POLYPOSES GASTRIQUES

Quels sont les polypes gastriques à risque ?
Quand penser à une polypose gastrique ?
Qu'est ce que le GAPPS Syndrome ?

18ème Journées de Gastro-entérologie de l'Hôpital Cochin
APHP.Centre Université de Paris
Samedi 14 mai 2022

Marion DHOOGE
Service de Gastroentérologie du Pr CHAUSSADE
UF d'Oncogénétique Clinique
marion.dhooge@aphp.fr

Université Paris Cité

AP-HP. Centre Université Paris Cité

INTRODUCTION POLYPES GASTRIQUES

Histopathology

Histopathology 2021, **78**, 106–124. DOI: 10.1111/his.14275

The pathology of gastric and duodenal polyps: current concepts

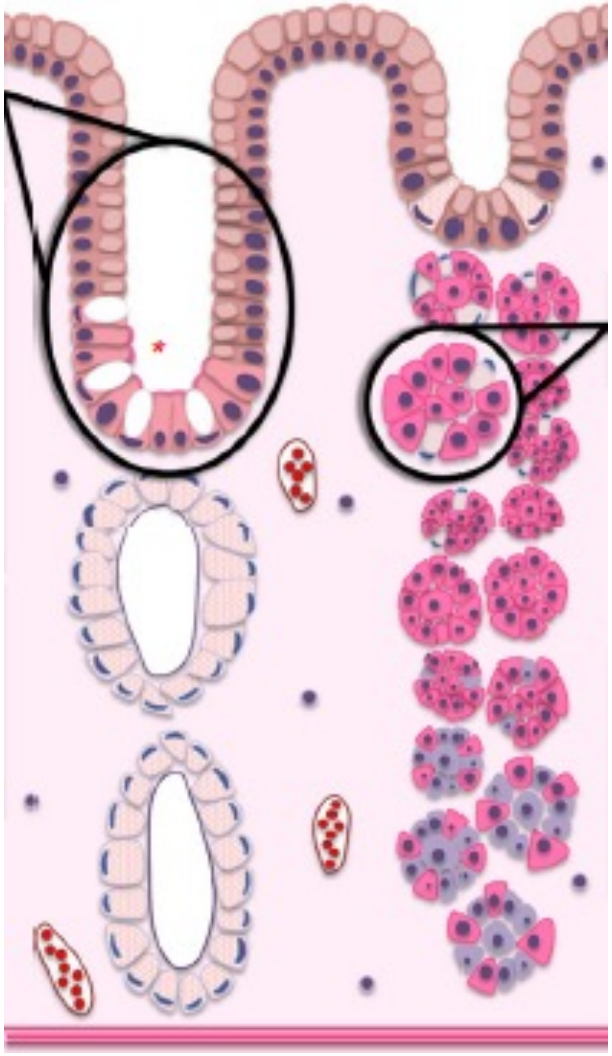
Bence Kővári,[1,2] Baek H Kim[2,3] & Gregory Y Lauwers[2]

[1]*Department of Pathology, University of Szeged and Albert Szent-Györgyi Health Center, Szeged, Hungary,* [2]*Department of Pathology, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute and Departments of Pathology and Oncologic Sciences, University of South Florida, Tampa, FL, USA, and* [3]*Department of Pathology, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea*

- Polypes gastriques retrouvés dans 6 % des FOGD

TYPES de POLYPES GASTRIQUES

DERIVES DE L'EPITHELIUM DE SURFACE



DERIVES DES GLANDES GASTRIQUES

Kovari et al. Histopathology 2021

TYPES de POLYPES GASTRIQUES

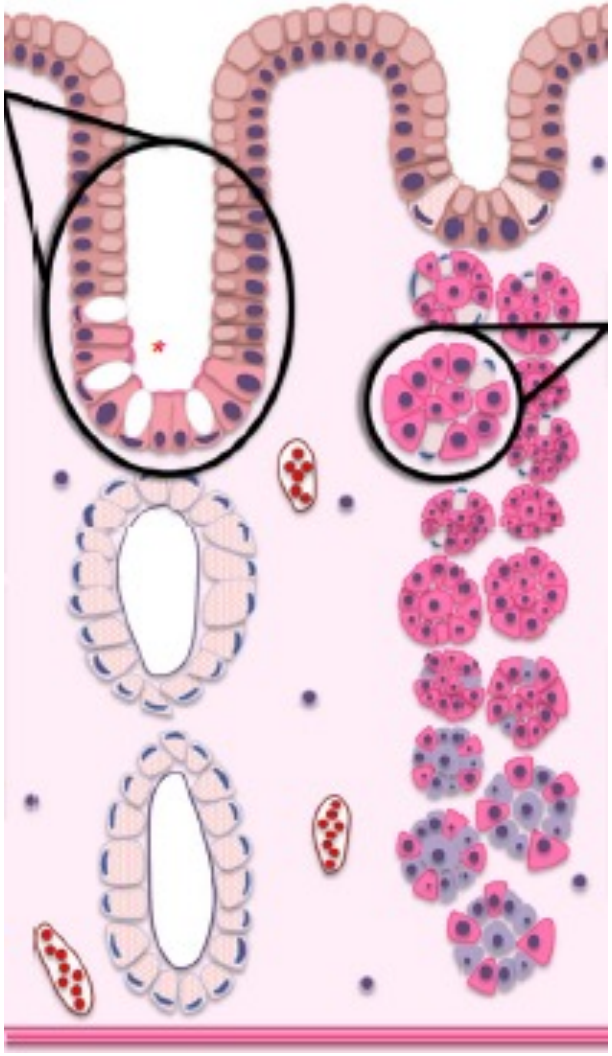
DERIVES DE L'EPITHELIUM DE SURFACE

Avec « transformation » directe :

- **Polypes hyperplasiques**
- **Adénomes fovéolaires**
- **Hamartomes**

Ou après passage par métaplasie intestinale :

- **Adénomes de type intestinal**



DERIVES DES GLANDES GASTRIQUES

Avec « transformation » directe :

- **Polypes glandulo kystiques**
- **Adénomes pyloriques**
- **Oxyntic gland adenoma (fundic gland type)**

