

遗传性弥漫性胃癌的研究进展

张明月, 檀碧波, 李勇

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050019)

摘要: 遗传性弥漫性胃癌 (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC) 是一种常染色体显性遗传性肿瘤综合征, 主要是由 E-钙黏蛋白编码基因 *CDH1* 胚系突变引起, 家系中常伴随其他疾病的发生, 小叶性乳腺癌是除胃癌以外最常见的肿瘤, 癌细胞通常浸润在完整的黏膜上皮之下, 不会产生黏膜溃疡或隆起, 早期在内镜下难以发现病灶, 病理常见印戒细胞癌, 预后差, 建议行预防性全胃切除术。全文对 HDGC 的诊断标准、*CDH1* 胚系突变、病理特征、临床管理、预后等展开综述。

关键词: 遗传性弥漫性胃癌; *CDH1* 基因; 病理特征; 临床管理; 预后

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)10-0818-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.10.B005

Research Progress of Hereditary Diffuse Gastric Cancer

ZHANG Ming-yue, TAN Bi-bo, LI Yong

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050019, China)

Abstract: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is an autosomal dominant hereditary tumor syndrome, which is mainly caused by germline mutation of *CDH1* gene, which could encode E-cadherin. Lobular breast cancer is the most common tumor except gastric cancer. Cancer cells usually infiltrate under intact mucosal epithelium and do not produce mucosal ulcers or protuberances, so it is difficult to detect lesions under endoscopy in the early stage. Signet ring cell carcinoma is common in pathology and the prognosis is poor. Prophylactic total gastrectomy is recommended. This article reviews the diagnostic criteria, *CDH1* germline mutation, pathological features, clinical treatment and prognosis of hereditary diffuse gastric cancer.

Subject words: hereditary diffuse gastric cancer; *CDH1* gene; pathological features; clinical management; prognosis

据统计, 2018 年世界范围内约有 100 多万新诊断胃癌病例, 78 万死亡病例, 发病率和死亡率较高^[1]。符合以下标准之一的家系^[2]: (1) 一级/二级亲属中有 2 例或以上有记录的弥漫性胃癌病例, 且至少有 1 例在 50 岁之前确诊; (2) 一级/二级亲属中有 3 例或以上的弥漫性胃癌病例, 与年龄无关; 即为遗传性弥漫性胃癌 (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC), 约占所有胃癌病例的 1%~3%^[3]。我国是胃癌高发地区, 加强对 HDGC 的认识, 对符合诊断标准的患者, 提供可靠的诊疗方案, 可明显提升患者的预后。本文在 *CDH1* 胚系突变、病理特征、临床治疗、预后等方面对 HDGC 展开综述。

通信作者: 檀碧波, 教授, 主任医师, 博士; 河北医科大学第四医院外三科, 河北省石家庄市长安区健康路 12 号 (050019); E-mail: tanbibo@hebm.edu.cn

收稿日期: 2021-09-10; **修回日期:** 2021-10-08

1 HDGC 简介

1.1 HDGC 诊断标准

符合以下标准之一的家系即为 HDGC^[2]: (1) 一级/二级亲属中有 2 例或以上有记录的弥漫性胃癌病例, 且至少有 1 例在 50 岁之前确诊; (2) 一级/二级亲属中有 3 例或以上的弥漫性胃癌病例, 与年龄无关。

1.2 *CDH1* 突变情况

E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 由 16 号染色体上的 *CDH1* 基因编码, 是钙依赖性细胞黏附蛋白, 属于钙黏蛋白家族成员, *CDH1* 基因参与调节细胞黏附、迁移和上皮细胞增殖。研究^[4]表明 E-cadherin 的遗传缺陷导致细胞表面调节功能失衡, Onder 等^[5]发现在 HDGC 患者中细胞-细胞接触的破坏本身并不能导

