
Place de la gastrectomie totale prophylactique dans le cancer gastrique héréditaire diffus chez les porteurs de mutation E-Cadherine. A propos de 2 observations

G. GODLEWSKI¹, J. CHIESA⁴, P. PUJOL², JF BOURGAUD³, C. PIGNODEL⁵, M. PRUDHOMME¹.

1. Département de chirurgie Digestive. Hôpital Caremeau. CHU Nîmes F 30029.
2. Service de Génétique Médicale Hôpital Arnaud de Villeneuve CHU Montpellier F 34295.
3. Service de Gastroentérologie CHU Nîmes F 30029.
4. Service de Cytogénétique CHU Nîmes F 30029.
5. Laboratoire d'Anatomie pathologie CHU Nîmes F 30029.

Correspondance :

guilhem.godlewski@univ-montp1.fr.

guilhem.godlewski@chu-nimes.fr.

Fax : 04.66.68.36.22.

Résumé

But : Le Cancer Gastrique Diffus Héréditaire (CGDH) est un cancer rare de l'adulte dont le pronostic est souvent défavorable. La prise en charge des patients est difficile car la surveillance endoscopique classique ou par chromoendoscopie est insuffisante compte tenu du caractère diffus et à développement rapide de ces tumeurs. Dans ses formes héréditaires les mutations germinales du gène E-Cadherine (CDH1) à l'origine de cette prédisposition ne sont identifiées que dans 30% des cas. Nous rapportons la prise en charge de 2 patients asymptomatiques porteurs d'une mutation CDH1 qui ont bénéficié d'une gastrectomie totale prophylactique (GTP).

Patients et méthodes. Deux patients (22 et 30 ans) appartenant à une famille décimée par trois CGDH ont été soumis à une GTP avec reconstruction sur une anse en Y de type Roux.

Résultats. L'examen anatomo-pathologique de l'estomac n'a pas montré de foyer carcinomateux malgré la multiplicité des prélèvements. Il n'y a pas eu de complications opératoires. On notait une diarrhée et une perte de poids de 5,5 kg qui se stabilisaient en 3 mois. Il n'avait pas d'autre complication.

Discussion : Cinq points sont discutés: 1/ Le bilan endoscopique pré-opératoire avec recherche de microfoyers tumoraux et d'ectopie gastrique. 2/ L'intérêt limité de la chromoendoscopie. 3/ La nécessité de la rigueur de la technique chirurgicale pour assurer l'exérèse de la totalité de la muqueuse gastrique. 4/ Le spectre tumoral élargi des mutations CDH1 au sein, au côlon et la prostate. 5/ Une proposition de l'arbre décisionnel à discuter devant un CGDH.

Conclusion : La décision de GTP est souvent difficile à prendre chez les patients asymptomatiques mais elle écarte tout risque de cancer de l'estomac, ce qui ne dispense pas de la poursuite de la surveillance polyviscérale de ces patients.

Mots clés : Cancer gastrique / E-Cadherine / CDH1 / cancer gastrique héréditaire diffus

Abstract

Indication for the prophylactic total gastrectomy in the hereditary diffuse gastric cancer in carriers of E-Cadherin mutation. Two observations.

Aim : The germ-line truncating mutation in the E-Cadherin, CDH1, is identified in 30% of hereditary diffuse gastric cancer (CGDH). The tumors are characterized by a high penetrance with an autosomal dominant pattern of inheritance, predominantly in young people. The endoscopic surveillance, by current methods, is largely ineffective because most tumors are growing up diffusely and quickly. We report the outcomes of 2 asymptomatic patients with the CDH1 mutation who have undergone prophylactic total gastrectomy (GTP).

Patients and methods: Two brothers 22 and 33 years old, belonging to a family severely altered by CGD, underwent prophylactic total gastrectomy with Roux en Y reconstruction.

Results: Pathologic examination of the stomach shows no evidence of in situ or invasive carcinoma despite multiple samples. There were no operative complications. A 5-5 kg weight loss and diarrhea stabilised in a 3 month period. There were no more complications in the long term.