Et / ou après passage par métaplasie intestinale

- **Adénomes pyloriques**

Kovari et al. Histopathology 2021

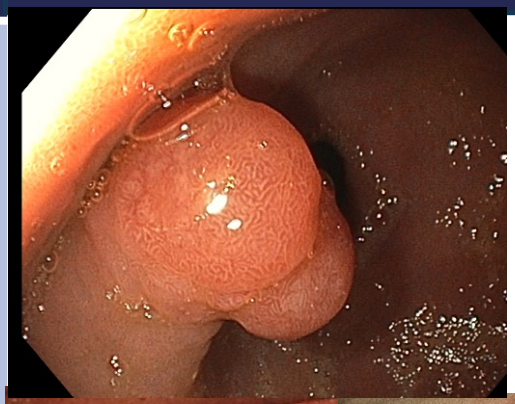
POLYPES SPORADIQUES		Aspect	Localisation Nombre	Contexte	Terrain	Risque cancer	Conduite à tenir
Dérivés de l'épithelium de surface	**PH**	Sessiles+++ Tête lobulée Aspect cérébriforme	Prédominance antrale (60%) Unique (80%)	60/70 ans Fréquent chez enfants (45% polypes gastriques de l'enfant) 0	Métaplasie Gastrite HP+ Gastropathie réactionnelle Gastrite autoimmune Prise IPP	**RARE** Décrite pour les polypes > 20mm (0,8 à 10% de risque dysplasie / cancer)	Résection endoscopique en cas de - Dysplasie - Aspect pédiculé - Symptôme Si HP+ contrôle après éradication
	Adénomes Fovéolaires	Plans surélevés / blanchâtres Ou Raspberry-Like	Prédominance antrale Unique (82%)	70 / 80 ans	Muqueuse Normale	**Risque évolution vers DHG et ADK**	Résection endoscopique +++
	Adénomes Intestinaux	Similaire à un adénome colique	Prédominance antrale Unique (82%)	70 / 80 ans	Métaplasie Atrophie Gastrite HP+ Gastrite autoimmune	**Risque évolution vers DHG et ADK**	Résection endoscopique +++
	Hamartomes	Ressemblent aux polypes hyperplasiques (souvent plus	Unique	0	0	?	Pas de recommandation

POLYPES SPORADIQUES

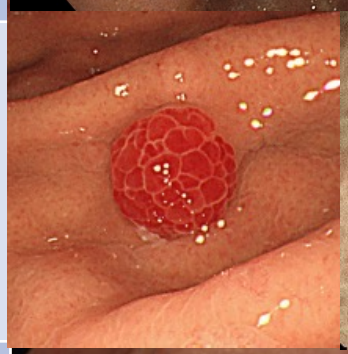
Virchows Archive 2021
Histopathology 2021
Clinical Endoscopy 2021

Dérivés de l'épithelium de surface

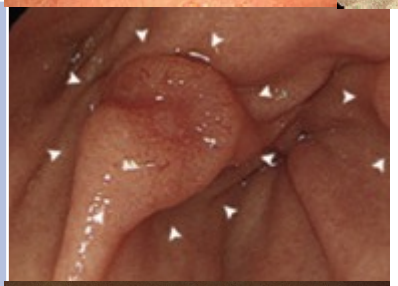
PH



Adénomes Fovéolaires



Adénomes Intestinaux



Hamartomes

POLYPES SPORADIQUES		Aspect	Localisation Nombre	Contexte	Terrain	Risque cancer	Conduite à tenir
Dérivés des glandes	**PGK**	Petits (1 à 7 mm) Ronds Translucides	Fundiques Peu nombreux < 20	40 / 60 ans F >> H	**PRISE IPP +++** Supression acide ↓ ↗Gastrine ↓ Hyperplasie C. pariétales ↓ PGK	**NON**	Pas de résection en contexte sporadique si typique
	Adénomes pyloriques -Type mixte -Type pylorique pur -Type avec prédominance fovéolaire	Plans	Fundiques	70 ans Un peu plus de F (gastrite AIAI)	chronic atrophic gastritis (autoimmune gastritis) normal mucosal background 30%	**Risque évolution vers DHG et ADK**	Résection endoscopique
	Oxyntix gland adenomas	3 à 40 mm	Fundiques	66 ans H>>F	?	**OUI (Invasion sm++)**	Pas de reco Resection endoscopique selon taille degré d'atypie

POLYPES SPORADIQUES

Modern Pathology 2021
Medicine 2021

Dérivés des glandes

PGK

Adénomes pyloriques
- Type mixte
- Type pylorique pur
- Type avec prédominance fovéolaire

Oxyntix gland adenomas

QUAND (ET POURQUOI) PENSER À UNE POLYPOSE GASTRIQUE ?

POLYPES GASTRIQUES ASSOCIES A DES FORMES SYNDROMIQUES

DERIVES DE L'EPITHELIUM DE SURFACE

Avec « transformation » directe :

- **Polypes hyperplasiques**
- **Adénomes fovéolaires**
- **Hamartomes**

Ou après passage par métaplasie intestinale :

- **Adénomes de type intestinal**

DERIVES DES GLANDES GASTRIQUES

Avec « transformation » Directe :

- **Polypes glandulo kystiques**
- **Adénomes pyloriques**
- **Oxyntic gland adenoma**

