

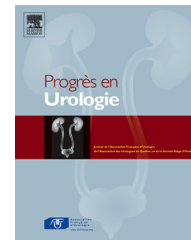


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Syndrome de Lynch et risque de cancer de la prostate ; revue de la littérature



Lynch syndrome and risk of prostate cancer; review of the literature

F. Maillard^{a,*}, S. Manouvrier^{b,c}, X. Biardeau^a,
A. Ouzzane^a, A. Villers^{a,c}

^a Service d'urologie, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 1, place de Verdun, 59037 Lille cedex, France

^b Service de génétique clinique, hôpital Jeanne-de-Flandre, avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille, France

^c Faculté de médecine H.-Warembourg, université de Lille II, avenue Eugène-Avinée, 59045 Lille cedex, France

Reçu le 19 août 2014 ; accepté le 2 janvier 2015

Disponible sur Internet le 29 janvier 2015

MOTS CLÉS

Cancer de prostate ;
Syndrome de Lynch ;
Instabilité des
microsatellites ;
Déficience du
système *mismatch*
repair

Résumé

Introduction. — L'association entre syndrome de Lynch et cancer de prostate a été étudiée aussi bien sur le plan épidémiologique que génétique. Des études récentes rapportent une association entre ces deux pathologies.

Patients et méthode. — Une revue de la littérature sur la base de recherche PubMed a été effectuée en utilisant les mots clés suivants : *Lynch syndrome* et *prostate cancer*.

Résultats. — Huit articles étudiant des cohortes de sujets porteurs du syndrome de Lynch ont été analysés incluant 6786 patients et 175 cancers. Les cancers de prostate étaient plus fréquents avec un rapport d'incidence standardisé (RIS) entre 0,93 (IC 95% : 0,19–2,7) et 5,9 (IC 95% : 4,1–17,1) et survenant à un âge plus jeune que dans la population générale principalement pour les mutations du gène *MSH2*.

Conclusions. — Le cancer de prostate semblerait plus fréquent et surviendrait plus tôt chez les sujets porteurs d'une mutation du gène *MSH2* alors qu'il ne semble pas exister de différence par rapport à la population générale pour les autres mutations du syndrome de Lynch.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : fmaillard59@gmail.com (F. Maillard), sylvie.manouvrier@chru-lille.fr (S. Manouvrier), biardeau.xavier@gmail.com (X. Biardeau), adil-ouzzane@orange.fr (A. Ouzzane), arnauldvillers@icloud.com (A. Villers).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Lynch syndrome;
Microsatellite
instability;
Mismatch repair
deficiency

Summary

Introduction. — The association between Lynch syndrome and prostate cancer has been studied. Recent studies report an association between these two diseases.

Material and methods. — Literature review based on PubMed search was performed using the following keywords: Lynch syndrome and prostate cancer.

Results. — Eight articles analyzing cohorts of subjects carrying Lynch syndrome were analysed including 6786 patients with 175 cancers. Prostate cancers were more frequent with a standardized incidence ratio (SIR) from 0.93 (95% CI: 0.19–2.7) and 5.9 (95% CI 4.1–17.1) and occurs at a younger age than in the general population mainly for mutations in the *MSH2* gene.

Conclusion. — Prostate cancer seem more frequent and occur earlier in individuals harboring a mutation in the *MSH2* gene while it does not appear to be any difference compared to the general population for other mutations in Lynch syndrome.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le syndrome de Lynch est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, avec pénétrance incomplète et expressivité variable, liée à une mutation d'un des gènes du système MMR (*MisMatch Repair*). Trois gènes sont principalement incriminés à ce jour : *MSH2* (MutS Homolog Human 2) (60%), *MLH1* (MutL Homolog Human 1) (30%) et dans une moindre mesure, *MSH6* (MutS Homolog Human 6) (5–8%). D'autres gènes tels *PMS2* (PostMeiotic Segregation Increased 2), *MLH3* (MutL Homolog Human 3), *PMS1* (PostMeiotic Segregation Increased 1) (5%)... peuvent aussi être en cause [1]. Ils codent des enzymes de réparation du système MMR essentiel à la restauration de l'intégrité du génome face aux erreurs spontanées de transcription de l'ADN lors de la répllication cellulaire. L'atteinte d'un seul de ces gènes réduit la capacité de réparation du génome, augmentant le risque de cancers.

