

4

Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire : généralités et aspects cliniques

H. SOBOL, D. STOPPA-LYONNET

Généralités

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente de la femme dans le monde (Boyle, 1988 ; Parkin et coll., 1988). En France, près de 26 000 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans avec une survie à 5 ans supérieure à 50 %, tous stades confondus. Une femme sur 10 à 12 en sera atteinte (Claus et coll., 1991). Le cancer de l'ovaire, lui, est de 7 à 10 fois moins fréquent (environ 400 cas incidents), mais il représente le quatrième cancer de la femme et la cinquième cause de mortalité par cancer ce qui s'explique en partie par le fait qu'il est fréquemment diagnostiqué à un stade avancé (Devesa et coll., 1995 ; Laplanche et Benhamou, 1991 ; Schraub et coll., 1992). La survie à cinq ans est de 30 %. On estime généralement que 4 à 10 % de ces deux cancers se développeraient dans un contexte héréditaire simple c'est-à-dire mendélien (Claus et coll., 1991 ; Ponder, 1990 ; Easton et Peto, 1990). Si la proportion des sujets prédisposés semble faible, le risque de développer la maladie est majeur. En ce sens, outre l'âge et le sexe, rien de connu ne peut être comparé au risque génétique. Ce faible pourcentage représente cependant, de par la fréquence élevée de ces deux localisations tumorales, un nombre de sujets plus important que n'importe quelle autre pathologie héréditaire non cancéreuse.

L'analyse de cas cliniques et les résultats issus d'études d'épidémiologie classique ou d'épidémiologie génétique ont permis tout d'abord de suggérer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer puis d'identifier certaines présentations cliniques ou phénotypes particuliers associées à un contexte héréditaire et d'estimer les paramètres génétiques (fréquence génique, pénétrance, expressivité) et de préciser les modes de transmission (cf. chapitre 5 « Épidémiologie génétique ») (Sobol et coll., 1993 ; Stoppa-Lyonnet et coll., 1995).

Certaines caractéristiques cliniques évocatrices de prédisposition génétique ont été décrites dans les modèles que sont le rétinoblastome, la polypose colique familiale et le cancer médullaire de la thyroïde (Sobol et coll., 1992). Il s'agit de la précocité, de la bilatéralité, de la multifocalité des atteintes, de l'existence d'un stade précancéreux (polypose, hyperplasie des cellules C) ou d'associations tumorales (cancer médullaire de la thyroïde et phéochromocytome). Cependant pour les tumeurs communes, il est souvent difficile d'affirmer l'hérédité et ainsi de différencier un cas sporadique d'un cas héréditaire (association fortuite de tumeurs sporadiques, ou cas sporadiques associés à des cas héréditaires). Pour porter le diagnostic de cas héréditaire ou de prédisposition génétique, il faut rechercher des arguments supplémentaires, et notamment une histoire familiale évocatrice (au moins trois apparentés de premier ou deuxième degré atteints dans la même branche parentale, ou deux cas si l'un est précoce ou bilatéral), l'existence dans la famille ou chez un même individu d'associations tumorales caractéristiques (cancers du sein et sarcome), ou de certains symptômes évoquant un syndrome rare tel que la maladie de Cowden.

Dans ce chapitre, nous traiterons essentiellement des principaux syndromes prédisposant aux adénocarcinomes du sein et de l'ovaire et ne ferons que citer les présentations cliniques prédisposant aux autres types de tumeurs (Tableau 4-1). Notre but est de souligner la diversité des phénotypes et les limitations prévisibles des prises en charge conventionnelles, ce qui justifie une réflexion adaptée aux contraintes spécifiques rencontrées dans le cadre de la prédisposition génétique. Dans les chapitres qui suivront, seront détaillés les aspects d'épidémiologie génétique, moléculaires et techniques.

