

Lieferschein

Bayerische Staatsbibliothek Muenchen

- Dokumentlieferung –
Ludwigstr. 16

D-80539 Muenchen

Tel.: ++49-89-28638-2643
Fax: ++49-89-280-9284
Email: doklief@bsb-muenchen.de

Empfänger

ULi\350ge Library \174 Sant\351 - CHU

Interlibrary Loan Services

BE-4000 Li\350ge

Avenue de l'H\364pital, 11 \50b\342t. B34\51

Angaben zur Bestellung:

Bestelldatum: 2019-12-18 13:51:09
Bestellnummer: SUBITO:2019121800571
Name des Bestellers: ULi\350ge Library \174 Sant\351 - CHU
Benutzerkennung: SLI05X00283E

Lieferdatum: 2019-12-18 17:39:06
Lieferpriorität: NORMAL
Aktueller Lieferweg: Email
E-Mail Adresse: Library.ill@uliege.be

Bemerkungen zur Auslieferung:

Angaben zum Dokument:

Signatur: 4 Z 96.580 Hbzs 730-154 = Neueste Hefte
Autor:
Titel: Revue medicale de Liege
Jahr: 2019
Band / Jahrgang: 74 / 9
Seiten: 479-483
Aufsatzautor: Lion, L; Leclercq, P; Plomteux, O; Bours
Aufsatztitel: [Study of cancer risks associated with Lynch syndrome in the Liege region].
ISSN:
ISBN: 0035-3663
CODEN:

Ihre Bemerkung zur Bestellung: Fertons, Marianne

subito Urheberrechtshinweis



Die Bestellung und Nutzung der über subito gelieferten Aufsatzkopien unterliegen den urheberrechtlichen Bestimmungen. Mit der Registrierung bei subito verpflichten Sie sich, diese einzuhalten, d.h. insbesondere, dass die Kopien ausschließlich zum eigenen Gebrauch bestimmt sind und nicht an Dritte weitergegeben werden dürfen. Sie dürfen ohne Genehmigung des Verlags nicht zum Wiederverkauf, Wiederabdruck, zu systematischer Verteilung, Emailversand, Webhosting eingeschlossen institutionelle Repositorien/Archive oder jedweden anderen kommerziellen Zweck verwendet werden.

Sofern Sie eine Lieferung per Email oder FTP erhalten, dürfen Sie die Kopie nur einmal ausdrucken und müssen diese anschließend dauerhaft löschen.

Die Kopien sind mit einem Wasserzeichen versehen, welches ein Urheberrechtsvermerk enthält. Das von subito e.V. angebrachte Wasserzeichen darf nicht entfernt werden.

FTP

Bestelldatum: 2019-12-18 13:51:09

BSB Bayerische
Staatsbibliothek

NORMAL

Kopie

SUBITO-2019121800571



ULiege Library | Sante - CHU
Interlibrary Loan Services
Frau Fabienne Prosmans
Avenue de l'Hopital, 11 (bat. B34)
4000 Liege
BELGIEN

Ben.-Gruppe: USER-GROUP-8
Tel: +32 4 3669377
Mail: docdel@subito-doc.de

Fax:

Subito-Kundennummer:
SLI05X00283E
Subito-Bestellnummer:
SUBITO-2019121800571

4 Z 96.580 Hbzs 730-154 = Neueste Hefte

Jahrgang: 2019

Band/Heft: 74 / 9

Seiten: 479-483

Verfasser: Lion, L; Leclercq, P; Plomteux, O; Bours

Titel: [Study of cancer risks associated with Lynch syndrome in the Liege region].

Revue medicale de Liege
ISSN: 0035-3663

Bemerkung: Fertons, Marianne

Beschreibung:

Die Abrechnung dieser Lieferung erfolgt über die subito-Zentralregulierung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte innerhalb von 10 Tagen an die Bayerische Staatsbibliothek, Direktlieferdienste
Tel. ++49 89 28 638-26 43, doklief@bsb-muenchen.de

Wir weisen den Empfänger darauf hin, dass Sie nach geltendem Urheberrecht die von uns übersandten Vervielfältigungsstücke ausschließlich zu Ihrem privaten oder sonstigen Gebrauch verwenden und weder entgeltlich noch unentgeltlich in Papierform oder als elektronische Kopien verbreiten dürfen.

