

Les formes héréditaires des cancers gastriques – Synthèse des données disponibles en 2018

Hereditary gastric cancer

Chrystelle Colas⁽¹⁾, Antoine de Pauw⁽¹⁾,
Marine Le Mentec⁽¹⁾, Anaïs Dupré⁽¹⁾,
Pascale Mariani⁽²⁾, Bruno Buecher⁽¹⁾⁽²⁾

¹ Institut Curie, Service génétique, 26 rue
d'Ulm, 75 048 Paris Cedex 5, France

² Département d'oncologie chirurgicale,
26 rue d'Ulm, 75 048 Paris Cedex 5,
France

e-mail : <bruno.buecher@curie.fr>

Résumé

Les formes héréditaires des cancers gastriques correspondent à des affections rares liées à une mutation constitutionnelle délétère d'un gène majeur de susceptibilité transmise sur un mode autosomique dominant. Elles ne rendent compte que d'un faible pourcentage de l'ensemble des cancers gastriques. Le risque de cancer gastrique est variable en fonction de l'affection en cause. Il peut être associé à une augmentation du risque d'autres tumeurs. Le type histologique (intestinal *versus* diffus) et les antécédents familiaux représentent les principaux éléments d'orientation diagnostique. La consultation d'oncogénétique s'adresse en priorité à un individu atteint d'un cancer. Elle conduit généralement à la mise en place d'une étude constitutionnelle en panel, rassemblant les différents gènes majeurs de prédisposition connus. L'établissement des recommandations de dépistage pour le cas index et pour ses apparentés est fondé sur le résultat de l'étude moléculaire et les caractéristiques de l'histoire familiale. Elle repose sur l'endoscopie œsogastro-duodénale avec biopsies multiples, à l'exception des formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus liées à une mutation constitutionnelle du gène *CDH1* (et du gène *CTNNA1* ?) qui relèvent en premier lieu d'une gastrectomie totale prophylactique. La recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* suivie, le cas échéant, d'un traitement d'éradication est indiquée dans tous les cas d'agrégation familiale/formes héréditaires de cancers gastriques.

■ **Mots clés** : cancer gastrique héréditaire, gastrectomie prophylactique, conseil génétique, gène *CDH1*, gène *CTNNA1*

Abstract

Hereditary gastric cancer syndromes are rare conditions due to a deleterious germline mutation in a major susceptibility gene transmitted in an autosomal dominant mode. They account for only a small percentage of all gastric cancer burden. The risk of gastric cancer is variable depending on the causal disease. It may be associated with an increased risk of other tumors. The histological type (intestinal versus diffuse) and the family history represent the main elements of diagnostic orientation. Genetic counseling is primarily proposed to an affected individual ("index case"). If indicated, the molecular analysis generally consists nowadays in the screening of a panel of all major genes of susceptibility using NGS (New Generation Sequencing) technology. The establishment of screening recommendations for the index case and its relatives is based on the molecular study results and on the characteristics of the family history. It is based on gastroscopy with biopsies with the exception of hereditary forms of diffuse

Pour citer cet article : Colas C, de Pauw A, Le Mentec M, Dupré A, Mariani P, Buecher B. Les formes héréditaires des cancers gastriques – Synthèse des données disponibles en 2018. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 887-894. doi : 10.1684/hpg.2018.1676

HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive

Tirés à part : B. Buecher

gastric cancers associated with a germline mutation of CDH1 (and CTNNA1?) that require prophylactic total gastrectomy. Helicobacter Pylori infection should be investigated and treated in all cases.

■ **Key words:** hereditary gastric cancer, prophylactic gastrectomy, genetic counseling, CDH1 gene, CTNNA1 gene

Introduction

Les formes héréditaires des cancers gastriques correspondent à des affections rares liées à une mutation constitutionnelle délétère d'un gène majeur de susceptibilité transmise sur un mode autosomique dominant. Elles ne rendent compte que d'un faible pourcentage de l'ensemble des cancers gastriques et le risque de cancer gastrique est variable en fonction de l'affection en cause. Il peut être associé à une augmentation du risque d'autres tumeurs. L'objectif de cette revue est de décrire ces différentes entités en mettant en avant les données les plus récentes relatives aux formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus. Il ne sera en revanche pas question de certaines agrégations familiales ne correspondant pas à des formes héréditaires à transmission mendélienne mais témoignant de l'intervention conjointe de facteurs génétiques mineurs de prédisposition et de facteurs d'environnement (infection à *Helicobacter Pylori* notamment) partagés par plusieurs apparentés. On parle généralement de formes familiales.

