A, et al. Combined analysis of E-cadherin gene (CDH1) promoter hypermethylation and E-cadherin protein expression in patients with gastric cancer: implications for treatment with demethylating drugs[J]. *Ann Oncol*, 2004,15(3):489-492.
- [24] 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.
- [25] KAURAH P, MACMILLAN A, BOYD N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer[J]. *JAMA*, 2007,297(21):2360-2372.
- [26] MAJEWSKI I J, KLUIJT I, CATS A, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer[J]. *J Pathol*, 2013,229(4):621-629.
- [27] HUNTSMAN D, CARNEIRO F, LEWIS F, et al. Prophylactic gastrectomy in patients with deleterious E-cadherin gene mutation[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001,25(10):931-932.
- [28] GOTODA T, YANAGISAWA A, SASAKO M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers [J]. *Gastric Cancer*, 2000,3(4):219-225.
- [29] WANG G, CENG G, ZHOU B, et al. Meta-analysis of two types of digestive tract reconstruction modes after total gastrectomy[J]. *Hepatogastroenterology*, 2013, 60 (127): 1817-1821.

[本文编辑] 廖晓瑜, 贾泽军