ÉTUDE DES RISQUES ONCOLOGIQUES ASSOCIÉS AU SYNDROME DE LYNCH EN RÉGION LIÉGEOISE

LION L (1), LECLERCQ P (2), PLOMTEUX O (3), BOURS V (4)

RÉSUMÉ : Le syndrome de Lynch est un syndrome de prédisposition héréditaire à un certain nombre de cancers. Les objectifs de notre étude sont de connaître la répartition des différentes mutations dans la population Lynch prise en charge dans nos centres, d'évaluer la prévalence des cancers présentés par les patients Lynch de cette population et de déterminer l'âge moyen d'apparition de ces cancers. Cette étude rétrospective inclut les porteurs confirmés d'une mutation MMR ayant été diagnostiqués, soit par le CHU de Liège, soit par le CHC Saint-Joseph à Liège. Nous avons constaté une nette majorité de mutations MSH2 (50 %) parmi les familles Lynch répertoriées à Liège, ce qui est différent de ce qui est décrit dans la littérature. Dans notre population d'étude (106 sujets), 65 % des sujets ont présenté au moins un cancer. Les prévalences du cancer colorectal et de l'endomètre sont, respectivement, de 50 % et 27.5 %. Nous n'avons pas trouvé de différence dans les âges moyens de présentation des cancers par rapport à la littérature existante. Nous discutons du suivi des patients porteurs d'un syndrome de Lynch et de la place d'examen supplémentaires comme l'hystérocopie et la cystoscopie.

MOTS-CLÉS : *Syndrome de Lynch / HNPCC - Cancer - Prévalence - Age*

STUDY OF CANCER RISKS ASSOCIATED WITH LYNCH SYNDROME IN THE LIÈGE REGION

SUMMARY : Lynch syndrome is a hereditary predisposition to several cancers. The goals of our study were to know the different mutations in our Lynch population, to evaluate the prevalence of cancers in this population and to determine the mean age of onset of those cancers. This retrospective study includes proven carriers of a MMR mutation diagnosed either by the CHU of Liège or either by the CHC Saint-Joseph in Liège, Belgium. We noted a clear majority of MSH2 mutations (50 %) in the Lynch families recorded in Liège, which is different from the main literature. In our study population (106 subjects), 65 % of subjects were affected by at least one cancer. Prevalences for colorectal and endometrial cancers are, respectively, 50 % and 27.5 %. We found no difference in the mean age of onset of cancers compared to literature. We discuss the follow-up of Lynch patients and the interest of additional exams such as hysteroscopy and cystoscopy.

KEYWORDS : *Lynch Syndrome / HNPCC - Neoplasm - Prevalence - Age*

INTRODUCTION

Le syndrome de Lynch ou «Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer» (HNPCC) est un syndrome de prédisposition héréditaire à certains cancers, principalement colorectaux et endométriaux. Les autres cancers du spectre Lynch sont ceux de l'estomac, des ovaires, des voies urinaires, de l'intestin grêle, du pancréas et du cerveau. Il est causé par une mutation germinale d'un Mismatch Repair Gene (MMR) et est transmis sur le mode autosomique dominant à forte pénétrance (1).

Les objectifs de cette étude sont de connaître la répartition des différentes mutations dans la population liégeoise avec syndrome de Lynch et d'évaluer la prévalence et l'âge moyen de diagnostic des cancers présentés par cette population (Tableau I).

