

6

Interactions entre facteurs génétiques et facteurs de la vie reproductive dans l'étiologie du cancer du sein

N. ANDRIEU, F. DEMENAI, J. FEINGOLD

Introduction

Au cours de ces dix dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance des mécanismes génétiques impliqués dans le cancer du sein, aboutissant, récemment, à l'identification de deux gènes prédisposant à la survenue de cette tumeur. Une histoire familiale de cancer du sein est connue depuis longtemps comme étant un facteur de risque majeur de développer ce cancer (cf. C. Bonaiti-Pellié et coll., chap. 5). L'augmentation de ce risque varie en fonction de l'âge au diagnostic du cancer du sein chez la (les) personne(s) apparentée(s) (Claus et coll., 1990, 1991 ; Mettlin et coll., 1990), du nombre de personnes atteintes de cancer du sein dans la famille et du caractère uni ou bilatéral de la tumeur (Ottman et coll., 1986). Des analyses de ségrégation sur de grands échantillons de familles ont tout d'abord conduit à mettre en évidence la transmission familiale d'un gène dominant conférant aux femmes porteuses de ce gène un risque élevé de développer un cancer du sein au cours de leur vie (d'environ 80 % à 80 ans). Ce gène ne semble impliqué que dans 5 à 10 % des cas de cancer du sein (Williams et Anderson, 1984 ; Newman et coll., 1988 ; Claus et coll., 1991 ; Iselius et coll., 1991). Des mécanismes génétiques plus complexes ont aussi été suggérés. En effet, des études familiales ont montré une hétérogénéité génétique du cancer du sein selon certaines caractéristiques cliniques et épidémiologiques des proposants (sujets atteints étant à l'origine du recensement de la famille), selon le type histologique de la tumeur chez les proposants et la présence d'autres types de cancers dans la famille (Gilligan et Borecki, 1986 ; Demenais et coll., 1986 ; Andrieu et coll., 1988 ; Goldstein et coll., 1987, 1988 ; Goldstein et Amos, 1990). Des analyses de liaison génétique dans des familles à cas multiples ont abouti à la localisation successive de deux gènes, BRCA1 sur le

chromosome 17q21 (Hall et coll., 1990 ; Narod et coll., 1991), prédisposant aux cancers du sein et de l'ovaire, et BRCA2 dans la région 13q12-13 prédisposant au cancer du sein seul, pouvant favoriser l'apparition d'un cancer du sein chez l'homme (Wooster et coll., 1994). L'hétérogénéité génétique du cancer du sein a été ainsi confirmée, et d'autres gènes du même type sont vraisemblablement impliqués (Sobol et coll., 1994 ; Kerangueven et coll., 1995). On peut également supposer le rôle de gènes plus fréquents, conférant un risque peu élevé de cancer du sein, qui pourraient être impliqués dans des familles dans lesquelles peu de cas de cancer du sein sont observés. Le clonage récent des gènes BRCA1 et BRCA2 (Miki et coll., 1994 ; Wooster et coll., 1995) a été le point de départ d'une recherche extensive de mutations dans différentes populations. Les mécanismes conduisant à l'apparition de la tumeur, en présence de ces gènes, ne semblent, cependant, pas simples. En effet, les estimations des risques de cancer du sein et de l'ovaire chez des femmes porteuses du gène BRCA1 ont montré que ces risques n'étaient pas homogènes selon les familles (Easton et coll., 1995). De plus, au sein d'une même famille, il peut exister une grande variabilité dans l'expression d'une même mutation de BRCA1 (Goldgar et coll., 1994). Ces observations suggèrent l'action d'autres facteurs, génétiques ou non génétiques, modulant l'action de ces gènes dans le développement de la tumeur. Par exemple, certains allèles rares du gène HRAS1 augmentent le risque de cancer de l'ovaire chez des femmes porteuses de mutations BRCA1 (Phelan et coll., 1996).

