

7

Caractéristiques des cancers du sein héréditaires liés aux gènes *BRCA1* et *BRCA2* : aspects moléculaires et morphologiques

H. SOBOL, J. JACQUEMIER, D. STOPPA-LYONNET, F. EISINGER, D. BIRNBAUM

Généralités

La difficulté d'appréhender de façon globale le phénomène tumoral et donc de lui trouver un remède approprié est due en grande partie à la multitude des agents pouvant être responsables d'une prolifération incontrôlée et des cibles cellulaires potentiellement impliquées. Après avoir été successivement une maladie des humeurs mélancoliques, puis de la cellule, le cancer est désormais considéré, depuis l'identification des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur, comme une maladie des gènes (Weinberg, 1991 ; Marshall, 1991). Dans ce contexte, il est important de déterminer les spécificités cliniques et biologiques des cancers génétiquement déterminés et d'identifier au travers des altérations moléculaires constitutionnelles et acquises des marqueurs diagnostiques et pronostiques permettant de déterminer les modalités de prise en charge.

Dans ce chapitre, après un court rappel des mécanismes de la cancérogenèse, nous nous intéresserons aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*, tant pour leur rôle dans la prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire que pour leurs implications potentielles dans les phénomènes acquis de la cancérogenèse, en considérant toujours les implications cliniques potentielles de ces données.

Les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse

Bien que forcément réducteurs et schématiques, au regard de nos connaissances encore fragmentaires, quelques aspects prédominants émergent dans la

compréhension des mécanismes de la cancérogenèse. Le cancer est un processus clonal multiétapes, ces étapes étant des altérations génétiques ou mutations. Au moins cinq catégories de gènes sont impliqués. Ils interviennent dans le contrôle de la division, la différenciation cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN (Weinberg, 1991 ; Marshall, 1991 ; Sobol, 1993).

Les proto-oncogènes et les oncogènes

Les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire. Ils doivent subir des altérations somatiques pour être activés en oncogènes : mutations ponctuelles, translocations ou amplifications. Leur mode d'action est dominant. Il suffit qu'un seul des deux allèles soit activé pour que leur action puisse s'exercer (Weinberg, 1991). Le phénotype cancéreux résulte en général de l'action conjointe de plusieurs gènes, c'est le phénomène de coopération (Hunter, 1991).

Les gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes

Les gènes suppresseurs se comportent la plupart du temps comme des inhibiteurs de la division cellulaire. Leur mode de fonctionnement est récessif au niveau cellulaire (Weinberg, 1991 ; Marshall, 1991 ; Knudson, 1993). C'est à dire que pour que le cancer apparaisse, les deux allèles d'un même anti-oncogène doivent être inactivés par mutations ponctuelles, délétions ou une combinaison des deux (théorie du double événement mutationnel décrit par Knudson) (Knudson, 1971 ; Commings, 1973). C'est par l'étude des formes familiales de cancers qu'ils ont été mis en évidence.

Cependant, l'identification récente de gènes tels que *RET*, localisé sur le chromosome 10, impliqué à la fois dans la carcinogenèse acquise des tumeurs papillaires de la thyroïde (Grieco et coll., 1990), de la prédisposition génétique au cancer médullaire de la thyroïde (*MEN2* : cancer médullaire de la thyroïde et phéochromocytome) (Mulligan et coll., 1993 ; Hofstra et coll., 1994) et d'une maladie héréditaire ne prédisposant pas au cancer, la maladie de Hirschprung (Romeo et coll., 1994 ; Edery et coll., 1994), rend plus floue la distinction entre oncogènes à action dominante et gènes suppresseurs récessifs. En effet, contrairement à ce que l'on attend en cas d'inactivation des gènes suppresseurs, les délétions du chromosome 10 ou les mutations somatiques de *RET* sont rarement retrouvées dans l'ADN des cancers médullaires de la thyroïde ou les phéochromocytomes (Landsvater et coll., 1989 ; 1996). Dans ce cas l'altération constitutionnelle d'une seule copie de *RET* (activation ou mutation dominante négative) serait suffisante.

Les gènes intervenant dans les systèmes de réparation de l'ADN

Il existe dans nos cellules des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques induites par les carcinogènes et lors de la réplication normale de

l'ADN (Friedberg et coll., 1987). Lorsque ces systèmes sont défectueux il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le cycle cellulaire. Ce sont par exemple les gènes responsables des maladies récessives telles que l'ataxie télangiectasie (Swift et coll., 1987 ; Savitsky et coll., 1995) et le xeroderma pigmentosum (Friedberg et coll., 1987).

Pour le cancer du côlon se développant en dehors du cadre de la polyposose colique familiale, quatre gènes principaux viennent d'être identifiés. Il s'agit de *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* et *hPMS2* localisés respectivement en 2p15-p16, 3p21-p23, 2q31-q33 et 7p22 (Fishel et coll., 1993 ; Papadopoulos et coll., 1994 ; Nicolaidis et coll., 1994 ; Prolla et coll., 1994). Leurs mutations prédisposent au syndrome de LYNCH (ou HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colon Cancer), se transmettant sur le mode autosomique dominant. Leur fonctionnement semble différer des gènes suppresseurs identifiés jusque là dans d'autres cas de prédisposition génétique au cancer. Dans les tumeurs coliques des membres de ces familles, on observe une instabilité générale du génome traduisant des erreurs durant la réplication de l'ADN (Parsons et coll., 1993 ; Shibata et coll., 1994 ; Peltomäki et coll., 1993). Là encore, comparés aux modèles initiaux, les mécanismes semblent plus complexes (Service, 1994 ; Bodmer et coll., 1994).

Les gènes du métabolisme des carcinogènes endogènes et exogènes

Il existe des susceptibilités différentes (polymorphismes génétiques) dans la réponse aux agents toxiques et mutagènes. Certains allèles des systèmes de détoxification détermineraient une plus grande sensibilité de certains individus à certains carcinogènes (Walf, 1990 ; Sugimura et coll., 1995) et seraient ainsi à l'origine de l'accumulation d'agents mutagènes.

Le patrimoine génétique

Sans qu'il soit encore possible de déterminer les systèmes génétiques concernés, le patrimoine génétique d'une cellule, d'un individu, d'une famille ou d'une population interviendrait dans le développement ou la résistance au cancer (Sobol, 1993). Certains cancers sont décrits préférentiellement ou peu retrouvés dans certains groupes ethniques, tel le sarcome d'Ewing qui est exceptionnel dans les populations africaines et afro-américaines. De la même manière, le patrimoine génétique en tant que tel ou certains gènes spécifiques (gènes modificateurs) pourraient conditionner le phénotype observé au travers de l'expressivité et de la pénétrance (Williams et Jacks, 1996).

En résumé

Le cancer est un phénomène multi-étapes résultant principalement de l'activation d'oncogènes (mutations acquises essentiellement) et/ou de l'inactivation d'un ou plusieurs gènes suppresseurs (mutations acquises et germinales)

impliqués dans les mécanismes de la prolifération cellulaire. En amont, des situations constitutionnelles ou acquises peuvent léser les systèmes de réparation de l'ADN ou influencer le métabolisme des agents carcinogènes. Pour qu'il y ait prédisposition génétique au cancer, il suffit qu'une des étapes, c'est-à-dire une des mutations, se produise au niveau germinale et que cette altération ne soit pas incompatible avec la vie. Le cancer lui-même résultera de l'acquisition de mutations supplémentaires dans un ou plusieurs clones cellulaires d'un tissu particulier.

Altérations moléculaires constitutionnelles et prédisposition génétique au cancer du sein

Les études familiales ont permis d'individualiser un certain nombre de gènes impliqués dans la prédisposition génétique au cancer du sein dans le cadre des différentes présentations cliniques (cf. chapitre "Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire : généralités et aspects cliniques"). Il existe clairement une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire que des gènes différents peuvent être à l'origine des mêmes syndromes (Sobol et coll., 1992 ; Rebbeck et coll., 1996 ; Bishop, 1994). Ces travaux apportent une preuve moléculaire à l'existence d'une prédisposition génétique et permettent une meilleure définition du cadre nosologique en débouchant sur une définition bio-clinique des maladies :

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2*

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET SYNDROMES ASSOCIÉS

Deux gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, *BRCA1* et *BRCA2* (Miki et coll., 1994 ; Wooster et coll., 1995), ont été isolés. L'existence d'un troisième gène *BRCA3* est confirmée, il serait localisé sur le bras court du chromosome 8 (Kerangueven, Essioux et coll., 1995 ; Seitz et coll., 1997). En ce qui concerne les deux premiers un certain nombre d'études épidémiologiques et moléculaires ont permis d'estimer leur contribution respective et de déterminer les présentations cliniques associées, de même que le spectre d'expression tumorale qu'ils conditionnent.

PRÉSENTATIONS CLINIQUES ET PROPORTIONS RESPECTIVES ASSOCIÉES AUX DIFFÉRENTS GÈNES

BRCA1 est impliqué dans près de 50 % des familles de cancers du sein seul (Easton et coll., 1993 ; Mazoyer et coll., 1993) et dans la majorité des familles de cancers du sein et de l'ovaire (Easton et coll., 1993 ; Mazoyer et coll.,

1993 ; Narod et coll., 1991 ; 1995), les cancers du sein chez l'homme y sont rares (Tableau 7-I). Une étude récente portant sur 9 familles de cancers de l'ovaire seul retrouve également une association avec le locus *BRCA1* (Streichen-Gersdorf et coll., 1994). Un travail collaboratif international explorant l'incidence des cancers du sein et de l'ovaire dans les familles liées au gène *BRCA1* suggère l'existence d'au moins deux types d'allèles, l'un prédisposant plus fortement que l'autre aux cancers de l'ovaire (Easton et coll., 1995) (Tableau 7-II).