Tableau I. Répartition des gènes mutés dans le syndrome de Lynch

Gène	Proportion du HNPCC attribuée à ce gène
MLH1	50 % (2)
MSH2	40 % (2)
MSH6	7-10 % (2-4)
PMS2	< 5 % (5)
EPCAM	1-3 % (6)

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective comprenant l'ensemble des patients diagnostiqués du HNPCC au CHU de Liège et au CHC Saint-Joseph dont le dossier médical permet une analyse pertinente des antécédents médicaux. Nous avons récolté les données s'étendant sur l'entièreté de la vie des patients via leurs dossiers médicaux. La collecte de données a été réalisée de février à juin 2016.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® (Statistical Analysis System) Foundation version 9.4. Pour le calcul de la prévalence des différents cancers ainsi que des âges moyens, nous n'avons considéré que le premier diagnostic de chaque type de cancer. Si un sujet a présenté plusieurs fois le même type

(1) Infirmière, Master en Epidémiologie et Economie de la santé, Liège Université, Belgique.

(2) Gastroentérologue, Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Gastroentérologie, CHC Saint-Joseph, Belgique.

(4) Professeur, Service de Génétique humaine, CHU Liège, Belgique.

Tableau II. Risques cumulés à 70 ans et âges moyens/médians de présentation de cancers colorectaux et de l'endomètre dans la population atteinte d'un syndrome de Lynch

Type de cancer	Risque à 70 ans dans la population Lynch	Age moyen/médian dans la population Lynch
Cancer colorectal MLH1 / MSH2		44-61 ans (7-9)
Homme	27-74 % (8,10,11)	
Femme	22-53 % (8,10,11)	
MSH6	10-22 % (12)	
PMS2	15-20% (13)	
EPCAM	75% (14)	
Cancer de l'endomètre		49 ans (15)
MLH1/MSH2	14%-60% (7,16)	
MLH1	19.5 - 54% (17,18)	
MSH2	21 - 61% (17,19)	
MSH6	16 - 71% (17,20)	
PMS2	15% (13)	
EPCAM	12% (14)	

Tableau III. Répartition des gènes mutés dans la population éligible Lynch liégeoise

Gène muté	Pourcentage des familles de la population éligible atteintes par une mutation de ce gène
MLH1	21,8%
MSH2	50 %
MSH6	20,3%
PMS2	1,6%
EPCAM-MSH2	4,7%
EPCAM	1,6%

Tableau IV. Ages moyens/médians de premier diagnostic des cancers colorectaux, de l'endomètre et des voies urinaires

Type de cancer	N	Moyenne (±SD)	Médiane (P25 ; P75)	Min - Max
Cancer colorectal	53	48,8 (13,1)		26,5 - 82,4
Cancer de l'endomètre	14		47,8 (42,2-52,6)	33,3 - 76,8
Cancer des voies urinaires	6	55,4 (5,5)		48,2 - 61,9

de cancer (i.e. cancers coliques métachrones), seul le premier est pris en compte dans ces calculs (Tableau II). Pour réaliser des comparaisons entre groupes, nous avons employé des tests Chi², ANOVA 1 et T de Student, en fonction de la nature des données à analyser. Le niveau d'incertitude choisi pour définir nos résultats est le risque de première espèce : $\alpha = 0,05$. L'étude a été validée par les comités d'éthique du CHU de Liège et du CHC Saint-Joseph.

RÉSULTATS

La population éligible pour cette étude est composée de 64 familles Lynch (14 MLH1, 32 MSH2, 13 MSH6, 1 PMS2, 3 EPCAM-MSH2 et 1 EPCAM), représentant 137 sujets.

Après consultation des dossiers médicaux, nous avons pu conserver 52 familles Lynch (10 MLH1, 27 MSH2, 12 MSH6, 1 PMS2 et 2 EPCAM-MSH2), comportant 106 sujets.

PRÉVALENCE ET ÂGE MOYEN DE DIAGNOSTIC DES PREMIERS CANCERS

La prévalence des cancers en général dans la population d'étude est de 65 % (Figure 1). On peut noter une moyenne d'âge significativement plus jeune chez les patients qui n'ont pas présenté de cancer (36,6 ans (SD ±11,5)) par rapport à ceux qui en ont développé (58,6 ans (SD ±12,5)) ($p < 0,0001$). La prévalence des cancers en général chez les cas index est logiquement de 100 %, tandis que seulement 33,9 % des sujets apparentés ont présenté un cancer.