Le syndrome de Lynch est responsable de 1 à 5% des cancers colorectaux ; et environ 80% des sujets porteurs de ce syndrome présenteront un cancer colorectal au cours de leur vie [1]. Le syndrome de Lynch est également impliqué dans l'apparition d'autres cancers constituant ainsi le spectre du syndrome de Lynch avec, en plus des cancers coliques, l'apparition de cancers de l'endomètre (12–54%), des ovaires (1–24%) [2] des voies urinaires supérieures (5%) [1] et de nombreux autres pathologies néoplasiques (cutanées ; cérébrales...).

Enfin, des experts en urologie recommandent de réaliser l'analyse des gènes MMR chez les sujets de moins de 60 ans présentant une tumeur primitive des voies urinaires supérieures (TVUS) ainsi qu'en cas de cancer de prostate ou testiculaire, seulement si le sujet répond aux critères d'Amsterdam I/II ou de Bethesda révisés [1].

Le cancer de prostate est le cancer le plus fréquent et la troisième cause de décès par cancer chez l'homme dans les pays développés. Il est responsable de 56 841 nouveaux cas par an en France [3] et d'un taux standardisé de 99,4/100 000 personnes-année dans le monde [4]. L'intérêt du dépistage par dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate) sérique total a récemment fait l'objet de nombreux débats. Les risques de sur-diagnostic et de sur-traitement, notamment pour les cancers de prostate à faible risque évolutif, ont régulièrement été pointés

du doigt. En France, les dernières recommandations des tutelles publiques vont ainsi vers une restriction du dosage du PSA sérique total dans le dépistage du cancer de prostate au sein de la population générale. Cependant, le dosage du PSA sérique total pourrait avoir un intérêt dans le dépistage des hommes présentant un risque élevé de cancer de prostate. Cette population à risque reste à déterminer.

Les gènes du système MMR sont fréquemment retrouvés altérés dans l'histoire naturelle des cancers de prostate, ils n'ont pas encore été formellement incriminés sur le plan moléculaire et le rôle du syndrome de Lynch reste controversé dans la genèse de cette maladie. Chen et al. [5] ont étudié par immuno-histochimie (IHC) l'expression des gènes du système MMR au sein des cellules prostatiques tumorales et mis en évidence un défaut d'expression prédominant sur *PMS1* et *PMS2* avec une hétérogénéité au sein des tumeurs. Velasco et al. [6] retrouvaient une différence d'expression de *MSH2* entre tissu prostatique sain et tissu prostatique tumoral ; le tissu sain présentant une plus faible expression de *MSH2* limitée aux cellules basales. Dans le tissu prostatique tumoral, il était observé, dans 71% des cas une expression de *MSH2* uniformément modérée à élevée avec une différence significative entre ces deux tissus ($p < 0,001$). L'absence ou la faible expression de *MSH2* était associée à une baisse du risque d'élévation du PSA après prostatectomie ($p = 0,005$ à 24 mois). Martin et al. [7] dans leur revue de la littérature retrouvent que la surexpression du gène *MSH2* serait un marqueur de progression de la maladie dans les cancers hormono-dépendants tel que le cancer de la prostate ; ceci trouvant une explication dans l'étude de Marra et al. [8] où il était retrouvé une sur expression du gène *MSH2* au cours de la prolifération des cellules tumorales, *MSH2* étant un marqueur de prolifération cellulaire et donc d'agressivité tumoral. Mais, de façon contradictoire, la baisse d'expression du gène *MSH2* était associée à l'apparition d'une hormono-résistance du cancer de la prostate. Il semblerait ainsi que l'expression du gène *MSH2* ait une évolution cyclique dans l'histoire naturelle du cancer de la prostate, abaissée à la phase précoce de la maladie, puis élevée lorsqu'elle devient plus agressive (score de Gleason entre 5 et 7) et enfin abaissée aux stades les plus avancés (Gleason supérieur à 7) jusqu'au stade métastatique puis hormono-résistant.

La mutation du gène *MLH1* impliquée dans l'apparition de certains cas de cancers du sein [7], devrait donc être retrouvée comme facteur de risque de cancer de prostate. Cependant Fredricksson et al. [9], à partir d'une étude de la population finlandaise, n'ont pas retrouvé de rôle majeur des mutations de ce gène dans la survenue des cancers de prostate.

