

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-87-93



Наследственный диффузный рак желудка, ассоциированный с неописанным герминальным вариантом с.1596G>A в гене CDH1

А.М. Данишевич¹, Т.С. Лисица², С.Э. Николаев¹, И.С. Абрамов³, М.Г. Филиппова², Н.И. Поспехова², А.М. Строганова², М.П. Никулин², А.Е. Калинин², И.С. Стилиди², Л.Н. Любченко^{4,5}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства; Россия, 119121 Москва, Погодинская ул., 10, стр. 1;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁵Научно-исследовательский центр урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Контакты: Анастасия Михайловна Данишевич danisham7@gmail.com

Рак желудка является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований во всем мире. Около 10 % пациентов с данной патологией сообщают об отягощенном семейном анамнезе; наследственную форму заболевания выявляют в 1–3 % случаев. Синдром наследственного диффузного рака желудка возникает в результате герминальных мутаций в гене *CDH1* и характеризуется высоким риском развития диффузного рака желудка у обоих полов и долькового рака молочной железы у женщин.

В статье приведен клинический случай диагностики и лечения пациента, 41 года, с диффузным раком желудка, у которого методом массового параллельного секвенирования (next generation sequencing, NGS) выявлена неописанная герминальная мутация с.1596G>A в гене *CDH1*, что позволило установить точный диагноз.

Ключевые слова: рак желудка, наследственный диффузный рак желудка, *CDH1*, вариант с.1596G>A, критерии генетического тестирования

Для цитирования: Данишевич А.М., Лисица Т.С., Николаев С.Э. и др. Наследственный диффузный рак желудка, ассоциированный с неописанным герминальным вариантом с.1596G>A в гене *CDH1*. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(1):87–93. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-87-93

Hereditary diffuse gastric cancer associated with a novel germline variant с.1596G>A in the *CDH1* gene

A.M. Danishevich¹, T.S. Lisitsa², S.E. Nikolaev¹, I.S. Abramov³, M.G. Filippova², N.I. Pospekhova², A.M. Stroganova², M.P. Nikulin², A.E. Kalinin², I.S. Stilidi², L.N. Lyubchenko^{4,5}

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Ehntuziastov, Moscow 111123, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Federal Medical Biological Agency; Bld. 1, 10 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russia;

⁴National Medical Research Center for Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵N.A. Lopatkin Research Center for Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Anastasia Mikhailovna Danishevich danisham7@gmail.com

Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide. Approximately 10 % of patients with gastric cancer are characterized by accumulation of gastric cancer cases in their family. The hereditary forms of gastric cancer account for 1–3 % of all gastric cancer cases. Hereditary diffuse GC syndrome is caused by germline mutations in *CDH1* gene and determines a high risk of developing diffuse GC and lobular breast cancer. In this article, we present a clinical case of a 41-year-old patient with diffuse gastric cancer, who was found to be a carrier of novel germline mutation in the *CDH1* gene. Next-generation sequencing (NGS) has facilitated an identification of *CDH1* c.1596G>A genetic variant, thus enabling an accurate clinical diagnosis hereditary diffuse gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, hereditary diffuse gastric cancer, *CDH1*, c.1596G>A variant, genetic testing criteria

For citation: Danishevich A.M., Lisitsa T.S., Nikolaev S.E. et al. Hereditary diffuse gastric cancer associated with a novel germline variant c.1596G>A in the *CDH1* gene. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2023;10(1):87–93. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-87-93

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований во всем мире. В Российской Федерации ежегодно выявляется около 36 тыс. новых случаев данной патологии, большинство из которых диагностируются на III–IV стадии (60,7 %) [1]. Преимущественно РЖ носит спорадический характер и возникает под влиянием факторов внешней среды, питания, курения, инфицирования *H. pylori*. Около 10 % больных РЖ сообщают об отягощенном семейном анамнезе, однако наследственную форму заболевания удается установить в 1–3 % случаев [2]. Среди основных наследственных форм РЖ выделяют наследственный диффузный РЖ (НДРЖ), аденокарциному желудка с проксимальным полипозом, семейный РЖ кишечного типа [3]. Кроме того, известен ряд других наследственных опухолевых синдромов (НОС), при которых также отмечен повышенный риск развития РЖ: синдром Пейтца–Егерса, ювенильный полипоз, синдром наследственного рака молочной железы (РМЖ) и яичников, *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром, семейный аденоматозный полипоз, *MUT*-ассоциированный полипоз и некоторые другие [4].