Présentations cliniques

Dans les familles, les cancers du sein ou de l'ovaire peuvent être associés ou non à d'autres lésions et l'on décrit principalement les présentations suivantes (Sobol et coll., 1993 ; 1994) (Tableau 4 - 1) :

Tableau 4-1 Principales présentations cliniques associant des tumeurs du sein et/ou de l'ovaire

Syndromes (Conditions génétiques)	Tumeurs du sein	Tumeurs de l'ovaire	Autres tumeurs
Agrégations familiales de tumeurs communes			
Syndrome du cancer du sein et de l'ovaire (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • côlon • prostate
Forme familiale de cancer du sein seul (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes ? 		<ul style="list-style-type: none"> • côlon, • prostate

Syndromes (Conditions génétiques)	Tumeurs du sein	Tumeurs de l'ovaire	Autres tumeurs
Forme familiale de cancer de l'ovaire seul (AD)		<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • lésions précancéreuses et tumeurs bénignes ? 	
Syndrome de Li-Fraumeni (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • tumeurs phylodes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • dysgerminomes 	<ul style="list-style-type: none"> • sarcomes, • tumeurs cérébrales, • hémopathies malignes, • corticosurrénalome...
Syndromes de Lynch ou HNPCC (AD)		<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome 	<ul style="list-style-type: none"> • côlon, • estomac, • grêle, • voies biliaires, • endomètre, • voies urinaires, • tumeurs cutanées...
Syndromes héréditaires rares			
Maladie de Cowden ou Hamartomatose multiple (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome • mastopathie proliférative et fibrokystique 	<ul style="list-style-type: none"> • kystes de l'ovaire 	<ul style="list-style-type: none"> • trichilemmomes • polypes digestifs • adénome et cancer de la thyroïde • papillomatose buccale • méningiomes • lipome...
Syndrome de Reifenstein (RX)	<ul style="list-style-type: none"> • cancers du sein chez l'homme 		
Syndrome de Ruvalcaba-Myre-Smith (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • tumeurs malignes ? 		<ul style="list-style-type: none"> • polypes intestinaux • lipome • thyroïde...
Syndrome de Peutz-Jeghers (AD)	<ul style="list-style-type: none"> • tumeurs malignes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • tumeur de la granulosa 	<ul style="list-style-type: none"> • polypes digestifs • testicule • pancréas...
Maladie d'Ollier ou chondromatose multiple (AD)		<ul style="list-style-type: none"> • tumeur de la granulosa 	<ul style="list-style-type: none"> • chondromes • angiomes cutanés • chondrosarcomes...
Syndrome de Maffucci - kats (AD ?)		<ul style="list-style-type: none"> • tumeurs de la granulosa 	<ul style="list-style-type: none"> • chondromes • angiomes cutanés • chondrosarcomes, et ostéosarcomes, • pancréas, • gliome...
Névromatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin (AD)		<ul style="list-style-type: none"> • tumeurs bénignes • tumeurs malignes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • épithéliomas basocellulaires et autres tumeurs cutanées, • kystes odontogéniques et fibrosarcomes, • polypes digestifs, • médulloblastome...
Hérédité sans agrégation familiale évidente			
hétérozygote pour le gène de l'ataxie téléangiectasie (AR)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome 	<ul style="list-style-type: none"> • dysgerminomes ? 	<ul style="list-style-type: none"> • autres tumeurs épithéliales ? • hémopathies malignes ?
Syndromes avec aberration chromosomique			
Syndrome de Klinefelter (XXY)	<ul style="list-style-type: none"> • cancer du sein chez l'homme 		<ul style="list-style-type: none"> • testicule • tumeurs germinales extra-gonadiques
Syndrome de Turner (mosaïque X0/XY)		<ul style="list-style-type: none"> • dysgerminomes • gonadoblastomes 	

AD = autosomique dominant, AR = autosomique récessif, XR = récessif lié au chromosome X

Site spécifique

Le cancer du sein représente la tumeur prédominante voire exclusive dans une famille donnée. Cette forme, appelée *syndrome du cancer du sein familial isolé* ou « *syndrome du cancer du sein seul* » (Lynch et coll., 1989 ; Easton et coll., 1993), est la plus commune. De la même manière, il a été décrit de rares *formes familiales de cancers de l'ovaire isolé* (Streichen-Gersdorf et coll., 1994), sans association à des cancers du sein précoces.