Outre ces facteurs génétiques, de nombreux autres facteurs de risque du cancer du sein ont été décrits. Parmi ces facteurs de risque, ceux liés à la vie reproductive ont été particulièrement étudiés (cf. M. Espié, chap. 2). Un âge précoce aux premières règles, un âge tardif à la ménopause, un âge tardif au premier enfant, la nulliparité sont des facteurs de risque de cancer du sein communément admis dans la population générale. Les rôles d'autres facteurs de la reproduction comme les avortements spontanés ou provoqués, certaines caractéristiques de la menstruation, l'allaitement et l'infertilité sont encore débattus (Kelsey et coll., 1993). Les risques relatifs estimés pour ces facteurs sont tous, au plus, égaux à deux et leurs mécanismes d'action sont encore inconnus. La difficulté à détecter des facteurs de risque pertinents et à comprendre leur rôle dans l'étiologie du cancer du sein pourrait être due, en partie, à l'hétérogénéité, en termes de susceptibilité, des populations de malades étudiées. En effet, des études épidémiologiques ont trouvé que les facteurs de la vie reproductive (en particulier, l'âge aux premières règles, la parité et les avortements) pouvaient avoir un effet différent sur le risque de cancer du sein, en présence ou en absence d'antécédents familiaux de cancer du sein.

L'ensemble de ces observations suggère que des facteurs génétiques et non génétiques pourraient agir en synergie dans le développement du cancer du sein. Nous allons résumer les résultats des études épidémiologiques et familiales qui ont mis en évidence des interactions entre facteurs génétiques et facteurs de risque liés à la vie reproductive dans l'étiologie de ce cancer.

Un nombre relativement important d'études cas-témoins et de cohortes ont recherché une hétérogénéité des risques liés aux facteurs de la reproduction en fonction de la présence ou non d'une histoire familiale de cancer du sein (citons pour exemple, Byrne et coll., 1991 ; Parazzini et coll., 1992 ; Sellers et coll., 1992, 1993 ; Colditz et coll., 1993, 1996 ; Andrieu et coll., 1993, 1995). Ces études ont pour objectif de comparer les risques relatifs associés à un facteur donné dans les sous-groupes définis selon la présence ou non d'antécédents familiaux de cancer du sein. Une différence entre ces risques peut refléter l'existence d'une interaction entre les antécédents familiaux et le facteur étudié. Dans ces études épidémiologiques, précisons que les antécédents familiaux de cancer du sein peuvent mesurer les effets de facteurs génétiques et/ou de facteurs environnementaux communs aux membres d'une même famille.

Seulement deux études familiales ont étudié les interactions entre facteurs de susceptibilité génétique et facteurs liés à la vie reproductive. La première étude est une analyse de ségrégation prenant en compte les facteurs épidémiologiques sur 288 familles nucléaires françaises, recrutées à partir des Instituts Gustave Roussy et Curie (Andrieu et Demenais, 1995). Les modèles utilisés, appelés modèles régressifs, supposent que le phénotype observé (atteint/non atteint de cancer du sein) résulte du gène de susceptibilité recherché, de corrélations familiales résiduelles (dues à d'autres facteurs génétiques et/ou environnementaux communs non spécifiés), et de facteurs de risque mesurés qui peuvent interagir avec le gène (Bonney, 1986 ; Abel et Bonney, 1990 ; Demenais, 1991). L'analyse de ces données a mis en évidence la transmission d'un gène dominant de susceptibilité au cancer du sein et une dépendance familiale résiduelle entre sœurs. Le risque est alors multiplié par environ 10 quand une sœur est atteinte de cancer du sein. La fréquence de l'allèle de susceptibilité est estimée à 0,0006, correspondant aux fréquences estimées des gènes BRCA1, BRCA2 (Ford et coll., 1995). Le risque cumulé de cancer du sein chez les femmes porteuses de ce gène est de 25 % à 55 ans et de 98 % à 75 ans. Les conclusions sur le mode de transmission du cancer du sein étaient similaires quand les facteurs de la reproduction étaient pris en compte. Les interactions gène-facteurs de la reproduction ont été testées avec les modèles régressifs.

La deuxième étude familiale concerne 333 femmes nord-américaines appartenant à 28 généalogies à cas multiples de cancer du sein et de l'ovaire et identifiées comme porteuses du gène BRCA1 par analyse de liaison génétique avec des marqueurs liés à BRCA1 (Narod et coll., 1995). Les méthodes d'analyse de survie ont été utilisées pour rechercher les facteurs de la vie reproductive pouvant modifier les risques de survenue de cancers du sein et de l'ovaire, en supposant indépendantes les observations sur ces 333 femmes.