Discussion: Four points are discussed: 1/ The preoperative endoscopic screening for visualisation of carcinoma microfoci and of gastric ectopia in oesophagus. 2/ The interest of the chromoendoscopic surveillance unfortunately limited by size of tumoral foci never detectable if inferior to 4mm. 3/ The precision of the surgical procedure needing a complete removal of gastric mucosa that means GTP in every case. 4/ Regular screening for malignancies of other organs related to the CDH1 mutation (breast, colon-rectum, prostate). 5/ A proposition of therapeutic decisions for CGDH.

Conclusion. The GTP indication is often difficult to promote for asymptomatic patients, but the operation avoids any risk of gastric cancer. Nevertheless the GTP cannot dispense patients of regular polyvisceral surveillance.

Keywords: Gastric cancer / E-Cadherin / CDH1 / Hereditary diffuse gastric cancer.

Introduction

Bien que diminuant en incidence, le cancer de l'estomac reste un problème médical majeur. Il se positionne au neuvième rang des cancers de l'adulte et se trouve être la 2^{ème} cause de décès par cancer digestif dans le monde [1]. Avec ce type de tumeur, la survie à 5 ans n'est que de 20% [2]. Les classifications anatomopathologiques proposent 3 variantes histologiques majeures de cancers gastriques [3] : 1/ Le cancer gastrique diffus (CGD). 2/ Le

cancer gastrique intestinal (CGI). 3/ les cancers gastriques qui ne peuvent être intégrés dans un de ces types et sont interprétés comme des formes mixtes de tumeurs "inclassables". Les travaux étiopathogéniques permettent actuellement d'opposer 2 formes de cancers gastriques. 1/ Ceux qui dépendent de facteurs exogènes (alimentaires,

chimiques ou viraux) ou inflammatoires, 2/ Ceux qui dépendent de facteurs génétiques à prédisposition héréditaire accessibles à des tests génétiques pouvant induire une proposition de gastrectomie prophylactique (GTP) chez des patients asymptomatiques [4].

C'est en 1964 que Jones fait état du caractère héréditaire de certains cancers gastriques touchant plusieurs générations de sujets jeunes dans une famille Maori de Nouvelle Zélande [5]. La description princeps du cancer gastrique diffus héréditaire (CGDH) avec mutation du gène E-Cadherine (CDH1), a été publiée en 1998 par Guilford [6]. L'affection est rare puisqu'on répertorie en 2004, 43 familles de par le monde [2, 7] et notre présente publication relève 73 familles en 2006 [8]. Les populations les plus atteintes sont les Néo-zélandaise, les Américains du Nord, les Mexicains, les Anglo-Saxons, les Scandinaves et les Belges. Quelques familles françaises sont identifiées. En 2006, on peut estimer qu'il y a une douzaine de familles françaises connues [8]. Pour notre part, nous avons opéré deux patients porteurs de la mutation CDH1, appartenant à une même famille de CGDH.

Définition du CGDH

Critères cliniques

Ils ont été établis en 2000 lors de l'International Gastric Cancer Linkage Consortium (OGCLC) [2, 9,10,]. Le CGD est considéré comme héréditaire lorsqu'il survient dans une famille répondant à 2 définitions suivantes :

- Lorsqu'il y a dans une famille 2 ou plus de CGD documentés, touchant des personnes unies par un lien de parenté au 1^{er} ou au 2^{ème} degré, dont 1 cancer gastrique est découvert avant l'âge de cinquante ans ;
- Lorsqu'il y a dans une famille au moins 3 CGD documentés touchant des personnes unies par un lien de parenté au 1^{er} ou 2^{ème} degré indépendamment de l'âge de la découverte.

L'âge médian de survenue des CGDH est de 33 ans avec des extrêmes de 14 et 74 ans [2, 6, 11].

Critères anatomo-pathologiques

L'importance de ces critères est aujourd'hui moindre depuis l'identification de mutations génétiques mais celles-ci ne sont informatives que dans un nombre limité de cas. Il existe deux classifications anatomo-pathologiques [3, 12].

