

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

# Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

CANCER GASTRIQUE DIFFUS HÉRÉDITAIRE

COLLECTION

Recommandations & référentiels

INDICATIONS ET ALTERNATIVES

TECHNIQUES CHIRURGICALES

RETENTISSEMENT POUR LES  
PATIENTS

DESTINÉ A L'USAGE  
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Cette publication fait partie de la collection :

## Recommandations & référentiels

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en août 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)

Tél. : 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 50 20

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

# TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	4
MÉTHODE .....	5
POINTS-CLÉS.....	6
INTRODUCTION .....	7
<b>GÉNÉTIQUE .....</b>	<b>8</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>8</b>
ARGUMENTAIRE.....	9
1. Le gène CHD1 et la protéine E-cadhérine .....	9
2. Mutations du gène CDH1 et cancer gastrique diffus héréditaire .....	9
3. Consultation d'oncogénétique .....	11
4. Conclusions .....	12
<b>GASTRECTOMIE TOTALE PRÉVENTIVE .....</b>	<b>13</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>13</b>
ARGUMENTAIRE.....	14
1. Évaluation du risque .....	14
2. Spécificités anatomopathologiques .....	14
3. Conclusions .....	14
<b>SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE.....</b>	<b>16</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>16</b>
ARGUMENTAIRE.....	17
1. Données de la littérature.....	17
2. Conclusions .....	18
<b>CHIMIOPRÉVENTION.....</b>	<b>19</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>19</b>
ARGUMENTAIRE.....	19
1. Données de la littérature.....	19
2. Conclusions .....	19
<b>CAS DES FAMILLES À RISQUE SANS MUTATION DU GÈNE CDH1 .....</b>	<b>20</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>20</b>
ARGUMENTAIRE.....	20
<b>CONDUITE À TENIR VIS- À -VIS DES CANCERS ASSOCIÉS .....</b>	<b>21</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>21</b>
ARGUMENTAIRE.....	22
<b>CAS DES CGDH SYMPTOMATIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>23</b>
ARGUMENTAIRE.....	23
<b>REGISTRE CGDH ET RECHERCHE .....</b>	<b>24</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL.....</b>	<b>28</b>
<b>ANNEXE 2. SCHÉMA DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SUSPECTS D'ÊTRE PORTEURS D'UN CANCER GASTRIQUE HÉRÉDITAIRE DIFFUS.....</b>	<b>30</b>
<b>ANNEXE 3. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008. ....</b>	<b>31</b>

## AVANT-PROPOS

L'identification de gènes de prédisposition au cancer a permis l'introduction de nouvelles analyses génétiques destinées aux personnes dont les antécédents médicaux personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. Le Plan Cancer élaboré en 2003 a largement soutenu le développement du diagnostic des prédispositions génétiques en France. Quatre appels à projets ont été lancés entre 2003 et 2007 pour renforcer et structurer l'oncogénétique *via* un soutien global annuel de 13,1 millions d'euros.

En 2007, 102 sites de consultations étaient répartis dans 66 villes sur l'ensemble du territoire. Ving-six mille consultations d'oncogénétique y ont été effectuées, dont 70 à 80 % sont liées aux cancers du sein et/ou de l'ovaire et aux cancers digestifs. Ces consultations ont débouché sur la prescription de tests génétiques pour 12 000 personnes en 2007, cas index et apparentés. Les personnes présentant une mutation génétique ou une histoire familiale évocatrice de prédisposition génétique se voient proposer une stratégie de prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique, et adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Des recommandations ont été établies à ce sujet par des groupes d'experts réunis à la demande du Ministère de la santé en 2004<sup>1</sup>.

La chirurgie prophylactique constitue un temps particulièrement fort du parcours médical de ces patients et de leur entourage. Une série de 6 recommandations est donc publiée en 2009. Quatre de ces guides ont une approche par organe (cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer médullaire de la thyroïde, cancer gastrique), les deux autres une approche par syndrome (polypose adénomateuse familiale et syndrome HNPCC/Lynch).

Ces recommandations complètent et actualisent les recommandations de 2004 afin de mieux cibler les indications de la chirurgie prophylactique, les éventuelles alternatives, les aspects techniques, les retentissements psychologiques voire sociaux - familiaux des interventions chirurgicales prophylactiques. La publication de 6 guides de recommandations distincts permet de mieux prendre en compte les différences de prise en charge liées notamment aux niveaux de risques et à l'âge d'apparition des cancers, au pronostic de l'éventuel cancer qui surviendrait en l'absence de chirurgie prophylactique, aux conséquences physiques et psychologiques d'une chirurgie survenant sur un organe *a priori* sain.

Quoiqu'il en soit, la prise en charge des patients pour lesquels se pose la question d'une intervention chirurgicale prophylactique implique fortement l'équipe médicale qui doit accompagner le patient dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. La complexité et le poids de cette prise en charge a d'ailleurs conduit l'INCa à compléter ou à établir une documentation destinée aux patients.

---

<sup>1</sup> F. Eisinger *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bulletin du Cancer 2004. 91(3) : 219-37.  
S. Olschwang *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Bulletin du Cancer 2004. 91(4) : 303-15.

## MÉTHODE

L'Institut National du Cancer (INCa) a missionné le Professeur Jean-Pierre Lefranc en avril 2007 pour piloter un groupe de travail sur la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Quarante experts ont été réunis à partir de la fin 2007 pour élaborer des recommandations sur ce sujet à destination des médecins spécialistes avec un accompagnement méthodologique du département des recommandations de l'INCa.

Les travaux sur les différents chapitres (polypose adénomateuse familiale, syndrome HNPCC/Lynch, cancer gastrique diffus héréditaire, cancer du sein et de l'ovaire BRCA, néoplasies endocriniennes multiples de type 2) ont été conduits en sous-groupes selon les spécialités médicales des membres du groupe de travail. Compte tenu de la spécificité et de la relative rareté de l'expertise en France sur le thème abordé, le travail fourni par chacun des sous-groupes a ensuite été soumis à la relecture de l'ensemble du groupe de travail ainsi qu'à des relecteurs étrangers francophones chaque fois que possible.

La méthode d'élaboration utilisée pour ces recommandations est une adaptation de la méthode RPC publiée par la Haute autorité de santé<sup>2</sup>. Elle repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des cancers avec prédisposition génétique.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C (cf. tableau). Cette gradation repose sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à une question posée. Il repose notamment sur l'adéquation du protocole de l'étude à la question posée, l'existence ou non de biais dans sa réalisation, la puissance de l'étude. Des accords professionnels sont également proposés. Un accord professionnel exprime une opinion quasi unanime des professionnels. Cet accord professionnel correspond à un fait d'observation.

La nécessité d'une actualisation de ces recommandations devra être évaluée dans les trois années suivant la publication.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

<sup>2</sup> Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Janvier 2000.