Sphère spécifique

Les femmes d'une même famille peuvent développer indifféremment des tumeurs ovariennes ou des cancers du sein. Il s'agit du phénotype le mieux défini, appelé *syndrome du cancer du sein et de l'ovaire* ou *syndrome « sein-ovaire »* (Easton et coll., 1993 ; Schildkraut et coll., 1989). D'autres lésions ont été retrouvées associées aussi bien au syndrome du cancer du sein seul que du syndrome sein-ovaire, bien que pour certaines le risque relatif soit augmenté, il n'atteint jamais les proportions mendéliennes. Il s'agit des cancers du colon et de la prostate principalement, pour les familles liées à *BRCA1* (Arason et coll., 1989 ; Ford et coll., 1994 ; Durocher et coll., 1996). Dans d'autres cas, et notamment certaines familles liées au gène *BRCA2*, on retrouverait un spectre d'expression tumorale plus varié avec outre les néoplasies précédentes, des cancers du pancréas, de l'estomac, des cancers de l'endomètre, des hémopathies malignes (Thorlacius et coll., 1996 ; Tonin et coll., 1995 ; Berman et coll., 1996), pouvant rappeler des syndromes de Lynch ou HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer, voir infra).

Sphères anatomiques différentes

- Le syndrome de Li-Fraumeni associe principalement des cancers du sein généralement précoces, des sarcomes mais également des hémopathies malignes, des tumeurs cérébrales et des corticosurrénales (Li et Fraumeni, 1969 ; Li et coll., 1988). Les tumeurs primitives multiples ne sont pas rares (Garber et coll., 1991 ; Malkin et coll., 1992). Certains auteurs ont proposé un spectre d'expression tumoral différentiel en fonction de l'existence ou de l'absence d'une mutation germinale du gène *p53* (Wang et coll., 1996).
- Le syndrome de Lynch II ou syndrome du cancer familial associe le plus souvent des tumeurs coliques, gastriques, endométriales, ovariennes et des voies urinaires (Lynch et coll., 1988 ; 1993). Le cancer du sein ne fait habituellement pas partie du spectre d'expression tumorale du syndrome. Cependant, il a été décrit chez certaines familles présentant un nombre élevé de cancers du sein. Il peut s'agir d'agrégations fortuites, d'une double hérédité ou d'un phénomène rare non mis en évidence dans les études de population du fait de la trop petite taille des échantillons analysés. Cette association a notamment été décrite pour des familles liées au gène *hMLH1* (Hutter et coll., 1996).

- La maladie de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples est une maladie rare où l'on retrouve principalement des lésions cutanéomuqueuses (trichilemmome facial, hyperkératose palmoplantaire en filot, papillomatose buccale, langue scrotale) (Lloyd et Dennis, 1993) et des atteintes viscérales pouvant se Cancériser (thyroïde, sphère gynécologique, tractus digestif) et notamment 20 % des femmes présentent un adénocarcinome mammaire d'apparition précoce et souvent bilatéral (Brownstein, 1981).
- L'ataxie télangiectasie est une maladie à transmission autosomique récessive avec instabilité chromosomique et déficit immunitaire combiné (Boder et Sedgwick, 1958 ; Hecht et Hecht, 1992). Les hétérozygotes sont généralement sains mais présentent une instabilité chromosomique spontanée et une radiosensibilité cellulaire. Selon Swift, de 3,5 à 7,5 % des cancers communs et notamment du sein se développeraient chez des sujets hétérozygotes (Swift et coll., 1987 ; 1991 ; Stoppa-Lyonnet et Aurias, 1992).

Le cancer du sein chez l'homme

Le cancer du sein chez l'homme est une situation clinique rare. Il représente moins de 1 % de l'ensemble des cancers du sein. On peut cependant retrouver dans les présentations précédentes des cancers du sein chez l'homme associés aux tumeurs gynécologiques et principalement dans le syndrome du cancer du sein seul et le syndrome « sein-ovaire » (Kozak et coll., 1986 ; Stratton et coll., 1994).

Par contre, les familles où seuls les hommes sont atteints sont exceptionnelles. C'est le cas du syndrome de Reifenstein, affection liée au chromosome X, où les sujets présentent des signes de résistance aux androgènes. Dans la littérature, on ne retrouve que deux familles présentant ce syndrome associé au cancer du sein chez l'homme (Wooster et coll., 1992 ; Lobaccaro et coll., 1993).