L'association entre syndrome de Lynch et cancer de prostate, aussi bien sur le plan épidémiologique que génétique est depuis longtemps controversée. Cependant, de récentes études et une méta-analyse [10] semblent confirmer un sur-risque de développer un cancer de prostate chez les patients porteur d'une mutation du système MMR.

Nous nous proposons de faire une revue de la littérature sur le risque de cancer de prostate associé au syndrome de Lynch au cours d'une revue systématique de la littérature.

Patients et méthode

Une revue systématique de la littérature a été réalisée, analysant les articles originaux étudiant des cohortes de patients ayant un syndrome de Lynch et analysant la fréquence du cancer de prostate au sein de populations étudiées dans le cadre de registres concernant des populations locales ou nationales représentatives de la population de patients porteurs de syndromes de Lynch (excluant donc les études concernant des séries de patients). La recherche a été effectuée par l'auteur principal sur la base de recherche PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) en utilisant les mots clés suivants : *Lynch syndrome* ; *prostate cancer*. Tous les articles en langue anglaise et française dont l'abstract est accessible sur PubMed ont été étudiés. Après lecture, seules les études rapportant les cas de cancers de prostate incidents et comportant au moins un calcul du risque de cancer de prostate étaient retenues. Au total, la recherche permettait d'isoler 54 articles. À la lecture des titres et abstracts, 30 articles étaient exclus (abstract non disponible ; sujet ne correspondant pas à la recherche). Après lecture des 24 articles sélectionnés, 8 articles publiés entre 2001 et 2014 étaient finalement sélectionnés (Fig. 1). Les 13 autres articles n'étaient pas retenus en raison de l'absence d'analyse statistique évaluant le risque de cancer de prostate dans cette population ou en raison du schéma de l'étude ne reposant pas sur registres de patients porteurs de syndrome de Lynch.

Résultats : syndrome de Lynch et cancer de prostate

Une revue de la littérature nous a permis d'identifier 8 études de cohortes de familles suivies dans le cadre de registres dédiés au syndrome de Lynch [11–18], regroupant plus de 6500 patients (6786 hommes et les sujets masculin des 95 familles de l'étude de Scott et al. [11]) dont 175 avaient présenté un cancer de prostate. En moyenne, 2,4% des hommes présentaient un cancer de la prostate avec selon les études un moyenne situé entre 0,30% [11] et 8,5% [12] (Tableau 1).

Fréquence du cancer de prostate dans le syndrome de Lynch

Grindedal et al. [12] avaient rapporté, à partir de la cohorte norvégienne, un sur-risque de cancer de prostate, avec, à 70 ans un risque relatif de cancer de prostate pour les sujets porteurs d'une mutation MMR de 29% contre 8% dans la population générale norvégienne. D'autres auteurs avaient également rapporté une élévation significative de la fréquence du cancer de prostate chez les patients ayant un syndrome de Lynch avec un RSI (rapport standardisé d'incidence) de 2,05 avec un indice de confiance à 95% (IC 95%) : 1,23–3,01 [15] ; 2,5 (IC 95% : 1,4–4,0) [16] ; 2,69 (IC 95% : 1,2–5,8) [11]. En revanche, Pande et al. [13] ne retrouvaient pas d'élévation de fréquence du cancer de prostate RSI=0,93 (IC 95% : 0,19–2,7) avec cependant un effectif faible de 151 patients (Tableau 2).

Des 8 études que nous avons analysées, 4 analysaient le risque de cancer de la prostate par mutation (Tableau 3). Trois retrouvaient une augmentation de la fréquence du cancer de la prostate [14–16] principalement liée aux mutations du gène *MSH2* responsable de 51,43% des cancers retrouvés (90/175) ; ce chiffre montait à 58,06% (90/155) si l'on excluait les études ne rapportant pas le gène muté [13,16]. Cependant, Haraldsdottir et al. [18] ne retrouvaient pas de différence de fréquences des différentes mutations chez les sujets atteints de cancer de la prostate et chez les sujets sains. De même, Grindedal et al. [12] chez les sujets atteints de cancer de la prostate ne retrouvait pas de différence significative de fréquence des différentes mutations (Tableau 1).