Синдром НДРЖ (OMIM#137215, GASTRIC CANCER, HEREDITARY DIFFUSE; HDGC) является наиболее изученным НОС и обуславливает высокий риск развития диффузного РЖ (ДРЖ) у обоих полов и долькового РМЖ у женщин. Наследственный ДРЖ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью. В большинстве случаев причиной НДРЖ является носительство герминальной мутации в гене-онкосупрессоре *CDH1*, который кодирует трансмембранный белок E-кадгерин, относящийся к кальций-зависимым кадгеринам [5]. Реже встречаются мутации во 2-м белке межклеточной адгезии, α -катенине (ген *CTNNA1*) [6]. Первые НДРЖ был описан в семье маори из Новой Зеландии в 1998 г. В настоящее время в России частота носительства мутаций в гене *CDH1* не установлена, во всем мире она составляет 5–10 случаев на 100 тыс. новорожденных.

Ген *CDH1* включает 16 экзонов. Кодирующая область *CDH1* ответственна за синтез сигнальных пепти-

дов кадгерин-*PRE* и кадгерин-*PRO*, 5 кальций-связывающих внеклеточных повторяющихся доменов кадгерина (домены 1–5EC) и внутриклеточной цитоплазматической области *CDH1* (включая области связывания с p120- и β -катенином) (рис. 1a). Цитоплазматический домен E-кадгерина образует белковый комплекс с β -, p120- и α -катенинами, который связывает эту молекулу с актин-миозиновой сетью, координируя форму и полярность клеток в эпителии. Кроме того, посредством активации сигнальных путей и экспрессии генов E-кадгерин участвует в поддержании стабильности клеточной структуры, межклеточной адгезии, тканевой дифференцировки, пролиферации, выживаемости и миграции клеток [7]. Изменения экспрессии E-кадгерина или структурные модификации гена *CDH1* являются пусковым механизмом эпителиально-мезенхимального перехода и прогрессирования рака [8].

Описанные на сегодняшний день клинически значимые мутации в гене *CDH1* затрагивают все функциональные домены белкового продукта, однако в некоторых публикациях описаны так называемые «горячие точки» — единичные повторяющиеся в 4 и более семьях патогенные варианты c.1003C>T, c.1212delC, c.1792C>T, c.2398delC c.1008G>T, c.1137G>A и c. 1679C>G [9]. Интересно, что наиболее частым событием биаллельной инактивации в опухолях НДРЖ является гиперметилирование 2-го аллеля гена *CDH1*, тогда как 2-я мутация, по-видимому, встречается реже [10].

Клинический фенотип НДРЖ демонстрирует значительную гетерогенность. По различным данным, нарушение экспрессии белка E-кадгерина в результате мутации гена *CDH1* приводит к риску развития НДРЖ в 40–70 % и 56–83 % случаев у мужчин и женщин в возрасте до 80 лет соответственно [11]. Средний возраст манифестации заболевания составляет около 38 лет, однако может варьировать даже в пределах одной семьи [12]. При гистологическом исследовании у бессимптомных носителей мутации в гене *CDH1* в большинстве случаев выявляют множественные микроскопические очаги внутрислизистой (pT1a) перстневидно-клеточной *in situ* карциномы с педжетоидным распространением. Ранний рак демонстрирует отсутствие иммуноэкспрессии белков Ki-67 и p53. Прогрессирующий НДРЖ