Et / ou après passage par Métaplasie intestinale

- **Adénomes pyloriques**

Kovari et al. Histopathology 2021

POLYPES GASTRIQUES ASSOCIES A DES FORMES SYNDROMIQUES

DERIVES DE L'EPITHELIUM DE SURFACE

Hamartomes

- Sd de Peutz Jeghers
- Polypose juvénile
- Syndrome de Cowden

DERIVES DES GLANDES GASTRIQUES

Polypes glandulo kystiques

- Polypose Adénomateuse Familiale
- GAPPS Sd

Adénomes pyloriques

- Polypose Adénomateuse Familiale

Kovari et al. Histopathology 2021

POLYPES GASTRIQUES ASSOCIES A DES FORMES SYNDROMIQUES

DERIVES DE L'EPITHELIUM DE SURFACE

Hamartomes

- Sd de Peutz Jeghers
- Polypose juvénile
- Syndrome de Cowden

DERIVES DES GLANDES GASTRIQUES

Polypes glandulo kystiques

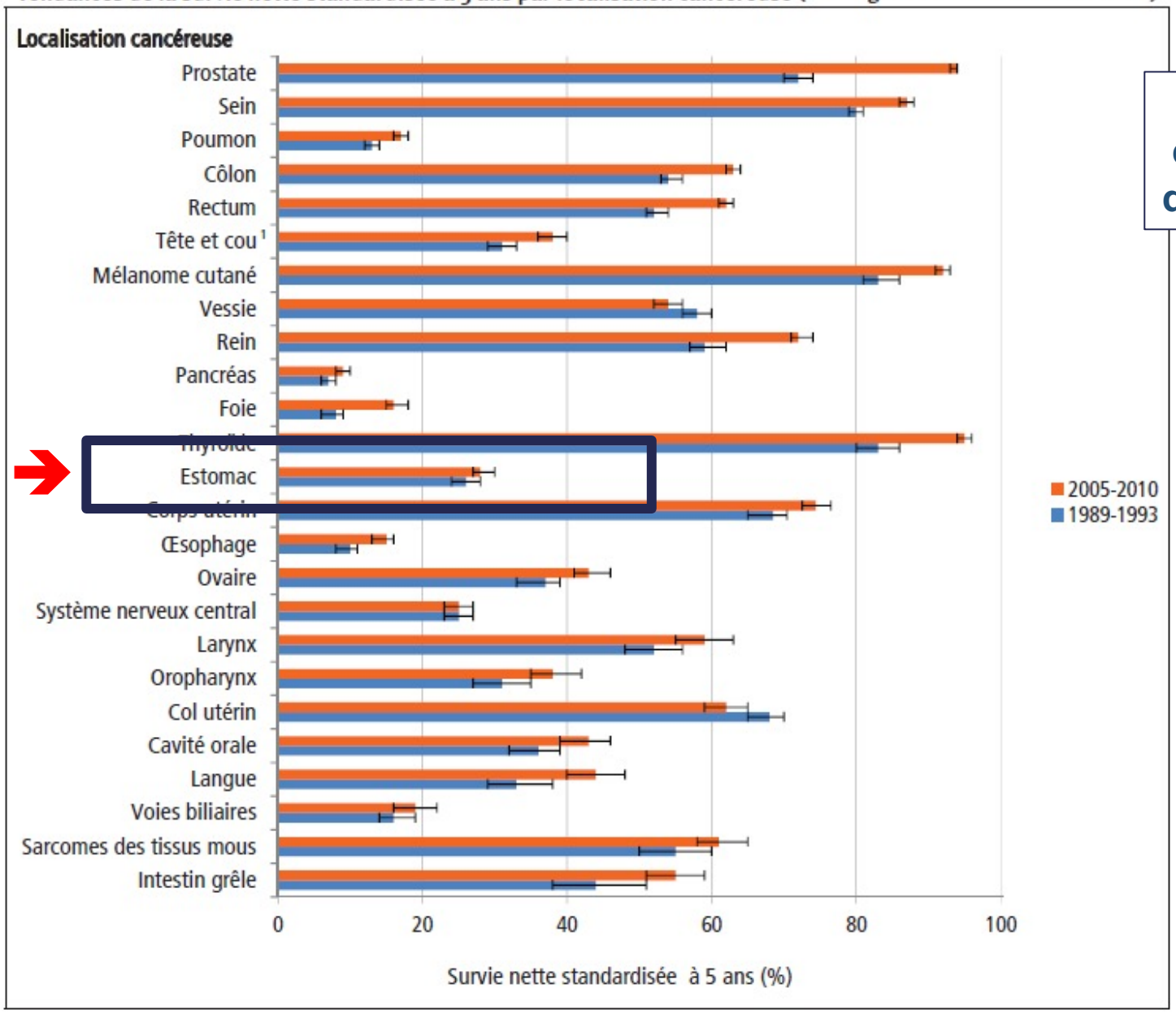
- Polypose Adénomateuse Familiale
- GAPPS Sd

Adénomes pyloriques

- Polypose Adénomateuse Familiale

Kovari et al. Histopathology 2021

Tendances de la survie nette standardisée à 5 ans par localisation cancéreuse (tous âges et tous sexes confondus)



1 à 3 % de cancers gastriques d'origine héréditaire

Risque K Gastrique PAF

Risque de cancer gastrique très augmenté

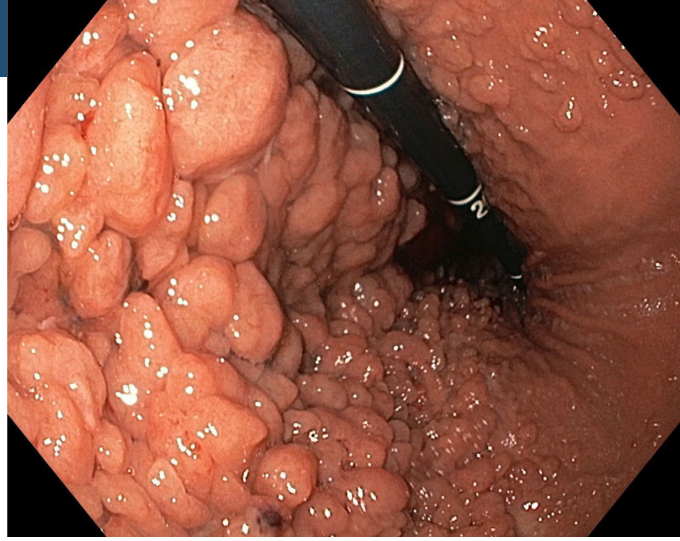
Semble en augmentation d'incidence.

Taux d'incidence standardisée de 140

- Dégénerescence d'adénomes pyloriques
- Risque de dégénérescence de polypes glandulokystiques (DBG → DHG)
    - RR ↗ si critères endoscopiques à type de :
        - Carpetting
        - Polypes > 2 cm
        - « Mounds of polyps »
    - RR ↗ si critères anapath à type de :
        - DHG au sein des PGK

Leone PJ et al. Gastrointest Endosc. 2019

Risque K Gastrique
GAPPS syndrome



Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposys of the Stomach

- Risque : Probablement très élevé
- Pas d'estimations précises

I. Tacheci, R. Repak, M. Podhola et al.
Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2021

Risque K Gastrique Polyposes Hamartomateuses

Syndrome	Risque relatif / Cumulé K gastrique	Référence
Sd de Peutz Jeghers	**Très élevé** 213 [96-368] ; 29% à 64 ans	Giardiello et al 2000
Polypose Juvénile	***SMAD4* : Très élevé** ***BMPR1A*?**	Latchford et al. 2012
Sd de Cowden	**Non augmenté** NB : Polypes fréquents 73% des patients dans une cohorte française (44/60)	Bubien et al. 2012