Tableau 7-I Contribution des gènes de la famille *BRCA* aux formes familiales de cancers du sein et de l'ovaire (sous le modèle de CASH, d'après les données du *Breast Cancer Linkage Consortium*, D. Ford et al., 1996, communication personnelle)

Type familial (N = 228)	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCAx</i>
Tous types de familles :			
cancer du sein (H + F) et/ou de l'ovaire (N = 228)	0,50	0,35	0,15
Cancer du sein (F) et/ou de l'ovaire (N = 203)	0,55	0,29	0,16
Familles avec cancers du sein chez l'homme (N = 25)	0,21	0,76	0,03
Familles avec cancers de l'ovaire (sans cancer du sein chez l'homme) (N = 86)	0,79	0,16	0,05
Familles de cancer du sein seul (N = 117)	0,26	0,36	0,38

Tableau 7-II Hétérogénéité des risques cumulés de cancer du sein et de l'ovaire chez les sujets porteurs d'une mutation du gène *BRCA1* (Easton et coll., 1995)

<i>BRCA1</i>	Risque de cancer du sein (%)	Risque de cancer de l'ovaire (%)	Age	Proportion
Allèle 1	62	11	60 y	71 %
Allèle 2	39	42	60 y	29 %

Lors de la localisation du gène *BRCA2* on avait avancé qu'il contribuait à part égale avec *BRCA1* dans la prédisposition au cancer du sein. En fait actuellement cette fréquence est réévaluée à la baisse (Rebbeck et coll., 1996) et l'on estime qu'il prédisposerait approximativement seulement à un tiers de familles de cancer du sein seul (Gayther et coll., 1995). Dans ces familles

l'incidence du cancer de l'ovaire est plus faible que pour *BRCA1* mais par contre l'incidence des cancers du sein chez l'homme serait plus élevée (Wooster et coll., 1994 ; Thorlacius et coll., 1995 ; 1996 ; Couch, Farid et coll., 1996) (Tableau 7-I). Il se pourrait qu'il existe un effet « géographique » (observation plus fréquente dans un pays ou une zone géographique donnée du fait de l'histoire des populations qui y résident) et que ce gène ait une prévalence plus importante dans les pays nordiques et anglo-saxons (Wooster et coll., 1995 ; Barkadottir et coll., 1995).

SPECTRE D'EXPRESSION TUMORALE

Outre les cancers du sein (fréquemment bilatéraux) et de l'ovaire (Tableau 7-IIIa et b), les sujets porteurs d'une mutation constitutionnelle de *BRCA1* ont un risque augmenté de développer des cancers du côlon et de la prostate qui n'atteint cependant pas les proportions mendéliennes (Arason et coll., 1993 ; Ford et coll., 1994 ; Easton et coll., 1994) (Tableau 7-IIIa et b).

Tableau 7-IIIa Risque de cancer chez des sujets porteurs d'une mutation du gène *BRCA1* selon les données du *Breast Cancer Linkage Consortium* (Ford et coll., 1994 ; 1995)

Cancer	Risque cumulé à 70 ans		Risque relatif (Risque absolu)
Sein	87 %	Controlatéral 64 %	
Ovaire	44 % (> 60 %)		
Colon			4,11 (6 %)
Prostate			3,33 (8 %)

Tableau 7-IIIb Risque de cancer chez des sujets porteurs d'une mutation récurrente du gène *BRCA1* ou *BRCA2* observée dans la population juive ashkénaze (*BRCA1* : 185delAG, 5382insC ; *BRCA2* : 6174delT) (Struewing et coll., 1997)

Cancer	Risque cumulé à 70 ans
Sein	56 %
Ovaire	16 %
Prostate	16 %

Pour *BRCA2* il n'existe encore pas de données épidémiologiques suffisantes pour pouvoir conclure. Cependant, il semblerait, d'après les derniers travaux que le spectre d'expression soit plus large que pour *BRCA1*. En effet, on

retrouve, dans certaines familles, des cancers du côlon, de la prostate, de l'estomac, du pancréas, de l'endomètre et des hémopathies malignes (Thorlacius et coll., 1996 ; Tonin et coll., 1995 ; Berman et coll., 1996 ; Ozcelik et coll., 1997).

BRCA1 (*BR*east *C*ancer *1*)

LE GÈNE

Le gène *BRCA1* est localisé sur le bras long du chromosome 17 dans la région q21 (Hall et coll., 1990). C'est un gène de très grande taille, recouvrant plus de 80 kb d'ADN génomique (Miki et coll., 1994). Sa séquence codante est constituée de 22 exons (Figure 7-1). Il donne naissance à un ARN messager d'une longueur de 7.8 kb. Cependant, un grand nombre de variants a été décrit (épissages alternatifs). Ainsi certains messagers ne comprennent pas l'exon 11, correspondant à plus de 50 % de la séquence codante (Miki et coll., 1994 ; Lu et coll., 1996). *BRCA1* est exprimé dans de nombreux tissus (sein, ovaire, testicule, rate, thymus).

SA PROTÉINE

BRCA1 code pour une protéine complexe de 190 kDa et de 1863 acides aminés (Miki et coll., 1994). Sa fonction est encore inconnue, mais des éléments en faveur de son rôle suppresseur de tumeur (Cornelis et coll., 1995 ; Rao et coll., 1996 ; Holt et coll., 1996) et de son implication dans le contrôle de la prolifération cellulaire de l'épithélium mammaire en réponse aux stimulations hormonales (Thompson et coll., 1995 ; Gudas et coll., 1995 ; 1996 ; Marquis et coll., 1995), dans les phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée) (Shao et coll., 1996) ainsi qu'une participation au contrôle de l'intégrité du génome (Scully, Chen, Ochs et coll., 1997 ; Scully, Chen, Plug et coll., 1997) ont été rapportés.

Deux motifs particuliers ont été retrouvés : d'une part au niveau de l'extrémité aminoterminal, un domaine de type RING finger (C_3HC_4) (Miki et coll., 1994 ; Bienstock et coll., 1996), qui suppose une fonction de régulation d'expression d'autres gènes (activation de la transcription) ou d'interactions protéine-protéine (Saurin et coll., 1996) et d'autre part, un motif de type granine, dans l'exon 11 (acides aminés 1214 à 1223) (Figure 7-1), suggérant une potentialité sécrétoire (Jensen et coll., 1996a). Mais ce dernier point est l'objet de vives controverses (Wilson et coll., 1996 ; Koonin et coll., 1996 ; Diamandis, 1996 ; Jensen et coll., 1996b) (Figure 7-1). Deux régions de forte conservation de séquence, entre l'homme et la souris, ont été retrouvées (Abel et coll., 1995 ; Sharan et coll., 1995) (Figure 7-1). Elles correspondent d'une part, au domaine RING finger et d'autre part, à une région de 160 acides aminés près de l'extrémité carboxy terminale, distincte du motif granine.

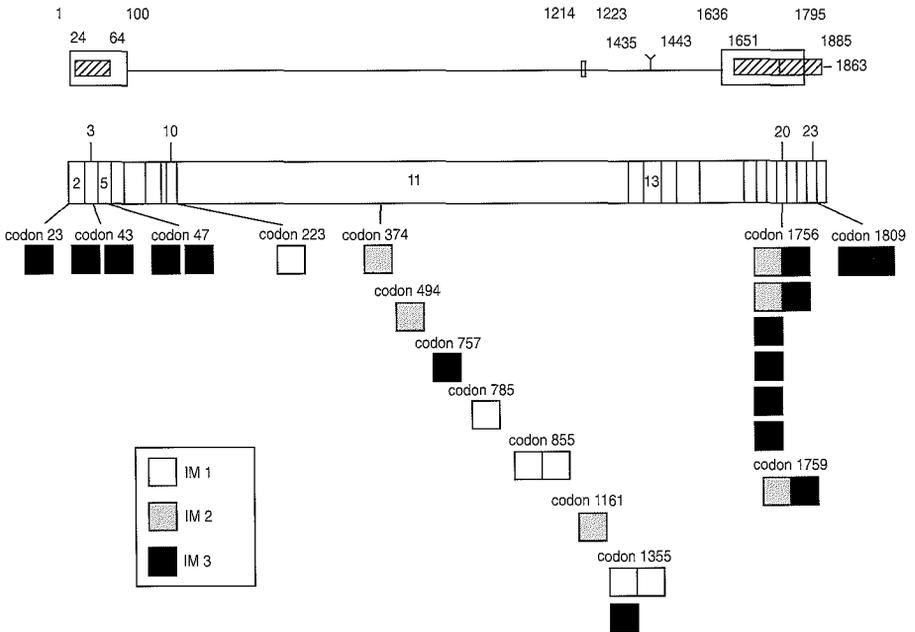


Figure 7-1 Position des mutations germinales de *BRCA1* avec l'index mitotique des cancers du sein associés (adapté de Sobol et coll., 1996).

Représentation schématique de la séquence codante de *BRCA1*. Au-dessus les rectangles blancs correspondent aux régions de forte homologie entre l'homme et la souris : la première région, de l'acide aminé 1 à 100, est codée par les exons 2 à 6 ; la seconde région, de l'acide aminé 1636 à 1795, est codée par les exons 16 à 22. Les motifs fonctionnels potentiels sont indiqués par des rectangles hachurés : le premier, de l'acide aminé 24 à 64, correspond au domaine RING-finger ; le second, de l'acide aminé 1214 à 1223, correspond au motif granine ; et le troisième, correspond au domaine BRCT. Le « Y » représente le point de changement pour l'incidence des cancers de l'ovaire. En dessous sont représentées les différentes mutations observées (codon) avec l'index mitotique de la tumeur correspondante (IM) : les carrés noirs correspondent aux tumeurs d'index mitotique 3 (fortement prolifératives), les carrés blancs correspondent aux tumeurs d'index mitotique 1 (faiblement prolifératives) et les carrés gris correspondent aux tumeurs à prolifération intermédiaire d'index mitotique 2 (des carrés joints, sur la même ligne, indiquent des tumeurs de la même famille et des carrés placés dans la même colonne indiquent des tumeurs de familles différentes mais ayant la même mutation).

L'analyse de l'index mitotique (taux de prolifération) des cancers du sein liés au gène *BRCA1* a permis de montrer que les mutations situées dans les régions conservées étaient associées à des tumeurs hautement prolifératives, ce qui suggère que ces régions jouent un rôle important dans le contrôle de la prolifération cellulaire de la glande mammaire (Sobol et coll., 1996). D'autre part, la deuxième région conservée pourrait correspondre à un motif répété en

tandem qui interagirait avec p53 (Koonin et coll., 1996) (Figure 7-1). Il est intéressant de constater que les cancers du sein liés à *BRCA1* sont plus souvent associés à une surexpression de p53 (Sobol et coll., 1997 ; Johansson et coll., 1997 ; Crook et coll., 1997 ; Eisinger et coll., 1997). En outre, cette région présenterait des propriétés d'activation de la transcription (Monteiro et coll., 1996). Le lieu d'action de *BRCA1* est encore largement débattu (Chen et coll., 1995 ; Scully et coll., 1996 ; Coene et coll., 1997), et ce dernier point est en faveur d'une localisation nucléaire (Chen et coll., 1996). Enfin, il a récemment été avancé que *BRCA1* serait un des éléments constitutif du complexe enzymatique « RNA polymérase II holoenzyme » (Scully, Anderson et coll., 1997), ce qui est en accord avec ses propriétés d'activation de la transcription.