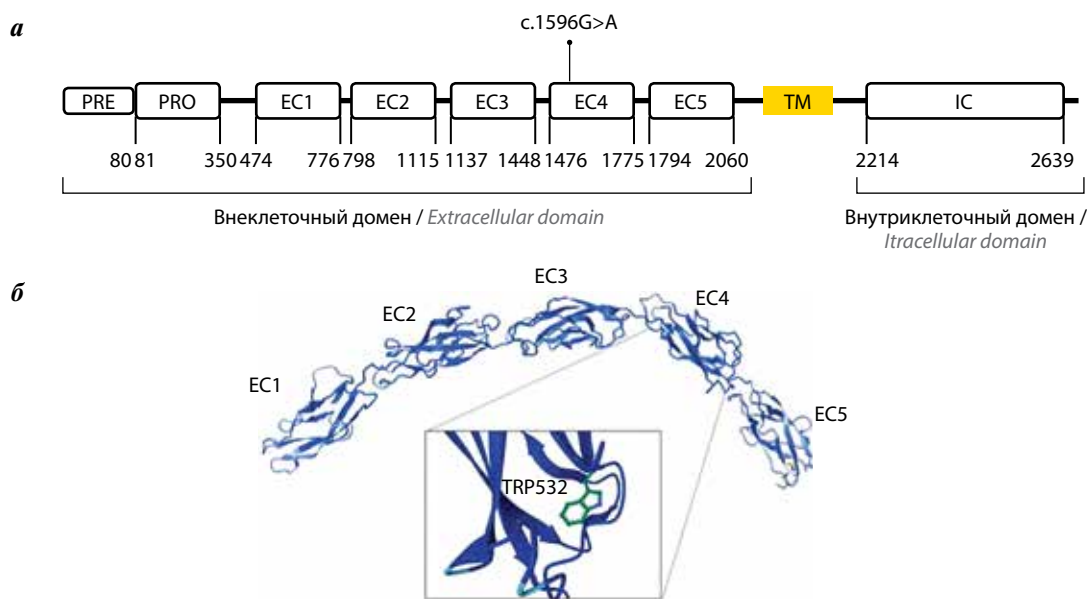


Рис. 1. Положение мутации *c.1596G>A* в гене *CDH1* и визуализация 3D-структуры белка *E*-кадгерин: а – структура гена *CDH1* и мутация *c.1596G>A*; б – положение варианта *c.1596G>A* в структуре белка *E*-кадгерин

Fig. 1. Position of *c.1596G>A* in the *CDH1* gene and 3D visualization of the *E*-cadherin protein structure: а – structure of the *CDH1* gene and mutation *c.1596G>A*; б – mutation *c.1596G>A* in the *E*-cadherin protein

имеет плохой прогноз и представлен *linitis plastica* – инвазивной карциномой низкокогезивного/диффузного типа, обычно с малым количеством типичных перстневидных клеток, характеризующийся утолщением и ригидностью стенки желудка. Распространенные карциномы (pT>1) проявляют «агрессивный» фенотип с плеоморфными клетками, которые иммунореактивны к Ki-67 и p53 [13]. Кроме риска развития РЖ, у женщин значительно повышен риск возникновения долькового РМЖ, который в течение жизни составляет 42 %. Для женщин совокупный риск развития диффузной карциномы желудка и РМЖ к 80 годам достигает 90 % [14]. Также описаны случаи *CDH1*-ассоциированного рака толстой кишки, однако степень риска возникновения злокачественных новообразований данной локализации на сегодняшний день не определена.

Ниже представлен клинический случай диагностики и лечения пациента с ДРЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ф., 41 года, направлен в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина для дообследования и лечения в связи с подозрением на новообразование желудка. В ходе комплексного обследования выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), при которой в дистальном направлении по задней стенке желудка и в направлении большой кривизны выявлен инфильтративно-язвенный очаг и заподозрен рак проксимального отдела желудка с переходом на розетку кардии. При диагностической лапароскопии асцит и метастазы по брюшине не обнаружены. В ходе цитологического исследования смывов брюшной полости

в пределах полученного материала опухолевых клеток не выявлено. При иммуногистохимическом исследовании экспрессия рецептора *HER2-neu* (*HER2* – human epidermal growth factor receptor 2) не обнаружена. Установлен диагноз «рак тела и проксимального отдела желудка с переходом на проксимальный отдел пищевода, T4aN1M0, IIIA стадия».

В связи с ранним возрастом манифестации РЖ пациент направлен на консультацию к врачу-генетику. В ходе анализа семейной истории больной сообщил о единичном случае РЖ у родственника 3-й степени родства в пожилом возрасте. Для исключения наследственной формы РЖ пациент направлен на молекулярно-генетическое исследование панели генов, ассоциированных с НДРЖ и другими НОС.

