



Conseil de prise en charge clinique : CANCER GASTRIQUE HEREDITAIRE DE TYPE DIFFUS (CGHD)

Rédacteurs : D. Bonnet & R. Guimbaud / Toulouse

Définition

Ce syndrome (autosomique dominant, à forte pénétrance) concerne les cancers gastriques de type diffus, et non de type intestinal (les cancers gastriques de type intestinal, majoritairement liés à *H. pylori*, sont exceptionnellement en rapport avec une prédisposition héréditaire, telle que : syndrome de Lynch, Polypose adénomateuse familiale, Peutz-Jeghers...).

Une minorité de l'ensemble des CGD est d'origine héréditaire. Il s'agit du syndrome du Cancer Gastrique Héréditaire de type Diffus (CGHD), qui est lié à une mutation constitutionnelle du gène CDH1 (codant pour la E-cadhérine).

Ce syndrome prédispose également au cancer du sein lobulaire infiltrant. Il ne semble pas augmenter significativement le risque d'autres types de cancers.

Le risque tumoral est majeur chez les sujets porteurs : le risque cumulé de cancer gastrique avant 70 ans est estimé à 70% chez les hommes (95%CI, 59-80%), 56% chez les femmes (95%CI, 44-69%), et 42% pour le cancer lobulaire du sein (95%CI, 23-68%). Des fentes labio-palatines et d'exceptionnels cancers colorectaux à cellules en bague à chaton ont été rapportées.

Le pronostic du CGD (qu'il soit ou non héréditaire) est particulièrement sombre (survie à 5 ans de l'ordre de 10%).

Diagnostic du syndrome

Les critères de suspicion de syndrome de cancer gastrique de type diffus (CGD), devant conduire à une consultation d'oncogénétique, sont :

- 1 cas de CGD avant l'âge de 40 ans,
- ou : 2 cas familiaux de CG, dont l'un au moins doit être de type histologique diffus documenté (quel que soit l'âge de survenue, et liés entre eux au 1^{er} ou 2^{ème} degré)

- ou : agrégation personnelle ou familiale de CGD et de cancer du sein lobulaire infiltrant, dont un cas tumoral au moins avant 50 ans.

La présence sur une pièce opératoire de foyers multiples de carcinome *in situ* ou de foyers pagétoïdes en bague à chaton est très évocateur du syndrome.

En présence de ces critères, une mutation du gène CDH1 est identifiée dans 10-20% des cas.

Ce syndrome peut également être suspecté dans les situations suivantes :

- Cancer du sein lobulaire bilatéral (ou 2 cas familiaux de cancer lobulaire du sein), dont au moins un avant 50 ans,
- Association personnelle ou familiale de CGD et d'une fente labio-palatine.
- Découverte sur des biopsies gastriques systématiques de foyers isolés de cellules en bague à chaton (sous forme de carcinome *in situ* ou de *foci* pagétoïdes).

Prise en charge des sujets porteurs

Principe : Il faut distinguer les patients porteurs d'une mutation identifiée du gène CDH1 et ceux appartenant à une famille suspecte de CGHD, mais sans mutation identifiée.

Les patients porteurs d'une mutation CDH1 identifiée relèvent d'une gastrectomie totale prophylactique (avec surveillance endoscopique jusqu'à sa réalisation), et surveillance mammaire.

Les patients appartenant à une famille CGHD sans mutation identifiée relèvent d'une surveillance endoscopique attentive, et de façon optionnelle selon l'histoire familiale, d'une surveillance mammaire.

1. Risque gastrique

Début de la surveillance : 18 ans (sauf en cas d'histoire familiale précoce : 5 à 10 ans avant le cas familial, au plus tôt à 14 ans).

Modalités : Gastroskopie. Son intérêt est la détection précoce de foyers isolés de cellules en bague à chaton. Technique endoscopique :

- Examen minutieux de la muqueuse (30 minutes) avec un endoscope haute définition, après lavage soigneux. L'estomac doit être insufflé et exsufflé plusieurs fois afin de tester sa compliance, une rigidité pariétale inhabituelle pouvant suggérer l'existence d'une lésion. Une chromo-endoscopie à l'indigo carmin est recommandée. L'ajout d'une chromo-endoscopie virtuelle (type NBI) pourrait améliorer la détection précoce de lésions, mais cela n'est pas clairement démontré.
- Des biopsies doivent être réalisées : 1) sur toute anomalie de relief ou de coloration, en particulier taches claires, placées dans des pots séparés ; 2) de façon aléatoires, 30 biopsies de l'ensemble de l'estomac, selon le protocole "de Cambridge" (5 par région : prépylorique ; antral ; zone transitionnelle ; corps ; fundus ; cardia). L'anatomopathologiste examinant les biopsies doit clairement être informé de l'indication de l'examen.
- De principe, recherche d'*H. Pylori*, éradication, contrôle systématique de l'éradication, même si Hp ne semble pas jouer de rôle spécifique dans cette carcinogenèse gastrique.

Rythme : au minimum tous les 12 mois (jusqu'à chirurgie prophylactique si indiquée, et par défaut en cas de refus ou de contre-indication à la gastrectomie).

Indispensable juste avant la chirurgie prophylactique, afin de détecter une éventuelle tumeur ou autre pathologie incidente qui modifierait le geste chirurgical (étendue du curage par exemple).

Gastrectomie prophylactique :

- En 1ère intention chez les sujets porteurs d'une mutation CDH1, la surveillance endoscopique n'étant qu'une alternative. Elle est réalisée chez l'adulte jeune, entre 20 et 30 ans, à adapter au cas par cas et en tenant compte de l'histoire familiale.

Elle doit être réalisée dans un centre expert. Les recommandations publiées en 2009 par l'INCa résument les préconisations concernant la gastrectomie prophylactique. Un accompagnement spécifique psychologique et médical doit être prévu.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire doit être réalisé en centre expert avec échantillonnage de chaque région gastrique à la recherche de carcinome in situ.

- Non proposée à titre systématique en cas de suspicion de syndrome CGHD sans mutation CDH1 identifiée.

2. Risque mammaire

Surveillance recommandée chez les femmes porteuses d'une mutation CDH1 mais non proposée de façon systématique en cas de suspicion de syndrome CGHD sans mutation CDH1 identifiée.

Modalités & rythme : Prise en charge par une équipe de sénologues experts, à partir de l'âge de 35 ans (en fonction de l'âge éventuel des cas familiaux) :

- Examen clinique tous les 6 mois.
- IRM, mammographie et échographie mammaires (dans cet ordre) tous les 12 mois.

Au cas par cas, une mastectomie prophylactique peut être envisagée chez les femmes porteuses d'une mutation CDH1. Sa réalisation doit être accompagnée sur le plan médical et psychologique (comme pour les mutations BRCA1/2).

Références principales :

- Van der Post, Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet 2015
- Fiche INCa : Recommandations professionnelles, Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique - Cancer gastrique diffus héréditaire, 2009. Disponible sur le site de l'INCa.