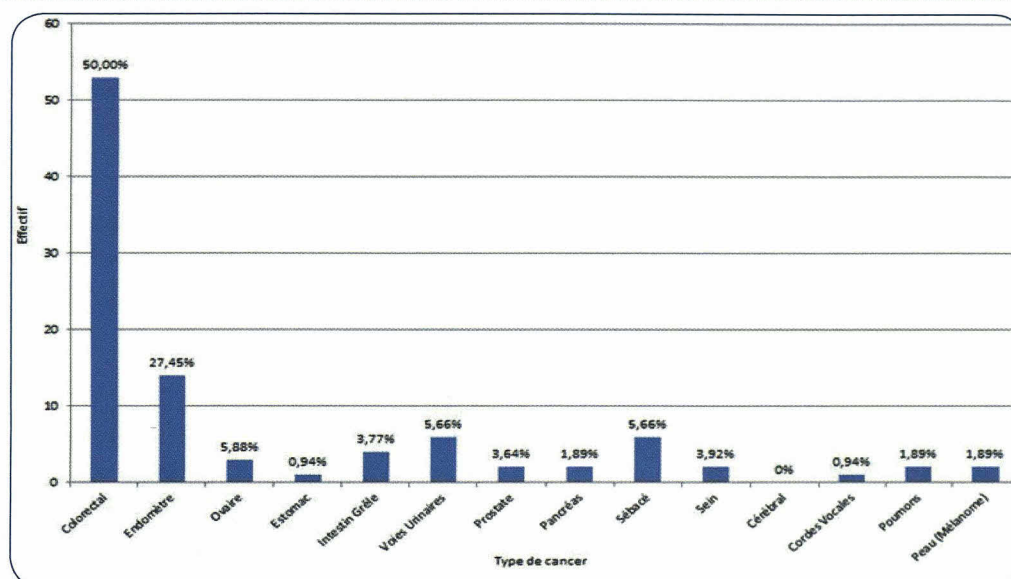
Il n'existe pas de différence significative du risque global de cancer en fonction du sexe ($p = 0,6251$). En revanche, le risque de cancer colorectal est significativement moins important pour les femmes que pour les hommes (OR = 0,3667; $p = 0,0115$). De plus, le pourcentage de femmes à avoir présenté un cancer colorectal (37,2 %) est supérieur au pourcentage ayant présenté un cancer de l'endomètre (27,4 %).

La prévalence du cancer colorectal est de 47,6 % pour les patients avec une mutation MSH2 et de 68,7 % pour MLH1 tandis que, pour le cancer de l'endomètre, elle est de 33,3 % pour MSH2 et de 40 % pour MLH1.

Concernant le cancer des voies urinaires, la prévalence la plus importante est de 7,9 % pour les patients avec une mutation MSH2, puis de 6,2 % pour les patients MLH1.

Nous avons observé que les cancers colorectaux sont significativement plus tardifs chez les

Figure 1. Prévalence des différents types de cancers.



patients avec une mutation MSH6 que chez les patients MLH1 ($p = 0,0135$).

DISCUSSION

RÉPARTITION DES GÈNES (TABLEAU III)

Nous avons une majorité (50 %) de mutations du gène MSH2. Dans la littérature, la proportion de MSH2 représente ± 40 % et ne se classe qu'en deuxième position après MLH1 qui, lui, représente 50 % des mutations Lynch (2). Dans notre population, seulement 21,8 % des familles sont atteintes de la mutation MLH1. La proportion de mutation MSH6 est élevée (20,3 %) dans notre population étudiée, alors que, dans la littérature, elle ne représente habituellement que 7-10 % des familles (2-4). Notre étude confirme que la fréquence relative des mutations des différents gènes peut varier d'une population à l'autre (21).