В рамках научно-исследовательской работы по созданию национальной базы данных для диагностики наследственных форм онкологических заболеваний методом массового параллельного секвенирования (*next generation sequencing*, NGS) в лаборатории разработки новых методов молекулярной диагностики заболеваний человека Центра постгеномных исследований ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» выполнено исследование панели генов, ассоциированных с НОС, включающей ген *CDH1*. Протоподготовка, биоинформатическая обработка и оценка клинической значимости вариантов нуклеотидной последовательности выполнены, как было описано ранее [15].

В результате ДНК-диагностики в 11-м экзоне гена *CDH1* (NM_004360.5) выявлен вариант нуклеотидной последовательности *chr16:68819310G>A* (*c.1596G>A*, *p.Trp532Ter*) в гетерозиготной форме. Выявленный

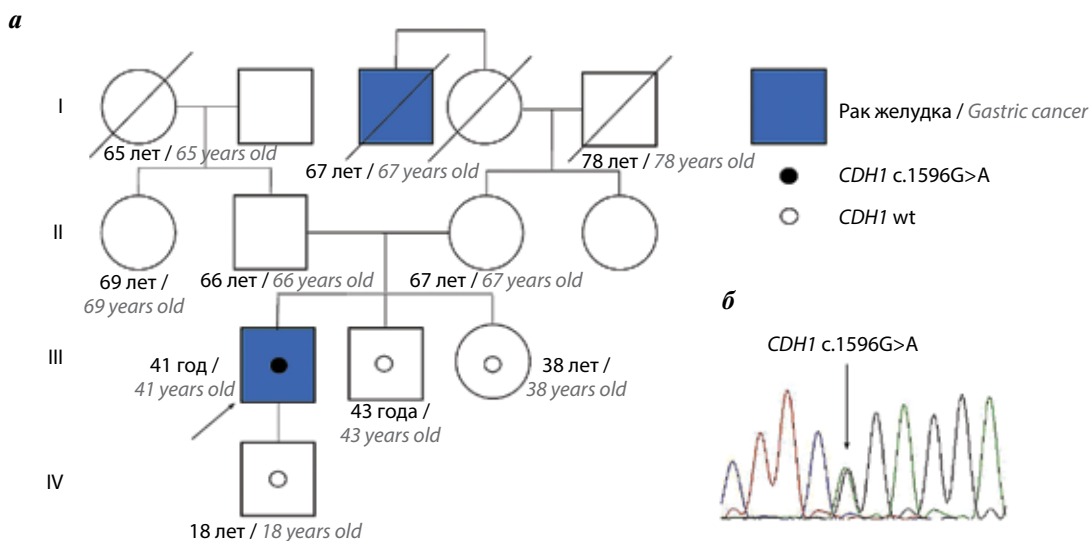


Рис. 2. Родословная и секвенирограмма гена *CDH1* пациента Ф.: а – родословная больного; б – секвенирограмма участка гена *CDH1* с заменой гуанина на аденин в 1596-м положении

Fig. 2. Pedigree and Sanger sequencing results of the *CDH1* gene in patient F.: а – pedigree of the patient; б – sequence of the *CDH1* gene with the replacement of guanine with adenine at position 1596

вариант ранее не описан в базах данных популяционных частот *gnomAD Exomes* и *gnomAD Genomes*. Замена гуанина на аденин в 1596-й позиции приводит к возникновению стоп-кодона и преждевременной остановке синтеза белка, и, согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики и геномики (*American College of Medical Genetics and Genomics*), данный вариант классифицирован как патогенный (*PVS1, PM2*). Наличие мутации подтверждено методом секвенирования по Сэнгеру (рис. 2б). Пациенту установлен диагноз НДРЖ. С учетом аутосомно-доминантного типа наследования риск передачи герминального варианта *c.1596G>A* потомству составляет 50%. Вероятность наличия данной мутации у брата и сестры зависит от статуса родителей, которые отказались от проведения ДНК-диагностики. Для оценки сегрегации данного варианта в семье выполнено молекулярно-генетическое обследование сибсов и сына пробанда, в генотипе которых мутация *c.1596G>A* не выявлена (см. рис. 2б).