# POINTS-CLÉS

1. Les cancers gastriques de type diffus, associant faible différenciation cellulaire et présence de cellules en « bague à chaton », peuvent être sporadiques ou héréditaires. Les formes héréditaires sont caractérisées par un mode de transmission autosomique dominant et une pénétrance élevée, probablement de l'ordre de 70 % à 60 ans.
2. Le diagnostic de cancer gastrique de type diffus héréditaire est généralement plus précoce que dans les formes sporadiques et des cas ont été rapportés à des âges particulièrement jeunes, inférieurs à 18 ans. Le pronostic est redoutable, comparable à celui des formes sporadiques (survie de 10 % à 5 ans).
3. Une mutation germinale délétère du gène CDH1, qui code pour la protéine d'adhésion inter-cellulaire E-cadhérine, est identifiée dans 50 % des cas environ. Cette altération serait également associée à une augmentation du risque d'autres types tumoraux : carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrants et adénocarcinomes colorectaux principalement.
4. Une mutation du gène CDH1 doit être recherchée chez un individu atteint dans les situations cliniques suivantes : (i) au moins deux cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou second degré dont un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans, (ii) au moins trois cas de cancers gastriques de type diffus avérés chez des apparentés au premier ou deuxième degré quel que soient les âges au diagnostic, et par extension, (iii) cancer gastrique de type diffus diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ou 40 ans, (iv) association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au second degré. Cette recherche pourrait également être indiquée dans les agrégations familiales de carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrant non liées à BRCA, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique.
5. Compte tenu des difficultés et de l'absence d'efficacité démontrée de la surveillance endoscopique, de l'absence de traitement médical préventif permettant de diminuer le risque de cancer et de la gravité des risques carcinologiques, une gastrectomie totale prophylactique doit être systématiquement envisagée chez les individus porteurs d'une mutation du gène CDH1.

## INTRODUCTION

Le cancer de l'estomac reste une des principales causes de décès par cancer [1,1], même si une diminution de l'incidence et de la mortalité a été notée ces dernières décennies [2]. Bien que l'incidence du cancer gastrique de type intestinal, le plus fréquent, diminue progressivement, l'incidence du cancer gastrique diffus (par opposition au type intestinal de la classification de Lauren), est restée stable. Le cancer gastrique diffus, associant faible différenciation cellulaire et présence de cellules en « bagues à chatons » n'est pas synonyme de linite gastrique. La linite est définie par un aspect épaissi et rigide de la paroi gastrique alors que sur le plan histologique, il s'agit d'une réaction stromale fibreuse abondante. La linite correspondant souvent à une forme avancée de cancer gastrique diffus mais pas exclusivement [3]. La plupart des cancers gastriques sont sporadiques et semblent être le résultat des effets cumulatifs de différents facteurs environnementaux tels que le tabac, l'alcool, les habitudes alimentaires [4,5] et surtout l'infection à *Helicobacter Pylori* (HP), associés à des facteurs génétiques mineurs de prédisposition tels que des polymorphismes dans des gènes codant pour les cytokines impliquées dans la réponse inflammatoire à l'infection à HP [6].

À côté des facteurs génétiques mineurs de prédisposition impliqués dans la genèse des cancers sporadiques, d'autres facteurs génétiques pourraient jouer un rôle déterminant dans le contexte d'agrégations familiales de cancers gastriques. Une prédisposition familiale est en effet suspectée chez 10 % à 30 % des sujets atteints [2,7] et l'on estime que 1 à 3 % des cancers gastriques seraient de type héréditaire [8]. Parmi eux, il faut distinguer les formes syndromiques qui surviennent dans le contexte d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers connus et les formes non syndromiques qui surviennent en dehors d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers connus.

Dans le cas des formes syndromiques, le cancer de l'estomac ne correspond pas à la localisation tumorale la plus fréquente et n'est généralement pas « au premier plan de la scène clinique », mais il fait partie du spectre d'expression de l'affection. Différentes affections à transmission autosomique dominante, bien caractérisées sur le plan moléculaire, peuvent être en cause et les cancers gastriques sont préférentiellement de type intestinal. Il s'agit du syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*)/Lynch (mutation germinale d'un gène du système MMR - *Mismatch Repair*: MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2; incidence cumulée au cours de l'existence: 15 %; phénotype MSI - *Microsatellite Instability*) [9]; de la polypose adénomateuse familiale (mutation germinale du gène APC); de la polypose de Peutz-Jeghers (mutation germinale du gène STK11/LKB1) [10]; de la polypose juvénile (mutation germinale du gène SMAD4 ou du gène BMPR1A); du syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale du gène TP53) [11]. La recherche d'arguments cliniques en faveur de l'un ou l'autre de ces syndromes doit être systématique devant toute agrégation familiale de cancers de l'estomac. Elle peut déboucher sur la réalisation d'études génétiques spécifiques.

Les cancers gastriques de type diffus héréditaires (CGDH) font partie des formes non syndromiques des cancers gastriques héréditaires. Ils sont caractérisés par une agrégation familiale exclusive ou majoritaire de cancers gastriques de type diffus, survenant en dehors du contexte d'un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers connus et peuvent être en rapport avec une mutation germinale du gène CDH1. Ils s'opposent aux formes héréditaires non syndromiques de cancers gastriques de type intestinal dans lesquelles aucune altération génétique causale n'a pu être identifiée et qui ne sont pas abordées dans le document.

# GÉNÉTIQUE

## RECOMMANDATIONS

Pour les sujets indemnes à risque, c'est-à-dire issus d'une famille dans laquelle une mutation du gène CDH1 a été identifiée, la consultation génétique en vue de la mise en œuvre d'un test moléculaire ciblé doit être proposée, à un âge qu'il est difficile de déterminer, mais pas avant 14 ans (Grade C).

Les agrégations familiales de cancers gastriques de type intestinal ne constituent pas des indications d'étude du gène CDH1, mais doivent systématiquement faire évoquer la possibilité d'une forme syndromique (accord professionnel).



# ARGUMENTAIRE

## GÉNÉTIQUE

Les facteurs génétiques jouent un rôle fondamental dans la survenue du CGDH, syndrome familial de transmission autosomique dominante, de type histologique diffus et causé par une mutation germinale du gène CDH1, codant pour la protéine E-cadhérine, et comptant pour 1 % de tous les cancers gastriques [8].

## 1. LE GÈNE CDH1 ET LA PROTÉINE E-CADHÉRINE

Localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q 22.1), le gène CDH1 a une séquence codante de 2,6 kB qui comprend 16 exons [12]. Il code pour la E-cadhérine, protéine qui appartient à la famille des molécules d'adhésion cellule-cellule et qui joue un rôle central dans l'adhésion calcium dépendante des cellules épithéliales, le maintien de la différenciation cellulaire et de l'architecture normale des tissus épithéliaux [13,14]. Plus précisément, la E-cadhérine correspond une protéine homodimérique transmembranaire dont la fonction nécessite une interaction avec le complexe caténine-cytosquelette dans le cytoplasme et les dimères de la E-cadhérine des cellules voisines dans l'espace intercellulaire. Les complexes E-cadhérine-caténine d'un groupe de cellules voisines dans une membrane donnée s'unissent pour former des jonctions étroites, type le plus fréquent d'adhésion intercellulaire.

Le rôle pivot de la E-cadhérine dans le trafic transcellulaire a été confirmé par de nombreuses études expérimentales et systèmes tumoraux cellulaires. La perte de la fonction induit une perte des jonctions entre les cellules, de l'adhésivité cellulaire et des voies de signalisation impliquées dans la prolifération. La perte de l'expression induit une morphogénèse et une architecture des tissus épithéliaux anormales, une perte de la polarité cellulaire et de l'inhibition de contact, une dysrégulation de la croissance et de l'invasion des tissus adjacents [13-16]. D'un autre côté, la transfection de cellules tumorales avec un gène CDH1 sauvage restaure le phénotype normal [14,15]. Sur la base de ces données, CDH1 peut être considéré comme un gène suppresseur de tumeur ayant une responsabilité dans la cancérogenèse humaine.