LES MUTATIONS

Plus de 100 mutations germinales distinctes ont déjà été décrites (Couch, Weber et coll., 1996 ; Durocher et coll., 1996). Elles sont dispersées tout au long de la séquence codante. Une banque de données internationale (BIC) s'est constituée où sont repertoriées la majorité des mutations constitutionnelles (Friend et coll., 1995). Seules quelques-unes d'entre elles peuvent être considérées comme récurrentes avec un ancêtre commun (effet fondateur), c'est le cas de la mutation de l'exon 2 : 185delAG retrouvée dans la population Juive Ashkénaze (Roa et coll., 1996 ; Offit et coll., 1996) (ce qui n'exclut pas que cette mutation soit retrouvée dans un contexte génétique autre), ou fréquentes, c'est-à-dire de même type mais d'origine différente, telles que la mutation de l'exon 20 : 5382insC (Couch, Weber et coll., 1996).

Plus de 80 % des mutations entraînent une troncation de la protéine (modification du cadre de lecture, mutation nonsense, ou altération de l'épissage) (Couch, Weber et coll., 1996). Pour les mutations faux sens il est souvent difficile de faire la part entre un variant neutre sans conséquence phénotypique et une mutation délétère (Durocher et coll., 1996). En conséquence ne sont retenues comme pathogènes que les mutations impliquant le domaine RING finger, les autres sont considérées, jusqu'à preuve du contraire, comme des polymorphismes.

HISTOIRE NATURELLE ET ASPECTS MORPHOLOGIQUES DES CANCERS DU SEIN LIÉS À *BRCA1*

Le traitement du cancer repose sur l'hypothèse non démontrée qu'il n'existe pas de différence majeure entre cas héréditaires et cas sporadiques en terme de pronostic et plus généralement d'histoire naturelle.

Pour le cancer du sein, l'étude du grade histopronostique qui est un paramètre fondamental dans le choix initial du traitement a permis de mettre en évidence une première particularité des tumeurs héréditaires comparées aux

tumeurs sporadiques : la prédominance du grade 3 histopronostique dans les formes familiales liées à *BRCA1* ($p < 0,0001$) (Jacquemier et coll., 1995) est en faveur d'un pronostic plus sombre que pour les cas sporadiques. Afin d'approfondir la signification exacte de ce phénomène, certains éléments cliniques, le type histologique et les trois éléments constitutifs du grade explorant la prolifération tumorale, le polymorphisme nucléaire et la différenciation tumorale ont été comparés entre deux populations de cancers du sein, l'une liée à *BRCA1* et l'autre constituée de cas sporadiques. Ainsi il a été possible de dégager des éléments caractéristiques des cancers du sein liés à *BRCA1*. Il s'agit de tumeurs se développant de préférence chez la femme jeune, de type canalaire infiltrant, fortement prolifératives et peu différenciées (Eisinger et coll., 1996 ; The breast cancer linkage consortium, 1997). Paradoxalement, malgré ces éléments de mauvais pronostic, il n'a pas été démontré de survie plus faible pour ce groupe de tumeurs (Porter et coll., 1993 et 1994 ; Marcus et coll., 1996 ; Sobol et coll., 1998) et d'une manière générale pour les cancers du sein héréditaires (Malone et coll., 1996). D'autre part, parmi les tumeurs de type canalaire infiltrant grade 3, il a été décrit une entité particulière qui est considérée de meilleur pronostic que les habituels cancers de grade 3. Il s'agit du carcinome médullaire, dont le diagnostic est cependant peu reproductible. Treize à 20 % des cancers du sein liés à *BRCA1* pourraient rentrer dans ce cadre (Marcus et coll., 1996) et pourraient expliquer en partie la discordance entre facteurs de mauvais pronostic et survie apparemment équivalente aux cancers du sein sporadiques. Il n'est pas exclu non plus que les mécanismes de la cancérogenèse à l'origine du développement des cas héréditaires et des cas sporadiques soient différents (Sobol et coll., 1998).

D'autre part, les analyses de survie, on le sait, sont très délicates à mener et nécessitent des effectifs importants. Les résultats précédents pourraient traduire un manque de puissance de l'échantillon étudié. En conséquence deux interprétations sont possibles, soit ces tumeurs sont effectivement de plus mauvais pronostic, soit la nature de ces tumeurs est telle que l'on ne peut appliquer les mêmes paramètres pour évaluer le pronostic que ceux habituellement utilisés pour les tumeurs sporadiques et pour le moins les résultats devraient donc être interprétés en fonction du contexte (Sobol, Eisinger et coll., 1996).

Enfin, il a été récemment suggéré que les carcinomes in situ (CIS) ne faisaient pas partie du spectre d'expression tumorale de *BRCA1* (Sun et coll., 1996) et que l'on retrouvait rarement de composante intracanaulaire associée aux cancers du sein dans ce contexte (Jacquemier et coll., 1996). Ces résultats, en plus des éléments précédents, sont en faveur d'une cancérogenèse particulière des tumeurs se développant dans un contexte de prédisposition génétique.

SÉGRÉGATION INTRAFAMILIALE DU GRADE HISTOPRONOSTIQUE

Les résultats précédents indiquent un lien possible entre le grade et la présence de mutations constitutionnelles de *BRCA1*. Dans le but de mettre en

évidence une telle relation, la distribution intrafamiliale du grade et de ses éléments constitutifs a été analysée. Le grade présente une distribution non aléatoire qui dépend de la famille analysée (Sobol et coll., 1996). Ces résultats suggèrent que le grade ségrège dans les familles, comme un trait génétique ($p = 0,0015$) et ceci est attribué uniquement à la ségrégation de l'index mitotique ($p = 0,0005$) qui est un reflet de la prolifération tumorale (Eisinger et coll., 1996). Le grade peut ainsi être interprété, au travers de ses éléments constitutifs, comme l'expression morphologique de la mutation germinale de *BRCA1* et traduit la perte de sa fonction tumeur suppressive.

Ces résultats permettent de définir deux sous-populations de cancers du sein liés à *BRCA1* en fonction du degré de prolifération : la première représente 22 %, les cancers du sein y sont peu prolifératifs et apparaissent à un âge relativement tardif (56 ans en moyenne), et la seconde, correspondant aux 78 % restants, est constituée de tumeurs hautement prolifératives et précoces (39 ans en moyenne) (Eisinger et coll., 1996). Ces données sont en faveur de l'existence de deux types d'allèles mutés du gène *BRCA1* ayant un effet différent sur la prolifération tumorale et plaident en faveur de l'existence d'une corrélation entre le type de mutation et l'agressivité de la maladie, en termes de prolifération.

En ce qui concerne les cancers de l'ovaire, les études sont peu nombreuses et parcellaires. La rareté des analyses systématiques s'explique par une incidence plus réduite des cancers de l'ovaire comparés aux cancers du sein et du fait d'un diagnostic souvent réalisé à un stade avancé. Le type histologique le plus fréquemment rencontré serait le type séreux, alors que les tumeurs mucineuses seraient rares (Narod et coll., 1994). Très récemment, une étude portant sur 53 patientes porteuses de mutation germinale de *BRCA1* et atteintes de cancer de l'ovaire semble en faveur d'une survie augmentée pour ce groupe comparé aux cancers de l'ovaire sporadiques (Rubin et coll., 1996).

CORRÉLATIONS GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

L'existence de différents syndromes (sein seul, sein ovaire, ovaire seul) ou phénotypes (cancers faiblement ou fortement prolifératifs), laissent augurer de possibles corrélations entre le génotype (type de mutation) et le phénotype (manifestations cliniques). Ainsi il a été observé que les mutations siégeant avant l'exon 13 du gène *BRCA1* étaient associées à une plus grande incidence de cancers de l'ovaire (Gayther et coll., 1995) (Figure 7-2). Ces données moléculaires sont à rapprocher de l'étude d'hétérogénéité génétique rapportée précédemment (Easton et coll., 1995). Des analyses de transfection ont également montré que les mutations du gène *BRCA1* entraînant une troncation de la protéine dans la région 5' étaient incapables d'inhiber la prolifération de lignées de cancers de l'ovaire, alors que l'allèle sauvage avait cette propriété (Holt et coll., 1996 ; Jensen et coll., 1996a). Cette région semble donc jouer un rôle « protecteur », ou tout au moins limitant, dans le développement des cancers de l'ovaire.

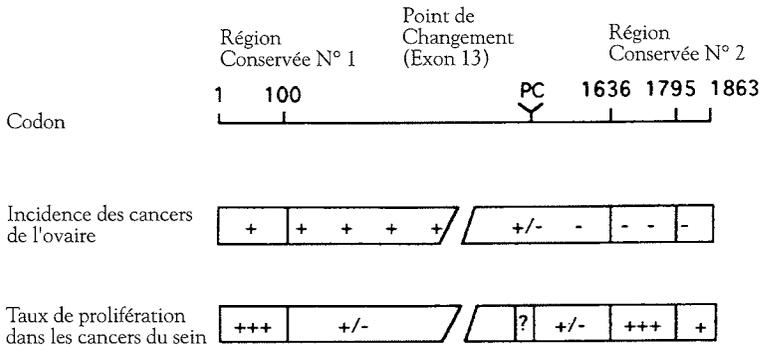


Figure 7-2 Résumé sur les connaissances actuelles concernant les corrélations entre le génotype et le phénotype dans les cancers du sein liés à *BRCA1* (adapté de Sobol et coll. 1996). Régions conservées entre l'homme et la souris : du codon 1 à 100 et du codon 1636 à 1795. PC au-dessus du « Y » indique le point de changement pour l'incidence des cancers de l'ovaire.

