

# *Rapport* technologique

numéro 4

février 2000

L'examen  
génétique prédictif  
des cancers du  
sein et de la  
prostate

On peut obtenir des exemplaires de nos  
publications  
à l'adresse suivante :

OCCETS  
110-955, Green Valley Crescent  
Ottawa (Ontario) Canada K2C 3V4  
Téléphone : (613) 226-2553  
Télécopieur : (613) 226-5392  
Courriel : pubs@ccohta.ca

**Pour télécharger le texte intégral, voir :**  
**<http://www.ccohta.ca>**

***Citer le présent document comme suit :*** Noorani HZ, McGahan L. **L'examen génétique prédictif des cancers du sein et de la prostate.** Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS); 2000.

La reproduction de ce document à des fins non commerciales est autorisée à condition que l'OCCETS soit dûment mentionné.

Dépôt légal - 2000  
Bibliothèque nationale du Canada  
ISBN 1-895561-70-1

**Nota :** Dans la présente publication, les termes de genre masculin utilisés pour désigner des personnes englobent à la fois les femmes et les hommes.

**Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé**

**L'examen génétique prédictif des  
cancers du sein et de la prostate**

Hussein Z. Noorani, M.Sc.

Lynda McGahan, M.Sc.

OCCETS

février 2000



# EXAMINATEURS

*Ce rapport a été relu par des examinateurs externes et par les membres d'un sous-comité du Conseil consultatif scientifique de l'OCCETS. Ces personnes ont eu l'amabilité de faire part de leurs commentaires sur les versions préliminaires du rapport. L'OCCETS assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu.*

## Examineurs externes

D<sup>r</sup> John Bamforth  
Professeur agrégé, Génétique médicale  
Université de l'Alberta  
Edmonton (Alberta)

D<sup>r</sup> Peter Bridge  
Directeur, Laboratoire de diagnostic  
moléculaire  
Alberta Children's Hospital  
Calgary (Alberta)

D<sup>r</sup> Bartha Maria Knoppers  
Professeur, Faculté de droit  
Université de Montréal  
Montréal (Québec)

D<sup>r</sup> Jacques Simard  
Professeur agrégé  
Directeur  
Laboratoire des cancers héréditaires  
Centre de recherche du CHUL  
Centre hospitalier universitaire de Québec  
Sainte-Foy (Québec)

## Conseil consultatif scientifique

D<sup>r</sup> David Hailey  
Directeur, Évaluation des technologies de la  
santé  
Alberta Heritage Foundation for Medical  
Research  
Edmonton (Alberta)

D<sup>r</sup> John Hamerton  
Professeur émérite, Génétique humaine  
Université du Manitoba  
Winnipeg (Manitoba)

D<sup>r</sup> Koon Kang Teo  
Professeur agrégé de médecine  
University of Alberta Hospital  
Edmonton (Alberta)

## Remerciements

Nous exprimons notre gratitude à M<sup>me</sup> Annie Hall pour son expertise dans le domaine de la science et des technologies de l'information.

## SOMMAIRE

La présente étude qualitative décrit le fondement moléculaire actuel du cancer du sein et du cancer de la prostate, évalue la pertinence clinique de la prédisposition génétique, aborde le sujet du counseling non dirigé et examine l'incidence d'ordre éthique, psychosocial et politique de l'examen génétique.

Les cancers du sein et de la prostate constituent la deuxième cause de mortalité et les tumeurs malignes les plus fréquemment diagnostiquées chez les Canadiennes et les Canadiens, respectivement. Dans ce domaine, l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux représentent des facteurs de risque certains. Selon la recherche, les cancers du sein et de la prostate héréditaires sont reliés à des altérations de l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs et d'oncogènes.

La majorité des cas de cancer du sein héréditaires peuvent être imputés à des mutations de la lignée germinale des gènes de prédisposition *BRCA1* et *BRCA2* (*B*reast *C*ancer susceptibility genes), tandis que les autres cas sont attribuables à l'hyperexpression d'oncogènes et à d'autres anomalies génétiques. La prévalence des mutations du *BRCA1* est plus élevée dans les familles comportant à la fois des cas de cancer du sein et des cas de cancer de l'ovaire. Les cancers du sein associés au *BRCA1* sont souvent d'un degré de différenciation élevé, marqués par l'hyperexpression de *p53* (*p*rotein *53*) et caractérisés par des récepteurs d'œstrogène négatifs. À l'encontre du *BRCA1*, le *BRCA2* est lié à des cas de cancer ovarien moins nombreux, mais à plusieurs cas de cancer du sein chez l'homme. Deux mutations fondatrices du *BRCA1* et une mutation fondatrice du *BRCA2* sont présentes chez environ le tiers des malades d'origine juive ashkénaze atteintes du cancer du sein.

L'expression protéinique de l'oncogène *Bcl-2* (*B* cell leukemia/lymphoma-2) et *p53* jouent un rôle en tant qu'indicateurs de pronostic indépendants du taux de survie sans récurrence à la suite du traitement radical du cancer de la prostate. Des mutations prédisposantes du gène *HPC1* (*H*ereditary *P*rostate *C*ancer *1*) ne sont responsables que d'une minorité de cas familiaux de cancer de la prostate, et elles sont probablement le plus déterminantes dans des familles d'origine afro-américaine et dans des familles comptant au moins quatre cas de la maladie. Des études portant sur de vastes sous-groupes familiaux devraient permettre de repérer d'autres gènes de prédisposition au cancer de la prostate, bien que l'expérience avec le *HPC1* laisse entrevoir que la démarche sera complexe.

L'examen génétique de prédisposition aux cancers du sein et de la prostate héréditaires soulève des questions d'éthique fondamentales, notamment celles du consentement éclairé, de la protection des renseignements personnels et de la confidentialité ainsi que des questions d'ordre familial. Par ailleurs, tant les porteurs que les non-porteurs subissent des effets psychologiques importants, tels la stigmatisation, la diminution de l'estime de soi et l'anxiété. En outre, l'examen génétique prédictif des cancers du sein et de la prostate a fait naître des questions d'ordre social, telles l'eugénisme. Des facteurs liés à l'origine ethnique et au sexe accroissent le risque de

discrimination génétique que courent les porteurs désirant souscrire une assurance, recherchant un emploi ou entreprenant une démarche d'adoption. La collecte de données sur le rapport coûts-utilité s'impose afin d'évaluer la rentabilité de l'examen génétique par comparaison aux examens traditionnels en ce qui a trait aux cancers du sein et de la prostate héréditaires.

À l'heure actuelle au Canada, l'examen génétique ne s'effectue que dans le cadre de programmes de recherche clinique qui étudient son intégration possible aux soins médicaux courants. La sensibilisation accrue du public à ce propos et l'apparition de nouvelles technologies susciteront inévitablement une demande accrue de services d'examen génétique. Étant donné la vive préoccupation du public pour cette question, les intérêts directs du secteur privé sur le plan financier et l'incidence éthique, psychosociale et politique de l'examen génétique, il serait judicieux d'établir des lignes directrices de recherche clinique en ce qui concerne l'examen génétique prédictif destiné aux familles dont les antécédents familiaux sont significatifs. Tant en ce qui a trait à la prédisposition au cancer du sein qu'à celle au cancer de la prostate, ces lignes directrices engloberaient : (i) un mécanisme assurant la disponibilité de l'information la plus récente au sujet des aspects médicaux, tel un groupe permanent d'experts des disciplines pertinentes; (ii) de la formation exhaustive dans le domaine de la génétique relative au cancer à l'intention des professionnels de la santé qui offrent de l'information et des services de counseling dans ce domaine; (iii) la mise sur pied de services d'examen génétique dans des centres appropriés; (iv) du counseling non dirigé au sujet des questions d'ordre éthique, psychosocial et politique; (v) l'importance d'obtenir le consentement éclairé des personnes en cause; (vi) des mesures incitant les personnes intéressées à participer à la recherche.

# TABLE DES MATIÈRES

EXAMINATEURS .....	i
SOMMAIRE .....	ii
1. BUT ET PORTÉE .....	1
2. CONTEXTE ET IMPORTANCE .....	2
2.1 Cancer du sein : synthèse de l'annexe I .....	2
2.2 Cancer de la prostate : synthèse de l'annexe II .....	3
3. GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS DU SEIN ET DE LA PROSTATE ..	5
3.1 Classification .....	5
3.1.1 Formes sporadiques, familiales et héréditaires des cancers .....	5
3.1.2 Dépistage génétique et examen génétique .....	5
3.2 Histoire familiale et facteurs de risque génétiques .....	6
3.2.1 Cancer du sein .....	6
3.2.2 Cancer de la prostate .....	7
3.3 Anomalies génétiques .....	8
3.3.1 Oncogènes .....	8
3.3.2 Le gène <i>p53</i> .....	10
3.3.3 Le gène <i>BRCA1</i> .....	11
3.3.4 Le gène <i>BRCA2</i> .....	16
3.3.5 Le gène <i>HPC1</i> .....	16
3.3.6 Autres gènes .....	17
3.3.7 Résumé .....	19
3.4 Lien entre les cancers du sein et de la prostate héréditaires .....	20
4. PERTINENCE CLINIQUE .....	21
4.1 Capacité prédictive des méthodes de dépistage actuelles .....	21
4.2 Le conseil génétique .....	25
4.2.1 Counseling préalable .....	26
4.2.2 Counseling subséquent .....	28
5. RÉPERCUSSIONS ÉTHIQUES ET PSYCHOSOCIALES .....	30
5.1 Aspects éthiques .....	31
5.1.1 Consentement éclairé .....	31
5.1.2 Protection des renseignements personnels et confidentialité .....	33
5.2 Aspects psychosociaux .....	35
5.2.1 Intérêt et mentalités .....	36
5.2.2 Détresse psychologique .....	39



6.	INCIDENCE POLITIQUE .....	42
6.1	Énoncés de politique et lignes directrices .....	42
6.2	Discrimination génétique .....	44
6.3	Connaissance de la génétique et du contexte législatif y afférent .....	46
6.4	Laboratoire de services génétiques .....	46
6.5	Rapport utilisation-coût et évaluations normatives .....	47
6.6	Assumer les coûts de l'examen génétique et des services préventifs : l'enseignement tiré de l'expérience avec le cancer du sein .....	47
7.	CONCLUSIONS .....	50
8.	PERSPECTIVES FUTURES .....	52
9.	MÉTHODOLOGIE .....	54
	Tableau 1 : Bases de données consultées et description des recherches documentaires..	55
ANNEXE I	.....	56
1.	Cancer du sein .....	56
1.1	Portée de la maladie .....	56
1.2	Présentation clinique .....	56
1.3	Méthodes de dépistage traditionnelles .....	57
1.4	Options thérapeutiques traditionnelles .....	60
ANNEXE II	.....	63
2.	Cancer de la prostate .....	63
2.1	Portée de la maladie .....	63
2.2	Présentation clinique .....	63
2.3	Méthodes de dépistage traditionnelles .....	64
2.4	Options thérapeutiques traditionnelles .....	66
GLOSSAIRE	.....	70
RÉFÉRENCES	.....	71

# 1. BUT ET PORTÉE

L'étude comporte les trois objectifs suivants :

1. décrire l'état actuel des connaissances sur la génétique moléculaire des cancers du sein et de la prostate;
2. évaluer la pertinence clinique possible de la prédisposition génétique au cancer du sein et au cancer de la prostate;
3. examiner l'incidence d'ordre éthique, psychosocial et politique de la prédisposition génétique au cancer du sein et au cancer de la prostate en regard des technologies établies et naissantes.

La présente étude qualitative décrit les fondements moléculaires de la maladie, évalue la pertinence clinique de la prédisposition génétique, aborde la question du conseil génétique non dirigé, et examine l'incidence sur les plans éthique, psychosocial et politique de l'examen génétique. Les principaux éléments descriptifs des maladies, les stratégies de dépistage et les options thérapeutiques traditionnelles, ainsi que les répercussions cliniques des anomalies génétiques, sont décrits dans les diverses sections du présent rapport.

Le principal groupe cible de ce rapport est formé de personnes à divers niveaux de la prise de décision en matière de soins de santé. L'étude renferme les renseignements nécessaires pour comprendre les percées scientifiques dans ces domaines et pour évaluer leurs vastes retombées en pratique clinique comme moyens d'améliorer la détection, le traitement et, au bout du compte, la prévention des cancers du sein et de la prostate.

## 2. CONTEXTE ET IMPORTANCE

### 2.1 Cancer du sein : synthèse de l'annexe I

Le cancer du sein constitue la deuxième cause de mortalité par cancer chez les Canadiennes et le cancer le plus fréquent chez les femmes. Chaque année au Canada, on estime à 19 300 le nombre de nouveaux cas et à 5 300 le nombre de décès. Dans l'ensemble, 1 femme sur 9 sera atteinte du cancer du sein au cours de sa vie, et 1 femme sur 25 en mourra. Par comparaison avec les facteurs environnementaux, les facteurs génétiques confèrent un risque accru de cancer du sein aux femmes dont des membres de la parenté du premier degré (mère, sœur ou fille) sont affectés par la maladie. Quoique le cancer du sein touche principalement les femmes, environ 1 % des nouveaux cas sont diagnostiqués chez des hommes.

De façon générale, le cancer du sein est soit envahissant, soit localisé. La forme envahissante prend naissance dans les lobes glandulaires ou dans les canaux galactophores, tandis que les cancers localisés ou *in situ* sont confinés à l'épithélium des lobes glandulaires ou des canaux galactophores. Le plus important critère d'évaluation du risque de diffusion de la maladie consiste à déterminer si les cellules cancéreuses se sont propagées aux ganglions lymphatiques. Les tumeurs du cancer du sein sont classifiées en trois degrés selon le stade d'évolution. Les tumeurs de degré I font preuve d'une différenciation élevée; les tumeurs de degré II présentent un niveau moyen de différenciation; enfin, les tumeurs de degré III sont marquées par une faible différenciation. Fait à noter, les méthodes de détection traditionnelles actuelles ne permettent pas de distinguer facilement les tumeurs de divers degrés de différenciation.

La surveillance médicale de l'apparition du cancer du sein repose sur trois types d'examen courants : l'examen clinique des seins (ECS), l'auto-examen des seins (AES) et la mammographie. Dans la pratique de l'ECS, les connaissances et l'expérience du praticien revêtent énormément d'importance, surtout lorsqu'il s'agit de détecter de petits nodules. Quant à l'AES, son efficacité tient à sa mise en application lorsque la tumeur peut être détectée et guérie. La plus grande réduction du taux de mortalité par suite du cancer du sein est associée à un diagnostic précoce, soit avant que la tumeur ne prenne la forme d'une masse ou d'une grosseur.

L'examen mammographique de dépistage consiste en la mammographie effectuée chez la femme asymptomatique dans l'intention de détecter un cancer précoce. Lorsque la mammographie de dépistage décèle une anomalie, d'autres mammographies plus précises sont effectuées afin de définir l'étendue et la localisation de l'anomalie. Même si des études indiquent que la mammographie de dépistage amène une réduction significative du taux de mortalité par cancer du sein chez les femmes, sa précision varie selon plusieurs facteurs, notamment la densité des seins (l'âge), la technique d'imagerie (un ou deux clichés) et les connaissances de l'examineur. Les professionnels de la santé doivent d'abord étudier le niveau de risque de la personne et les résultats de l'ECS afin de déterminer dans quelle mesure l'interprétation des résultats de la mammographie sera difficile. Les cliniques canadiennes offrant l'examen mammographique de surveillance l'effectuent selon des modalités et une fréquence qui diffèrent considérablement de

l'une à l'autre, ce qui fait ressortir la nécessité d'établir des lignes directrices qui soient appropriées pour les femmes à risque élevé. Les estimations du rapport coûts-efficacité de la surveillance médicale de l'apparition du cancer du sein varient en fonction de plusieurs éléments, dont l'intervalle de dépistage (annuel contre bisannuel) et l'ampleur de la réduction du taux de mortalité due à la maladie.

Lorsque les épreuves cytologiques, la mammographie et l'examen physique indiquent la présence d'une tumeur, on procède à une biopsie afin de prélever des cellules du tissu mammaire et de les examiner au microscope à la recherche d'anomalies. Puis, une fois que les examens clinique et mammographique ont permis de déterminer la nature et l'étendue de la tumeur, on pose un diagnostic de cancer du sein de stade clinique I ou II, sur lequel repose le choix de l'option thérapeutique comportant la tumorectomie suivie de la radiothérapie. La chimiothérapie adjuvante est recommandée dans les cas de maladie de stade avancé au moment du diagnostic (stades cliniques III et IV).

## **2.2 Cancer de la prostate : synthèse de l'annexe II**

Le cancer de la prostate constitue la deuxième cause de mortalité due au cancer chez les hommes après le cancer du poumon, et représente la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les Canadiens; au Canada en 1998, on a dénombré 16 100 nouveaux cas de la maladie et 4 300 décès. De plus, 1 Canadien sur 8 sera atteint du cancer de la prostate au cours de sa vie, alors que 1 Canadien sur 26 sera emporté par cette maladie. Comme c'est le cas dans le cancer du sein, l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux constituent des facteurs de risque certains du cancer de la prostate. Celui-ci est responsable de 3,9 % des décès prématurés dus au cancer au Canada.

Le cancer de la prostate est une maladie complexe tant sur le plan biologique que clinique. La présentation clinique de cette maladie va du petit adénocarcinome localisé au cancer métastatique d'évolution rapide, c'est-à-dire qu'il se présente soit sous une forme peu évolutive qui ne provoquera peut-être aucun symptôme clinique, soit sous une forme d'évolution rapide, mortelle la plupart du temps. Aux fins du pronostic, les tumeurs du cancer de la prostate, comme celles du cancer du sein, sont classées en trois degrés de différenciation histopathologique. Une fois le diagnostic établi, le choix de l'option thérapeutique s'effectue selon le stade clinique et pathologique de la maladie.

Les méthodes de dépistage traditionnelles du cancer de la prostate sont la palpation de la prostate par toucher rectal et le dosage sanguin de l'antigène prostatique spécifique (APS). Les résultats de ces examens permettent de déterminer la nécessité d'effectuer une biopsie par voie endorectale sous contrôle échographique. Le toucher rectal représente l'outil de dépistage principal du médecin dans le cadre de l'examen médical périodique; toutefois, ses véritables sensibilité et spécificité demeurent indéterminées car, dans les études publiées, on n'a pas effectué de biopsie ni de suivi à long terme de la population qui a fait l'objet du dépistage. L'incapacité du toucher

rectal à permettre de déceler des tumeurs dans les zones antérieure et médiane de la prostate, et le caractère variable de l'exécution selon l'examineur limitent sa sensibilité relative en tant qu'examen de dépistage du cancer de la prostate.

Le dosage sanguin de l'APS constitue à l'heure actuelle l'épreuve de dépistage non effractive la plus sensible du cancer de la prostate. La probabilité de déceler tant un cancer de la prostate en phase clinique qu'un cancer précoce est de façon générale plus élevée avec le dosage sanguin de l'APS qu'avec le toucher rectal. Toutefois, l'APS, comme technique de dépistage, comporte deux biais, soit le temps d'avance au diagnostic et le temps de séjour dans la phase préclinique. Les analyses coûts-efficacité du dépistage du cancer de la prostate par le toucher rectal et l'APS sont difficiles à interpréter en raison des différents modèles adoptés par les études, des divers contextes et du choix du moment qui caractérisent l'analyse. Le fait que le dosage sanguin de l'APS devienne un examen de dépistage courant soulève toujours la controverse en l'absence de données sur le dépistage du cancer de la prostate provenant d'essais randomisés.

Dans le cancer de la prostate, le choix de la méthode thérapeutique s'effectue en fonction principalement du stade de la maladie au moment du diagnostic; le degré de différenciation histopathologique, l'âge du malade et son état de santé général sont également pris en considération. Dans le cas des hommes atteints d'un cancer apparemment confiné à la capsule prostatique et ne présentant aucun signe clinique d'envahissement des ganglions lymphatiques ou de métastases, les diverses options thérapeutiques consistent à (i) exercer une surveillance étroite, c'est-à-dire reporter le traitement de fond ou général jusqu'à ce que le cancer évolue, (ii) procéder à une prostatectomie totale, (iii) proposer la radiothérapie radicale. L'hormonothérapie constitue souvent le traitement de premier recours dans les cas d'atteinte des ganglions lymphatiques ou de multiples métastases soit au moment du diagnostic initial, soit lorsqu'il s'agit d'une récurrence découlant de l'échec du traitement local. Il n'est pas possible d'établir de comparaison précise d'ordre clinique ou économique entre les diverses modalités thérapeutiques en raison du manque de données provenant d'essais cliniques prospectifs randomisés fondés sur une méthodologie rigoureuse.

## 3. GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS DU SEIN ET DE LA PROSTATE

### 3.1 Classification

#### 3.1.1 Formes sporadiques, familiales et héréditaires des cancers

La plupart des modifications génétiques surviennent de façon spontanée (mutations *sporadiques*) et ne sont pas transmises par l'un ou l'autre des parents<sup>1</sup>. Les qualificatifs *familial* et *héréditaire*, sans être synonymes, renvoient à la notion d'un risque de cancer accru au sein de familles<sup>2</sup>. La forme *familiale* d'un cancer consiste en la simple concentration de cas de la maladie au sein de familles, par exemple s'agissant de deux frères atteints de cancer de la prostate<sup>3</sup>. Pour ce qui est du cancer à caractère *héréditaire*, il s'agit d'un sous-groupe de maladies familiales dont le profil de distribution est régi par la loi de Mendel sur la transmission héréditaire des gènes de prédisposition. Les causes d'une maladie familiale sont multiples, qu'il s'agisse de facteurs environnementaux ou nutritionnels, de facteurs génétiques qui contribuent au caractère polygénique de la maladie, ou du seul hasard. Par contraste, la maladie héréditaire est le plus souvent causée par la perte ou l'inactivation d'un seul gène transmis de génération en génération, gène qui confère une prédisposition accrue à un cancer.

Sur le plan clinique, le cancer du sein *héréditaire* se distingue des cas sporadiques par sa survenue précoce par rapport à l'âge habituel, par la fréquence élevée des atteintes bilatérales et par un syndrome de tumeurs primitives multiples. Par contre, les cancers *sporadiques* surviennent généralement à un âge plus avancé et prennent la forme d'une seule tumeur. Toutefois, dans l'un ou l'autre cas, les caractéristiques histologiques et morphologiques, la diffusion métastatique et les taux de survie sont semblables. En vertu des principes mendéliens de transmission sur le mode autosomique dominant, le cancer du sein est dit héréditaire lorsqu'on diagnostique la maladie chez deux personnes ou plus apparentées entre elles au premier degré (mère, sœur ou fille). Une femme dont la mère ou la sœur a été atteinte de lésions cancéreuses bilatérales présente un risque à vie de cancer du sein de 25 %; lorsque l'atteinte est unilatérale, son risque est alors d'environ 15 %, tandis que le risque de la population en général est d'environ 7 %<sup>4</sup>. En ce qui concerne le cancer de la prostate, environ 25 % des hommes ont des antécédents familiaux connus à cet égard; cependant, seuls 9 % des hommes sont atteints de la forme héréditaire de la maladie. Les critères de diagnostic du cancer de la prostate héréditaire sont la présence de la maladie chez plus de trois membres de la famille et sa survenue dans trois générations successives ou l'apparition du cancer chez deux membres de la famille avant l'âge de 55 ans<sup>5</sup>.

#### 3.1.2 Dépistage génétique et examen génétique

Les examens génétiques comprennent les nombreuses épreuves de laboratoire servant à diagnostiquer ou à prévoir une affection génétique ou la prédisposition à une maladie génétique<sup>1</sup>. Le *dépistage génétique* consiste en l'application de divers examens génétiques pour évaluer des populations ou des groupes de personnes, sans égard à une histoire familiale de trouble

quelconque. L'*examen génétique*, d'autre part, vise à déterminer, à l'aide d'épreuves précises, le statut génétique de personnes déjà soupçonnées de présenter un risque élevé de manifester un état héréditaire particulier en raison de l'histoire familiale. Dans le cadre du présent rapport, l'expression *examen génétique* signifie également l'utilisation de tests afin de circonscrire le statut génétique de groupes ethniques caractérisés par la fréquence élevée de types particuliers de mutations (par exemple, des mutations de la population fondatrice) prédisposant à la maladie.

## 3.2 Histoire familiale et facteurs de risque génétiques

### 3.2.1 Cancer du sein

Paul Broca, un chirurgien français, a le premier signalé en 1886 la concentration familiale de cas de cancer du sein. En étudiant l'arbre généalogique de sa femme sur cinq générations, Broca a constaté que 10 femmes (sur 24) étaient décédées des suites du cancer du sein<sup>4,6</sup>. Cette constatation lui a laissé entrevoir que le hasard n'était pas le seul facteur déterminant de l'apparition de la maladie. Une caractéristique courante des cancers du sein à caractère héréditaire est la survenue précoce des cas par rapport à l'âge habituel. Des études épidémiologiques d'ordre génétique fondées sur l'analyse de ségrégation indiquent que ces arbres généalogiques (un diagramme illustrant l'histoire des ancêtres ou registre généalogique<sup>7</sup>) permettent souvent de retracer l'expression phénotypique de gènes à transmission autosomique dominante. Ces gènes sont présents chez 1 à 6 personnes sur 1 000 et confèrent un risque à vie de cancer du sein supérieur à 80 %, et un risque d'apparition du cancer avant l'âge de 50 ans de 40 %<sup>8</sup>. D'après l'analyse de ségrégation, la fréquence du cancer du sein héréditaire dans la population est de 0,33 %. On estime que 1 femme sur 150 est caractérisée par une prédisposition génétique au cancer du sein héréditaire.

L'analyse de liaison génétique de 23 familles étendues effectuée par Hall *et al.* (1990) démontre l'existence d'un lien entre le cancer du sein d'apparition précoce et le repère d'un marqueur génétique sur le bras long (q) du chromosome 17, appelé par la suite *BReast CAncer gene 1 (BRCA1)*<sup>9</sup>. D'autres rapports sont venus étayer la cotransmission de la prédisposition au cancer du sein et au cancer ovarien, et ont confirmé l'existence du lien entre le cancer du sein et les marqueurs génétiques sur 17q<sup>10,11</sup>. En outre, Chamberlain *et al.* (1993) ont été les premiers à mettre en évidence le lien entre le cancer du sein et les marqueurs génétiques de cette région chromosomique dans une famille d'origine afro-américaine<sup>12</sup>.

En 1994, on a isolé par clonage positionnel un gène candidat du *BRCA1*, responsable de la prédisposition héréditaire au cancer du sein et au cancer de l'ovaire<sup>13</sup>. Ce gène serait responsable de la plupart des cas familiaux de cancer du sein et de cancer ovarien de survenue précoce, mais d'un faible nombre seulement de cas familiaux de cancer du sein seul<sup>14</sup>. Wooster *et al.* (1994<sup>15</sup>) ont démontré qu'un nombre important de ces familles où la maladie n'était pas attribuable à *BRCA1* étaient porteuses d'un gène sur le chromosome 13q (région 12-13), par la suite cloné en partie<sup>16</sup>, puis complètement<sup>17</sup>, et appelé *BReast CAncer gene 2 (BRCA2)*.

### 3.2.2 Cancer de la prostate

Il convient de noter que le caractère familial du cancer de la prostate a été mis en évidence grâce aux données sur la population mormone de l'Utah aux États-Unis<sup>2</sup>. Cela s'explique par le fait que ces familles ont tenu des registres généalogiques étendus constituant une ressource documentaire unique pour l'étude des aspects familiaux de divers cancers. Plusieurs études cas-témoins confirment la concentration familiale de cas de cancer de la prostate<sup>18-21</sup>. Comme le révèle l'étude de Steinberg *et al.* (1990), la concentration des cas est, en fait, la tendance à la hausse du risque de développer le cancer de la prostate plus le nombre de membres de la famille atteints de la maladie s'accroît<sup>19</sup>. Ainsi, le risque de survenue de cette affection maligne chez les hommes comptant deux ou trois apparentés du premier degré qui en sont atteints est multiplié par un facteur de 5 ou de 11, respectivement.

Carter *et al.* (1992) ont été les premiers à signaler que cette concentration familiale de cas est liée à la présence d'un gène à transmission autosomique dominante<sup>5</sup>. Par l'analyse de ségrégation de 691 familles présentant des cas de cancer de la prostate, ils ont repéré un allèle rare ( $q=0,0030$ ) responsable du cancer de la prostate d'apparition précoce (âge moyen au diagnostic de 59,3 ans). La pénétrance de cet allèle est élevée, puisque 88 % des porteurs du gène développeront la maladie avant l'âge de 85 ans. Ils sont arrivés à la conclusion que cette forme héréditaire du cancer de la prostate représente une proportion importante (43 %) de la maladie d'apparition précoce (<55 ans), bien qu'elle ne compte que pour environ 9 % de tous les cas de cancer de la prostate diagnostiqués après l'âge de 85 ans. L'analyse de ségrégation effectuée par Gronberg *et al.*<sup>22</sup> sur un échantillon représentatif de 2 857 familles suédoises marquées par des cas de cancer de la prostate confirme ce mode de transmission dominant. Toutefois, la pénétrance à vie du gène est plus faible (63 %) et la fréquence d'apparition du gène beaucoup plus élevée ( $q=0,0167$ ) que dans les cas observés par Carter *et al.* (1992).

Le mode de sélection différent des populations à l'étude et le caractère polygénique de la transmission héréditaire de cette maladie complexe peuvent expliquer les écarts entre les analyses de ségrégation mentionnées ci-dessus. Ainsi, les résultats d'une récente analyse de ségrégation effectuée par Schaid *et al.* (1998) et portant sur 5 846 Américains subissant une prostatectomie totale pour traiter un cancer localisé en phase clinique, viennent appuyer l'hétérogénéité génétique du cancer de la prostate héréditaire<sup>23</sup>. Selon le modèle appliqué dans cette étude, la fréquence de manifestation du gène dans la population serait de 0,006 et le risque de survenue du cancer de la prostate à l'âge de 85 ans s'élèverait à 89 % chez les porteurs du gène et à 3 % chez les non-porteurs. Le modèle de l'ajustement optimal qui décrit la concentration familiale de cas et l'âge au diagnostic de cette maladie dans cette dernière analyse<sup>23</sup> s'inscrit dans le droit fil des constatations de Carter *et al.* (1992) mentionnées ci-dessus, soit l'existence d'un gène de prédisposition rare à transmission autosomique dominante chez les personnes atteintes de la maladie de survenue précoce (diagnostic posé avant l'âge de 60 ans).

### 3.3 Anomalies génétiques



### 3.3.1 Oncogènes

Les oncogènes sont des gènes normaux des cellules (proto-oncogènes) ayant subi une mutation ou dont l'expression est altérée. L'hyperexpression par suite d'amplification génique ou de mutations de séquences codantes provoque des modifications de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de l'homéostasie. Par exemple, tandis que la majorité des cas de cancer du sein héréditaire peuvent être attribués à des mutations de la lignée germinale de l'un des deux gènes suppresseurs de tumeurs, *BRCA1* et *BRCA2*, des données probantes indiquent que des oncogènes, ainsi que d'autres gènes de prédisposition, seraient responsables des autres cas<sup>24,25</sup>. Les trois catégories d'oncogènes en cause dans les cancers du sein et de la prostate sont les facteurs de croissance/récepteurs hormonaux, les transmetteurs d'information et les facteurs nucléaires<sup>25</sup>. Toutefois, on n'a pas encore déterminé le rôle précis de l'un ou l'autre de ces oncogènes dans le développement de ces deux types de cancer.

**Facteur de croissance/récepteurs hormonaux :** La famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique participe à la pathogénèse tant du cancer du sein que du cancer de la prostate. On a d'ailleurs repéré pour la première fois en 1981, dans des cellules d'un *neuroglioblastome* prélevées chez un rat, un gène que l'on a désigné indifféremment par les appellations *c-erbB-2*, *neu* et *HER2*<sup>26</sup>. Puis, ce gène (appelé *HER2* dans le présent document) a été décelé dans du tissu tumoral humain par deux groupes indépendants en 1985<sup>27</sup>. *HER2* est localisé sur le chromosome 17 dans la région q21-22 et code pour une protéine semblable au récepteur du facteur de croissance épidermique<sup>27</sup>. Dans un sous-groupe de familles comptant des cas de cancer du sein et de cancer de la prostate, on a détecté l'hyperexpression de *HER2*<sup>28-30</sup>. Par exemple, chez des malades atteintes de cancer du sein avec envahissement ganglionnaire ou localisé, il existe une solide corrélation entre l'amplification de *HER2* et un sombre pronostic<sup>31</sup>, bien que le fait que *HER2* favorise la formation de métastases ne fasse pas l'unanimité<sup>32</sup>. La présence de *HER2* a également été reliée à la résistance à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie par la cyclophosphamide, le méthotrexate, le fluoro-uracil (5-FU) et les anthracyclines<sup>33,34</sup>.

Le récepteur du facteur de croissance 1 de substances apparentées à l'insuline (*IGF-1*) est activé tant dans le cancer du sein que dans le cancer de la prostate, et l'expression de ce gène est liée à un piètre pronostic<sup>32,35</sup>. En ce qui concerne le cancer du sein, *IGF-1* modifie l'effet de médicaments anticancéreux; il accroît la survie des cellules cancéreuses traitées par le tamoxifène, le 5-FU, le méthotrexate, la camptothécine et la sérothérapie<sup>36</sup>. De cette constatation découle la nécessité de mettre au point des médicaments qui abaissent le niveau de *IGF-1* afin d'améliorer l'efficacité des agents chimiothérapeutiques dans le traitement du cancer du sein.

Une étude cas-témoins prospective (152 malades et 152 témoins) portant sur des hommes participant à la Physicians' Health Study (un essai clinique randomisé, à double insu et contrôlé par placebo sur l'emploi de la bêta-carotène et de l'aspirine par des hommes médecins âgés de 40 à 82 ans sans diagnostic préalable de maladie cardiovasculaire ou de cancer) indique que les hommes chez qui le niveau de *IGF-1* était le plus élevé présentent un risque de cancer de la

prostate accru d'un facteur 4 par rapport aux hommes chez qui le niveau de *IGF-1* était le plus faible<sup>35</sup>. Étant donné le petit nombre de participants à cette étude, le rapport entre *IGF-1* et le cancer de la prostate est toujours indéterminé.

**Les transmetteurs d'information :** Les gènes *ras* (*rat* sarcomas) stimulent la synthèse de protéines connues sous l'appellation de protéines *p21*, soit les protéines qui acheminent l'information des récepteurs de la membrane cellulaire au noyau de la cellule<sup>26,27</sup>. On a démontré que ces gènes sont hyperexprimés dans les tumeurs du sein<sup>37</sup>. L'hyperexpression de *ras* est liée à un sombre pronostic, et on a également constaté son interférence dans la voie de transmission de l'information faisant intervenir d'autres oncogènes, dont le *HER2*<sup>25</sup>. Curieusement, en ce qui concerne le cancer de la prostate, deux études portant sur des Japonais laissent entrevoir que la fréquence de mutation du gène *ras* varierait selon des facteurs ethniques ou raciaux<sup>38,39</sup>. Toutefois, comme c'est le cas des constatations au sujet d'autres oncogènes candidats, il faudra poursuivre la recherche dans divers groupes de la population afin d'obtenir des renseignements déterminants à ce propos.