Facteurs génétiques/familiaux et âge aux premières règles

Un âge précoce aux premières règles a souvent été décrit dans la littérature épidémiologique comme un facteur de risque du cancer du sein (Kelsey et coll., 1993). Cependant, trois études épidémiologiques ont trouvé une augmentation du risque de cancer du sein associé à un âge tardif aux premières règles parmi les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Malone et Daling (1992) ont trouvé un risque relatif de 2,4 (≥ 13 ans versus < 13 ans) chez des femmes ayant au moins un apparenté au premier degré atteint d'un cancer du sein ; Bain et coll. (1980) ont trouvé un risque relatif de 2,1 (≥ 15 ans versus < 15 ans) chez des femmes ayant une sœur atteinte de cancer du sein ; Parazzini et coll. (1992) ne trouvent pas d'augmentation statistiquement significative mais l'estimation du risque relatif est de 1,5 (≥ 15 ans versus < 12 ans), montrant ainsi une même tendance. D'autres études, qui ont également recherché cette interaction, ne trouvent pas de modification du risque associé à un âge tardif aux premières règles parmi les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (Sellers et coll., 1993 ; Brinton et coll., 1982 ; Negri et coll., 1988 ; Colditz et coll., 1996). L'analyse de ségrégation des 288 familles françaises indique que le risque de développer un cancer du sein est modifié par la prise en compte d'une interaction du gène de susceptibilité avec l'âge aux premières règles, bien que cette interaction ne soit pas significative. Lorsque l'interaction est ignorée, le risque de cancer du sein associé à un âge aux premières règles de 15 ans ou plus, est multiplié par environ 2 chez les femmes susceptibles (porteuses de l'allèle de susceptibilité) et non susceptibles (non porteuses de l'allèle de susceptibilité). Lorsqu'on tient compte de cette interaction, le risque de cancer du sein est alors multiplié par 5,7 chez les femmes susceptibles et 1,4 chez les non susceptibles. L'information sur l'âge aux premières règles n'était pas disponible pour l'ensemble de l'échantillon des femmes nord-américaines porteuses de BRCA1.

Aucune hypothèse biologique ne peut expliquer, à l'heure actuelle, l'effet inverse de l'âge aux premières règles chez les femmes génétiquement susceptibles. Cependant, étant donné la concordance des résultats de différentes études, il serait intéressant de poursuivre cette recherche, en particulier chez des femmes porteuses de gènes identifiés, BRCA1 et BRCA2, et à l'aide de modèles expérimentaux pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de ces observations.

Facteurs génétiques/familiaux et parité

La parité est généralement reconnue comme un facteur protecteur de cancer du sein (Kelsey et coll., 1993). Cinq études épidémiologiques sur les huit publiées, qui ont recherché une interaction entre la parité et les facteurs

familiaux (Bain et coll., 1980 ; Sellers et coll., 1992, 1993 ; Colditz et coll., 1993 ; Andrieu et coll., 1995), n'ont pas observé d'effet différent parmi les femmes avec des antécédents familiaux de cancer du sein comparées aux femmes sans antécédents. Dans les trois autres études, les auteurs n'ont pas retrouvé d'effet protecteur de la parité dans le groupe des femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein (Negri et coll., 1988 ; Parazzini et coll., 1992 ; Colditz et coll., 1996). Cette dernière observation est en accord avec l'étude familiale française, puisqu'une interaction significative a été mise en évidence entre gène de susceptibilité et parité avec disparition de l'effet protecteur du nombre élevé d'enfants (au moins trois enfants) chez les femmes porteuses de l'allèle de susceptibilité. Lorsque l'interaction était ignorée, le risque de cancer du sein associé au fait d'avoir eu au moins trois enfants est multiplié par 0,3 chez les femmes susceptibles et non susceptibles. Par contre, si l'on tient compte d'une interaction possible, l'effet protecteur d'une parité élevée disparaît chez les femmes susceptibles (risque multiplié par 1,05) alors qu'il persiste dans le groupe des femmes non susceptibles (risque multiplié par 0,2). L'étude nord-américaine de femmes porteuses du gène BRCA1 conclut de façon surprenante à un effet inverse de la parité sur le cancer du sein et de l'ovaire. En effet, le risque de cancer du sein apparaît diminué par une parité élevée tandis que le risque de cancer de l'ovaire est augmenté. Comme nous l'avons mentionné, ces femmes sont issues de familles très sélectionnées, par au moins un cas de cancer de l'ovaire et des cas multiples de cancer du sein, et sont considérées comme des observations indépendantes dans l'analyse.

