

Cancer gastrique diffus héréditaire

Diagnostic et conduites pratiques

Dr. med. Astrid Schielke



Service de chirurgie viscérale 1
CHU de Brest

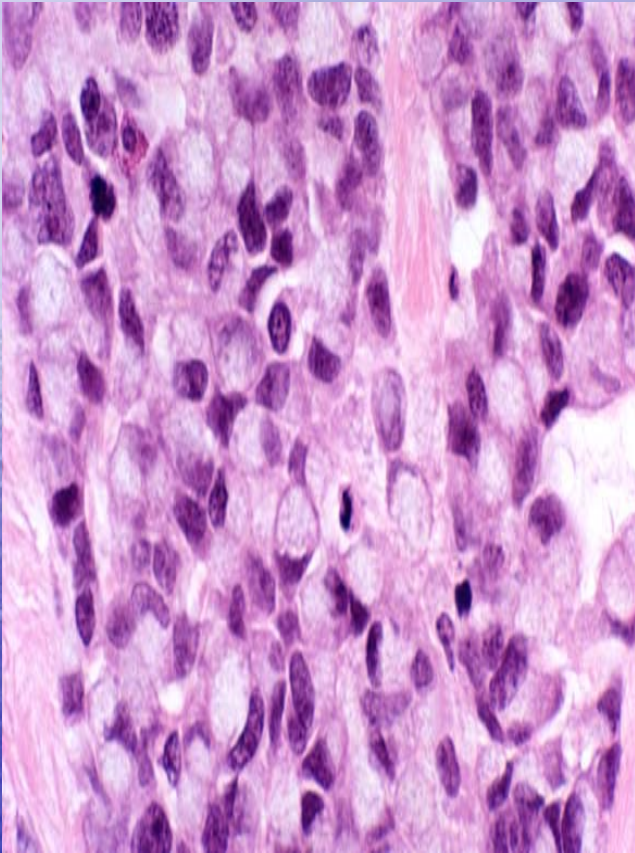
Épidémiologie des Cancers gastriques

Incidence des cancers gastriques: 870 000 cas

- Cancers gastriques sporadiques 97%
- Cancers gastriques héréditaires +/- 3 %
 - associé à des syndromes familiaux: Lynch, Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers, PAF
 - Les Cancers Gastriques Diffus Héréditaires (CGDH)++

Cancers gastriques

Classification histologique (Lauren)



1) Cancers Gastriques Diffus (15%)

- Cellules indépendantes « en bague à chaton » (Cytoplasme rempli de mucine, noyau excentré)
- Respectant la couche superficielle de la muqueuse

2) Cancers Gastriques de type intestinale svt bien diff et gastrite associée

3) Les tumeurs mixtes ou inclassables

Aspects génétiques des CGDH

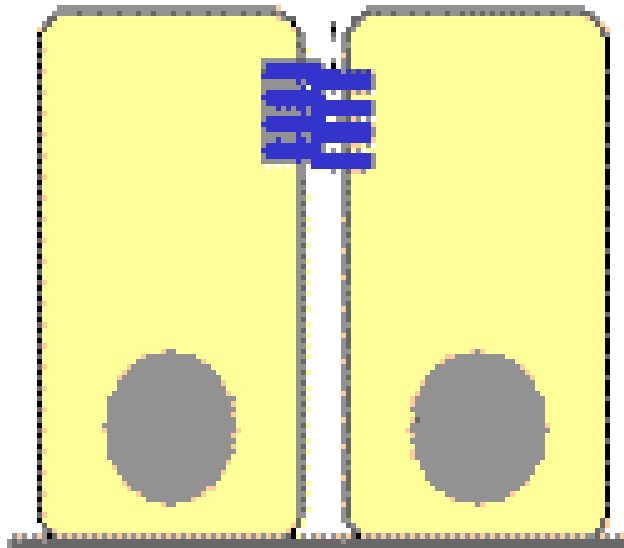
- Première description en 1998 d'une mutation de la lignée germinale du gène CDH1
- Dans la population générale, la fréquence de la mutation du gène CDH1 est estimée à 0,1%
- Gène « suppresseur » tumoral localisé sur le chromosome 16q 22.1
- Perturbation de la transcription du gène responsable d'une anomalie de la E-cadhérine, qui est la molécule d'expression du CDH1
- Transmission sur mode autosomique dominant.