PRÉVALENCE ET ÂGE MOYEN DE PREMIER DIAGNOSTIC DE CANCERS (TABLEAU III)

Il est logique que l'âge moyen des patients exempts de cancers (36,6 ans) soit significativement plus faible que celui du groupe ayant été atteint par la maladie (58,6 ans). En effet, l'augmentation de l'âge est le plus important des facteurs de risque dans la plupart des cancers (22). De plus, 36,6 ans est inférieur à l'âge moyen de présentation des cancers du spectre Lynch.

CANCER COLORECTAL

L'âge moyen des cancers colorectaux (48,8 ans) dans notre cohorte coïncide avec les données de la littérature. L'âge minimum du premier cancer colorectal décelé dans notre cohorte étant de 26,5 ans, cela renforce l'importance de la colonoscopie annuelle à partir de 20 ans dans cette population. Plusieurs études montrent une réduction significative des cancers du colon ainsi qu'une diminution de la mortalité chez les patients respectant les recommandations de colonoscopie régulière, à réaliser au minimum tous les 18 mois (8).

Si plusieurs études ont montré un risque supérieur de cancer de l'endomètre par rapport au cancer colorectal chez la femme atteinte de Lynch (10), nous avons observé la tendance inverse dans notre population puisque 37,2 % des femmes ont présenté un cancer colorectal tandis que seulement 27,4 % d'entre elles ont été atteintes d'un cancer de l'endomètre.

CANCER DE L'ENDOMÈTRE

L'âge médian du cancer de l'endomètre (47,8 ans) dans notre cohorte est cohérent avec les données de la littérature. L'âge minimum étant de 30 ans dans notre cohorte, il semble raisonnable de ne réaliser que des échographies trans-vaginales avant cet âge (23). Une étude a pourtant démontré que l'hystérocopie annuelle, et donc des biopsies endométriales, peut être bénéfique pour les patientes en raison de son pouvoir diagnostique très fiable en comparaison à

l'échographie trans-vaginale (24). Cet examen n'est pas proposé systématiquement dans notre région, en raison notamment de son inconfort, mais les patients devraient être informées de cette possibilité vu son intérêt potentiel.

Une étude a démontré l'efficacité de l'hystérectomie prophylactique chez les femmes atteintes d'un syndrome de Lynch (25). En raison du risque élevé de cancer de l'endomètre, d'une proportion de 20 % de décès liés à cette pathologie, de la morbidité associée aux traitements et de l'efficacité de l'hystérectomie totale, cette chirurgie préventive devrait être proposée aux patientes de plus de 40 ans ne voulant plus d'enfant (26).

CANCER DES VOIES URINAIRES

La majorité des cancers des voies urinaires ont été observés chez les sujets MSH2. Il est, en effet, rapporté que les patients MSH2 ont un risque plus élevé que les patients porteurs d'autres mutations du syndrome de Lynch de présenter ce type de cancer (27). L'âge moyen d'apparition du premier cancer (55 ans) est similaire à celui décrit dans la littérature (28). Sachant que la présentation classique des cancers urothéliaux est une hématurie sans douleur (26), la tigelette et la cytologie urinaire sont à réaliser annuellement, même si les experts s'accordent pour dire que ce n'est pas la meilleure méthode de dépistage des cancers urothéliaux (26). Néanmoins, comme ces techniques sont non invasives et peu coûteuses, ils recommandent quand même de les réaliser.

Chez les porteurs MSH2 ou dans les familles regroupant plusieurs cas de tumeurs urologiques, il peut être intéressant de réaliser, en complément, une échographie abdominale. La cystoscopie, bien qu'invasive et coûteuse, reste le gold standard pour le dépistage d'un cancer de la vessie et devrait être envisagée dans les familles à haut risque de tumeurs urologiques (26, 29).

CONCLUSION

Notre étude a montré une répartition différente des gènes mutés dans la population Lynch liégeoise par rapport aux données de la littérature, avec une proportion importante du gène MSH2. Par contre, nous n'avons pas trouvé de différence entre les âges moyens de présentation des cancers du spectre Lynch dans notre population d'étude par rapport aux âges décrits dans la littérature.