POLYPES GASTRIQUES ASSOCIES A DES FORMES SYNDROMIQUES

DERIVES DE L'EPITHELIUM DE SURFACE

Hamartomes

- Sd de Peutz Jeghers
- Polypose juvénile
- Syndrome de Cowden

➔ RISQUE DE CANCERS GASTRIQUES

+ RISQUES ASSOCIES (tumoraux ou non tumoraux

DERIVES DES GLANDES GASTRIQUES

Polypes glandulo kystiques

- Polypose Adénomateuse Familiale
- GAPPS Sd

Adénomes pyloriques

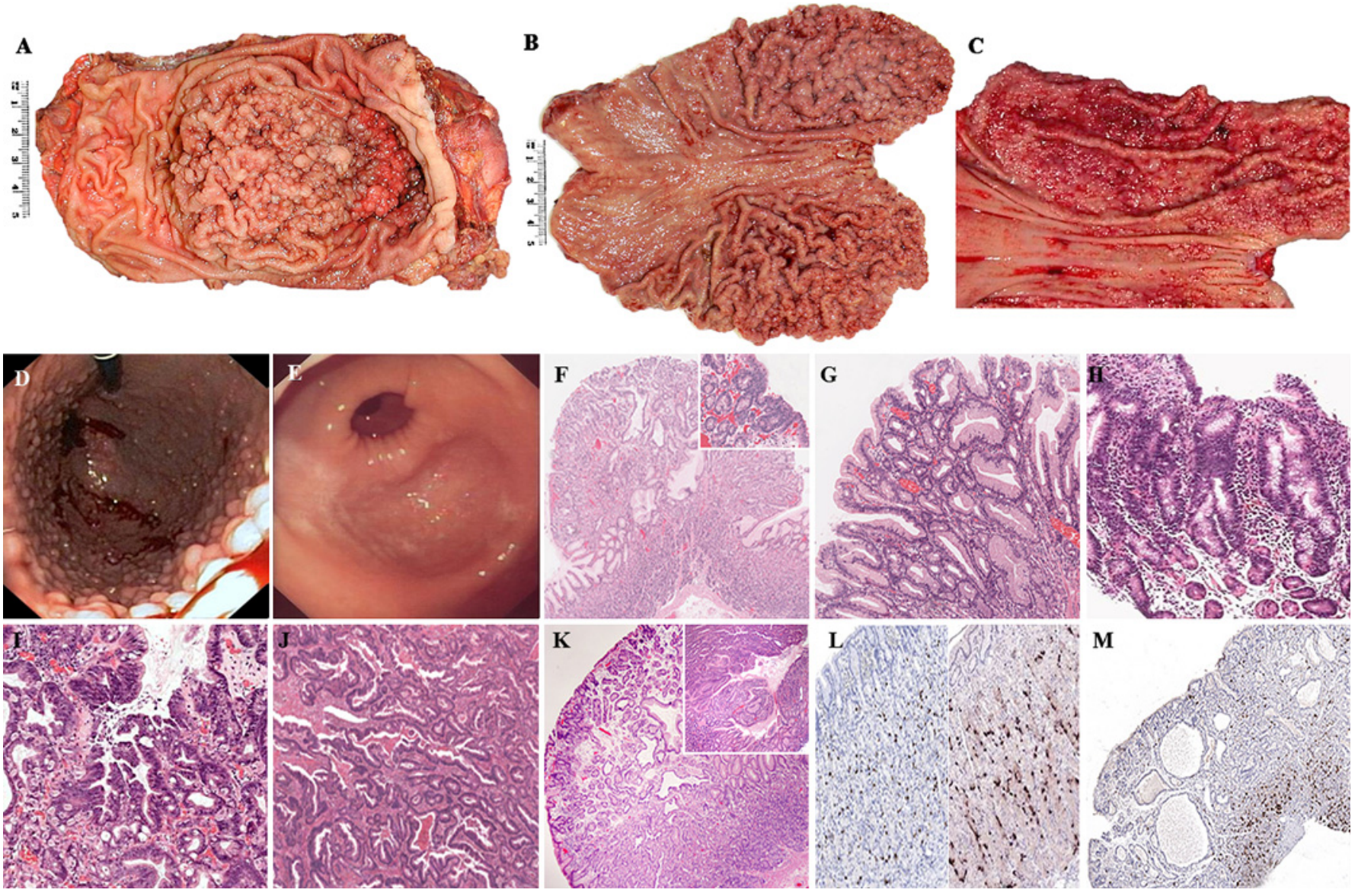
- Polypose Adénomateuse Familiale

Kovari et al. Histopathology 2021

QU'EST CE QUE LE GAPPS SYNDROME???

Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome

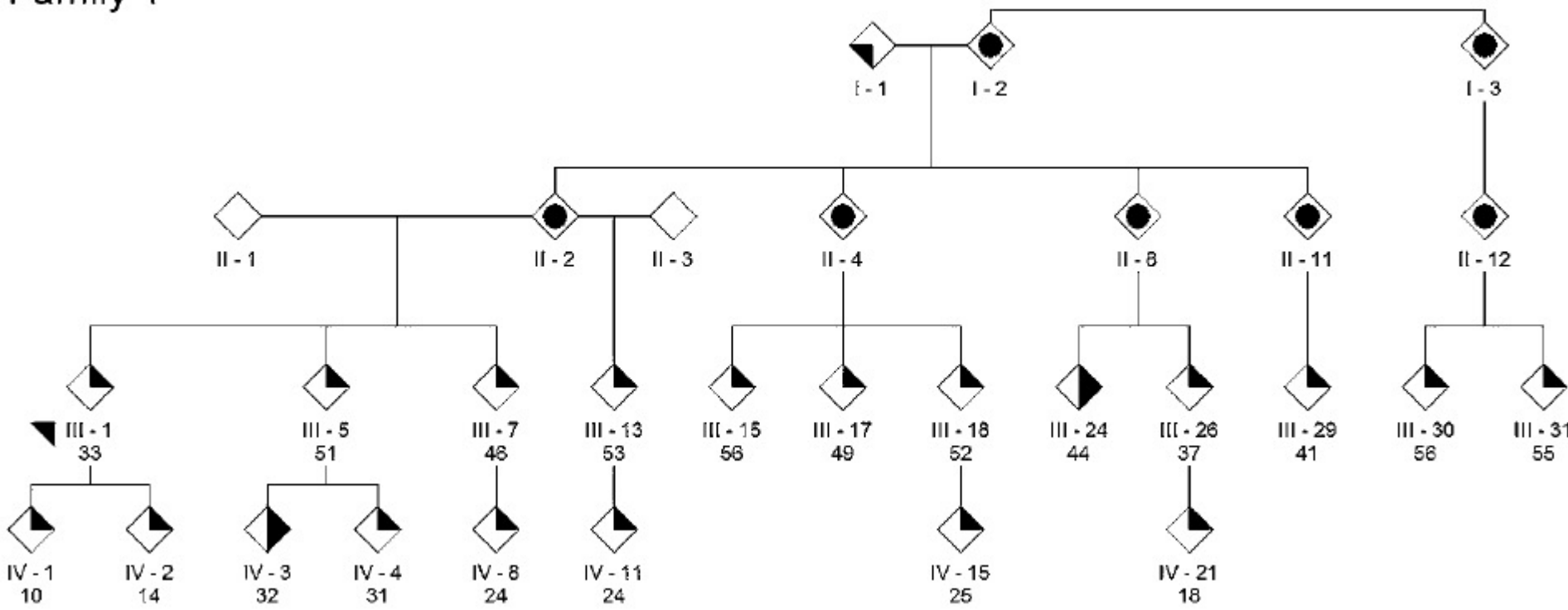
Gut 2012;**61**:774–779.