E-cadhérine

- Protéine transmembranaire de toutes les cellules épithéliales
- La partie cytoplasmique est en connexion avec le squelette cellulaire par intermédiaire de caténines
- L'ensemble à un rôle important dans la polarité cellulaire, dans le maintien de la morphologie normale de la cellule, la cohésion intercellulaire et dans la différenciation cellulaire

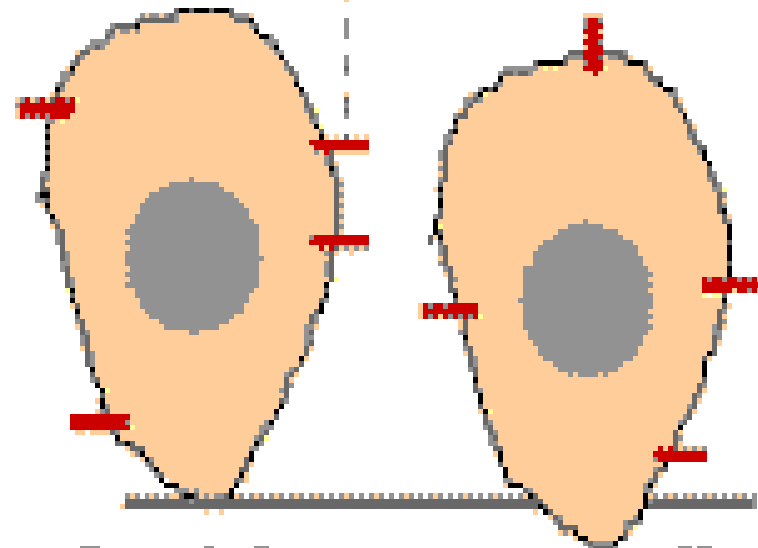
E-cadherine et carcinogénèse

Normal E-cadherin



**Epithelial cells
(non invasive)**

Mutant E-cadherin



**Gastric cancer cells
(invasive)**

Définition des sujets à risque de CGDH: critères de l'ICG-HGC

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

25 – 48% ont une mutation du gène CDH1

Histoire naturelle des CGDH

- La pénétrance est de l'ordre de 70% à 60 ans
 - 67% chez l'homme
 - 83% chez la femme
- Survient avant 40 ans (premier cas à l'âge 14 ans)
- Présence de carcinomes latents dans la muqueuse profonde
- Les formes symptomatiques sont mortelles+++

Pharoah PD et al., 2001. Gastroenterology; 121 (6): 1348-53
Guilford P et al., 1998. Nature; 392, 402-405

Dépistage génétique: Qui et Comment ?

- Consultation spécialisée en oncogénétique +++
- Tous sujet correspondant aux critères et leurs descendance
- Sujet isolé < 35 ans avec cancer diffus gastrique

G. Suriano, Human Cancer Biology Aout 2005

- Après consentement éclairé conformément à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004
- Quel type de matériel ?
 - Prélèvement sanguin sur 2 tubes EDTA
 - A défaut si sujet décédé sur blocs de paraffine si histologie antérieure

Porteur Asymptomatique

Dépistage clinique - Que faire?

Fibroskopie gastrique : Biopsies peu efficaces car trop superficielles

La probabilité de trouver un foyer de carcinome par 5 biopsies au hasard est <5%, car cancer infiltrant sous-muqueux;

Dépistage *H. pylori* ++

Echo-endoscopie/ spectroscopie de fluorescence: Pas de bénéfice

Chromoendoscopie: Amélioration du dépistage (foyers de gastrite...),
mais néglige 60% des foyers

Caldas C et al., 1999. J Med Genet;36(12):873-80

Carneiro F et al., 2004. J Pathol; 203(2):681-7

Nouveaux outils de dépistage?

- PET scanner:

Taux de détection faible des formes non intestinales

Type intestinal 15/18 (83%) vs type non-intestinal 9/22 (41%)
 $p=0,01$

Stahl A et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 29: 288-295

Examen non adapté pour détecter les stades précoces

Détection des stades T2-T4 – T1: 90% vs 40%

15/21 (71,4%) de stade T1 non vu

Mochiki E et al. World J Surg 2004;28:247-253

- Capsule endogastrique:

recueil et analyse ADN dans des cellules desquamées

Muretto P et al., Ann Oncol 2008; 19(3): 516-9

Porteur asymptomatique: Chirurgie préventive - Quel geste?

- Gastrectomie totale
- Exérèse de toute la muqueuse gastrique
 - Fibroscopie per opératoire pour repérer la jonction oeso-gastrique ?
 - Examen extemporané des recoupes oesophagiennes et duodénales ?
 - Diverticule de Meckel: hétérotopie de la muqueuse gastrique ?
- Approche laparoscopique?
- Abord combiné thoraco-abdominal en cas de hernie hiatale?

Lewis et al., 2001. Surgery;130(4):612-9

Vogelsang et al., 2005. Chirurg;76(12):1115

Francis et al., 2007.JSLS;11:142-7

Lynch et al., 2008;Cancer

Curage ganglionnaire ?

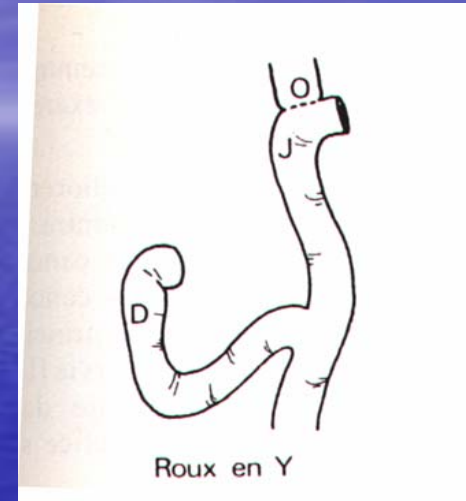
- Aucune recommandation dans la littérature...
- Aucune métastase ganglionnaire retrouvée dans les pièces de gastrectomie préventive
- Morbidité propre du curage ganglionnaire D2

Norton et al.2007; Ann Surg; 245(6):873-9

Quel type de reconstruction?