Il a également été retrouvé une corrélation entre le site des mutations germinales dans le gène *BRCA1* et la prolifération des cancers du sein. Les mutations se produisant dans les deux régions conservées sont le plus souvent associées à des tumeurs hautement prolifératives (index mitotique 3) ($p = 0.0024$) (Sobol et coll., 1996) (Figures 7-1 et 7-2). A l'inverse, on retrouve plus fréquemment des tumeurs faiblement prolifératives lorsque les mutations touchent les régions variables (Figures 7-1 et 7-2). Plusieurs hypothèses fonctionnelles pouvaient être dégagées de ces résultats qui pour la plupart ont trouvé une confirmation expérimentale. Il avait tout d'abord été avancé que les deux régions de haute conservation situées aux extrémités de *BRCA1* jouaient un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Il avait été suggéré qu'en plus de la région N-terminale abritant le domaine RING finger, il devait exister une autre région fonctionnelle impliquée dans le contrôle de la prolifération à l'extrémité C-terminale de *BRCA1*. Récemment, Koonin et coll. (1996) ont retrouvé dans cette région un motif appelé BRCT qui présente des similarités avec la protéine 53BP1 interagissant avec p53. Par ailleurs, il a été démontré que cette région agissait comme un activateur de la transcription (Monteiro et coll., 1996). De plus, pour expliquer la plus faible prolifération associée à des mutations de la région variable et plus particulièrement de l'exon 11 de *BRCA1*, il avait été avancé qu'un épissage alternatif permettait de donner naissance à des protéines fonctionnelles de petite taille. Ainsi dans les cellules mammaires présentant de telles mutations constitutionnelles, on serait en présence d'un mélange de protéines tronquées non fonctionnelles, de protéines fonctionnelles de petite taille et de protéines normales, le tout ayant pour résultat de freiner la prolifération. Un phénomène similaire a été retrouvé avec des modèles animaux : les « souris invalidées pour *Brcal* ». Lorsque l'inactivation a lieu dans le début du gène (domaine RING finger), le phénotype est plus sévère que lorsqu'elle a

lieu dans l'exon 11 (Gowen et coll., 1996 ; Hakem et coll., 1996). En outre, durant l'embryogenèse murine, la coexistence de transcrits avec et sans exon 11 a été observée (Hakem et coll., 1996). Enfin, deux études portant sur la caractérisation des ARN messagers de *BRCA1* ont démontré l'existence dans du tissu sain de transcrits sans exons 9, 10 ou 11 (Lu et coll. 1996 ; Wilson et coll., 1997).

Enfin, une étude portant sur les mutations germinales spécifiques observées dans la population juive ashkénaze, retrouve une pénétrance moindre pour les cancers du sein et de l'ovaire, avec 56 et 16 % respectivement (Struwing et coll., 1997) (Tableau 7-IIIb), comparée à ce qui est habituellement avancé (Tableau 7-IIIa). Il pourrait ainsi exister, d'une manière générale, une corrélation entre le type de mutation et la pénétrance.

Ces données, si elles se confirmaient, tout au moins sur le plan clinique, seraient d'une très grande aide dans la prise en charge et la conception des modalités de prévention de ces cancers chez les membres des familles concernées, car elles fonderaient une rationalité pour la prise de décision.

BRCA2

LE GÈNE

Dès les premières analyses de liaison génétique, il avait été suggéré qu'il existait au moins un deuxième gène majeur de prédisposition génétique au cancer (Sobol et coll., 1992 ; Hall et coll., 1990). Le gène *BRCA2* qui est localisé sur le chromosome 13 en q12-13 vient d'être caractérisé (Wooster et coll., 1995). Il présente certaines similarités avec *BRCA1* (par exemple la taille, la structure, l'expression tissulaire). Il s'agit d'un très grand gène comprenant 26 exons codant, avec 3 exons de grande taille dont l'exon 11, les deux autres étant les exons 10 et 27 (Tagvitian et coll., 1996). Sa séquence est distribuée sur près de 70 kb d'ADN génomique et donne naissance à un transcrit de 10.4 kb. Il est exprimé dans les mêmes tissus que *BRCA1*.

SA PROTÉINE

La protéine est constituée de 3418 acides aminés (Wooster et coll., 1995 ; Tagvitian et coll., 1996) et sa fonction est encore inconnue. Des délétions impliquant le locus *BRCA2* (analyse de pertes d'hétérozygotie) ont été retrouvées à la fois dans les cancers du sein héréditaires et sporadiques, ce qui apporte des éléments en faveur de son rôle suppresseur. Une séquence consensus de type granine a également été retrouvée dans la partie carboxy terminale de la protéine (codée par l'exon 27). Cependant comme pour *BRCA1*, son rôle est discuté. Allant dans ce sens, un travail récent a mis en évidence un polymorphisme (modification de la séquence de *BRCA2* ne conférant pas un risque majeur de susceptibilité) qui donne naissance à une protéine tronquée

sans motif granine (Mazoyer et coll., 1996). Il a été décrit d'autre part, dans la partie centrale de la protéine codée par l'exon 11, un motif répété 8 fois dont la signification biologique n'a pas encore été déterminée (Bork et coll., 1996) et qui semble conservé phylogénétiquement.

Des propriétés d'activation de la transcription ont été décrites pour *BRCA2* (Milner et coll., 1997), ainsi qu'un rôle potentiel dans le maintien de l'intégrité du génome (Sharan et coll., 1997) comme cela a été avancé pour *BRCA1*.

LES MUTATIONS

L'analyse des mutations est encore à ses débuts, mais déjà près de 70 ont été décrites (Wooster et coll., 1995 ; Thorlacius et coll., 1996 ; Couch, Farid et coll., 1996 ; Tagvitian et coll., 1996 ; Phelan et coll., 1996 ; Neuhausen et coll., 1996). Elles sont réparties sur toute la séquence codante. Les microdélétions semblent prédominer. Comme précédemment, il est difficile de faire la différence entre mutations faux sens à effet délétère et polymorphisme, de même pour les mutations tronquantes de l'exon 27 (Mazoyer et coll., 1996). Certaines mutations fréquentes ou récurrentes ont été décrites comme pour *BRCA1*, et notamment une mutation dans la population juive ashkénaze (exon 11 : 6174delT) (Neuhausen et coll., 1996). Un effet fondateur a clairement été démontré en Islande où toutes les familles présentent la même mutation (exon 9 : 999 del 5) (Thorlacius et coll., 1996). La fréquence des mutations du gène *BRCA2* semble plus faible que ce qui avait été initialement estimé et des arguments forts en faveur de l'existence d'un ou plusieurs autres gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire ont été apportés (Rebbeck et coll., 1996).

HISTOIRE NATURELLE ET ASPECTS MORPHOLOGIQUES DES CANCERS DU SEIN LIÉS À *BRCA2*

On ne sait encore que peu de chose. Cependant l'aspect morphologique des cancers du sein liés à *BRCA2* semble différer à la fois des cancers liés à *BRCA1* et des cancers du sein sporadiques (Marcus et coll., 1996). On ne retrouve pas de prédominance de grade 3, et d'excès de tumeurs hautement prolifératives dans ce contexte, mais les tumeurs sont plus indifférenciées que les tumeurs sporadiques (The Breast cancer linkage consortium, 1997). Contrairement aux tumeurs associées à *BRCA1*, le type médullaire serait retrouvé en proportion équivalente aux tumeurs sporadiques.

CORRÉLATION GÉNOTYPE-PHÉNOTYPE

Comme pour *BRCA1*, il semblerait que l'incidence des cancers de l'ovaire dans les familles soit conditionnée par le site de la mutation germinale dans le gène *BRCA2* (Gayther et coll., 1997). Cependant, la répartition des cas

obéirait au même type de distribution que celui observé pour le taux de prolifération tumoral (Sobol et coll., 1996), avec une prédominance des cancers de l'ovaire lorsque les mutations impliquent l'exon 11, définissant une région que les auteurs appellent OCCR.

Comme précédemment pour *BRCA1*, il pourrait exister, d'une manière générale, une corrélation entre le type de mutation et la pénétrance (Struewing et coll., 1997) (Tableau 7-IIIb).

Autres gènes de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire

LE GÈNE *p53*

Le gène *p53*, situé sur le bras court du chromosome 17, est le premier gène dont les mutations constitutionnelles ont été associées au cancer du sein. Des mutations germinales de ce gène ont été mises en évidence chez des sujets appartenant à des familles présentant un syndrome de Li et Fraumeni (SLF) (Srivastava et coll., 1990 ; Malkin et coll., 1990 ; Mazoyer et coll., 1994). Cependant, pour certaines familles typiques, aucune mutation n'a pu être identifiée ce qui est en faveur d'une hétérogénéité génétique (Wang et coll., 1996). On peut très bien trouver une mutation germinale de *p53* en l'absence d'un contexte évident de syndrome de Li et Fraumeni, notamment dans le cadre de familles de cancers du sein tardifs (Sun et coll., 1996). Une étude a récemment défini le profil des familles associées à des mutations constitutionnelles de *p53* (Wang et coll., 1996).

Le gène *p53* est très fréquemment altéré au niveau somatique dans tous les types de tumeurs (Greenblatt et coll., 1994). Il semble contrôler le cycle cellulaire de telle façon que la progression dans le cycle qui amène à la division cellulaire n'est possible que si l'intégrité du génome est respectée (Finlay et coll., 1989 ; Lane et Benccchimol, 1990 ; Levine et coll., 1991 ; Lane, 1992). En cas de défaut, la protéine *p53* arrêterait le cycle permettant une réparation, ou induirait la mort cellulaire. Un dysfonctionnement de *p53* permettrait notamment à une cellule anormale de se diviser.

LE GÈNE *BRCA3*

Les agrégations familiales de cancers du sein ne relèvent pas toutes de *BRCA1* et *BRCA2*. Une étude récente va dans ce sens et invoquerait un effet géographique dans la fréquence respective des différents gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire (Sobol et coll., 1994). Les analyses de liaison génétique portant sur des familles françaises et allemandes sont en faveur d'une localisation de *BRCA3* sur le bras court du chromosome 8 dans la région p12-21 (Kerangueven, Essioux et coll., 1995 ; Seitz et coll., 1997 ; Imbert et coll., 1996). Pour l'heure, les familles associées au locus 8p12-21 sont principalement de type cancer du sein seul, sans cancer du sein chez

l'homme. Des arguments supplémentaires, soulignant l'importance de ce locus, ont été apportés par l'analyse de l'ADN d'une série de cancers du sein sporadiques. Près de 50 % des tumeurs présentent une délétion de la région 8p12-21 (Kerangueven, Essioux et coll., 1995 ; Imbert et coll., 1996).