La disparition de l'effet protecteur de la parité chez des femmes génétiquement susceptibles est en accord avec des travaux récents sur la fonction du gène BRCA1. Jensen et coll. (1996) proposent que le gène BRCA1 code pour une protéine appartenant à la famille des granines, lesquelles sont impliquées dans la régulation des systèmes sécrétoires. De plus, il a été montré d'une part que l'ARNm du gène BRCA1 est produit pendant les gestations chez la souris, et d'autre part que BRCA1 pourrait être un inhibiteur de croissance des cellules épithéliales de l'ovaire et du sein (Holt et coll., 1996). Ces deux observations amènent Jensen et coll. (1996) à proposer que BRCA1 pourrait intervenir dans l'effet protecteur des grossesses menées à terme et de l'allaitement en inhibant la prolifération des cellules épithéliales du sein. Ainsi, chez les femmes porteuses d'une mutation délétère de BRCA1, cette fonction inhibitrice de la protéine BRCA1 serait altérée, pouvant conduire à une diminution voire une disparition de l'effet protecteur des grossesses menées à terme, comme cela a été observé dans l'étude familiale française.

Facteurs génétiques/familiaux et avortements

Le rôle des avortements comme facteur de risque du cancer du sein est un sujet de controverse (Kelsey et coll., 1993) et, encore maintenant, de nombreuses études et éditoriaux sont publiés sur ce sujet (pour exemple citons

Brind et coll., 1996 ; Michels et Willett, 1996 ; Rookus et Van Leeuwen, 1996 ; Weed et Kramer, 1996 ; Melbye et coll., 1997 ; Hartge, 1997). A notre connaissance, l'interaction entre les antécédents familiaux de cancer du sein et le nombre d'avortements a été peu étudiée dans la littérature épidémiologique (Parazzini et coll., 1992 ; Sellers et coll., 1992 ; Andrieu et coll., 1995). Ces études ont recherché si le risque associé à une histoire familiale de cancer du sein était le même chez les femmes ayant eu des avortements et chez celles n'en ayant pas eu. Parazzini et coll. (1992) ont trouvé une augmentation du risque de cancer du sein associé aux antécédents familiaux lorsque les cas avaient eu au moins un avortement spontané, comparé à ceux qui n'en avaient pas eu. Dans cette étude, aucune modification n'a été observée en fonction du nombre d'avortements provoqués. Andrieu et coll. (1995), à partir de l'analyse combinée de six études cas-témoins, ont trouvé un risque associé aux antécédents familiaux de cancer du sein augmenté de la même manière chez les femmes ayant eu des avortements spontanés et chez celles ayant eu des avortements provoqués et plus spécialement lorsque le premier avortement a eu lieu avant la naissance du premier enfant.

Une autre approche consiste à comparer les risques relatifs estimés en utilisant deux types de témoins : des individus apparentés et non apparentés des cas. En effet, une étude théorique a montré que les odds-ratios associés au facteur de risque, estimés en utilisant des témoins apparentés sont différents de ceux estimés en utilisant des témoins indépendants lorsqu'une interaction entre le facteur étudié et un facteur génétique sous-jacent existait (Andrieu et Goldstein, 1996). Cette approche a été utilisée sur un échantillon de femmes françaises (Andrieu et Demenais, 1994) et africano-américaines (Laing et coll., 1994). Ces études ont montré une augmentation du risque de cancer associée aux avortements plus élevée lorsque les cas étaient comparés à leurs sœurs indemnes de cancer que lorsqu'ils étaient comparés à des témoins non apparentés. Ces résultats suggèrent donc, eux aussi, l'existence d'une interaction entre les facteurs familiaux et les avortements.

Cependant, aucune interaction n'est mise en évidence dans l'étude familiale française entre les avortements et le gène majeur. Dans cette étude, les avortements spontanés et provoqués ne sont pas distingués. Le risque instantané de développer un cancer du sein est légèrement augmenté chez les femmes susceptibles et non-susceptibles ayant eu au moins deux avortements (spontanés ou provoqués). Ce facteur n'a pas été étudié chez les femmes nord-américaines.