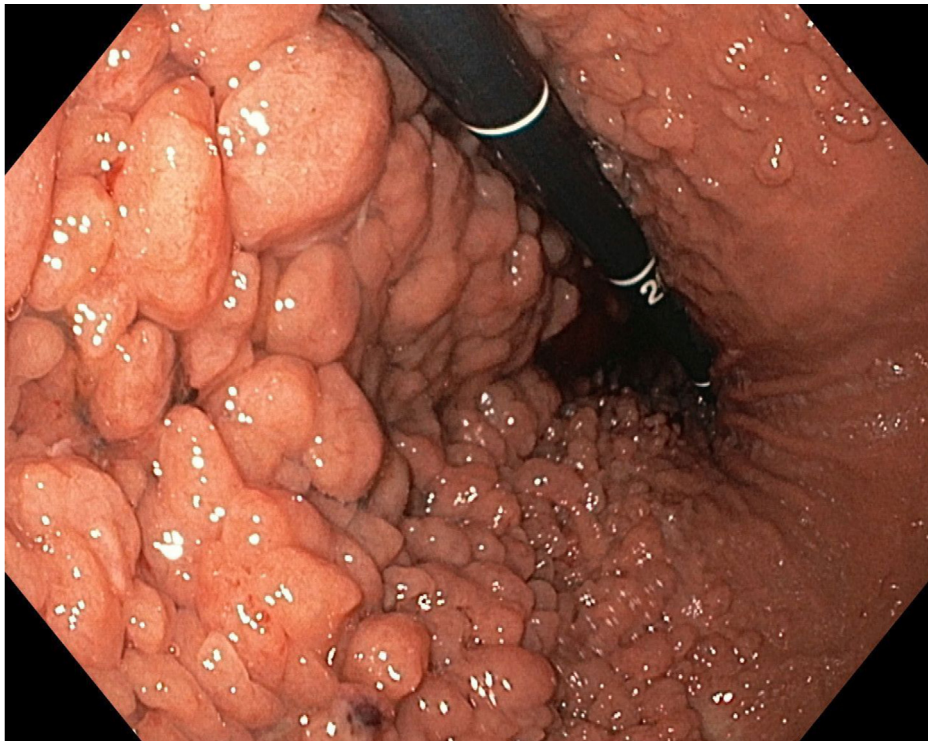
Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome

Gut 2012;**61**:774–779.

Family 1



Aspect endoscopique GAPPS Sd



I. Tacheci, R. Repak, M. Podhola et al.
Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2021

Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome

Gut 2012;**61**:774–779.

Table 1 Clinical features of families 1–3

ID	Age GAPPS first diagnosed (years)	Stomach (age at diagnosis of cancer)	Colorectum	*Helicobacter pylori*	Gastrectom
Family 1					
II-2	72	Normal	1 rectal TA	Unknown	No
II-4	77	*H pylori* gastritis	5 mm caecal TVA	Positive	No
II-11	68	*H pylori* gastritis	One rectal HP	Positive	No
II-13	58	*H pylori* gastritis	Unknown	Positive	No
III-1	33	GAPPS	Normal	Negative	Yes
III-5	51	GAPPS	Unknown	Negative	No
III-7	46	GAPPS	Five distal and three proximal TAs at four colonoscopies over 4 years	Negative	Yes
III-13	53	GAPPS	One rectal HP	Negative	Yes
III-15	56	GAPPS	Three rectosigmoid HPs	Negative	Yes
III-16	55	Normal	One TA, one rectal HP	Positive	No
III-17	49	GAPPS	One rectal HP	Negative	No
III-18	52	GAPPS	Unknown	Negative	No
III-21	49	Uncertain, seven FGPs	Two rectal HPs	Negative	No
III-22	37	Uncertain, 17 FGPs	Normal	Negative	No
III-23	46	Uncertain, 15 FGPs	Three proximal TAs, one proximal HP, five rectosigmoid HPs	Negative	No
III-24	44	GAPPS—gastric adenocarcinoma (48 years)	Unknown	Negative	No

Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome

Gut 2012;**61**:774–779.

D L Worthley,[1] K D Phillips,[2] N Wayte,[3] K A Schrader,[4] S Healey,[5] P Kaurah,[4] A Shulkes,[6] F Grimpen,[7] A Clouston,[7] D Moore,[8] D Cullen,[9] D Ormonde,[9] D Mounkley,[10] X Wen,[11] N Lindor,[12] F Carneiro,[11] D G Huntsman,[4] G Chenevix-Trench,[5] G K Suthers[2,13]

PROPOSITION DE CRITERES DIAGNOSTICS CLINIQUES

- Polypose gastrique épargnant l'antre
- Sans polypose duodénale ou colique associée
  - ✓ > 100 Polypes tapissant le fundus chez le cas index
  - ✓ Ou > 30 Polypes chez un apparenté au 1er degré d'un cas index atteint de GAPPS Sd
  - ✓ Majoritairement des Polypes Glandulo Kystiques (PGK) avec mise en évidence de dysplasie chez certains (ou notion de PGK dyplasiques et/ou Cancer gastrique dans la famille)
- Histoire familiale évoquant transmission autosomique dominante
- Après exclusion de :
  - ✓ Autre Sd héréditaire
  - ✓ PGK induits par les IPP (recommandation de réévaluation de la FOGD à distance de l'arrêt d'un ttt par IPP)

Case report

Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome

D L Worthley,[1] K D Phillips,[2] N Wayte,[3] K A Schrader,[4] S Healey,[5] P Kaurah,[4] A Shulkes,[6] F Grimpen,[7] A Clouston,[7] D Moore,[8] D Cullen,[9] D Ormonde,[9] D Mounkley,[10] X Wen,[11] N Lindor,[12] F Carneiro,[11] D G Huntsman,[4] G Chenevix-Trench,[5] G K Suthers[2,13]

Li *et al. Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2012, **10**(Suppl 2):A71
http://www.hccpjournal.com/content/10/S2/A71