В рамках комбинированного лечения в период с января по март 2021 г. пациенту проведены 4 курса полихимиотерапии по схеме FLOT. При контрольном обследовании (март 2021 г.) выполнена эндоскопическая ультрасонография, в ходе которой на уровне 39 см от резцов определена проксимальная граница гипоехогенной опухоли, исходящей из слизистой оболочки и распространяющейся на все слои стенки желудка. Узурации серозной оболочки не отмечено. У проксимального края опухоли толщина стенки пищевода составляла 0,7 см, протяженность поражения – 2,5 см. Рентгенологически проксимальная граница опухолевого поражения пищевода – на уровне абдоминального сегмента. Просвет пищевода сужен на 1/2, супрастенотического расширения не выявлено. При компьютерной томографии в сравнении с рентгеновской компьютерной томографией от 19.12.2020

отмечены уменьшение утолщения верхней трети стенки тела желудка с 2,3–3,0 см до 1,2 см, незначительное уплощение и тяжесть парагастральной клетчатки. Размеры всех ранее определяемых парагастральных лимфатических узлов (ЛУ) уменьшились: вдоль малой кривизны желудка (по ходу левой желудочной артерии) с 0,8–0,9 см до 0,3–0,6 см по короткой оси. В воротах печени определялись плоские ЛУ размерами до 1,6 × 0,8 см; забрюшинные ЛУ не увеличены (единичные ЛУ сохранялись без динамики – до 0,6 см по короткой оси). По данным ЭГДС существенных изменений не выявлено.

С учетом положительной динамики 08.04.2021 были проведены гастрэктомия, лимфаденэктомия D2, резекция абдоминального сегмента пищевода. При гистологическом исследовании послеоперационного препарата в желудке определялась инфильтративно-язвенная опухоль размерами 5,0 × 3,0 см, представленная очагами фиброза и единичными комплексами клеток, с разрастаниями низкодифференцированной (низкокогезивной) карциномы G₃. Отмечены признаки лечебного патоморфоза I (по Лавниковой) и IV (по Mandard) степеней; опухоль проросла все слои стенки желудка и врастала в жировую ткань. По классификации Lauren – диффузный рак. Достоверных признаков сосудистой и периневральной инвазий не выявлено, в краях резекции пищевода и желудка элементов опухолевого роста не обнаружено. В 1 из 15 ЛУ выявлены метастазы опухоли, представленные очагами фиброза со скоплениями ксантомных клеток, гемосидерофагов – признаки лечебного патоморфоза метастаза опухоли IV степени. В 4 ЛУ большой кривизны элементов опухолевого роста не определялось. С мая по август 2021 г. продолжена полихимиотерапия в режиме FLOT (до 4 курсов).

На сегодняшний день пациент находится под динамическим наблюдением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение доступности методов молекулярно-генетической диагностики привело к значительному росту идентификации больных НДРЖ. На сегодняшний день в гене *CDH1* зарегистрирован 321 клинически значимый вариант: 249 патогенных и 72 вероятно патогенных. Их наибольшее количество представлено мутациями со сдвигом рамки считывания (128 вариантов), нонсенс-мутациями (73 варианта), реже – мутациями в сайтах сплайсинга (19 вариантов), миссенс-мутациями (14 вариантов), синонимичными заменами (7 вариантов), вариантами с потерей старта (5 вариантов), инсерционно-делеционными нарушениями (1 вариант). Кроме того, описаны мутации вне кодирующих экзонов (2 варианта); большие делеции от 357 пар оснований до 175 килобаз (включая экзоны) встречались редко [16]. Терминирующие варианты, такие как выявленный нами вариант с.1596G>A (p. Trp532Ter), приводят к полной потере экспрессии E-кадгерина из-за возникновения преждевременного стоп-кодона, укорочения белка, оказывая патогенное влияние. Ранее мутация с.1596G>A в гене *CDH1* описана как соматическая в клетках опухоли пищевода [17]. Дополнительные функциональные исследования для подтверждения каузативности варианта, как правило, требуются при выявлении миссенс-мутаций в гене *CDH1* (20 % случаев), приводящих к образованию полноразмерных молекул E-кадгерина, влияние которых на функцию белка непредсказуемо [18].