- Celle de Lauren (1965), la plus utilisée, qui individualise 3 types histologiques différents [3] :
 - Les tumeurs de type intestinal bien différenciées, d'origine exogène, les plus communes affectant préférentiellement le sujet âgé et qui constituent les cancers gastriques sporadiques ;
 - Les tumeurs de type gastrique diffus, qui nous concernent, peu différenciées avec pertes de jonctions intercellulaires, à développement muqueux et sous muqueux diffus en profondeur de la paroi gastrique. Cette infiltration est parsemée de cellules en bague à chaton (cellules indépendantes) dont le cytoplasme est rempli de mucine et de noyaux petits arrondis et excentrés ;

- Les tumeurs mixtes réunissant au sein d'une même tumeur des lésions glandulaires dans un stroma diffus indifférencié.
- Celle de l'OMS, réactualisée par Fluck (2002) comprend 5 groupes de cancers gastriques. Le CGD s'intègre au groupe 1 comprenant les adénocarcinomes papillaires, tubuleux, mucineux et les tumeurs avec cellules en bague à chaton qui, elles, répondent au CGDH : c'est la WHO classification [12].

En résumé, les cancers sporadiques peuvent être microscopiquement de type intestinal ou diffus. Par contre, tous les cancers gastriques survenant chez les sujets ayant une mutation germinale du gène E. Cadherine sont de type diffus [8].

Critères génétiques

L'implication du gène CDH1 dans le cancer gastrique héréditaire (mutation germinale) est aujourd'hui parfaitement établie. Les mutations germinales E-Cadherine (CDH1) ne sont identifiables que dans 15 à 30% des cancers gastriques héréditaires. Leurs transmissions se font sur le mode autosomique dominant [6]. La pénétrance du gène muté est variable selon le sexe et l'âge, avec un risque cumulé chez l'homme à 50 et 80 ans respectivement de 21% et 67%, et chez la femme à 50 et 80 ans de 46% et 80% soit globalement le double pour la femme quel que soit l'âge.

Le gène CDH1 est localisé sur le chromosome 16 q 22.1. La séquence codante est de 2,6 kb avec 16 exons. La protéine mature appartient à la famille des molécules transmembranaires (Ca + dépendante) avec un rôle fondamental dans la jonction cellule/cellule, la polarisation cellulaire et la différenciation des épithéliums. Chaque molécule de E-Cadherine est un homodimère localisé sur la caténine qui est liée à celle de la cellule voisine. Au plan de la signalétique moléculaire, la molécule de E-Cadherine a un rôle essentiel sur la transcription, la mobilité cellulaire et sur l'inflammation.

A l'état sauvage, le gène CDH1, se comporte comme un gène oncosuppresseur. Il régule la prolifération et la migration cellulaire. S'il apparaît une mutation celle-ci répond à la théorie de Knudson avec, dans le cas des cancers gastriques diffus sporadiques, une double mutation du gène CDH1 au niveau somatique. Dans le cas du CGDH qui nous intéresse, il existe une première mutation germinale CDH1 suivie d'un deuxième événement mutationnel sur ce même gène au niveau somatique qui vient éteindre l'action oncosuppressive de CDH1. Ce phénomène se résume à une perte d'hétérozygotie (LOH) du gène CDH1. La perte de fonction du gène CDH1 peut être induite soit par une deuxième mutation sur le dernier allèle fonctionnel du gène, soit par une méthylation de sa région promotrice [4]. Les facteurs exogènes déclenchant la survenue de ce deuxième événement peuvent être une infection à *helicobacter pylori*, un ulcère ou une gastrite. Seule la mise en évidence de la mutation génétique germinale au niveau sanguin détermine la prédisposition héréditaire aux cancers. La mutation complète de CDH1 génère alors les effets suivants: 1/ Une désorganisation épithéliale avec perte de jonction cellulaire, perte d'inh-

bition de contact et de polarité cellulaire. 2/ Une dérégulation de la prolifération cellulaire avec infiltration tumorale dans un tissu adjacent [13].

Observations et méthodes

Les observations de 2 frères appartenant à une famille disséminée par un CGD sont rapportées. L'analyse du pedigree familial (Fig. 1) montrait 3 cas de CGD (I 1, II 2 et III 2). La recherche de mutation germinale CDH1 sur le cas index (III 2) s'est révélée positive avec la mise en évidence d'une mutation tronquante du gène CDH1. Cette étude proposée à nos patients (III 8, III 9) après signature d'un consentement libre et éclairé a montré la présence sur deux prélèvements différents de la même mutation génétique familiale.