LE GÈNE DE LA MALADIE DE COWDEN

Il est localisé sur le chromosome 10 (Nelen et coll., 1996) et vient d'être caractérisé, il s'agit du gène *PTEN* (Liaw et coll., 1997). Des analyses de liaison génétique réalisée pour des familles de cancer du sein non associées à *BRCA1* et 2 ne sont pas en faveur de son appartenance à la famille des gènes *BRCA* (Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996) et des délétions dans cette région sont rarement observées (Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996).

LE GÈNE AR (RÉCEPTEUR AUX ANDROGÈNES)

Une mutation germinale du récepteur aux androgènes chez des hommes présentant à la fois des signes de résistance aux androgènes et un cancer du sein a été rapportée dans de rares familles atteintes du syndrome de Reifenshtein (Wooster et coll., 1992). Bien qu'il soit hautement probable qu'il y ait une relation de cause à effet entre ces mutations et le développement du cancer du sein dans ces agrégations familiales, on ne peut exclure, vu la rareté des observations qu'il s'agisse d'une association fortuite.

LES GÈNES *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* ET *hPMS2*

Le syndrome de Lynch ou HNPCC associe principalement des cancers d'origine digestive (côlon, estomac), des tumeurs gynécologiques (ovaire, endomètre) et des voies urinaires. La recherche de mutations constitutionnelles au niveau de ces gènes permettra de savoir si le cancer du sein fait partie du spectre d'expression tumorale. Des études préliminaires font état d'un spectre d'expression tumorale plus étendu pour *hMLH1* que pour les autres gènes (Hutter et coll., 1996).

LE GÈNE *ATM* (ATAXIE TÉLANGIECTASIE)

Swift a émis l'hypothèse que les sujets hétérozygotes pour le gène *ATM*, donc ne présentant pas le phénotype ataxie télangiectasie, avaient un risque augmenté de développer des tumeurs communes, et notamment des cancers du sein (Swift et coll., 1987). Il estime que 3,5 à 7.5 % des tumeurs communes se développeraient dans un tel contexte. Le gène *ATM*, localisé sur le chromosome 11, a été isolé (Savitsky et coll., 1995). Il est désormais possible de tester au niveau moléculaire cette hypothèse. Si au niveau constitutionnel on manque encore de recul, les données actuelles ne semblent pas confirmer de

manière évidente cette hypothèse (Vorechovsky et coll., 1996a et b ; Fitzgerald et coll., 1997 ; Bishop et Hopper, 1997), on dispose par contre d'éléments en faveur de sa participation dans les mécanismes acquis de la cancérogenèse mammaire. Des délétions dans la région du locus *ATM* ont été retrouvées dans des cancers du sein sporadiques (Kerangueven, Noguchi et coll., 1996 ; Negrini et coll., 1995).

Les altérations somatiques présentes dans les cancers du sein et de l'ovaire

Il existe une réelle communauté « moléculaire » entre les cancers du sein et de l'ovaire. Au niveau somatique, de nombreux remaniements ont été décrits, en particulier certaines amplifications d'oncogènes, alors qu'elles sont rares ou totalement absentes dans d'autres types de cancers, ou des délétions. Beaucoup d'altérations génétiques présentes dans les cancers du sein restent encore à découvrir tant pour les formes héréditaires que pour les cas sporadiques. Pour certaines, récemment mises en évidence, la valeur réelle n'est pas encore précisée. Aussi nous n'établirons pas une liste exhaustive des remaniements décrits, mais présenterons certains exemples représentatifs.

- L'activation d'oncogènes par l'intermédiaire d'un mécanisme d'amplification est une caractéristique des cancers du sein et de l'ovaire. De nombreuses régions chromosomiques en sont le siège. Les oncogènes *MYC* et *ERBB2*, localisés respectivement en 8q24 et 17q11, sont amplifiés et surexprimés dans 15 à 30 % des cas (Escot et coll., 1986 ; Varley et coll., 1987). La région 11q13 est amplifiée dans 15 % des cancers du sein, l'oncogène potentiel étant le gène de la *cycline D1* (Lammie et coll., 1991). Le bras long du chromosome 20 et le bras court du chromosome 8 sont également le siège d'amplifications (Devilee et coll., 1994). Les protéines correspondantes aux oncogènes amplifiés sont surexprimées. Par ces mécanismes, la cellule se dote d'un avantage sélectif sur l'environnement normal (Theillet et Birnbaum, 1993), par exemple, en diminuant le niveau nécessaire de facteurs de stimulation vers la mitose.
- L'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs est un autre mécanisme souvent rencontré dans l'ensemble des tumeurs solides (Devilee et coll., 1994 ; Theillet et Birnbaum, 1993). Des délétions de la région 17q12-q25 ont été retrouvées dans des cancers du sein et de l'ovaire tant sporadiques qu'héréditaires (Cornelis et coll., 1995 ; Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996 ; Champème et coll., 1995). Cependant si ces données sont compatibles avec un fonctionnement de type gène suppresseur pour *BRCA1* dans le cadre des tumeurs familiales, il n'a encore pas été retrouvé de mutation somatique du gène dans les cancers du sein sporadiques, et seulement un nombre très restreint dans les tumeurs de l'ovaire (Futral et coll., 1994 ; Merajver et coll., 1995).

Les mutations ou les délétions chromosomiques impliquant le gène *p53*, localisé en 17p13, sont les plus communément rencontrées dans les cancers du sein et de l'ovaire (30 à 50 %) et surtout aux stades les plus avancés (Greenblatt et coll., 1994).

Le bras long du chromosome 13 est également le siège de délétions, aussi bien dans les tumeurs héréditaires (Collins et coll., 1995) que sporadiques (Kerangueven, Alione et coll., 1996). Contrairement à ce qui avait été avancé par le passé, ce n'est pas exclusivement le gène *Rb* (rétinoblastome) qui est impliqué mais également le locus *BRCA2*. Il a été retrouvé une corrélation entre la présence d'une délétion somatique du locus *BRCA2*, l'envahissement ganglionnaire et l'aneuploïdie dans une série de cancers du sein sporadiques (Kerangueven, Alione et coll., 1996).

Des études s'attachant à l'analyse de régions précises du génome ont retrouvé des délétions en 1p, 1q, 3p, 6p, 6q, 7q, 8p, 11q, 16q et 18q. Ces altérations signent la présence de gènes suppresseurs potentiels (Kerangueven, Essieux et coll., 1995 ; Devilee et Cornelisse, 1994 ; Kerangueven, Noguchi et coll., 1995 ; 1996 ; Champème et coll., 1995). Des travaux sont actuellement en cours visant à étudier ces remaniements dans leur globalité. Lorsque l'on n'étudie que les délétions d'une région précise du génome et que l'on tente de la corrélérer avec des éléments cliniques (morphologie, pronostic) les risques de biais sont nombreux et il est toujours possible que la corrélation apparemment mise en évidence soit le résultat d'une ou plusieurs altérations non explorées. L'utilisation de 250 marqueurs microsatellites couvrant les 22 autosomes et le chromosome X a permis de déterminer plus de 50 zones de délétions non aléatoires. Lors de l'étude conjointe des délétions portant sur les chromosomes 1 à 5 il a été retrouvé que certaines altérations n'étaient pas indépendantes et qu'une synergie ou une coopération pouvait exister entre des régions chromosomiques éloignées (sur le même chromosome, ou portant sur des chromosomes différents) (Kerangueven, Eisinger, Alione et coll., 1996)), mais que dans la majorité des cas les altérations étaient aléatoires. D'autre part, l'analyse combinée des loci correspondant à quatre gènes potentiellement impliqués dans la cancérogenèse mammaire héréditaire (*BRCA1*, *BRCA2*, *Cowden*, *ATM*) (Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996) a permis de retrouver des délétions au locus du gène *ATM*, mais par contre elles sont rares pour le locus du *Cowden*, de même que les délétions conjointes aux loci de *BRCA1* et 2, contrairement à ce qui avait été suggéré (Kelsell et coll., 1996).

D'une manière générale, il semble exister des différences entre les tumeurs, certaines ont une grande facilité à perdre du matériel génétique, d'autres au contraire paraissent très stables. Parmi les délétions observées, certaines rares associations préférentielles ont été mises en évidence pouvant correspondre à des réseaux spécifiques d'altérations (Kerangueven, Eisinger, Noguchi et coll., 1996 ; Kerangueven, Eisinger, Aliane et coll., 1996). Il faut cependant remarquer qu'il semble exister une extrême diversité des altérations somatiques et

qu'on ne retrouverait pas deux tumeurs sporadiques ayant les mêmes délétions (Kerangueven et coll., 1997). Au contraire pour les cancers du sein héréditaires, une étude préliminaire est en faveur d'une certaine systématisation des altérations pouvant définir des voies de la cancérogenèse spécifiques à *BRCA1* ou *BRCA2* (Tirkkonen et coll., 1997). On pourrait ainsi penser que les cancers se développant dans un contexte de prédisposition correspondraient à une maladie monoclonale ou tout au moins oligoclonale (avec un effet initiateur ou limitateur conditionnée par la présence d'une mutation constitutionnelle, ou de « priming effect »), alors que les tumeurs sporadiques correspondraient plus volontiers à des maladies polyclonales (Sobol et coll., 1998).

- L'instabilité générale du génome traduisant des erreurs durant la réplication de l'ADN qui est observée dans les tumeurs associées au syndrome de Lynch (côlon, endomètre) ainsi qu'une proportion de leurs équivalents sporadiques n'est pas retrouvée de manière significative dans le cancer du sein (Patel et coll., 1994 ; Karnik, 1995, Kerangueven et coll., 1997).
- A ces lésions moléculaires s'ajoutent des dysrégulations touchant les contrôles de la croissance cellulaire : interactions épithélium-stroma, néovascularisation...