**Les facteurs nucléaires :** L'activation et l'hyperexpression de la famille d'oncogènes *myc* (*myelocytomatosis*), particulièrement *c-myc*, joueraient probablement un rôle à la fois dans le cancer du sein et dans le cancer de la prostate. Le *c-myc* est l'un des gènes les plus fréquemment amplifiés dans le cancer du sein humain, soit une amplification accrue d'un facteur 2 à un facteur 15 dans environ 30 % des carcinomes<sup>40</sup>. Il est établi que l'expression du *c-myc* constitue un indicateur indépendant du pronostic du cancer du sein; son hyperexpression étant associée à une tumeur de degré histopathologique de malignité élevé, à la présence de métastases dans les ganglions lymphatiques et à un risque de récurrence hâtive ou intermédiaire<sup>40</sup>. La question de savoir si le *c-myc* représentera un marqueur du pronostic du cancer de la prostate utile sur le plan clinique n'est toujours pas résolue<sup>27</sup>.

La famille de gènes *Bcl-2* (*B* cell leukemia/lymphoma-2) (*Bcl-2*, *Bax*, *Bclx*) jouent un rôle dans le maintien de l'équilibre entre la prolifération cellulaire et la mort cellulaire programmée<sup>26</sup>. Ainsi, le gène *Bax* contre l'effet de survie cellulaire du gène *Bcl-2*. Bien que l'expression de ces gènes soit relativement semblable dans le tissu normal et dans la tumeur bénigne, elle se manifeste à des degrés divers dans la tumeur maligne selon son stade d'évolution et son mode de développement. Dans le cancer du sein par exemple, l'expression de *Bcl-2* s'observe surtout dans le carcinome intracanalair *in situ* (CIIS) à différenciation élevée<sup>41</sup>, et il existe une solide corrélation entre son expression et le fait que la tumeur soit à récepteur d'œstrogène positif et de petite taille<sup>42</sup>. Par contre, l'expression de la protéine *Bax* se manifeste principalement dans les carcinomes intracanaux localisés peu différenciés. Enfin, les lésions cancéreuses caractérisées par un degré moyen de différenciation sont marquées par l'expression à la fois du *Bcl-2* et du *Bax*. Quant à la protéine *Bclx*, son hyperexpression est également reliée à une tumeur d'un degré histopathologique de malignité élevé, à la pénétration des cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques et à une tendance à la baisse de la survie<sup>42</sup>. En résumé, l'expression des protéines *Bax* et *Bclx*, surtout dans le CIIS, se traduit par des tumeurs d'évolution plus rapide, tandis que l'expression de la protéine *Bcl-2* est reliée à des cancers de forme moins évolutive<sup>41</sup>.

Selon des publications récentes, l'expression de *Bcl-2* dans le cancer de la prostate serait associée à une tumeur évolutive et à récepteur d'androgène négatif, contrairement à ce qui se produit dans le cancer du sein<sup>43-45</sup>. Ainsi, une étude de McDonnell *et al.* (1992) indique une corrélation marquée entre l'hyperexpression de *Bcl-2* et la transformation de la sensibilité de la tumeur aux androgènes en une résistance hormonale dans le cancer de la prostate<sup>43</sup>. On a établi dernièrement que cet effet est accentué lorsque l'hyperexpression de *Bcl-2* est combinée avec l'accumulation de protéines nucléaires *p53*<sup>46</sup>. En outre, les patients dont les tumeurs reflètent une hyperexpression de *Bcl-2* présentent un taux d'échec après cinq ans (récidive de la tumeur) beaucoup plus élevé que celui des patients chez qui l'hyperexpression de *Bcl-2* n'a pas été décelée<sup>44</sup>. Cette constatation laisse entendre que le *Bcl-2* peut également jouer un rôle en tant que marqueur biologique de la prévision de la récurrence à la suite de la prostatectomie totale chez des malades atteints de cancer de la prostate localisé en phase clinique.

### 3.3.2 Le gène *p53*

Le gène suppresseur de tumeurs *p53*, situé sur le bras court (p) du chromosome 17 (17p, bande 13), a été étudié de manière approfondie. Des mutations de ce gène sont en cause dans une vaste gamme de cancers humains<sup>47-49</sup>.

Des mutations de la lignée germinale de *p53* ont été décrites dans des familles prédisposées à un cancer rare, soit le syndrome Li-Fraumeni<sup>50-52</sup>. L'analyse de ségrégation démontre que la répartition des cas de cancer dans les familles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni est conforme au mode de transmission héréditaire autosomique dominant. Chez ces familles, on observe une fréquence élevée du sarcome des tissus mous, du cancer des os, du cerveau, des poumons, du larynx, des surrénales, du cancer du sein préménopausique et de la leucémie<sup>53</sup>. Les cas de cancer du sein dans les familles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni ne représentent qu'environ 1 % ou moins de toutes les formes héréditaires de cancer du sein<sup>53</sup>.

La présence du gène *p53* muté a été décelée tant dans des cas sporadiques qu'héréditaires de cancer du sein et l'expression de ce gène constitue un paramètre servant à évaluer la biologie cellulaire et le pronostic du cancer dit CIIS<sup>54,55</sup>. L'expression protéinique de *p53* peut servir à repérer les cas de cancer intracanalair localisé qui sont les plus susceptibles d'évoluer en carcinome infiltrant; par conséquent, en tant que marqueur, l'expression de *p53* peut influencer le choix des modalités de prise en charge de la maladie et de l'option thérapeutique<sup>56</sup>.

À ce jour, on a décelé des mutations de *p53* dans trois lignées cellulaires (sur cinq) du cancer de la prostate, et la croissance de ces lignées est supprimée par l'insertion d'une copie de type sauvage (normale) de ce gène<sup>57</sup>. Les mutations dans les tumeurs primitives de la prostate semblent survenir à une fréquence plus faible (10 à 20 %) que celle d'autres cancers<sup>58,59</sup>, quoique tous ne s'entendent pas au sujet de cette estimation, qui varierait selon la méthode d'analyse utilisée (technique immunohistochimique ou moléculaire)<sup>60,61</sup>. Des études portant sur des cas avancés de la maladie indiquent que les mutations de *p53* sont plus fréquentes dans des tumeurs de stade avancé<sup>58,59,61</sup> et dans des tumeurs à récepteurs d'androgènes négatifs<sup>59</sup>, ce qui laisse supposer que

le gène *p53* muté joue un rôle important dans l'évolution du cancer de la prostate chez l'humain et que de telles mutations peuvent indiquer que la maladie a évolué vers une forme réfractaire à l'hormonothérapie. Toutefois, d'autres chercheurs ont découvert que les anomalies de *p53* constitueraient également une caractéristique d'un sous-groupe de cas de la maladie à un stade précoce<sup>62,60</sup> et de lésions précancéreuses<sup>63</sup>. La supposition énoncée plus haut est donc remise en question, et il reste à déterminer si les mutations de *p53* constituent de véritables indicateurs d'une maladie en phase clinique d'évolution rapide.

Comme c'est le cas dans le cancer du sein, des études récentes indiquent que l'expression de *p53* peut influencer le choix des modalités de prise en charge du cancer de la prostate et de l'option thérapeutique. Selon deux études de Bauer *et al.* (1995; 1996) par exemple, on détecte l'expression de *p53* dans le tissu prostatique de patients ayant subi une prostatectomie totale dans 65 % des cas (114 sur 175). Par la coloration immunohistochimique, les chercheurs ont constaté que ces patients présentent un taux d'échec après cinq ans (récidive de la tumeur) beaucoup plus élevé (51 %) que celui des patients chez qui on ne peut déceler la présence de *p53*, soit 22 %<sup>64,44</sup>. Cette constatation ne varie pas selon l'âge, la race, le stade d'évolution de la maladie ou le degré de différenciation histopathologique de la tumeur. Lorsque la présence de *p53*, détectée par la coloration, est combinée à l'hyperexpression de *Bcl-2*, le taux d'échec après cinq ans se situe à 75 %. Inversement, lorsque l'expression tant de *p53* que de *Bcl-2* ne peut être décelée par la coloration, le taux d'échec après cinq ans est de 20 %<sup>44</sup>. De plus, une étude récente de Prendergast *et al.* (1996) démontre la fréquence plus élevée (72 %) des anomalies de *p53* dans des cellules prélevées de tissu prostatique cancéreux excisé à la suite de l'échec local de la radiothérapie<sup>65</sup>. Même si ces études doivent être confirmées par d'autres groupes de chercheurs, *p53* représenterait un important marqueur biologique servant à prévoir le taux de récurrence chez les malades atteints d'un cancer de la prostate localisé en phase clinique ayant subi à la fois une prostatectomie totale et la radiothérapie.

### 3.3.3 Le gène *BRCA1*

Des études de liaison et des analyses de mutation approfondies ainsi que l'établissement de la carte physique de l'ADN (acide désoxyribonucléique) sur l'étendue du bras long du chromosome 17 ont permis de déterminer que le gène suppresseur de tumeurs (prédisposition au cancer du sein) numéro 1 (*BRCA1*, 17q21) conférait une prédisposition au cancer du sein<sup>13</sup>. La contribution du *BRCA1* et du *BRCA2* au cancer du sein héréditaire a été évaluée (International Breast Cancer Linkage Consortium) par une analyse de liaison et de mutation dans 237 familles, chacune comportant au moins quatre cas de cancer du sein, sans égard à la survenue du cancer de l'ovaire ou d'autres types de cancer<sup>24</sup>. De façon générale, la maladie a été reliée au *BRCA1* dans environ 52 % des familles, au *BRCA2* dans 32 % des familles et à aucun de ces gènes dans 16 % des familles. La majorité (81 %) des cas familiaux du syndrome cancéreux sein-ovaire étaient attribuables au *BRCA1*, tandis que le *BRCA2* était responsable de la plupart des autres cas (14 %). Inversement, on a décelé l'expression du *BRCA2* chez la majorité (76 %) des familles comportant des cas de cancer du sein chez l'homme et chez la femme. La plus grande proportion (67 %) des cas familiaux de cancer dus à d'autres gènes ont été recensés dans des familles comportant quatre

ou cinq cas de cancer du sein chez la femme seulement. Toutefois, des analyses récentes laissent entrevoir que la fréquence réelle des mutations de *BRCA1* chez les familles à risque élevé pourrait être beaucoup plus faible<sup>66,67</sup> et qu'elle pourrait varier selon l'âge à l'apparition du cancer du sein, l'histoire familiale, l'origine ethnique et la présence de cancer ovarien.

Dans une étude cas-témoins sur le cancer du sein, on a déterminé que la fréquence d'apparition du gène prédisposant au cancer du sein est de 0,003 (soit de 1 porteur sur 152)<sup>68</sup>. Par ailleurs, une étude britannique portant sur des familles de patientes atteintes de cancer du sein ou de cancer ovarien indique une fréquence d'apparition du gène de 0,0006 (soit de 1 porteur sur 833)<sup>69</sup>. Il faudra donc évaluer précisément cette fréquence par la mesure directe des mutations dans la population en général. Cela est particulièrement important en ce qui concerne la population canadienne-française à laquelle on ne peut appliquer les fréquences calculées dans des études portant sur d'autres populations en raison de l'incidence importante de l'effet fondateur chez les Canadiens français.

En règle générale, environ 1 femme sur 500 est porteuse d'une mutation de *BRCA1*<sup>70,71</sup>. À l'âge de 70 ans, les porteuses du *BRCA1* muté ont un risque de cancer du sein se situant entre 56 et 87 %, et leur risque de développer un cancer de l'ovaire va de 16 à 44 %. Les données du Breast Cancer Linkage Consortium des États-Unis sur les familles porteuses du *BRCA1* mettent en évidence deux modes de transmission héréditaire du risque. À l'âge de 60 ans, un allèle commun confère un risque de cancer du sein de 62 % et un risque de cancer ovarien de 11 %; l'autre allèle s'apparente à un risque de cancer du sein de 39 % et un risque de cancer ovarien de 42 %<sup>14</sup>. Une analyse de la perte d'hétérozygotie indique que des mutations de la lignée somatique de *BRCA1* joueraient également un rôle minime dans l'apparition de quelques cas de cancer du sein sporadiques<sup>72,73,74</sup>. L'absence de mutations du gène *BRCA1* dans les tumeurs mammaires sporadiques est plutôt intrigante<sup>72</sup>, mais n'écarte pas la possibilité que ce gène joue un rôle dans ces cancers, comme le laisse entrevoir le fait que son expression soit accrue par un facteur 5 à un facteur 10 dans les cellules mammaires normales, par rapport aux cellules tumorales d'un cancer du sein envahissant<sup>75</sup>.

Le gène *BRCA1* est formé de 5 592 nucléotides parmi lesquels 22 exons codent pour une protéine composée d'une chaîne de 1 863 acides aminés, comportant une zone de liaison à l'ADN près de l'extrémité N-terminale<sup>13,76</sup>. Une importante caractéristique du mode d'expression *in vivo* de *BRCA1* et de *BRCA2* est que chacun de ces gènes suppresseurs de tumeurs s'exprime à un degré maximal dans les cellules à prolifération rapide et que leur expression est essentielle à la prolifération cellulaire embryonnaire et au développement de l'organisme chez les animaux. Leur expression et leur phosphorylation sont coordonnées et contrôlées d'une façon adaptée au cycle cellulaire, et dont le point culminant est à la frontière G1/S. Tant le *BRCA1* que le *BRCA2* peuvent interagir avec Rad51, un des intervenants principaux du mécanisme de réparation de la cassure bicaténaire chez les eukaryotes, ce qui indiquerait assez clairement leur participation au maintien de l'intégrité du génome<sup>77-79</sup>. Des altérations du *BRCA1* entraînent la synthèse d'une protéine inefficace pouvant provoquer par conséquent la prolifération cellulaire anarchique. Des mutations de ce gène sont associées à l'apparition du cancer du sein et du cancer ovarien chez les

familles porteuses. Les mutations du *BRCA1* ont fait l'objet d'analyses approfondies et seraient réparties sur toute la séquence du gène<sup>80, 81, 66</sup>.

On a émis l'hypothèse que la présence de la protéine *p53* mutée est un préalable nécessaire au caractère cancérigène du *BRCA1*. Deux études, mettant en évidence la fréquence élevée de l'hyperexpression de *p53* dans une proportion élevée de cas de cancer du sein associés au *BRCA1*, font ressortir le rôle fondamental de *p53* à cet égard. Crook *et al.* (1997) laissent entendre que la protéine *p53* mutée est responsable de la prolifération cellulaire accrue qui caractérise les cancers du sein associés au *BRCA1*<sup>82</sup>. Toutefois, les résultats de l'étude de Eisinger *et al.* (1997) indiquent que, lorsqu'on compare les cas de cancer liés au *BRCA1* et les cas sporadiques, la régulation de la prolifération tumorale ne s'effectue pas seulement par *p53*, mais également par une mutation de la lignée germinale de *BRCA1*<sup>83</sup>. Malgré le fait que la proportion des cas de cancer reliés à *p53* soit la même que celle des cas de cancer associés au *BRCA1* (70 %), seuls 46 % des cancers du sein héréditaires sans rapport avec le *BRCA1* sont caractérisés par un taux élevé de prolifération cellulaire comparé à celui des cas de cancer du sein associés au *BRCA1*. Par conséquent, la présence de la protéine *p53* mutée serait probablement une manifestation génétique supplémentaire, plutôt que l'étape obligée du développement du cancer du sein héréditaire. L'analyse de la relation entre les altérations de *p53* et le pronostic du cancer du sein associé au *BRCA1* permettra d'orienter la prise en charge de la maladie. Par exemple, les personnes atteintes d'un carcinome médullaire du sein associé au *BRCA1* sont souvent porteuses d'une mutation de *p53* et, en règle générale, le pronostic de ces cas est meilleur que celui d'autres carcinomes intracanaux de degré III<sup>83</sup>.

Certaines familles canadiennes seraient marquées par la présence de mutations récurrentes. Par exemple, chez 4 familles (sur 12) porteuses de mutations du *BRCA1*, on a décelé l'insertion de cytosine à la suite du nucléotide 5382 (5382insC), et chez 4 autres familles, on a repéré la délétion d'une adénine et d'une guanine dans le nucléotide à la position 185 (185delAG). Toutes les familles porteuses de la même mutation comportent les mêmes allèles à trois repères le long de la séquence du *BRCA1*<sup>84</sup>. Cette découverte est prometteuse puisqu'elle indique que les mutations du *BRCA1* seraient localisées sur un nombre probablement restreint de chromosomes et que la prévision des mutations plutôt que leur détection serait faisable par l'analyse des haplotypes<sup>85</sup>. La prévalence de l'effet fondateur et du déséquilibre de liaison est probablement plus élevée au sein de groupes ethniques bien définis. La capacité de mettre en évidence divers profils de mutation selon l'haplotype chez divers groupes ethniques peut comporter certains avantages par rapport à une recherche de mutation ordonnée dans tout le gène *BRCA1*<sup>86</sup>. Par exemple, bien que plusieurs centaines de mutations aient été détectées dans le gène *BRCA1*, deux d'entre elles, soit 185delAG et 5382insC, de même que la mutation 6174delT (thymidine) du *BRCA2*, sont responsables d'une proportion considérable des cas de cancer du sein dans la population juive ashkénaze d'Amérique du Nord<sup>71, 87-92</sup>.

Les mutations fondatrices mentionnées ci-dessus, soit 185delAG et 5382insC du gène *BRCA1* et 6174delT du gène *BRCA2*, caractérisent 60 % des cancers ovariens et 30 % des cancers du sein de survenue précoce chez les femmes d'origine juive ashkénaze<sup>93</sup>. Toutefois, on constate que la

pénétrance de 185delAG et de 5382insC du *BRCA1* est beaucoup plus élevée que celle de 6174delT du *BRCA2*<sup>94</sup>. On estime qu'environ 2,4 % de la population juive ashkénaze d'Amérique du Nord est porteuse de mutations de ces gènes, de sorte que ces mutations sont dix fois plus fréquentes dans ce groupe ethnique que dans la population en général.

Le nombre et le type de mutations du *BRCA1* et du *BRCA2* peuvent varier considérablement d'une population à une autre. Même si une mutation particulière survient en plus grand nombre dans un groupe ethnique, cela ne signifie pas que la fréquence du cancer du sein dans ce groupe s'accroît de façon proportionnelle. Par exemple, bien que la population juive ashkénaze d'Amérique du Nord semble compter un grand nombre de personnes porteuses d'altérations du *BRCA1* et du *BRCA2*, le taux d'incidence du cancer du sein dans cette population n'est pas dix fois plus élevé que celui d'autres populations. Deux mutations du *BRCA1*, soit 5382insC et 4153delA, sont beaucoup plus fréquentes dans des familles russes à risque élevé que dans d'autres familles, survenant chez 79 % des familles à risque élevé de cancer ovarien et de cancer du sein<sup>95</sup>. À ce compte, Israël se range au second rang, avec 47 % de familles à risque élevé comportant des mutations particulières du *BRCA1*. Compte tenu du nombre relativement faible de populations fondatrices en Israël, par rapport à d'autres pays, deux mutations particulières représenteraient la plupart des mutations du *BRCA1*.

On estime que la mutation du *BRCA1* (2804delAA) s'est produite voilà 32 générations, et elle est présente dans des familles hollandaises et belges atteintes du cancer du sein et du cancer ovarien héréditaires<sup>96</sup>. On a recensé quatre mutations fondatrices d'origine suédoise, à savoir la 2595delA, la C1806T, la 3166insTGAGA et la 1201del11, dont la plupart se manifestent surtout par un phénotype de cancer de l'ovaire<sup>97,98</sup>. On a constaté que la mutation 999del5 du *BRCA2* détectée chez des familles islandaises comportant des cas de cancer du sein se produit chez 7,7 % des femmes atteintes de cancer du sein et chez 40 % des hommes atteints de la même maladie. On établit une association marquée entre cette dernière mutation et l'apparition du cancer du sein chez la femme avant l'âge de 50 ans, ce qui sous-entendrait la participation possible d'un facteur environnemental<sup>99</sup>. On a également détecté cette mutation récurrente, la 999del5 du *BRCA2*, dans une population finnoise atteinte de cancer du sein<sup>100</sup>. De plus, on signale une fréquence assez élevée de cancer du sein chez les femmes de confession zoroastrienne (un groupe ethnique parsi) vivant à la périphérie de la zone métropolitaine de Mumbai (Inde). Dans plus de 60 % des tumeurs du sein de ce groupe de femmes, on a décelé des altérations de *p53*, une proportion plus élevée que celle constatée dans d'autres collectivités<sup>101</sup>. D'autres populations porteuses de mutations fondatrices ne se produisant pas ailleurs dans le monde comprennent celles de la Grande-Bretagne, de l'Italie, de la France, de l'Allemagne, de la Hongrie et du Canada<sup>84, 102-108</sup>. En raison du caractère pluri-ethnique de la population du Canada et de celle des États-Unis, résultant des diverses vagues d'immigration, la détection des mutations dans ces deux pays constitue un défi technique de taille.

Les porteurs du *BRCA1* ont un poids et une taille à la naissance plus faibles que les non-porteurs et au même âge gestationnel, ils sont plus petits que ces derniers, ce qui laisse penser que les mutations du *BRCA1* influencent le développement intra-utérin<sup>109</sup>. Toutefois, comme les résultats

de l'examen mammographique chez les porteuses du *BRCA1* sont semblables à ceux de la population en général, on n'a pas encore déterminé la prise en charge appropriée des personnes à risque élevé<sup>110</sup>. Contrairement à ce à que l'on escomptait, l'incidence clinique de l'examen génétique de détection du *BRCA1*, qu'il s'agisse de la valeur prédictive positive chez les porteuses de mutation du *BRCA1* ou de la valeur prédictive négative chez les non-porteuses, est difficile à établir. Fondée sur l'analyse de l'arbre généalogique et sur l'examen génétique d'une malade issue d'une famille comportant des cas de cancer du sein et des cas du syndrome cancéreux sein-ovaire, la valeur prédictive de l'état de porteur peut tout aussi bien se traduire par la possibilité d'être atteint de cancers multiples et de mourir jeune que par la possibilité de vivre en santé pendant plus de 70 ans<sup>111</sup>. Il s'est révélé impossible de déterminer la valeur prédictive liée au fait de ne pas être porteur de la mutation, parce que des mutations associées à d'autres maladies peuvent être présentes dans la famille. On n'a pu établir une véritable prévision autre que le biais de constatation dans les familles porteuses du *BRCA1*<sup>111</sup>. Les cancers du sein attribuables au *BRCA1* sont souvent de degré III, du type rapidement envahissant, marqués par l'hyperexpression de *p53* et à récepteurs d'œstrogène négatifs<sup>112, 83, 113</sup>.

L'établissement d'une corrélation entre le génotype et le phénotype permet de déduire que l'amputation de régions terminales de la protéine du gène *BRCA1* est reliée à l'apparition de cancers du sein héréditaires très envahissants<sup>114</sup>. Dernièrement, on a également constaté que le *BRCA1* joue un rôle dans la résistance à la cis-diaminedichloroplatine II manifestée par les lignées cellulaires tumorales dans le cancer du sein et le cancer ovarien<sup>115</sup>. Cependant, en dépit des signes voulant que le pronostic soit sombre, le taux de survie global des porteuses du *BRCA1* est le même que celui des cas de cancer sporadiques<sup>113</sup>. Des études portant sur le taux de survie des personnes atteintes de cancer du sein et de cancer de l'ovaire dans des familles suédoises chez qui on a décelé le *BRCA1* révèlent que le taux de survie des porteuses de mutations du *BRCA1* est le même ou plus faible que celui des personnes atteintes de cancer du sein ou de cancer ovarien dans la population en général<sup>97</sup>. Étant donné que les études réalisées à ce jour portent sur un nombre relativement limité de cas liés au *BRCA1*, et que les témoins ne sont pas appariés aux cas selon l'âge, les résultats sont contradictoires. Pour obtenir une estimation plus exacte des taux de survie des malades atteintes de cancer du sein et de cancer de l'ovaire attribuables au *BRCA1*, il faudra effectuer d'autres études dont la méthodologie permettra d'obtenir des résultats applicables. La contradiction entre le fait que ce gène est un indicateur d'un sombre pronostic et le fait que le taux de survie des porteurs n'ait pas diminué peut s'expliquer en partie par la constatation que les cancers du sein attribuables au *BRCA1* sont caractérisés par une faible fréquence de diffusion aux ganglions lymphatiques axillaires par comparaison avec les témoins<sup>116</sup>. La diffusion aux ganglions lymphatiques reflète la capacité métastatique de la tumeur, et il semblerait que le rapport entre ces deux éléments ne soit pas le même dans les cas sporadiques et les cas héréditaires.

### 3.3.4 Le gène *BRCA2*

La plus grande partie du risque génétique résiduel de développer le cancer du sein est conférée par le gène de prédisposition au cancer du sein numéro 2 (*BRCA2*), situé sur le chromosome 13q



(bande 12-13), tel que Wooster *et al.* l'ont repéré<sup>15</sup>. Les deux gènes, soit *BRCA1* et *BRCA2*, sont responsables d'environ 80 % de tous les cas de cancer du sein héréditaires<sup>24</sup>. À l'encontre du *BRCA1*, le *BRCA2* est associé à plusieurs cas de cancer du sein chez l'homme et à très peu de cas, isolés par ailleurs, de cancer ovarien<sup>117</sup>, bien que cette distinction ne soit plus aussi manifeste qu'elle l'était à l'origine. Même si de façon générale le cancer du sein est considéré comme une maladie ne touchant que les femmes, les hommes peuvent en être atteints puisqu'ils ont également du tissu mammaire. Le cancer du sein représente environ 1 % de tous les types de cancer chez l'homme, et environ 0,5 % de tous les cas de cancer du sein surviennent chez l'homme. On évalue que le risque cumulatif de cancer du sein chez les porteuses du gène *BRCA2* est de 59,8 % à l'âge de 50 ans, et de 79,5 % à l'âge de 70 ans, tandis que celui des porteurs se situe à 6,3 % à l'âge de 70 ans<sup>118</sup>. Par rapport à celle du cancer du sein, l'incidence du cancer ovarien est moins élevée dans la population en général; par conséquent, l'absence de cancer ovarien dans les familles chez qui on a décelé le *BRCA1* peut ne tenir qu'au hasard. De même, la survenue de cancer du sein masculin dans une génération peut être attribuée au *BRCA2* plutôt qu'au *BRCA1*, bien que la possibilité d'une association avec le *BRCA1* ne puisse être écartée.

L'analyse de liaison génétique indique qu'il existe d'autres gènes conférant une prédisposition au cancer du sein<sup>119, 120</sup>. Par exemple, on a localisé un autre gène candidat, le *BRCA3*, sur le chromosome 8 (p12-13)<sup>121-123</sup>. Une récente analyse laisse entrevoir que très peu de cancers familiaux seraient liés à cette région.

### 3.3.5 Le gène *HPC1*

Smith *et al.* (1996) ont entrepris une analyse de liaison portant sur 79 familles nord-américaines et 12 familles suédoises, chacune comptant au moins trois apparentés de premier degré atteints de cancer de la prostate<sup>124</sup>. Un examen de détection effectué sur tout le génome à l'aide de 341 marqueurs polymorphes chez un sous-groupe de 66 familles nord-américaines a permis de déterminer un repère sur le bras long du chromosome 1 (1q, bande 24-25). L'analyse de 25 autres familles et la présence de marqueurs dans cette région sont venues appuyer cette constatation. On a établi l'existence du locus génique dans des familles nord-américaines et suédoises de race blanche ainsi que dans des familles afro-américaines, ce qui laisse penser que ce locus existe chez diverses populations et groupes ethniques. On estime que 34 % des cas familiaux sont reliés à la région chromosomique 1q24-25. Smith *et al.* (1996) ont proposé l'appellation de *HPC1* (*h*ereditary *p*rostate *c*ancer *1*) pour ce locus génique. Cette constatation démontre de façon non équivoque qu'une modification héréditaire peut entraîner le cancer de la prostate. Deux études subséquentes confirment l'association entre la maladie et le *HPC1*<sup>125, 126</sup>. On a établi trois distinctions importantes sur le plan clinique entre les familles possiblement porteuses du *HPC1* et les familles non porteuses, en se fondant sur l'analyse des haplotypes : un plus jeune âge au moment du diagnostic, une tumeur dont le degré histopathologique est plus élevé et la maladie à un stade plus avancé en ce qui concerne les cas attribuables au *HPC1*<sup>126</sup>.

Il importe que d'autres études indépendantes viennent confirmer cette association entre la maladie et le *HPC1*, d'autant plus que les résultats de l'étude de Eeles *et al.* (1998) n'indiquent aucune

association entre le cancer de la prostate et la région 1q24-25<sup>127</sup>. Une analyse, fondée à la fois sur la méthode paramétrique (d'après le modèle proposé par Carter *et al.* [1992]<sup>5</sup>) et la méthode non paramétrique portant sur 136 familles pluri-ethniques comportant des cas de cancer de la prostate, n'a pu confirmer le rapport avec cette région chromosomique<sup>127</sup>. De tels résultats contradictoires quant à l'estimation de la proportion de familles dont les cas de cancer de la prostate sont reliés à la région du *HPCI* peuvent s'expliquer par divers motifs de base, notamment par un résultat faux positif ou faux négatif, ou des différences en ce qui concerne l'hétérogénéité du locus dans les populations à l'étude. Ainsi, l'ensemble de données de Smith *et al.* (1996<sup>124</sup>) comprend celles de deux familles afro-américaines qui contribuent pour environ la moitié de la cote du logarithme des probabilités (dite *lod*, *logarithm of the odds*) attribuée aux histoires familiales nord-américaines étudiées, tandis que l'ensemble de données de Eeles *et al.* (1998<sup>127</sup>) ne renferme aucune donnée sur des familles afro-américaines. Cette différence est d'importance étant donné les taux élevés de morbidité et de mortalité dues au cancer de la prostate dans cette population par rapport à d'autres groupes ethniques. Un facteur plus important pouvant expliquer l'écart mentionné ci-dessus est le nombre de cas de cancer de la prostate dans une famille : 73 % des familles participant à l'analyse de Eeles *et al.* (1998) comportent #3 cas, alors que le nombre moyen de cas par famille dans l'analyse de Smith *et al.* (1996) est de 4,9 (écart de 3 à 15)<sup>124</sup>.

Le dépistage de cas familiaux du cancer de la prostate devrait permettre de localiser d'autres gènes de prédisposition<sup>128</sup>, bien que l'expérience de la localisation du *HPCI* laisse entrevoir que la démarche ne sera pas aisée.

### 3.3.6 Autres gènes

**Le gène *ATM* et le cancer du sein :** Le gène responsable du syndrome d'ataxie-télangiectasie, *ATM* (muté en A-T), qui confère une sensibilité accrue au rayonnement, constitue un candidat de premier ordre susceptible de modifier la prédisposition au cancer. Le syndrome d'ataxie-télangiectasie (A-T) est une maladie multisystémique à transmission récessive caractérisée sur le plan clinique par l'atrophie cérébelleuse, la télangiectasie oculo-cutanée, l'immunodéficiência, la sensibilité aux agents radioactifs et la prédisposition au cancer. Grâce à l'analyse de liaison génétique, le locus génique associé à la maladie a été localisé dans la région chromosomique 11q (bande 22-23). La protéine synthétisée sous l'influence du gène *ATM* participe à la régulation du cycle cellulaire et à l'intervention par suite de dommages à l'ADN. Le risque de cancer du sein chez les malades atteints du syndrome A-T est environ cinq fois plus élevé que celui de la population en général<sup>129</sup>. Vu que les personnes hétérozygotes pour ce gène représentent environ 0,2 à 1 % de la population en général, une proportion importante des carcinomes mammaires peut se manifester chez les porteurs de l'allèle A-T. En supposant une fréquence d'apparition du gène de la maladie de 0,005 et un risque relatif de 3,9, on estime que 3,8 % des cas de cancer du sein se manifesteront chez les porteurs de l'allèle A-T<sup>130</sup>.

Les programmes de prévention faisant intervenir l'examen mammographique de dépistage en tant qu'outil diagnostique sont probablement inappropriés pour les malades A-T, puisque le rayonnement ionisant à une dose de 20 mGy ou plus provoque l'apparition du cancer du sein chez

les hétérozygotes A-T<sup>131</sup>. Le taux d'incidence du cancer du sein chez les apparentés du premier degré des familles touchées par le syndrome A-T est de 0,29 % pour les personnes âgées de 40 à 49 ans, de 0,71 % chez les femmes âgées de 50 à 59 ans et de 0,61 % chez celles âgées de 60 à 69 ans. Par contre, le taux d'incidence diminue à 0,54 % chez les femmes âgées de plus de 70 ans. L'avantage de la mammographie sur le plan de la réduction du taux de mortalité due au cancer du sein doit être examiné à la lumière du risque de survenue du cancer du sein lié à la dose cumulative de rayonnement de dépistage chez les hétérozygotes A-T<sup>132</sup>.

**Le gène AR et le cancer de la prostate :** Étant donné que la croissance tumorale est régie par les androgènes, des modifications du nombre ou de la structure des récepteurs androgéniques (AR) peut influencer sur l'évolution de la tumeur. Les mutations des ces récepteurs ont été étudiées tant dans les lignées cellulaires de tumeurs prostatiques que dans les cancers de la prostate *in vivo*. La première mutation d'un récepteur androgénique dans le cancer de la prostate a été détectée dans une lignée cellulaire tumorale, modification altérant la spécificité du récepteur pour le ligand, de sorte que les œstrogènes et les antiandrogènes (et les androgènes) peuvent tous interagir avec le récepteur en tant qu'agonistes<sup>133, 134</sup>. La fréquence des mutations des récepteurs androgéniques dans les tumeurs primitives de la prostate est relativement faible<sup>135</sup>. Par contre, on a constaté que la fréquence de ces mutations est plus élevée dans les métastases osseuses de patients qui n'ont pas répondu à l'hormonothérapie. Ainsi, Visakorpi *et al.* (1995) ont démontré que près de 30 % des prélèvements de cellules cancéreuses d'hommes atteints du cancer de la prostate et chez qui l'hormonothérapie a été un échec sont caractérisés par l'augmentation du nombre de copies de la région chromosomique X (Xq, bande 11-13) renfermant le récepteur androgénique<sup>136</sup>.

Un autre mécanisme moléculaire important pouvant participer à l'échec de la thérapie antiandrogénique est l'amplification du gène AR<sup>136, 137</sup>. L'amplification génique a été constatée chez 28 à 30 % des malades atteints d'un carcinome de la prostate récidivant qui ont fait l'objet d'une monothérapie (orchidectomie, n=37; agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH), n=6; œstrogène, n=6; ou orchidectomie et œstrogène, n=5); or, ce phénomène n'a pas été observé dans les tumeurs primitives non traitées. L'amplification de AR est présente dans près de 100 % des cellules des tumeurs récurrentes, tandis qu'elle ne s'est jamais manifestée dans les dizaines de milliers de cellules prélevées de nombreuses tumeurs non traitées. Seule une mutation, qui ne modifie pas les caractéristiques transactivatrices du gène AR, a été décelée chez les 13 cas d'amplification du gène qui ont été étudiés, indiquant par là que ce gène est fonctionnel dans ces cancers. Il importe également de noter que dans ces études, l'amplification de AR est associée à une augmentation marquée du niveau de ARNm (acide ribonucléique messenger) exprimant ce gène. En outre, l'amplification du gène survient le plus fréquemment dans des tumeurs qui, à l'origine, régressent par suite du traitement antiandrogénique partiel et dont la durée de la régression dépasse 12 mois. Les auteurs en concluent que des tumeurs récurrentes réfractaires à l'hormonothérapie peuvent tout de même subir l'influence des androgènes, contrairement à ce qu'on a souvent pensé. L'échec de la monothérapie peut être causé par la présence de clones cellulaires hypersensibles capables de proliférer malgré le faible niveau résiduel d'androgènes circulants. Ces androgènes sont issus de précurseurs surrénaliens qui sont transformés en dihydrotestostérone (DHT) bioactive dans le

tissu prostatique<sup>136, 137</sup>. À l'appui de cette hypothèse, les chercheurs ont constaté qu'un patient, présentant une tumeur récidivante caractérisée par l'amplification de *AR* et qui a fait l'objet d'une thérapie combinée, a très bien réagi à la thérapie antiandrogénique complète<sup>137</sup>.