Vu la fréquence importante de cancers de l'endomètre dans notre population Lynch, il semble intéressant d'ajouter au suivi des patientes une hystérocopie avec biopsie endométriale à réaliser en même temps que leur colonoscopie annuelle, et de leur proposer une hystérectomie préventive après réalisation de tous leurs désirs de grossesse.

Enfin, une étude à plus large échelle permettrait de détecter d'éventuelles particularités concernant le syndrome de Lynch dans notre pays.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG et al.— Milestones of Lynch syndrome : 1895-2015. *Nat Rev Cancer*, 2015, **15**, 181-194.
2. Peltomäki P.— Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 1174-1179.
3. Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, et al.— Molecular and clinical characteristics of MSH6 variants : an analysis of 25 index carriers of a germline variant. *Am J Med Genet*, 2002, **70**, 26-37.
4. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al.— Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Genet*, 1997, **17**, 271-272.
5. Senter L, Clendenning, M, Sotamaa, K, et al.— The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germline PMS2 mutations. *Gastroenterology*, 2008, **135**, 419-428.
6. Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R, et al.— Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat*, 2011, **32**, 407-414.
7. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al.— Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*, 1999, **81**, 214-218.
8. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al.— Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome : a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2014, **147**, 502-526.
9. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al.— Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*, 2005, **129**, 415-421.
10. Barrow E, Hill J, Evans G.— Cancer risk in Lynch syndrome. *Fam Cancer*, 2013, **12**, 229-240.
11. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al.— Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet*, 1997, **6**, 105-110.
12. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al.— Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2010, **102**, 193-201.

13. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al.— The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germline PMS2 mutations. *Gastroenterology*, 2008, **135**, 419-428.
14. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al.— Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome : a cohort study. *Lancet Oncol*, 2011, **12**, 49-55.
15. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al.— Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome : a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet*, 2009, **75**, 141-149.
16. Alarcon F, Lasset C, Carayol J, et al.— Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method. *Eur J Hum Genet*, 2007, **15**, 831-836.
17. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al.— Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2 and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 2011, **305**, 2304-2310.
18. van der Post RS, Kiemeny LA, Ligtenberg MJ, et al.— Risk of urothelial bladder cancer in Lynch syndrome is increased, in particular among MSH2 mutation carriers. *J Med Genet*, 2010, **47**, 464-470.
19. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al.— Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology*, 1996, **110**, 1020-1027.
20. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al.— Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations : impact on counselling and surveillance. *Gastroenterology*, 2004, **127**, 17-25.
21. Tafe LJ, Riggs ER & Tsongalis GJ.— Lynch syndrome presenting as endometrial cancer. *Clin Chem*, 2014, **60**, 111-121.
22. National Cancer Institute. (2015). Age and cancer risk. En ligne: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age> consulté le 14 avril 2017.
23. Schneider R, Schneider C, Jakobeit C, et al.— Gender-specific aspects of Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Viszeralmedizin*, 2014, **30**, 82-88.
24. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, et al.— Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch Syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet*, 2012, **286**, 1555-1562.
25. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al.— Review of the Lynch syndrome : history, molecular genetics, screening, differential diagnosis and medicolegal ramifications. *Clin Genet*, 2009, **76**, 1-18.
26. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al.— Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC) : recommendations by a group of European experts. *Gut*, 2013, **62**, 812-823.
27. Aarnio M, Säily M, Juhola M. et al.— Uroepithelial and kidney carcinoma in Lynch Syndrome. *Fam Cancer*, 2012, **11**, 395-401.
28. Kohlmann W, Gruber SB. (2014). Lynch Syndrome. En ligne: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211> consulté le 15 janvier 2016.
29. Aarnio M. (2012). Clinicopathological features and management of cancers in lynch syndrome. En ligne: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350853/pdf/PRI2012-350309.pdf> consulté le 12 avril 2017.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à
Mme Laurine Lion, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : laurine.lion@outlook.com