HEREDITARY CANCER IN CLINICAL PRACTICE

MEETING ABSTRACT Open Access

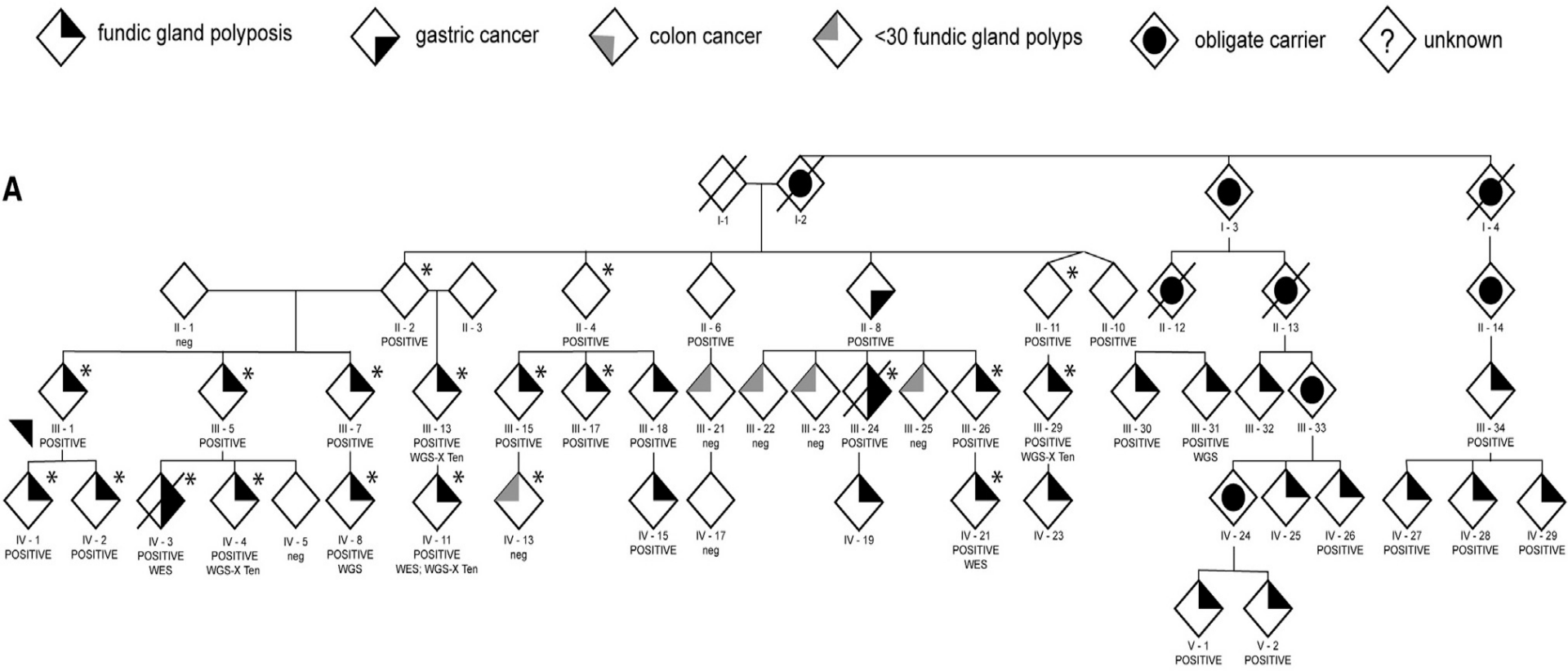
The challenges of finding the gene responsible for a rare, autosomal dominant gastric cancer susceptibility syndrome

JJ Li[1*], S Healey[1], K Phillips[2], I Makunin[1], N Wayte[1], I Schrader[3], D Worthley[4], N Lindor[5], D Huntsman[3], D Goldgar[6], G Suthers[2], G Chenevix-Trench[1]

ARTICLE

Point Mutations in Exon 1B of *APC* Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant

The American Journal of Human Genetics *98*, 830–842, May 5, 2016



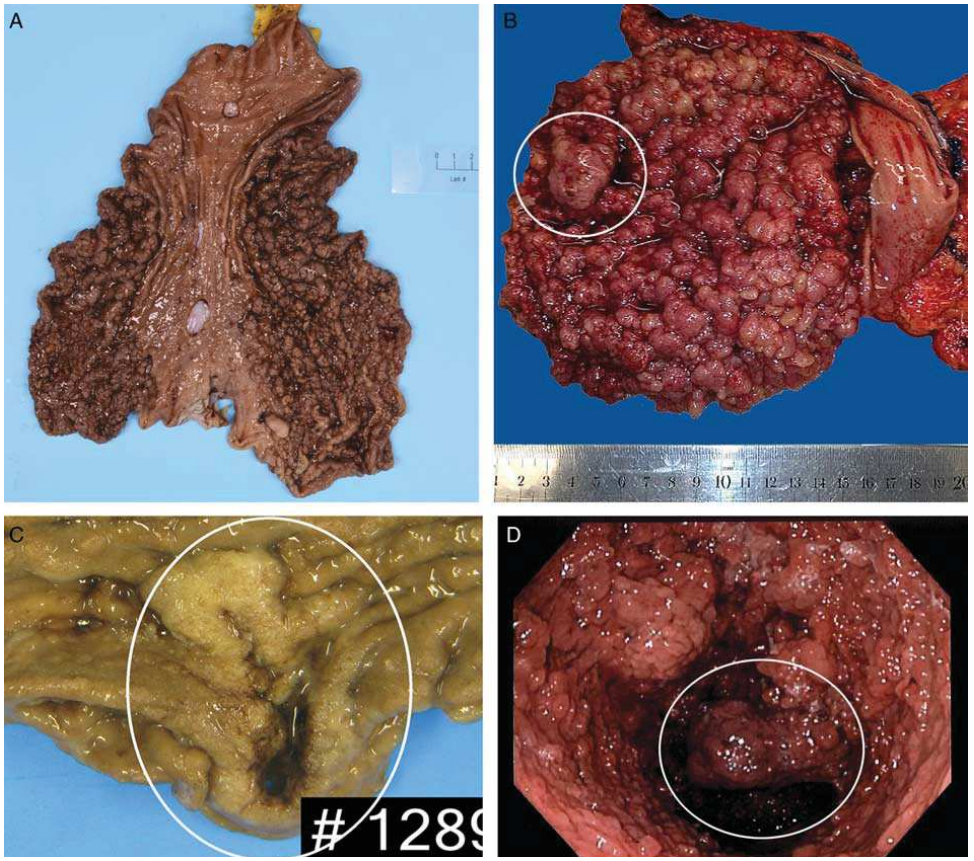
Neoplastic Lesions of Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis Syndrome (GAPPS) Are Gastric Phenotype

Willem B. de Boer, MBBS, FRCPA, Hooi Ee, MBBS, FRACP, PhD,† and Marian P. Kumarasinghe, MBBS, MD, FRCPA**

REVUE DE LA LITTERATURE

Polypes GK les plus précoces :
- Dès 10 ans

Cancer gastrique le plus précoce
- À 33 ans



Am J Surg Pathol • Volume 42, Number 1, January 2018

Neoplastic Lesions of Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis Syndrome (GAPPS) Are Gastric Phenotype

Willem B. de Boer, MBBS, FRCPA, Hooi Ee, MBBS, FRACP, PhD,† and Marian P. Kumarasinghe, MBBS, MD, FRCPA**

TABLE 1. Endoscopic and Microscopic Features of 25 Patients With 51 Biopsy Episodes and 5 Gastrectomies

	Patients With Gastric Body Biopsy (N = 25)			Gastrectomies (N = 5)*	Total (N = 25)
Endoscopy	**Normal (N = 10)**	**Polyposis (N = 14)**	**Mass No Polyposis (N = 1)†**	**Polyposis (N = 5)**	**N = 25**
Fundic gland polyps	0	10	0	4	10
Hyperproliferative aberrant pits	0	12	0	5	13
Neoplastic lesions	0	8	1		9
Gastric adenoma	0	4	0	4‡	6§
"Flat" dysplasia associated with other polyps	0	3	0	5	8
Adenoma+adenocarcinoma	NA	0	1	0	1

*All 5 gastrectomy patients had a previous biopsy available.
†No polyposis seen at endoscopy.
‡Two adenomas were biopsied before gastrectomy.
§All 6 patients with a gastric adenoma also showed multifocal "flat" dysplasia.
NA indicates not available.

Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome

Gut 2012;**61**:774–779.

D L Worthley,[1] K D Phillips,[2] N Wayte,[3] K A Schrader,[4] S Healey,[5] P Kaurah,[4] A Shulkes,[6] F Grimpen,[7] A Clouston,[7] D Moore,[8] D Cullen,[9] D Ormonde,[9] D Mounkley,[10] X Wen,[11] N Lindor,[12] F Carneiro,[11] D G Huntsman,[4] G Chenevix-Trench,[5] G K Suthers[2,13]

PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

- The clinical management of GAPPS families must balance the limitations of endoscopic surveillance, the patient-specific risk of morbidity associated with prophylactic surgery and the risk of gastric cancer within the specific family.

- In each of these families the risk of gastric cancer was sufficient for many clinicians to recommend gastrectomy.

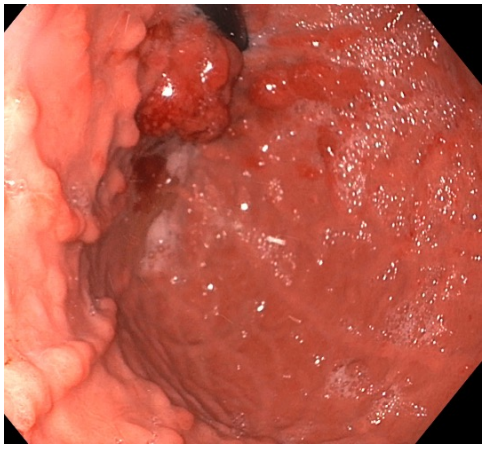
- All first-degree relatives of affected patients were advised to have an upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy

QUAND PENSER À UNE POLYPOSE GASTRIQUE ?

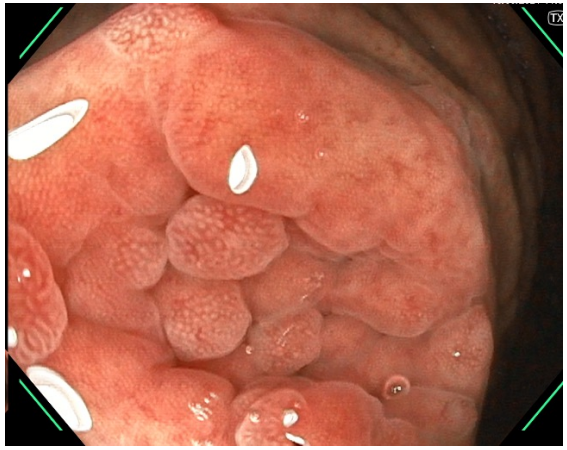
QUAND PENSER A UNE POLYPOSE GASTRIQUE?

PHENOTYPE GASTRIQUE

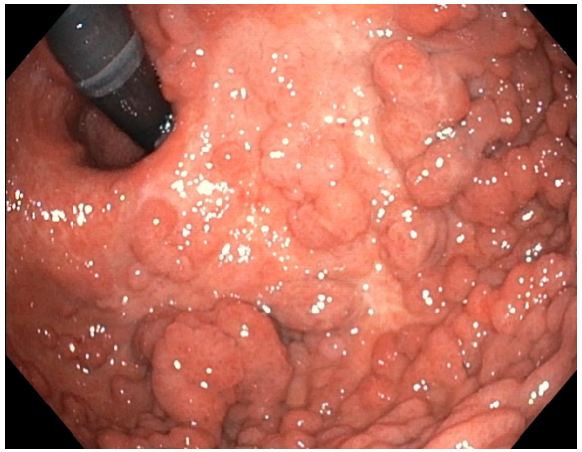
- **« Trop grand nombre » de polypes**
  - Hamartomateux
  - Glandulo Kystiques
- **Lésions rares en contexte sporadique**
  - Adénomes pyloriques



Trop d'hamartomes



Trop d'hamartomes



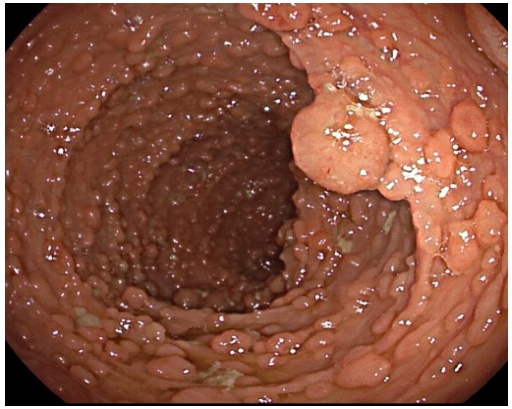
Trop de PGK

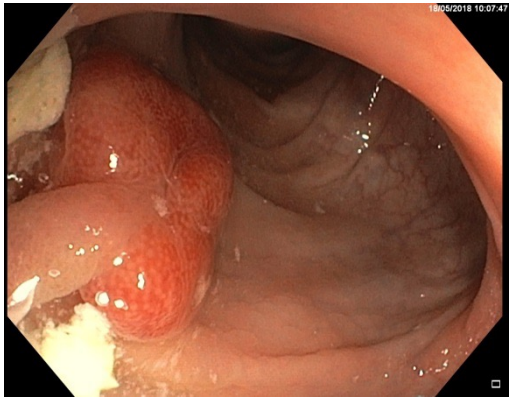
QUAND PENSER A UNE POLYPOSE GASTRIQUE?

PHENOTYPE GASTRIQUE

A interpréter selon le phénotype colique +++

Polypose
Adénomateuse
Colique





Hamartome
Colique

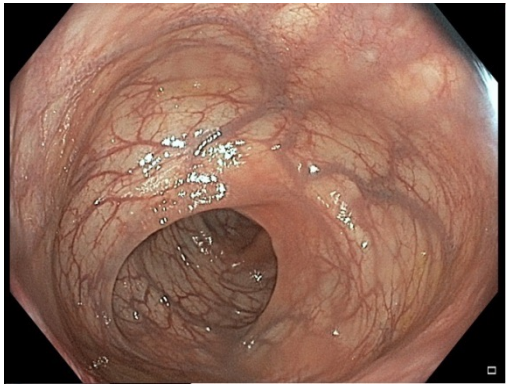
QUAND PENSER A UNE POLYPOSE GASTRIQUE?