Perspectives

L'analyse moléculaire poursuit plusieurs buts. Il s'agit de décrypter les mécanismes de la cancérogenèse, de préciser les cibles mais aussi le cas échéant de relier ces éléments d'ordre mécanistique à des éléments cliniques tels que les corrélations génotype-phénotype, les éléments morphologiques et pronostiques, d'orienter les traitements (détermination préalable d'une résistance au traitement), d'aider au diagnostic, de rechercher une maladie résiduelle, mais également d'identifier les sujets à haut risque dans les familles. On ne se contente donc plus simplement de décrire et comprendre les mécanismes de la cancérogenèse, mais également d'envisager les finalités médicales de ces découvertes. Le but ultime étant le développement, à partir de ces connaissances, de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Développements possibles vers une prise en charge différentielle

Nous allons brièvement tenter de dégager les éléments à potentialité clinique des données évoquées précédemment. Tout d'abord, l'évaluation du statut biologique des membres des familles permettra de proposer des modalités de prise en charge différentielles en fonction de l'existence ou non d'une altération génétique constitutionnelle. Les données issues des études de corrélations génotype-phénotype permettront de connaître le spectre d'expression tumorale (incidences respectives des cancers du sein et de l'ovaire) ainsi que

leur statut en terme de prolifération. Cependant il existe quelques limitations à leur transfert rapide dans la pratique courante, telles que la taille importante des gènes et la diversité des mutations retrouvées. Ces limites abordées dans le chapitre se rapportant aux consultations, modifient le déroulement même des tests génétiques. D'autre part, on espère que les éléments morphologiques et pronostiques évoqués plus haut, s'ils se confirment, nous donneront des repères précieux dans la conception et le choix des procédures de prévention, de dépistage et de traitement. Le type histologique tout d'abord peut conditionner le dépistage et notamment on connaît les difficultés d'identifier par mammographie les cancers du sein de type lobulaire. Le type le plus représenté parmi les cancers du sein liés à *BRCA1* est le type canalaire infiltrant, ce qui rend cette population accessible à une surveillance par imagerie (cf. chapitre 29). Par ailleurs, l'analyse morphologique (grade, prolifération) des cas développés dans les familles, ainsi que le type de mutation pourraient orienter dans le choix des modalités de prise de charge tant au niveau individuel que familial. Ainsi et bien qu'actuellement il n'existe aucune étude ayant démontré le bénéfice de la mammographie dans le dépistage des cancers du sein héréditaires, si cette procédure était retenue, il conviendrait de choisir un délai court entre deux examens, et pour le moins inférieur à celui retenu pour le dépistage de masse, puisqu'il s'agit ici majoritairement de tumeurs hautement prolifératives. Dans le cas où l'on maintiendrait un délai de 2 à 3 ans entre deux examens on augmenterait le risque de tumeurs d'intervalle. D'un autre côté les éléments de mauvais pronostic énumérés plus haut, s'ils sont bien corrélés à une plus grande agressivité des cancers du sein héréditaires, tant sur le plan local que général, seraient des arguments en faveur de procédures alternatives à l'imagerie telles que la chirurgie prophylactique, au moins dans les sous-types les mieux définis (Schrug et coll., 1997, Stephenson, 1997). On peut également se poser la question du traitement des cancers eux-même lorsqu'il existe un contexte de prédisposition (Jacquemier et coll., 1996). Cependant, il n'existe actuellement aucun élément de certitude propre à modifier les prises en charge, même si l'on avance généralement que les tumeurs précoces, comme c'est le cas d'un grand nombre de tumeurs héréditaires devraient bénéficier d'un traitement différent voire plus agressif (Henderson et Patek, 1997).

Tous ces éléments riches en potentialité, par une meilleure connaissance de l'histoire naturelle vont aider à définir les stratégies de prise en charge adaptées au risque génétique de cancer. Ces modalités pourront être évaluées dans le cadre de protocoles de recherche clinique. L'avenir de l'oncogénétique et de la recherche dans ce domaine semble donc s'articuler autour de l'utilisation conjointe de marqueurs de susceptibilité, de stratégies de dépistage pour permettre un traitement précoce et de marqueurs pronostiques. Le tout s'intégrant dans un contexte pluridisciplinaire. Ces perspectives permettraient ainsi de valoriser les efforts intenses développés pour décrypter les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL KJ, XU J, YIN GY, LYONS RH, MEISIER MH, WEBER BL. Mouse Brca1 : localization, sequence analysis and identification of evolutionarily conserved domains. *Hum Mol Genet* 1995 4 : 2265-2273.

ARASON A, BARKARDOTTIR R, EGILSON V. Linkage analysis of chromosome 17q markers and breast-ovarian cancer in Icelandic families, and possible relationship to prostatic cancer. *Am J Hum Genet* 1993 52 : 711-717.

BARKARDOTTIR R, ARASON A, EGILSON V, GUDMUNDSSON J, JONASDOTTIR A, JOHANNESDOTTIR G. Chromosome 17q-linkage seems to be infrequent in Icelandic families at risk of breast cancer. *Acta Oncol* 1995 34 : 657-662.

BERMAN D, COSTALAS J, SCHULTZ D, GRANA G, DALY M, GODWIN A. A common mutation in BRCA2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Jewish Ashkenazi and non-Jewish individuals. *Cancer Res* 1996, 56 : 3409-3414.

BIENSTOCK R, DARDEN T, WISEMAN R, PEDERSEN L, BARRETT J. Molecular modeling of the amino-terminal zinc finger domain of BRCA1. *Cancer Res* 1996 56 : 2539-2545.

BISHOP D. BRCA1, BRCA2, BRCA3, a myriad of breast cancer genes. *Europ J Cancer* 1994 30A : 1738-1739.

BISHOP T, HOPPER J. AT-tributable risks ? *Nature Genet* 1997 ;226.

BODMER W, BISHOP T, KARRAN P. Genetic steps in colorectal cancer. *Nature Genet* 1994 6 : 217-219.

BORK P, BLOMBERG N, NIGLES M. Internal repeats in BRCA2 protein sequence. *Nature Genet* 1996 13 : 22-23.

CHAMPÈME M, MAZOYER S, STOPPA-LYONNET D et al. Sublocalization of smallest common regions of deletion on chromosome 17q12-23 in sporadic primary breast tumors. *Oncology Rep* 1995 2 : 825-831.

CHAMPÈME M-H, BIÈCHE I, BEUZELIN M, LIDÉREAU R. Loss of Heterozygosity on 7q31 Occurs Early During Breast Tumorigenesis. *Genes Chrom Cancer* 1995 12 : 304-306.

CHEN Y, CHEN C, RILEY D et al. Aberrant subcellular localization of BRCA1 in breast cancer. *Science* 1995 270 : 789-791.

CHEN Y, FARMER A, CHEN C, JONES D, CHEN P, LEE W-L. BRCA1 is a 220-kDa nuclear phosphoprotein that is expressed and phosphorylated in a cell cycle-dependent manner. *Cancer Res* 1996 56 : 3168-3172.

COENE E, VAN OOSTVELDT P, WILLEMS K, VAN EMMELO J, DE POTTER C. BRCA1 is localized in cytoplasmic tube-like invagination in the nucleus. *Nature Genet* 1997 16 :122-124.

COLLINS N, MCMANUS R, WOOSTER R et al. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the BRCA2 gene on chromosome 13q12-13. *Oncogene* 1995 10 : 1673-1675.

COMMINGS D. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973 **70** : 3324-3328.

CORNELIS RS, NEUHAUSEN S, JOHANSSON O et al. High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1-linked families. *Genes Chrom Cancer* 1995 **13** : 203-210.

COUCH F, FARID L, DESHANO M et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nature Genet* 1996 **13** : 123-125.

COUCH F, WEBER B and the Breast Information Core : Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene. *Hum Mut* 1996 **8** : 8-18.

CROOK T, CROSSLANDS, CRAMPTON H, OSIN P, GUSTERSON B. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer. *Lancet* 1997 **350** : 638-639

DEVILEE P, CORNELISSE C. Somatic genetic changes in human breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994 **1198** : 113-130.

DIAMANDIS E. BRCA1 protein products : ...and secreted tumour suppressors. *Nature Genet* 1996 **13** : 268.

DUROCHER F, SCHATTUCK-EIDENS D, MCCLURE M et al. Comparison of BRCA1 polymorphisms, rare sequence variants and/or missense mutations in unaffected and breast/ovarian cancer populations. *Hum Mol Genet* 1996 **5** : 835-842.

EASTON D, NAROD S, FORD D et al. The genetic epidemiology of BRCA1. *Lancet* 1994 **344** : 761.

EASTON DF, BISHOP DT, FORD D et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 678-701.

EASTON DF, FORD D, BISHOP DT, and the Breast Cancer Linkage Consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 265-271.

EDERY P, LYONNET S, MULLIGAN LM et al. Mutations of the *RET* proto-oncogene in Hirshsprung's disease. *Nature* 1994 **367** : 378-380.

EISINGER F, JACQUEMIER J, GUINEBRETIERE JM, BIRNBAUM D, SOBOL H. p53 involvement in BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1997 **350** : 1101

EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LONGY M et al. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Res* 1996 **56** : 471-474.

ESCOT E, THEILLET C, LIDEREAU R et al. Genetic alteration of *c-MYC* proto-oncogene (*MYC*) in human primary breast carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 **83** : 4834-4838.

FINLAY C, HINDS P, LEVINE A. The p53 proto-oncogene can acts as a suppressor of transformation. *Cell* 1989 **57** : 1083-1093.

FISHEL R, LESCOE MK, RAO MRS et al. The Human Mutator Gene Homolog MSH2 and its Association with Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer. *Cell* 1993 **75** : 1027-1038.

FITZGERALD M, BEAN J, HEDGE S, UNSAL H, MACDONALD D, HARKIN D et al. Heterozygous ATM mutations do not contribute to early onset breast cancer. *Nature Genet* 1997 **15** :307-310.

FORD D, EASTON DF, BISHOP DT, NAROD SA, GOLDGAR DE. The Breast Cancer Linkage Consortium : Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994 **343** : 692-95.

FRIEBERG E, BACKENDORF, BURKE J. Molecular aspect of DNA repair. *Mutation Res* 1987 **184** : 67-86.

FRIEND S, BORRESEN A, BRODY L, CASEY G, DEVILEE P, GAYTHER S et al. Breast cancer information on the web. *Nature Genet* 1995 **11** : 238-239.

FUTREAL PA, LIU Q, SHATTUCK-EIDENS D et al. BRCA1 Mutations in primary Breast and Ovarian Carcinomas. *Science* 1994 **266** : 120-122.