致转移,而 E-cadherin 缺失促进肿瘤转移扩散是通过诱导广泛的转录和功能改变完成。Sun 等^[6]的研究发现,低 E-cadherin 表达与不良临床病理因素相关,致使细胞形态发生改变,迁移能力增强^[7]。

有研究^[8]显示在家族性早发性胃癌中 E-cadherin 的表达组织学类型显著相关,而在散发性早发性胃癌中相关性则不显著。韩国学者^[9]发现 *CDH1* 基因突变在早发 (<45 岁) 胃癌患者中的发生率 (45.5%) 高于晚发型胃癌患者 (10.9%), 但与胃癌家族史无明显相关性。

自 *CDH1* 胚系突变首次发现至今,在 *CDH1* 基因的所有 16 个外显子中共鉴定出 195 个独特的 *CDH1* 变体^[10]。近几年在 HDGC 中发现的突变位点包括 c.88C>A^[11]、c.1679C>G^[12]、c.1220_1220delC、p.P407Qfs10^[13],在 1 例 22 岁的无 HDGC 家族史先证者中发现了 c.1531C>T 的无义致病变异^[11],在 1 例 18 岁时被诊断为广泛侵袭性、转移性弥漫性胃癌的先证者中检测到了一个致病性的生殖系 *CDH1* 变异体 c.1901C>T, p.Ala634Val^[14]。

Lo 等^[10]发现 *CDH1* 变异的类型及位置决定了疾病类型的发生。截短胚系 *CDH1* 变异体的频率在不同的 E-钙黏素受体基因功能区之间不同,在接头区和前区中最高。与其他区域的胚系变异相比,位于前 PRO 区域的截短 *CDH1* 胚系变异的家系成员患结直肠癌的风险是其他区域的 6 倍。在具有不同 *CDH1* 变异的 HDGC 家系早期黏膜下 T1a 病变中,不同的 *CDH1* 基因型与不同的细胞内信号激活水平相关。Chen 等^[15]比较转移性 HDGC 患者 (携带 C.1380delA *CdH1* 种系变异) 的胃癌细胞和散发性胃癌细胞之间的基因表达谱和药物表型发现,ERK1-ERK2 (细胞外信号调节激酶) 和 IP3 (三磷酸肌醇)/DAG (二酰甘油) 信号网络是 c.1380delA SB.mhdc-1 细胞中最主要的信号网络。在同基因突变的乳腺上皮 MCF10A 和突变的 C.1380delA *CDH1* 胃癌细胞中的药物筛选研究表明, E-cadherin 对表皮生长因子受体信号的直接和间接负调节作用有相当大的重叠,支持阻断 EGFR-PI3K 激酶轴作为该分子亚型的治疗手段^[16]。根据 1999 年制定的指南,2010 年之前 *CDH1* 突变的检出率为 25%~50%^[17-18],目前我国尚无较为准确的 HDGC 发病率,但有研究显示我国粤北地区人群中 HDGC 的发病率为 1.2%^[19],对于家系符合或超过 HDGC 最低要求的受试者,应考虑进行种

系 *CDH1* 突变的遗传咨询和检测。

此外,在没有 *CDH1* 明显突变的 HDGC 家系中发现了 *CTNNA1* 的种系截断等位基因^[20], *PALB2* 移码缺失^[21], Hansford 等^[22]建议在缺乏 *CDH1* 突变的 HDGC 家系中,应考虑 *CTNNA1* 和其他抑癌基因的检测。

1.3 伴随疾病

Shinmura 等^[23]对所招募的家族性胃癌患者的家系肿瘤史进行了详细的调查,其中一部分家系患者患有其他类型的癌症,例如肺癌、宫颈癌、结直肠癌、肝癌、乳腺癌、白血病。此外家族性胃癌患者报告了他们家族中其他类型的癌症,例如胰腺癌、前列腺癌或其他非上皮性肿瘤。Aronson 等^[24]对符合 HDGC 标准患者的家系、肿瘤史进行了详细分析,除了弥漫性胃癌或小叶性乳腺癌外,还包括卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌和导管乳腺癌等。