## 2. MUTATIONS DU GÈNE CDH1 ET CANCER GASTRIQUE DIFFUS HÉRÉDITAIRE

Les cancers gastriques de type diffus sont caractérisés sur le plan histologique par leur pauvre différenciation associée à la présence de cellules indépendantes dites en « bague à chaton ».

En 1998 Guilford *et al.* [17] mettaient en évidence, au sein d'une famille Maori de Nouvelle-Zélande, une mutation germinale délétère du gène CDH1 responsable de CGDH. En 2000, l'International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer (ICG-HGC) proposait de rechercher une mutation du gène CDH1 au sein de familles à haut risque répondant à l'une des deux définitions suivantes[18] (accord d'experts) :

- la présence d'au moins deux cas documentés de cancers gastriques diffus chez des apparentés au premier ou au second degré dont un découvert avant l'âge de 50 ans ;
- la présence d'au moins trois cancers gastriques diffus avérés chez des apparentés au premier ou au second degré indépendamment de l'âge de la découverte.

La transmission est de type mendélienne, autosomique dominante, de telle sorte que le risque pour les apparentés au premier degré d'individus atteints d'hériter de la mutation causale est de 50 % quel que soit leur sexe [17]. Dans la population générale, la prévalence présumée de la mutation du gène CDH1 serait de 0,1 % [19]. Approximativement 25-50 % des familles de cancer gastrique diffus correspondent aux critères ICG-HGC, mais les mutations inactivatrices de CDH1 n'ont été identifiées que chez 15 à 35 % de ces familles [20,21].

L'individualisation des CGDH est récente, ce qui sous-estime probablement le nombre de familles atteintes de la mutation génétique. Des mutations non identifiées du gène CDH1 ou des mutations d'autres gènes expliquent probablement la prédisposition au cancer gastrique diffus sans mutation de CDH1 connue. Ainsi Brooks-Wilson *et al.* [22] ont trouvé la mutation du CDH1 dans 48 % des 42 familles étudiées après avoir élargi les critères de l'ICG-HGC aux cancers coliques et mammaires associés. La fréquence de la mutation semble d'autant plus probable qu'il s'agit de cancers coliques à cellules indépendantes ou de cancers lobulaires du sein (NP 4). Bien que cette attitude ne soit pas encore validée, la récente publication de Suriano *et al.* suggère qu'une consultation d'oncogénétique est souhaitable pour les malades sans antécédent porteurs d'un cancer gastrique de type diffus découvert avant l'âge de 40 ans [23] (NP 4). Guilford *et al.* [17] ont suggéré, à partir du suivi de 107 sujets issus d'une famille avec mutation du gène CDH1 identifiée, que « la pénétrance » de l'affection (risque de développer un cancer gastrique) à 60 ans serait d'environ 70 % (67 % chez l'homme et 83 % chez la femme) [24] (NP 4). Néanmoins, ces chiffres doivent être cependant interprétés avec prudence compte tenu de la rareté de l'affection, de possibles biais de sélection des familles (sélection et identification sur la base d'une agrégation familiale de cas) et d'une hétérogénéité inter-familiale. À titre d'exemple, les chiffres de pénétrance rapportés dans le travail de Kaurah *et al.* [25] étaient inférieurs : 40 % chez les hommes et 62 % chez les femmes.

Le gène CDH1 est un gène suppresseur de tumeur intervenant précocement dans la carcinogenèse gastrique et supposant donc l'inactivation des deux allèles. Dans le CGDH, l'élément causal correspond à une mutation germinale délétère de l'un des deux allèles de ce gène. Différents types des mutations germinales ont été décrites, réparties sur toute la séquence du gène : mutations ponctuelles tronquantes (mutations faux sens ou responsables d'un décalage du cadre de lecture) ; mutations faux sens ; mutations d'épissage et plus récemment réarrangements de grande taille [21,26]. L'expression phénotypique et la pénétrance de la maladie pourraient être conditionnées en partie par la localisation et la nature de la mutation causale (corrélation phénotype/génotype). En particulier, il a été suggéré que les mutations faux sens pourraient être associées à des risques tumoraux moindres et à des âges au diagnostic plus tardifs [27].

La perte de la fonction de suppression de tumeur n'apparaît qu'en cas d'inactivation secondaire, au niveau d'une cellule épithéliale gastrique (c'est-à-dire au niveau « somatique ») du second allèle. Les mécanismes impliqués dans cette inactivation somatique peuvent correspondre soit à une mutation [28], soit à une perte de matériel chromosomique (on parle de perte d'hétérozygotie) [29], soit, plus fréquemment, à un défaut d'expression par hyperméthylation du promoteur [30]. Il a été suggéré qu'une diminution de 50 % de la fonction normale de la E-cadhérine déclencherait la carcinogenèse [31]. Celle-ci pourrait être favorisée par les facteurs environnementaux connus (*Helicobacter pylori*, tabagisme...) expliquant, pour partie, la variabilité constatée dans l'âge de survenue des cancers au sein d'une même famille. En moyenne le cancer apparaît chez des individus jeunes bien avant 40 ans [32]. Néanmoins, il arrive que l'action protectrice de l'allèle « sauvage » agisse de façon prolongée, ce qui expliquerait que des cancers ont été décrits chez des sujets porteurs

de la mutation à 71 et 78 ans [33], voire que de très rares porteurs obligatoires de la mutation soient indemnes de la maladie à 80 ou 90 ans [34].

### 3. CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

La suspicion de forme héréditaire de cancers gastriques de type diffus constitue une indication de recherche d'une mutation germinale du gène CDH1. L'étude moléculaire doit être mise en œuvre chez un individu vivant atteint d'un cancer gastrique après obtention de son consentement (conformément à la loi 2004-800 du 6 août 2004 qui régit les examens de tous types réalisés pour déterminer les caractéristiques génétiques d'un individu). Elle est généralement réalisée à partir d'un prélèvement sanguin et plus précisément à partir de l'ADN extrait des lymphocytes. En cas d'identification d'une mutation sur une première analyse, une analyse confirmatoire doit être réalisée à partir d'un second prélèvement sanguin ou d'un autre matériel, frottis jugal ou crachat salivaire, par exemple [31]. Les prélèvements sont acheminés à température ambiante au laboratoire de génétique moléculaire compétent. L'extraction préalable de l'ADN et l'envoi de celui-ci sont une autre possibilité.

Lorsque le diagnostic est évoqué dans une famille dont tous des individus atteints sont décédés, il est possible de mettre en œuvre l'étude moléculaire à partir de l'ADN extrait de la muqueuse gastrique saine provenant d'une pièce opératoire ou de biopsies. La qualité de l'ADN extrait dans cette situation est cependant incertaine, ce qui peut compromettre la faisabilité de l'étude moléculaire, en particulier lorsque le matériel disponible est fixé et inclus et/ou ancien. Dans une telle situation, l'étude ne peut être réalisée qu'après information et obtention du consentement d'un ayant droit.

L'interprétation du résultat de l'analyse est parfois délicate, notamment en cas d'identification d'une altération de type faux sens du gène CDH1 qui pose la question d'une mutation authentiquement délétère et causale, d'un simple polymorphisme ou d'une modification nucléotidique de signification inconnue. Dans cette situation, une concertation avec le généticien moléculaire et le recours éventuel à des tests fonctionnels sont nécessaires. En effet, un test moléculaire ciblé (également appelé test « pré-symptomatique ») ne peut être proposé aux apparentés à risques indemnes qu'en l'absence d'ambiguïté sur le caractère causal de l'altération identifiée.