Ces constatations sont aussi conformes aux conclusions tirées des premiers résultats cliniques de la thérapie combinée obtenus voilà quinze ans, selon lesquelles le cancer de la prostate est plus sensible à l'effet des androgènes que ce qu'on croyait auparavant<sup>138, 139</sup>. De façon générale, on attribuait l'absence d'effet de l'orchidectomie ou du traitement par les œstrogènes dans 20 à 40 % des cas de cancer de la prostate à la présence de tumeurs manifestant une résistance aux androgènes. En réalité, ces tumeurs sont dans une grande proportion hypersensibles aux androgènes, étant donné que leur croissance peut être inhibée par un blocage étendu grâce à l'ajout d'un antiandrogène pur après la castration.

Afin d'expliquer la variabilité du risque de cancer de la prostate selon le groupe ethnique, on a cherché à savoir si le gène *AR* n'était pas modifié dans divers groupes ethniques. L'examen a porté principalement sur une région de répétition variable d'une séquence de trois nucléotides, cytosine-adénine-guanine ( $CAG_n$ ;  $n$ =le nombre de répétitions) de l'exon 1 du gène *AR*. On a établi un rapport inversement proportionnel entre la longueur de la séquence  $CAG_n$  et l'activité régulatrice du gène<sup>140, 141</sup>. Par exemple, dans leur analyse de 57 patients atteints du cancer de la prostate et de 39 personnes témoins, Irvine *et al.* (1995) ont démontré que les allèles courts ( $n < 22$  répétitions) sont associés à un risque de cancer de la prostate légèrement accru<sup>141</sup>. Ce rapport inversement proportionnel entre le risque de cancer de la prostate et  $CAG_n$  a aussi été décrit par d'autres groupes de chercheurs<sup>142, 143</sup>. Chez les personnes indemnes de la maladie, on décèle plus fréquemment les allèles courts chez les hommes afro-américains que chez les hommes de race blanche ou les Américains d'origine asiatique<sup>144</sup>. Combinées, ces constatations laissent entrevoir l'existence d'un lien entre le gène *AR* et le groupe ethnique.

### 3.3.7 Résumé

**Les anomalies génétiques et le cancer du sein :** Le cancer du sein héréditaire est associé à des altérations de l'expression d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs. L'hyperexpression de l'oncogène *HER2* dans les cellules tumorales du cancer du sein constitue un indicateur d'un pronostic sombre et d'une résistance à des stratégies d'hormonothérapie et de chimiothérapie. La présence du facteur nucléaire *myc* représente un indicateur indépendant du pronostic du cancer du sein, son hyperexpression étant reliée à une tumeur de degré histopathologique de malignité élevé et à un risque de récurrence modéré. Pour sa part, le *Bcl-2* serait responsable de l'apparition de tumeurs de plus petite taille et à récepteurs d'œstrogène positifs. Par ailleurs, on a décelé des mutations de la lignée germinale du gène suppresseur de tumeurs *p53* dans des familles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni et prédisposées au cancer. De plus, l'expression de la protéine *p53* peut servir de marqueur afin de repérer les cas de carcinomes intracanaux localisés qui sont les plus susceptibles de prendre la forme de carcinomes envahissants. De son côté, le gène *ATM* confère une sensibilité accrue au rayonnement et constitue un candidat d'importance en ce qui concerne la modification de la prédisposition au cancer.

La majorité des cancers du sein héréditaires peuvent être attribués à des mutations de la lignée germinale du *BRCA1* et du *BRCA2*. Les mutations du *BRCA1* se produisent surtout dans les familles comportant des cas à la fois de cancer du sein et de cancer de l'ovaire. Les cancers du sein associés au *BRCA1* sont souvent de degré III, caractérisés par l'hyperexpression de *p53*, et à récepteurs d'œstrogène négatifs. Par contre, le *BRCA2* est associé à un nombre moindre de cas de cancer ovarien et à plusieurs cas de cancer du sein chez l'homme. Les mutations fondatrices 185delAG et 5382insC du *BRCA1*, et 6174delT du *BRCA2* sont présentes chez environ les deux tiers des malades d'origine juive ashkénaze atteintes de cancer ovarien et chez le tiers des malades de même origine atteintes de cancer du sein.

***Les anomalies génétiques et le cancer de la prostate :*** L'expression altérée de proto-oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs jouerait un rôle important dans le développement du cancer de la prostate. L'expression protéinique de l'oncogène *Bcl-2* et de *p53* joue un rôle en tant que marqueur indépendant du pronostic pour déterminer le taux de survie sans récurrence à la suite de la prostatectomie totale. De plus, *p53* pourrait également être utilisé comme marqueur de la résistance au rayonnement chez les patients atteints de cancer de la prostate localisé pour qui le traitement par la radiothérapie ne serait d'aucune utilité. Les mutations de *HPC1* accroissant la prédisposition ne sont responsables que d'une minorité de cas familiaux de cancer de la prostate; ces mutations revêtent probablement plus d'importance dans les familles d'origine afro-américaine et dans les familles comportant au moins quatre cas de la maladie. À l'heure actuelle, un certain nombre d'autres gènes (par exemple, les mutations du gène *AR*) sont également soupçonnés de contribuer à la carcinogénèse de la prostate.

### **3.4 Lien entre les cancers du sein et de la prostate héréditaires**

Des mutations du gène *BRCA1* et du gène *BRCA2* contribueraient au développement du cancer de la prostate<sup>145, 146</sup>. Ainsi, Ford *et al.* (1994) ont signalé un risque de cancer de la prostate accru d'un facteur 3 chez les hommes porteurs du gène *BRCA1*. On a pu établir un lien entre le cancer du sein et le cancer de la prostate en étudiant les proposantes atteintes de cancer du sein<sup>147-149</sup>, mais ce lien n'est pas aussi évident lorsqu'on étudie les proposants atteints de cancer de la prostate<sup>150</sup>. Qui plus est, le risque d'autres types de cancer ne semble pas accru même chez les familles où le cancer de la prostate est de fréquence très élevée<sup>150</sup>. Cette dernière constatation signifie que le cancer de la prostate héréditaire serait relativement spécifique à cet organe et ne ferait pas partie du tableau clinique d'un autre syndrome cancéreux héréditaire. En résumé, le véritable lien entre le cancer du sein et le cancer de la prostate est imprécis et devra être évalué de façon plus approfondie<sup>151</sup>.

## 4. PERTINENCE CLINIQUE

### 4.1 Capacité prédictive des méthodes de dépistage actuelles

À l'heure actuelle, l'analyse génétique, du prélèvement sanguin à la communication finale des résultats, peut s'échelonner sur une période de 4 à 6 semaines ou de 3 mois à 2 ans, selon la nature et le nombre de gènes étudiés. Il est possible de réduire la durée de cette période d'analyse de laboratoire si on peut déterminer le gène (parmi tous les gènes candidats) le plus susceptible d'être muté d'après l'histoire familiale de la personne en question. Par exemple, une famille qui compte plusieurs cas de cancers de l'ovaire et du sein mais aucun cas de cancer du sein chez l'homme est probablement porteuse d'une mutation de *BRCA1*, plutôt que d'une mutation de *BRCA2*. Par contre, si la famille comporte plusieurs cas de cancer tant chez l'homme que chez la femme, le *BRCA2* est probablement le gène en cause. Toutefois, la situation se complique lorsqu'une famille compte un nombre important de cas de cancer du sein mais aucun cas d'un autre type de cancer, puisqu'il faut alors examiner et le *BRCA1* et le *BRCA2*.

De multiples tests portant sur de longs gènes, tels le *BRCA1* et le *BRCA2*, peuvent être coûteux en ressources humaines et économiques. La démonstration de l'existence d'une recombinaison du matériel génétique entre les cellules malades et l'un ou l'autre des haplotypes de *BRCA1* ou de *BRCA2* permettrait d'écarter un locus (ou les deux); il serait donc avantageux d'effectuer une rapide analyse de liaison afin de repérer le gène le plus susceptible de renfermer une mutation<sup>152</sup>. L'utilité des études familiales fondées sur le polymorphisme est d'ailleurs soulignée par une étude indiquant qu'une mutation d'un codon d'arrêt de *BRCA2* ne s'exprime pas dans le phénotype de la maladie<sup>153</sup>, et par un second rapport décrivant une personne porteuse de mutations à la fois de *BRCA1* et de *BRCA2*<sup>106</sup>. On doit également tenir compte de l'origine ethnique de la personne lorsqu'on effectue des examens génétiques de détection d'une prédisposition au cancer du sein ou au cancer de la prostate. Ainsi, on a déterminé que certaines mutations particulières se produisent chez les porteuses de *BRCA1* et de *BRCA2* d'origine juive ashkénaze, et l'analyse peut donc être axée précisément sur ces régions des gènes où les mutations surviennent. Toutefois, il n'y a aucune assurance que l'examen peut détecter une mutation particulière du gène *BRCA1* ou du gène *BRCA2*, même dans une famille comportant un nombre significatif de cas de cancer du sein.

Dans le cadre de l'examen génétique prédictif, il faut effectuer une prise de sang en vue de l'analyse de l'ADN après avoir obtenu le consentement éclairé de la personne en question et lui avoir offert des services de conseil génétique. Il importe d'effectuer le prélèvement sanguin avec soin afin qu'il soit étiqueté et entreposé de façon appropriée en vue de l'analyse de l'ADN. Après la centrifugation et la séparation des cellules, les extraits d'ADN sont préparés pour l'analyse génétique. L'organisation complexe des anomalies génétiques (par exemple, *BRCA1*), la dispersion des altérations et le caractère polygénique des maladies héréditaires font en sorte que le dépistage rapide dans le cadre de la démarche diagnostique courante, qu'il s'agisse du cancer du sein ou du cancer de la prostate, représente tout un défi du point de vue technique<sup>80</sup>.

Au Canada, diverses cliniques offrent différents types d'analyses de laboratoire. L'analyse de l'ADN ou les épreuves de biologie moléculaire portent directement sur le génotype de la personne. À l'heure actuelle, trois types principaux d'examens moléculaires sont disponibles : l'analyse indirecte de l'ADN, la détection directe de mutation et les bioanalyses fonctionnelles fondées sur l'ARN. Du point de vue technique, l'analyse de dérivés protéiques et autres bioanalyses fonctionnelles sont également considérées comme des formes d'examen indirect puisque ces méthodes ne détectent pas des mutations précises associées à une maladie<sup>154</sup>. La nature de l'examen peut avoir des répercussions sur la personne en question en raison de son degré de précision, de l'étendue de la collaboration nécessaire de la part des membres de la famille, et du temps et de l'argent qu'il faut y consacrer. Idéalement, les examens génétiques fondés sur l'ADN devraient répondre aux critères suivants : sensibilité et spécificité optimales, rapidité d'exécution et délai de traitement permettant leur intégration aux tâches cliniques courantes de laboratoire, et convivialité<sup>155</sup>.

L'*analyse de liaison génétique* constitue une méthode de détection indirecte de la transmission héréditaire d'une maladie et elle est utilisée lorsque le gène a été localisé dans une région chromosomique particulière, mais que son emplacement précis et sa séquence ne sont pas connus (par exemple, le gène *HPC1*). Dans le cadre de cette procédure, les régions concernées des deux copies du chromosome de la personne sous examen peuvent être comparées aux mêmes régions chromosomiques d'un apparenté atteint de la maladie. Grâce à des marqueurs génétiques servant d'indicateurs, l'épreuve peut indiquer si la personne sous examen possède la même copie de cette partie de chromosome. En règle générale, il est nécessaire d'effectuer une recherche systématique s'étendant à tout le génome afin de produire des données de liaison significatives en appliquant l'analyse de liaison à plusieurs membres de grandes familles.

À l'heure actuelle, on a recours à l'analyse de liaison portant sur le *HPC1* afin de déterminer la prédisposition au cancer de la prostate. La procédure peut également s'appliquer à des femmes dont l'histoire familiale révèle des cas de cancer du sein ou de cancer de l'ovaire d'apparition précoce ou de syndrome de Li-Fraumeni. Toutefois, pour effectuer l'analyse de liaison, il faut obtenir des prélèvements sanguins des personnes atteintes de la maladie et de personnes qui leur sont apparentées; en outre, cette analyse n'est pas totalement exacte. Les difficultés inhérentes à l'analyse de liaison comprennent des erreurs d'écriture pour cause de non-paternité, des allèles *de novo* et le diagnostic erroné du malade qui peut être atteint de la maladie sporadique. Une cote *lod* de 3,0 à la suite d'une analyse portant sur au moins dix membres de la famille est indicatrice de liaison. Les résultats de ce type d'examen génétique varieront également selon le nombre d'allèles correspondant aux marqueurs génétiques utilisés, qui peut varier en fonction du groupe ethnique, de la pénétrance de la maladie dans la tranche d'âge des personnes sous examen, et de l'établissement préalable de l'estimation de la probabilité que le cancer dans une famille en particulier soit causé par une mutation de ce gène.

Le *séquençage direct automatisé* est considéré comme la technique de détection de mutation la plus sensible et la plus spécifique qui soit disponible. À l'heure actuelle, le séquençage complet de longs transcrits, telle les mutations de *BRCA1* ou de *ATM*, exige une forte concentration de main-

d'œuvre, il est coûteux et difficilement applicable à grande échelle. Les bioanalyses de retard sur gel, notamment l'*analyse des hétéroduplex multiples* (AHM) et le *polymorphisme de conformation des ADN simples brins* (SSCP) peuvent réduire le nombre de prélèvements nécessaires pour le séquençage, mais la sensibilité de ces épreuves n'est pas uniforme. Des épreuves telles que l'hybridation d'oligonucléotides particuliers à des allèles et le *test de protéine tronquée* (TPT) sont également disponibles, mais limitées à la seule détection de mutations particulières<sup>156</sup>. De nouvelles techniques assistées par ordinateur sont présentement mises au point d'automatiser totalement l'analyse de séquençage génétique complète. Ces nouvelles technologies devraient améliorer considérablement l'efficacité de la détection de mutation d'une manière qui soit rentable<sup>157</sup>.

Lorsque le gène est connu et que sa séquence est établie, on peut avoir recours à d'autres méthodes selon le type de mutation d'un gène en particulier. Par exemple, dans le cas du cancer du sein héréditaire, environ 75 % des mutations du gène *BRCA1* et du gène *BRCA2* entraîneraient la troncature de la protéine, ce qui aurait pour effet de produire une protéine altérée sensiblement plus courte que la protéine normale<sup>158, 81</sup>. La protéine, dans son état normal, transmettrait une directive aux cellules, leur enjoignant de cesser de se multiplier. Lorsque la protéine est tronquée, le message est interrompu et les cellules reçoivent une tout autre directive : elles continuent de se multiplier, entraînant la croissance tumorale. Partant de ce principe et du fait que 61 % de la protéine du gène *BRCA1* est encodée par l'exon 11, le TPT, compte tenu de sa capacité à examiner des segments d'environ 2 000 bases, représente une solution de rechange au séquençage de tout le gène<sup>156</sup>. Dans le cadre du TPT, une section du gène suspecté, *BRCA1* ou *BRCA2*, est utilisée pour synthétiser en éprouvette des protéines par l'entremise du brin d'ADN codant de ce gène, en vue de comparer cette protéine à la protéine normale. Puis, on fait passer les protéines normales et les protéines nouvellement synthétisées à travers un gel poreux à l'aide d'une charge électrique. La plus petite protéine traversera le gel plus rapidement, signalant ainsi la présence d'une protéine altérée ainsi que la présence possible d'une mutation dans cette partie du gène. Si on ne détecte pas de mutation, on répète le processus sur d'autres sections du gène.

Le TPT est une procédure beaucoup plus rapide et moins coûteuse que le séquençage d'un gène tout entier. Toutefois, en ce qui concerne le *BRCA1* et le *BRCA2*, cette méthode ne permet la détection que d'environ 70 à 90 % des mutations, de sorte que même à la suite d'un résultat négatif une personne peut présenter un risque élevé de cancer du sein héréditaire. Lorsque des mutations sont décelées, le résultat de cet examen est confirmé par une seconde épreuve de laboratoire avant que le client n'en soit informé. Ce test ne donne pas réponse à tout étant donné que les mutations de *BRCA1* et de *BRCA2* ne seraient responsables que de 80 à 85 % des cas de cancer du sein héréditaires, les 15 à 20 % d'autres cas étant attribuables à un gène ou à une combinaison de gènes qui n'ont pas encore été repérés. Par contre, les mutations détectées par le TPT auront une incidence clinique immédiate, tandis que les substitutions d'acides aminés décelées par d'autres méthodes telles le *SSCP* et le séquençage direct peuvent ne pas être en relation causale avec l'évolution de la maladie. En outre, lorsqu'il s'agit du dépistage de proposants particuliers, le TPT comporte un avantage par rapport au *SSCP*. L'inconvénient du



TPT par rapport au *SSCP* est la possibilité que les mutations de troncature diminuent la stabilité de l'ARNm et par le fait même la capacité de détection de l'allèle muté dérivé de l'ARNm<sup>156</sup>.

La *perte d'hétérozygotie* (une version allélique du gène) survient fréquemment dans les cancers du sein et de la prostate héréditaires. Ce phénomène peut être décelé par l'amplification de segments d'ADN du génome humain par la réaction en chaîne de la polymérase (*PCR*). Chez les personnes atteintes, la perte d'hétérozygotie est détectée dans l'ADN cellulaire tumoral correspondant lorsque le signal provenant de l'un des deux allèles est considérablement réduit ou absent. Toutefois, ce type d'analyse ne s'applique qu'à des régions particulières du gène; par exemple, la détection de la perte d'une partie d'un bras de chromosome dans un ensemble de tumeurs n'est possible que si l'on dispose des prélèvements et des sondes nucléiques nécessaires<sup>159</sup>.

La technique d'*hybridation in situ en fluorescence* fait appel à des sondes d'ADN pour déceler de façon qualitative la présence d'un gène, l'hyperexpression de l'oncogène *HER2* par exemple. Il s'agit d'une épreuve d'appoint dont les résultats s'ajoutent aux données obtenues par l'évaluation d'autres indicateurs pronostiques acceptés. À titre de complément à cette technique, l'analyse des microsatellites permet d'examiner de façon plus approfondie l'étendue et la nature des changements chromosomiques. L'AHM peut passer au crible le quart de la région codante en une étape, et il est établi que cet examen peut détecter environ 50 % de toutes les mutations du *BRCA1* dans les familles atteintes de cancer du sein ou de cancer de l'ovaire<sup>160</sup>.

La concentration familiale de cas de cancer du sein accompagnés d'au moins un cas confirmé de cancer ovarien suppose avec une probabilité élevée que le gène *BRCA1* est en cause. Toutefois, cette probabilité peut varier considérablement selon la population. Par exemple, une étude de liaison portant sur 16 familles hollandaises comportant des cas de cancer du sein et de l'ovaire indique que la proportion des familles porteuses du *BRCA1* serait plus faible<sup>161</sup>. Dans une proportion inconnue, les mutations du *BRCA1* pourraient être des anomalies chromosomiques (délétion, duplication, inversion), situées à l'extérieur des régions où peut s'effectuer la réaction en chaîne de la polymérase (*PCR*), ou situées dans des régions codantes et, par là, indétectables par le TPT ou le *SSCP*. La récente constatation que 36 % de toutes les mutations du *BRCA1* décelées à ce jour dans ces familles hollandaises consistent en trois grandes délétions indétectables par ces méthodes fait ressortir l'importance d'effectuer l'analyse selon la technique de Southern<sup>162</sup>. La détection d'une bande tronquée migrant à une différente position particulière au patient représente un test qualitatif dont la sensibilité est de l'ordre de 10 à 20 % de l'ARNm normal. La détection de porteurs à l'aide de l'ARN s'est révélée réussie dans le cas de la dystrophie musculaire progressive type Duchenne<sup>163</sup> et de la polypose rétrocolique familiale<sup>164</sup>.

Il faudra disposer de techniques de détection de mutation simples, rapides et efficaces afin de réduire la charge de travail dans le domaine diagnostique, surtout si l'on prévoit une forte demande pour l'examen génétique prédictif. Vu qu'un grand nombre des mutations du *BRCA1* entraînent la synthèse d'une protéine tronquée, le TPT constitue une méthode attrayante qu'il est possible d'utiliser tôt dans la recherche. De son côté, le *SSCP* permet d'analyser environ 50 segments de gène, mais lorsqu'il s'agit d'examiner un grand nombre de chromosomes,

l'analyse devient fastidieuse. On a effectué une analyse conjuguant trois méthodes (*PCR*, *SSCP* et *AHM*) sur un regroupement d'ADN afin de détecter plus rapidement des mutations de la lignée germinale du *BRCA1*<sup>165</sup>. En vertu de cette méthode, les extraits d'ADN sont soumis à la *PCR* avant de passer au *SSCP*, ce qui accroît la vitesse de traitement de l'analyse *SSCP* d'une manière rentable, sans compromettre sa capacité de détecter des mutations. Si d'autres études le confirment, l'analyse *PCR-SSCP-AHM* pourrait constituer une solution de rechange rentable aux méthodes traditionnelles. Pour détecter les mutations de *BRCA1*, on a également eu recours à une technique appelée cartographie peptidique didésoxy (*DDF*), qui combine la méthode de Sanger à l'analyse de conformation de multiples segments d'ADN simples brins<sup>166</sup>. La *DDF* s'est révélée plus sensible que l'analyse de conformation puisqu'elle a détecté toutes les variations de séquence du *BRCA1*, tandis que l'analyse de conformation n'a pu déceler les mutations de substitution de bases de ce gène<sup>167</sup>.

Les limites propres à ces examens génétiques utilisés pour prédire la survenue ou le développement de cancers du sein et de la prostate ne constituent qu'une facette de la problématique, qui comprend également les aspects médicaux et éthiques relatifs à la divulgation de renseignements génétiques à des apparentés à risque. Comme c'est le cas dans la plupart des affections, les atteintes génétiques ne sont pas caractérisées par l'homogénéité des manifestations de la maladie chez les personnes atteintes. Certaines atteintes génétiques, tels les cancers du sein et de la prostate héréditaires, ne sont pas attribuables à un seul gène mais à plusieurs, cette multiplicité des causes pouvant produire des signes cliniques plus complexes. En outre, bien qu'une personne porteuse d'un gène muté, au sein d'une famille prédisposée au cancer, présente un risque élevé de développer un cancer, des facteurs nutritionnels, pharmacologiques ou autres peuvent lui conférer une certaine protection. Avant qu'il soit possible d'appliquer à la population en général les constatations d'études portant sur des familles où l'on observe une concentration de cas de cancer, il faudra effectuer des études de nature purement épidémiologique visant à établir le rapport entre les gènes et le cancer<sup>168</sup>.

## 4.2 Le conseil génétique

Puisqu'on a localisé et isolé deux gènes de prédisposition au cancer du sein, soit le *BRCA1* et le *BRCA2*, il est désormais possible d'offrir l'examen génétique à des femmes (ou à des hommes) dont l'histoire familiale révèle des cas de cancer du sein afin de les informer de leur risque relatif de développer la maladie, à savoir leur propre risque par rapport à celui d'autres membres de la population. Dans les familles où le cancer de la prostate est associé au locus du *HPC1* par exemple, il est possible de déterminer si les hommes ont ce facteur de risque particulier. Parce que la séquence du gène *HPC1* sera probablement déterminée dans un avenir rapproché, les hommes porteurs pourront faire l'objet d'études complémentaires; or, en ce qui concerne l'examen génétique du *BRCA1* et du *BRCA2* offert aux femmes à risque de développer le cancer du sein, les femmes non porteuses de la mutation prédisposante voient leur risque réduit au niveau de celui de la population en général.

Le conseil génétique est un processus de communication au cours duquel des personnes et des membres de leur famille (clients) sont informés de la nature de la maladie, du risque de récurrence, du fardeau de cette affection, des risques et avantages des examens, et de la signification des résultats d'examen; il comprend en outre des services de counseling et de soutien afin de composer avec les répercussions de la communication de tels renseignements génétiques<sup>1</sup>. Comme l'indique la définition ci-dessus, les tests de prédisposition génétique produisent un type de renseignements génétiques très spécialisés étant donné que leurs résultats ont une incidence sur tous les membres des familles; à ce titre, ils diffèrent tout à fait des autres types d'examens médicaux<sup>169</sup>. Les résultats des examens de prédisposition au cancer du sein et au cancer de la prostate établissent des probabilités et ne constituent pas une certitude que les membres des familles à risque seront atteints du cancer à un certain moment<sup>170</sup>. Pour ces motifs et d'autres qui sont exposés dans le présent rapport, il est essentiel d'offrir des services d'information appropriés avant la tenue du test et après, ainsi que des services de conseil génétique et un suivi à long terme<sup>169, 171</sup>.

Selon les données publiées, les principaux motifs qui incitent les malades et les membres de leur famille à participer à une consultation d'oncogénétique concernant un cancer héréditaire consistent à obtenir une certitude, à entreprendre des mesures préventives et à évaluer le risque pour leurs enfants<sup>172</sup>. Plus particulièrement, d'après une étude portant sur des Américaines apparentées au premier degré à des personnes atteintes de cancer du sein, les trois motifs les plus fréquemment mentionnés les incitant à subir l'examen génétique de détection du *BRCA1* étaient de connaître le risque pour leurs enfants, de se soumettre à un dépistage du cancer plus systématique et de prendre mieux soin d'elles<sup>173</sup>. Des études semblables n'ont pas été effectuées en ce qui concerne le cancer de la prostate, car l'étude de la génétique moléculaire de la maladie n'en est encore qu'à ses débuts.

#### 4.2.1 *Counseling préalable*

Avant d'effectuer l'examen génétique déterminant la prédisposition au cancer du sein ou de la prostate, il importe d'établir le plus précisément possible l'histoire familiale. Cette histoire doit comprendre les renseignements suivants : l'âge à l'apparition du cancer, le profil de développement de tumeurs primitives multiples (notamment le caractère bilatéral des atteintes aux organes paires, telles que le cancer du sein), les mêmes éléments d'information concernant les apparentés du deuxième degré du malade, si possible, de même que les détails de l'exposition à des agents cancérigènes<sup>174, 169</sup>. Ces renseignements servent d'assise à la création d'un arbre généalogique comportant au moins trois générations dans les branches paternelles et maternelles<sup>174</sup>. Par l'analyse de l'arbre généalogique, l'oncogénéticien sera en mesure d'indiquer au client si l'histoire familiale est révélatrice de la présence d'un gène altéré et de lui décrire les avantages, les risques et les limites de l'examen génétique prédictif<sup>173</sup>. Au cours de cette étape, il faut offrir suffisamment d'information au client dans un contexte de soutien pour obtenir son consentement ou son refus éclairé concernant l'examen prédictif. Plus particulièrement dans le cas du cancer de la prostate, il est impératif que le client prenne une décision véritablement éclairée<sup>175, 169</sup>.

En ce qui concerne le cancer du sein, les familles à risque élevé sont celles comportant des cas de cancer du sein s'étendant sur trois générations et dont le diagnostic a été posé avant l'âge de 50 ans. Les familles comptant un nombre moindre de cas de cancer, et dont la survenue est postménopausique, et aucun cas de cancer de l'ovaire, sont considérées comme étant à risque modéré. Les familles à faible risque sont celles chez qui il n'y a qu'un seul membre atteint du cancer du sein. Quant au cancer de la prostate, les familles à risque élevé, d'après les critères du cancer de la prostate héréditaire, sont celles où l'on constate une concentration de trois cas ou plus parmi les membres d'une famille nucléaire [(par exemple, un père et deux fils), deux apparentés atteints à un âge précoce (<55 ans), ou la présence de cancer de la prostate dans chacune de trois générations, qu'il s'agisse de la branche paternelle ou de la branche maternelle (par exemple, un grand-père, un père et un fils)]. Une histoire familiale révélant de tels antécédents entraîne, en règle générale, une augmentation d'un facteur 2 du risque relatif de cancer de la prostate chez les hommes apparentés au premier degré. L'établissement d'une histoire familiale médicale précise revêt tellement d'importance que le Collège canadien des généticiens médicaux (CCGM) et le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada posent comme préalable à l'attribution du certificat de spécialiste en génétique médicale que les médecins démontrent leur capacité à reconstituer l'histoire médicale complète de leurs clients avec l'aide de ceux-ci<sup>176</sup>.

Le counseling avant la tenue de l'examen peut souvent dissiper la confusion ou les malentendus que les membres de la famille peuvent entretenir au sujet du risque génétique. Par exemple, les cas de cancer du sein d'une famille en particulier sont-ils attribuables au *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* ou à un autre gène de prédisposition au cancer du sein ? Une fois qu'on a cerné le gène en cause, on peut établir l'estimation de la probabilité de survenue d'un cancer en particulier. Ainsi, aux femmes de familles à risque élevé porteuses de mutations du *BRCA1*, on doit expliquer clairement l'estimation du risque de survenue tant du cancer du sein primitif que de la récurrence, et inversement la probabilité de n'être jamais atteinte de la maladie. De plus, on doit également aborder le sujet du risque de développer un cancer de l'ovaire et du risque possiblement élevé de cancer de la prostate chez les hommes porteurs des mutations. En outre, la présence de cancer de la prostate chez un grand nombre d'apparentés ainsi que l'âge au début de la maladie entraînent une augmentation du risque relatif d'apparition de la maladie. Il importe au plus haut point que le client soit informé de ces estimations du risque à la lumière des données probantes actuelles et qu'il sache que le fait d'obtenir un résultat positif à un examen de détection de mutation du *BRCA1*, du *BRCA2* ou du *HPC1* par exemple, ne constitue absolument pas un diagnostic de cancer du sein ou de cancer de la prostate, ni ne signifie-t-il que la maladie est inévitable.

Des études indiquent que certaines personnes ont des idées préconçues à propos du risque de cancer<sup>170</sup>. Il importe de discuter des avantages et des inconvénients de connaître cette information, de même qu'il faut tenir compte de l'état mental et émotif de la personne en question. Il est possible d'atténuer la peur et l'anxiété en présentant l'information d'une manière adaptée au degré de compréhension du patient et en expliquant de façon simple la terminologie médicale et scientifique<sup>177</sup>. La proportion de ce qui est divulgué au patient est établie selon ses besoins individuels. Certaines organisations médicales préconisent le fait que l'information soit offerte non

seulement à la personne qui subira l'examen génétique, mais également à sa famille. L'examen génétique prédictif du cancer du sein et du cancer de la prostate héréditaires provoque des effets émotionnels complexes sur la famille dans son ensemble, ainsi que sur chaque membre de celle-ci. Plusieurs études soulignent l'importance de l'éducation pré-test et des services de conseil génétique dans l'atténuation du retentissement chez les personnes qui décident de subir un examen génétique prédictif<sup>178, 179</sup>. Ces études indiquent que non seulement les prestataires de soins médicaux mais également les personnes à risque jugent qu'il s'agit là de volets importants de la démarche. S'ils sont utilisés à titre de complément d'information à la séance de consultation, les outils éducatifs tels que cédéroms, bandes vidéo et dépliants peuvent être utiles dans les processus de communication et de prise de décision. Il a été prouvé que plus la consultation est personnalisée, mieux le client comprend l'examen génétique et plus il est apte à prendre une décision éclairée à ce sujet.

#### 4.2.2 *Counseling subséquent*

En médecine, il est courant que les résultats d'examen soient communiqués par téléphone. Toutefois, en raison de la complexité inhérente aux renseignements portant sur les facteurs de risque génétique, le meilleur moyen de transmettre les résultats de ces examens est de le faire en personne<sup>169</sup>. La communication de cette information doit s'effectuer dans un cadre intime et on doit y consacrer le temps nécessaire pour que le client comprenne bien l'information. Cette entrevue devrait porter sur les aspects génétiques, médicaux, psychologiques, sociaux et économiques relatifs aux résultats des examens. Le retentissement de l'examen diffère considérablement selon qu'il s'agit du cancer du sein ou du cancer de la prostate, d'une personne à l'autre, et d'un sexe à l'autre (par exemple, le cancer du sein chez l'homme associé au *BRCA2*). Ces répercussions peuvent également différer selon le type de mutation génétique à l'étude. Ainsi, à l'encontre du *HPC1*, les mutations de la lignée germinale de *p53* et l'hyperexpression de *Bcl-2* peuvent indiquer la probabilité d'un cancer de la prostate réfractaire à l'hormonothérapie. Les personnes qui reçoivent un soutien émotif de leur médecin souffrent moins d'anxiété et de dépression, et ce soutien peut produire un effet positif sur l'évolution de la maladie. L'anxiété est le facteur le plus important qui influe sur l'adaptation psychologique à long terme de la malade à qui on a diagnostiqué un cancer du sein. L'anxiété peut empêcher les femmes de demander des soins et une surveillance médicale systématique. Offrir un appui psychosocial au client est primordial, surtout après la divulgation des résultats des examens, qu'ils soient positifs ou négatifs<sup>169</sup>.

Advenant que le résultat de l'examen soit positif, les stratégies de détection précoce couramment recommandées comprennent l'examen clinique des seins et le dépistage par la mammographie en ce qui concerne le cancer du sein, et la palpation de la prostate par toucher rectal et le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) quant au cancer de la prostate. Une des principales difficultés auxquelles doivent faire face les malades et les médecins est le fait que bien que l'examen génétique puisse déterminer qu'une personne présente un risque élevé de développer la maladie au cours de sa vie, il reste à savoir s'il existe une intervention qui peut en prévenir l'apparition. Par exemple, en ce qui concerne les femmes porteuses du *BRCA1* ou du *BRCA2*, on

préconise un examen clinique des seins deux fois l'an plutôt qu'une fois par année. De même, dans le cas du cancer de la prostate, les porteurs du *HPC1* devraient subir un dosage de l'APS plus tôt que prévu. Par contre, en ce qui a trait aux hommes porteurs de mutation du *BRCA1*, compte tenu du peu de données disponibles, le débat est toujours en cours quant à la surveillance précoce du cancer de la prostate.

En règle générale, l'adoption d'autres mesures préventives est fonction de l'expérience de chacun des membres d'une famille, qu'il s'agisse du cancer du sein ou du cancer de la prostate<sup>180</sup>. Les personnes qui cherchent à en connaître davantage à ce sujet font preuve de courage puisque cette démarche les oblige à envisager l'éventualité de leur propre mort ou à se rappeler le décès de membres chers de leur famille par suite de cette maladie. Après avoir discuté des limites et des risques possibles liés à l'examen génétique de prédisposition au cancer du sein ou au cancer de la prostate, certaines personnes peuvent décider de ne pas subir l'examen. Un taux de faux positifs estimé entre 5 et 14 % rend difficile la prise de décision concernant des interventions prophylactiques comme la mastectomie. En l'absence d'études randomisées comparant la prostatectomie totale ou la radiothérapie à l'attente vigilante dans le cancer de la prostate, on doit présenter au client la prise en charge clinique en expliquant clairement la morbidité liée à ces options thérapeutiques. On doit lui transmettre cette information à l'étape pré-test pendant la discussion portant sur les risques, les avantages et les limites de l'examen. Si les malades ne disposent pas d'informations suffisantes concernant les limites de l'examen génétique et de la prise en charge (particulièrement en ce qui concerne le cancer de la prostate), ils seront probablement déçus des résultats, ce qui accentuera le traumatisme psychologique de l'examen. C'est pourquoi le CCGM désire que ses spécialistes reçoivent une formation en psychologie, en gestion du stress et en intervention en situation de crise afin d'être en mesure d'offrir un soutien psychologique ou de déceler ce besoin et d'adresser leur patient à la personne appropriée. De toute évidence, le conseil génétique ne se moule pas du tout à la forme traditionnelle de la relation médecin-patient<sup>181</sup>.