Selvanathan 等^[25]发现 *CDH1* 致病变异不仅与 HDGC、小叶性乳腺癌相关,还与综合征性和非综合征性唇腭裂有关。LeBlanc 等^[26]报道了 *CDH1* 相关眼睑唇齿综合征与弥漫性胃癌风险相关, Kievit 等^[27]发现钙黏连蛋白-连环蛋白复合体成员 *CDH1* 和 *CTNND1* 的变异导致眼睑唇齿综合征。

1.4 病理特征

CDH1 突变携带者的印戒细胞癌产率为 61.1%,而非携带者为 9.7%,突变阳性患者胃镜检查发生印戒细胞癌的风险是未检测到突变患者的 10 倍^[28]。印戒细胞癌在 *CDH1* 突变的个体中很常见,它最常位于近端胃,内镜检出率不高^[29]。在 *CDH1* 突变携带者的全胃切除标本中,至少有一个印戒细胞癌病变的几率是 95%^[30]。在术后形态正常的大体病理标本中发现一个或多个黏膜内印戒细胞癌,大小在 0.5~2.5 mm 之间^[31-32],且发现了两种不同类型的病变^[33]: (1) 原位印戒细胞癌,对应于基底膜内印戒细胞的存在,通常具有深色和去极化的细胞核; (2) 印戒细胞在腺/凹保存的上皮之下的页样扩散。原位癌在浸润性癌附近以及远离浸润性癌的区域均可发现。Lee 等^[34]通过与散发性胃癌比较,预防性全胃切除的 HDGC 患者 (*CDH1* 基因突变) 的病理几乎所有病灶都有两种不同的肿瘤细胞群,即大印戒细胞和小印戒细胞,大细胞位于表层上皮正下方,小细胞位于固有层深层;接受预防性全胃切除术患者的病理分期为 0 期 ($T_{is}N_0M_0$) 或 IA 期 ($T_{1a}N_0M_0$)^[31-32]。

1.5 临床特征

我国遗传性胃癌以胃窦、体部为主,平均发病年龄 54.5 岁,常表现为进展期胃癌^[35],与散发性胃癌相比,其具有发病年龄早,中青年患者占比较高,病理分化差,就诊时病期较晚,淋巴结转移率高及预后差等特点^[36]。

2 HDGC 的诊断及治疗

根据 2015 年遗传性胃癌临床指南^[37]的更新方案,具体诊治流程如下。

2.1 遗传咨询和检测

CDH1 检测标准(考虑一级和二级亲属):(1)有 2 例或 2 例以上胃癌患者的家庭,任何年龄,1 例确诊的 DGC;(2)40 岁之前患有 DGC 的个人;(3)同时诊断为 DGC 和 LBC 的家庭(50 岁前诊断 1 例)。此外,*CDH1* 检测可考虑用于 50 岁以前的双侧或家族性乳腺癌患者、弥漫性胃癌患者和唇腭裂患者以及有印戒细胞癌前驱病变的患者。基因检测可以从同意的年龄开始提供,因为不同的国家有所不同,但一般在 16~18 岁左右。对年轻的未受影响的家庭成员的检测可以根据具体情况进行考虑。

2.2 内镜监测

未知突变状态,或者没有被证实的致病性 *CDH1* 突变的个体接受内镜筛查,有 *CDH1* 突变但没有进行胃切除的个体接受内镜监测。内镜检查应使用白光高清晰度胃镜进行,时间至少为 30 min。建议对任何内镜可见的病变进行活检,包括苍白区域。并且应进行随机抽样,包括从幽门前区、胃窦、移行区、体部、胃底和贲门各取五份活检,至少进行 30 次活组织检查。