“ Les formes héréditaires des cancers gastriques ne rendent compte que d'un faible pourcentage de l'ensemble des cancers gastriques ”

Les formes héréditaires des cancers gastriques de type intestinal

La majorité des formes héréditaires des cancers gastriques de type intestinal correspondent à des formes dites *syndromiques*. L'agrégation familiale est alors le fait d'un syndrome de prédisposition génétique associé à une augmentation démontrée du risque de cancer gastrique bien que celui-ci ne soit généralement pas au premier plan de la scène clinique. Le *tableau 1* indique les différents syndromes possibles. Le plus souvent, le cancer gastrique survient alors que le diagnostic a déjà été établi dans la famille en raison d'un phénotype évocateur chez un apparenté (polyposes adénomateuses ou hamartomateuses) ou d'une agrégation familiale de cancers colorectaux et/ou de cancers de spectre du syndrome de Lynch

pour ce dernier diagnostic. Plus rarement, le cancer gastrique peut être « inaugural » et révélateur, de telle sorte que ces différentes entités doivent être évoquées devant toute agrégation familiale de cancers gastriques et/ou de diagnostic à un âge inhabituellement jeune. L'étude du phénotype tumoral à la recherche d'une défaillance du système de réparation des mésappariements de l'ADN MMR (*MisMatch Repair*), appelée *instabilité des microsatellites*, doit être la règle afin de ne pas méconnaître un syndrome de Lynch.

“ La recherche d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral est la règle en cas d'agrégation familiale de cancers gastriques ”

Les formes héréditaires d'adénocarcinomes gastriques avec polypose de l'estomac proximal ou *Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach* (GAPPS) est une entité nouvellement décrite caractérisée, sur le plan phénotypique, par une polypose gastrique proximale constituée majoritairement de polypes glandulo-kystiques dysplasiques associés à quelques polypes hyperplasiques, adénomateux ou composites, sans polypose duodénale ni colorectale [1]. La transmission est autosomique dominante. Elle a été récemment mise sur le compte d'une mutation constitutionnelle délétère de l'exon 1B du gène de la polypose rectocolique familiale (*APC*) [2].

“ Le syndrome GAPPS (*Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach*) est une nouvelle entité liée à une mutation de l'exon 1B du gène APC ”

D'une façon générale, l'identification correcte de ces différents syndromes est essentielle pour l'établissement de recommandations de prise en charge adaptée des individus atteints prenant en compte l'ensemble des risques tumoraux et pour la mise en place d'un conseil génétique chez les apparentés à risque. Concernant le syndrome de Lynch, il existe également un enjeu thérapeutique majeur puisque l'instabilité des microsatellites est prédictive de la réponse tumorale à

Tableau 1. Principales formes héréditaires syndromiques des cancers gastriques.

Entité	Gène(s) en cause	Transmission	Autres risques tumoraux
Syndrome de Lynch :	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	AD	Côlon Rectum Endomètre, ovaire Estomac, Intestin grêle Voies urinaires Voies biliaires
Polyposes adénomateuses :			
– PA « familiale »	<i>APC</i>	AD	Côlon Rectum Duodénum Tumeur desmoïde
– PA associée à <i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i>	AR	Côlon Rectum Duodénum
Polyposes hamartomateuses :			
Syndrome de Peutz-Jeghers :	<i>STK11 (=LKB1)</i>	AD	Côlon Rectum Intestin grêle Pancréas Sein, col utérin Poumon
Polypose juvénile :	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	AD	Côlon Rectum
Syndrome GAPPS :	<i>APC (exon 1B)</i>	AD	

AD : autosomique dominante ; AR : autosomique récessive ; GAPPS : Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach ; PA : polypose adénomateuse.

l'immunothérapie et que l'administration de nivolumab est dorénavant possible dans ce contexte grâce au programme AcSé promu par UNICANCER¹ et soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa)².