Âge au diagnostic

Grindedal et al. [12] constataient que le cancer de prostate survenait en moyenne 6,2 ans plus tôt (60,4 vs 66,6) chez les sujets atteints du syndrome de Lynch que dans la population générale. D'autres auteurs avaient régulièrement rapporté un âge moyen au diagnostic plus faible chez les sujets ayant un syndrome de Lynch par rapport à la population générale allant jusqu'à 59 ans (54–77 ans) chez Engel et al. [16]. Dans notre revue, seuls Barrow et al. [14] retrouvaient un âge moyen proche voire supérieur à celui de la population générale avec un diagnostic survenant en moyenne à 67,3 ans (54,2–76,0 ans) (Tableau 2).

Seule l'étude de Raymond et al. [17] présentait une analyse de l'âge médian au diagnostic en fonction du gène incriminé et retrouvait un âge médian plus faible en cas de mutation du gène *MSH2* (60 ans [38–89 ans]) par rapport aux mutations des gènes *MLH1* (69 ans [50–80 ans]) et *MSH6* (74 ans [63–76 ans]). Barrow et al. [14] observaient également une tendance à la survenue plus précoce des cancers de la prostate en cas de mutation de *MSH2* avec une séparation des courbes de survenues de cancer de la prostate à 54 ans ($p=0,07$).

Agressivité

Les données concernant l'agressivité des cancers de la prostate chez les hommes porteurs d'une mutation d'un gène du système MMR étaient contradictoires et manquaient d'études sérieuses, seul deux études rapportaient le score

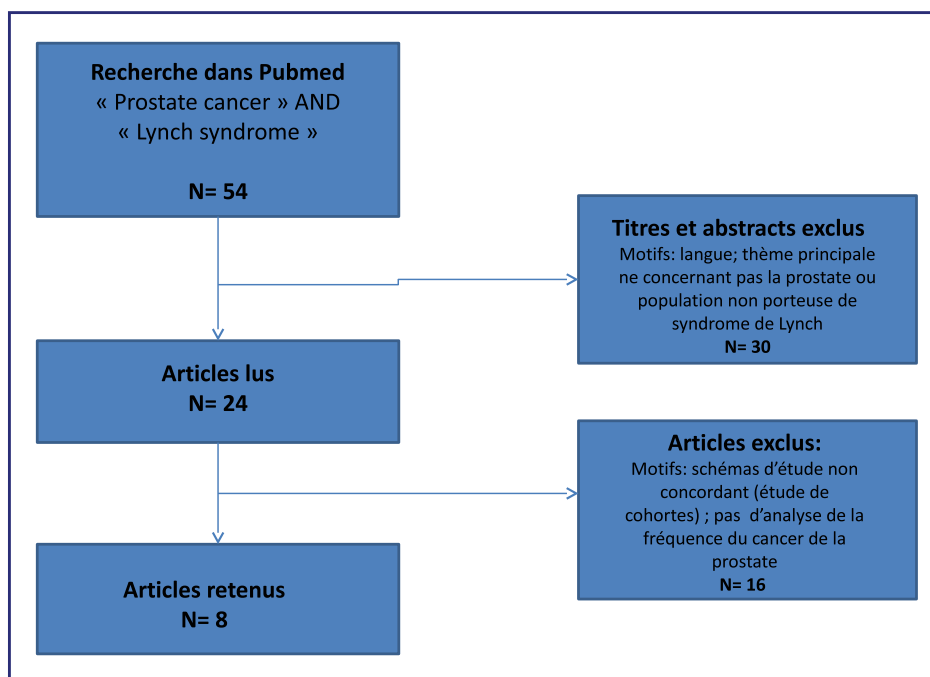


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude bibliographique à partir de la base de donnée PubMed.