PHENOTYPE GASTRIQUE

A interpréter selon le phénotype colique +++

Mais pas toujours
Si évident….

Polypose
Adénomateuse
Colique Atténuée



POLYPES GASTRIQUES : QUAND EVOQUER UNE PAF

PHENOTYPE DIGESTIF

- **> 20 PGK et/ ou Adénomes antraux de type pylorique**
- **Dysplasie au sein de PGK**
- **Adénomes duodénaux**
- **Adénomes coliques multiples**
  - > 100 formes classiques
  - <100 adénomes coliques (mais plus de combien?)

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejmg

Review

MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa)

ADENOMES MULTIPLES

- **≥ 15 adénomes coliques (quel que soit l'âge)**
- **5 à 14 adénomes + 2 critères secondaires**

POLYPES GASTRIQUES : QUAND EVOQUER UNE PAF

- **Histoire familiale**
  - **Transmission autosomique dominante**
    - Mais possibles mutations « de novo »…

- **Autres**
  - Tumeurs desmoïdes
  - Ostéomes
  - Kystes cutanés
  - Cancer médullaire de la thyroïde
  - Hépatoblastome de l'enfant
  - …

POLYPES GASTRIQUES : QUAND EVOQUER UN GAPPS SYNDROME

- **> 100 PGK**
  - Ou > 30 si un apparenté au 1er degré réputé atteint d'une polypose fundique floride
- **Dysplasie au sein de PGK**
- **Antre épargnée**
- **Histoire familiale**
  - Transmission autosomique dominante
  - De Polypose GK
  - De cancer gastrique
  - De dysplasie au sein de PGK
- **Sans notion de prise d'IPP (contrôle après arrêt si doute)**
- **Sans polypose colique**

POLYPES GASTRIQUES : QUAND EVOQUER UNE POLYPOSE HAMARTOMATEUSE

POLYPOSE JUVENILE

SMAD4, BMPRA1

Critères OMS (2000)

- > 5 polypes juvéniles côlon rectum
- Polypes juvéniles tout le long du TD
- Polype(s) juvéniles dans contexte familial de Polypose Juvénile

Association entre mutation de *SMAD4* et Syndrome de Rendu Osler
EPISTAXIS +++

Sd de PEUTZ JEGHERS

STK11

Critères OMS (2000)

- > 3 polypes de PJ **(NB : ESGE > 2)**
- Polype(s) de PJ dans contexte familial
- Lentiginose + contexte familial
- Polype(s) de PJ + Lentiginose

POLYPES GASTRIQUES : QUAND EVOQUER UNE POLYPOSE HAMARTOMATEUSE

POLYPOSE JUVENILE

SMAD4, BMPRA1

Critères OMS (2000)

- > 5 polypes juvéniles côlon rectum
- Polypes juvéniles tout le long du TD
- Polype(s) juvéniles dans contexte familial de Polypose Juvénile

Association entre mutation de *SMAD4* et **Syndrome de Rendu Osler**
EPISTAXIS +++

Sd de PEUTZ JEGHERS

STK11

Critères OMS (2000)

- > 3 polypes de PJ **(NB : ESGE > 2)**
- Polype(s) de PJ dans contexte familial
- Lentiginose + contexte familial
- Polype(s) de PJ + Lentiginose

RISQUES TUMORAUX ASSOCIES

Sein ++
Col utérin Ovaire Endomètre
ADK pancréatique
Testicule

POLYPES GASTRIQUES : QUAND EVOQUER UNE POLYPOSE HAMARTOMATEUSE

SYNDROME DE COWDEN

Critères pathognomoniques	Critères majeurs	Critères mineurs
Lésions cutanéo-muqueuses	Cancer du sein	Goitre thyroïdien
Trichilemmomes faciaux	Cancer de la thyroïde	Retard mental
Kératoses	Macrocéphalie	Polypes intestinaux hamartomateux
Lésions papillomateuses	Maladie de Lhermitte-Duclos	Lipomes
Lésions muqueuses	Carcinome endométrial	Fibromes
		Tumeurs génito-urinaires

Le diagnostic de certitude d'un syndrome de Cowden est fait lorsqu'au moins un de ces critères est retrouvé :

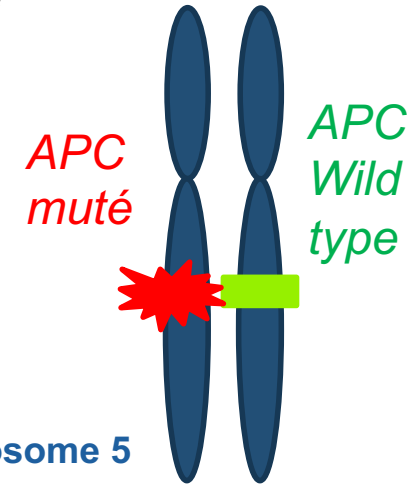
1. Lésions cutanéo-muqueuses pathognomoniques si : présence de six papules faciales ou plus, dont au moins trois doivent être un tricholemmome, ou des papules faciales cutanées et une papillomatose orale floride, ou une papillomatose buccale muqueuse et une kératose acrale, ou au moins six kératoses palmo-plantaires.
2. Deux critères majeurs dont un doit être la macrocéphalie ou la maladie de Lhermitte-Duclos.
3. Un critère majeur et trois critères mineurs.
4. Quatre critères mineurs.

Dans une famille où une personne est déjà atteinte d'un syndrome de Cowden, les critères diagnostiques sont modifiés et se présentent ainsi :

1. Lésions cutanéo-muqueuses pathognomoniques
2. Au moins un critère majeur avec ou sans critères mineurs
3. Deux critères mineurs

CAT SI I'ON EVOQUE UNE POLYPOSE GASTRIQUE?

- **Bilan endoscopique digestif complet**
  - **FOGD + Coloscopie**
- **Adresser le patient en consultation d'Oncogénétique**
- **Confirmation MOLECULAIRE du diagnostic**
  - Identification, chez un patient, d'une variation génétique délétère (mutation) sur un gène de prédisposition aux polyposes



ANALYSES EN PANEL DE GENES

- **Séquençage de Nouvelle génération (NGS)**
  - **Panel TUBE DIGESTIF (GGC-Unicancer)**

GGC unicancer

- **Gènes *MMR* (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)***
- ***APC §***
- ***MUTYH***
- ***POLE/POLD1***
- ***PTEN***
- ***STK11***
- ***SMAD4***
- ***BMPR1A***
- ***CDH1***

* Gènes associés à polyposes Atteignant l'estomac

§ Région promotrice d'*APC* analysée

MERCI POUR VOTRE ATTENTION!