Maladies par aberration chromosomique

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de maladies héréditaires, citons le syndrome de Klinefelter (caryotype XXY) et le syndrome de Turner (mosaïque X0/XY), pour lesquels des associations respectivement avec le cancer du sein et de l'ovaire (dysgerminome) ont été rapportées (Evans et Crichlow, 1987 ; Jackson et coll., 1965, Lynch et coll., 1986).

Apport des données de génétique moléculaire, épidémiologique et perspectives

Au delà d'une classification purement clinique se profile un abord bioclinique des maladies (Hoskins et Weber, 1995 ; Statton, 1996). En effet, la localisation et l'isolement des gènes de prédisposition permettent de déterminer quels

sont les phénotypes associés à tel ou tel gène (spectre d'expression tumorale), voire à des mutations particulières (corrélations génotype-phénotype ; cf. aspects moléculaires). On peut attendre de ces éléments, s'ils étaient confirmés, une aide diagnostique (détermination des profils cliniques, identification des sujets à risque) et une aide pour l'orientation de la prise en charge. A titre d'exemple, si l'on retrouve dans une généalogie des cancers du sein chez l'homme et peu ou pas de cancer de l'ovaire, on rechercherait en premier lieu une mutation germinale du gène *BRCA2* (Wooster et coll., 1995) ; à l'inverse, l'existence dans une famille d'un sujet présentant à la fois un cancer du sein et un cancer de l'ovaire est très en faveur d'une mutation constitutionnelle du gène *BRCA1* (Couch et coll., 1997). De la même manière, l'identification d'une mutation germinale dans la partie proximale du gène *BRCA1* (Gayther et coll., 1995) ou dans la région « OCCR » de l'exon 11 de *BRCA2* (Gayther et coll., 1997) qui sont associées à un risque élevé de cancer de l'ovaire seraient des arguments de poids dans la détermination des pratiques médicales à proposer.

Dans la perspective d'une prise en charge médicale des cas héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire (dépistage, tests moléculaires), il est important de déterminer un certain nombre de paramètres clés, tels que les effectifs concernés, la part que ces cas représentent dans la population générale (Tableau 4 - II) et le risque tumoral par tranche d'âge (Tableau 4 - III). Nous ne considérerons que le gène *BRCA1* qui est le mieux connu et dont les mutations sont les plus fréquentes. On estime que la fréquence génique de *BRCA1* serait de 0,0006 et que la proportion de cas de cancers du sein associée à ce gène dans la population générale serait de 5,3 % avant 40 ans, de 2,2 % entre 40 et 49 ans et de 1,1 % entre 50 et 70 ans (Ford et coll., 1995). Les estimations correspondantes pour les cancers de l'ovaire sont respectivement de 5,7 %, 4,6 % et 2,1 % (Ford et coll., 1995), proportions comparables à celles retrouvées dans l'étude du Royal Marsden Hospital (Couch et coll., 1997). Le risque cumulé de cancer du sein à 50 ans serait de l'ordre de 50 %, et de cancer de l'ovaire de 20 à 30 % (Ford et coll., 1994 ; Easton et coll., 1995). Cependant, un travail récent portant sur des mutations spécifiques dans une population bien déterminée (mutations récurrentes dans la population juive ashkénase) avance des risques beaucoup moins importants (Struwing et coll., 1997) et considère que les chiffres précédents auraient été surévalués (cf. chapitre 7 sur les aspects moléculaires). Ces différences pourraient correspondre soit à une réalité biologique, c'est-à-dire que la pénétrance pourrait varier en fonction du type de mutation (corrélation génotype-phénotype), être sous le contrôle d'autres facteurs génétiques (gènes modificateurs) (Phelan et coll., 1996), voire être modulée par des facteurs environnementaux ou culturels, soit provenir des séries d'échantillons analysés (modes de sélection différents ou fluctuation d'échantillonnage) (Easton, 1997). Il est vrai que les premières études portaient sur des familles de grande taille sélectionnées sur le nombre de cas et la présence de cancers de l'ovaire (partie émergée de