Tableau 1 Effectifs, cancers de prostate et mutations des gènes du système MMR.							
Auteur	Pays	Nombre d'hommes suivis	Nombre total de cancer de prostate (pourcentage)	Mutations <i>MSH2</i> Cancer (pourcentage)	Mutations <i>MLH1</i> Cancer (pourcentage)	Mutations <i>MSH6</i> Cancer (pourcentage)	Mutations <i>PMS2</i> Cancer (pourcentage)
Scott et al., 2001 [11]	Pays de Galles	95 familles	11 (0,30%)	1 (0,11%)	0	NR	NR
Grindedal et al., 2009 [12]	Norvège	106	9 (8,5%)	6 (8,8%)	0 (0%)	2 (15,3%)	1 (16,7%)
Pande et al., 2012 [13]	États-Unis	151	3 (1,15%)	NR	NR	NR	NR
Barrow et al., 2012 [14]	Grande Bretagne	821	8 (2,2%)	7 (3,5%)	0 (0%)	1	0
Win et al., 2012 [15]	Océanie/ Amérique du nord	382	19 (5%)	15	3	1	0
Engel et al., 2012 [16]	Allemagne/ Hollande	1011	17 (1,7%)	NR	NR	NR	NR
Raymond et al., 2013 [17]	États-Unis	4127	97 (2,4%)	54	34	9	0
Haraldsdottir et al., 2014 [18]	États-Unis	188	11 (5,9%)	7	1	2	1
Total		6786	175 (2,4%)	90	38	15	2

NR : non reporté.

Tableau 2 Risque de cancer de prostate et âge médian au moment du diagnostic chez les hommes membres de familles ayant un syndrome de Lynch.

Auteur	Risque de cancer de prostate	Âge médian au diagnostic Médiane (min–max), en années
Scott et al. [11]	RIS : 2,69 (IC 95% : 1,2–5,8)	NR
Grindedal et al. [12]	RIS : 5,9 (IC 95% : 4,1–17,1)	60,4 (53–68)
Pande et al. [13]	RIS : 0,93 (IC 95% : 0,19–2,7)	NR
Barrow et al. [14]	NR	67,3 (54,2–76,0)
Win et al. [15]	RIS : 2,05 (IC 95% : 1,23–3,01)	64 (55–77)
Engel et al. [16]	RIS : 2,5 (IC 95% : 1,4–4,0)	59 (54–74)
Raymond et al. [17]	RR : 1,99 (IC 95% : 1,31–3,03)	65 (38–89)
Haraldsdottir et al. [18]	RTS : 4,87 (2,43–8,71)	64

RIS : rapport d'incidence standardisé ; RR : rapport de risque ; RTS : rapport de taux standardisé ; NR : non reporté.

Tableau 3 Risque de cancer de la prostate en fonction du gène muté.

Auteur	Risque de CaP pour la mutation <i>MSH2</i>	Risque de CaP pour la mutation <i>MLH1</i>	Risque de CaP pour la mutation <i>MSH6</i>	Risque de CaP pour la mutation <i>PMS2</i>
Scott et al. [11]	RIS : 1,02 (IC 95% : 0,1–13,6)	RIS : 0	NR	NR
Barrow et al. [14]	RR : 10,41 (IC 95% : 2,80–26,65)	RR : 0	RR : 0	NR
Win et al. [15]	RIS : 3,62 (IC 95% : 2,07–5,36)	RIS : 0,87 (IC 95% : 0–2,19)	RIS : 0,86 (IC95% : 0–3,03)	RIS : 0
Engel et al. [16]	RC80 : 30% ($p_{MLH1-MSH2} < 0,001$)	RC80 : 0% ($p_{MLH1-MSH6} = 0,30$)	RC80 : 5% ($p_{MSH2-MSH6} = 0,01$)	NR

RIS : rapport d'incidence standardisé ; RR : risque relatif ; RC80 : risque cumulé à 80 ans ; NR : non reporté.

de Gleason au diagnostic ou le stade tumoral. Ces résultats étaient indiqués sans analyse multivarié ne permettant donc pas de conclure quant à l'agressivité de ses lésions. En effet, Grindedal et al. [12], rapportaient que, sur neuf cas de cancers de prostate, cinq présentaient un score de Gleason supérieur ou égal à 8. Alors qu'Haraldsdottir et al. [18] qui, étudiaient le stade tumoral initial, ne rapportaient que 2 cas de cancers avancés (localement avancé ou métastatique) parmi 11 cas de cancer de prostate. Cependant, 4 tumeurs n'avaient pu être analysées. Aucune des études retenues n'avait étudié le PSA sérique total initial.