Ce test moléculaire ciblé ne peut être prescrit et mis en œuvre que dans le contexte spécifique d'une consultation de génétique oncologique réalisée dans le cadre d'une structure habilitée et déclarée auprès du ministère. Là encore, l'analyse doit être réalisée à partir de deux prélèvements indépendants et après obtention du consentement écrit de l'individu ou d'un parent chez les mineurs. La question de l'âge auquel le test doit être proposé aux apparentés indemnes d'individus avec mutation de gène CDH1 est délicate. Au moins 5 cas de cancers gastriques ayant été rapportés entre 14 et 18 ans [17,24], il semble raisonnable de l'envisager à partir de 14 ans mais pas avant cet âge. La mise en place d'une assistance psychologique, pour l'individu testé et/ou ses parents, doit être systématiquement proposée, éventuellement avant la réalisation du test. En cas de positivité, il est nécessaire de mettre en place une surveillance endoscopique et de discuter d'une indication de gastrectomie prophylactique. Les individus non porteurs de la mutation familiale du gène CDH1 peuvent être rassurés. Leur risque de cancer gastrique rejoint probablement celui de la population générale et il n'y a d'indication de prise en charge spécifique. Enfin, il n'existe pas de risque pour leur descendance.

Des problèmes médicaux, éthiques, psychologiques et médico-légaux influencent les décisions de tests génétiques et de chirurgie [35].

## 4. CONCLUSIONS

Avec des critères plus larges comme ceux de l'ICG-HGC, une mutation germinale du gène CDH1 rendrait compte de 30 à 50 % de ces formes héréditaires, alors que la prévalence des mutations du gène CDH1 serait moindre, de l'ordre de 15 à 35 % des cas [20,21]. La présentation clinique est évocatrice d'une forme héréditaire à transmission autosomique dominante dans 3 % des cas environ.

En pratique, la validation des critères de l'ICG-HGC (c'est-à-dire les situations cliniques résumées ci-dessous) constitue une indication de consultation de génétique oncologique et d'étude du gène CDH1 (accord d'experts internationaux) :

- la présence d'au moins deux cas documentés de cancers gastriques diffus chez des apparentés au premier ou au second degré dont un cas diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ;
- la présence d'au moins trois cancers gastriques diffus avérés chez des apparentés au premier ou deuxième degré quels que soient les âges au diagnostic.

La consultation de génétique oncologique en vue de l'étude du gène CDH1 doit être également considérée dans les situations cliniques suivantes [22,23,35] :

- cancer gastrique de type diffus diagnostiqué à un âge inférieur à 45 ou 40 ans ;
- association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au second degré ;
- agrégations familiales de carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrant non liées à BRCA, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique (cf. paragraphe sur les autres localisations tumorales à risque).

Il n'y a pas de test possible chez les individus indemnes issus d'une famille avec agrégation de cancer gastrique en l'absence de mutation préalablement identifiée chez un individu atteint.

L'étude immunohistochimique de l'expression de la E-cadhérine n'est pas utile pour sélectionner les individus candidats à une étude constitutionnelle dans la mesure où le défaut d'expression de la E-cadhérine au niveau tumoral est constant dans les formes sporadiques.

Il est vraisemblable que les indications de consultation d'oncogénétique et d'étude du gène CDH1 se précisent au cours des années à venir.

# GASTRECTOMIE TOTALE PRÉVENTIVE

## RECOMMANDATIONS

Les bénéfices et les risques de la gastrectomie prophylactique doivent être discutés en détail avec le patient lorsqu'il est porteur d'une mutation du gène CDH1 (accord professionnel).

Lorsque le choix de la gastrectomie est fait, une gastrectomie totale avec curage D1 ou D1,5 avec omentectomie sont recommandés (Grade C).

Il est recommandé de réaliser ce geste entre 20 et 30 ans, même si l'âge optimal n'est pas défini (Grade C).

Il est recommandé de réaliser un examen extemporané des recoupes œsophagiennes et duodénales de façon à éliminer toute présence de cellules gastriques ou de cellules tumorales sur les recoupes (accord professionnel).

Le rétablissement de la continuité digestive doit être fait par anse jéjunale en Y en laissant 70 centimètres entre l'anastomose œso-jéjunale et l'anastomose au pied de l'anse (Grade B).

Les autres techniques de reconstructions ne sont pas validées, voire plus morbides. Une jéjunostomie d'alimentation est préconisée pour limiter la perte de poids postopératoire classiquement observée (accord professionnel).

# ARGUMENTAIRE

## GASTRECTOMIE TOTALE PRÉVENTIVE

### 1. ÉVALUATION DU RISQUE

La forme diffuse du cancer gastrique est associée à un taux très élevé de récurrences avec un mauvais pronostic et une mortalité élevée lorsque les symptômes apparaissent [3,36] (NP 3). Le risque de survenue d'un cancer gastrique chez un sujet porteur d'une mutation du gène CDH1 fait proposer en pratique une gastrectomie totale prophylactique même si la fibroscopie, l'écho-endoscopie et les biopsies multiples préopératoires sont normales, ceci étant lié au développement sous-muqueux des cellules en « bague à chaton ». Dans la chirurgie du cancer gastrique, la mortalité postopératoire s'échelonne de 0 à 22 % (moyenne 0-4 %) avec une morbidité de 0 à 65 % (moyenne 30-35 %) [37] (NP 1). Chez des sujets jeunes, sans lésion cancéreuse évidente, le taux de complications postopératoires attendu est plus faible. La morbi-mortalité était nulle dans la série de 6 patients opérés de façon prophylactique pour CGDH par Norton *et al.* [36] (NP 4).

Même si l'âge optimal n'est pas défini, la plupart des auteurs proposent ce geste entre 20 et 30 ans [17,38] (NP 4). À noter qu'au moins 5 cancers gastriques ont été rapportés avant l'âge de 18 ans ; le plus jeune avait 14 ans [17,22].

### 2. SPÉCIFICITÉS ANATOMOPATHOLOGIQUES

La pièce opératoire peut être macroscopiquement normale. En effet, ce type de cancer ne se développe pas sous forme de masse exophytique mais se propage en sous-muqueux. Du fait de foyers microscopiques disséminés qui peuvent être au nombre de 1 à plusieurs centaines, il faut inclure la totalité de la pièce opératoire pour pouvoir les mettre en évidence. Seules des coupes sériées systématiques permettent de les découvrir [38]. Les foyers sont souvent plus nombreux dans le fundus. À ce stade, ces foyers sont présents dans la partie profonde de la muqueuse et respectent la musculaire muqueuse et les ganglions [32]. Ils s'accompagnent de lésions de néoplasie intra-épithéliale très particulières, qui n'ont été décrites que dans ce contexte [39]. Elles sont caractérisées par la présence, dans l'épithélium, de cellules mucosécrétantes prenant l'aspect de cellules en « bague à chaton », mais qui n'ont pas encore franchi la membrane basale, en particulier au niveau du collet des cryptes et qui s'étendent parfois sous une forme « pagétoïde » dans l'épithélium de surface.