Tableau 4-II Proportions des cancers du sein et de l'ovaire héréditaires liés à *BRCA1* dans la population générale (d'après Ford et coll., 1995)

Age (années)	Cancer du sein (%)	Cancer de l'ovaire (%)
20-29	7,5	5,9
30-39	5,1	5,6
40-49	2,2	4,6
50-59	1,4	2,6
60-69	0,8	1,8
20-69	1,7	2,8

Tableau 4-III Estimation des risques cumulés de cancers du sein et de l'ovaire chez les sujets porteurs de mutation germinale de *BRCA1* (d'après Ford et coll. 1994* et Easton et coll., 1995)

Age (années)	Risque cumulé de		
	cancer du sein	cancer de l'ovaire	l'un ou l'autre cancer
30	0,032	0,0017	0,034
40	0,191	0,0061	0,195
50	0,508	0,227	0,619
60	0,542	0,298	0,678
70	0,850	0,633(0,44)*	0,945

l'iceberg = « le très génétique »), provenant pour certaines de registres « historiques », et dans la majorité des cas d'origine anglo-saxonne (Easton et coll., 1993). La plus part des études actuelles sont fondées sur l'analyse de familles recrutées dans le cadre de consultations de génétique. Elles sont généralement de taille plus modeste et d'origines géographiques ou ethniques plus variées (partie immergée de l'iceberg). Il est donc naturel de mettre en évidence des variations entre les études. Même si leur signification et les mécanismes exactes qui les sous-tendent nous échappent encore, ces variations par leur dimension clinique doivent être prises en compte lors des consultations.

Au chapitre « Aspects moléculaires » seront envisagées plus particulièrement les prédispositions génétiques associées aux gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

BIBLIOGRAPHIE

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.

- 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.
- BODER E, SEDGWICK R. Ataxia telangiectasia : a familial syndrome of progressive ataxia and frequent pulmonary infection. *Pediatrics* 1958 **1958** : 526-554.
- BOYLE P. Epidemiology of breast cancer. *Clin Oncol* 1988 **2** : 1-57.
- BROWNSTEIN M. Breast cancer in Cowden's syndrome. In : Lynch H (Ed), Genetics and breast cancer, New York : Van Nostrand Reinhold Company, 1981 pp 187-195.
- CLAUS EB, RISCH NJ, THOMPSON WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-42.
- COUCH F, DE SHANO M, BLACKWOOD M, CALZONE K, STOPFER J, CAMPEAU L et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 **336** : 1409-1415
- DEVESA S, BLOT W, STONE B, MILLER B, TARONE R, FRAUMENI J. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 175-182
- DUROCHER F, TONIN P, SHATTUCK-EIDENS D, SKOLNICK M, NAROD S, SIMARD J. Mutation analysis of BRCA1 gene in 23 families with cases of cancer of the breast, ovary, and multiple other sites. *J Med Genet* 1996 **33** : 814-819
- EASTON D. Breast cancer genes-what are the real risks ? *Nature Genet* 1997 **16** : 210-211
- 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
- EASTON D, PETO J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv* 1990 **9** : 395-416.
- EVANS D, CRICHLow R. Carcinoma of the male breast and Klinefelter. *Cancer* 1987 **37** : 246-251
- 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
- FORD D, EASTON F, PETO J. Estimates of the Gene Frequency of BRCA1 and Its Contribution to Breast and Ovarian Cancer Incidence. *Am J Hum Genet* 1995 **57** : 1457-1462