Observation 1. Jérôme N. 22 ans (III 9), asymptomatique, étudiant est venu consulter décidé par son frère.

Observation 2. James N. 30 ans (III 8) marié avec deux enfants, asymptomatique. Le contexte familial de ce patient et l'information donnée par sa cousine décédée depuis, l'a poussé à demander une consultation.

Nos propositus asymptomatiques informés du risque de survenue de cancer gastrique après discussion en réunion de concertation d'oncogénétique (RCP) où une gastrectomie préventive avait été proposée, ont accepté un GTP.

Le bilan préopératoire des 2 patients était identique: l'endoscopie oesogastroduodénale se révélait normale avec les colorations spécifiques. L'échographie hépatique et le scanner abdominal étaient normaux. Il n'y avait pas d'anomalie des marqueurs tumoraux. Les GTP ont été réalisées le 12.05.2004 pour James et 24.05.2004 pour Jérôme sans problème particulier. Le rétablissement de la continuité était effectué sur une anse en Y de type Roux avec anastomose oesojéjunale termino-latérale. Les suites opératoires étaient simples. Les suites à moyen terme étaient marquées par une perte de poids de 4 et 6 kg, quelques diarrhées et une stabilisation du transit digestif au bout de 3 mois. L'examen anatomopathologique de la totalité de la paroi gastrique (70 blocs paraffinés) ne montrait pas de lésion tumorale, l'absence d'*Helicobacter Pylori* et de métaplasie ectopique de la paroi gastrique. A long terme les deux patients vont bien.

Le décès d'une des filles (IV 1) du patient 2 survenait brutalement après la découverte d'une tumeur du tronc cérébral. Chez cet enfant il n'y avait pas de mutation du CDH1.

Discussion

Prise en charge préventive des CGDH par chromoendoscopie

Chez les personnes à risque appartenant à une famille de CGDH non gastrectomisées, asymptomatiques et refusant toute gastrectomie préventive, une surveillance étroite par fibroscopie tous les 6 à 12 mois s'impose [9]. Malheureusement, la fibroscopie même associée à des colorations par le bleu de Méthylène et le rouge Congo ne permet pas de découvrir des lésions inférieures à 4 mm et d'orienter la biopsie, ceci d'autant que la lésion est préférentiellement profonde. Shaw a proposé en 2005 une surveillance

des patients par chromoendoscopie selon la technique de Tatsuta [14]. La technique se fait en 3 temps

- 1/ Ingestion de N-acetylcystéine (agent mucolytique) 30 minutes avant la fibroscopie.
- 2/ Injection intraveineuse de solution de Pentagastrine (5µg / kg dans 10ml de sérum).
- 3/ Coloration de la muqueuse gastrique par spray de rouge Congo, puis de bleu de méthylène.

Les lésions recherchées par la chromoendoscopie sont des taches pâles à bords mal définis, multiples avec l'aspect de tumeur sous muqueuse infiltrante. L'aspect oriente alors la prise biopsique [11]. L'examen doit être réalisé tous les 6 mois, malheureusement avec une mauvaise fiabilité et un risque de voir éclater dans l'intervalle libre une tumeur de pronostic redoutable qui aurait pu bénéficier d'une gastrectomie totale prophylactique.

Récemment le PET-Scan a été proposé par Van Kouwen qui a permis la détection précoce de foyers carcinomateux chez un malade porteur de la mutation CDH1 [15].

Bilan endoscopique préopératoire.

Ce dernier est toujours effectué par une fibroscopie oesogastroduodénale. Trois points doivent être précisés:

- La recherche d'une tumeur quelle que soit sa taille en sachant qu'il peut s'agir de microfoyers carcinomateux ou de tumeurs étendues. Une biopsie concomitante avec prise profonde est nécessaire ;
- Les limites œsophagienne et duodénale de la cavité gastrique à la recherche d'un endobrachyoesophage ;
- La présence d'une ectopie gastrique sur l'oesophage qui justifierait une oesogastrectomie et non pas une gastrectomie simple.

La gastrectomie totale prophylactique et les procédures complémentaires.