Certaines agrégations familiales valident les critères de définition des formes héréditaires définies arbitrairement par l'IGCLC (*International Gastric Cancer Linkage Consortium*) : i) cancers gastriques chez deux apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré dont l'un a été diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans, ou ii) cancers gastriques chez au moins trois apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré quelque soient les âges aux diagnostics [3]. On parle alors de formes héréditaires non syndromiques de cancers gastriques de type intestinal. Les risques tumoraux ne sont pas bien connus et le déterminisme génétique non identifié. Certaines pourraient être la conséquence de mutations délétères dans des gènes majeurs de prédisposition à découvrir. Le diagnostic différentiel des formes héréditaires non syndromiques des cancers gastriques de type intestinal correspond aux formes « familiales » qui impliquent la participation

conjointe de plusieurs facteurs génétiques « mineurs » de prédisposition et de facteurs d'environnement (infection à *Helicobacter Pylori* et polymorphismes dans les gènes codant pour les cytokines impliquées dans la réponse à l'infection notamment).

La recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* suivie, le cas échéant, d'un traitement d'éradication est indiquée dans tous les cas d'agrégation familiale/formes héréditaires de cancers gastriques.

“ La recherche et le traitement d'une infection à *Helicobacter Pylori* est indiquée dans tous les cas d'agrégation familiale et de formes héréditaires de cancers gastriques ”

Les formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus

Les formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus (CGD) sont définies par les agrégations familiales de

¹ <http://www.unicancer.fr>

² <http://www.e-cancer.fr>

CGD validant les critères de définition de l'IGCLC [3]. Une mutation constitutionnelle du gène *CDH1*, qui code pour la protéine d'adhésion E-cadhérine (figure 1), est identifiée dans au moins un tiers de ces cas. Des mutations constitutionnelles du gène *CTNNA1* ont été plus récemment identifiées dans de rares familles de formes héréditaires de CGD sans mutation du gène *CDH1*. De nombreux cas restent cependant non expliqués et des travaux de recherche visant à identifier de nouveaux gènes de prédisposition sont actuellement en cours.

Les formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus associées à une mutation constitutionnelle du gène *CDH1*

Une synthèse des connaissances relatives aux formes héréditaires des CGD associées à une mutation du gène *CDH1* assortie d'une actualisation des recommandations de prise en charge des sujets atteints a été récemment publiée [4]. Les risques tumoraux concernent non seulement l'estomac mais également le sein, et plus particulièrement les carcinomes lobulaires infiltrants (CLI), chez les femmes. Les pénétrances (risques cumulés à 80 ans) ont été évaluées pour le cancer gastrique à 70 % (IC95 % : 59-80) chez les hommes et à 56 % (IC95 % : 44-69) chez les femmes ; pour le cancer du sein à 42 % (IC95 % : 23-68) chez les femmes [5].

“ Les mutations du gène *CDH1* sont associées à une augmentation du risque de cancer lobulaire infiltrant du sein chez les femmes ”

Au niveau gastrique, les lésions sont volontiers multifocales et les lésions infiltrantes associées à de multiples lésions intra-épithéliales (sous la forme de petits foyers de cellules en bague à chaton en nid ou en « chainettes », à extension pagétoïde) ou intramuqueuses. De telles lésions sont identifiées dans virtuellement toutes les pièces de gastrectomies prophylactiques dès lors qu'un examen minutieux d'un grand nombre de coupes est réalisé [6]. L'histoire naturelle des lésions intra-épithéliales est mal connue. Il est manifeste qu'elles ont souvent une évolution indolente et prolongée. Il n'existe pas d'augmentation significative du risque d'autres cancers. Néanmoins quelques cas d'adénocarcinomes coliques et appendiculaires à cellules indépendantes ont été rapportés. Des mutations du gène *CDH1* ont par ailleurs été identifiées chez des patients atteints de fentes labio-palatines.

Il est apparu au cours des dernières années que la sensibilité des critères de l'IGCLC pour l'identification des formes héréditaires des CGD associées aux mutations du gène *CDH1*, et plus généralement des individus porteurs de telles mutations, est insuffisante de telle sorte que les indications d'étude constitutionnelle de ce gène ont été progressivement élargies. Elles se résument de la façon suivante [4] :

- ≥ 2 cas de cancers gastriques chez des apparentés au 1^{er} ou au 2nd degré, dont au moins un correspond à un type diffus prouvé histologiquement, quels que soient les âges au diagnostic ;
- ≥ 1 cas de CGD diagnostiqué à un âge < 40 ans ;
- association chez 1 individu ou chez 2 apparentés d'un CGD et d'un CLI, dont au moins un cas est diagnostiqué à un âge < 50 ans ;
- CGD diagnostiqué dans un contexte d'antécédent personnel et/ou familial de fente labiale ou palatine ;
- lésions diffuses d'adénocarcinome intra-épithélial à type de foyers ou d'extensions pagétoïdes de cellules en bague à chaton (*signet ring cells*).