2.3 手术治疗

已发病的 HDGC 患者治疗手段同散发性胃癌患者。目前的共识是无论内镜检查结果如何,被检测出致病胚系 *CDH1* 突变呈阳性的个人都应该考虑预防性行胃切除术,一般在 20.00~30.58 岁之间。预防性胃切除术的最佳时机尚不清楚,通常是高度个体化的。由于该手术对生活质量有重大影响,因此行手术治疗的决定应该是综合评估的。根据 *CDH1* 突变携带者的身体状况和手术相关并发症,应仔细考虑年龄>75 岁的预防性胃切除术。并且建议不需要刻意

扩大 D2 淋巴结清扫术,以保证术后发病率降至最低。对侵及黏膜下层,术中检测淋巴结转移阳性的早期胃癌应尽可能扩大手术范围(D2 淋巴结清扫术),以提高早期胃癌的长期生存率^[38]。Laszkowska 等^[39]研究认为男性行预防性全胃切除术的最佳年龄为 39 岁,女性为 30 岁,比目前指南推荐的年龄要大。由于 *CDH1* 基因突变的女性 HDGC 患者乳腺癌发病率较高,建议其定期于乳腺外科进行监测,随访。

3 手术预后情况

有症状的、侵袭性明显的 DGC 患者预后很差,只有 10% 的患者有可能治愈^[40]。Strong 等^[41]对接受预防性全胃切除术的患者进行随访,术后半年到一年,体重相对稳定;在术后第一年,少数病例因术后并发症或营养或心理支持再次入院治疗;大多数在手术前工作或学习的患者在 1 年内完全恢复了术前活动^[42]。患者术后 5 年生存率为 20.5%,明显低于散发性胃癌的 45.1%^[36]。

4 目前存在的问题

内镜监测作用有限,癌细胞通常浸润在完整的黏膜上皮之下,不会产生黏膜溃疡或隆起^[43],内镜检出率低^[30],且染色内镜联合随机活检并不能提高 *CDH1* 突变阳性患者胃癌病灶的检出率^[29],随机抽样检测到的印戒细胞癌数量较少,需要对 HDGC 指南中的随机活检抽样进行严格的重新评估^[44],由于累计发病风险高,所以行预防性全胃切除术是 HDGC 患者目前最佳治疗方法。*CDH1* 胚系突变在 HDGC 中发病频率不高^[17],绝大多数患者存在不同的候选基因突变,累计致病风险亦未知,可采用多基因面板进行基因检测,实现个体化的分析与治疗。目前指南没有对 *CDH1* 突变阴性的 HDGC 患者提供临床指南,为规避风险,提升患者预后,可考虑在指南推荐的年龄行预防性全胃切除术或定期胃镜监测。

5 前景与展望

随着超声技术的不断发展,对于早期胃癌浸润深度的诊断,超声内镜具备一定的临床应用价值^[45],

目前超声胃镜可发现 3 mm 直径的黏膜病变^[46],有较高准确性、敏感性^[47],获得各层次组织的特征,及早发现病变及淋巴结的转移,可作为包括 HDGC 在内的胃部疾病诊断的新手段。靶向药物试验为 HDGC 患者的治疗开辟了新的方向。Li 等^[16]的发现支持阻断 EGFR-PI3K 激酶轴可作为 C.1380delA *CDH1* 突变亚型的治疗手段。Chen 等^[15]在药物反应测试中,发现双重 PI3K (磷脂酰肌醇 3-激酶)/mTOR 和拓扑异构酶 2A 抑制剂在遗传性 C.1380delA *CDH1* 胃癌细胞中显示出最有效的诱导 *CDH1* 功能缺陷细胞凋亡的活性。

参考文献:

- [1] Cai Z, Liu Q. Understanding the Global Cancer Statistics 2018: implications for cancer control [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(6): 1017–1020.
- [2] Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management [J]. *J Med Genet*, 1999, 36(12): 873–880.
- [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] Petrova YI, Schecterson L, Gumbiner BM. Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(21): 3233–3244.
- [5] Onder TT, Gupta PB, Mani SA, et al. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10): 3645–3654.
- [6] Sun S, Gong Q. The expressions and prognostic implications of Twist and E-cadherin in adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and proximal gastric carcinoma [J]. *Medicine*, 2019, 98(52): e18449.
- [7] Zhang K, Yang G, Wu W, et al. Decreased expression of Caveolin-1 and E-cadherin correlates with the clinicopathologic features of gastric cancer and the EMT process [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2016, 11(2): 236–244.
- [8] Zhou F, Xu Y, Shi J, et al. Expression profile of E-cadherin, estrogen receptors, and P53 in early-onset gastric cancers [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(12): 3403–3411.
- [9] Choi S, Jang J, Heo Y J, et al. CDH1 mutations in gastric cancers are not associated with family history [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(5): 152941.
- [10] Lo W, Zhu B, Sabesan A, et al. Associations of CDH1 germline variant location and cancer phenotype in families with hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) [J]. *J Med Genet*, 2019, 56(6): 370–379.
- [11] Norero E, Alarcon MA, Hakkaart C, et al. Identification of c.1531C>T pathogenic variant in the CDH1 gene as a novel germline mutation of hereditary diffuse gastric cancer [J]. *Int J Mo Sci*, 2019, 20(20): 4980.
- [12] Pena-couso L, Perea J, Melo S, et al. Clinical and functional characterization of the CDH1 germline variant c. 1679C>G in three unrelated families with hereditary diffuse gastric cancer [J]. *EJHG*, 2018, 26(9): 1348–1353.
- [13] López M, Cervera-acedo C, Santibáñez P, et al. A novel mutation in the CDH1 gene in a Spanish family with hereditary diffuse gastric cancer [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1181.
- [14] Gullo I, Devezas V, Baptista M, et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary diffuse gastric cancer: report of a family with early-onset disease [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(6): 1566–1575.
- [15] Chen I, Mathews-greiner L, Li D, et al. Transcriptomic profiling and quantitative high-throughput (qHTS) drug screening of CDH1 deficient hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) cells identify treatment leads for familial gastric cancer [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 92.
- [16] Li D, Lo W, Rudloff U. Merging perspectives: genotype-directed molecular therapy for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) and E-cadherin-EGFR crosstalk [J]. *Clin Transl Med*, 2018, 7(1): 7.
- [17] 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.
- [18] Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer [J]. *Int J Surg Pathol*, 2006, 14(1): 21–33.
- [19] 周学付, 陈国星, 彭晓飞. 粤北地区遗传性弥漫型胃癌与 CDH1 种系突变关系初探 [J]. *消化肿瘤杂志 (电子版)*, 2018, 10(2): 101–104.
- [19] Zhou XF, Chen GX, Peng XF. To explore the possible relationship between hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) and CDH1 germline mutations in North region of Guangdong [J]. *Journal of Digestive Oncology (Electronic Version)*, 2018, 10(2): 101–104.
- [20] 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.
- [21] Fewings E, Larionov A, Redman J, et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(7): 489–498.
- [22] 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.
- [23] Shinmura K, Kohno T, Takahashi M, et al. Familial gastric cancer: clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations [J]. *Carcinogenesis*, 1999, 20(6): 1127–1131.