La GTP est défendue par de nombreux auteurs [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Elle est indiquée chez les sujets asymptomatiques, présentant une mutation délétère CDH1 et n'ayant pas de tumeur décelée à la gastroscopie. Le risque de survenue de cancer gastrique chez un individu porteur d'une telle mutation doit être expliqué clairement au patient dans l'information pré-opératoire et un consentement éclairé doit être signé. On réalisera obligatoirement une gastrectomie totale de façon à éviter toute éclosion tumorale ultérieure sur l'estomac restant apparemment sain. On retrouve dans des travaux antérieurs des récives suivies de décès chez certains sujets soumis à une gastrectomie partielle [16,19]. Une fibroscopie per-opératoire est éventuellement prévue afin de déterminer de façon précise les limites de la muqueuse gastrique au niveau œsophagien et duodénal. La reconstruction se fait soit sur une anse en Y de type Roux qui a l'avantage de donner moins de reflux biliaire et moins de complications post-opératoires, soit par interposition d'une anse jéjunale entre œsophage et le duodénum de type Henle.

Un examen anatomopathologique extemporané permet de vérifier l'absence de muqueuse gastrique au niveau des recoups œsophagiennes et duodénales et d'avoir une

première évaluation de microfoyers tumoraux. Le curage cellulo-lymphatique est indiqué en cas de découverte de micro foyers carcinomateux. La présence d'un diverticule de Meckel oblige à une résection jéjunale de façon à éliminer une ectopie gastrique éventuelle.

L'examen microscopique définitif de la pièce opératoire montre dans presque tous les cas la présence de microfoyers tumoraux indétectables. Les dernières recommandations préconisent un total de 150 à 200 blocs pour s'assurer que la muqueuse gastrique était saine. Par ailleurs l'approche chirurgicale préventive chez un sujet jeune et en bonne santé expose à des complications post-opératoires plus ou moins graves. La mortalité opératoire varie de 2 à 4% et la morbidité de 2 à 7% [23]. Celle-ci est surtout représentée par les complications sur l'anastomose œsophagienne, l'infection de la paroi, les pneumopathies et les problèmes myocardiques. A long terme on retrouve parfois un dumping syndrome et/ou un ulcère peptique (2 à 7%) [23]. Ces chiffres sont en nette diminution avec la spécialisation des centres et l'expérience des chirurgiens. Les données à long terme ne sont pas encore établies. La voie cœlioscopique est en cours d'évaluation [19,20].

La reprise de l'activité professionnelle est en général programmée 3 à 6 mois après l'intervention lorsque les troubles digestifs et le poids ont été stabilisés par un régime approprié aux gastrectomisés.

4. Arguments décisionnels de la GTP.

L'arbre décisionnel des cancers gastriques diffus héréditaires est présenté dans la Fig. 2.

L'indication de la GTP dans le CGDH est toujours difficile. Elle doit s'appuyer sur un arbre décisionnel précis. La première étape est de s'assurer que les critères cliniques du CGDH sont bien respectés avec notamment les données anatomopathologiques des cas index qui auront pu être collectés. La deuxième étape est d'identifier toutes les personnes à risque dans la famille où survient ces CGDH. Chez les patients à risque qui refusent le test génétique, l'équipe pluridisciplinaire proposera une surveillance endoscopique rapprochée dont la fréquence et la teneur ne sont pas encore aujourd'hui totalement établies. Si le patient donne son accord, la réalisation du test pré-symptomatique ne peut et ne doit s'entendre qu'au travers d'une consultation d'oncogénétique et avec le concours d'une équipe pluridisciplinaire alliant les compétences génétiques et cliniques du domaine. Chez 20% des CGDH, on retrouvera une mutation de CDH1. Encore faut-il s'assurer du caractère délétère de celle-ci. Ne peuvent être retenues comme potentiellement responsables de cancer gastrique les mutations CDH1 de nature tronquantes, avec décalage du cadre de lecture ou avec des mutations touchant des régions conservées AG/CT. Toutes autres mutations de types faux sens où dans des régions régulatrices devront faire la preuve de leur caractère pathogène au travers d'épreuves génétiques fonctionnelles et/ou d'une étude de co-ségrégation de la mutation avec le cancer gastrique ou tous autres cancers appartenant au spectre CDH1. Par ailleurs il faut théoriquement tenir compte de l'âge et du sexe du patient car les données épidémiologiques montrent sans ambiguïté le risque sura-