“ Les indications d'étude du gène *CDH1* ont été récemment élargies ”

L'étude du gène *CDH1* était également proposée aux femmes atteintes d'un CLI bilatéral ou en présence d'au moins de deux cas de CLI diagnostiqués à des âges inférieurs à 50 ans. Cette étude est maintenant réalisée plus largement puisque le gène de *CDH1* a récemment été inclus dans le panel de 13 gènes de susceptibilité recommandé par le Groupe Génétique et Cancer de UNICANCER chez toute femme suspecte d'une prédisposition génétique au cancer du sein (www.unicancer.fr). L'importance du risque de cancer gastrique, la sévérité du pronostic et la faible performance de l'endoscopie « conventionnelle » pour le dépistage des lésions à un stade précoce justifient la recommandation d'une gastrectomie totale prophylactique. L'intervention peut être discutée dès l'âge de 20 ans et les patients doivent être « loyalement » informés de ses avantages et de ses risques (morbi-mortalité ; conséquences fonctionnelles et nutritionnelles à court, moyen et long terme. . .). Les modalités de cette chirurgie ont été précisées [4] : gastrectomie totale avec curage de type D1 ou D1,5 et omentectomie ; examen extemporané systématique des recoupes œsophagienne et duodénale ; rétablissement de la continuité digestive par un anse jéjunale en Y. Il est souhaitable que la distance entre l'anastomose œso-jéjunale et l'anastomose au pied de l'anse soit d'au moins 70 cm afin de réduire le risque de reflux biliaire ; une jéjunostomie d'alimentation est préconisée pour limiter la perte de poids post-opératoire. Dans tous les cas, l'indication chirurgicale doit