### 3. CONCLUSIONS

Plusieurs considérations doivent être soulevées :

- la pénétrance du cancer gastrique chez les sujets porteurs d'une mutation germinale de CDH1 est variablement appréciée et les chiffres rapportés doivent être interprétés avec prudence. Quoiqu'il en soit, elle n'est pas de 100 % et pourrait être d'environ 70 %, ce qui signifie que l'intervention sera inutile chez près de 30 % des patients [19] ;
- le nombre de gastrectomies prophylactiques chez des sujets avec mutation germinale de CDH1 est encore à ce jour faible et même si l'évidence est forte, aucune conclusion définitive ne peut être faite quant à leur impact [40], notamment du fait de l'absence de données à long terme ;

- les impacts physiques (perte de poids, malabsorption des graisses, *dumping syndrome*, pullulation bactérienne, carences vitaminiques...) et psychologiques de la gastrectomie totale ne sont pas négligeables ;
- près de 40 % des gastrectomies prophylactiques ont été réalisées chez les membres d'une même famille (famille Maori décrite initialement par Guilford *et al.* [17]), limitant l'extension des conclusions aux autres familles ;
- dans la plupart des cas rapportés, des foyers microscopiques de carcinome *in situ* disséminés de moins de 1 millimètre de diamètre ont été mis en évidence. Après une phase précoce et prolongée de carcinome *in situ*, un carcinome invasif n'est susceptible de se développer qu'après d'autres modifications génétiques et épigénétiques [41] ;
- après gastrectomie prophylactique pour CGDH, le risque d'envahissement ganglionnaire est faible, sous réserve du faible nombre de cas rapportés, ne justifiant pas d'un curage extensif, au mieux de type D1,5 [36] (niveau de preuve 4).

L'intérêt de l'examen extemporané des recoupes œsophagienne et duodénale n'a pas été étudié spécifiquement dans le cadre des gastrectomies prophylactiques. Néanmoins, du fait des foyers microscopiques multiples pouvant être découverts fortuitement sur la pièce d'exérèse, cet examen extemporané apparaît important (accord d'experts).

À noter que des études expérimentales réalisées à partir de cultures de cellules de sujets porteurs de la mutation du gène CDH1 ont évoqué un défaut de cicatrisation qui pourrait potentiellement augmenter le risque de fistule anastomotique [23,42].

Enfin, l'expérience de l'équipe chirurgicale est essentielle pour limiter la morbi-mortalité postopératoire de cette chirurgie prophylactique effectuée chez des sujets jeunes (niveau de preuve 4).

## SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE

# RECOMMANDATIONS

Une surveillance endoscopique, au mieux par chromoendoscopie, est recommandée chez les sujets en attente de chirurgie ou refusant le geste de gastrectomie prophylactique après information éclairée (Grade C).

Elle est préconisée tous les 6 à 12 mois à partir du diagnostic ou 5 à 10 ans avant l'âge de détection du plus jeune cas de la famille et jusqu'à l'âge retenu pour la gastrectomie prophylactique (Grade C).



# ARGUMENTAIRE

## SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE

Des risques contradictoires sont à prendre en compte : la pénétrance incomplète de la maladie, la survenue généralement précoce du cancer gastrique, le risque opératoire, les conséquences nutritionnelles sur la croissance et psychologiques d'une gastrectomie réalisée avant la fin de l'adolescence. La surveillance endoscopique est donc à mettre en balance, même si aucune recommandation à ce jour ne permet de bien la codifier.

## 1. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

Il est probable que le risque de développer précocement un cancer soit lié au type (nature et localisation) de mutation causale mais aussi à des facteurs carcinogènes associés. Ainsi, Malaty *et al.* [43] ayant suivi 224 enfants de 1975 à 1995, ont montré que la prévalence de *Helicobacter pylori* était de 8 % à l'âge de 1 à 3 ans pour atteindre 24 % entre 18 et 23 ans. Il paraît donc logique de rechercher très précocement la présence de cette bactérie chez chaque membre de ces familles, même très jeune et de l'éradiquer afin de tenter de minimiser le risque de survenue précoce de ces tumeurs [18] (niveau de preuve 4). Le contrôle de l'efficacité du traitement d'éradication doit être systématique dans ce contexte (biopsies systématiques lors du prochain contrôle endoscopique +/- test respiratoire). Chez les porteurs de la mutation non gastrectomisés, une surveillance étroite par une fibroscopie tous les 6 à 12 mois est préconisée [44] à partir du diagnostic (réception d'un test positif) ou 5 à 10 ans avant l'âge de détection du plus jeune cas de la famille et jusqu'à l'âge retenu pour la gastrectomie prophylactique [18] (niveau de preuve 4). Néanmoins, lorsque le malade n'est pas symptomatique, la fibroscopie, même associée à des colorations par le bleu de méthylène ou le rouge carmin indigo, ne permet pas d'orienter les biopsies du fait de l'absence de lésion endoluminale le plus souvent. En outre les biopsies muqueuses sont superficielles et découvrent difficilement les foyers de carcinome qui se développent dans la partie profonde de la muqueuse [18,31]. La probabilité de trouver un foyer de carcinome par 5 biopsies faites au hasard est estimée à moins de 5 % [18,38]. La surveillance standard des sujets asymptomatiques étant peu efficace, Shaw *et al.* [45] proposent une surveillance par chromo-endoscopie selon le protocole défini par Tatsuta *et al.* [46] (niveau de preuve 4). Cette technique consiste à imprégner la muqueuse d'un agent mucolytique (N-acétylcystéine) ingéré 30 minutes avant l'endoscopie, puis à injecter en intraveineux une solution de pentagastrine (5 µg/kg dans 10 mL de sérum physiologique). Des colorations de la muqueuse par le Rouge Congo puis par le bleu de méthylène sont ensuite réalisées au moyen d'un cathéter spray pour tenter d'identifier des zones suspectes et cibler les biopsies à leur niveau. Trente-trois malades porteurs de la mutation du CDH1 ont été surveillés ainsi pendant 5 ans. Dix malades ont été gastrectomisés pour la découverte de lésions douteuses ou de biopsies positives. Seules les lésions supérieures à 4 millimètres sont détectées par la méthode. L'efficacité de cette procédure est donc incertaine et le rationnel pour l'utilisation d'un tel protocole n'est pas clair. Enfin, le potentiel carcinogène du Rouge Congo rend son utilisation systématique et répétée dans ce contexte tout à fait discutable.

L'échoendoscopie ainsi que les techniques de spectroscopie de fluorescence ne semblent pas apporter de bénéfice supplémentaire [31,44] (niveau de preuve 4). Une publication récente fait état de deux foyers de fixation au F18-fluorodéoxyglucose (FDG) qui ont été détectés par tomographie par émission de positons chez un malade asymptomatique porteur de la mutation qui avait une fibroscopie normale [40] (niveau de preuve 4). L'intérêt d'un tel examen devra être confirmé.

## 2. CONCLUSIONS

Même si la chromo-endoscopie augmente significativement le nombre de foyers de carcinome détectés, nombre d'entre eux ne sont pas repérés par cette technique. Le pronostic redoutable des CGDH et leur rapidité d'évolution nous semblent devoir faire réserver ce type de surveillance aux malades qui refusent la gastrectomie préventive.

Dans le futur, de nouvelles méthodes d'imagerie et le développement de marqueurs moléculaires par brossage gastrique ou analyse du liquide de lavage pourraient être une alternative aux biopsies réalisées au hasard [47]. Les nouvelles techniques endoscopiques de détection ou de caractérisation (endoscopie à bandes spectrales étroites - NBI et FICE - ; autofluorescence ou fluorescence induite ; endomicroscopie) pourraient être intéressantes et leur performance mériterait d'être évaluée chez ces sujets à risque très élevé.