jouté pour les femmes. Si le patient accepte le geste celui-ci doit être réalisé selon le protocole décrit ci-dessus. Dans le cas où le patient refuse la gastrectomie, une surveillance intensive par endoscopie et/ou chromoendoscopie tous les 6 à 12 mois doit être proposée. Le début de cette surveillance doit débiter 5 ans avant l'âge du premier cancer décrit dans la famille. Pour les patients chez lesquels il n'a pas été possible de prouver l'existence d'une mutation CDH1, la prise en charge endoscopique de dépistage rejoint celle des individus ayant refusé le test génétique.

5. Les cancers associés avec mutation CDH1.

Dans les familles avec mutation germinale du gène CDH1, la survenue d'un cancer s'exprime prioritairement au niveau de l'estomac sous forme d'un cancer gastrique. Néanmoins d'autres organes peuvent être touchés : le sein, le côlon, le rectum et la prostate. En risque cumulé 40% des femmes porteuses d'une mutation génétique CDH1 feront un cancer du sein. Il se manifeste généralement sous forme d'un cancer mammaire lobulaire, il succède rapidement au cancer gastrique diffus [24]. La prise en charge de ces patientes se fait par mammographie et/ou IRM selon les mêmes procédures que les femmes porteuses d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein [25]. Devant le pronostic sombre de ce type de cancer du sein certains vont jusqu'à proposer une mastectomie prophylactique et un traitement médicamenteux par Tamoxifen. ©

Le cancer colorectal est moins fréquemment associé au cancer gastrique. Le cancer colique ou rectal prend alors la même forme histologique que le cancer gastrique, il associe une infiltration de cellule en bague à chaton [26] au sein d'un carcinome colique peu différencié.

Le cancer de la prostate peut se voir en association avec un cancer gastrique. On sait depuis longtemps qu'un sujet ayant fait un cancer de l'estomac a cinq fois plus de risque de cancer de la prostate. Il a été décrit chez des patients porteurs d'une mutation E-Cadherine spécifique de type faux sens S270A touchant l'exon 6 [27] un risque de cancer de la prostate particulièrement important.

Conclusion

La prise en charge des patients avec une mutation CDH1 est difficile, compte tenu de la nature diffuse de l'affection et du manque de technique de dépistage efficace. La gastrectomie prophylactique est une technique sûre chez les patients porteurs de la mutation. Elle ne laisse pas le patient à la merci des intervalles libres de surveillance, tels qu'ils existent dans la chromoendoscopie. La morbidité post-opératoire est gérée par une prise en charge régulière et un suivi nutritionnel et diététique. La gastrectomie prophylactique sera plus facilement acceptée quand les résultats à long terme sur des séries plus étoffées seront disponibles.