Согласно рекомендациям Международного консорциума по раку желудка (International Gastric Cancer Linkage Consortium, IGCLC), проведение профилактической гастрэктомии в возрасте 20–30 лет остается основным методом первичной профилактики НДРЖ у носителей патогенных герминальных мутаций в гене *CDH1* [19]. С учетом неполной пенетрантности и значительной клинической гетерогенности заболевания гастрэктомия носит рекомендательный характер и остается предметом дискуссий. В связи с широким диапазоном возраста манифестации НДРЖ (описаны случаи НДРЖ в 14 и 85 лет) было предположено, что на развитие определенного фенотипа кроме типа мутации может влиять локализация нарушения [20]. Для определения фено-генотипических ассоциаций W. Lo и соавт. использовали программный инструмент I-TASSER, который позволяет визуализировать модель структуры белка при возникновении «усекающих» мутаций (truncating mutations), приводящих к укорочению синтезируемого белка, в известных функциональных доменах гена *CDH1*. Так, некоторые варианты в кадгерине-PRO приводят к укорочению белка с потерей всех ключевых доменов за пределами положения мутации, тогда как при мутации в домене IC белок способен интегрироваться в клеточную мембрану и связываться с p120, но будет лишен возможности связывания с β -катенином. Вариант с.1596G>A располагается в домене EC4 (см. рис. 1). С учетом того, что

C-концевые домены кадгерина EC3, EC4 и EC5 отвечают за гетеродимеризацию с другими молекулами адгезии или рецепторными тирозинкиназами, вероятно, возникновение замены с.1596G>A может привести к нарушению этой функции, что повлечет за собой потерю межклеточной адгезии [9, 21]. W. Lo и соавт. провели систематический анализ и проследили фено-генотипические корреляции у 152 пациентов с мутацией в гене *CDH1*. Авторы отметили, что в семьях с «укорачивающими» вариантами в C-концевых доменах EC3/4/5 ДРЖ манифестировал после 40 лет [9]. В описанном нами случае вариант с.1596G>A привел к возникновению у пациента ДРЖ в возрасте 41 года. В исследовании P.R. Venusiglio и соавт. у больного ДРЖ 44 лет описан патогенный вариант с.1595G>A, находящийся в соседнем нуклеотиде с выявленным нами вариантом с.1596G>A. Данный вариант также приводит к формированию преждевременного стоп-кодона в 523-м положении, терминации синтеза белка и характеризуется как патогенный. Как и в нашем случае, P.R. Venusiglio и соавт. отмечают отсутствие злокачественных новообразований в семейном анамнезе обследованного пациента [22]. Упоминание о повреждающем характере мутации с.1595G>A содержится в работе T.L. Mastracci и соавт., в ходе которой были исследованы опухолевые образцы долькового РМЖ [23]. С учетом отказа родителей пробанда от ДНК-диагностики оценить пенетрантность варианта с.1596G>A в описанной нами семье затруднительно, поскольку не исключен *de novo* характер мутации.

Накопление данных о клинических особенностях НДРЖ привело к пересмотру IGCLC критериев 2015 г. по отбору лиц, нуждающихся в исследовании мутаций гена *CDH1*. Например, в работе M.F. Jacobs и соавт. у 7 из 20 носителей мутации в гене *CDH1* семейный анамнез был не отягощен, картина заболевания не отвечала существующим критериям отбора [24]. K. Lowstuter и соавт. выполнили исследование 26936 образцов крови пациентов, у 16 (0,06 %) из которых выявили наличие патогенных мутаций в этом гене. В 4 (1,0 %) случаях наблюдался инвазивно-протоковый РМЖ, в 1 (5 %) – сочетание инвазивного протокового рака и дольковой карциномы молочной железы, в 1 (5,0 %) – рак толстой кишки. В целом 65 % обследованных также не соответствовали критериям отбора [25]. Основным отличием критериев IGCLC, опубликованных в 2020 г., стало повышение возраста ДНК-диагностики пациентов с ДРЖ, подлежащих тестированию на наличие мутаций в гене *CDH1*, с 40 до 50 лет [26]. Это изменение позволило нам выявить новый патогенный вариант, пополнив перечень мутаций в гене *CDH1*, и имело ключевую роль в постановке окончательного диагноза НДРЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Массовое параллельное секвенирование является незаменимым и эффективным методом поиска герминальных мутаций при подозрении на наличие НОС, в том

числе при диффузной карциноме желудка. Благодаря этому методу нами выявлен ранее не представленный в международных базах данных и мировой литературе патогенный герминальный вариант с.1596G>A в гене *CDH1*.