# CHIMIOPRÉVENTION

## RECOMMANDATIONS

Dans l'état actuel des connaissances, aucune chimioprévention n'est recommandée (Grade C).

## ARGUMENTAIRE

### CHIMIOPRÉVENTION

La chimioprévention est une technique de prophylaxie qui consiste à administrer à une personne une molécule visant à diminuer son risque de développer un cancer.

### 1. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

CDH1 est un gène suppresseur de tumeur et par conséquent une perte ou une inactivation de l'allèle normal restant est nécessaire afin d'initier la maladie chez les patients porteurs de l'anomalie génétique. Ce second évènement est habituellement une délétion de tout le gène ou une mise en silence du gène par méthylation de son promoteur [30]. De façon intéressante, un agent déméthylant, la 5-azacytidine, permet de restaurer l'expression de la E-cadhérine dans une ligne cellulaire de cancer de l'estomac dans lesquelles le promoteur du gène CDH1 était méthylé [48] (niveau de preuve 4).

### 2. CONCLUSIONS

La place d'un traitement de chimioprévention des patients porteurs de la mutation par un agent déméthylant reste à déterminer. Une meilleure compréhension des mécanismes de cancérogenèse devrait permettre de développer d'autres stratégies de chimioprévention.

# CAS DES FAMILLES À RISQUE SANS MUTATION DU GÈNE CDH1

## RECOMMANDATIONS

Pour les familles à risque sans mutation du gène CDH1, il est recommandé d'appliquer les règles hygiénodietétiques du cancer de l'estomac, une éradication d'*Helicobacter pylori* et une surveillance annuelle par fibroscopie, au mieux chromoendoscopie (Grade C).

La place de la gastrectomie prophylactique n'est pas déterminée dans ce contexte (Grade C).

## ARGUMENTAIRE

### CAS DES FAMILLES À RISQUE SANS MUTATION DU GÈNE CDH1

L'absence de mutation du gène CDH1 détectable dans des familles avec agrégation de cancers gastrique de type diffus évocatrice d'une transmission mendélienne autosomique dominante peut être la conséquence, (i) d'un défaut d'identification d'une mutation causale de CDH1 par défaut de sensibilité de la technique d'analyse (à ce titre, il faut souligner la nécessité de recherche des réarrangements de grandes tailles, c'est-à-dire des délétions ou des duplication exoniques, en l'absence de mutation ponctuelle identifiée) ou, (ii) d'une prédisposition génétique impliquant l'altération d'un ou de plusieurs autres gènes ou, (iii) moins probablement d'une agrégation fortuite. À noter qu'il a par ailleurs été rapporté un syndrome autosomique dominant associant polypes gastriques et cancers diffus de l'estomac, sans relation avec une mutation du gène CDH1 [34,49].

Que proposer aux familles répondant aux critères de l'ICG-HGC pour lesquelles les tests ne montrent pas de mutation du CDH1 ? Si une éradication de *Helicobacter pylori* et la promotion de règles hygiéno-diététiques *ad hoc* s'imposent, la place de la gastrectomie totale est plus difficile à préciser. Une surveillance annuelle à partir de la fin de l'adolescence se discute par fibroscopie ou mieux par chromo-endoscopie. Pour chaque cas, l'attitude est à adapter en fonction de l'état psychologique du malade, de son morphotype, de la présence d'éventuels foyers de gastrites et du risque opératoire [50].

# CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DES CANCERS ASSOCIÉS

## RECOMMANDATIONS

Chez les patientes porteuses de la mutation CDH1, la priorité est à la prise en compte du risque de cancer gastrique. Une surveillance mammaire clinique semestrielle et radiologique annuelle (échographie mammaire, mammographie et IRM mammaire) peut être proposée à partir de 35-40 ans (Grade C).

Aucune recommandation ne peut être faite concernant les adénocarcinomes rectocoliques ou prostatiques dont l'association a été rapportée (Grade C).

# ARGUMENTAIRE

## CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DES CANCERS ASSOCIÉS

Les mutations germinales du gène CDH1 sont vraisemblablement associées à une augmentation significative du risque relatif d'autres type tumoraux : carcinomes mammaires de type lobulaires infiltrants (contrairement aux carcinomes canauxaires infiltrants, ce type histologique est associé à un défaut d'expression de la E-cadhérine en immunohistochimie) [51], adénocarcinomes rectocoliques à cellules indépendantes et adénocarcinomes prostatiques. Néanmoins, l'inclusion de ces cancers associés dans la définition du CGDH n'est pas encore établie [44].

À partir d'une simulation sur 11 familles ayant la mutation CDH1, le risque cumulé de développer un cancer du sein chez les femmes a été estimé à 39 % à 80 ans (IC95 % [12-85]) avec un risque combiné de développer un cancer gastrique ou un cancer du sein de 90 % à 80 ans [19]. Le risque de cancer mammaire apparaît à partir de 40 ans [19], essentiellement de type lobulaire. La mutation ne semble pas favoriser la survenue précoce d'un cancer du sein [20,52]. Comme pour les cancers de l'estomac, il faut considérer que les données de prévalence sont largement méconnues. Des mutations du gène CDH1 ont par ailleurs été identifiées dans des familles avec agrégation de carcinomes mammaires lobulaires infiltrants non liés à BRCA et en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique [35].

Ces données justifient les propositions faites précédemment relatives aux indications de consultation de génétique oncologique et de critères d'étude du gène CDH1 :

- association d'un cancer gastrique de type diffus et d'un carcinome mammaire de type lobulaire infiltrant ou d'un carcinome colorectal à cellules indépendantes chez un même individu ou chez deux apparentés au premier ou au second degré ;
- agrégations familiales de carcinomes mammaires de type lobulaire infiltrant non liées à BRCA, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique (cf. paragraphe sur les autres localisations tumorales à risque).

Aucune donnée n'est actuellement disponible dans la littérature concernant les modalités les plus appropriées pour la surveillance mammaire des femmes porteuses d'une mutation du gène CDH1. Il paraît cependant raisonnable d'associer à la palpation mammaire soigneuse semestrielle et au bilan radiologique conventionnel (échographie mammaire et mammographie) annuel, une IRM mammaire annuelle par analogie à la stratégie de dépistage recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation germinale d'un gène BRCA.

L'indication de l'IRM paraît d'autant plus justifiée que la performance de la mammographie pour le dépistage des cancers du sein est plus faible pour les carcinomes lobulaires infiltrants que pour les carcinomes canauxaires infiltrants.

Bien que les données soient insuffisantes pour conclure [22], il semble prudent de proposer à partir de 35-40 ans aux femmes porteuses d'une mutation du gène CDH1, une surveillance mammaire par une équipe de sénologues et de radiologues spécialistes capables de proposer les dernières évolutions technologiques en imagerie (un arrêt de la surveillance est préconisé si l'espérance de vie est inférieure à 5-10 ans) [53].

Plusieurs cas de cancers rectocoliques ont par ailleurs été rapportés [54]. Quelques cas de cancers coliques de type diffus avec présence à l'histologie de cellules en « bague à chaton », qui sont des entités très rares, ont été décrits [22]. Des études épidémiologiques scandinaves ont trouvé la même fréquence de cette mutation (environ 1 %) dans la population normale et dans celle des cancers coliques sporadiques étudiés [55].

# CAS DES CGDH SYMPTOMATIQUES

## RECOMMANDATIONS

En cas de CGDH symptomatique, il est recommandé de réaliser une gastrectomie totale avec curage D1,5 (Grade A) avec examen extemporané des recoupes œsophagienne et duodénale. Une coelioscopie exploratrice première à la recherche d'une carcinose est recommandée (Grade C).