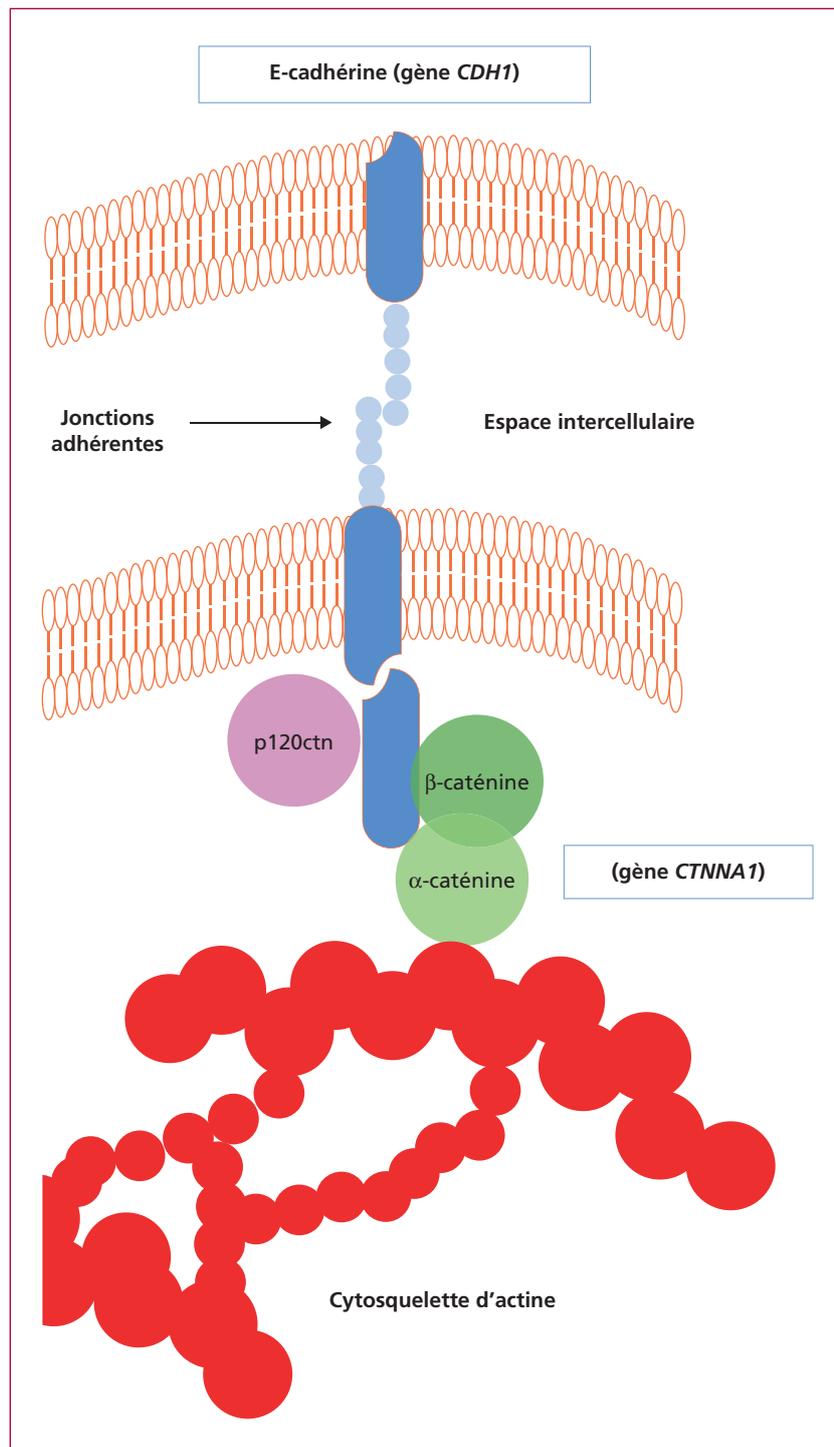


Figure 1. La E-cadhérine et ses partenaires : β -caténine et α -caténine. La E-cadhérine (codée par le gène *CDH1*) est une glycoprotéine transmembranaire impliquée dans les phénomènes d'adhésion intercellulaire calcium dépendant par le biais de son domaine extracellulaire. Son domaine intracellulaire se lie à la p120ctn et à la β -caténine ; ce complexe lie l' α -caténine (codée par le gène *CTNNA1*) qui interagit avec les microfilaments d'actine du cytosquelette.

être validée à l'occasion d'une réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant chirurgiens, gastroentérologues, nutritionnistes, oncogénéticiens et psychologues/psychiatres. La chirurgie doit être réalisée dans un centre expert afin de minimiser le risque de morbi-mortalité. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire doit être exhaustif et minutieux, en ayant idéalement recours à la technique « Swiss roll ».

Si l'indication de gastrectomie n'est pas retenue (refus, comorbidités, test ciblé non réalisé...), une surveillance endoscopique annuelle répondant aux modalités résumées par le « protocole de Cambridge » est recommandée : examen minutieux et prolongé (30 minutes) de la muqueuse gastrique au moyen d'un vidéo-endoscope de haute définition, en insufflation puis après exsufflation, avec biopsies ciblées sur toute anomalie de relief ou de couleur de la muqueuse, associées à 30 biopsies systématiques (5 biopsies pour les localisations suivantes : région pré-pylorique ; antrum ; jonction antro-fundique ; corps, fundus et cardia). Il a été plus récemment proposé d'avoir recours à l'étude de l'auto-fluorescence et/ou à la coloration virtuelle de type NBI (*Narrow Band Imaging*) pour la caractérisation de toute anomalie focale [4, 7].

En ce qui concerne les femmes, un dépistage du cancer du sein doit être mis en place dès l'âge de 30 ans selon des modalités identiques à celles recommandées chez les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1/2* ou *PALB2* : palpation semestrielle associée à une surveillance radiologique annuelle par IRM mammaire, mammographie et échographie mammaire. La mastectomie bilatérale prophylactique avec reconstruction est considérée comme une alternative possible à la surveillance clinico-radiologique chez les femmes demandeuses d'un tel geste.

“ La gastrectomie totale prophylactique est recommandée chez les sujets porteurs d'une mutation du gène *CDH1* ”

Les formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus associées à une mutation constitutionnelle du gène *CTNNA1*

Le gène *CTNNA1* code pour l' α -caténine. Avec le complexe β -caténine il participe à l'adhésion du domaine intracytoplasmique de la E-cadhérine au cytosquelette (figure 1).