Le rôle du conseiller génétique non directif consiste à aider les personnes à prendre des décisions en tenant compte de tous les facteurs pertinents mentionnés ci-dessus. Puisque l'examen génétique ne peut prédire le moment d'apparition du cancer du sein ou du cancer de la prostate ni offrir la certitude qu'il se produira, ou proposer un traitement curatif, on suggère que cette démarche soit surtout centrée sur les besoins psychologiques et émotionnels du patient<sup>169</sup>. Certaines personnes, pour qui les renseignements d'ordre génétique sont complexes et portent à confusion, aimeraient que le conseiller génétique leur donne son avis quant à ce qu'il faut faire. Lorsqu'elles n'obtiennent pas de réponse directe à cette question, la frustration s'installe. Mais si le malade laisse au médecin le soin de prendre la décision, il devra accepter cette décision et en subir les conséquences. Le CCGM est tout à fait conscient que les médecins doivent savoir comment aider leurs patients à comprendre l'information de nature génétique et à s'y adapter. D'ailleurs, les normes relatives à l'octroi du certificat professionnel du Collège comprennent notamment la capacité de communiquer avec un client de façon appropriée. Pour être en mesure de communiquer efficacement l'information génétique à son client, le conseiller génétique doit connaître parfaitement les aspects culturels, linguistiques ou ethniques susceptibles de nuire à la communication ou à la compréhension du patient. Ce principe est d'autant plus important dans le domaine de la prédisposition génétique aux cancers du sein et de la prostate que la nature et la fréquence des mutations varient selon le groupe ethnique.

## 5. RÉPERCUSSIONS ÉTHIQUES ET PSYCHOSOCIALES

Certains faits marquants des dernières années, soit les réalisations du Programme génome humain, l'avancement de la génétique moléculaire et la possibilité de la mise en mémoire des données dans l'ordinateur, soulèvent tous la question de la confidentialité des renseignements médicaux. Les percées dans le domaine de la recherche génétique ont mis en évidence la nécessité de s'attaquer aux questions de protection des renseignements personnels, de confidentialité et de droits de propriété relatifs au fait de demander, d'obtenir, d'examiner, d'entreposer et de disposer du matériel génétique d'une personne<sup>171</sup>. Tous ne s'entendent pas sur la définition du droit d'une personne à restreindre l'accès à son matériel génétique, à contrôler l'information relative à ce matériel, et à empêcher l'emploi abusif possible de l'information génétique par des tierces parties<sup>182, 171</sup>.

Comme c'est le cas de tout autre type d'information médicale, l'information génétique ne peut être obtenue que si le patient consent à la prise de sang, entre autres dispositions du consentement. Une fois le prélèvement sanguin effectué, on extrait les acides nucléiques du noyau cellulaire et on procède à l'examen génétique afin de déterminer l'absence ou la présence d'un marqueur génétique ou d'un gène en particulier, ou la séquence d'un gène. L'information génétique et les renseignements relatifs aux prélèvements biologiques sont entreposés de la même manière que les renseignements provenant d'un examen médical ordinaire ou d'une épreuve biochimique.

Les renseignements découlant de l'examen génétique ont une incidence familiale particulière étant donné que les prélèvements de matériel génétique, contrairement à la plupart des autres prélèvements médicaux traditionnels, peuvent être entreposés indéfiniment et faire l'objet d'une analyse génétique à n'importe quel moment à l'avenir. Qu'arrive-t-il donc si de nouveaux gènes sont localisés ou si de nouvelles techniques génétiques sont mises au point après que le prélèvement a été effectué et qu'il n'est plus possible d'obtenir le consentement du donneur ? En acceptant que l'on effectue des prélèvements en vue d'une analyse génétique, une personne court le risque de perdre toute forme de contrôle sur la confidentialité de l'information génétique<sup>171</sup>. Pour assurer la confidentialité et le respect de l'autonomie du client, il est nécessaire d'obtenir son consentement éclairé avant la collecte du prélèvement génétique, de l'informer de la nature des examens qui seront effectués et de la signification des résultats, et de lui offrir la possibilité de renoncer à l'analyse génétique ou de demander que le prélèvement soit détruit.

Les services de conseil génétique revêtent une importance primordiale dans le cadre de la diffusion avisée de l'information génétique. Les quatre principes régissant la prestation des services de conseil génétique dans le domaine de la maladie héréditaire sont la protection des renseignements personnels et la confidentialité, l'équité, l'autonomie (le respect des personnes) et la bienfaisance/non-malfaisance<sup>171</sup>. *La protection des renseignements personnels et la confidentialité* supposent la mise en place de mécanismes de vigilance pour faire en sorte que les résultats et les renseignements confidentiels, comme la non-paternité, ne soient pas divulgués à des tierces parties sans le consentement du client, à moins que cela ne soit préjudiciable aux

membres de la famille. Des relations conjugales et fraternelles peuvent subir le contrecoup du fait que d'autres membres de la famille sont informés des résultats de l'examen. Pour maintenir l'équité, les personnes doivent être admissibles à l'examen génétique de prédisposition peu importe leur origine ethnique, leur situation géographique ou leur capacité de payer, et il faut également s'assurer que personne ne subisse de discrimination fondée sur les résultats de l'examen. Le principe d'*autonomie* consiste en l'obligation de respecter le droit d'une personne à prendre une décision éclairée ainsi que son droit à connaître ou à ne pas connaître les résultats de l'examen génétique. Ce principe se rapporte au droit du client qui envisage de subir l'examen d'être totalement informé des effets et des répercussions de l'examen génétique sur sa vie et suppose le fait de discuter de tous les résultats possibles, qu'ils soient positifs ou négatifs, de l'examen génétique. Cela constitue l'assise de l'obtention et du respect du consentement éclairé. La *bienfaisance* représente le devoir de veiller au bien-être d'autrui et d'optimiser les avantages nets, tandis que la *non-malfaisance* est le devoir d'éviter de causer du tort à d'autres, de prévenir ce tort ou de l'atténuer. Il faut prendre en considération les effets préjudiciables possibles et la détresse émotionnelle qui découlent de la connaissance d'un risque héréditaire ou des résultats de l'examen génétique.

## 5.1 Aspects éthiques

Au fil de l'évolution de l'étude de la génétique moléculaire des cancers du sein et de la prostate, l'examen génétique donnera lieu à un nombre croissant de questions d'ordre éthique. Ces questions porteront sur le consentement éclairé, la protection des renseignements personnels et la confidentialité, et la possibilité d'effets psychosociaux préjudiciables. En outre, en raison de son incidence possible sur les rapports familiaux, l'examen génétique soulève également des questions familiales qui viennent s'ajouter à la problématique du consentement éclairé, de la protection des renseignements personnels et de la confidentialité.

### 5.1.1 Consentement éclairé

Le principe du consentement éclairé découle directement de la notion du respect des personnes<sup>171</sup>. Le consentement éclairé à l'examen génétique en vue de déterminer la prédisposition au cancer doit être obtenu avant que les examens génétiques ne soient effectués. En règle générale, l'information relative au consentement doit faire ressortir le caractère volontaire et facultatif de l'examen; ses limites ainsi que ses avantages éventuels, notamment le degré de précision des techniques diagnostiques actuelles; le fait que les résultats de l'examen ne constituent pas une certitude quant à l'apparition du cancer ou, le cas échéant, quant au moment de sa survenue, en raison de la pénétrance partielle de certaines mutations génétiques; ainsi que les limites des options de dépistage et des options thérapeutiques traditionnelles<sup>183</sup>. Le niveau de langue de la communication de cette information doit être le plus approprié possible au client, de même que la procédure doit tenir compte de son degré de compréhension. Dans la discussion sur les risques, on doit à tout le moins aborder le sujet de l'anxiété, de la détérioration des rapports familiaux (dont le risque de détermination fautive de la paternité), du rejet et de la discrimination<sup>183, 171</sup>. De



plus, on doit informer les clients des aspects liés aux réserves d'ADN, dont l'utilisation de l'ADN à des fins autres que la détection d'une prédisposition génétique à une maladie ainsi que l'accès à cette information et son contrôle<sup>184, 171</sup>.

Quand il s'agit de l'examen génétique prédictif du cancer du sein héréditaire, le dépistage des porteurs du *BRCA1* ou du *BRCA2* comporte l'avantage de les inciter, ainsi que les membres de leur famille, à adopter des stratégies de surveillance accrue, de leur permettre de prendre des décisions éclairées quant à la procréation ou d'avoir recours à des interventions prophylactiques. Toutefois, la pénétrance partielle du *BRCA1* et du *BRCA2* vient teinter l'interprétation des résultats de l'analyse génétique. En outre, l'efficacité imparfaite de la mammographie, de l'examen clinique des seins, de l'intervention chirurgicale prophylactique ou de la thérapie génique expérimentale peut assombrir la perspective des porteurs<sup>185, 186</sup>. Dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé, on a évalué l'incidence de l'éducation et du counseling pré-test sur la prise de décision concernant l'examen génétique portant sur le *BRCA1* chez des femmes à risque faible ou modéré aux États-Unis<sup>187</sup>. Les renseignements de nature éducative transmis à ces femmes comprenaient de l'information au sujet des facteurs de risque personnels, de la transmission héréditaire d'une prédisposition au cancer, des avantages, des limites et des risques de l'examen sur le *BRCA1*, et des options de dépistage et de prévention du cancer. Le volet counseling comportait la diffusion de cette information à laquelle s'ajoutait une discussion personnalisée concernant les cas de cancer dans la famille ainsi que les répercussions psychologiques et sociales possibles de l'examen. Grâce à ces deux volets, éducation et counseling, ces femmes ont acquis beaucoup plus de connaissances que celles du groupe témoin. Sur le plan perceptuel, le volet counseling, plus que le volet éducatif, a fait en sorte que les limites et les risques de l'examen du *BRCA1* l'emportent sur les avantages escomptés. Toutefois, aucun des deux volets n'a entraîné de changement dans la décision de subir l'examen génétique du *BRCA1*. Quoique cet énoncé ne soit fondé que sur les constatations d'un seul essai américain<sup>187</sup>, la prise de décision optimale repose à la fois sur le degré de connaissance et l'évaluation logique des répercussions positives et négatives de diverses décisions.

L'obtention du consentement éclairé en vue de l'examen génétique de détermination de la prédisposition au cancer de la prostate est souvent problématique en raison de la complexité de la maladie héréditaire (hétérogénéité génétique, différences liées au groupe ethnique, effet de la concentration familiale des cas), du caractère imprévisible de l'histoire naturelle de la maladie, de l'absence de données provenant d'essais randomisés sur l'efficacité des traitements, et des effets indésirables des traitements. Dans ses *Guidelines on the Early Detection and Screening for Prostate Cancer*, l'American College of Physicians (1997) énumère huit faits qui doivent être communiqués aux participants dans le cadre de la procédure d'obtention du consentement éclairé préalable à la tenue de n'importe quel examen<sup>188</sup>. Ces renseignements comprennent le fait que les avantages du traitement radical du cancer de la prostate n'ont pas encore été démontrés; que la thérapie radicale est la seule avenue possible si l'on veut que le dépistage de la tumeur comporte quelque avantage que ce soit; qu'un risque faible, quoique défini, de décès prématuré et qu'un risque significatif de maladie chronique sont associés à ces traitements, particulièrement en ce qui concerne les fonctions sexuelle et urinaire; que la détection précoce peut sauver des vies; que la

détection précoce et le traitement peuvent empêcher l'apparition d'une maladie future liée au cancer. Étant donné la cadence accélérée des études génétiques sur le cancer de la prostate, les chercheurs pourraient, de plus, disposer de renseignements qu'ils pourraient mettre en pratique, sans toutefois avoir un programme structuré encadrant la divulgation d'information aux personnes en cause et à leur famille, qui sont avides de connaître les résultats préliminaires des chercheurs. Pour résoudre la question de la divulgation des résultats préliminaires, il faudra établir des lignes directrices en matière de prise de décision ou créer des comités semblables aux comités de surveillance et de sécurité des données dans le cadre des essais cliniques<sup>189</sup>.

L'effet de la procédure d'obtention du consentement éclairé sur la prise de décision dans le domaine de l'examen génétique n'est pas délimité à ce jour. Les résultats d'une étude randomisée sur l'incidence du consentement éclairé préalable aux examens traditionnels (non génétiques) indiquent que les malades ayant reçu de l'information au sujet de l'antigène prostatique spécifique (APS) et du cancer de la prostate manifestaient beaucoup moins d'intérêt à subir le dosage de l'APS que les témoins<sup>190</sup>. L'histoire familiale et la prédisposition perçue au cancer de la prostate semblaient susciter un intérêt accru, tandis que l'âge avancé tendait à diminuer l'intérêt en regard du dosage de l'APS<sup>191, 192</sup>. Une série suédoise d'études de cas portant sur l'attitude de fils d'hommes atteints du cancer de la prostate à l'égard de la transmission héréditaire possible de cette maladie indique que 90 % des fils asymptomatiques (n=100) désiraient savoir si le cancer de la prostate était héréditaire (66 de façon assurée et 24 de façon probable). Ils étaient enclins à se soumettre au dépistage traditionnel (65 de façon assurée et 27 de façon probable) et à subir l'examen génétique (50 de façon assurée et 41 de façon probable) pour autant que leur famille comptait de multiples cas de cancer de la prostate<sup>193</sup>. Ont manifesté un plus grand intérêt à connaître s'il était possible que le cancer de la prostate leur soit transmis de façon héréditaire, les fils qui comptaient moins de 12 ans de scolarité, se préoccupaient de la transmission héréditaire, étaient plus jeunes, dont le père a fait l'objet d'une thérapie à visée curative, et qui avaient des enfants, particulièrement des fils<sup>193</sup>. Dans cette étude, le degré de scolarité était en rapport inversement proportionnel avec l'intérêt de connaître la possibilité d'une transmission héréditaire et de se soumettre à l'examen, alors que, de leur côté, les études sur le cancer du sein et le cancer de l'ovaire héréditaires signalent une relation directe entre le niveau de scolarité et le désir de connaître les résultats de l'examen<sup>194, 198</sup>. Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par des différences interculturelles, des différences rattachées au sexe, ou les deux.

### *5.1.2 Protection des renseignements personnels et confidentialité*

Les patients ont le droit de contrôler l'utilisation de l'information médicale les concernant, y compris l'information génétique<sup>195</sup>. Toutefois, en raison tant du caractère prédictif ou de détermination du niveau de risque de l'information génétique que de son incidence sur la santé, il faut informer les participants au cours du counseling pré-test que l'information génétique étayant leur risque de cancer sera probablement consignée dans leur dossier médical, et que le fait de consigner cette information accroît le risque que des tierces parties aient accès aux résultats de l'examen génétique<sup>196</sup>. De plus, de par leur nature prédictive, de nombreux examens de génétique moléculaire se rangent dans une catégorie bien différente de celle des examens médicaux

traditionnels. Dans un établissement hospitalier, les dossiers médicaux renferment l'histoire actualisée du patient, mais ne contiennent pas de renseignements à caractère prédictif. Les résultats des examens de génétique moléculaire peuvent revêtir une importance prédictive considérable s'appliquant soit à la personne en cause, soit à sa famille. Les questions de protection des renseignements personnels et de confidentialité se compliquent d'autant plus que la nature de l'information génétique est à la fois personnelle et familiale<sup>196, 171</sup>. Le caractère collectif de l'information génétique met en opposition le devoir de maintenir la confidentialité et le devoir de signaler à d'autres membres de la famille que leur risque de développer un cancer s'est accru.

Une étude portant sur 544 familles comportant des cas de cancer du sein révèle que 76 % des apparentés connaissaient leur histoire familiale, mais que 24 % d'entre eux ne connaissaient pas le diagnostic de certains membres de la famille ou l'histoire familiale de cancer du sein, et qu'ils l'ont appris quand du personnel médical a communiqué avec eux<sup>197</sup>. Une telle façon de communiquer de l'information peut modifier pour le pire la perception du risque, la notion de vie privée et de bien-être psychosocial d'une personne. Les personnes qui ont été informées de leur histoire familiale dans le cadre d'une vaste étude de suivi étaient plus susceptibles que les autres membres de la famille de manifester de l'inquiétude à propos de l'apparition d'un cancer du sein. On n'a constaté aucune différence en ce qui concerne le nombre d'hommes et le nombre de femmes qui ont manifesté une préoccupation quant à la survenue du cancer. Toutefois, le fait de savoir si les hommes se disant préoccupés par le cancer étaient inquiets à propos de leur état de santé ou de celui des femmes qui leur sont apparentées n'a pas été établi. De nombreuses études indiquent que les femmes apparentées entre elles, surtout les filles de femmes atteintes du cancer du sein, tendent à surévaluer leur risque de cancer du sein<sup>174</sup>, tandis que d'autres femmes à risque élevé sont plutôt enclines à sous-évaluer leur risque<sup>198, 199, 174</sup>. Les personnes qui connaissaient leur histoire familiale ont manifesté une plus grande préoccupation concernant la question de protection des renseignements personnels que les personnes qui ne la connaissaient pas<sup>197</sup>.

Les aspects éthiques relatifs à la divulgation d'une histoire familiale de cancer sont complexes puisque le fait d'en informer une personne à risque élevé de développer la maladie peut avoir des répercussions négatives<sup>171</sup>. La façon de réagir d'un parent éloigné au fait d'être informé d'une histoire familiale de cancer peut être bien différente de celle d'un parent de premier ou de deuxième degré porteur d'un gène de prédisposition à un cancer. Le fait de bien connaître les questions relatives à la protection des renseignements personnels ainsi que les questions psychosociales touchant les membres de la famille que l'on informe de leur histoire familiale de cancer peut permettre d'élaborer des lignes directrices appropriées concernant la divulgation du risque. En règle générale, le professionnel de la santé peut se sentir investi de la responsabilité éthique d'avertir les membres à risque de la famille s'il n'a pu persuader le client de le faire lui-même. Cela est d'autant plus pertinent lorsque l'information génétique indique que des membres de la famille présentent un risque considérablement élevé d'être atteints d'un trouble génétique grave insoupçonné jusqu'alors et que des options de prévention ou de traitement sont disponibles<sup>196</sup>.

En ce qui a trait au cancer du sein, informer les membres d'une famille à risque leur permettrait de se soumettre à une surveillance précoce et à une thérapie prophylactique, de même que de prendre des décisions éclairées en matière de procréation. Il ne faut pas écarter la possibilité qu'au sein d'une famille la connaissance de l'information génétique provoque plus d'effets préjudiciables que la non-divulgation, particulièrement en ce qui concerne les membres de la famille qui ne désirent pas savoir. Ces effets préjudiciables entraînés par la divulgation peuvent comprendre des effets psychologiques, sociaux, financiers et discriminatoires, ainsi que le fait d'être rejeté et étiqueté, et le risque de perdre un emploi ou une protection d'assurance ou d'avoir de la difficulté à obtenir un emploi ou à souscrire une assurance<sup>171</sup>. Parallèlement, le fait de ne pas divulguer une telle information génétique à des personnes à risque peut leur causer des effets préjudiciables en les empêchant de se soumettre à des mesures préventives et thérapeutiques, de même qu'en ne leur donnant pas toute l'information nécessaire pour effectuer des choix avisés en matière de procréation. Dans le cas d'un enfant d'une personne porteuse qui a été adopté, la divulgation de l'histoire familiale par le médecin serait bénéfique, puisque cet enfant aurait la possibilité de se soumettre à une stratégie de surveillance accrue et de prendre des décisions éclairées en matière de procréation<sup>200</sup>. Par ailleurs, la question de savoir si un enfant adopté a le droit de connaître l'identité et les caractéristiques de ses parents biologiques n'a toujours pas trouvé de réponse. Tout en sachant que la confidentialité de la procédure d'adoption peut être compromise, les médecins qui agissent au mieux des intérêts de l'enfant peuvent lui révéler la possibilité d'une maladie à caractère génétique.

Quant au cancer de la prostate, la divulgation de l'information génétique par le professionnel de la santé à des membres d'une famille à risque sans le consentement du client ne constitue pas une démarche acceptable en ce moment étant donné l'hétérogénéité génétique de la maladie héréditaire. Qui plus est, les gènes candidats connus à l'heure actuelle dans le cas du cancer de la prostate héréditaire, tel le *HPCI*, ne sont à l'origine que d'une petite proportion de l'ensemble des cas familiaux de la maladie.

## 5.2 Aspects psychosociaux

L'examen génétique de détection d'une prédisposition au cancer peut entraîner d'importants effets psychosociaux liés à la nouvelle connaissance d'un risque prédéterminé de développer cette maladie<sup>171</sup>. La recherche portant sur l'incidence psychologique de l'examen génétique dans le cas de la chorée de Huntington, de la mucoviscidose et du syndrome cancéreux sein-ovaire héréditaire indique que la décision d'une personne de subir l'examen et sa réaction à la communication des résultats sont influencées par de nombreux facteurs<sup>201</sup>. Dans l'ensemble, le taux d'acceptation des examens génétiques est plus élevé quand il existe des moyens efficaces de traiter ou de prévenir la maladie. Par exemple, le taux d'application de l'examen génétique prédictif de la chorée de Huntington, pour laquelle il n'y a aucun traitement, est d'environ 10 %<sup>202</sup>, tandis qu'en ce qui concerne le cancer du sein, pour lequel des options préventives et thérapeutiques existent, ce taux est d'environ 50 %<sup>178</sup>. Le taux d'acceptation des examens génétiques varie également selon la façon dont le test est présenté, soit par lettre ou en personne<sup>201</sup>.

### 5.2.1 Intérêt et mentalités

Le repérage du *BRCA1* en tant que gène de prédisposition au cancer du sein a suscité beaucoup d'intérêt chez le grand public. Selon les données de la recherche, la demande pour l'examen génétique prédictif du cancer du sein est assez élevée, même de personnes dont le risque de porter la mutation est relativement faible<sup>173</sup>. Lors d'une enquête téléphonique auprès du public, 51 % des répondants avaient entendu parler de la découverte d'un gène du cancer du sein et 69 % ont affirmé qu'ils seraient intéressés à subir l'examen<sup>203</sup>. Les femmes qui ont dit être à l'aise sur le plan financier, avoir fait des études universitaires et être préménopausées étaient plus susceptibles d'avoir entendu parler de la découverte du gène que celles qui éprouvent une gêne financière, ont fait des études de niveau secondaire et ne sont pas préménopausées. Les femmes de race blanche de moins de 60 ans convaincues des avantages familiaux d'une mammographie, et chez qui la mammographie procure un sentiment de maîtrise de leur santé, étaient plus enclines à manifester de l'intérêt à l'égard de l'examen génétique que les femmes de plus de 60 ans, d'origine afro-américaine ou d'un autre groupe ethnique, et qui ne partageaient pas les mêmes convictions quant aux avantages de la mammographie sur le plan de la santé.

Des enquêtes effectuées auprès de personnes provenant de familles comportant des cas de cancer du sein et de cancer de l'ovaire indiquent que de 75 à 79 % de ces personnes désirent assurément subir l'examen et que de 16 à 20 % d'entre elles se soumettraient probablement à l'examen de détection des mutations du *BRCA1*<sup>194, 92</sup>. Dans ces familles, les femmes plus que les hommes manifestaient un désir assuré de subir l'examen<sup>92</sup>. Les femmes faisant l'objet à intervalles réguliers d'un examen clinique des seins effectué par un médecin, croyant que la mammographie est un moyen efficace de détecter le cancer précoce et étant convaincues que le cancer précoce peut être guéri, étaient les plus susceptibles d'accepter l'examen génétique de détection de la prédisposition au cancer du sein<sup>204</sup>. Le fait que les femmes étaient prêtes à se soumettre à l'examen génétique prédictif du cancer du sein héréditaire peut être attribué à leur perception que les avantages de l'examen l'emportent sur les inconvénients<sup>205</sup>.

Compte tenu de la couverture médiatique de cette question et si, de fait, l'intérêt et la demande pour l'examen génétique de prédisposition au cancer de sein sont élevés, les médecins qui dispensent des soins primaires assumeront probablement la tâche d'être les premiers à discuter de l'examen avec les patients et les membres de la famille. La majorité des obstétriciens-gynécologues sondés (81 % de 105) à Rochester (New York) sont d'avis que l'examen actuel portant sur le *BRCA1* peut détecter une prédisposition génétique au cancer du sein d'une façon suffisamment précise pour être utilisée en clinique. Ils sont également convaincus que l'examen de l'ADN serait avantageux pour les femmes dont l'histoire familiale révèle des cas de cancer du sein et qui ne subissent pas à l'heure actuelle de mammographie à intervalles réguliers, parce qu'un résultat positif pourrait les inciter à se soumettre à une surveillance plus systématique<sup>206</sup>. Des ressources éducatives peuvent aider les omnipraticiens communautaires à combler leurs besoins en information sur l'examen de détection d'une prédisposition héréditaire à des cancers, de sorte qu'ils puissent aider leurs patients et leurs familles à prendre des décisions éclairées<sup>207</sup>.

Les résultats de la recherche montrent que le désir de subir l'examen génétique est davantage lié au risque perçu qu'au risque objectif<sup>201</sup>. Par exemple, les personnes percevant leur propre risque d'être porteuses du gène *BRCA1* muté comme étant élevé étaient le plus susceptibles de se soumettre à l'examen, bien que l'estimation de leur véritable risque génétique ne permettait pas de prévoir un tel intérêt envers l'examen<sup>173</sup>. De même, une étude australienne sur l'estimation du risque de cancer de la prostate chez des hommes indique que l'anxiété au sujet du cancer de la prostate tient, en partie, à ce que les hommes surestiment le risque réel de la maladie<sup>208</sup>. Ainsi, 37 % des répondants (n=340) étaient d'avis qu'au moins 1 homme sur 5 développerait le cancer de la prostate avant l'âge de 75 ans et 11 % d'entre eux croyaient que 1 homme sur 5 décéderait des suites de cette maladie. On peut comparer ces chiffres aux risques réels tirés des données statistiques de la Société australienne du cancer, qui sont de 1 homme sur 18 et de 1 homme sur 65, respectivement.

Il importe également d'examiner les facteurs associés au sexe. Bien que les maladies à l'étude semblent s'appliquer à un sexe ou à l'autre de façon distincte, l'existence de cas de cancer du sein chez l'homme démontre que cette distinction n'est pas absolue. Les femmes sont plus enclines que les hommes à se soumettre à l'examen génétique<sup>209-211</sup>. Cela peut s'expliquer par des degrés différents de connaissance sur les dangers pour la santé et par la façon différente qu'ils ont de réagir à la communication de renseignements délicats à propos de leur santé<sup>201</sup>. Les hommes sont plus enclins que les femmes à vouloir minimiser les faits<sup>210, 212</sup>. Ils utilisent beaucoup moins les services de santé mentale et les groupes d'appui dans le domaine du cancer que les femmes. Les hommes plus âgés en particulier hésitent à avoir recours à ces services et sont plus susceptibles d'avoir des préjugés défavorables à propos de la santé mentale<sup>213</sup>.

Outre la perception du risque et l'âge, les facteurs ethniques et culturels constituent des déterminants importants de l'intérêt envers l'examen génétique de prédisposition au cancer, étant donné que la nature des mutations du gène candidat varie selon le groupe ethnique<sup>171</sup>. Ainsi, un groupe particulier de la population générale, soit près de 1 % des Juives d'Europe de l'Est ou d'origine ashkénaze sont porteuses d'une mutation précise du gène qui les prédispose au cancer du sein et au cancer de l'ovaire [d'après le recensement de 1996, 351 705 personnes d'origine juive habitent au Canada (n=28 528 125); selon les données de 1998 de Statistique Canada, environ 90 % de ces personnes sont d'origine ashkénaze (Congrès juif canadien, 20 novembre 1998)]. D'ailleurs, on a constaté que les 20 familles connues comme étant porteuses de la mutation 185delAG du gène *BRCA1* étaient d'origine juive ashkénaze<sup>81</sup>. Cette association entre une mutation particulière et un sous-groupe génétique de la population a incité les chercheurs à approfondir la recherche sur la prévalence de la mutation du *BRCA1* dans la population juive. L'analyse de prélèvements recueillis initialement pour le dépistage de la maladie de Tay-Sachs et de la mucoviscidose, des prélèvements qui n'ont donc pas été choisis en fonction d'une histoire positive de cancer du sein, détermine que cette mutation héritée d'un ancêtre commun est présente dans 1 % des prélèvements provenant de personnes juives. En raison de sa fréquence étonnamment élevée, la mutation 185delAG représenterait le gène muté lié à une maladie le plus courant qui ait été repéré dans n'importe quel groupe de la population<sup>81</sup>. On estime que la fréquence de cette mutation est supérieure d'un facteur 3 à un facteur 6 à celle de la

combinaison de toutes les altérations du *BRCA1* dans la population en général. Les chercheurs ne sont toujours pas certains dans quelle mesure le fait d'être porteuse de cette mutation accroît le risque d'une femme de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, ou dans quelle mesure cette mutation peut accroître le risque de cancer du côlon ou de la prostate chez l'homme. D'autres recherches sont en cours afin de déterminer à quel point la mutation 185delAG est courante et si les personnes porteuses de cette mutation comptent plus de membres de la famille atteints de cancer que les non-porteuses.

Le fait que les mutations d'un gène candidat varient selon le groupe ethnique est également une réalité dans le cas de l'examen de prédisposition au cancer de la prostate, comme en font foi les constatations voulant que le locus du *HPC1* soit détecté en plus grand nombre dans les familles d'origine africaine, que le récepteur androgénique diffère selon l'allèle, ainsi que d'après le stade évolutif de la maladie au moment du diagnostic et le taux de mortalité<sup>144, 214, 127</sup>. Le degré de conviction dans l'efficacité de l'examen et également le fait d'être réceptif aux conseils des professionnels de la santé représentent des facteurs déterminant de façon positive et indépendante l'intention de subir l'examen de prédisposition au cancer de la prostate chez les hommes d'origine afro-américaine<sup>215, 216</sup>. [À titre d'exemple, selon le recensement de 1996, 137 315 personnes d'origine africaine résident au Canada (n=28 528 125) ainsi que 305 290 personnes d'origine antillaise (Statistique Canada, 1998).]

Ces différences de perception du risque liées à l'origine ethnique mettent en lumière la notion de *myopie génétique*<sup>217</sup>. La myopie génétique, l'examen génétique en tant que « solution miracle » et l'eugénisme sont toutes des thématiques sociales qui découlent du développement de technologies génétiques. La myopie génétique survient quand tous les aspects de la vie sont considérés sous l'angle de la génétique, donnant ainsi lieu à un mouvement sociétal de réductionnisme et de déterminisme génétiques<sup>189</sup>. Quand tous les problèmes de santé et les comportements sont attribués à des gènes, sans tenir compte d'aucun autre facteur possible, on parle alors de réductionnisme génétique. Faire preuve de myopie génétique peut entraver considérablement la mise en œuvre de stratégies de surveillance et de prévention du cancer destinées à la population en général. Quant à l'aspect « solution miracle » de l'examen génétique, il tire son origine du fait que l'examen est considéré comme une finalité plutôt que comme moyen d'obtenir de l'information, moyen dont il faut expliquer les avantages, les limites et les risques aux membres de la famille. Ces aspects mettent en évidence la problématique de l'eugénisme.

La responsabilité et l'identité génétique sont deux autres notions qui ont vu le jour par suite du dépistage du cancer du sein héréditaire dans la communauté juive. La responsabilité génétique est le fait des femmes jugées responsables d'obtenir de l'information génétique les concernant. Dans une perspective historique, on constate que les femmes juives ont accepté de se soumettre à l'examen de dépistage de la maladie de Tay-Sachs (dans les collectivités orthodoxes par exemple, les rabbins tiennent le registre génétique afin d'interdire les unions augmentant le risque de survenue de la maladie de Tay-Sachs). L'examen n'est effectué que dans le cas des troubles récessifs pour lesquels l'union de deux porteurs est nécessaire pour que la maladie se transmette chez les descendants. Dans le droit fil de cette tradition, les femmes juives peuvent se sentir

investies de l'obligation sociale d'obtenir de l'information au sujet d'une prédisposition génétique au cancer du sein, en partie parce que cela aurait une incidence sur la santé de leurs enfants<sup>216</sup>. Lorsque l'état génétique des parents est connu, le dépistage prénatal est relativement facile et rapide, ce qui permet une interruption de grossesse. Cela soulève la question de savoir si l'avortement dans ces conditions est justifié sur le plan éthique, puisqu'il s'agit d'une prédisposition à une maladie qui ne se manifestera qu'à l'âge adulte et pour laquelle on dispose de peu d'information au sujet de la pénétrance et de l'expression phénotypique des diverses mutations<sup>217</sup>. De plus, est-ce que seuls les fœtus féminins seraient examinés et est-ce que l'avortement n'aurait lieu que dans ces cas ? D'autre part, si une femme refuse l'avortement dans ces conditions, qu'en est-il des droits de l'enfant ? En regard des aspects moraux et éthiques mentionnés ci-dessus, le dépistage de la prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire dans le cadre du diagnostic prénatal se révèle inapproprié.

Étant donné que les femmes peuvent être atteintes du cancer du sein au début de la vingtaine, la loi juive stipule que les adolescentes de familles à risque doivent subir l'examen. L'objectif de l'examen de détection de la mutation 185delAG à un jeune âge consiste à informer de leur état les adolescentes porteuses de la mutation, de sorte qu'elles puissent pratiquer l'AES plus fréquemment et à un plus jeune âge que la population en général. L'obligation qu'ont les adolescentes à risque de se soumettre à l'examen découle de l'obligation générale juive de préserver la vie et la santé. Traditionnellement selon la loi juive, le statut d'adulte est conféré aux filles à l'âge de 12 ans et demi et aux garçons à l'âge de 13 ans, âge auquel ils sont tenus de respecter toutes les prescriptions et interdictions de la loi juive<sup>218</sup>. À titre d'exemple, les femmes ashkénazes ont également l'obligation d'informer un époux éventuel de leur état de porteuse. Cette obligation tiendrait au fait qu'une femme porteuse d'une mutation et connaissant le lien probable entre cette mutation et l'apparition du cancer du sein et du cancer de l'ovaire doit en informer un conjoint éventuel afin que celui-ci puisse prendre une décision éclairée quant à savoir s'il épousera cette femme, et advenant qu'il se marie avec elle, la connaissance de ce fait lui permettra d'effectuer des choix éclairés en matière de procréation<sup>217</sup>. Il ne s'agit pas d'une question de sexe, puisque la même obligation s'appliquerait à un homme porteur de la mutation, car lui et ses enfants peuvent être à risque, particulièrement les filles<sup>218</sup>.

### *5.2.2 Détresse psychologique*

Naturellement, les personnes qui découvrent qu'elles sont porteuses d'une mutation les prédisposant à une maladie ou augmentant le risque de développer cette maladie chez leurs enfants, souffrent plus en règle générale de détresse psychologique que les personnes dont les résultats de l'examen sont négatifs<sup>219, 220</sup>. Curieusement, certaines personnes dont les résultats d'examen sont positifs peuvent s'apercevoir que le fait de diminuer l'incertitude liée au risque de la maladie atténue leur anxiété et leur permet de planifier leur vie, tandis que des personnes dont les résultats sont négatifs peuvent ressentir un sentiment de culpabilité du survivant<sup>219, 221</sup>. La détresse psychologique sera d'autant plus grande que l'examen a lieu dans un milieu clinique n'offrant pas les services éducatifs, de conseil génétique, de consentement éclairé et de suivi appropriés<sup>179</sup>. L'évaluation rigoureuse des attentes et de l'humeur du patient en regard de



l'examen ainsi que du soutien social qui lui est offert peut contribuer à réduire la détresse liée à l'examen génétique et les services de conseil génétique pendant toute la procédure d'examen<sup>201,171</sup>.