## ARGUMENTAIRE

### CAS DES CGDH SYMPTOMATIQUES

Lorsque le CGDH est symptomatique, la laparotomie pour gastrectomie découvre souvent un estomac infiltré avec une carcinose péritonéale [3]. Très souvent, la tumeur est déjà au-dessus de toutes possibilités thérapeutiques efficaces [31]. La prise en charge chirurgicale de ces cancers suit celle recommandée pour les adénocarcinomes classiques à savoir gastrectomie totale avec curage D1,5 [56] (NP 1). Une coelioscopie exploratrice première apparaît opportune du fait du risque élevé de carcinose péritonéale (NP 4) avec examen extemporané des recoupes œsophagienne et duodénale (NP 4) [3]. Caldas *et al.* [44] ont insisté sur la fréquence des métastases ovariennes (syndrome de Krükenberg) qui doivent être recherchées systématiquement lors de l'exploration abdominale chez la femme.

Réciproquement, en cas d'antécédent de cancer ovarien chez un membre d'une famille porteur d'une mutation du gène CDH1, il est conseillé une relecture systématique de l'histologie pour s'assurer que la tumeur ovarienne n'était pas une métastase d'un cancer gastrique diffus non diagnostiqué [44].

## REGISTRE CGDH ET RECHERCHE

Du fait de la rareté de ces syndromes héréditaires, une compilation de données et d'expérience est nécessaire pour déterminer les meilleures stratégies de prise en charge dans un futur proche. Le registre HDGC, basé à Cambridge, collecte les données et le matériel de recherche à partir d'endoscopies de surveillance ou de gastrectomies prophylactiques. De plus, le devenir des patients opérés comparativement à la surveillance, est renseigné notamment sur les données de la qualité de vie. Pour plus d'informations, contacter Nicola Grehan, Research Nurse to Professor Carlos Caldas, Box 193, University Department of Oncology, Addenbrookes Hospital, Cambridge CB2 2QQ, UK.



# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 : 74-108
2. La VC, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989: IV, Urinary tract, eye, brain and nerves, and thyroid. *Eur J Cancer* 1992; 28A : 1210-81
3. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, Triboulet JP, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009; in press
4. Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Cigarette smoking, alcohol consumption and subsequent gastric cancer risk by subsite and histologic type. *Int J Cancer* 2002; 101 : 560-6
5. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123 : 985-91
6. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, *et al.* Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124 : 1193-201
7. Zanghieri G, Di GC, Sacchetti C, *et al.* Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990; 66 : 2047-51
8. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, *et al.* Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. *Gastroenterology* 2001; 120 : 1763-73
9. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74 : 551-5
10. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Genetic alterations and polymorphisms in gastric cancer. *J Formos Med Assoc* 2003; 102 : 447-58
11. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, *et al.* An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet* 1995; 32 : 942-5
12. Dunbier A, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer. *Adv Cancer Res* 2001; 83 : 55-65
13. Mayer B, Johnson JP, Leitl F, *et al.* E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993; 53 : 1690-5
14. Vleminckx K, Vakaet L, Jr., Mareel M, Fiers W, van RF. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991; 66 : 107-19
15. Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. *Trends Biochem Sci* 1999; 24 : 73-6
16. Handschuh G, Candidus S, Luber B, *et al.* Tumour-associated E-cadherin mutations alter cellular morphology, decrease cellular adhesion and increase cellular motility. *Oncogene* 1999; 18 : 4301-12
17. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, *et al.* E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392 : 402-5
18. Park JG, Yang HK, Kim WH, Caldas C, Yokota J, Guilford PJ. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 : 1781-2
19. 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. *Gastroenterology* 2001; 121 : 1348-53
20. Keller G, Vogelsang H, Becker I, *et al.* Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol* 1999; 155 : 337-42
21. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, *et al.* Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat* 2002; 19 : 510-7
22. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, *et al.* Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer:

- assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004; 41 : 508-17
23. Suriano G, Yew S, Ferreira P, *et al.* Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin Cancer Res* 2005; 11 : 5401-9
  24. Roukos DH, Kappas AM, Tsianos E. Role of surgery in the prophylaxis of hereditary cancer syndromes. *Ann Surg Oncol* 2002; 9 : 607-9
  25. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, *et al.* Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297 : 2360-72
  26. Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer - aetiology and pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 : 721-34
  27. More H, Humar B, Weber W, *et al.* Identification of seven novel germline mutations in the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 2007; 28 : 203
  28. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, *et al.* E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994; 54 : 3845-52
  29. Liu YC, Shen CY, Wu HS, *et al.* Mechanisms inactivating the gene for E-cadherin in sporadic gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2006; 12 : 2168-73
  30. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, *et al.* Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 2000; 26 : 16-7
  31. Fitzgerald RC, Caldas C. E-cadherin mutations and hereditary gastric cancer: prevention by resection? *Dig Dis* 2002; 20 : 23-31
  32. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, *et al.* Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery* 2001; 130 : 612-7
  33. Huiping C, Kristjansdottir S, Jonasson JG, Magnusson J, Egilsson V, Ingvarsson S. Alterations of E-cadherin and beta-catenin in gastric cancer. *BMC Cancer* 2001; 1 : 16
  34. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, *et al.* Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58 : 4086-9
  35. Masciari S, Larsson N, Senz J, *et al.* Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 2007; 44 : 726-31
  36. Norton JA, Ham CM, Van DJ, *et al.* CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245 : 873-9
  37. Lehnert T, Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2004; 91 : 528-39
  38. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, *et al.* Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344 : 1904-9
  39. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, *et al.* Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004; 203 : 681-7
  40. van Kouwen MC, Drenth JP, Oyen WJ, *et al.* [18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res* 2004; 10 : 6456-9
  41. Blair V, Martin I, Shaw D, *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 : 262-75
  42. Hanby AM, Chinery R, Poulson R, Playford RJ, Pignatelli M. Downregulation of E-cadherin in the reparative epithelium of the human gastrointestinal tract. *Am J Pathol* 1996; 148 : 723-9
  43. Malaty HM, Logan ND, Graham DY, Ramchatesingh JE. Helicobacter pylori infection in preschool and school-aged minority children: effect of socioeconomic indicators and breast-feeding practices. *Clin Infect Dis* 2001; 32 : 1387-92
  44. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, *et al.* Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36 : 873-80
  45. Shaw D, Blair V, Framp A, *et al.* Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an

alternative to prophylactic gastrectomy?  
*Gut* 2005; 54 : 461-8

46. Tatsuta M, Okuda S, Tamura H, Taniguchi H. Endoscopic diagnosis of early gastric cancer by the endoscopic Congo red-methylene blue test. *Cancer* 1982; 50 : 2956-60
47. Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer - clinical management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20 : 735-43
48. Fang JY, Xiao SD. Alteration of DNA methylation in gastrointestinal carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 : 960-8
49. Seruca R, Carneiro F, Castedo S, David L, Lopes C, Sobrinho-Simoes M. Familial gastric polyposis revisited. Autosomal dominant inheritance confirmed. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53 : 97-100
50. Sezeur A, Schielke A, Larue L, Flejou JF. Cancer gastrique héréditaire diffus. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30 : 1205-13
51. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam Cancer* 2008; 7 : 73-82
52. Zhu ZG, Yu YY, Zhang Y, *et al.* Germline mutational analysis of CDH1 and pathologic features in familial cancer syndrome with diffuse gastric cancer/breast cancer proband in a Chinese family. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 : 531-5
53. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91 : 219-37
54. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, *et al.* Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999; 8 : 607-10
55. Salahshor S, Hou H, Diep CB, *et al.* A germline E-cadherin mutation in a family with gastric and colon cancer. *Int J Mol Med* 2001; 8 : 439-43
56. Mariette C, Piessen G, Vons C. La chirurgie ganglionnaire dans les cancers de l'oesophage et de l'estomac. *J Chir (Paris)* 2008; 145 Spec no. 4 : 12S21-9

## ANNEXES

### ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL

#### Groupe de rédaction

Christophe Mariette, chirurgien, Hôpital Huriez, Lille (coordonnateur)

Bruno Buecher, gastroentérologue, Hôpital Georges Pompidou (AP-HP), Paris

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).