ДНК-диагностика у пациентов с клиническими признаками НРЖ определяет стратегию лечения

и прогноз течения заболевания. Своевременное выявление здоровых обладателей мутации в гене *CDH1* открывает возможности индивидуализированного ведения больных, профилактики ДРЖ, и, как следствие, снижения уровня заболеваемости раком.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, О.А. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, O.A. Shahzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Van der Post R.S., Vogelaaar I.P., Carneiro F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52(6): 361–74. DOI: 10.1136/JMEDGENET-2015-103094
3. Assumpção P., Araújo T., Khayat A. et al. Hereditary gastric cancer: three rules to reduce missed diagnoses. *World J Gastroenterol* 2020;26(13):1382–93. DOI: 10.3748/WJG.V26.I13.1382
4. Setia N., Clark J.W., Duda D.G. et al. Gastrointestinal cancer familial gastric cancers. *Oncologist* 2015;20(12):1365–77. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0205
5. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H. et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: *CDH1* mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015;1(1):23–32. DOI: 10.1001/JAMAONCOL.2014.168
6. Lobo S., Benusiglio P.R., Coulet F. et al. Cancer predisposition and germline *CTNNA1* variants. *Eur J Med Genet* 2021;64(10):104316. DOI: 10.1016/J.EJMG.2021.104316
7. Godwin T.D., Kelly S.T., Brew T.P. et al. E-cadherin-deficient cells have synthetic lethal vulnerabilities in plasma membrane organisation, dynamics and function. *Gastric Cancer* 2019;22(2):273–86. DOI: 10.1007/S10120-018-0859-1
8. Paredes J., Figueiredo J., Albergaria A. et al. Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826(2):297–311. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.05.002
9. 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 Med Genet* 2019;56(6):370–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105361
10. 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. *Nat Genet* 2000;26(1):16–7. DOI: 10.1038/79120
11. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H. et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: *CDH1* mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015;1(1):23–32. DOI: 10.1001/JAMAONCOL.2014.168
12. Kaurah P., MacMillan A., Boyd N. et al. Founder and recurrent *CDH1* mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297(21):2360–72. DOI: 10.1001/JAMA.297.21.2360
13. Van der Post R.S., Gullo I., Oliveira C. et al. Histopathological, molecular, and genetic profile of hereditary diffuse gastric cancer: current knowledge and challenges for the future. *Adv Exp Med Biol* 2016;908:371–91. DOI: 10.1007/978-3-319-41388-4_18
14. Pharoah P.D.P., Guilford P., Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in *CDH1* (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121(6):1348–53. DOI: 10.1053/gast.2001.29611
15. Абрамов И.С., Лисица Т.С., Строганова А.М. и др. Диагностика наследственных опухолевых синдромов методом высокопроизводительного секвенирования. Опыт создания базы данных. *Клиническая практика* 2021;12(2):36–42. DOI: 10.17816/clinpract76383
16. Abramov I.S., Lisitsa T.S., Stroganova A.M. et al. Diagnostics of hereditary cancer syndromes by NGS. Process of creating a database. *Klinicheskaya praktika = Clinical practice* 2021;12(2): 36–42. (In Russ.). DOI: 10.17816/clinpract76383
17. Oliveira C., Senz J., Kaurah P. et al. Germline *CDH1* deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet* 2009;18(9):1545–55. DOI: 10.1093/hmg/ddp046
18. Hoang T., Ganesan A., Hiyama D. et al. Gene mutations distinguishing gastric from colorectal and esophageal adenocarcinomas. *J Gastrointest Oncol* 2020;11(1):45–54. DOI: 10.21037/jgo.2019.12.06
19. Melo S., Figueiredo J., Fernandes M.S. et al. Predicting the functional impact of *CDH1* missense mutations in hereditary diffuse gastric cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):1–18. DOI: 10.3390/ijms18122687
20. Blair V.R., McLeod M., Carneiro F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020;21(8):38697. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9
21. Gullo I., Devezas V., Baptista M. et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary diffuse gastric cancer: report of a family with early-onset disease. *Gastrointest Endosc* 2018; 87(6):1566–75. DOI: 10.1016/j.gie.2018.02.008
22. Yasmeeen A., Bismar T., Moustafa A. et al. ErbB receptors and complex in human carcinomas. *Future Oncol* 2006;2(6):765–81. DOI: 10.2217/14796694.2.6.765
23. Benusiglio P.R., Malka D., Rouleau E. et al. *CDH1* germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet* 2013;50(7):486–9. DOI: 10.1136/JMEDGENET-2012-101472
24. Mastracci T.L., Tjan S., Bane A.L. et al. E-cadherin alterations in atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ* of the breast. *Mod Pathol* 2005;18(6):741–51. DOI: 10.1038/modpathol.3800362
25. Jacobs M.F., Dust H., Koeppel E. et al. Outcomes of endoscopic surveillance in individuals with genetic predisposition to hereditary diffuse gastric cancer. *Gastroenterology* 2019;157(1):87–96. DOI: 10.1053/J.GASTRO.2019.03.047
26. Lowstuter K., Espenschied C.R., Sturgeon D. et al. Unexpected *CDH1* mutations identified on multigene panels pose clinical management challenges. *JCO Precis Oncol* 2017;(1):1–12. DOI: 10.1200/PO.16.00021
27. Ford J.M. Totally unexpected: nonsyndromic *CDH1* mutations and hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *JCO Precis Oncol* 2017;1:1–2. DOI: 10.1200/po.17.00006