On constate que les femmes dont le risque de cancer du sein est accru souffrent d'un degré élevé de détresse psychologique. Souvent, cet état émotif les rend moins désireuses et moins prêtes à consentir à des prélèvements d'ADN en vue d'examen portant sur le *BRCA1*, et compromet les chances du clinicien de les convaincre d'adopter des mesures préventives<sup>222</sup>. On a établi que des personnes provenant de familles porteuses du *BRCA1/BRCA2*, qui refusent de subir l'examen génétique, sont à risque de dépression, et qu'il serait indiqué de leur offrir des services éducatifs et de counseling, même si au bout du compte elles choisissent de ne pas se soumettre à l'examen génétique<sup>223</sup>. En outre, la détresse psychologique pré-test se retrouve chez des clients en attente d'un examen de l'ADN pour détecter des troubles héréditaires de survenue tardive. Les personnes souffrant le plus de détresse étaient celles comptant le plus grand nombre d'apparentés atteints de la maladie, celles pour qui la maladie avait une incidence importante sur leur vie, celles ayant des préjugés défavorables quant à l'examen prédictif, et celles qui s'attendaient à ce que le fait d'être identifiées comme porteuses du gène entraînerait des effets indésirables. Les candidats pour qui se soumettre à l'examen représentait des problèmes personnels accrus s'y sont refusés en plus grand nombre que ceux qui pouvaient prévoir une vie plus prometteuse après l'examen même s'ils étaient porteurs<sup>180</sup>. Malgré les effets psychologiques de l'examen, la plupart des personnes ont manifesté le désir assuré de subir l'examen portant sur le *BRCA1*.

Une étude examinant le rapport entre la détresse psychologique et l'examen portant sur le *BRCA1* chez 149 personnes à risque élevé provenant de familles comportant des cas de cancer héréditaires indique que 58 % des participants ont demandé à connaître les résultats de l'examen, tandis que 42 % d'entre eux ont refusé de connaître leur statut génétique<sup>224</sup>. Après avoir écarté toute interférence de facteurs démographiques ou de niveau de risque, les chercheurs ont constaté l'existence d'un lien significatif et positif entre le degré de détresse particulière au cancer et l'utilisation de l'examen portant sur le *BRCA1*, alors qu'il n'y avait aucun rapport entre la détresse globale et l'utilisation de l'examen. L'incidence psychologique de l'examen génétique de prédisposition au cancer du sein et au cancer de la prostate héréditaire se fait sentir tant chez les porteurs que chez les non-porteurs. Les porteurs du *BRCA1* et du *BRCA2* portent ainsi le fardeau d'avoir un gène défectueux. Des résultats positifs peuvent entraîner des répercussions psychologiques chez le patient, que l'on peut mesurer par exemple à l'aide de l'*Impact of Event Scale*, surtout chez les porteurs sans antécédents de cancer<sup>179</sup>. La connaissance d'un risque accru de développer un cancer du sein ou un cancer de l'ovaire peut générer un degré élevé de dépression et d'anxiété<sup>200, 225</sup>. Des sondages révèlent que 71 % des femmes à risque élevé souffrent de dépression et de troubles affectifs et que 57 % d'entre elles manifestent de la colère et sont aux prises avec des troubles du sommeil<sup>198</sup>. Toutefois, il est établi que, malgré l'incertitude inhérente au processus, les symptômes de détresse reliés au cancer incitent les personnes à se soumettre à l'examen portant sur le *BRCA1*<sup>224</sup>. Les personnes peuvent subir des répercussions tant physiques que psychologiques à la suite d'une mastectomie ou d'une ovariectomie prophylactique, peuvent faire l'objet d'une discrimination en matière d'emploi et d'assurance, et voir leurs relations personnelles se détériorer.

À l'annonce d'un cancer du sein, certaines femmes ressentent un sentiment de soulagement qui vient contrebalancer leur colère, tandis que d'autres femmes ayant subi une chirurgie prophylactique perçoivent une diminution de leur féminité<sup>200</sup>. Ainsi, une femme dont les résultats sont positifs peut se voir traiter différemment par son conjoint, sa famille ou ses amis, ce qui lui donnera l'impression d'être frappés d'ostracisme et rejetée. Il se peut que des conjoints éprouvent beaucoup de difficulté à exprimer leurs véritables sentiments au sujet de la chirurgie prophylactique qu'a subie leur conjointe, et il serait avantageux qu'ils assistent à la séance de counseling en sa compagnie<sup>200</sup>. De même, des résultats négatifs peuvent s'accompagner d'effets indésirables. Bien que chez 80 % des non-porteurs l'anxiété diminue, certains continuent de s'inquiéter ou désirent subir la chirurgie prophylactique ou ressentent la culpabilité du survivant<sup>173</sup>. De plus, les non-porteurs peuvent également se sentir rassurés à tort, convaincus qu'ils ne seront jamais victimes du cancer du sein, et ne pas se soumettre à une surveillance aussi stricte, quand en fait leur risque global de développer la maladie correspond à celui de la population en général.

Une étude examinant les effets psychologiques négatifs possibles chez 2 400 hommes choisis au hasard pour le dépistage du cancer de la prostate en Suède<sup>226</sup> révèle que l'invitation à subir les examens (le toucher rectal, la biopsie par échographie transrectale et le dosage de l'APS) a provoqué un stress émotionnel (qui a été mesuré par le dosage sanguin du cortisol). Le niveau élevé de cortisol est revenu à la normale deux semaines après la tenue des examens de dépistage. On a constaté que le niveau de cortisol était le plus élevé chez les hommes ayant subi une biopsie tout juste avant d'être informés des résultats deux semaines après le dépistage. À la suite de la divulgation des résultats, le niveau de cortisol a chuté, sans égard à la nature des résultats de la biopsie. Les résultats de cette étude font ressortir la nécessité de disposer d'un examen dont la spécificité est élevée et de raccourcir l'intervalle entre la tenue de l'examen et la communication des résultats.

Les objectifs principaux de l'examen génétique de prédisposition au cancer du sein et au cancer de la prostate héréditaires consistent à réduire la mortalité et la morbidité, et à atténuer la détresse psychologique en offrant de l'information quant au risque de développer la maladie. Malheureusement, de nombreuses zones grises demeurent concernant l'examen génétique et son incidence sur le bien-être psychologique de la personne, sur l'aspect fonctionnel de sa famille et sur son comportement en matière de prévention. Dans l'élaboration de stratégies de counseling psychologiques destinées à des personnes à risque élevé, on devra mettre l'accent sur des moyens de diminuer la détresse émotionnelle, d'atténuer le sentiment de vulnérabilité et d'accroître l'adhésion à des mesures de surveillance<sup>199</sup>.

## 6. INCIDENCE POLITIQUE

Outre les questions d'ordre éthique et psychosocial, la disponibilité d'examens génétiques de détection de la prédisposition au cancer plus pratiques, plus fiables et plus puissants suscite également des questions d'ordre politique qu'il sera pressant de résoudre. Les aspects éthiques et psychosociaux mettent en jeu les intérêts des participants et ceux des membres à risque de leur famille et les préoccupations des cliniciens-chercheurs/conseillers génétiques dans le cadre de l'examen génétique. Les questions d'ordre politique, pour leur part, s'articulent autour de l'équilibre à maintenir entre la défense des intérêts des participants et ceux de la société ou d'autres tierces parties à l'extérieur de ce contexte, par exemple des employeurs et des assureurs pour qui l'information génétique pourrait se révéler pertinente.

### 6.1 Énoncés de politique et lignes directrices

Divers organismes américains ont publié des énoncés concernant l'examen génétique de prédisposition au cancer<sup>227, 175</sup>. À ce jour, les organisations professionnelles du Canada n'ont communiqué aucun énoncé semblable. Toutefois, le Programme canadien de technologie et d'analyse du génome (CTAG) a amorcé un programme de recherche dans le domaine génétique en vue d'étudier l'incidence d'ordre social, éthique et juridique de l'examen génétique<sup>176</sup>.

De son côté, le National Advisory Council for Human Genome Research (NACHGR), dans son énoncé de 1994 sur l'utilisation de l'analyse de l'ADN pour la détection présymptomatique du risque de cancer, adopte une position restrictive sur la question de l'application clinique. L'organisme conclut que « jusqu'à ce que nous disposions de plus de données pour répondre à ces questions fondamentales, l'analyse de l'ADN ou le dépistage de la prédisposition au cancer à l'extérieur d'un milieu de recherche surveillé étroitement ne devrait pas être offert »<sup>227</sup>. Pour sa part, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), qui représente les oncologistes praticiens, a publié un énoncé en 1996 qui s'oppose à celui du NACHGR<sup>175</sup>. Bien qu'il préconise d'autres travaux de recherche, l'ASCO recommande que « l'examen génétique soit offert à certains patients dans le cadre des soins oncologiques préventifs destinés aux familles[...] ». L'énoncé renferme des lignes directrices précisant que les indications de l'examen sont (i) une histoire médicale familiale de cancer révélatrice ou l'apparition de la maladie à un jeune âge, (ii) la disponibilité d'un examen qui peut être interprété de façon appropriée, (iii) des résultats qui influenceront la prise en charge médicale du patient ou du membre de la famille.

L'énoncé de l'ASCO propose une catégorisation des examens génétiques du cancer<sup>175</sup>. Les résultats des examens faisant partie du groupe 1 indiqueraient la présence ou l'absence d'une mutation génétique et comportent un avantage clinique manifeste. Les examens du groupe 2 comprennent l'examen génétique de prédisposition au syndrome cancéreux sein-ovaire et s'appliqueraient lorsque « on suppose que l'identification d'un 'porteur' présente un avantage médical mais qu'on n'en est pas certain ». Les examens du groupe 3 sont ceux pour lesquels l'avantage clinique n'a pas été déterminé clairement. Selon le document de l'ASCO, les

oncologistes ne devraient pratiquer que les examens génétiques des groupes 1 et 2, étant donné que les examens du groupe 3 sont considérés comme « des activités de recherche dont l'incidence clinique est indéterminée et qui ne devraient pas être offertes dans un milieu clinique ». À l'encontre du NACHGR, l'ASCO propose que l'examen génétique de prédisposition au cancer du sein et au cancer de l'ovaire ne soit plus effectué uniquement en milieu de recherche mais étendu au milieu clinique<sup>175</sup>. Compte tenu de l'état actuel de l'étude de la génétique moléculaire du cancer de la prostate, l'examen génétique de prédisposition à ce cancer se rangerait présentement dans le groupe 3 de la catégorisation de l'ASCO.

Pour le moment au Canada, l'examen génétique n'est offert que dans le cadre de programmes de recherche clinique dont l'objectif consiste à déterminer si l'examen génétique devrait faire partie des soins médicaux courants. Effectuer ce type de recherche peut permettre de repérer les niveaux de risque associés à diverses mutations et servir d'assise à l'élaboration de lignes directrices concernant les procédures médicales, le counseling psychologique et les démarches juridiques visant à protéger les intérêts du client. On procède actuellement à la mise au point et à l'évaluation de modèles de protocole d'intervention afin de déterminer l'approche en matière d'examen génétique la plus avantageuse pour le client<sup>228, 229</sup>.

Le rapport préliminaire d'un groupe de travail des National Institutes of Health des États-Unis recommande que les femmes de 25 à 35 ans chez qui on a décelé des mutations génétiques les prédisposant au cancer du sein subissent une mammographie annuelle. En France, le groupe de travail de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) recommande également une surveillance précoce (à partir de l'âge de 30 ans) chez les porteuses de la mutation<sup>230</sup>. Toutefois, aucune étude ne viendrait confirmer l'efficacité de la mammographie précoce chez les porteuses de mutation<sup>231</sup>. L'entreprise américaine Kaiser Permanente est à élaborer des lignes directrices de pratique clinique fondées sur des données probantes s'appliquant à l'examen génétique de détection des mutations du gène *BRCA1*, qu'elle considère comme étant prédictif d'une prédisposition au cancer du sein et au syndrome cancéreux sein-ovaire héréditaires<sup>232</sup>. Ces lignes directrices comprennent un registre *BRCA1* confidentiel renfermant le nom des membres de l'entreprise qui se soumettent à l'examen du *BRCA1* ou qui pourraient décider de s'y soumettre ultérieurement. Les lignes directrices font également état des besoins des patients, tel que le soutien psychologique et social. Aux États-Unis, il n'est pas nécessaire que la Food and Drug Administration (FDA) approuve la plupart des nouveaux examens génétiques. Même si la FDA affirme détenir le pouvoir d'effectuer des études sur les examens génétiques, elle ne dispose pas des ressources nécessaires pour le faire à l'heure actuelle. À défaut de l'approbation de la FDA, les entreprises de biotechnologie établissent des comités d'étude institutionnels pour surveiller l'ensemble des protocoles cliniques<sup>232</sup>.

## 6.2 Discrimination génétique

Au fur et à mesure que l'examen génétique de prédisposition au cancer passe du milieu de la recherche à celui de la pratique clinique au Canada, un autre type de questions d'ordre politique voit le jour, questions concernant les intervenants qui ne font pas partie du milieu clinique et qui pourraient utiliser les résultats de tels examens. Les examens génétiques, de par leur capacité à établir des prédictions quant aux risques futurs pour la santé, pourraient servir à étayer le refus d'accorder de l'assurance-vie ou un emploi<sup>233, 171</sup>. Aux États-Unis, dans la fonction publique fédérale, la *Health Insurance Portability and Accountability Act* de 1996 interdit expressément l'utilisation de l'information génétique pour refuser d'accorder une protection d'assurance-santé collective à des travailleurs qui changent d'emploi<sup>233</sup>. De même, l'Association of British Insurers a imposé un moratoire depuis le début de 1997 sur l'obligation qu'ont les personnes souscrivant une assurance-vie de se soumettre à des examens génétiques<sup>233</sup>. (Depuis janvier 1998, la position de British Life Insurers a changé; ainsi, pour des contrats d'assurance-vie dont la valeur ne dépasse pas 100 000 £, on ne pose aucune question, ni ne désire-t-on avoir accès au dossier médical.) En ce qui concerne les possibilités d'emploi, les employeurs américains ne peuvent plus refuser d'embaucher quelqu'un en raison de l'information génétique le concernant, si cette personne peut exécuter les tâches essentielles du poste sans danger pour elle ou pour les autres<sup>233</sup>. Après l'embauche de travailleurs, les employeurs peuvent exclure de leur régime d'assurance-santé la protection offerte dans le cas d'affections dont la prédisposition est décelée par examen génétique lorsqu'il existe un fondement actuariel justifiant cette exclusion<sup>234</sup>.

Contrairement aux États-Unis où le système de soins de santé est privé, l'intérêt des assureurs et des employeurs au Canada envers ce type d'examen n'est probablement pas si manifeste étant donné que la plupart des coûts de soins de santé de base sont assumés par l'État. Toutefois, l'intérêt des assureurs et des employeurs pour les examens génétiques pourrait s'accroître avec la perspective de la privatisation des soins de santé au Canada<sup>235</sup>. La valeur actuarielle de la plus grande partie de l'information génétique disponible actuellement est assez faible et il est fort peu probable qu'aucun des examens génétiques particuliers de détection d'une prédisposition au cancer ne soit considéré suffisamment rentable pour être utilisé dans le cadre de la démarche de sélection courante des compagnies d'assurances. Toutefois, comme un nombre croissant de personnes en connaissent davantage au sujet de leur risque génétique, les assureurs commerciaux devront décider s'il faut obtenir ce type d'information des personnes désirant souscrire une assurance. Compte tenu de la tension économique accrue, générée par les exigences de consommateurs avisés et la présence de concurrents qui ont recours à ce type d'information, la mise en application de cette procédure deviendra inévitable<sup>188</sup>. Cela sera particulièrement le cas de l'examen génétique de prédisposition au cancer du sein et au cancer de la prostate, étant donné l'intérêt du public à l'égard de ces deux maladies.

Il est tout naturel que l'industrie de l'assurance n'ait pas encore décidé si elle utilisera les résultats des examens génétiques de prédisposition afin d'établir le risque de maladie d'une personne ou de quelle façon elle le fera<sup>236</sup>. Cette indécision tient en partie au fait que les examens génétiques de prédisposition ne font pas l'unanimité parmi les chercheurs eux-mêmes. Ainsi, selon l'étude de

Struewing *et al.*, parue dans le numéro de mai 1997 du *New England Journal of Medicine*, le risque à vie de développer un cancer du sein chez les femmes porteuses de l'une des trois mutations courantes de *BRCA1/2*, mais ne provenant pas de familles à risque élevé, serait de 56 % plutôt que de 85 % comme on l'avait évalué antérieurement par l'extrapolation de données provenant de familles à risque élevé. De même, les chercheurs estiment que le risque de cancer ovarien se situe à 16 % et non à 44 %, et que, de la même façon, le risque de cancer de la prostate est de 16 %<sup>71</sup>. La conception de cette étude en particulier a soulevé la controverse chez les chercheurs qui ont participé à la découverte de ces gènes. Enfin, tous s'entendent pour dire qu'une plus vaste étude évaluant le lien entre le cancer et d'autres mutations devra être effectuée pour pouvoir mieux établir le rapport entre la génétique et le risque de cancer.

La diffusion de l'information génétique dans les milieux de travail comporte des risques sociétaux sur les plans des possibilités d'emploi, de l'assurance-santé et de la protection des renseignements personnels. Dans le cadre d'une offre d'emploi conditionnelle, les employeurs peuvent demander que les candidats subissent un examen médical composé d'un examen physique et d'analyses sanguines pouvant comprendre une analyse génétique. Ils peuvent également demander à consulter les dossiers médicaux d'une personne. Même s'il est interdit à un employeur de faire preuve de discrimination fondée sur une incapacité, il est difficile d'établir avec certitude qu'il n'a pas retenu les services d'une personne ou ne lui a pas accordé de promotion parce qu'il a pris connaissance de l'information provenant d'une analyse génétique. L'emploi et l'assurance-santé sont souvent interreliés. Des employeurs offrant des régimes autofinancés peuvent modifier des protections en vue de diminuer ou d'éliminer la couverture d'états ou de procédures en particulier. Étant donné que de nombreux employeurs examinent eux-mêmes les demandes de règlement de frais de soins de santé, la protection des renseignements médicaux personnels dans les milieux de travail pourrait être compromise.

En règle générale, la législation fédérale canadienne interdit qu'un employeur exige un examen médical avant d'offrir un poste à un candidat<sup>235</sup>. Par conséquent, ne pas retenir les services de quelqu'un par suite de la connaissance des résultats d'un examen génétique enfreindrait probablement les lois canadiennes sur les droits de la personne<sup>235</sup>. Advenant l'autorisation d'exception à ces prescriptions législatives, nombreux sont ceux qui, parmi les milieux scientifiques et d'affaires, manifesteraient leur opposition, appuyés en cela par le public canadien. On peut s'attendre à ce que, dans de tels cas litigieux, les tribunaux, dans leur interprétation des lois canadiennes existantes, jugent que toute décision relative à un emploi fondée sur un examen génétique tiendrait de la discrimination injuste et constituerait une violation des droits de la personne<sup>235</sup>. Les études qui documentent à ce jour un risque accru de cancer particulier, dont le cancer de la prostate, chez des groupes de travailleurs sont difficiles à interpréter. On n'a pas déterminé si cette tendance à la hausse s'explique par l'exposition à des facteurs particuliers liés à l'emploi ou à certains facteurs relatifs au mode de vie<sup>237, 238</sup>. À cet égard, le Commissariat à la protection de la vie privée du Canada affirme qu'aucune technologie de surveillance ne met plus en danger la protection des renseignements personnels que celle conçue pour libérer l'information contenue dans les gènes humains. Le rapport du Commissaire souligne également qu'il importe

d'exercer un contrôle strict sur la diffusion de l'information génétique dans le secteur privé et dans le secteur public<sup>239</sup>.

### **6.3 Connaissance de la génétique et du contexte législatif y afférent**

Contrôler l'accès à l'information médicale revêt une importance primordiale en regard de l'autonomie (le respect de la dignité humaine) de la personne en cause et de sa famille<sup>171</sup>. Toutefois, le fait que des intervenants externes ou des personnes sans formation dans le domaine de la génétique obtiennent l'accès à de l'information médicale censément confidentielle met en évidence la nécessité que les professionnels de la santé connaissent mieux les lois régissant la confidentialité.

### **6.4 Laboratoire de services génétiques**

Pour effectuer un examen génétique prédictif, il faut habituellement obtenir un prélèvement sanguin d'une personne et possiblement d'autres membres de sa famille, après qu'ils ont accordé leur consentement éclairé à cette procédure et reçu des services de counseling appropriés. La collecte des prélèvements doit s'effectuer avec soin, de sorte qu'ils soient étiquetés et entreposés de façon appropriée en vue de l'analyse de l'ADN. Les prélèvements d'ADN qui ont subi une détérioration, qui ont été contaminés ou qui n'ont pas été manipulés de façon appropriée au cours de la collecte, de l'entreposage ou de l'examen, peuvent entraîner des résultats faux positifs ou faux négatifs.

Au Canada, en raison des ressources de laboratoire limitées, diverses cliniques offrent différents types d'analyses de laboratoire. Afin que le délai d'exécution soit plus court, le TPT représente parfois la technique de choix. Bien que cette procédure soit beaucoup plus rapide que le séquençage d'un gène en entier, elle comporte certains désavantages. Ainsi, elle ne permettra pas de déceler toutes les mutations présentes. Plus particulièrement, en ce qui concerne le *BRCA1*, la technique du TPT ne détectera qu'environ 70 à 90 % des mutations<sup>156</sup>.

Malgré l'existence de programmes d'agrément pour s'assurer de l'application de normes de niveau élevé à l'équipement et à la formation du personnel, même les meilleurs laboratoires peuvent commettre des erreurs. Même si on juge que le risque d'erreur en matière d'examen prédictifs est faible, il est tout de même nécessaire d'informer les clients de la possibilité qu'une erreur se produise. Les tribunaux canadiens tiennent l'établissement hospitalier, qui transmet les prélèvements en vue des analyses, responsable de bien connaître les installations, l'équipement, les ressources et le personnel du laboratoire; de faire en sorte que le laboratoire soit dirigé par un directeur agréé par le CCGM; d'informer le client de la possibilité qu'une erreur se produise au laboratoire et de faire mention d'erreurs antérieures; de s'assurer que le personnel du laboratoire est professionnellement compétent; et d'informer le client du taux moyen de résultats faux positifs et de résultats faux négatifs<sup>176</sup>.

Même si l'examen génétique prédictif du cancer du sein et du cancer de la prostate héréditaires en est encore à l'étape de la recherche en ce qui concerne la découverte de nouvelles mutations, des données préliminaires indiquent qu'environ 60 % des femmes à qui l'on offre l'examen génétique de prédisposition au cancer du sein lié au *BRCA1* acceptent de s'y soumettre. Par ailleurs, advenant que nous disposions de techniques comme le TPT qui permettent de détecter la plupart des mutations génétiques, il faudra que le nombre de conseillers génétiques et de cliniciens augmente considérablement en raison de la charge de travail accrue<sup>240</sup>.

## 6.5 Rapport utilisation-coût et évaluations normatives

Il importe également d'étudier le coût de l'examen génétique de prédisposition au cancer héréditaire et de déterminer qui assume ces frais. À l'heure actuelle, l'examen génétique en est toujours à l'étape de la recherche clinique; toutefois, il faudra effectuer une analyse utilisation-coût comparant cette procédure aux examens traditionnels (non génétiques) tels que la mammographie et le dosage de l'APS avant de pouvoir la mettre en application à grande échelle. Des analyses économiques des examens génétiques par rapport aux examens traditionnels dans le cas du rétinoblastome<sup>241</sup> et du cancer du côlon<sup>242, 243</sup>, par exemple, indiquent que chaque gène lié à une maladie doit faire l'objet d'une évaluation sur les plans de la technologie courante, des soins cliniques et des résultats thérapeutiques. Lors de l'étude du coût de l'examen génétique du cancer du sein et du cancer de la prostate héréditaires, on doit tenir compte de facteurs tels que la précision de l'examen, la probabilité d'un résultat positif, le coût de l'examen et des services de conseil génétique, l'effet émotionnel d'un résultat positif et d'un résultat négatif, et l'incidence d'un résultat positif ou d'un résultat négatif sur la conformité aux options traditionnelles<sup>244</sup>. Avant de décider qui assumera les coûts de l'examen génétique, on devra disposer de plus de renseignements concernant la prévalence et la pénétrance des gènes de prédisposition aux cancers du sein et de la prostate<sup>245</sup>.

## 6.6 Assumer les coûts de l'examen génétique et des services préventifs : l'enseignement tiré de l'expérience avec le cancer du sein

Présentement au Canada, l'examen génétique prédictif portant sur le *BRCA1* est confiné au domaine des oncogénéticiens. Bien qu'il n'en soit qu'à une des premières étapes de son développement, l'examen génétique est de plus en plus considéré comme une option en jeu dans le secteur privé commercial. Étant donné l'incidence d'ordre éthique et psychologique de cet examen, sa disponibilité à grande échelle dans le secteur commercial soulève une vive controverse.

Au moment où l'entreprise américaine Genetics and IVF Institute de Fairfax (Virginie) offrait l'examen de détection des mutations du *BRCA1*, les chercheurs proposaient que cet examen ne s'effectue que dans le cadre d'un milieu de recherche jusqu'à ce que les véritables risques liés aux mutations soient déterminés<sup>232</sup>. À la fin de 1996, Myriad Genetics, de Salt Lake City (Utah), a



commencé à offrir à grande échelle l'examen génétique de détection des mutations du gène *BRCA1*. Le laboratoire de cette société américaine, Myriad Genetic Laboratories, offre désormais trois types d'examen qui permettent l'analyse tant du gène *BRCA1* que du gène *BRCA2*<sup>246</sup>. Le type d'examen offert est le même que celui qui est effectué au Canada; toutefois, le délai d'exécution est raccourci en raison de la disponibilité d'équipement d'autoséquençage informatisé. De plus, Myriad offre l'examen génétique même aux personnes dont l'histoire médicale ne révèle aucun cas de cancer du sein. Pour subir l'examen, il faut se rendre à une clinique d'oncogénétique canadienne, où l'on effectue le prélèvement sanguin qu'on fait par la suite parvenir à un laboratoire aux États-Unis. Le prélèvement est analysé et un rapport des résultats de l'examen est envoyé en toute confidentialité au médecin traitant qui veillera à ce le client reçoive des services de conseil génétique appropriés et comprenne bien les résultats de l'examen. Les résultats de l'examen sont communiqués au client en même temps qu'on lui offre des services éducatifs et de counseling au besoin. La procédure de suivi peut comprendre l'établissement d'un plan personnalisé de gestion du risque dans le cadre duquel les membres de la famille peuvent se soumettre à l'examen, le cas échéant.

Une autre entreprise américaine, OncorMed Inc. de Gaithersburg (Maryland), s'est vu accorder la première l'approbation de la FDA pour commercialiser l'examen génétique d'évaluation du risque de cancer du sein envahissant sans pénétration aux ganglions lymphatiques<sup>247</sup>. Le système de détection des gènes de cette entreprise consiste en une épreuve d'hybridation *in situ* en fluorescence (sonde d'ADN) qui détermine la présence qualitative du gène *HER2* dans du tissu mammaire humain formolé et conservé dans de la paraffine. Cet examen est indiqué à titre de mesure d'appoint à l'information clinique et pathologique existante utilisée pour établir le pronostic de carcinomes mammaires localisés. La société pharmaceutique américaine Genentech Inc. a mis au point un nouveau médicament, Herceptin, qui cible le gène *HER2*. OncorMed offre l'examen génétique de dépistage de ce gène. Le 28 septembre 1998, Herceptin a été approuvé par la FDA pour le traitement du cancer du sein métastatique.

Bien que, dans le secteur commercial, les développements s'effectuent à un rythme constant en vue d'offrir l'examen génétique de prédisposition au cancer du sein héréditaire, son utilité pour la population en général ne fait toujours pas l'unanimité. Même si les mutations du *BRCA1* et du *BRCA2* sont responsables de la majorité des cas de cancer du sein héréditaires, ces gènes, dans l'ensemble, ne seraient responsables que de 10 % de tous les cas de cancer du sein. Un résultat négatif ne signifie pas que la maladie ne surviendra pas par suite d'un autre mécanisme pathologique. De même, les personnes qui sont porteuses d'une mutation d'après le résultat de l'examen peuvent ne jamais être atteintes du cancer du sein.

En outre, il importe d'examiner d'autres aspects comme le coût et la responsabilité d'assumer le coût de l'examen. Aux États-Unis, le coût approximatif de ce type d'examen s'élève à 1 500 \$ l'examen<sup>176</sup>. Certaines compagnies d'assurances peuvent couvrir le coût de tels examens, et le récupérer par la suite en augmentant les primes des personnes dont les résultats d'examen sont positifs. Afin de prévenir un tel préjudice et parce qu'il n'existe pas de moyen de protéger de façon appropriée les renseignements personnels, de nombreux clients peuvent choisir d'assumer

les coûts de l'examen et, par là, éviter d'avoir à verser des primes accrues ou de voir leur police d'assurance annulée advenant que la compagnie d'assurances ait accès aux résultats de l'examen<sup>232</sup>. Ainsi, la personne qui signe un formulaire de demande de proposition standard autorise la compagnie d'assurances à avoir pleinement accès à tous ses dossiers médicaux. Des femmes dont les résultats de l'examen indiquent la présence d'un gène muté peuvent ne pas pouvoir obtenir d'assurance-santé même si elles ne sont pas atteintes de cancer du sein.

Même si l'examen génétique prédictif est prometteur puisqu'il offre la possibilité d'une intervention précoce en matière de détection et de traitement du cancer du sein héréditaire et qu'il peut réduire le risque de survenue de la maladie, les ministères de la Santé du Canada doivent examiner les coûts de sa mise en application. Les aspects fondamentaux à étudier comprennent le coût du dépistage à grande échelle lorsque la fréquence d'apparition de la maladie est faible; la sensibilité, l'exactitude et le contrôle de la qualité de l'examen génétique; l'existence d'interventions appropriées pour arrêter la progression de la maladie au moment de l'instauration de l'examen; la détermination des personnes à qui l'examen génétique est offert, du moment où s'effectuera l'examen génétique et des motifs qui justifient l'examen. Afin que les ordres de gouvernement puissent financer de façon avisée l'examen génétique prédictif du cancer du sein, ils doivent pouvoir clairement mesurer et définir ses avantages. Par exemple, l'examen génétique peut permettre la détection précoce d'une maladie et favoriser la participation à des programmes de surveillance, de sorte que l'efficacité médicale s'en trouvera accrue. Cette approche novatrice de « soins médicaux préventifs », qui met l'accent sur la surveillance afin d'optimiser la prévention, la détection précoce et la survie, pourrait amener une réduction des coûts des soins de santé relatifs au traitement de maladies.

## 7. CONCLUSIONS

1. Les cancers du sein et de la prostate représentent la deuxième cause de mortalité et les tumeurs malignes les plus fréquemment diagnostiquées chez les femmes et les hommes, respectivement. L'âge, l'origine ethnique et l'histoire familiale constituent des facteurs de risque certains du cancer du sein et du cancer de la prostate.
2. Le cancer du sein et le cancer de la prostate héréditaires sont associés à des altérations de l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs et d'oncogènes.
3. La majorité des cas de cancer du sein héréditaires peuvent être attribués à des mutations de la lignée germinale des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, tandis que les autres cas sont attribuables à l'hyperexpression d'oncogènes et à d'autres anomalies génétiques. La prévalence des mutations du *BRCA1* est plus élevée dans les familles comportant des cas à la fois de cancer du sein et de cancer de l'ovaire. Les cancers du sein liés aux mutations du *BRCA1* sont souvent de degré histopathologique III, marqués par l'hyperexpression de *p53* et à récepteurs d'œstrogène négatifs. Par opposition au *BRCA1*, le gène *BRCA2* est associé à un nombre moindre de cas de cancer de l'ovaire, mais à plusieurs cas de cancer du sein chez l'homme. Les mutations fondatrices 185delAG et 5382insC du *BRCA1* et 6174delT du *BRCA2* sont présentes chez environ le tiers des malades d'origine juive ashkénaze atteintes de cancer du sein.
4. L'expression protéinique des gènes *Bcl-2* et *p53* joue un rôle en tant qu'indicateur indépendant du pronostic de survie sans récurrence à la suite du traitement radical. Les mutations de prédisposition du gène *HPC1* ne sont responsables que d'une minorité de cas familiaux de cancer de la prostate et sont plus susceptibles de se produire dans les familles d'origine afro-américaine et dans les familles comptant au moins quatre cas de la maladie. L'identification de familles comportant de nombreux cas de cancer de la prostate devrait permettre de repérer d'autres gènes de prédisposition même si, en se fondant sur l'expérience avec le *HPC1*, la tâche s'annonce complexe. Néanmoins, cette procédure permettrait d'obtenir un marqueur de malignité utile, quoique le problème de définir l'intervention à effectuer chez la personne atteinte de la maladie devra tout de même être réglé compte tenu des limites des options thérapeutiques traditionnelles. Les marqueurs traditionnels actuels, comme l'APS, sont spécifiques à un organe plutôt qu'à une tumeur, ce que le marqueur idéal devrait être. Par conséquent, la probabilité de résultats faux positifs ou négatifs est élevée. Les caractéristiques d'un marqueur idéal devraient comprendre la capacité de détecter une tumeur, d'évaluer son potentiel de malignité, de déterminer son stade d'évolution et l'étendue de sa propagation.
5. Les aspects éthiques fondamentaux relatifs à l'examen génétique prédictif du cancer du sein et du cancer de la prostate héréditaires englobent le consentement éclairé, la protection des renseignements personnels et la confidentialité, et les répercussions familiales. L'examen génétique produit des effets psychologiques, notamment le sentiment

de rejet, la diminution de l'estime de soi et l'anxiété, que peuvent ressentir tant les porteurs que les non-porteurs. L'examen génétique prédictif du cancer du sein et du cancer de la prostate soulève des questions d'ordre social telles que l'eugénisme. L'origine ethnique et le sexe viennent accroître le risque de discrimination génétique auquel doivent faire face les porteurs qui désirent souscrire une assurance, sont à la recherche d'un emploi ou entreprennent une démarche d'adoption.

6. À l'heure actuelle au Canada, l'examen génétique n'est offert que dans le cadre de programmes de recherche clinique qui étudient son intégration aux soins médicaux courants. Au fur et à mesure que le public connaîtra mieux cette technique et que de nouvelles technologies seront mises au point, la demande de services d'examen génétique augmentera inévitablement. Étant donné le caractère public de ce sujet, l'intérêt manifesté par le secteur privé envers cette question en raison de la possibilité de gains financiers ainsi que l'incidence d'ordre éthique, psychosocial et politique de l'examen, il serait indiqué d'établir des lignes directrices de recherche clinique s'appliquant à l'examen génétique prédictif destiné aux familles dont l'histoire médicale est révélatrice à cet égard. Tant en ce qui concerne la prédisposition au cancer du sein que la prédisposition au cancer de la prostate, ces lignes directrices comprendraient : (i) un mécanisme de mise à jour de l'information portant sur les aspects médicaux, tel un groupe d'experts permanent comptant des représentants des disciplines pertinentes (génétique moléculaire, gynécologie, urologie et oncologie); (ii) la formation approfondie des professionnels de la santé qui offrent de l'information et des services de counseling dans ce domaine, notamment l'obligation pour le directeur du laboratoire de détenir le certificat en génétique moléculaire décerné par le CCGM, ou l'équivalent américain; (iii) la disponibilité de services d'examen génétique dans des centres appropriés (par exemple, laboratoires agréés par le CCGM); (iv) des services de counseling non dirigé (avant la tenue de l'examen, à la communication des résultats et pendant une période de suivi) sur les aspects éthiques, psychosociaux et politiques relatifs à l'examen; (v) l'importance d'obtenir le consentement éclairé; (vi) des mesures incitant la participation aux activités de recherche.
7. Il faudra effectuer d'autres études, notamment une recherche approfondie portant sur de plus grands sous-groupes de familles, afin de repérer et d'évaluer d'autres déterminants génétiques du cancer du sein et du cancer de la prostate. Ces études devraient mettre l'accent sur la valeur prédictive positive, l'exactitude, la fiabilité, la sensibilité et le rapport utilisation-coût de l'examen génétique par rapport aux autres types d'examen traditionnels.
8. La forme héréditaire ne représente qu'une faible proportion du nombre total de cas de cancer du sein et de cancer de la prostate. L'élaboration et la mise en application des éléments des lignes directrices de recherche clinique mentionnées ci-dessus nécessiteront une planification et des ressources importantes; toutefois, le fardeau économique et sociétal énorme que constituent ces tumeurs malignes et leur traitement, sans compter l'augmentation considérable prévue du nombre de nouveaux cas, inciteront sans doute les Canadiens à juger qu'il est nécessaire de consacrer des fonds à ce domaine.