- Anse en Y à la Roux classique

- Confection d'un réservoir jéjunal ?
- Maintien du circuit duodénal ?
 - ↘ perte de poids
 - moins de trouble du métabolisme glucidique
- Intérêt d'une jéjunostomie d'alimentation?



- Défaut de cicatrisation des cellules avec mutation du CDH1 dans des études expérimentales – risque anastomotique ?

Schwarz A et al., 1996. World J Surg;20:60-7

Schwarz A et Beger HG, 1998. Langenbecks ArchSurg;383(6):485-91

Suriano G et al., 2003. Hum Mol Genet:12(5):575-82

Examen anatomo-pathologique

- Examen minutieux avec inclusion de la totalité de la muqueuse gastrique
- Coupes sériées systématiques (parfois plus de 200...) pour mettre en évidence les microfoyers de carcinome disséminées

Lewis FR et al., 2001.Surgery;130(4):612-9

Huntsman DG et al., 2001;N Engl J Med;14(12):1904-9

Gastrectomie préventive: Quand ?

- A discuter dès le résultat du test génétique connu

Consensus tend à proposer:

Après 18 ans gastrectomie préventive

Avant 18 ans chromo endoscopie puis
gastrectomie ?

Car

- La Population touchée dès 14 ans et principalement < 40 ans
- Risque de développer un cancer de très mauvais pronostic
- Forte pénétrance

Suivi après gastrectomie préventive

- Conseils diététiques, repas fractionnés
- Apport en: - Vit. B12
 - Fer
 - Hormone pancréas exocrine
- Bilan nutritionnel en cas de grossesse
- Surveillance d'apparition des métastases et de cancers associés (imagerie, marqueurs tumoraux) ?

Dépistage des cancers associés

- Cancer du sein
- Cancer colorectal
- Cancer de la prostate ?
- Autres cancers isolés

Problème: peu de cas et trop peu de recul...

Cancer du sein I

- Le risque de cancer du sein chez les porteuses de la mutation du CDH1 apparaît à partir de 40 ans
- Le risque cumulé chez la femme à 80 ans de développer un cancer du sein est de 39-52%
- Le risque combiné de développer un cancer gastrique ou mammaire à 80 ans est de 90%
- Un développement métachrone de cancer de sein de type lobulaire a été décrit

Pharoah PD et al., 2001. Gastroenterology; 121(6):1348-53

Keller G et al., 1999. Am J Pathol; 155(2):337-42

Schrader KA et al., 2008. Fam Cancer; 7:73-82

Cancer du sein II

- Le rôle des mutations germinales du gène CDH1 dans le développement du cancer du sein de type lobulaire est sous-estimé
- Dépistage : Mammographie annuelle, IRM mammaire à partir de 30-35 ans
- Prévention: Chémoprévention car les cancers lobulaires sont hormonosensibles par Tamoxifène
- Mastectomie prophylactique?

Cancer colorectal

- Plusieurs cas décrits dont:
 - deux cas de cancers coliques avec présence de cellules en « bague à chaton »
 - un cas de développement synchrone de cancer gastrique et colique

Brooks-Wilson AR et al, 2004. J Med Genet 41(7):508-17

Salahshor S et al., 2001. Int J Mol Med 8(4):439-43

Cancer de la prostate

- Deux cas d'association de cancer gastrique et prostatique, mais pas de mutation concomittante par manque d'échantillon...

Ikonen T et al., 2001. Clin Cancer Res:7; 3465-71

Mutation du CDH 1: **Cancer Symptomatique** Que faire?

- GASTRECTOMIE ELARGIE
 - Rechercher des Métastases ovariennes (Syndrome de Krukenberg)
- +/- CHIMIOOTHERAPIE
- Si ATCD de cancer ovarien, relecture systématique des lames pour exclure une métastase d'un cancer gastrique diffus non diagnostiqué

Edge JM et al., 2001. S Afr J Surg; 39(3):80-2
Caldas et al., 1999. J Med Gent; 36(12):873-80

Mutation CDH1 et Procréation

- Diagnostic anténatal +++
 - Biopsie trophoblastique au 3^{ème} mois
 - Amniocentèse au 4^{ème} mois
 - Risque de FC 1/500 à 1/1000
- Diagnostic pré-implantatoire par FIV ?
 - Diagnostic au stade 6/8 cellules

Conclusions

- CGDH: Pronostic redoutable
- Penser à rechercher les antécédents familiaux
car possible mutation du gène CDH1
- En cas de mutation du CDH1

Inefficacité du dépistage clinique

Eradiquer *Helicobacter pylori*

Proposer la gastrectomie préventive

Gérer le risque de transmission et de cancers associés