Вклад авторов

А.М. Данишевич: сбор биологических образцов, медико-генетическое консультирование, анализ данных массового параллельного секвенирования, подготовка иллюстративного материала, написание текста статьи;
Т.С. Лисица, И.С. Абрамов: выделение нуклеиновых кислот, разработка и оптимизация методов, подготовка библиотек и проведение массового параллельного секвенирования, редактирование;
М.Г. Филиппова: медико-генетическое консультирование, редактирование;
Н.И. Поспехова, А.М. Строганова: дизайн праймеров, проведение секвенирования по Сэнгеру, анализ сиквенсов;
М.П. Никулин, А.Е. Калинин: получение биологических образцов, сбор клинических данных;
С.Э. Николаев: биоинформатическая обработка и анализ данных высокопроизводительного секвенирования, подготовка иллюстративного материала, редактирование;
И.С. Стилиди, Л.Н. Любченко: редактирование.

Authors' contributions

A.M. Danishevich: collection of biological samples, medical genetic counseling, analysis of high-throughput sequencing data, preparation of illustrative material, article writing;
T.S. Lisitsa, I.S. Abramov: nucleic acid isolation, development and optimization of methods, library preparation and NGS sequencing, preparation of illustrative material, editing;
M.G. Filippova: medical genetic counseling, editing;
N.I. Pospekhova, A.M. Stroganova: primers design, Sanger sequencing, sequence analysis;
M.P. Nikulin, A.E. Kalinin: obtaining biological samples, collecting clinical data;
S.E. Nikolaev: bioinformatics processing and analysis of high-throughput sequencing data, preparation of illustrative material, editing;
I.S. Stilidi, L.N. Lyubchenko: editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Данишевич / A.M. Danishevich: <https://orcid.org/0000-0002-3573-8342>
Т.С. Лисица / T.S. Lisitsa: <https://orcid.org/0000-0002-6212-7627>
И.С. Абрамов / I.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1564>
М.Г. Филиппова / M.G. Filippova: <https://orcid.org/0000-0002-1882-2214>
Н.И. Поспехова / N.I. Pospekhova: <https://orcid.org/0000-0001-5255-5065>
А.М. Строганова / A.M. Stroganova: <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>
М.П. Никулин / M.P. Nikulin: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>
А.Е. Калинин / A.E. Kalinin: <https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>
С.Э. Николаев / S.E. Nikolaev: <https://orcid.org/0000-0003-0673-3590>
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>
Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания № АААА-А20-120111690063-8/221031200167-1/ 222031100003-2.
Funding. The study was carried out with a support of the state assignment № АААА-А20-120111690063-8/221031200167-1/ 222031100003-2.