## 8. PERSPECTIVES FUTURES

La thérapie génique est une approche thérapeutique dont l'objectif consiste à prendre pour cible la tumeur et à l'atteindre à l'aide de l'oncogène ou du gène suppresseur de tumeurs approprié selon le cancer. Il existe trois méthodes de transfert du gène : la première consiste à administrer le gène au patient par une injection dans un muscle ou le tissu thyroïdien; la deuxième fait appel à un vecteur viral pour transférer le gène; la troisième utilise les liposomes comme système de transport de l'ADN<sup>248, 249</sup>. Habituellement, le transfert du gène par le biais de l'ADN ne produit que des effets transitoires dans le tissu cible, tandis que la plupart des transferts de gènes par l'entremise d'un vecteur viral amène l'intégration permanente du gène. Les rétrovirus et les adénovirus sont les vecteurs viraux les plus couramment utilisés. Dans le cas des rétrovirus, il est plus facile d'obtenir des vecteurs viraux dont la fonction de réplication est inactivée, ce qui permet l'intégration permanente du gène dans les cellules cibles, mais seulement dans les cellules en phase active de division.

Les adénovirus peuvent pénétrer dans la plupart des cellules, permettre un transfert d'efficacité élevée, et leur action ne dépend pas de la division cellulaire<sup>250, 251</sup>. Les liposomes sont constitués d'une membrane multicouche de phospholipides qui forment un complexe avec l'ADN<sup>252</sup>. La constatation de la présence de mutations du gène *BRCA1* dans des cas de cancer du sein et de cancer de l'ovaire héréditaires a mené à un essai clinique de phase I pour étudier la possibilité de remplacer le gène *BRCA1* par un gène correcteur en tant que thérapie génique possible du cancer de l'ovaire<sup>253</sup>. Selon les résultats de l'essai, il est possible de transférer le *BRCA1* aux cellules cancéreuses de l'ovaire à l'aide d'un vecteur rétroviral tout en encourageant un risque minimal de péritonite ou de tolérance. La dose humaine la plus élevée consistait en quatre injections quotidiennes représentant un total de  $4 \times 10^{10}$  particules du vecteur chaque mois pendant deux à quatre mois. Chez 8 des 12 patients, la maladie est demeurée stable pendant 4 à 16 semaines, tandis que chez trois malades, la tumeur a régressé<sup>253</sup>. De même, la thérapie génique par voie parentérale à l'aide du *p53* amène une régression de tumeurs du sein par un mécanisme d'antiangiogénèse, sans entraîner de toxicité<sup>108</sup>.

De la même façon qu'il est possible de restaurer la fonction d'un gène par la thérapie génique, on peut inhiber la fonction d'un gène à l'aide d'un « antimessager ». Les oligonucléotides antimessagers sont des séquences modifiées chimiquement d'ADN simples brins qui sont complémentaires de l'ARNm portant l'information génétique d'un gène cible et qui sont capables d'inhiber un gène en particulier. Dernièrement, on a constaté que des oligonucléotides antimessagers *Bcl-2* accroissent la chimiosensibilité des cellules d'un mélanome humain implanté chez une souris, ce qui donne à penser que le fait de réduire l'activité du *Bcl-2* dans les cellules d'un mélanome peut améliorer la chimiosensibilité des cellules et les résultats thérapeutiques<sup>254</sup>. Une étude de phase II au cours de laquelle les participants ont reçu des injections intraveineuses hebdomadaires d'un anticorps du *HER2* indique que cette intervention inhibe la croissance du cancer du sein chez les patients dont les cellules cancéreuses sont caractérisées par l'hyperexpression de *HER2*<sup>255</sup>. Le fait de mieux comprendre le fondement moléculaire du cancer

du sein héréditaire permet de concevoir des stratégies thérapeutiques plus précises et plus efficaces.

Si la carcinogénèse de la prostate s'explique par l'absence de *p53*, de *HPC1* ou d'un autre gène suppresseur de tumeurs, qu'arrive-t-il s'il est possible « d'allumer » la fonction normale de *p53* (ou de *HPC1*) ? De même, s'il est confirmé que l'hyperexpression de *Bcl-2* ou d'un autre oncogène stimule la carcinogénèse de la prostate, qu'arrive-t-il s'il est possible « d'éteindre » l'expression du *Bcl-2* ? Au fil de l'accroissement des connaissances sur la biologie moléculaire du cancer de la prostate, le nombre de cibles moléculaires pour la thérapie génique de cette maladie augmente également. Diverses formes de thérapie génique font déjà l'objet d'études, et plusieurs essais cliniques de phase I sont en cours<sup>256, 257</sup>. Les gènes correcteurs évalués par ces essais et d'autres essais à venir comprennent des antioncogènes (par exemple, le blocage de l'expression du *Bcl-2* par un antimessager) et des gènes suppresseurs de tumeurs (par exemple, la thérapie génique à l'aide du *p53* introduit par un adénovirus)<sup>258, 259</sup>.

Ces nouvelles approches pourront permettre de traiter le cancer du sein et le cancer de la prostate d'une façon moins toxique et plus efficace que les méthodes thérapeutiques actuelles. Cette nouvelle technologie crée également de nouvelles responsabilités d'ordre éthique (en raison de son incidence psychosociale et politique), soit de s'assurer de l'innocuité de ces stratégies tant pour les malades que pour les professionnels de la santé.

## 9. MÉTHODOLOGIE

Les documents publiés ont été obtenus en effectuant des recherches dans un certain nombre de bases de données bibliographiques. Les bases de données et les diverses stratégies de recherche utilisées figurent au tableau 1. Les recherches documentaires ont été axées sur les articles de langue anglaise et sur les études chez les humains.

Les documents de fond ont été repérés en effectuant des recherches dans MEDLINE pour l'année 1997. Les recherches approfondies ont été effectuées dans les bases de données électroniques MEDLINE, CancerLit, EMBASE et HealthSTAR des années 1990 à 1997 ainsi que BIOETHICSline, PsycINFO, Social SciSearch et Sociological Abstracts de 1994 à juin 1998, recherches effectuées à l'aide des mots clés de génétique moléculaire (tableau 1). On a également procédé au dépouillement manuel de revues et de bibliographies, et à des recherches dans la base de données Current Contents (Clinical Medicine Abstracts) afin de se tenir informés des faits nouveaux (tableau 1). Au moment de rédiger le rapport, on a également acquis un certain nombre d'ouvrages de référence soit en se fondant sur les recensions parues dans des revues spécialisées, soit par suite d'une consultation avec des experts du domaine.

Les articles pertinents ont été récupérés, examinés et classés par sujet. Deux membres de l'équipe de projet ont passé en revue chacun de leur côté les recherches de bases de données mentionnées ci-dessus afin de repérer des articles pertinents pour le présent rapport. Des articles de fond constituent les principales sources de référence en ce qui concerne les annexes I et II du rapport. Les sources de référence secondaires ayant rapport avec ces annexes ont été recensées (et récupérées) d'après des mentions dans les articles de fond pertinents. Ces dernières références ont été choisies afin d'offrir un aperçu de certains éléments particuliers (par exemple, la portée des données estimatives), et représentent généralement des analyses regroupées (par exemple, des méta-analyses, des analyses économiques) mentionnées dans de nombreux articles de fond. Lorsque des documents renvoyaient à des ouvrages canadiens pertinents (rapports de groupes de travail à partir de 1990, études publiées dans des revues canadiennes spécialisées), on a effectué une recherche documentaire afin de les repérer et de les récupérer, le cas échéant.

Un réseau de spécialistes des domaines pertinents provenant des quatre coins du Canada ont offert leurs conseils quant à l'aspect scientifique et au contenu du rapport. Enfin, à la suggestion des examinateurs du présent rapport, nous avons consulté d'autres documents.

**Tableau 1 : Bases de données consultées et description des recherches documentaires**

BASE DE DONNÉES	PÉRIODE	LIMITES	MOTS CLÉS
MEDLINE CancerLit	1997	Anglais; humain	breast(w)neoplasm? ? AND (review/de/ti/ Ordt=review); prostat?(w)neoplasm? ? AND (review/de/ti OR dt=review)
MEDLINE CancerLit HealthSTAR EMBASE	1990-1997	Anglais; humain	(breast(w)cancer OR breast(w)neoplasm?)/de,ti AND ((Mass(w)screening/de,ti AND genet? OR gene OR genes)/de,ti from EMBASE) OR genetic(w)screening OR heterozygote(w)detection OR genetic(w)analysis OR hereditary(w)disease? OR familial(w)disease OR genetic(w)disorder? OR genetic(w)counseling)/de,ti);  (prostate(w)cancer OR prostate(w)neoplasm?)/de,ti AND ((Mass(w)screening/de,ti AND genet? OR gene OR genes)/de,ti from EMBASE) OR genetic(w)screening OR heterozygote(w)detection OR genetic(w)analysis OR hereditary(w)disease? OR familial(w)disease OR genetic(w)disorder? OR genetic(w)counseling)/de,ti)
Current Contents	1997- 22 juin 1998	Anglais; humain	(gene* or screening) AND (prostat? OR breast)
BIOETHICSline PsycINFO Social SciSearch Sociological Abstract	1994- juin 1998	Anglais; humain	(genetic? ?(w)screening OR screening) AND (prostat? OR breast)
Bibliothèque de l'OCCETS			Tous les termes pertinents

\* ou ?? ou ?= troncature



# ANNEXE I

## 1. Cancer du sein

### 1.1 Portée de la maladie

Le cancer du sein est la deuxième cause de mortalité par cancer chez les Canadiennes et le cancer féminin le plus fréquent<sup>260</sup>. Chaque année au Canada, on estime à 19 300 le nombre de nouveaux cas et à 5 300 le nombre de décès. Dans une proportion importante, le décès survient lorsque les femmes sont en âge de procréer et d'être productives sur le plan économique. Vingt-deux pour cent des cas de cancer du sein se produisent avant l'âge de 50 ans, 44 % se manifestent chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, tandis que 34 % des cas surviennent chez les femmes de plus de 70 ans. Dans l'ensemble, 1 femme sur 9 est atteinte du cancer du sein au cours de sa vie, et 1 femme sur 25 décède des suites de cette maladie. Au cours de la dernière décennie, l'incidence consignée du cancer du sein s'est accrue de façon constante par suite, en partie, de la mise en application de l'examen mammographique<sup>261</sup>.

L'histoire familiale constitue un important facteur de risque de survenue du cancer du sein<sup>154, 262</sup>. Ce lien est particulièrement manifeste lorsqu'il s'agit du cancer du sein d'apparition précoce (en période de préménopause)<sup>9</sup>. Par rapport aux facteurs environnementaux, les facteurs génétiques accroissent encore plus le risque de cancer du sein chez les femmes dont les apparentées du premier degré (mère, sœur ou fille) sont atteintes de la maladie<sup>263</sup>. Le risque de cancer du sein varie selon l'âge et est fonction de facteurs hormonaux et nutritionnels<sup>264, 260, 261</sup>. Les années potentielles de vie perdues pour cause de cancer du sein équivalent à 97 000 ans, par comparaison à 25 000 ans en ce qui concerne le cancer de l'ovaire et à 35 000 ans en ce qui a trait au cancer de la prostate, ce qui indique l'âge relativement jeune des femmes à leur décès par suite de cancer du sein<sup>260</sup>. Même si le cancer du sein touche surtout les femmes, environ 1 % des cas (1 600 sur 180 000 nouveaux cas de cancer du sein) ont été diagnostiqués chez des hommes, et environ 400 hommes sont décédés des suites de cette maladie aux États-Unis en 1998<sup>265</sup>. Étant donné les répercussions considérables de cette affection sur la société en général, la Première Conférence mondiale sur le cancer du sein s'est tenue à Kingston (Ontario) en juillet 1997 afin de dresser un tableau de la situation mondiale dans ce domaine<sup>266</sup>.

### 1.2 Présentation clinique

Le cancer du sein, qui attaque principalement les cellules des canaux galactophores, est appelé « carcinome intracanaux »<sup>267</sup>. Environ 5 à 10 % des cas de cancer du sein trouvent leur origine dans les lobules et portent alors l'appellation de « carcinome lobulaire ». Ce dernier type de cancer est en général caractérisé par une atteinte bilatérale. La maladie est classée en formes envahissantes et formes localisées. Le cancer envahissant prend naissance dans les lobules ou les canaux galactophores, tandis que le cancer localisé ou *in situ* est confiné à l'épithélium des lobules ou des canaux. Le cancer du sein localisé le plus courant est le « carcinome intracanaux *in situ* » (CIIS). Après un certain temps, le CIIS peut se transformer en cancer envahissant, de sorte que

son exérèse est indiquée. De son côté, le « carcinome lobulaire *in situ* » est considéré comme un signe précurseur de l'éventualité d'une croissance tumorale future, et c'est pourquoi on recommande d'adopter des mesures de surveillance<sup>267</sup>.

Les cellules cancéreuses localisées dans les canaux galactophores ou la glande mammaire sont considérées comme un « cancer primitif ». Avec le temps, ces cellules peuvent proliférer et envahir d'autres parties de l'organisme par l'entremise des ganglions lymphatiques ou de la circulation sanguine et devenir ainsi un « cancer envahissant ». Donc, le plus important critère d'évaluation du risque futur de diffusion de la maladie consiste à déterminer si les cellules cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques<sup>268</sup>.

En règle générale, les tumeurs du cancer du sein sont classées en trois degrés en fonction du stade d'évolution. L'évaluation et la définition du degré de différenciation histopathologique de la tumeur sont fondées sur ses caractéristiques telles que la formation de tubules, la vitesse de la division cellulaire et la taille du noyau. Les tumeurs de degré I sont caractérisées par un degré élevé de différenciation; les tumeurs de degré II sont marquées par un degré moyen de différenciation; et les tumeurs de degré III sont faiblement différenciées<sup>269, 267</sup>. Certains cancers sont d'évolution lente et rarement mortels, tandis que d'autres se manifestent lentement mais évoluent rapidement et deviennent très envahissants. Les tumeurs de degré III représentent la forme de cancer dont l'évolution est la plus rapide et le taux de survie le plus faible. Les méthodes de détection traditionnelles courantes ne permettent pas d'établir facilement la distinction entre les tumeurs des divers degrés.

Il existe trois causes fréquentes des grosseurs mammaires bénignes : les fibroadénomes, les kystes grossiers et les changements fibroglandulaires<sup>261</sup>. Les fibroadénomes sont des masses rondes, circonscrites, fermes, mobiles et qui ressemblent aux kystes à la palpation. Par opposition aux kystes qui apparaissent à un âge avancé, les fibroadénomes surviennent chez des femmes jeunes. Habituellement, les changements fibroglandulaires se manifestent par de la douleur et une atteinte symétrique; ils surviennent le plus souvent dans le quadrant supérieur externe du sein et ne sont pas clairement démarqués<sup>261</sup>.

### 1.3 Méthodes de dépistage traditionnelles

La surveillance du cancer du sein englobe trois méthodes standard : l'examen clinique des seins (ECS), l'auto-examen des seins (AES) et la mammographie<sup>264</sup>.

**Effets cliniques :** Selon l'Étude nationale sur le dépistage du cancer du sein, l'utilité de l'ECS fréquent dans le diagnostic du cancer de stade précoce sans envahissement des ganglions lymphatiques ne fait aucun doute<sup>270</sup>. Comme la détection d'une masse de moins de 1 cm par l'ECS peut se révéler difficile<sup>271</sup>, il importe que l'examen soit pratiqué par une personne avertie et expérimentée. Les professionnels de la santé qui effectuent régulièrement l'ECS sont les mieux placés pour détecter des grosseurs mammaires. L'examen approfondi et rigoureux suppose l'observation de toute différence récente dans la taille des seins, leur forme, la texture et la

couleur de la peau, et la vérification d'un écoulement par le mamelon ou de sa rétraction<sup>261</sup>. Les données recueillies de façon prospective au cours de l'étude nationale indiquent que la pratique systématique de l'AES comprenant l'examen visuel, l'utilisation à la palpation du coussinet tactile des trois doigts du milieu de la main et un mode de recherche rigoureux dans une zone de recherche bien définie peuvent réduire le risque de mortalité par suite de cancer du sein. Pour que l'AES soit efficace, il doit être fait au moment où la tumeur est détectable et peut être guérie. On a constaté que l'AES était le plus efficace lorsqu'il était pratiqué deux ans avant le diagnostic du cancer du sein<sup>272</sup>. Les femmes devraient effectuer l'AES une fois par mois, une semaine après le début des menstruations. Cette pratique permet la détection d'une zone douloureuse ou d'une masse dure dans la région des seins, de la clavicule ou des aisselles; d'un écoulement spontané par le mamelon ou de desquamation; ou d'un enflure, d'une rougeur ou d'un changement cutané<sup>265, 261</sup>. La plus grande réduction de la mortalité pour cause de cancer du sein se produit lorsque le diagnostic est posé avant que le cancer n'ait évolué à la forme d'une grosseur ou d'une zone indurée.

Des études démontrent que la mammographie de dépistage amène chez les femmes une réduction importante de la mortalité par suite de cancer du sein<sup>273</sup>. Toutefois, en raison de la densité des seins, il est souvent difficile d'interpréter l'examen mammographique de femmes âgées de moins de 30 ans, de sorte que cet examen comporte peu d'avantages dans ce groupe d'âge. La technique mammographique optimale comporte normalement deux clichés de chaque sein sous compression ou des agrandissements de zones anormales. La mammographie à deux clichés permet de détecter un plus grand nombre de cancers, de réduire le nombre de consultations de rappel et est plus rentable que la mammographie à un seul cliché<sup>274</sup>. Un radiologiste chevronné saura établir clairement la nature d'une grosseur. Ainsi, la présence de microcalcifications regroupées ou aux contours irréguliers dans la grosseur constitue un indice d'un carcinome. Toutefois, la sensibilité globale de la mammographie en ce qui concerne les tumeurs du sein palpables est considérée comme n'étant pas supérieure à 82 %, et peut se révéler beaucoup plus faible chez les femmes préménopausées<sup>264</sup>. Les professionnels de la santé doivent tenir compte tant du niveau de risque individuel que des résultats de l'ECS afin de déterminer si les résultats d'une mammographie seront très difficiles à interpréter<sup>261</sup>. Advenant que les seins soient très tuméfiés, on optera plutôt pour l'échographie afin de différencier les grosseurs solides des grosseurs liquides, celles-ci étant rarement associées au cancer. De 30 à 60 % des résultats positifs d'une mammographie sont des résultats faux positifs. Souvent, il faut effectuer un deuxième examen, non pour confirmer un résultat positif, mais en raison de la difficulté à interpréter le cliché. Selon des études américaines par exemple, près du tiers des mammographies sont de piètre qualité et doivent être effectuées de nouveau. L'hormonothérapie et un régime alimentaire riche en lipides peuvent contribuer à l'augmentation de la densité des seins, ce qui rend les radiographies difficiles à interpréter. Pour éviter de susciter inutilement de l'anxiété, il importe de préciser que la nécessité d'effectuer une autre mammographie peut ne pas découler d'un diagnostic possible de cancer du sein, mais s'expliquer par les caractéristiques personnelles des seins, le moment du mois, le régime alimentaire ou la piètre qualité des radiographies. Chaque fois que l'interprétation d'une mammographie laisse planer un doute, on devrait demander l'opinion d'un autre radiologiste<sup>261</sup>.

La mammographie de dépistage est l'examen effectué chez des personnes asymptomatiques dans le but de détecter un cancer de stade précoce. Lorsque la mammographie de dépistage révèle une anomalie, on effectue d'autres mammographies de précision élevée afin de circonscrire l'étendue et l'emplacement de l'anomalie. L'agrandissement et les clichés de zones comprimées par pression locale sont utilisés pour obtenir une vue plus claire de petites zones indurées, en déplaçant le tissu mammaire avoisinant<sup>261</sup>.

Lorsque l'examen cytologique, la mammographie et l'examen physique indiquent la présence d'une lésion cancéreuse, on procède à une biopsie. Un peu de tissu mammaire est prélevé et examiné sous microscope afin de déceler les anomalies. Des microbiopsies, à l'aiguille ou par échographie, peuvent permettre de confirmer ou d'infirmer la malignité des cellules, ce qui réduit la nécessité d'une biopsie chirurgicale. Dans le cadre de cette procédure, on prélève de 1 à 6 minces tranches de tissu pour établir un diagnostic histologique, pour distinguer la maladie envahissante d'une tumeur localisée et déterminer le niveau des récepteurs hormonaux. L'objectif de la biopsie chirurgicale, ou tumorectomie, consiste à retirer toute la grosseur d'un seul coup de même qu'une couche de tissu normal environnant, qui feront l'objet d'une évaluation par un pathologiste<sup>261</sup>.

**Effets économiques :** Une analyse coûts-efficacité ne comparant que des stratégies de dépistage par la mammographie détermine que la stratégie de dépistage la plus rentable est la mammographie biennale chez les femmes âgées de 50 à 79 ans, au coût marginal par année de vie épargnée de 16 000 \$US<sup>275</sup>. D'après les estimations américaines, le fait d'ajouter la mammographie annuelle chez les femmes de 40 à 49 ans fait passer le coût marginal par année de vie épargnée à 20 000 \$US, mais représente une stratégie plus rentable que les autres méthodes étudiées<sup>275</sup>. Une autre analyse coûts-efficacité du dépistage du cancer du sein a été effectuée récemment en Catalogne (Espagne)<sup>276</sup>. Au cours de cette étude, on a instauré un programme de dépistage du cancer du sein destiné à 100 000 femmes âgées de 50 à 64 ans. Les taux de probabilité estimatifs appliqués dans cette étude sont (i) un taux de participation de 70 %; (ii) une sensibilité de 92 %; (iii) une spécificité de 94 %; (iv) un taux de détection du cancer du sein de 0,36 par 100 femmes. Le coût total estimatif s'élève à 2,1 millions de dollars US, dont 1,4 million pour la mammographie et l'ECS, et 0,7 million pour la détection de résultats mammographiques véritablement positifs confirmés par un deuxième examen médical et une biopsie. Le coût par femme ayant fait l'objet du dépistage s'élève à 30 \$US, et on estime que le programme aura permis de détecter 252 cas de cancer du sein. Le ratio coûts-efficacité est de 8 424 \$US par cancer détecté. Dans d'autres études, le rapport coûts-efficacité, par année de vie gagnée, varie de 3 400 \$US à 50 000 \$US<sup>277</sup>. En supposant une augmentation moyenne de l'espérance de vie de 3,2 ans chez les femmes qui ont fait l'objet du dépistage en Espagne par exemple, le ratio coûts-efficacité en termes de coûts par année de vie gagnée serait de 7 020 \$US<sup>276</sup>. En Australie, on a également établi l'estimation du coût d'un programme national de dépistage par la mammographie<sup>278</sup>.

Récemment, le Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec a effectué une étude sur le dépistage (1993)<sup>279</sup>. Selon cette étude, un programme de dépistage à intervalles de 12 mois

produisant une baisse de 10 % du taux de mortalité par cancer du sein permettrait d'éviter 39 décès par an pour cause de cancer du sein à un coût de 634 000 \$CAN par décès évité, ou de 26 700 \$CAN par année de vie gagnée. Si un tel programme permettait de diminuer la mortalité de 20 %, il serait possible d'éviter 78 décès par cancer du sein et le rapport coûts-efficacité, sans tenir compte de l'actualisation, s'établirait à environ 13 300 \$CAN par année de vie gagnée.

**Recommandations de groupes de professionnels :** En général, on recommande de se soumettre à un ECS annuel à compter de l'âge de 40 ans, de pratiquer un AES une fois par mois et de subir une seule mammographie de base entre l'âge de 35 et de 39 ans, puis chaque année ou aux deux ans pour les femmes âgées de 40 à 49 ans et chaque année pour les femmes âgées de 50 ans ou plus<sup>280, 264, 265</sup>. Présentement, la question de savoir si l'examen mammographique est indiqué chez toutes les femmes âgées de 40 à 49 ans fait l'objet de nombreux débats. À la « conférence consensuelle » des American National Institutes of Health (NIH) de janvier 1997, les participants ont signalé qu'ils ne disposaient pas de données probantes suffisantes pour appuyer la mammographie de routine chez toutes les femmes âgées de 40 à 49 ans. Les fervents du dépistage par la mammographie ont rétorqué que le groupe d'experts des NIH ont interprété de façon erronée les données probantes scientifiques et que la détection précoce représente la stratégie la plus efficace contre le cancer du sein. À la fin du mois de mars, l'American National Cancer Institute a décidé de ne pas adopter la position du groupe d'experts des NIH et préconise plutôt que le dépistage par la mammographie s'effectue chez les femmes âgées de 40 à 49 ans. Les opposants à la mammographie chez les femmes âgées de moins de 50 ans sont d'avis que cette procédure comporte peu d'avantages, qu'elle ne permet de sauver la vie que de 1 femme sur 1 000, et qu'elle accroît l'exposition au rayonnement.

À l'heure actuelle, on constate que l'âge des femmes à l'examen mammographique et la fréquence de cet examen diffèrent beaucoup entre les diverses cliniques canadiennes dotées d'un programme de surveillance par la mammographie, ce qui fait ressortir la nécessité d'établir des lignes directrices appropriées pour les femmes à risque élevé. La sensibilité de la mammographie annuelle conjuguée à l'examen clinique, établie au moyen du rapport entre le nombre de cas dépistés et l'ensemble des cas, est de 88 % chez les femmes âgées de 50 à 59 ans et de 81 % dans le groupe des 40 à 49 ans. La spécificité, établie selon la définition qu'un cas positif est un cas confirmé par biopsie chirurgicale, varie de 96,5 à 99,9 %<sup>264</sup>.

#### 1.4 Options thérapeutiques traditionnelles

L'établissement de la nature et de l'étendue de la tumeur par les examens clinique et mammographique donne lieu à un diagnostic de cancer du sein de stade clinique I ou II, sur lequel repose le choix de la stratégie thérapeutique, à savoir la tumorectomie suivie de la radiothérapie<sup>261</sup>.

**Effets cliniques :** Des essais cliniques randomisés et contrôlés démontrent que l'évolution de l'état de santé de malades atteintes de cancer du sein opérable à la suite de la tumorectomie suivie de la radiothérapie est le même que celui de malades ayant subi une mastectomie totale, en ce qui

a trait aux récurrences éloignées et à la survie globale<sup>281, 282, 261</sup>. En 1990, la conférence consensuelle du National Cancer Institute des États-Unis a adopté la position suivant laquelle la tumorectomie représente l'intervention appropriée et indiquée pour le traitement du cancer du sein de stade précoce<sup>283</sup>. L'avantage que comporte la tumorectomie, appelée également vaste exérèse locale, est le fait que la tumeur est enlevée de même qu'une couche de tissu normal, tout en préservant l'apparence physique du sein<sup>284</sup>. Quant à la mastectomie, il s'agit du retrait de tout le sein, y compris le mamelon et l'aréole ainsi que l'aponévrose qui recouvre le muscle grand pectoral, tout en conservant les muscles sous-jacents et en laissant intacte l'innervation. Ni la tumorectomie ni la mastectomie ne comprennent le retrait des ganglions lymphatiques axillaires, mais le curage ganglionnaire s'effectue couramment dans le cadre du traitement de la maladie envahissante<sup>261</sup>. Le désavantage de la tumorectomie est le fait qu'elle doit être combinée à la radiothérapie pour être efficace<sup>285</sup>.

Les modalités de thérapie les plus courantes au Canada consistent en une dose de 50 Gy répartie en 25 fractions appliquée à tout le sein, sans dose de rappel lorsque les bordures de l'incision sont exemptes de cellules cancéreuses; une dose de 40 Gy en 16 fractions appliquée à tout le sein avec ou sans dose de rappel; une dose de 45 Gy en 25 fractions avec une dose de rappel de 16 Gy en 8 fractions appliquée au site principal. On recommande que tout le sein soit exposé au rayonnement plutôt que seulement une partie du sein<sup>261</sup>.

Outre le fait qu'elle prend du temps, la radiothérapie est complexe sur le plan de la logistique et dispendieuse pour les patients qui habitent loin des centres de traitement. Elle peut également entraîner des effets indésirables tels l'enflure, la douleur, des taches cutanées et la fibrose du sein. Le risque de récurrence est réduit depuis l'utilisation croissante de la chimiothérapie. Ainsi, la récurrence locale est ramenée de 13 % à 2,5 % par suite de l'utilisation séquentielle de méthotrexate et de 5-fluorouracil, et à 0,6 % lorsqu'on a recours à l'association cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracil<sup>281</sup>.

Chez les femmes dont les tumeurs sont à récepteurs d'œstrogène positifs, le tamoxifène produit des changements équivalents dans le taux de récurrence. On a proposé que les patientes à risque de diffusion métastatique systémique subissent un traitement de chimiothérapie de 12 semaines suivi de la radiothérapie, plutôt que l'inverse<sup>286, 287</sup>. La récurrence du cancer du sein rend nécessaire une deuxième exérèse plus vaste ou la mastectomie. Le choix initial entre la tumorectomie et la mastectomie dans le cas de tumeurs de stade I et II s'effectue selon la situation et les préférences personnelles, l'objectif étant de réduire la détresse psychologique et les effets traumatiques. Toutefois, la mastectomie doit être envisagée lorsque (i) la mammographie permet d'établir un risque de récurrence locale; (ii) l'incapacité physique empêche le recours à la radiothérapie; (iii) la tumeur est grande par rapport à la taille du sein; (iv) l'état psychologique de la patiente le justifie<sup>286</sup>. La mastectomie est habituellement nécessaire lorsque la mammographie indique la présence de regroupements de microcalcifications de type malin répandus dans tout le sein, la présence de multiples tumeurs ou que le contour de la tumeur est flou.

**Effets économiques :** Le coût total des soins médicaux pour le traitement de malades atteintes de cancer du sein pendant une période de quatre ans est en rapport avec le stade clinique de la maladie au moment du diagnostic initial. Le coût total est plus élevé lorsque la maladie est à un stade avancé au moment du diagnostic (stades cliniques III et IV) comparé au cancer de stade 0 à II. On a constaté que le coût, peu importe le stade de la maladie, diminue après un à deux ans, sauf en ce qui concerne le stade II dont le coût s'accroît légèrement au cours de la troisième et de la quatrième année<sup>288</sup>. Ainsi, le rapport coûts-efficacité de la radiothérapie postopératoire courante à la suite de la tumorectomie a été calculé lors d'un essai clinique randomisé et prospectif au Royaume-Uni portant sur la résection locale accompagnée du curage axillaire dans le cancer du sein de stade I<sup>289</sup>. En tenant compte des coûts du traitement primaire, du suivi, du traitement de la récurrence locale ainsi que des frais de déplacement et des coûts indirects, le coût estimatif par récurrence locale évitée après cinq ans s'établit à 27 018 £. Après ajustement en fonction de la qualité de vie, on obtient un coût d'environ 128 000 £ par année de meilleure qualité gagnée. Le coût de la radiothérapie postopératoire courante à la suite de la tumorectomie combinée au curage axillaire dans le cancer du sein de stade I par récurrence locale évitée et par année de meilleure qualité gagnée est élevé, et varie selon la valeur utilitaire attribuée.

**Recommandations de groupes de professionnels :** En règle générale, on recommande que les malades atteintes de cancer du sein de stade I ou II subissent la tumorectomie suivie de la radiothérapie<sup>261</sup>. Les conclusions de la conférence consensuelle des National Institute of Health des États-Unis indiquent que la tumorectomie constitue le traitement privilégié par rapport à la mastectomie puisque le taux de survie est le même en ce qui concerne les deux interventions et que la tumorectomie préserve le sein<sup>283</sup>. Lorsque la mastectomie n'est pas nécessaire, le choix entre la tumorectomie et la mastectomie peut s'effectuer selon la situation de la malade et ses préférences personnelles<sup>261</sup>. Le retrait et l'examen pathologique des ganglions lymphatiques axillaires devraient constituer la procédure standard dans le cas de malades atteintes du cancer du sein précoce et envahissant<sup>261</sup>. On conseille aux femmes à risque élevé de subir un traitement médicamenteux systémique d'appoint. On recommande la chimiothérapie chez toutes les femmes préménopausées de moins de 50 ans et chez les femmes postménopausées de plus de 50 ans dont la tumeur est à récepteurs d'œstrogène négatifs. On recommande l'administration de tamoxifène, à raison d'une prise quotidienne pendant cinq ans, en tant que traitement de premier recours chez les femmes postménopausées dont la tumeur est à récepteurs d'œstrogène positifs, qui comporte également l'avantage supplémentaire d'agir en tant qu'agent chimiothérapeutique. Le Comité directeur des Guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein (1998) recommande deux stratégies optimales de chimiothérapie adjuvante : (i) six cycles de cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracil; (ii) quatre cycles d'adriamycine et de cyclophosphamide.

## ANNEXE II

### 2. Cancer de la prostate

#### 2.1 *Portée de la maladie*

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez les hommes après le cancer du poumon. Il s'agit de la tumeur maligne la plus fréquemment diagnostiquée chez les Canadiens; en 1998, on a dénombré 4 300 décès et 16 100 nouveaux cas au Canada<sup>260</sup>. De plus, 1 Canadien sur 8 est atteint de cancer de la prostate au cours de sa vie, tandis que 1 Canadien sur 26 décède des suites de la maladie. L'âge, l'origine ethnique et l'histoire familiale constituent des facteurs de risque certains du cancer de la prostate. On pense que d'autres facteurs de risque joueraient un rôle dans l'épidémiologie de ce cancer, notamment des facteurs nutritionnels, des toxines environnementales et certaines hormones<sup>290</sup>. Selon des prévisions établies avant que le dosage sanguin de l'antigène prostatique spécifique (APS) ne soit disponible au Canada, l'incidence du cancer de la prostate s'élèverait à 26 900 cas en 2010 et à 35 200 cas en 2016<sup>291</sup>. Cette augmentation constante du nombre de nouveaux cas de la maladie entraîne de graves répercussions sur notre système de santé. D'après les estimations de 1986, le fardeau économique de la maladie, l'incapacité et les décès prématurés causés par le cancer en général représentent plus de 9 milliards de dollars par an au Canada, dont plus de 7 milliards correspondent aux coûts indirects liés aux décès prématurés<sup>291</sup>. Étant donné que le cancer de la prostate entraîne 35 000 années potentielles de vie perdue (1995), ce qui représente 3,9 % des décès prématurés causés par le cancer<sup>260</sup>, la maladie occasionne une perte de productivité ainsi que des coûts directs économiques et humains évalués à 270 millions (dollars de 1986). Le premier Forum national sur le cancer de la prostate a eu lieu à Toronto (Ontario) du 27 février au 2 mars 1997 afin d'établir un consensus sur l'ordre de priorité des interventions nécessaires pour améliorer la prévention et la détection précoce du cancer de la prostate ainsi que pour améliorer le traitement et la prise en charge<sup>292</sup>.