Analyse des pièces de prostatectomie

Deux études analysaient le tissu prostatique tumoral par IHC [12,18]. Dix tumeurs étaient étudiées (8 par Grindedal et al. ; 2 par Haraldsdottir et al.). Huit patients étaient porteurs d'une mutation du gène *MSH2* ; 5 tumeurs présentaient une déficience d'expression de *MSH2* et de *MSH6*, une était déficiente pour *MSH2*. Deux patients étaient porteurs d'une mutation du gène *MSH6* ; une tumeur présentait une déficience d'expression de *MSH6*. Deux lésions (une chez un patient porteur d'une mutation de *MSH2* et une pour *MSH6*)

ne présentaient pas d'anomalie d'expression des gènes du système MMR.

Discussion

Cette étude bibliographique met en évidence une tendance à l'élévation de la fréquence des cancers de prostate chez les hommes membres de familles atteintes du syndrome de Lynch avec un RIS entre 0,93 (IC 95% : 0,19–2,7) et 5,9 (IC 95% : 4,1–17,1). Cette élévation de fréquence serait à mettre principalement sur le compte des mutations du gène *MSH2* qui étaient responsable de 58,06% des cancers de la prostate observé. De plus, le cancer de prostate survenait plus tôt que dans la population générale avec un âge médian au diagnostic variant entre 59 ans (54–74) [16] et 67,3 ans (54,2–76,0) [14]. Là encore il s'agissait le plus souvent d'une mutation du gène *MSH2* mais avec une seule étude analysant ce point [17] avec un âge médian au diagnostic de 60 ans (38–89 ans). Cependant, les études sur le sujet manquent de puissance et ne permettent pas de conclure avec certitude à une association entre le syndrome de Lynch et le cancer de la prostate. Sur le plan moléculaire, seule 2 études étudiaient le tissu prostatique tumoral par IHC, ne regroupant

que dix tumeurs avec une tendance à l'association de déficit en expression des gènes *MSH2* et *MSH6* chez les sujets porteurs d'une mutation du gène *MSH2*. Ce faible effectif ne permettant pas de conclure sur un lien entre expression intra-tumoral des gènes du système MMR et cancer de prostate.

Place du cancer de la prostate dans le spectre du syndrome de Lynch

Soravia et al. [19] affirmaient en 2003 que le cancer de prostate appartenait au spectre du syndrome de Lynch en se basant sur la présence d'une instabilité des microsatellites et l'analyse IHC d'un cancer de prostate survenant chez un patient appartenant à une famille porteuse du syndrome de Lynch avec mutation de l'exon 5 du gène *MSH2*. A contrario Bauer et al. [20] en 2011 identifiaient, parmi 1127 familles touchées par un cancer de la prostate potentiellement génétique (2 cas de cancer prostatique apparentés au premier ou second degré, ou cancer de la prostate survenu avant 50 ans), 327 familles signalant au moins un antécédent de cancer colorectal. Parmi celles-ci, 26 (2,3%) répondaient aux critères d'Amsterdam en faveur du probable diagnostic de syndrome de Lynch, et 73 rentraient dans le cadre des critères de Bethesda. Parmi ces patients 95 avaient été traités par prostatectomie radicale. Cependant, seules 35 pièces opératoires (31 familles) ont pu être obtenues pour étude des microsatellites et analyse IHC des protéines MMR (7 familles répondant aux critères d'Amsterdam et 17 aux critères de Bethesda). Ces analyses ne se sont révélées positives que dans deux cas de syndrome de Lynch avéré (mutation MMR connue). Les auteurs concluaient que le cancer de prostate pris isolément n'était pas évocateur de syndrome de Lynch, et que les mutations des gènes MMR ne jouaient pas un rôle important dans l'initiation de la majorité des formes communes de cancer de la prostate. Cependant, deux reproches importants peuvent être faits à cette étude : premièrement, elle ne précise pas dans quelles familles la recherche de mutations des gènes du système MMR avaient été obtenues, ce qui ne permet pas de connaître le nombre de familles étudiées réellement touchées par un syndrome de Lynch ; secondement, elle est basée sur une cohorte de patients atteints de cancers de prostate potentiellement génétiquement déterminés, donc éventuellement associés à d'autres gènes que ceux du système MMR.

Recommandations du dépistage du cancer de la prostate

Dans la population générale

En ce qui concerne la population générale masculine, toutes les sociétés savantes s'accordent sur l'absence d'indication à un dépistage de masse par dosage du PSA [21–24], cependant il existe une controverse sur les populations devant bénéficier d'un suivi particulier, plusieurs associations recommandant un dépistage pour les sujets à risque (origine afro-antillaise, antécédents familiaux de cancer de la prostate) [21,23], l'intégration de mutation génétique telle que *BRCA2* fait débat et ne fait pas encore l'objet de recommandation particulière.