Des mutations du gène *CTNNA1* ont été rapportées dans 6 familles atteintes de CGD sans mutation du gène *CDH1*

identifiée ([5, 8, 9], données personnelles non publiées). Il existe, au sein de ces familles, une co-ségrégation complète de la mutation avec le phénotype de cancer gastrique et/ou de foci intra-muqueux de cellules en bagues à chatons. Un cancer du sein (carcinome canalaire infiltrant) a été observé chez une patiente également atteinte de CGD (donnée personnelle) ; il n'existait pas de cas de cancer colorectal à cellules indépendantes. Une étude immunohistochimique de l'expression tumorale de l' α -caténine a été réalisée chez huit patients issus de cinq familles avec mutation du gène *CTNNA1*, mettant en évidence une perte d'expression de cette protéine dans tous les cas. À l'inverse, l'expression tumorale de l' α -caténine était préservée chez 27 patients répondant aux critères d'analyses génétiques des CGD, sans mutation des gènes *CDH1* et *CTNNA1* ([8], données personnelles). À l'heure actuelle, aucune donnée précise n'est disponible sur le niveau de risque de cancers de l'estomac, du sein ou d'autres organes chez des individus porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène *CTNNA1*. De même, il n'existe aucune recommandation de prise en charge. Dans les familles rapportées, cette dernière a été « calquée » sur celle des familles avec mutation du gène *CDH1* (gastrectomie totale prophylactique ou, à défaut, surveillance endoscopique stricte en insistant sur les limites de cette surveillance).

“ Des mutations du gène *CTNNA1* sont responsables de certaines formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus mais le niveau de risque exact reste inconnu ”

Autres gènes impliqués dans les formes héréditaires des cancers gastriques de type diffus

Un variant du gène *MAP3K6* a été rapporté dans une grande famille québécoise. La coségrégation était cependant imparfaite et d'autres variants de ce gène (dont un tronquant) ont été identifiés chez 4 des 115 patients non apparentés atteints de CGD par cette même équipe [10]. Ce gène a été étudié par une autre équipe dans une série de 286 cas avec cancers gastriques diagnostiqués à un jeune âge (< 50 ans) et/ou dans le contexte d'une agrégation familiale, non expliqués par une mutation de *CDH1*. Dans ce travail, la fréquence des variants, y compris tronquants, était élevée et similaire à celle observée dans une population de témoins [9]. Ces données sont en défaveur de l'implication des mutations de ce gène dans les formes héréditaires des CGD.

Un variant homozygote du gène *MYD88* a été identifié dans un cas de CGD isolé à 23 ans [11] mais aucune mutation de ce gène n'a été identifiée dans la série de 286 cas de Weren *et al.* déjà citée [9].

Dans la série de Hansford *et al.* composée de 144 familles avec CGD héréditaires sans mutation du gène *CDH1*, le séquençage systématique de 55 gènes de prédisposition au cancer a permis d'identifier, outre les 2 mutations délétères du gène *CTNNA1* mentionnées ci-dessus, une mutation délétère des gènes *BRCA2*, *PRSS1*, *ATM*, *PALB2*, *SDHB*, *STK11* et *MSR1* dans sept familles distinctes [5]. Ces résultats indiquent que le CGD peut parfois s'inscrire dans le cadre de différents syndromes de prédisposition au cancer.

Conclusion

Toute suspicion de forme héréditaire de cancer gastrique doit conduire à proposer une consultation d'oncogénétique, idéalement à un individu atteint. L'orientation diagnostique vers l'une ou l'autre des différentes entités décrites est basée sur le type histologique du/des cancers ainsi que sur les caractéristiques de l'histoire familiale. Sur le plan moléculaire, les évolutions technologiques et l'avènement des techniques à haut débit conduit la majorité des laboratoires à proposer des analyses en panels de gènes incluant les différents gènes de prédisposition génétique majeure connus. La recherche d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral garde toute sa place en cas de suspicion de syndrome de Lynch. L'établissement des recommandations de prise en charge est fondé sur le résultat de l'analyse moléculaire et sur les caractéristiques de l'histoire personnelle et familiale. Dans tous les cas, le dépistage est basé sur l'endoscopie œso-gastro-duodénale. L'âge de début et la périodicité sont en fonction du syndrome en cause, de même que l'indication de mise en place d'un dépistage systématique de cancers d'autres types. La recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* suivie, le cas échéant, d'un traitement d'éradication est une règle générale qui vise à réduire le risque tumoral associé à ce facteur « environnemental » associé. Les formes héréditaires des CGD liées à une mutation du gène *CDH1* occupent une place à part dans la mesure où elles constituent une indication de gastrectomie totale prophylactique.