#### 2.2 *Présentation clinique*

Le cancer de la prostate est une maladie complexe tant sur le plan biologique que sur le plan clinique. La présentation clinique de la maladie va du petit carcinome isolé à la forme métastatique d'évolution rapide. En d'autres mots, ce type de cancer peut aussi bien se présenter sous une forme peu évolutive qui ne provoquera probablement jamais de symptômes cliniques que sous une forme d'évolution rapide fréquemment mortelle<sup>290</sup>. La longue phase latente potentielle alimente la rumeur selon laquelle « plus d'hommes meurent avec le cancer de la prostate que du cancer de la prostate ». L'examen histologique constitue le seul moyen de poser un diagnostic certain de cancer de la prostate. Le système de classification histologique de ce cancer le plus souvent utilisé est la cotation de Gleason, en vertu de laquelle les deux zones prédominantes du prélèvement pathologique se voient attribuer un degré de 1 (différenciation cellulaire la plus élevée) à 5 (différenciation cellulaire la plus faible), ce qui produit une cote Gleason qui va de 2 à 10. Aux fins du pronostic, comme c'est le cas dans le cancer du sein, les résultats histologiques sont



répartis en trois degrés : degré faible 2-4, degré intermédiaire 5-7 et degré élevé 8-10<sup>293, 294</sup>. Lorsque le diagnostic est établi, le choix du traitement s'effectue en fonction du stade clinique et pathologique de la maladie. Les deux principaux systèmes de classification des stades cliniques du cancer de la prostate sont le système de Whitmore-Jewett (dont la cote va de A à D) et le système TNM (tumor = tumeur, node = ganglion, metastasis = métastase)<sup>293, 294</sup>.

### 2.3 Méthodes de dépistage traditionnelles

Les méthodes de dépistage traditionnelles du cancer de la prostate sont la palpation de la prostate par toucher rectal et le dosage sanguin de l'APS. Ces examens permettent de déterminer si la biopsie par échographie transrectale est indiquée.

**Effets cliniques :** La palpation de la prostate par toucher rectal représente depuis toujours le principal outil de dépistage du médecin dans le cadre de l'examen médical périodique. Toutefois, ses véritables sensibilité et spécificité ne sont pas établies en raison de l'absence dans les études publiées de biopsies effectuées de façon uniforme et de suivi à long terme de la population dépistée<sup>188</sup>. L'inaptitude de cet examen à détecter des tumeurs dans les lobes antérieur et médian de la prostate (ce qui signifie que près de 40 % des tumeurs ne peuvent être décelées) et la variabilité interexamineur viennent limiter sa sensibilité relative en tant qu'examen de dépistage du cancer de la prostate<sup>264, 293, 294</sup>. Des estimations représentatives de sa valeur prédictive positive et de son taux global de détection du cancer chez les hommes de 50 ans ou plus varient de 15 à 30 %, et de 1 à 2 %, respectivement<sup>293, 294</sup>. La valeur prédictive positive de cet examen ne change pratiquement pas avec l'âge<sup>294</sup>. Lorsque les résultats de cet examen sont anormaux, la probabilité de la présence d'une tumeur intracapsulaire de la prostate en phase clinique (>0,5 ml) augmente d'un facteur 1,5 à un facteur 2, tandis que la probabilité de la maladie extracapsulaire augmente d'un facteur 3 à un facteur 9.

À l'heure actuelle, le dosage sanguin de l'APS constitue le test de dépistage non effractif le plus sensible du cancer de la prostate. Par comparaison au toucher rectal, le principal avantage du dosage de l'APS consiste en sa capacité de détecter un cancer de la prostate à un stade précoce<sup>264</sup>. De plus, cet examen permet également la détection des formes latentes du cancer (biais du temps de séjour dans la phase préclinique)<sup>295</sup>. En majeure partie, l'évaluation du dosage de l'APS a été centrée sur sa valeur prédictive positive, étant donné l'incertitude qui entoure la question de sa capacité à prévoir des tumeurs de la prostate en phase clinique, puisqu'on a constaté un niveau élevé d'APS chez des hommes atteints d'une maladie de la prostate bénigne<sup>264, 293, 294</sup>.

Un niveau d'APS supérieur à 4,0 ng/ml est souvent considéré anormal dans les épreuves de dosage immunologique les plus fréquemment utilisées; ce seuil est toutefois quelque peu arbitraire, puisque les données probantes indiquent que le niveau d'APS varie selon l'âge<sup>293, 294</sup>. À des niveaux d'APS se situant entre 4 ng/ml et 10 ng/ml, la valeur prédictive positive de l'examen est d'environ 20 %. Cette valeur s'établit entre 42 et 64 % lorsque le niveau est supérieur à 10 ng/ml<sup>294</sup>. Le taux de détection de cancer propre au seul dosage sanguin de l'APS est de 2 à 4 %<sup>293, 294</sup>. Comme c'est le cas avec le toucher rectal, la valeur prédictive positive ne semble pas

changer avec l'âge, ce qui laisse penser que la prévalence accrue de la maladie chez les hommes plus vieux est contrebalancée par la diminution de la spécificité de l'examen<sup>294</sup>. Un niveau d'APS entre 4 ng/ml et 10 ng/ml accroît la probabilité de tumeurs intracapsulaires en phase clinique d'un facteur 1,5 à un facteur 3, et la probabilité de tumeurs extracapsulaires d'un facteur 3 à un facteur 5.

D'après les données probantes disponibles, la probabilité de la présence d'un cancer de la prostate en phase clinique et de la détection de la maladie à un stade précoce est généralement plus élevée avec l'utilisation du dosage sanguin de l'APS qu'avec le toucher rectal<sup>293, 294</sup>. Les marqueurs traditionnels existants, tels l'APS, sont spécifiques à un organe plutôt qu'à une tumeur, l'inverse étant la caractéristique du marqueur idéal. Par conséquent, la probabilité de résultats faux positifs ou négatifs est élevée. Le marqueur idéal devrait permettre de détecter la présence d'une tumeur, de déterminer son potentiel de malignité, son stade d'évolution, l'étendue de la diffusion et, en plus, être spécifique à un organe<sup>296</sup>.

**Effets économiques :** Dans une récente analyse coûts-efficacité jointe aux lignes directrices de l'American College of Physicians sur le dépistage du cancer de la prostate, Coley *et al.* (1997) estiment que, en vertu d'un ensemble d'hypothèses favorables quant au dépistage et au traitement, que le fait de subir une fois l'examen par toucher rectal et le dosage sanguin de l'APS amène une augmentation moyenne de l'espérance de vie d'environ deux semaines. Cette augmentation représente un coût par année de vie gagnée de 12 491 \$US chez les hommes âgés de 50 à 59 ans, de 18 769 \$US chez les hommes de 60 à 69 ans et de 65 909 \$US dans le groupe d'âge de 70 à 79 ans<sup>297</sup>. Ces estimations sont plus optimistes que les résultats d'une analyse décisionnelle antérieure de Krahn *et al.* (1994) quant à l'augmentation de l'espérance de vie (1 à 2 jours) chez des hommes âgés de 50 à 70 ans et au rapport coûts-efficacité (127 000 \$US par année de vie gagnée, sans ajustement pour la qualité de vie). Lorsque les résultats de cette dernière analyse ont été ajustés en fonction de la qualité de vie, la stratégie consistant à n'effectuer aucun dépistage s'est révélée prédominante par rapport tant au toucher rectal qu'au dosage sanguin de l'APS (qui représentent des coûts plus élevés et moins d'avantages pour la santé)<sup>298</sup>.

Du point de vue du système de santé public du Québec, on évalue que le ratio coûts-efficacité du dépistage par le dosage de l'APS et du traitement par la prostatectomie totale du cancer de la prostate localisé est de 214 000 \$CAN par année de vie épargnée (en vertu d'estimations prudentes et d'un taux d'actualisation de 5 % pendant 15 ans en ce qui concerne les avantages pour la santé)<sup>295</sup>. Les données tirées des analyses économiques mentionnées ci-dessus sont difficiles à interpréter étant donné que la structure, le contexte et la période diffèrent d'une analyse à l'autre.

**Recommandations de groupes de professionnels :** Le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique (1994) ne recommande pas le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'APS chez les hommes de plus de 50 ans, en raison de sa faible valeur prédictive positive et de l'efficacité indéterminée des options thérapeutiques actuelles. En outre, il juge qu'il n'existe pas suffisamment de données probantes pour recommander ou décourager le recours au toucher rectal

dans le cadre de l'examen médical périodique<sup>264</sup>. À la suite d'études méthodiques, tant l'Office of Health Technology Assessment de la Colombie-Britannique (1993) que le Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (1995) ne préconisent pas l'utilisation du dosage de l'APS comme examen de dépistage courant. L'American College of Physicians (1997) et le US Preventive Services Task Force (1996) ne recommandent pas non plus l'utilisation courante du dosage de l'APS<sup>299, 295, 188, 300</sup>.

En revanche, l'Association canadienne d'urologie<sup>301</sup>, l'American Urological Association<sup>302</sup> et l'American Cancer Society<sup>303</sup> recommandent le dépistage annuel chez les hommes à compter de l'âge de 50 ans par le toucher rectal et le dosage sanguin de l'APS, en précisant qu'il y aurait lieu d'effectuer un dépistage précoce chez les hommes provenant de groupes à risque élevé, notamment ceux dont l'histoire familiale révèle de nombreux cas de cancer de la prostate. De plus, l'American College of Physicians (1997) encourage les médecins à inscrire leurs patients admissibles à des études cliniques en cours lorsque cela est faisable. Des essais cliniques randomisés prospectifs, comme celui du National Cancer Institute des États-Unis (prostate, poumon, côlon et ovaire) et celui du Programme européen contre le cancer (étude européenne randomisée sur le dépistage du cancer de la prostate) sont en cours<sup>293, 304</sup>. Les résultats devraient être connus en 2007 et indiquer, selon toute probabilité, une réduction de 20 % du taux de mortalité dans la population qui a fait l'objet du dépistage par le toucher rectal et le dosage sanguin de l'APS<sup>304</sup>. À cet égard, les résultats préliminaires d'une analyse de l'essai clinique contrôlé, randomisé et prospectif sur le dépistage du cancer de la prostate effectué au Québec en 1988, indiquent que le nombre de décès causés par le cancer de la prostate a diminué de 69 % dans la population dépistée (toucher rectal et dosage de l'APS à la première consultation, puis le seul dosage de l'APS aux consultations de suivi) par rapport à la population qui n'a pas fait l'objet du dépistage<sup>305</sup>.

#### 2.4 Options thérapeutiques traditionnelles

Dans le cancer de la prostate, le stade de la maladie au moment du diagnostic dicte le choix du traitement. On tient compte également du degré de différenciation histopathologique de la tumeur, de l'âge du malade et de son état de santé général. Pour les hommes dont le cancer est apparemment confiné à la capsule prostatique et qui ne manifestent aucun signe clinique d'envahissement ganglionnaire ou de métastases, les diverses options thérapeutiques sont les suivantes : (i) le traitement essentiellement abstentionniste (« attente vigilante »), soit le report du traitement radical ou systémique jusqu'à ce que le cancer évolue; (ii) la prostatectomie totale; et (iii) la radiothérapie radicale. L'objectif de ces deux dernières options consiste à éradiquer la maladie<sup>293, 297, 306</sup>.

**Effets cliniques :** La plupart des données concernant l'attente vigilante sont tirées d'études par observation effectuées dans les pays scandinaves, où par tradition le cancer de la prostate est traité de façon prudente. Chodak *et al.* (1994) ont procédé à la méta-analyse de six études sur ce sujet, renfermant des données individuelles concernant 828 malades, dont l'âge moyen est de 70 ans, qui ont été suivis durant une période moyenne de 80 mois. Au moment de l'analyse,

315 hommes étaient décédés, dont 72 par suite du cancer de la prostate<sup>307</sup>. Le taux de survie propre à la maladie chez les 757 hommes dont les tumeurs étaient de degré faible ou intermédiaire est de 87 % après 10 ans, comparé à 34 % chez les 62 hommes dont les tumeurs étaient de degré élevé. De la même manière, le taux de survie sans métastases après 10 ans est relié au degré de différenciation histopathologique : 81 %, 58 % et 26 % en ce qui concerne les tumeurs de degré faible, intermédiaire et élevé, respectivement. En l'absence d'études randomisées et d'autres données sur le suivi à long terme, l'attente vigilante représenterait l'option thérapeutique appropriée pour les hommes plus vieux dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans et dont les cancers sont de degré faible ou intermédiaire<sup>293, 306</sup>. Par ailleurs, il faut tenir compte des préférences du patient lorsqu'on envisage d'adopter l'attente vigilante dans les cas mentionnés ci-dessus, en raison, par exemple, de la détresse psychologique qui découle du fait de vivre avec une maladie potentiellement mortelle.

Des techniques chirurgicales améliorées (la prostatectomie respectant les filets nerveux) et une meilleure compréhension de l'anatomie de la prostate ont fait en sorte que la prostatectomie totale constitue une option thérapeutique sûre dans le cas du cancer de la prostate localisé<sup>293, 306</sup>. Toutefois, les avantages de cette intervention sont toujours indéterminés en raison de l'absence d'études contrôlées conçues de façon appropriée<sup>297</sup>. Ainsi, d'après une analyse regroupée multicentrique portant sur 2 975 prostatectomies totales effectuées chez des hommes atteints de la maladie localisée en phase clinique, le taux de survie sans métastases après cinq ans varie de 88 à 100 % en ce qui concerne les tumeurs de degré faible, de 88 à 92 % pour les tumeurs de degré intermédiaire et de 56 à 91 % en ce qui a trait aux tumeurs de degré élevé<sup>308</sup>. Les complications de la prostatectomie totale comprennent la mortalité opératoire, l'incontinence et l'impuissance. Les taux de complication ne sont pas les mêmes d'une étude à une autre en raison des différences sur le plan de la voie d'accès de l'intervention (périnéale contre rétropubienne), des caractéristiques des patients et de la durée de la période de suivi. Les taux de mortalité signalés par suite de prostatectomie totale vont de 0,3 à 2 %; les taux d'incontinence, de 1 à 27 %; et les taux d'impuissance, de 20 à 85 %<sup>309</sup>.

La radiothérapie représente le traitement de premier recours des patients atteints de la maladie localisée dont l'état de santé est moins bon ou dont l'espérance de vie est plus courte (<10 ans) que ceux pour qui la prostatectomie totale constitue le traitement de premier choix<sup>293, 306</sup>. Cependant, il n'est pas certain que le taux de guérison de la radiothérapie soit le même que celui de la prostatectomie totale, en raison du fait que trop peu de comparaisons directes (essais cliniques contrôlés et randomisés) ont été établies à ce jour. Selon un certain nombre d'études rétrospectives non contrôlées examinées par Adolfsson (1995), le taux de survie spécifique à la maladie à la suite de la radiothérapie serait de 74 à 96 % après cinq ans et de 62 à 86 % après 10 ans<sup>310</sup>. Mais la radiothérapie n'est pas sans entraîner d'effets indésirables ou comporter de risques. Ses complications potentielles comprennent la mort (0,2 à 0,5 %), l'incontinence (1 à 3 %), l'impuissance (40 à 67 %) et des complications gastrointestinales ou génitourinaires aiguës (3 à 67 %)<sup>309</sup>. Ces chiffres estimatifs varient en raison des différentes doses de rayonnement, modalités de la technique (radiothérapie conformationnelle ou radiothérapie traditionnelle), et caractéristiques des patients entre les études. La curiethérapie, à l'aide

d'aiguilles contenant de l'iridium-192 et du palladium-103 ou des fils d'iridium, compte parmi les avancées technologiques encore au stade expérimental dans le domaine de la radiothérapie<sup>293, 306</sup>. Les résultats préliminaires obtenus avec la curiethérapie laissent entrevoir qu'il pourrait s'agir là du traitement indiqué dans le cas de cancer localisé chez des patients appropriés<sup>306</sup>.

L'hormonothérapie (antiandrogènes) constitue souvent le traitement de premier recours lorsqu'il y a atteinte des ganglions lymphatiques ou présence de métastases disséminées, soit au moment du diagnostic initial, soit lors d'une récurrence à la suite d'un traitement local infructueux (lorsqu'un patient présente des symptômes)<sup>293, 306</sup>. En outre, le traitement par les antiandrogènes peut être utilisé soit en tant que mesure palliative ou en tant que hormonothérapie d'appoint combinée à la prostatectomie totale ou à la radiothérapie dans le cas de cancer localisé en phase clinique. Par ailleurs, on a fréquemment recours dans ces cas à l'orchidectomie bilatérale (castration chirurgicale) et à l'emploi d'agonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH) (castration médicale). Habituellement, réduire ou éliminer l'apport en hormones androgènes (testostérone et dihydrotestostérone) ralentit la progression de la maladie puisque les androgènes sont essentiels à la prolifération de près de 80 % des cas de cancer de la prostate<sup>293</sup>. Des essais cliniques randomisés démontrent que ces deux modalités thérapeutiques ont le même effet en ce qui concerne les périodes sans récurrence. Toutefois, la castration chirurgicale procure un soulagement immédiat de la douleur métastatique et n'oblige pas le patient à suivre un traitement médicamenteux, quoique la castration médicale, dont les effets indésirables disparaissent à l'arrêt du médicament, peut sembler plus acceptable sur le plan psychologique à de nombreux patients<sup>293, 306</sup>.

L'orchidectomie et les agonistes de la LH-RH exercent leur effet sur les androgènes provenant des testicules; ni l'une ni l'autre de ces modalités ne peut contrer les effets des androgènes actifs synthétisés dans la prostate à partir de composés stéroïdiens inactifs provenant des surrénales<sup>311</sup>. Il est vrai que les surrénales ne sécrètent pas de testostérone et encore moins sa forme la plus active, soit la dihydrotestostérone (DHT). Ces glandes vont plutôt sécréter en grande quantité les précurseurs inactifs que sont la déhydroépiandrosterone (DHEA) et sa forme sulfatée (DHEA-S). Ces précurseurs stéroïdiens inactifs sont libérés dans la circulation pour atteindre ensuite la prostate ainsi que d'autres tissus périphériques où ils sont convertis dans les cellules en testostérone et en DHT. Chez l'homme, la quantité de testostérone et de dihydrotestostérone synthétisées localement dans la prostate à partir de la DHEA et du DHEA-S équivaut à peu près à la quantité de testostérone et de DHT<sup>311</sup>.

L'action des androgènes surrénaux peut être contrée par l'ajout d'antagonistes des récepteurs de l'androgène (par exemple, le flutamide) à la castration chirurgicale ou médicale afin d'assurer « un blocage androgénique maximal » (BAM)<sup>293, 306</sup>. Une récente méta-analyse de neuf essais cliniques randomisés indique que le BAM à l'aide d'antiandrogènes non stéroïdiens (flutamide et nilutamide) produit un effet bénéfique sur la survie par rapport à la castration seule<sup>312</sup>. Au bout du compte, à moins que le patient ne soit emporté par une autre maladie, pratiquement tous les cas de cancer de la prostate avancé ne répondent plus à la thérapie antiandrogène (c.-à-d., cas

réfractaires à l'hormonothérapie), et il faudra avoir recours à d'autres modalités thérapeutiques comme la chimiothérapie ou la radiothérapie locale<sup>293, 306</sup>.

**Effets économiques :** En règle générale, les coûts estimatifs de la radiothérapie sont plus faibles que ceux de la prostatectomie totale ou des mesures palliatives adoptées dans les cas de maladie avancée. À l'heure actuelle, il n'est pas possible d'établir de comparaisons économiques précises entre les diverses modalités thérapeutiques, en raison de l'absence de données provenant d'essais cliniques prospectifs randomisés conçus de façon appropriée, et compte tenu des différences dans les analyses publiées concernant le mode de mesure des coûts (n'ont pas été pris en compte les coûts personnels directs et les coûts indirects du traitement, c.-à-d., les coûts assumés par le malade tels que les frais liés aux serviettes pour incontinents ou à la perte de productivité, respectivement). Étant donné l'incertitude qui entoure les avantages relatifs des options thérapeutiques actuelles, plusieurs chercheurs ont publié des modèles décisionnels quant au traitement du cancer de la prostate localisé. Ainsi, Fleming *et al.* (1993) constatent que, en vertu des données estimatives les plus optimistes quant à l'efficacité du traitement, la prostatectomie totale et la radiothérapie n'accroissent la survie pondérée par la qualité de l'existence que de moins d'un an chez les patients âgés de 60 à 65 ans dont les tumeurs sont de degré élevé<sup>313</sup>. Cette constatation se dégage de la comparaison avec la stratégie de l'attente vigilante; d'après des estimations moins favorables concernant l'efficacité du traitement, l'attente vigilante représentait toujours une stratégie équivalente ou meilleure que la prostatectomie totale ou la radiothérapie. Cependant, cette analyse décisionnelle a suscité la critique concernant l'exactitude des données estimatives de probabilité et de l'actualisation des complications<sup>264</sup>. Quatre essais cliniques randomisés (un aux États-Unis, un au Royaume-Uni et deux dans les pays scandinaves), comparant la prise en charge radicale et la prise en charge prudente du cancer de la prostate localisé et au cours desquels on procédera à la mesure des aspects de qualité de vie et des coûts économiques, sont en cours; mais les résultats ne seront disponibles que dans de nombreuses années<sup>293</sup>.

**Recommandations de groupes de professionnels :** Dans un rapport préparé pour le groupe d'évaluation des technologies de la santé du National Health Service (NHS) du Royaume-Uni, Chamberlain *et al.* (1997) affirment que l'efficacité pratique des trois méthodes de prise en charge du cancer de la prostate localisé n'est pas déterminée parce qu'on n'a établi aucune comparaison directe de ces options thérapeutiques à ce jour. Toutefois, ce groupe d'experts recommande que l'attente vigilante soit le traitement de premier recours chez les hommes dont l'espérance de vie est de moins de 10 ans et dont les tumeurs de degré faible sont localisées et en phase clinique<sup>293</sup>. Selon l'examen du Groupe d'experts des Guides de pratique pour la prise en charge du cancer de la prostate localisé en phase clinique de l'American Urological Association, la comparaison des résultats de ces méthodes thérapeutiques ne peut être établie en raison des différences marquées qui caractérisent les groupes de malades répartis dans ces catégories thérapeutiques<sup>302</sup>. En ce qui concerne le traitement de la maladie avancée, les experts du NHS recommandent que, jusqu'à ce que les données provenant des essais de recherche actuels soient disponibles, le traitement par le blocage androgénique maximal ne soit entrepris que dans le contexte d'un essai clinique randomisé et contrôlé<sup>293</sup>.

## GLOSSAIRE

Acronyme = brève définition aux fins du présent rapport. Certains sigles ne correspondent pas à l'abréviation française, l'usage ayant imposé l'acronyme anglais. Ils sont, dans la majorité des cas, en italiques.

ADN : *a*cide *d*ésoxyribonucléique

AES : auto-examen des seins

AHM : analyse des hétéroduplex multiples

APS : antigène prostatique spécifique

AR : récepteurs androgéniques

ARN : *a*cide *r*ibonucléique

ARNm : *a*cide *r*ibonucléique *m*essenger

A-T : syndrome d'ataxie-télangiectasie

ATM : gène muté du syndrome d'ataxie-télangiectasie

BAM : blocage androgénique maximal

*Bcl-2* : *B* cell leukemia/lymphoma-2

*BRCA1* : (*B*Reast *C*Ancer susceptibility genes) gène 1 responsable du cancer du sein

*BRCA2* : (*B*Reast *C*Ancer susceptibility genes) gène 2 responsable du cancer du sein

CCGM : Collège canadien des généticiens médicaux

CIIS : carcinome intracanalair *in situ*

CTAG : Programme canadien de technologie et d'analyse du génome

*DDF* : (*d*ideoxy *f*ingerprinting) cartographie peptidique didésoxy

ECS : examen clinique des seins

Gy : Gray

*HER2* : oncogène de la classe des facteurs de croissance/récepteurs hormonaux

*HPC1* : (*h*ereditary *p*rostate *c*ancer *1*) gène 1 de prédisposition au cancer de la prostate héréditaire

*IGF-1* : récepteur du facteur de croissance 1 de substances apparentées à l'insuline

LH-RH : hormone de libération de la lutéinostimuline

*lod* : (*l*ogarithm of the *o*dds) logarithme des probabilités

*myc* : oncogène de la famille de *m*yélocytomatose

*PCR* : réaction en chaîne de la polymérase

*p53* : protéine 53 du gène suppresseur de tumeurs

*SSCP* : polymorphisme de conformation des ADN simples brins

TPT : test de protéine tronquée

## RÉFÉRENCES

7. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, et al, editors. **Assessing genetic risks: implications for health and social policy**. Washington (DC): National Academy Press;1994.
8. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. **Journal of Urology** 1993;150(3):797-802.
9. Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. **Cancer** 1997;80(9):1871-1874.
4. Ormiston W. Hereditary breast cancer. **European Journal of Cancer Care (English Language Edition)**. 1996;5(1):13-20.
5. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 1992;89(8):3367-3371.
6. Weber BL. Inherited breast cancers [abstract]. **Anti-Cancer Drugs** 1995; 6 Suppl 2:17-18.
7. King RC, Stansfield WD. **A dictionary of genetics**. 5<sup>th</sup> ed. Oxford (UK): Oxford University Press; 1997.
8. Porter DE, Steel CM, Cohen BB, et al. Genetic linkage analysis applied to unaffected women from families with breast cancer can discriminate high- from low-risk individuals. **British Journal of Surgery** 1993;80(11):1381-1385.
9. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. **Science** 1990;250(4988):1684-1689.
10. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. **Lancet** 1991;338(8759):82-83.
11. Kelsell DP, Black DM, Bishop DT, et al. Genetic analysis of the BRCA1 region in a large breast/ovarian family: refinement of the minimal region containing BRCA1. **Human Molecular Genetics** 1993;2(11):1823-1828.
12. Chamberlain JS, Boehnke M, Frank TS, et al. BRCA1 maps proximal to D17S579 on chromosome 17q21 by genetic analysis. **American Journal of Human Genetics** 1993;52(4):792-798.
13. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. **Science** 1994;266(5182):66-71.



14. Easton DF, Bishop DI, Ford D, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. **American Journal of Human Genetics** 1993;52(4):678-701.
15. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. **Science** 1994;265(5181):2088-2090.
16. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. **Nature** 1995;378(6559):789-792.
17. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. **Nature Genetics** 1996;12(3):333-337.
18. Fincham SM, Hill GB, Hanson J, et al. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. **Prostate** 1990;17(3):189-206.
19. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. **Prostate** 1990;17(4):337-347.
20. Ghadirian P, Cadotte M, Lacroix A, et al. Family aggregation of cancer of the prostate in Quebec: the tip of the iceberg. **Prostate** 1991;19(1):43-52.
21. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, et al. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. **Journal of Urology** 1991;146(5):1305-1307.
22. Gronberg H, Damber L, Damber JE, et al. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. **American Journal of Epidemiology** 1997; 146(7):552-557.
23. Schaid DJ, McDonnell SK, Bute ML, et al. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. **American Journal of Human Genetics** 1998;62(6):1425-1438.
24. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. **American Journal of Human Genetics** 1998;62(3):676-689.
25. LaDuca JR, Dube S, Khan S, et al. Oncogenes and tumor suppressor genes in human breast cancer. **Archives of STD/HIV Research** 1996; 10(1-2):1-28.
26. Hesketh R. **The oncogene and tumor suppressor gene facts book**. 2nd ed. San Diego(CA): Academic Press; 1997.
27. Curtis MR, Moul JW. Clinical applications of oncogenes and tumor suppressor genes in prostate cancer. **Urology Annual** 1997; 11:55-79.
28. Coene ED, Schelfhout V, Winkler RA, et al. Amplification units and translocation at chromosome 17q and c-erbB-2 overexpression in the pathogenesis of breast cancer. **Virchows Archives** 1997;430(5):365-372.

29. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. **Journal of Clinical Oncology** 1997;15(8):2894-2904.
30. Ross JS, Sheehan CE, Hayner-Buchan AM, et al. Prognostic significance of HER-2/neu gene amplification status by fluorescence in situ hybridization of prostate carcinoma. **Cancer** 1997;79(11):2162-2170.
31. Benz CC, Brandt BH, Zanker KS. Gene diagnostics provide new insights into breast cancer prognosis and therapy. **Gene** 1995;159(1):3-7.
32. Yu H, Levesque MA, Khosravi MJ, et al. Associations between insulin-like growth factors and their binding proteins and other prognostic indicators in breast cancer. **British Journal of Cancer** 1996;74(8):1242-1247.
33. Baselga J, Seidman AD, Rosen PP, et al. HER2 overexpression and paclitaxel sensitivity in breast cancer: therapeutic implications. **Oncology (Huntington)** 1997;11(3 Suppl 2):43-48.
34. Fehm T, Maimonis P, Weitz S, et al. Influence of circulating c-erbB-2 serum protein on response to adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment** 1997;43(1):87-95.
35. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. **Science** 1998;279(5350):563-566.
36. Dunn SE, Hardman RA, Kari FW, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) alters drug sensitivity of HBL100 human breast cancer cells by inhibition of apoptosis induced by diverse anticancer drugs. **Cancer Research** 1997;57(13):2687-2693.
37. Dati C, Muraca R, Tazartes O, et al. c-erbB-2 and ras expression levels in breast cancer are correlated and show a co-operative association with unfavorable clinical outcome. **International Journal of Cancer** 1991; 47(6): 833-8.
38. Konishi N, Enomoto T, Buzard G, et al. K-ras activation and ras p21 expression in latent prostatic carcinoma in Japanese men. **Cancer** 1992;69(9):2293-2299.
39. Watanabe M, Shiraishi T, Yatani R, et al. International comparison on ras gene mutations in latent prostate carcinoma. **International Journal of Cancer** 1994;58(2):174-178.
40. Nass SJ, Dickson RB. Defining a role for c-Myc in breast tumorigenesis. **Breast Cancer Research and Treatment** 1997;44(1):1-22.
41. Kapucuoglu N, Losi L, Eusebi V. Immunohistochemical localization of Bcl-2 and Bax proteins in in situ and invasive duct breast carcinomas. **Virchows Archives** 1997;430(1):17-22.

42. Olopade OI, Adeyanju MO, Safa AR, et al. Overexpression of BCL-x protein in primary breast cancer is associated with high tumor grade and nodal metastases. **Cancer Journal from Scientific American** 1997;3(4):230-237.
43. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen- independent prostate cancer. **Cancer Research** 1992;52(24):6940-6944.
44. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. **Journal of Urology** 1996;156(4):1511-1516.
45. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, et al. Expression of bcl-2 and the Progression of Human and Rodent Prostatic Cancers. **Clinical Cancer Research** 1996;2(2):389-398.
46. Byrne RL, Horne CH, Robinson MC, et al. The expression of waf-1, p53 and bcl-2 in prostatic adenocarcinoma. **British Journal of Urology** 1997;79(2):190-195.
47. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutations in human cancers. **Science** 1991;253(5015):49-53.
48. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. **New England Journal of Medicine** 1993;329(18):1318-1327.
49. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology of human cancer:contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. **Cancer Research** 1998;58(18):4023-4037.
50. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. **Science** 1990;250(4985):1233-1238.
51. Cornelis RS, van Vliet M, van De Vijver MJ, et al. Three germline mutations in the TP53 gene. **Human Mutation** 1997;9(2):157-163.
52. Saeki Y, Tamura K, Yamamoto Y, et al. Germline p53 mutation at codon 133 in a cancer-prone family. **Journal of Molecular Medicine** 1997;75(1):50-56.
53. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. **Journal of Medical Genetics** 1995;32(12):942-945.
54. Nigro V, Napolitano M, Abbondanza C, et al. A novel p53 mutant in human breast cancer revealed by multiple SSCP analysis. **Cancer Letters** 1994;79(1):73-75.
55. Rajan PB, Scott DJ, Perry RH, et al. p53 protein expression in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. **Breast Cancer Research and Treatment** 1997;42(3):283-290.

56. Andersen TI, Borresen AL. Alterations of the TP53 gene as a potential prognostic marker in breast carcinomas. Advantages of using constant denaturant gel electrophoresis in mutation detection. **Diagnostic Molecular Pathology** 1995;4(3):203-211.
57. Isaacs WB, Carter BS, Ewing CM. Wild-type p53 suppresses growth of human prostate cancer cells containing mutant p53 alleles. **Cancer Research** 1991;51(17):4716-4720.
58. Bookstein R, MacGrogan D, Hilsenbeck SG, et al. p53 is mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. **Cancer Research** 1993;53(14):3369-3373.
59. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, et al. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute** 1993;85(20):1657-1669.
60. Chi SG, deVere White RW, Meyers FJ, et al. p53 in prostate cancer: frequent expressed transition mutations. **Journal of the National Cancer Institute** 1994;86(12):926-933.
61. Schlechte HH, Schnorr D, Loning T, et al. Mutation of the tumor suppressor gene p53 in human prostate and bladder cancers--investigation by temperature gradient gel electrophoresis (TGGE). **Journal of Urology** 1997;157(3):1049-1053.
62. Van Veldhuizen PJ, Sadasivan R, Cherian R, et al. p53 expression in incidental prostatic cancer. **American Journal of the Medical Sciences** 1993;305(5):275-279.
63. Salem CE, Tomasic NA, Elmajian DA, et al. p53 protein and gene alterations in pathological stage C prostate carcinoma. **Journal of Urology** 1997;158(2):510-514.
64. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. p53 nuclear protein expression is an independent prognostic marker in clinically localized prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy. **Clinical Cancer Research** 1995;1(11):1295-1300.
65. Prendergast NJ, Atkins MR, Schatte EC, et al. p53 immunohistochemical and genetic alterations are associated at high incidence with post-irradiated locally persistent prostate carcinoma. **Journal of Urology** 1996;155(5):1685-1692.
66. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. **JAMA** 1997;278(15):1242-1250.
67. Couch FJ, Hartmann LC. BRCA1 testing--advances and retreats. **JAMA** 1998; 279(12): 955-957.
68. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. **American Journal of Human Genetics** 1991;48(2):232-242.

69. Ford D, Easton DF, Peto, J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. **American Journal of Human Genetics** 1995; 57(6):1457-1462.
70. Foulkes WD, Narod SA. Hereditary breast and ovarian cancer: epidemiology, genetics, screening and predictive testing. **Clinical and Investigative Medicine** 1995;18(6):473-483.
71. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. **New England Journal of Medicine** 1997;336(20):1401-1408.
72. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. **Science** 1994;266(5182):120-122.
73. Katagiri T, Emi M, Ito I, et al. Mutations in the BRCA1 gene in Japanese breast cancer patients. **Human Mutation** 1996;7(4):334-339.
74. Brown MA, Solomon L. Studies on inherited cancers: outcomes and challenges of 25 years. **Trends in Genetics** 1997;13(5):202-206.
75. Thompson ME, Jensen RA, Obermiller PS, et al. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. **Nature Genetics** 1995; 9(4): 444-450.
76. Kamb A, Skolnick MH. Identification of the BRCA1 breast cancer gene and its clinical implications. **Important Advances in Oncology** 1996; 23-35.
77. Casey G. The BRCA1 and BRCA2 breast cancer genes. **Current Opinion in Oncology** 1997;9(1):88-93.
78. Bertwistle D, Ashworth A. Functions of the BRCA1 and BRCA2 genes. **Current Opinion in Genetics and Development** 1998;8(1):14-20.
79. Gayther SA, Ponder BA. Clues to the function of the tumour susceptibility gene BRCA2. **Disease Markers** 1998;14(1):1-8.
80. Castilla LH, Couch FJ, Erdos MR, et al. Mutations in the BRCA1 gene in families with early-onset breast and ovarian cancer. **Nature Genetics** 1994;8(4):387-391.
81. Collins FS. BRCA1--lots of mutations, lots of dilemmas. **New England Journal of Medicine** 1996;334(3):186-188.
82. Crook T, Crossland S, Crompton MR, et al. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer. **Lancet** 1997;350(9078):638-639.