- GARBER J, GOLDSTEIN A, KANTOR A, DREYFUS M, FRAUMENI J, LI F. Follow up study of twenty-four families with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 1991 **51** : 6094-6097
- 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
- HECHT F, HECHT B. Cancer in ataxia telangiectasia patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1992 **46** : 9-19
- HOSKINS K, WEBER BL. Recent advances in breast cancer biology. *Curr Opin Oncol* 1995 **7** : 495-500
- HUTTER P, COUTURIER A, SCOTT R et al. Complexe genetic predisposition to cancer in an extended HNPCC family with an ancestral hMLH1 mutation. *J Med Genet* 1996 **33** : 636-640
- JACKSON A, MULDOL S, OCKEY C, O'CONNOR P. Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter syndrome. *Bri Med J* 1965 **1** : 223-225
- KOZAK F, HALL J, BAIRD B. Familial breast cancer in males : a case report and review of the litterature. *Cancer* 1986 **58** : 2736-2739
- LAPLANCHE A, BENHAMOU E. Estimation de l'incidence des cancers en France. *Bull Cancer* 1991 **78** : 405-414
- LI F, FRAUMENI J. Soft tissue sarcomas, breast cancers and other neoplasms : a familial syndrome ? *Ann Int Med* 1969 **71** : 747-752
- LI F, FRAUMENI J, MULVIHILL J et al. A cancer family syndrome in twenty four kindreds. *Cancer Res* 1988 **48** : 5358-5362
- LLOYD K, DENNIS M. Cowden's disease : a possible new symptome complex with multiple system involvment. *Ann Int Med* 1966 **48** : 136-142
- LOBACCARO J, LUMBROSO S, BELON C et al. Male breast cancer and androgen receptor gene. *Nature Genet* 1993 **5** : 109-110
- LYNCH H, MARCUS J, WATSON P, CONWAY T, FITZSIMMONS M, LYNCH J. Genetic epidemiology of breast cancer. In : Lynch H, Hirayama T (Ed), *Genetic epidemiology of cancer*. Boca Raton, Florida : CRC Press, Inc, 1989 pp 289-332
- LYNCH H, MEWTRA C, LYNCH J. Familial ovarian carcinoma : clinical nuances. *Am J Med* 1986 **81** : 1073-1076
- LYNCH HT, SMYRK TS, WATSON P et al. Genetics, Natural History, Tumor Spectrum, and Pathology of Hereditary Colorectal Cancer : An Updated Review. *Gastroenterology* 1993 **104** : 1535-1549

LYNCH HT, WATSON P, LANPSA SJ et al. Natural History of Colorectal Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndromes I and II). *Dis Colon Rectum* 1988 **31** : 439-444

MALKIN D, JOLLY K, BARBIER N et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasm. *N Engl J Med* 1992 **326** : 1309-1315

PARKIN DM, LAARA E, MUIR CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988 **41** : 184-197

PHELAN C, RBECK T, WEBER B, DEVILEES P, RUTTLEDGE M, LYNCH H et al. Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nature Genetics* 1996 **12** :309-311

PONDER B. Inherited predisposition to cancer. *Trends Genet* 1990 **6** : 212-218

SCHILDKRAUT J, RISCH N, THOMSON W. Evaluating genetic association among ovarian, breast and endometrial cancer : evidence for a breast/ovarian relationship. *Am J Hum Genet* 1989 **45** : 521-529

SCHRAUB S, ALAUZET E, SCHAFFER P, ROBILLARD J, MENEGOUZ F. Epidémiologie descriptive des cancers gynécologiques et mammaires. *Rev Fr Gyn Obst* 1992 **87** : 577-585

SOBOL H, BIGNON YJ, EISINGER F, BIRNBAUM D, FERVERS B. Génétique et cancer du sein. *Ann Chir* 1994 pp 303 - 308

SOBOL H, MAZOYER S, SMITH S et al. Familial ovarian carcinoma : pedigree studies and preliminary results from linkage analysis. *Bull Cancer* 1993 **80** : 121-134

SOBOL H, MAZOYER S, STOPPA-LYONNET D, BIGNON Y. Prédilection génétique au cancer. *Lett cancer* 1992 **1** : 59-66

STATTON M. Recent advances in understanding of genetics susceptibility to breast cancer. *Hum Mol Genet* 1996 **5** : 1515-1519

STOPPA-LYONNET D, AURIAS A. Ataxie telangiectasie : quel impact en cancérologie clinique ? *Bull Cancer* 1992 **79** : 645-650

STOPPA-LYONNET D, ESSIUX L, THOMAS G, BONAÏTI-PELLIÉ C. Prédilections génétiques au cancer du sein. *Méd Thérap* 1995 **1** : 327-335

STRATTON M, FORD D, NEUHASEN S et al. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nature Genet* 1994 **7** : 103-107

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

SWIFT M, MORRELL D, MASSEY R, CHASE C. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991 **325** : 1831-1836

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

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

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

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

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