Chez les sujets porteurs du syndrome de Lynch

Dans les recommandations actuelles, le groupe européen [25] ne recommande pas de surveillance spécifique concernant le dépistage du cancer de la prostate chez les sujets porteurs de mutations MMR et leurs apparentés, en dehors de protocoles de recherche. Il en est de même des protocoles nationaux édités par l'INCa (Institut national du cancer) [24]. En ce qui concerne les recommandations américaines [26], le sujet du cancer de la prostate n'est pas spécifiquement abordé et ne fait donc pas l'objet de recommandations particulières autres que celles concernant la population générale.

Limites

La première limite de cette revue de la littérature est liée à la sélection d'études incluant les cas de cancers de prostate et comportant un calcul du risque de cancer de prostate, et ne constitue donc qu'un échantillon de la population masculine atteinte du syndrome de Lynch. Le fait d'exclure les articles dont l'abstract n'est pas disponible sur PubMed peut également entraîner un biais de sélection. Cependant, dans cette recherche bibliographique cela concerne 4 articles dont le sujet mentionné sur le titre ne correspondait pas à la recherche ou à des articles de revue et ne nous semblait donc pas devoir modifier les résultats de l'étude. Ces différentes études analysant la survenue de cancers de prostate au sein de populations masculines membres de familles porteuses du syndrome de Lynch présentent quelques limites. Tout d'abord, il s'agit d'analyses rétrospectives de cohortes de patients, constituées dans le cadre du suivi de familles atteintes du syndrome de Lynch ; on peut ainsi regretter un certain manque d'information concernant le suivi de cancers de prostate puisqu'une seule étude rapporte le score de Gleason [12]. Une seule étude également rapporte le stade tumoral des lésions [18] mais avec une certaine perte d'information puisque cette information n'est disponible que pour 7 cancers sur 11 analysés. Enfin, aucune de ces sept études ne mentionne le PSA au diagnostic, ne permettant pas d'évaluer l'agressivité de ces lésions.

On constate également une relative faible puissance de ces études, puisque sur sept articles, on ne retrouve que 175 cancers sur une population totale de plus de 6500 hommes. Cela signifiant également que bien que sa fréquence puisse être plus élevée, le cancer de prostate chez les hommes atteints du syndrome de Lynch ne concernerait qu'un faible nombre de sujets en valeur absolue. Il existe également une hétérogénéité entre les études dans la sélection des sujets analysés ; quand la majorité des auteurs n'incluaient que des sujets dont la mutation du système MMR est avérée par analyse moléculaire [13,15–18]. D'autres auteurs incluent également des apparentés chez lesquels la mutation n'était pas prouvée par l'analyse génétique mais qui en sont porteurs obligatoires au vu de l'histoire familiale, ou chez lesquels l'analyse IHC d'une tumeur du spectre du syndrome de Lynch avait montré la perte de la protéine correspondant au gène muté dans la famille (cette démarche de sélection des patients est scientifiquement cohérente) [12]. D'autres incluaient aussi les apparentés

au premier degré non testés, ce qui est beaucoup plus discutable puisqu'on sait qu'ils ont en règle générale une probabilité de 50% d'être porteurs de la mutation familiale [14]. Enfin Scott et al. [11] incluait les patients selon l'histoire clinique personnelle et familiale (critères d'Amsterdam et Bethesda), le syndrome de Lynch n'étant génétiquement confirmé que dans 33,7% des familles (seuls les gènes *MSH2* et *MLH1* ont été testés).

De même, il est difficile d'effectuer des comparaisons entre chacun des gènes concernés, en raison de l'ancienneté de certaines études, ne permettant l'analyse d'aucun gène MMR [13,16] ou limitant celle-ci aux seuls gènes *MSH2* et *MLH1* [11].