#### Groupe de lecture

Yan Ansquer, gynécologue-obstétricien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris

Frédéric Bretagnol chirurgien, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy

Antoine Brouquet, chirurgien, Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), Boulogne-Billancourt

Bruno Carnaille, chirurgien, Hôpital Claude Huriez, Lille

Olivier Chabre, endocrinologue, Hôpital Michallon, Grenoble

Chrystelle Colas, généticienne, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris

Nidal Dehni, chirurgien, Hôpital la Cavale Blanche, Brest

François Eisinger, oncogénéticien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Sylvia Giard, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

Medhi Karoui, chirurgien, Hôpital Henri Mondor (AP-HP), Créteil

Sylvain Kirzin, chirurgien, Hôpital Purpan, Toulouse

Jean-Louis Kraimps, chirurgien, Hôpital la Milettrie, Poitiers

Eric Leblanc, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille

Jérémy Lefevre, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris

Anne Lesur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Nancy

Jean-Yves Mabrut, chirurgien, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

Guillaume Meurette, chirurgien, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes

Philippe Morice, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Catherine Noguès, oncogénéticien, Centre René Huguenin, Saint-Cloud

Patricia Niccoli-Sire, endocrinologue, Hôpital de la Timone, Marseille

Yann Parc, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris

Frédérique Penault-Llorca, anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

Jean-Louis Peix, chirurgien, Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite

Marc Pocard, chirurgien, Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris

Michel Prudhomme, chirurgien, Hôpital Caremeau, Nîmes

Pascal Pujol, oncogénéticien, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier

Pierre Saltel, psychiatre, Centre Léon Bérard, Lyon

Jean Christophe Saurin, gastroentérologue, Hôpital Lyon sud, Pierre-Bénite

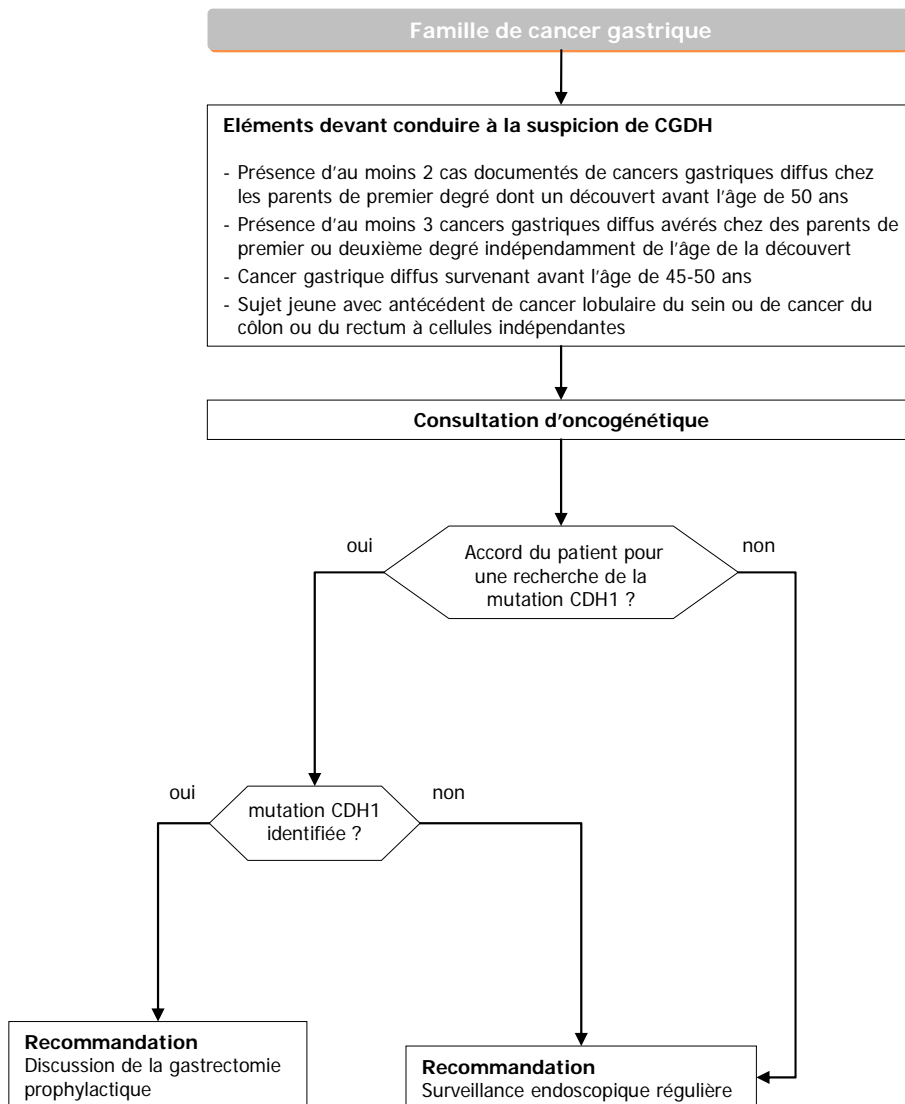
Nicole Tubiana-Mathieu, oncologue médical, Hôpital Dupuytren, Limoges

Philippe Vennin, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille  
Richard Villet, chirurgien, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

#### Coordination du groupe de travail

Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris  
Frédérique Nowak, responsable de la mission anatomopathologie et génétique, Direction de la qualité des soins, Institut National du Cancer  
Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations, Institut National du Cancer  
Valérie Mazeau-Woynar, médecin, responsable du département des recommandations, Institut National du Cancer

## ANNEXE 2. SCHÉMA DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SUSPECTS D'ÊTRE PORTEURS D'UN CANCER GASTRIQUE HÉRÉDITAIRE DIFFUS



### ANNEXE 3. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008.

CAS INDEX						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total cas index	3976	4738	6518	7045	8343	8740
BRCA	2088	2904	3458	3829	4574	5461
MMR	587	781	1018	957	955	937
APC	140	139	183	311	308	340
RET	303	195	185	215	170	137
APPARENTÉS						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total apparentés	1701	3035	2833	3886	3639	4003
BRCA	703	1284	1296	2011	1861	2163
MMR	308	441	690	806	745	806
APC	142	241	132	257	230	261
RET	131	109	119	162	112	143



52, avenue André Morizet  
92513 Boulogne-Billancourt Cedex  
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00  
Fax : +33 (1) 41 10 50 20  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)



Édité par l'Institut National du Cancer  
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer  
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777  
Impression : Comelli



Ce document est téléchargeable gratuitement sur  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)



Institut National du Cancer  
Département des recommandations  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
Pour tout contact : [publications@institutcancer.fr](mailto:publications@institutcancer.fr)

---