83. Eisinger F, Jacquemier J, Guinebretiere JM, et al. p53 involvement in BRCA1-associated breast cancer [letter] **Lancet** 1997;350(9084):1101.
84. Simard J, Tonin P, Durocher F, et al. Common origins of BRCA1 mutations in Canadian breast and ovarian cancer families. **Nature Genetics** 1994;8(4):392-398.
85. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. **Nature Genetics** 1995;11(4):428-433.
86. Berman DB, Wagner-Costalas J, Schultz DC, et al. Two distinct origins of a common BRCA1 mutation in breast-ovarian cancer families: a genetic study of 15 185delAG-mutation kindreds. **American Journal of Human Genetics** 1996;58(6):1166-1176.
87. Berman DB, Costalas J, Schultz DC, et al. A common mutation in BRCA2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. **Cancer Research** 1996;56(15):3409-3414.
88. Oddoux C, Struewing JP, Clayton CM, et al. The carrier frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Ashkenazi Jewish individuals is approximately 1%. **Nature Genetics** 1996;14(2):188-190.
89. Offit K, Gilewski T, McGuire P, et al. Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. **Lancet** 1996;347(9016):1643-1645.
90. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, et al. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. **Nature Genetics** 1996;14(2):185-187.
91. Tonin P, Weber B, Offit K, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. **Nature Medicine** 1996;2(11):1179-1183.
92. Struewing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al. The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. **Nature Genetics** 1995;11(2):198-200.
93. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(3):505-514.
94. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(5):1059-1067.
95. Gayther SA, Harrington P, Russell P, et al. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(5):1239-1242.

96. Peelen T, van Vliet M, Petrij-Bosch A, et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(5):1041-1049.
97. Johannsson O, Ostermeyer EA, Hakansson S, et al. Founding BRCA1 mutations in hereditary breast and ovarian cancer in southern Sweden. **American Journal of Human Genetics** 1996; 58(3):441-450.
98. Zelada-Hedman M, Wasteson AB, Claro A, et al. A screening for BRCA1 mutations in breast and breast-ovarian cancer families from the Stockholm region. **Cancer Research** 1997;57(12):2474-2477.
99. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadottir H, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(5):1079-1084.
100. Vehmanen P, Friedman LS, Eerola H, et al. A low proportion of BRCA2 mutations in Finnish breast cancer families. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(5):1050-1058.
101. Abbas A, Kukreti R, Naik S, et al. p53 alterations in breast cancer of the Parsi ethnic group. **International Journal of Oncology** 1997; 10(2):401-404.
102. Caligo MA, Ghimenti C, Cipollini G, et al. BRCA1 germline mutational spectrum in Italian families from Tuscany: a high frequency of novel mutations. **Oncogene** 1996;13(7):1483-1488.
103. De Benedetti VM, Radice P, Mondini P, et al. Screening for mutations in exon 11 of the BRCA1 gene in 70 Italian breast and ovarian cancer patients by protein truncation test. **Oncogene** 1996;13(6):1353-1357.
104. Montagna M, Santacatterina M, Corneo B, et al. Identification of seven new BRCA1 germline mutations in Italian breast and breast/ovarian cancer families. **Cancer Research** 1996;56(23):5466-5469.
105. Hamann U, Brauch H, Garvin AM, et al. German family study on hereditary breast and/or ovarian cancer: germline mutation analysis of the BRCA1 gene. **Genes, Chromosomes and Cancer** 1997;18(2):126-132.
106. Ramus SJ, Kote-Jarai Z, Friedman LS, et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Hungarian families with breast or breast-ovarian cancer [letter]. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(5):1242-1246.
107. Stoppa-Lyonnet D, Laurent-Puig P, Essioux L, et al. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. Institut Curie Breast Cancer Group. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(5):1021-1030.

108. Xu M, Kumar D, Srinivas S, et al. Parenteral gene therapy with p53 inhibits human breast tumors in vivo through a bystander mechanism without evidence of toxicity. **Human Gene Therapy** 1997;8(2):177-185.
109. Jernstrom H, Johannsson O, Borg A, et al. BRCA1 - Positive patients are small for gestational age compared with their unaffected relatives. **European Journal of Cancer** 1998; 34(3):368-371.
110. Helvie MA, Roubidoux MA, Weber BL, et al. Mammography of breast carcinoma in women who have mutations of the breast cancer gene BRCA1: initial experience. **AJR American Journal of Roentgenology** 1997;168(6):1599-1602.
111. Dorum A, Heimdal K, Moller P. Clinical implications of BRCA1 genetic testing. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica** 1998;77(4):458-461.
112. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Longy M, et al. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognotic grade in hereditary breast cancer. **Cancer Research** 1996;56(3):471-474.
113. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. **Lancet** 1998;351(9099):316-321.
114. Sobol H, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de-Paillerets B, et al. Truncation at conserved terminal regions of BRCA1 protein is associated with highly proliferating hereditary breast cancers. **Cancer Research** 1996;56(14):3216-3219.
115. Husain A, He G, Venkatraman ES, et al. BRCA1 up-regulation is associated with repair-mediated resistance to cis-diamminedichloroplatinum(II). **Cancer Research** 1998;58(6):1120-1123.
116. Eisinger F, Nogues C, Birnbaum D, et al. Low frequency of lymph-node metastasis in BRCA1-associated breast cancer. **Lancet** 1998;351(9116):1633-1634.
117. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(2):313-319.
118. Easton DF, Steele L, Fields P, et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. **American Journal of Human Genetics** 1997;61(1):120-128.
119. Schubert EL, Lee MK, Mefford HC, et al. BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: recurrent and novel mutations, variable expression, penetrance, and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2. **American Journal of Human Genetics** 1997;60(5):1031-1040.
120. Serova OM, Mazoyer S, Puget N, et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes? **American Journal of Human Genetics** 1997;60(3):486-495.
121. Sobol H, Birnbaum D, Eisinger. Evidence for a third breast-cancer susceptibility gene [letter]. **Lancet** 1994;344(8930):1151-1152.



122. Imbert A, Chaffanet M, Essioux L, et al. Integrated map of the chromosome 8p12-p21 region, a region involved in human cancers and Werner syndrome. **Genomics** 1996;32(1):29-38.
123. Seitz S, Rohde K, Bender E, et al. Strong indication for a breast cancer susceptibility gene on chromosome 8p12-p22: linkage analysis in German breast cancer families. **Oncogene** 1997;14(6):741-743.
124. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. **Science** 1996;274(5291):1371-1374.
125. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E, et al. Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. **Journal of the National Cancer Institute** 1997;89(13):955-959.
126. Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. **JAMA** 1997;278(15):1251-1255.
127. Eeles RA, Durocher F, Edwards S, et al. Linkage analysis of chromosome 1q markers in 136 prostate cancer families. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group U.K. Familial Prostate Cancer Study Collaborators. **American Journal of Human Genetics** 1998;62(3):653-658.
128. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. **American Journal of Human Genetics** 1998;62(6):1416-1424.
129. Swift M. Ataxia telangiectasia and risk of breast cancer. **Lancet** 1997;350(9079):740.
130. Vorechovsky I, Luo L, Lindblom A, et al. ATM mutations in cancer families. **Cancer Research** 1996;56(18):4130-4133.
131. Bebb G, Glickman B, Gelmon K, et al. "AT risk" for breast cancer. **Lancet** 1997;349(9068):1784-1785.
132. Werneke U. Ataxia telangiectasia and risk of breast cancer [letter]. **Lancet** 1997;350(9079):739-740.
133. Harris SE, Rong Z, Harris MA, Lubahn DD. Androgen receptor in human prostate adenocarcinoma LNCaP/ADEP cells contains a mutation which alters the specificity of the steroid-dependent transcriptional activation region. **Endocrinology** 1990;126:93.
134. Veldscholte J, Berrevoets CA, Ris-Stalpers C, et al. The androgen receptor in LNCaP cells contains a mutation in the ligand binding domain which affects steroid binding characteristics and response to antiandrogens. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology** 1992;41(3-8):665-669.

135. Culig Z, Hobisch A, Hittmair A, et al. Androgen receptor gene mutations in prostate cancer. Implications for disease progression and therapy. **Drugs and Aging** 1997;10(1):50-58.
136. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. **Nature Genetics** 1995;9(4):401-406.
137. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. **Cancer Research** 1997;57(2):314-319.
138. Labrie F, Dupont A, Bélanger A, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. **Clinical and Investigative Medicine** 1982; 5(4):267-275.
139. Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. **Prostate** 1983;4(6):579-594.
140. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. **Nucleic Acids Research** 1994;22(15):3181-3186.
141. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, et al. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. **Cancer Research** 1995;55(9):1937-1940.
142. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 1997;94(7):3320-3323.
143. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. **Cancer Research** 1997;57(6):1194-1198.
144. Shibata A, Whittemore AS. Genetic predisposition to prostate cancer: possible explanations for ethnic differences in risk. **Prostate** 1997;32(1):65-72.
145. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. **Lancet** 1994;343(8899):692-695.
146. Sigurdsson S, Thorlacius S, Tomasson J, et al. BRCA2 mutation in Icelandic prostate cancer patients. **Journal of Molecular Medicine** 1997;75(10):758-761.
147. Tulinius H, Egilsson V, Olafsdottir GH, et al. Risk of prostate, ovarian, and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer. **BMJ** 1992;305(6858):855-857.
148. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, et al. BRCA1 mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. **New England Journal of Medicine** 1996;334(3):137-142.

149. Langston AA, Standford JL, Wicklund KG, et al. Germ-line BRCA1 mutations in selected men with prostate cancer [letter]. **American Journal of Human Genetics** 1996;58(4):881-884.
150. Isaacs SD, Kiemeny LA, Baffoe-Bonnie A, et al. Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. **Journal of the National Cancer Institute** 1995;87(13):991-996.
151. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. **JAMA** 1997;277(12):997-1003.
152. Bridge PJ. **The Calculation of Genetic Risks: Worked Examples in DNA Diagnosis**. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1997.
153. Mazoyer S, Dunning AM, Serova O, et al. A polymorphic stop codon in BRCA2 [letter]. **Nature Genetics** 1996;14(3): 253-254.
154. Merajver SD, Petty EM. Risk assessment and presymptomatic molecular diagnosis in hereditary breast cancer. **Clinics in Laboratory Medicine** 1996;16(1):139-167.
155. Eng C, Vigg J Genetic testing: the problems and the promise. **Nature Biotechnology** 1997;15(5):422-426.
156. Hogervorst FB, Cornelis RS, Bout M, et al. Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. **Nature Genetics** 1995;10(2):208-212.
157. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. **Journal of Clinical Oncology** 1998;16(5):1969-1977.
158. Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J, et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening. **JAMA** 1995;273(7):535-541.
159. Roylance R, Spurr N, Sheer D. The genetic analysis of prostate carcinoma. **Seminars in Cancer Biology** 1997;8(1):37-44.
160. Gayther SA, Harrington P, Russell P, et al. Rapid detection of regionally clustered germ-line BRCA1 mutations by multiplex heteroduplex analysis. UKCCCR Familial Ovarian Cancer Study Group. **American Journal of Human Genetics** 1996;58(3):451-456.
161. Cornelis RS, Vasen HF, Meijers-Heijboer H, et al. Age at diagnosis as an indicator of eligibility for BRCA1 DNA testing in familial breast cancer. **Human Genetics** 1995; 95(5):539-544.
162. Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, et al. BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. **Nature Genetics** 1997;17(3):341-345.

163. Roberts RG, Barby TF, Manners E, et al. Direct detection of dystrophin gene rearrangements by analysis of dystrophin mRNA in peripheral blood lymphocytes. **American Journal of Human Genetics** 1991;49(2):298-310.
164. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. **New England Journal of Medicine** 1993;329(27):1982-1987.
165. Kozlowski P, Sobczak K, Napierala M, et al. PCR-SSCP-HDX analysis of pooled DNA for more rapid detection of germline mutations in large genes. The BRCA1 example. **Nucleic Acids Research** 1996;24(6):1177-1178.
166. Durocher F, Tonin P, Shattuck-Eidens D, et al. Mutation analysis of the BRCA1 gene in 23 families with cases of cancer of the breast, ovary, and multiple other sites. **Journal of Medical Genetics** 1996;33(10):814-819.
167. Lancaster JM, Berchuck A, Futreal PA, et al. Dideoxy fingerprinting assay for BRCA1 mutation analysis. **Molecular Carcinogenesis** 1997;19(3):176-179.
168. Schatzkin A, Goldstein A, Freedman LS. What does it mean to be a cancer gene carrier? Problems in establishing causality from the molecular genetics of cancer. **Journal of the National Cancer Institute** 1995;87(15):1126-1130.
169. McKinnon WC, Baty BJ, Bennett RL, et al. Predisposition genetic testing for late-onset disorders in adults. A position paper of the National Society of Genetic Counselors. **JAMA** 1997;278(15):1217-1220.
170. Bottorff JL, Ratner PA, Johnson JL, et al. Communicating cancer risk information: the challenges of uncertainty. **Patient Education and Counseling** 1998;33(1):67-81.
171. Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. **Tri-Council Policy Statement: Ethics conduct for research involving humans**. Ottawa: MRC (Canada); 1998.
172. Bleiker EM, Aaronson NK, Menko FH, et al. Genetic counseling for hereditary cancer: a pilot study on experiences of patients and family members. **Patient Education and Counseling** 1997;32(1-2):107-116.
173. Lerman C, Seay J, Balshem A, et al. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. **American Journal of Medical Genetics** 1995;57(3):385-392.
174. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF. Family history of cancer. In: Bradlow HL, Osborne MP, Veronesi U, editors. **Cancer prevention from the laboratory to the clinic: implications of genetic, molecular and preventive research**. New York: Academy of Sciences; 1995. p. 12-29.

175. American Society of Clinical Oncology. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. **Journal of Clinical Oncology** 1996;14(50):1730-1736.
176. Sharpe N. Genetic counselling: A new doctor-patient relationship. In: Sharpe N. **In control, making the most of the genetic test for breast cancer**. Scarborough (ON): Prentice Hall Canada; 1997. p. 63-79.
177. Macdonald KG, Doan B, Kelner M, et al. A sociobehavioural perspective on genetic testing and counselling for heritable breast, ovarian and colon cancer. **CMAJ** 1996; 154(4): 457-464.
178. Lerman C, Narod S, Schulman K, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. **JAMA** 1996;275(24):1885-1892.
179. Croyle RT, Smith KR, Botkin JR, et al. Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. **Health Psychology** 1997;16(1):63-72.
180. DudokdeWit AC, Tibben A, Frets PG, et al. BRCA1 in the family: a case description of the psychological implications. **American Journal of Human Genetics** 1997;71(1):63-71.
181. Taylor KM, Kelner MJ. The emerging role of the physician in genetic counselling and testing for heritable breast, ovarian and colon cancer. **CMAJ** 1996;154(8):1155-1158.
182. Troy ES. The Genetic Privacy Act: an analysis of privacy and research concerns. **Journal of Law, Medicine and Ethics** 1997; 25(4):256-272.
183. Wilfond BS, Rothenberg KH, Thompson EJ, et al. Cancer genetic susceptibility testing: ethical and policy implications for future research and clinical practice. Cancer Genetics Studies Consortium, National Institutes of Health. **Journal of Law, Medicine and Ethics** 1997; 25(4):243-251.
184. Lyttle J. Is informed consent possible in the rapidly evolving world of DNA sampling? **CMAJ** 1997;156(2):257-258.
185. Stefanek ME. Bilateral prophylactic mastectomy: issues and concerns. **Journal of the National Cancer Institute Monographs** 1995;(17):37-42.
186. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, et al. Decision analysis--effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. **New England Journal of Medicine** 1997;336(20):1465-1471.
187. Lerman C, Biesecker B, Benkendorf JL, et al. Controlled trial of pretest education approaches to enhance informed decision-making for BRCA1 gene testing. **Journal of the National Cancer Institute** 1997;89(2):148-157.
188. American College of Physicians. Screening for Prostate Cancer. **Annals of Internal Medicine** 1997;126(6):480-484.

189. Juengst ET. The ethics of prediction: genetic risk and the physician-patient relationship. In: Monagle JF, Thomasma DC. **Health care ethics: critical issues for the 21<sup>st</sup> century**. Gaithersburg (MD): Aspen Publishers; 1998.
190. Wolf AM, Nasser JF, Wolf AM, et al. The impact of informed consent on patient interest in prostate-specific antigen screening. **Archives of Internal Medicine** 1996;156(12):1333-1336.
191. Wolf AM, Philbrick JT, Schorling JB. Predictors of interest in prostate-specific antigen screening and the impact of informed consent: what should we tell our patients? **American Journal of Medicine** 1997;103(4):308-314.
192. Wolf AM, Schorling JB. Preferences of elderly men for prostate-specific antigen screening and the impact of informed consent. [abstract] **Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences** 1998;53(3):M195-200.
193. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, et al. Sons of men with prostate cancer: their attitudes regarding possible inheritance of prostate cancer, screening, and genetic testing. **Urology** 1997;50(3):360-365.
194. Lerman C, Daly M, Masny A, et al. Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. **Journal of Clinical Oncology** 1994;12(4):843-850.
195. Kleinman I, Baylis F, Rodgers S, et al. Bioethics for clinicians: 8. Confidentiality. **CMAJ** 1997;156(4):521-524.
196. ASHG statement. Professional disclosure of familial genetic information. The American Society of Human Genetics Social Issues Subcommittee on Familial Disclosure. **American Journal of Human Genetics** 1998;62(2):474-483.
197. Winter PR, Wiesner GL, Finnegan J, et al. Notification of a family history of breast cancer: issues of privacy and confidentiality. **American Journal of Medical Genetics** 1996;66(1):1-6.
198. Kash KM. Psychosocial and ethical implications of defining genetic risk for cancers. **Annals of the New York Academy of Sciences** 1995;768:41-52.
199. Kash KM, Holland JC, Osborne MP, et al. Psychological counseling strategies for women at risk of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute Monographs** 1995;17:73-79.
200. Lynch HT, Lynch J, Conway T, et al. Psychological aspects of monitoring high risk women for breast cancer. **Cancer** 1994;74(3 Suppl):1184-1192.
201. Marteau TM, Croyle RT. The new genetics. Psychological responses to genetic testing. **BMJ** 1998;316(7132):693-696.

202. Quaid KA, Morris M. Reluctance to undergo predictive testing: the case of Huntington disease. **American Journal of Medical Genetics** 1993;45(1):41-45.
203. Tambor ES, Rimer BK, Strigo TS. Genetic testing for breast cancer susceptibility: awareness and interest among women in the general population. **American Journal of Medical Genetics** 1997;68(1):43-49.
204. Chaliki H, Loader S, Levenkron JC, et al. Women's receptivity to testing for a genetic susceptibility to breast cancer. **American Journal of Public Health** 1995;85(8 Pt 1):1133-1135.
205. Jacobsen PB, Valdimarsdottir HB, Brown KL, et al. Decision-making about genetic testing among women at familial risk for breast cancer. **Psychosomatic Medicine** 1997;59(5):459-466.
206. Rowley PT, Loader S. Attitudes of obstetrician-gynecologists toward DNA testing for a genetic susceptibility to breast cancer. **Obstetrics and Gynecology** 1996;88(4 Pt 1):611-615.
207. O'Malley MS, Klabunde CN, McKinley ED, et al. Should we test women for inherited susceptibility to breast cancer? what do NC primary care physicians think. **North Carolina Medical Journal** 1997;58(3):176-180.
208. Ward JE, Hughes AM, Hirst GH, et al. Men's estimates of prostate cancer risk and self-reported rates of screening. **Medical Journal of Australia** 1997;167(5):250-253.
209. Bekker H, Modell M, Denniss G, et al. Uptake of cystic fibrosis testing in primary care: supply push or demand pull? **BMJ** 1993;306(6892):1584-1586.
210. Tibben A, Frets PG, van de Kemp JJ, et al. On attitudes and appreciation 6 months after predictive DNA testing for Huntington disease in the Dutch program. **American Journal of Medical Genetics** 1993;48(2):103-111.
211. Evans DG, Maher ER, Maclead R, et al. Uptake of genetic testing for cancer predisposition. **Journal of Medical Genetics** 1997;34(9):746-748.
212. Marteau TM, Dundas R, Axworthy D. Long term cognitive and emotional impact of genetic testing for carriers of cystic fibrosis: the effects of gender and test result. **Health Psychology** 1997; 16(1):51-62.
213. Roth AJ, Kornblith AB, Batel-Copel L, et al. Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. **Cancer** 1998;82(10):1904-1908.
214. deVere White RW, Deitch AD, Jackson AG, et al. Racial differences in clinically localized prostate cancers of black and white men. **Journal of Urology** 1998; 159(6):1979-1982.
215. Myers RE, Wolf TA, McKee L, et al. Factors associated with intention to undergo annual prostate cancer screening among African American men in Philadelphia. **Cancer** 1996;78(3):471-479.

216. Robinson SB, Ashley M, Haynes MA. Attitudes of African Americans regarding screening for prostate cancer. **Journal of the National Medical Association** 1996; 88(4):241-246.
217. Rothenberg KH. Breast cancer, the genetic "quick fix," and the Jewish community. Ethical, legal, and social challenges. **Health Matrix** 1997;7(1):97-124.
218. Dorff EN. Jewish theological and moral reflections on genetic screening: the case of BRCA1. **Health Matrix** 1997;7(1):65-96.
219. Wiggins S, Whyte P, Higgins M, et al. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. Canadian Collaborative Study of Predictive Testing. **New England Journal of Medicine** 1992;327(20):1401-1405.
220. Tibben A, Timman R, Bannink EC, et al. Three-year follow-up after presymptomatic testing for Huntington's disease in tested individuals and partners. **Health Psychology**. 1997;16(1):20-35.
221. Peters JA, Stopher JE. Role of the genetic counselor in familial cancer. **Oncology (Huntington)**1996;10(2):159-166, 175.
222. Gill F. Hereditary breast cancer risk: factors associated with the decision to undergo BRCA 1 testing. **European Journal of Cancer Prevention** 1996;5(6):488-490.
223. Lerman C, Hughes C, Lemon SJ, et al. What you don't know can hurt you: adverse psychologic effects in members of BRCA1-linked and BRCA2-linked families who decline genetic testing. **Journal of Clinical Oncology** 1998;16(5):1650-1654.
224. Lerman C, Schwartz MD, Lin TH, et al. The influence of psychological distress on use of genetic testing for cancer risk. **Journal of Consulting and Clinical Psychology** 1997;65(3):414-420.
225. Lynch HT, Lemon SJ, Durham C, et al. A descriptive study of BRCA1 testing and reactions to disclosure of test results. **Cancer** 1997;79(11):2219-2228.
226. Gustafsson O, Theorell T, Norming U, et al. Psychological reactions in men screened for prostate cancer. **British Journal of Urology** 1995;75(5):631-636.
227. Statement on use of DNA testing for presymptomatic identification of cancer risk. National Advisory Council for Human Genome Research. **JAMA** 1994;271(10):785.
228. Beckmann MW, Schnürch HG, Boddien-Heidrich R, et al. Early cancer detection programmes for women at high risk for breast and ovarian cancer: a proposal of practical guidelines. **European Journal of Cancer Prevention** 1996;5(6):468-475.
229. Botkin JR, Croyle RT, Smith KR, et al. A model protocol for evaluating the behavioral and psychosocial effects of BRCA1 testing. **Journal of the National Cancer Institute** 1996;88(13):872-882.



230. Alby N, Andrieu N, Auclerc G, et al. **Risques de héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ?** Expertise collective INSERM. [Montpellier, France] : Les éditions INSERM; 1998.
231. Wadman M. Cancer genetics group drafts guidelines. **Nature** 1996;381(6583):543.
232. Mowatt G, Cairns JA, Boyer DJ, et al. When and how to assess fast-changing technologies: a comparative study of medical applications of four generic technologies. **Health Technology Assessment** 1997 ;1(14):i-vi, 1-149.
233. Holtzman NA, Shapiro D. Genetic testing and public policy. **BMJ** 1998;316(7134):852-856.
234. Holtzman NA. Medical and ethical issues in genetic screening--an academic view. **Environmental Health Perspectives** 1996;104 Suppl 5:987-990.
235. Lurie M. Genetic testing: who should dip into the gene pool? **Canadian Journal of Workplace Issues, Plans and Strategies** 1998:14-16.
236. Brower V. Insurers keep genetic test options open. **Nature Biotechnology** 1997;15(8):708-709.
237. Myers RE, Vernon SW, Carpenter AV, et al. Employee response to a company-sponsored program of colorectal and prostate cancer screening. **Cancer Detection and Prevention** 1997;21(4):380-389.
238. van der Gulden JW. Metal workers and repairmen at risk for prostate cancer: a review. **Prostate** 1997;30(2):107-116.
239. Canada. Privacy Commissioner of Canada. **Genetic testing and privacy**. Ottawa: Privacy Commissioner of Canada; 1992.
240. Evans DG. Genetic testing for cancer predisposition: need and demand. **Journal of Medical Genetics** 1995;32(3):161.
241. Noorani HZ, Khan HN, Gallie BL, et al. Cost comparison of molecular versus conventional screening of relatives at risk for retinoblastoma. **American Journal of Human Genetics** 1996;59(2):301-307.
242. Noorani HZ, Berk T, Detsky As, et al. Cost comparison of conventional vs. Molecular screening for familial adenomatous polyposis (FAP). **American Journal of Human Genetics** 1995; Suppl 57:A297.
243. Bapat B, Noorani HZ, Cohen Z, et al. Cost comparison of predictive genetic testing vs. conventional clinical screening for familial adenomatous polyposis (FAP). **Gut**. In press 1999.
244. Singer ME, Cebul RD. BRCA1: to test or not to test, that is the question. **Health Matrix** 1997;7(1):163-185.

245. Brown ML, Kessler LG. The use of gene tests to detect hereditary predisposition to cancer: economic considerations. **Journal of the National Cancer Institute** 1995;87(15):1131-1136.
246. Myriad Genetics Inc. Available from: URL: <http://www.myriad.com>
247. Josefson D. FDA approves genetic test for women with breast cancer. **BMJ** 1998;316(7126):168.
248. Ruppert JM, Wright M, Rosenfeld M, et al. Gene therapy strategies for carcinoma of the breast. **Breast Cancer Research and Treatment** 1997;44(2):93-114.
249. Stass SA, Mixson AJ. Oncogenes and tumor suppressor genes: therapeutic implications. **Clinical Cancer Research** 1997; 3(12 Pt 2):2687-2695.
250. Soysal O, Balat O, Kudelka AP, et al. Oncogenes and tumor suppressor gene therapy for cancer. **Cancer Molecular Biology (Egypt)** 1995; 2(4):591-596.
251. Wilson JM. Adenoviruses as gene-delivery vehicles. **New England Journal of Medicine** 1996;334(18):1185-1187.
252. Weichselbaum RR, Kufe D. Gene therapy of cancer. **Lancet** 1997;349 Suppl 2:SII10-1120.
253. Tait DL, Obermiller PS, Redlin-Frazier S, et al. A Phase I Trial of Retroviral BRCA1sv Gene Therapy in Ovarian Cancer. **Clinical Cancer Research** 1997;3(11):1959-1968.
254. Jansen B, Schlagbauer-Wadl H, Brown BD, et al. bcl-2 antisense therapy chemosensitizes human melanoma in SCID mice. **Nature Medicine** 1998;4(2):232-234.
255. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. **Journal of Clinical Oncology** 1996;14(3):737-744.
256. Harrison GS, Glode LM. Current challenges of gene therapy for prostate cancer. **Oncology (Huntington)** 1997;11(6):845-850,856; discussion 856-858,861.
257. Sanda MG. Biological principles and clinical development of prostate cancer gene therapy. **Seminars in Urologic Oncology** 1997;15(1):43-55.
258. Boulikas T. Gene therapy of prostate cancer: p53, suicidal genes, and other targets. **Anticancer Research** 1997;17(3A):1471-1505.
259. Nielsen LL, Lipari P, Dell J, et al. Adenovirus-mediated p53 gene therapy and paclitaxel have synergistic efficacy in models of human head and neck, ovarian, prostate, and breast cancer. **Clinical Cancer Research** 1998;4(4):835-846.
260. **Canadian Cancer Statistics, 1998**. Toronto: National Cancer Institute of Canada; 1998.

261. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. **CMAJ** 1998;158 Suppl 3:S1-S83.
262. Pharaoh, PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cancer** 1997;71(5):800-809.
263. American Cancer Society: **Cancer Facts and Figures**; 1997. Available from: URL: <http://www.cancer.org/statistics/97cff/97menu.html>
264. **Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care.** Ottawa: Health Canada; 1994.
265. American Cancer Society. **Prevention and Detection Guidelines. Guidelines for the Cancer Related Checkup**; 1998. Available from: URL: <http://www.org/guide/guidchec.html>
266. **World Conference on Breast Cancer** (1st : 1997 : Kingston, ON). [abstracts]. Kingston (ON): Canadian Breast Cancer Foundation; 1997.
267. Silverstein MJ. Recent advances. Diagnosis and treatment of early breast cancer. **BMJ** 1997;314(7096):1736-1739.
268. Weidner N, Cady B, Goodson WH. Pathologic prognostic factors for patients with breast carcinoma. Which factors are important. **Surgical Oncology Clinics of North America** 1997;6(3):415-462.
269. Shousha S. New aspects in the histological diagnosis of breast carcinoma. **Seminars in Surgical Oncology** 1996;12(1):12-25.
270. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. **CMAJ** 1992;147(10):1459-1476.
271. Chart PL, Franssen E. Management of women at increased risk for breast cancer: preliminary results from a new program. **CMAJ** 1997;157(9):1235-1242.
272. Harvey BJ, Miller AB, Baines CJ, et al. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. **CMAJ** 1997;157(9):1205-1212.
273. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, et al. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. **JAMA** 1995;273(2):149-154.
274. Wald NJ, Murphy P, Major P, et al. UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening. **BMJ**. 1995;311(7014):1189-1193.
275. Lindfors KK, Rosenquist C. The cost-effectiveness of mammographic screening strategies. **JAMA** 1995;274(11):881-884.

276. Plans P, Casademont L, Salleras L. Cost-effectiveness of breast cancer screening in Spain. **International Journal of Technology Assessment in Health Care** 1996;12(1):146-150.
277. de Koning HJ, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, et al. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. **International Journal of Cancer** 1991;49(4):531-537.
278. Australian Health Ministers' Advisory Council. Breast Cancer Screening Evaluation Steering Committee. **Breast cancer screening in Australia: future directions**. Canberra: Australia Government Publishing Service; 1990.
279. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. **Screening for breast cancer in women aged 40-49 years**. Montreal: Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec; 1993.
280. Woolf SH. United States Preventive Services Task Force recommendations on breast cancer screening. **Cancer** 1992;69(7 Suppl):1913-1918.
281. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. **New England Journal of Medicine** 1995;333(22):1456-1461.
282. Yin XP, Li XQ, Neuhauser D, et al. Assessment of surgical operations for ductal carcinoma in situ of the breast. **International Journal of Technology Assessment in Health Care** 1997;13(3):420-429.
283. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. **Journal of the National Cancer Institute Monographs** 1992; 11:1-5.
284. Vicini FA, Lacerna MD, Goldstein NS, et al. Ductal carcinoma in situ detected in the mammographic era: an analysis of clinical, pathologic, and treatment-related factors affecting outcome with breast-conserving therapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics** 1997;39(3):627-635.
285. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. **Cancer** 1996;77(6):1094-1100.
286. Recht A. Selection of patients with early stage invasive breast cancer for treatment with conservative surgery and radiation therapy. **Seminars in Oncology** 1996;23(1 Suppl 2):19-30.
287. Wallgren A, Bernier J, Gelber RD, et al. Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer. International Breast Cancer Study Group. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics** 1996;35(4):649-659.

288. Legorreta AP, Brooks RJ, Leibowitz AN, et al. Cost of breast cancer treatment. A 4-year longitudinal study. **Archives of Internal Medicine** 1996;156(19):2197-2201.
289. Liljegren G, Karlsson G, Bergh J, et al. The cost-effectiveness of routine postoperative radiotherapy after sector resection and axillary dissection for breast cancer stage I. Results from a randomized trial. **Annals of Oncology** 1997;8(8):757-763.
290. Willett, WC. Who is susceptible to cancers of the breast, colon, and prostate? **Annals of the New York Academy of Sciences** 1995;768:1-11.
291. Morrison HI, MacNeill IB, Miller D, et al. The impending Canadian prostate cancer epidemic. **Canadian Journal of Public Health**. 1995;86(4):274-288.
292. National Prostate Cancer Forum. **Call for action on prostate cancer: report and recommendations from the 1997 National Prostate Cancer Forum. Toronto, Canada, February 27 to March 2, 1997.** Toronto: National Prostrate Cancer Forum; 1997.
293. Chamberlain J, Melia J, Moss S, et al. Report prepared for the Health Technology Assessment panel of the NHS Executive on the diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales. **British Journal of Urology** 1997;79 Suppl 3:1-32.
294. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. **The American College of Physicians. Annals of Internal Medicine** 1997;126(5):394-406.
295. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. **Screening for cancer of the prostate: an evaluation of benefits, unwanted health effects and costs.** Montreal: Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec; 1995.
296. Franks LM. Prostatic cancer: future prospects for diagnosis and screening. **British Journal of Urology** 1997;79 Suppl 1:107-108.
297. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al. Early detection of prostate cancer. Part II: Estimating the risks, benefits, and costs. American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine** 1997;126(6):468-479.
298. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, et al. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. **JAMA** 1994;272(10):773-780.
299. Green CJ, Hadorn D, Bassett K, et al. **Prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer.** Vancouver (BC): British Columbia Office of Health Technology Assessment;1993.
300. US Preventive Services Task Force. **Guide to Clinical Preventive Services.** 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore(MD): Williams and Wilkins; 1996.

301. Canadian Urological Association. **Guidelines for early detection of prostate cancer.** Winnipeg(MB): Canadian Urological Association, 1996.
302. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, et al. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. **The American Urological Association. Journal of Urology** 1995;154(6):2144-2148.
303. von Eschenbach A, Ho R, Murphy CP, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. **Cancer** 1997;80(9):1805-1807.
304. Standaert B, Denis L. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: an update. **Cancer** 1997;80(9):1830-1834.
305. Labrie F, Candas B, Dupont A et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. **Prostate** In press 1999.
306. Frydenberg M, Stricker PD, Kaye KW. Prostate cancer diagnosis and management. **Lancet** 1997;349(9066):1681-1687.
307. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. **New England Journal of Medicine** 1994;330(4):242-248.
308. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, et al. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer: multi-institutional analysis [abstract]. **Journal of Urology** 1995;53(4):252A.
309. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. **New England Journal of Medicine** 1995;333(21):1401-1405.
310. Adolfsson J. Radical prostatectomy, radiotherapy or deferred treatment for localized prostate cancer? **Cancer Surveys** 1995;23:141-148.
311. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, et al. History of LHRH agonist and combination therapy in prostate cancer. **Endocrine-Related Cancer** 1996, 3(3)243-278.
312. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. **Urology** 1997;49(1):71-78.
313. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, et al. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. **JAMA** 1993;269(20):2650-2658.