Conclusion

Nous retrouvons donc, à partir de cette revue de la littérature basée sur des études rétrospectives, une tendance modérée à l'élévation de la fréquence du cancer de prostate chez les hommes membres de familles porteuses du syndrome de Lynch. Cette augmentation est le plus souvent associée à une mutation du gène *MSH2*. De plus, le cancer de prostate surviendrait plus tôt que dans la population générale. Là encore ce phénomène concernerait principalement les patients porteurs d'une mutation du gène *MSH2*. Le profil d'agressivité de ces lésions n'est pas encore connu. Cependant, il faut remarquer que les études manquent de puissance et un lien entre cancer de la prostate et syndrome de Lynch ne peut pas encore être affirmé. Il apparaît nécessaire de poursuivre les investigations notamment par une étude multicentrique afin d'identifier un lien entre cancer de la prostate et syndrome de Lynch. De plus il serait utile de caractériser plus précisément les cancers de prostate de cette population (PSA au diagnostic ; score de Gleason et stade tumoral au moment du diagnostic) afin de pouvoir déterminer l'intérêt ou non d'un dépistage systématique par dosage du PSA chez ces hommes.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008;54(6):1226–36.
- [2] Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes in Lynch syndrome. French Cancer Genetics Network. *JAMA* 2011;305(22):2304–10.
- [3] Rébillard X, Grosclaude P, Leone N, Velten M, Coureau G, Villers A, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012 ; recommandations 2013 en oncologie. *Prog Urol* 2013;2:557–66.
- [4] National cancer institute: surveillance, epidemiology, and end results; 2012. <http://seer.cancer.gov>
- [5] Chen Y, Wang J, Fraig MM, Metcalf J, Turner WR, Bissada NK, et al. Defects of DNA mismatch repair in human prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61(10):4112–21.
- [6] Velasco A, Hewitt SM, Albert PS, Hossein M, Rosenberg H, Martinez C, et al. Differential expression of the mismatch repair gene *hMSH2* in malignant prostate tissue is associated with cancer recurrence. *Cancer* 2002;94(3):690–9.
- [7] Martin L, Coffey M, Lawler M, Hollywood D, Marignol L. DNA mismatch repair and the transition to hormone independence in breast and prostate cancer. *Cancer Lett* 2010;291(2):142–9.
- [8] Marra G, Chang CL, Laghi LA, Chauhan DP, Young D, Bolan CR. Expression of human MutS homolog 2 (*hMSH2*) protein in resting and proliferating cells. *Oncogene* 1996;13(10):2189–96.
- [9] Fredriksson H, Ikonen T, Autio V, Matikainen MP, Helin HJ, Tammela TL, et al. Identification of germline *MLH1* alterations in familial prostate cancer. *Eur J Cancer* 2006;42(16):2802–6.
- [10] Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(3):437–49.
- [11] Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, Fitzgerald PE, Adams K, Spigelman AD, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):118–27.
- [12] Grindedal EM, Møller P, Eeles R, Stormorken AT, Bowitz-Lothe IM, Landrø SM, et al. Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2460–7.
- [13] Pande M, Wei C, Chen J, Amos CI, Lynch PM, Lu KH, et al. Cancer spectrum in DNA mismatch repair gene mutation carriers: results from a hospital based Lynch syndrome registry. *Fam Cancer* 2012;11(3):441–7.
- [14] Barrow PJ, Ingham S, O'Hara C, Green K, McIntyre I, Lalloo F, et al. The spectrum of urological malignancy in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013;12(1):57–63.
- [15] Win AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *JNCI* 2012;104(18):1363–72 [Epub 2012 Aug 28].
- [16] Engel C, Loeffler M, Steinke V, Rahner N, Holinski-Feder E, Dietmaier W, et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4409–15.
- [17] Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang SC, Stoffel EM, Kasrinos F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1713–8.
- [18] Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, Wu C, Frankel W, Bekaii-Saab T, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16(7):553–7.
- [19] Soravia C, van der Klift H, Bründler MA, Blouin JL, Wijnen J, Hutter P, et al. Prostate cancer is part of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. *Am J Med Genet A* 2003;121A(2):159–62.
- [20] Bauer CM, Ray AM, Halstead-Nussloch BA, Dekker RG, Raymond VM, Gruber SB, et al. Hereditary prostate cancer as a feature of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2011;10(1):37–42.
- [21] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124–37.
- [22] Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2):120–34.

- [23] Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. CCAFU recommandations 2013: prostate cancer. *Prog Urol* 2013;23(Suppl. 2):S69–101.
- [24] http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201203/ald_30_guide_prostate_web.pdf
- [25] Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62(6):812–23.
- [26] Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296(12):1507–17.