Il est hautement souhaitable que les dossiers soient discutés à l'occasion de réunions de concertation pluridisciplinaires donnant lieu à l'établissement de plans personnalisés de suivi et que le suivi soit mis en place au sein de réseaux spécialisés dans la prise en charge des personnes prédisposés héréditairement aux cancers, ou au minimum coordonné par ces structures. L'identification

Take-home messages

- La recherche d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral doit être la règle en cas d'agrégation familiale de cancers gastriques afin de ne pas méconnaître un syndrome de Lynch.
- En cas de suspicion de prédisposition génétique au cancer gastrique, l'étude constitutionnelle correspond le plus souvent, en 2018, au criblage d'un panel de gènes de susceptibilité.
- La recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* suivie, le cas échéant, d'un traitement d'éradication est indiquée dans tous les cas d'agrégation familiale/formes héréditaires de cancers gastriques.
- Les mutations constitutionnelles du gène *CDH1* rendent compte d'au moins un tiers des formes héréditaires de cancers gastriques de type diffus. Chez les femmes, elles sont associées à une augmentation du risque de cancer du sein (carcinome lobulaire infiltrant).
- La gastrectomie totale prophylactique reste la référence pour la prise en charge des patients avec mutation constitutionnelle du gène *CDH1*.

d'une mutation rendant compte de l'histoire du cas index et de sa famille permet de confirmer, sur une base moléculaire, le diagnostic de forme héréditaire et permet de proposer la réalisation de tests moléculaires ciblés aux apparentés à risque.

Des travaux de recherche sont actuellement en cours visant à la fois à préciser les risques tumoraux associés aux différents syndromes connus, à évaluer l'efficacité des stratégies de dépistage proposées et à tenter d'identifier de nouveaux gènes majeurs de prédisposition aux cancers gastriques de type intestinal ou de type diffus.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N, *et al.* Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS) : a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012 ; 61 : 774-9.
2. Li J, Woods SL, Healey S, *et al.* Point mutations in exon 1B of *APC* reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016 ; 98 : 830-42.
3. Kluij I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, *et al.*, for the Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer. Familial gastric cancer: Guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam Cancer* 2012 ; 11 : 363-369.
4. Van der Post R, Vogelaar IP, Carneiro F, *et al.* Hereditary diffuse gastric cancer: Updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet* 2015 ; 52 : 361-374.

5. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *JAMA Oncol* 2015 ; 1 :23-32.

6. Rogers, WM, Dobo E, Norton JA, et al. Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin (CDH1): Pathologic findings with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32 : 799-809.

7. Mi EZ, Mi EZ, di Pietro M, et al. Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to CDH1 mutation status. *Gastrointestinal Endosc* 2018 ; 87 : 408-418.

8. Majewski IJ, Kluijdt I, Cats A, et al. An -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013 ; 229 : 621-9.

9. Weren RDA, Van der Post R, Vogelaar I, et al. Role of germline aberrations affecting CTNNA1, MAP3K6 and MYD88 in gastric cancer susceptibility. *J Med Genet* 2018 ; 0 : 1-6.

10. Gaston D, Hansford S, Oliveira C, et al. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer. *PLoS Genet* 2014 ; 10 (10) : e1004669.

11. Vogelaar IP, Ligtenberg MJ, van der Post RS, et al. Recurrent candidiasis and early-onset gastric cancer in a patient with a genetically defined partial MYD88 defect. *Fam Cancer* 2016 ; 15 : 289-96.



Vous souhaitez recruter un médecin pour compléter votre équipe médicale ?

Pour une diffusion maximale de votre petite annonce

- > dans la revue de votre choix parmi toutes nos revues
- > sur notre site www.jle.com

- Contactez Corinne Salmon
01 46 73 06 63
corinne.salmon@jle.com
- ou connectez-vous sur la rubrique Petites annonces de notre site www.jle.com