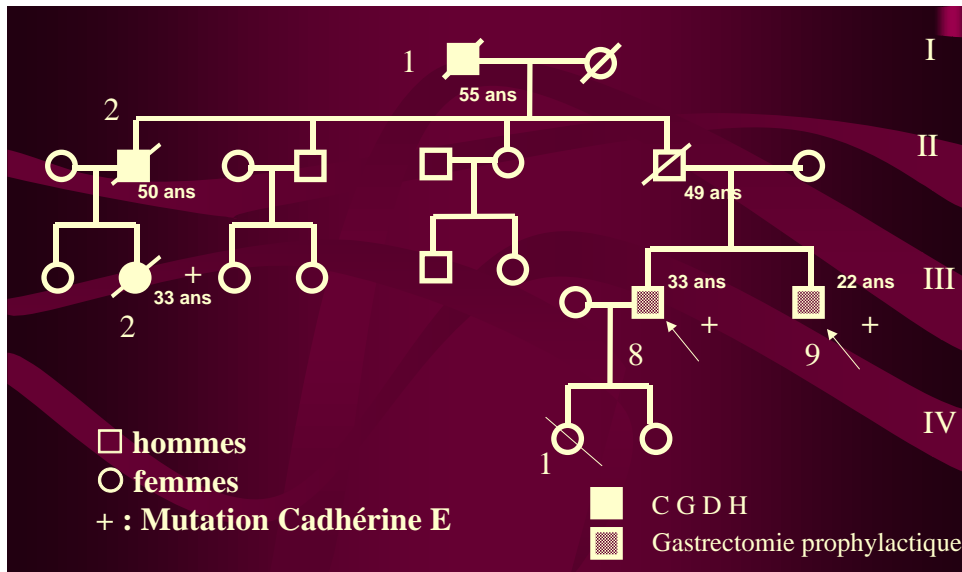
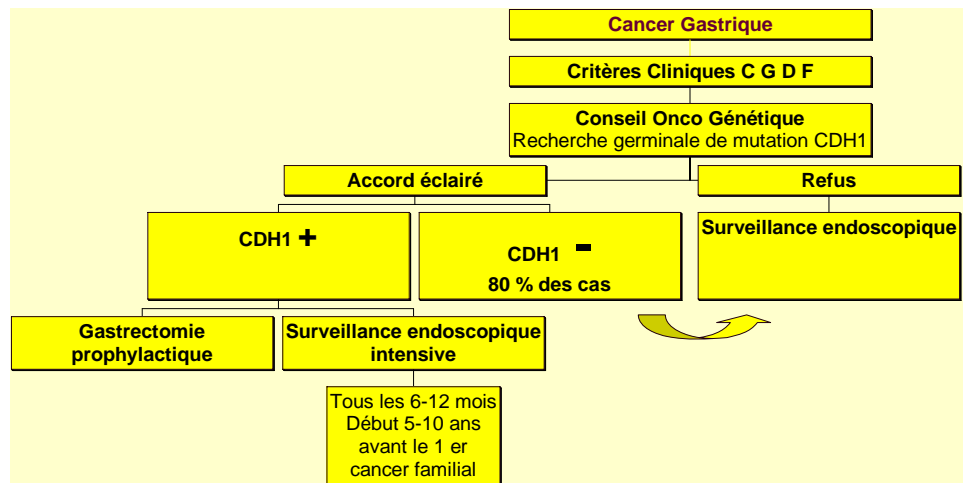


Fig. 1. Pédigree de la famille N...

Fig. 2. Arbre décisionnel CGDF



Références

1. Faivre J, Schaffer P, Liabeu F. Epidémiologie du cancer de l'estomac in Meyer C, Lozac P. Editors: Le cancer de l'estomac. Monographie de l'Association Française de Chirurgie. Paris. Arnette 1998 ; 1-15.
2. Brooks Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz I, Grehan N, et al. Germline E-Cadherin mutation in hereditary diffuse gastric cancer : assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. J Med Genet 2004; 41: 508-517.
3. Lauren P. The two histological main types for gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma: an attempt at a histoclinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.
4. Chan AO. E-Cadherin in gastric cancer. World J Gastroenterol 2006; 12 (2) : 199-203.
5. Jones EG. Familial gastric cancer. NZ Med J 1964; 63: 287-296.
6. Guilford P, Hopkins J, Haraway J, Mc Leod M, Mc Leod N, Harawira P et al. E-Cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature 1998; 392 : 402-405.
7. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer : new genetics developments. J Surg oncol 2005; 90: 114-133.
8. Sezeur A, Schielke A, Larue L, Flejon JF. Cancer gastrique héréditaire diffus. Gastroenterol Clin Biol 2006 ; 30 : 1205-1213.
9. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL. Powell SM et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet 1999; 36 : 873-880.
10. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, Mc Leod PM, Hayashi A, Monaghan KG et al. Early Gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line-E-Cadherin mutations. N England J Med 2001; 344 : 1904-1909.
11. Shaw D, Blair V, Framp A, Harawira P, McLeod M, Guilford P. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer : an alternative to prophylactic gastrectomy. Gut 2005 ; 54 : 461-468.
12. Fluck U, Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Bollschweiler E, Thiele J et al. Differences between biopsy - or specimen- related Lauren and World Health Organization classification in gastric cancer. World J Surg 2002; 26: 137-140.
13. Graziano F, Humar B, Guilford P. The role of the E-Cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. Ann Oncol 2003; 14: 1705-1713.
14. Tatsuta M, Okuda S, Tamura H, Taniguchi H. Endoscopic diagnosis of early gastric cancer by endoscopic Congo red-methylene blue Test. Cancer 1982; 50: 2956-2960.
15. Van Kouwen MC, Drenth JP, Oyen WJ, de Bruin JH, Ligtenberg MJ, Bonenkamp 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: 6456-6459.
16. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ et al. Germline E-Cadherin gene mutations. Cancer 2001; 92: 181-187.
17. Fitzgerald RC, Caldas C. E- Cadherin mutations and hereditary gastric cancer : prevention by resection. Dig Dis 2002; 20: 23-31.
18. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F et al. Prophylactic total Gastrectomy for familial Gastric Cancer. Surgery 2001; 130: 612-617.
19. Moran CJ, Joyce M, McAnema. CDH1 Associated gastric cancer: a report of a family and review of the literature. EJSO 2005; 31: 259-264.