- [24] Aronson M, Swallow C, Govindarajan A, et al. Germline variants and phenotypic spectrum in a Canadian cohort of individuals with diffuse gastric cancer[J]. *Current Oncol*, 2020, 27(2):e182-e190.
- [25] Selvanathan A, Nixon CY, Zhu Y, et al. CDH1 mutation distribution and type suggests genetic differences between the etiology of orofacial clefting and gastric cancer[J]. *Genes*, 2020, 11(4):391.
- [26] Leblanc S, Naveen D, Haan E, et al. CDH1-related blepharochelodontic syndrome is associated with diffuse gastric cancer risk[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(7):1780-1784.
- [27] Kievit A, Tessadori F, Douben H, et al. Variants in members of the cadherin-catenin complex, CDH1 and CTNND1, cause blepharochelodontic syndrome[J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(2):210-219.
- [28] Mi EZ, Mi EZ, Di Pietro M, et al. Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to CDH1 mutation status [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(2):408-418.
- [29] Hüneburg R, Marwitz T, Van Heteren P, et al. Chromoendoscopy in combination with random biopsies does not improve detection of gastric cancer foci in CDH1 mutation positive patients[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(12):E1305-E1310.
- [30] Rocha JP, Gullo I, Wen X, et al. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management[J]. *Histopathology*, 2018, 73(6):878-886.
- [31] Aziz M, Madan R, Bansal A. Hereditary diffuse gastric cancer; more than what meets the endoscopic eye[J]. *Kans J Med*, 2018, 11(4):120-121.
- [32] Zhang Q, Yang Z, Karamchandani DM. Complete histopathologic examination of risk reduction gastrectomy specimens for CDH1 germline mutation: is it warranted in routine clinical practice?[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2020, 45: 151473.
- [33] Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, et al. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(1):25-30.
- [34] Lee HE, Smyrk TC, Zhang L. Histologic and immunohistochemical differences between hereditary and sporadic diffuse gastric carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2018, 74:64-72.
- [35] 宋武, 何裕隆, 张常华, 等. 我国家族性胃癌家系的临床病理特点及其相关肿瘤的分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2008, 23(4):265-268.
Song W, He YL, Zhang CH. Familial gastric carcinoma: an analysis of clinical features, related cancer types in southern China[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2008, 23(4): 265-268.
- [36] 马振海, 任巧珍, 赵永福, 等. 家族性胃癌与散发性胃癌临床病理特征及预后的比较 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(10):793-795.
Ma ZH, Ren QZ, Zhao YF. Comparison of clinicopathological features and prognosis in familial and sporadic gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2011, 14(10):793-795.
- [37] 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 J Med Genet*, 2015, 52(6):361-374.
- [38] 侯培锋, 张祥福, 黄昌明, 等. 影响早期胃癌预后及淋巴结转移因素分析[J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(4):306-308.
Hou PF, Zhang XF, Huang CM. An analysis of the influence factors on prognosis and lymph node metastasis of early gastric cancer[J]. *China Cancer*, 2011, 20(4):306-308.
- [39] Laszkowska M, Silver ER, Schrope B, et al. Optimal timing of total gastrectomy to prevent diffuse gastric cancer in individuals with pathogenic variants in CDH1 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(4):822-829, e4.
- [40] Koca 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.
- [41] Strong VE, Gholami S, Shah MA, et al. Total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer at a single center: postsurgical outcomes in 41 patients [J]. *Ann Surg*, 2017, 266(6):1006-1012.
- [42] Van der Kaaij RT, Van Kessel JP, Van Dieren JM, et al. Outcomes after prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer[J]. *Bri J Surg*, 2018, 105(2):e176-e182.
- [43] Blair VR. Familial gastric cancer: genetics, diagnosis, and management[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2012, 21(1):35-56.
- [44] Van Dieren JM, Kodach L, Den Hartog P, et al. Gastroscopic surveillance with targeted biopsies compared with random biopsies in CDH1 mutation carriers[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(10):839-846.
- [45] 闫炎. 术前超声内镜对早期胃癌浸润深度的诊断价值及其影响因素分析[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(12):1039-1043.
Yan Y. The value of endoscopic ultrasound for the diagnosis of depth of tumor invasion in early gastric cancer and its related factors[J]. *China Cancer*, 2014, 23(12): 1039-1043.
- [46] Suzuki T, Kitagawa Y, Nankinzan R, et al. Early gastric cancer diagnostic ability of ultrathin endoscope loaded with laser light source[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(11):1378-1386.
- [47] 陈庆洲. 消化超声在上消化道黏膜下肿瘤诊治中的应用价值分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(1):61-64.
Chen QZ. An analysis on application value of digestion-based ultrasonography in the diagnosis of upper gastrointestinal submucosal tumor[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2016, 22(1):61-64.