GAYTHER S, MANGION J, RUSSELL P et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nature Genetics* 1997 **15** : 103-105.

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 Genet.* 1995, **11** : 428-433.

GOWEN L, JOHNSON B, LATOUR A, SULIK K, KOLLER B. BRCA 1 deficiency results in early embryonic lethality characterized by neuroepithelial abnormalities. *Nature Genet* 1996 **12** : 191-194.

GREENBLATT MS, BENNETT WP, HOLLSTEIN M, HARRIS CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clue to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994 **54** : 4855-4878.

GRIECO M, SANTORO M, BERLINGIERI M. PTC is a novel rearranged form of the RET proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinoma. *Cell* 1990 **60** : 557-563.

GUDAS J, LI T, NGUYEN H, JENSEN D, RAUSCHER III F, COWAN K. Cell cycle regulation of BRCA1 messenger RNA in human breast epithelial cells. *Cell Growth differ* 1996 **7** : 717-723.

GUDAS JM, NGUYEN H, LI T, COWAN KH. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1995 **55** : 4561-4565.

HAKEM R, DE LA POMPA J, SIRARD C et al. The tumor suppressor gene Brcal is required for embryonic cellular proliferation in the mouse. *Cell* 1996 **85** : 1009-1023.

HALL J, LEE M, MORROW J et al. Linkage analysis of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990 **250** : 1684-1689.

HENDERSON I, PATEK A. Are breast cancers in young women qualitatively distinct ? *Lancet* 1997 **349** : 1488-1489.

HOFSTRA RM, LANDSVATER RM, CECCHERINI I et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994 **367** : 375-376.

HOLT J, THOMPSON ME, SZABO S et al. Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1. *Nature Genet* 1996 **12** : 298-302.

HUNTER T. Cooperation between oncogenes. *Cell* 1991 **64** : 249-270.

HUTTER P, COUTURIER A, SCOTT R et al. Complex genetic predisposition to cancer in an extended HNPCC family with an ancestral hMLH1 mutation. *J Med Genet* 1996 **33** : 636-640.

IMBERT A, CHAFFANET M, ESSIUX L et al. Integrated map of the chromosome 8p12-p21 region, a region involved in human cancers and Werner syndrom. *Genomics* 1996 **32** : 29-38.

JACQUEMIER J, EISINGER F, BIRNBAUM D, SOBOL H. Histoprognostic grade in BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1995 **345** : 1503.

JACQUEMIER J, EISINGER F, GUINEBRETIERE J-M, STOPPA-LYONNET D, SOBOL H. Intraductal component and BRCA1-associated breast cancer. *Lancet* 1996 **348** : 1098.

JENSEN R, THOMPSON ME, JETTON TL et al. BRCA1 is secreted and exhibits properties of granin. *Nature Genet* 1996a, **12** : 303-308.

JENSEN R, THOMPSON ME, JETTON TL et al. BRCA1 protein products : reply. *Nature Genet* 1996b **13** : 269-271.

JOHANNSON O, IDVALL I, ANDERSON C, BORG A, BARKARDOTTIR R, EGILSON V et al. Tumor biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997 **33** : 362-371.

KARNIK P, PLUMMER S, CASEY G et al. Microsatellite instability at a single locus (D11S988) on chromosome 11p15.5 as a late event in mammary tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 1995 **4** : 1889-1894.

KELSELL D, SPURR N, BARNES D, GUSTERSON B, BISHOP D. Combined loss of BRCA1/BRCA2 in grade 3 breast carcinomas. *Lancet* 1996 **347** : 1554-1555.

KERANGUEVEN F, ALIONE F, NOGUCHI T et al. Patterns of loss of heterozygosity at loci from chromosome arm 13q suggest a possible involvement of BRCA2 in sporadic breast tumors. *Genes Chrom Cancer* 1995 **13** : 271-274.

KERANGUEVEN F, EISINGER F, ALIONE F et al. Cumulative regional allelotyping of human breast carcinomas : application to chromosome 1 to 5. *Int Journal Oncol* 1996 **8** : 1023-1026.

KERANGUEVEN F, EISINGER F, NOGUCHI T et al. Loss of heterozygosity in human breast carcinomas in the ataxia telangiectasia, Cowden disease and BRCA1 gene regions. *Oncogene* 1996 **14** : 339-347.

KERANGUEVEN F, ESSIUX L, DIB A et al. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma : indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene* 1995 **10** : 1023-1026.

KERANGUEVEN F, NOGUCHI T, ADELAIDE J, JACQUEMIER J, SOBOL H, BIRNBAUM D. Allelic loss at markers of chromosomal band 7q31 is not a frequent event in human breast cancer. *Oncology Rep* 1995 **2** : 89-90.

KERANGUEVEN F, NOGUCHI T, COULIER F, ALLIONE F, WARGNIEZ V, SIMONY-LAFONTAINE J et al. Extensive genetic diversity of Human breast carcinomas. 1997 (soumis).

KERANGUEVEN F, NOGUCHI T, WARGNIEZ V et al. Multiple sites of loss of heterozygosity on chromosome arms 3p and 3q in human breast carcinomas. *Oncology Rep* 1996 **3** : 313-316.

KNUDSON AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 **90** : 10914-10921.

KNUDSON AG. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971 **68** : 820-823.

KOONIN E, ALTSCHUL S, BORK P. BRCA1 protein products : Functional motifs... *Nature Genet* 1996 **13** : 266-267.

LAMMIE A, FANTL V, SMITH R et al. D11S287, a putative oncogene on chromosome 11q13, is amplified and expressed in squamous cell and mammary carcinomas and linked to bcl-1. *Oncogene* 1991 **6** : 439-444.

LANDSVATER R, DE WIT M, ZEWARD R et al. Somatic mutations of the RET proto-oncogene are not required for tumor development in multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2) gene carriers. *Cancer Res* 1996 **56** : 4853-4855.

LANDSVATER R, MATHEW C, SMITH B, PONDER B. Development of multiple endocrine neoplasia type 2A does not involve substantial deletions of chromosome 10. *Genomics* 1989 **4** : 246-250.

LANE D, BENCCHIMOL S. p53 : oncogene or anti-oncogene ? *Genes develop* 1990 **4** : 1-8.

LANE D. Cancer : p53, guardian of the genome. *Nature* 1992 **358** : 15-16.

LEVINE A, MOMAND J, FINLAY C. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991 **351** : 453-456.

LIAW D, MARSH D, LI J, DAHIA P, WANG S, ZHENG Z et al. Germline mutations of PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genet* 1997 **16** : 64-67.

LU M, CONZEN S, COLE C, ARRICK B. Characterization of functional messenger RNA splice variants of BRCA1 expressed in nonmalignant and tumor-derived breast cells. *Cancer Res* 1996 **56** : 4575-4581.

MALKIN D, LI F, STRONG L et al. Germ-line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990 **250** : 1233-1238.

MALONE K, DALING J, WEISS N, MCKNIGHT B, WHITE E, VOIGT L. Family history and survival of young women with invasive breast cancer. *Cancer* 1996 **78** : 1417-1425.

MARCUS J, WATSON P, PAGE D et al. Hereditary breast cancer : pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996 **77** : 697-709.

MARQUIS ST, RAJAN JV, WYNshaw-BORIS A et al. The developmental pattern of Brca1 expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. *Nature Genet* 1995 **11** : 17-26.

MARSHALL J. Tumor suppressor genes. *Cell* 1991 **64** : 313-326.

MAZOYER S, DUNNING A, SEROVA O et al. A polymorphic stop codon in BRCA2. *Nature Genet* 1996 **14** : 253-254.

MAZOYER S, LALLE P, MOIRET C et al. Two germ-line mutations affecting the same nucleotide at codon 257 of p53 gene, a rare site for mutations. *Oncogene* 1994 **9** : 1237-1239.

MAZOYER S, LALLE P, NAROD SA et al. Linkage analysis of 19 French breast cancer families, with five chromosome 17q markers. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 754-760.

MERAJVER SD, PHAM TM, CADUFF RF et al. Somatic mutations in the BRCA1 gene in sporadic ovarian tumours. *Nature Genet* 1995 **9** : 439-443.

MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 **266** : 66-71.

MILNER J, PONDER B, HUGHES-DAVIS L, SELTMANN M, KOUZARIDES T. Transcriptional activation functions in BRCA2. *Nature* 1997 **386** : 772-773.

MONTEIRO A, AUGUST A, HANAFUSA H. Evidence for a transcriptional activation function of BRCA1 C-terminal region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 **93** : 13595-13599.

MULLIGAN L, KWOK J, HEALEY C et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993 **363** : 458-460.

NAROD S, FEUTEUN J, LYNCH H et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-23. *Lancet* 1991 **338** : 82-83.

NAROD S, FORD D, DEVILEE P et al. An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 254-264.

NAROD S, TONIN P, LYNCH H, WATSON P, FEUNTEUN J, LENOIR G. Histology of BRCA1-associated ovarian tumors. *Lancet* 1994 **343** : 236.

- NEGRINI M, RASIO D, HAMPTON G et al. Definition and refinement of chromosome 11 regions of loss of heterozygosity in breast cancer : identification of a new region at 11q23.3. *Cancer Res* 1995 **55** : 3003-3007.
- NELEN M, PADBERG G, PEETERS E et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nature Genet* 1996 **13** : 114-116.
- NEUHAUSEN S, GILEWSKI T, NORTON L et al. Recurrent BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Nature Genet* 1996 **13** : 126-128.
- NICOLAIDES NC, PAPADOPOULOS N, LIE B et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994 **371** : 75-80.
- OFFIT K, GILEWSKI M, SCHLUGER A et al. Germline BRCA1 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 1996 **347** : 1643-1645.
- OZCELIK H, SCHMOCKER B, DI NICOLA N, SHI X, LANGER B, MOORE M et al. Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients. *Nat Genet* 1997 **16** : 17-18.
- PAPADOPOULOS N, NICOLAIDES NC, XEI Y-F et al. Mutation of a mutL Homolog in Hereditary Colon Cancer. *Science* 1994 **263** : 1625-1629.
- PARSONS R, LI G-M, LONGLEY MJ et al. Hypermutability and Mismatch Repair Deficiency in RER+ Tumor Cells. *Cell* 1993 **75** : 1227-1236.
- PATEL U, GRUNDFEST-BRONIATOWSKI S, GUPTA M, BANERJEE S. Microsatellite instabilities at five chromosomes in primary breast tumors. *Oncogene* 1994 **9** : 3695-3700.
- PELTOMÄKI P, AALTONEN LA, SISTONEN P et al. Genetic Mapping of a Locus Predisposing to Human Colorectal Cancer. *Science* 1993 **260** : 810-812.
- PHELAN C, LANCASTER J, TONIN P et al. Mutation analysis of BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nature Genet* 1996 **13** : 120-122.
- PORTER D, COHEN B, WALLACE M, SMYTH E, CHETTY U, DIXON J et al. Breast cancer incidence, penetrance and survival in probable carriers of BRCA1 gene mutation in families linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Br J Surg* 1994 **81** : 1512-1515.
- PORTER D, DIXON M, SMYTH E, STEEL C. Breast cancer survival in BRCA1 carriers. *Lancet* 1993 **341** : 184-185.
- PROLLA TA, PANG Q, ALANI E, KOLODNER RD, MICHAEL LR. MLH1, PMS1, and MSH2 Interactions During the Initiation of DNA Mismatch Repair in Yeast. *Science* 1994 **265** : 1091-1093.
- RAO VN, SHAO N, AHMAD M, REDDY ESP. Antisense RNA to the putative tumor suppressor gene BRCA1 transforms mouse fibroblasts. *Oncogene* 1996 **12** : 523-528.