20. Newman FA, Mulholland. Prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse Gastric Cancer Syndrome. J Am coll Surg 2006; 202: 612-617.
21. Vogelsang H, Ott K, Mehler J, Keller G, Siewert JR. Prophylaktische chirurgie des magens. Der Chirurg 2005; 12 : 1115-1124.
22. Godlewski G, Pujol P, Bourgaud JF, Chiesa J, Prudhomme M. Place de la gastrectomie total dans la prévention du cancer gastrique diffus chez les porteurs de mutation E-Cadherine. Société de chirurgie de Marseille, séance du 23 juin 2006.
23. Schwarz A. Preventive gastrectomy in patients with gastric cancer risk due to genetic alterations of the E-Cadherin gene defect. Langenbecks Arch Surg 2003; 388: 27-32.
24. Keller G, Vogelsang H, Becker I, Hutter J, Ott K, Candidus S 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: 337-342.
25. EiSinger F, Bressac B, Castaigne D, Cotton PH, Lonsac J, Lefranc JP et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bull Cancer 2004; 91: 219-237.
26. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, Cole TR, Evans DG, Jankowski JA et al. Germline E-Cadherin (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. Hum Mol Genet 1999; 8 : 607-610.
27. Ikonen T, Matikainen M, Mononen N, Hyytinen ER, Helin HJ, Tommola S et al. Association of E-Cadherin germ-line alterations with prostate cancer. Clin Cancer Res 2001; 7 : 3465-3471.

Discussion

Intervention de Ch Proye

La discussion est ouverte. J'interdis toutefois qu'elle intéresse la possibilité évoquée de cette mutation dans la famille Bonaparte, car cela m'obligerait à discuter de la vraisemblance de la mutation MEM1 dans cette famille.

Réponse de G Godlewski

Dans la publication de B. Solokoff en 1938, l'auteur évoque la possibilité de cancer gastrique héréditaire dans la famille Bonaparte. Néanmoins, on dispose de peu d'arguments généalogiques pour parler de mutation MEN 1. Nous poursuivons une enquête sur internet pour connaître les causes de décès dans la famille Bonaparte.

Intervention de P Tenière

Au CHU de Rouen nous avons observé un cas de cancer familial.

Un jeune homme d'une vingtaine d'années a subi (il avait la mutation génétique) de façon prophylactique une gastrectomie totale. Le problème difficile est lié à l'attitude à avoir face au traitement chirurgical préventif dans les formes familiales sans mutation génétique positive, a priori une surveillance tous les six mois.

Réponse de G Godlewski

Les formes familiales sans mutation ne relèvent pas d'une pénétrance supérieure aux formes sporadiques. La surveillance tous les 6 mois ne se justifie pas, alors qu'elle est obligatoire dans les formes avec mutation E. Cadherine.

Intervention de G Mantion

1) Y a-t-il d'autres sites à surveiller : côlon ? utérus ?

2) Quel doit être le rythme de surveillance ?

Réponse de G Godlewski

Il y a d'autres sites à surveiller chez les patient(e)s présentant une mutation E Cadherine : le sein avec possibilité de carcinome lobulaire, la prostate dans les cas de mutation faux sens S270, et le côlon plus rarement. La surveillance doit être effectuée tous les 6 mois.