REBBECK T, COUCH F, KANT J et al. Genetic heterogeneity in hereditary breast cancer : role of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 547-553.

ROA B, BOYD A, VOCIK KC. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nature Genet* 1996 **14** : 185-187.

ROMEO G, RONCHETTO P, LUO Y et al. Point mutations affecting the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Nature* 1994 **367** : 377-378.

RUBIN S, BENJAMIN I, BEHBAKHT K et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996 **335** : 1413-1416.

SAURIN A, BORDEN L, BODDY M, FREEMONT P. Does this have a familiar ring ? *Trends Biochem Sci* 1996 **21** : 208-214.

SAVITSKY K, BAR-SHIRA A, GILAD S et al. A Single Ataxia Telangiectasia Gene with a product similar to PI-3 Kinase. *Science* 1995 **268** : 1749-1753.

SCHRAG D, KUNTZ K, GARGER J, WEEKS J. Decision analysis - Effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *New Engl J Med* 1997 **336** : 1464-1471.

SCULLY R, ANDERSON S, CHAO D, WEI W, YE L, YOUNG R et al. BRCA1 is a component of the RNA polymerase II holoenzyme. *Proc Natl Accad Sci USA* 1997 **94** : 5605-5610.

SCULLY R, CHEN J, OCHS R, KEEGAN K, HOEKSTRA M, FEUNTEUN J, LIVINGSTON D. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. *Cell* 1997 **90** : 425-435

SCULLY R, CHEN J, PLUG A et al. Association of BRCA1 with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 1997 **88** : 265-275.

SCULLY R, GANESAN S, BROWN M et al. Location of BRCA1 in human breast and ovarian cancer cells. *Science* 1996 **272** : 123-126.

SEITZ S, ROHDE K, BENDER E, NOTHNAGEL A, KÖBLE, K, SCHLAG P, SCHERNECK S. Strong indication for a breast cancer susceptibility gene on chromosome 8p12-p22 : linkage analysis in German breast cancer families. *Oncogene* 1997 **14** : 741-743.

SERVICE RF. Stalking the Start of Colon Cancer. *Science* 1994 **263** : 1559-1560.

SHAO N, CHAI Y, SHYAM E, REDDY P, RAO V. Induction of apoptosis by the tumor suppressor protein BRCA1. *Oncogene* 1996 **13** : 1-7.

SHARAN S, MORIMATSU M, ALBRECHT U, LIM D, REGEL E, DINH C et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature* 1997 **386** : 804-810.

SHARAN S, WIMS M, BRADLEY A. Murine Brca1 : sequence and significance for human missense mutations. *Hum Mol Genet* 1995 **4** : 2275-2278.

SHIBATA D, PEINADO MA, IONOV Y, MALKHOSYAN S, PERUCHO M. Genomic instability in repeated sequence is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nature Genet* 1994 **6** : 273-281.

SOBOL H. Hérité et cancers. *Rev Prat* 1993 **43** : 480-486.

SOBOL H, BIRNBAUM D, EISINGER F. Evidence for a third breast-cancer susceptibility gene. *Lancet* 1994 **344** : 1151-1152.

SOBOL H, EISINGER F, STOPPA-LYONNET D, LONGY M, JACQUEMIER J, BIRNBAUM D. Histoprognotic grade in hereditary breast cancer : is inheritance linked to BRCA1 a bad prognostic factor ? In : H Müller, R Scott, W Weber, (Ed), *Hereditary Cancer*. Basel : Karger, 1996, pp 11-18.

SOBOL H, MAZOYER S, NAROD S et al. Genetic heterogeneity of early onset familial breast cancer. *Hum Genet* 1992 **89** : 381-383.

SOBOL H, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC- DE PAILLERETS B et al. BRCA1-p53 relationship in hereditary breast cancer. *Int J Oncol* 1997 **10** : 349-353.

SOBOL H, STOPPA-LYONNET D, BRESSAC-DE-PAILLERETS B et al. Intrafamilial segregation of histoprognotic grade in BRCA1-associated breast cancer. *J Clin Ligand Ass* 1996 **19 (Supp)** : 24-32.

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 Res* 1996 **56** : 3216-3219.

SOBOL H, STOPPA-LYONNET D, GUINEBRETIERE J-M, BRESSAC-DE PAILLERETS B, PEYRAT J-P, LONGY M et al. BRCA1-associated breast cancer : clinical, morphological, and molecular features. In : J Utsunomiya ed. *Proceedings of the UICC Symposium Familial Cancer and Prevention - Molecular Epidemiology*. New York, John Wiley & sons, 1998 : sous presse.

SRIVASTAVA S, ZOU Z, PIROLLO K, BLATTNER W, CHANG H. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990 **348** : 747-749.

STEPHENSON J. Study shows mastectomy prevents breast cancer in high-risk women. *J Am Med Assoc* 1997 **227** : 1424-1422.

STREICHEN-GERSDORF E, GALLION H, FORD D et al. Familial site-specific ovarian carcinoma is linked to BRCA1 on chromosome 17q12-21. *Am J Hum Genet* 1994 **55** : 870-875.

STRUEWING J, HARTGE P, WACHOLDER S, BAKER S, BERLIN M, MCADAMS M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997 **336** : 1401-1408.

SUGIMURA T, INOUE R, OHGAKI H, USHIJIMA T, CANZIAN F, NAGAO M. Genetic polymorphisms and susceptibility to cancer development. *Pharmacogenetics* 1995 5 : S161-S165.

SUN C, LENOIR G, LYNCH H, NAROD S. In-situ breast cancer and BRCA1. *Lancet* 1996 348 : 408.

SUN X, JOHANNSSON O, HAKANSSON S et al. A novel p53 germline alteration identified in a late onset breast cancer kindred. *Oncogene* 1996 13 : 407-411.

SWIFT M, REITNAVER P, MORRELL D, CHASE C. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1987 314 : 1289-1294.

TAGVITIAN S, SIMARD J, ROMMENS J et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet* 1996 12 : 333-337.

THE BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM. Pathology of familial breast cancer : differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997 349 1505-1510.

THEILLET C, BIRNBAUM D. Oncogenes, anti-oncogenes et cancers du sein. In : Bellon (Ed.), Cancer du sein 20 ans de progrès. Paris, Publications Médicales Internationales, 1993, pp 35-51. vol 1.

THOMPSON ME, JENSEN RA, OBERMILLER PS, PAGE DL, HOLT JT. Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nature Genet* 1995 9 : 444-450.

THORLACIUS S, OLAFSDOTTIR G, TRYGVADOTTIR L et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nature Genet* 1996 13 : 117-119.

THORLACIUS S, TRYGGVADOTTIR L, OLAFSDOTTIR G et al. Linkage to BRCA2 region in hereditary breast cancer. *Lancet* 1995 346 : 544-545.

TIRKKONEN M, JOHANNSSON O, AGNARSSON B, OLSSON H, INGVARSSON S, KARHU R et al. Distinct somatic genetic changes associated with tumor progression in carriers of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations. *Cancer Res* 1997 57 : 1222-1227.

TONIN P, GHADIRIAN P, PHELAN C et al. A large multisite cancer family is linked to BRCA2. *J Med Genet* 1995 32 : 982-984.

VARLEY J, SWALLOW J, BRAMAR W et al. Alterations to either c-ERB B2 (neu) or c-MYC proto-oncogenes in breast carcinoma correlate with poor short term prognosis. *Oncogene* 1987 1 : 423-430.

VORECHOVSKY C, RASIO D, LUO L et al. The ATM gene and susceptibility to breast cancer : analysis of 38 breast tumors reveals no evidence for mutation. *Cancer Res* 1996 56 : 2726-2732.

- VORECHOVSKY I, LUO L, LINDBLOM A, NEGRINI M, WEBSTER D, CROCE C et al. ATM mutations in cancer families. *Cancer Res* 1996 **56** : 4130-4133.
- WALF J. Metabolic factors in cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1990 **9** : 435-437.
- WANG Q, LASSET C, SOBOL H, OZTURK M. Evidence of a hereditary p53 syndrome in cancer prone families. *Int J Cancer* 1996 **65** : 554-557.
- WEINBERG RA. Tumor Suppressor Genes. *Science* 1991 **254** : 1138-1146.
- WILLIAMS BO, JACKS T. Mechanisms of carcinogenesis and the mutant mouse. *Curr Opin Genet Develop* 1996 **6** : 65-70.
- WILSON C, PAYTON M, ELLIOTT G et al. Differential subcellular localization, expression and biological toxicity of BRCA1 and the splice variant BRCA1- Δ 11b. *Oncogene* 1997 **14** : 1-16.
- WILSON C, PAYTON M, PEKAR S et al. BRCA1 protein products : antibody specificity... *Nature Genet* 1996 **13** : 264-265.
- WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 **378** : 789-792.
- WOOSTER R, MANGION J, EELES R et al. A germ-line mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nature Genet* 1992 **2** : 132-134.
- WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MANGION J et al. Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13. *Science* 1994 **265** : 2088-2090.