La mise en évidence d'une interaction entre facteurs familiaux et avortements, spontanés ou provoqués (Parazzini et coll., 1992 ; Andrieu et coll., 1995 ; Laing et coll., 1994), et principalement lorsque le premier avortement a eu lieu avant la naissance du premier enfant (Andrieu et coll., 1995) suggère un effet des avortements eux-mêmes plutôt que celui d'une prédisposition à avorter et souligne l'importance du moment où l'avortement est subi. Ainsi un mécanisme biologique, inspiré de celui proposé par Russo et Russo en

1980, peut être proposé pour expliquer le rôle exacerbant des avortements sur le risque de cancer du sein associé aux antécédents familiaux. Les trois premiers mois d'une grossesse (tout spécialement la première grossesse) sont une période pendant laquelle les cellules indifférenciées se divisent et croissent dans le tissu mammaire. Si, à cause d'un avortement, ce premier trimestre n'est pas suivi par la différenciation des cellules qui se produit habituellement pendant le second et le troisième trimestre de la grossesse, le tissu mammaire reste composé de nombreuses cellules immatures. Ces cellules sont connues pour être hypersensibles aux carcinogènes (Krieger, 1989). D'autre part, le développement d'une tumeur mammaire semble résulter d'une succession de mutations génétiques dont certaines pourraient être des mutations germinales chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein (Knudson, 1971). Ainsi, une augmentation du nombre des cellules immatures mutées pourrait être responsable de l'augmentation du risque de cancer du sein. On s'attend également à ce que ce risque varie selon le terme de la grossesse avortée, le délai entre l'avortement et la grossesse menée à terme suivante et aussi selon l'âge au moment où l'avortement a été subi (Andrieu, 1996). Cependant, cette interaction facteur génétique-avortement, n'a pas été confirmée par l'analyse de ségrégation dans les données familiales françaises.

Facteurs génétiques/familiaux et autres facteurs de la vie reproductive (âge tardif au premier enfant et ménopause)

Un âge tardif (après 30 ans) au premier enfant a souvent été décrit comme un facteur augmentant le risque de cancer du sein (Kelsey et coll., 1993). Les résultats des huit études épidémiologiques qui ont recherché une interaction entre les facteurs familiaux et l'âge au premier enfant sont en désaccord. En effet, trois d'entre elles ne trouvent pas de risque augmenté de cancer du sein associé à un âge tardif au premier enfant dans le sous-groupe des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein (Negri et coll., 1988 ; Byrne et coll., 1991 ; Colditz et coll., 1996). Dans deux autres études, une augmentation de ce risque a été trouvée comparable dans le sous-groupe des femmes avec et sans antécédents familiaux (Brinton et coll., 1982 ; Parazzini et coll., 1992). Enfin dans les trois dernières études, l'augmentation du risque de cancer du sein associé à un âge tardif au premier enfant a été trouvée plus élevée dans le sous-groupe des femmes avec antécédents familiaux que dans celui des femmes sans antécédents (Dupont et coll., 1987 ; Sellers et coll., 1992, 1993). Ce facteur n'était pas disponible dans l'échantillon de familles françaises. L'âge au premier enfant n'est pas apparu modifier significativement le risque de survenue du cancer du sein chez les femmes nord-américaines porteuses de BRCA1 ce qui concorde avec les résultats des études de Negri et coll. (1988), Byrne et coll. (1991) et Colditz et coll. (1996).

Un âge avancé à la ménopause a été souvent décrit comme augmentant le risque de cancer du sein (Kelsey et coll., 1993). Cette augmentation du risque

a été retrouvée plus forte dans le sous-groupe des femmes avec antécédents familiaux que dans celui des femmes sans antécédents par Colditz et coll. (1996). En revanche, Andrieu et coll. (1993) ont trouvé un risque diminué associé à un âge tardif à la ménopause (après 50 ans) comparé à un âge plus précoce (avant 50 ans) dans le sous-groupe des femmes avec antécédents familiaux. Dans l'étude familiale française, les auteurs n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le gène dominant rare et le statut vis-à-vis de la ménopause (Andrieu et Demenais, 1995).

Les résultats des études épidémiologiques diffèrent parfois de ceux des études familiales. En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, les facteurs familiaux/génétiques mesurés dans ces deux types d'analyses peuvent ne pas être les mêmes. De plus, les facteurs de risques pourraient interagir de manière plus ou moins spécifique avec les facteurs de susceptibilité génétique. La recherche de ces interactions dans le cancer du sein n'en est qu'à ses débuts. Des travaux méthodologiques doivent être envisagés pour optimiser cette recherche. L'utilisation de marqueurs biologiques et la connaissance des produits des gènes de susceptibilité et de leur mécanisme d'action constitueront une étape permettant de comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents à ces interactions.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL L, BONNEY G. A time-dependant logistic hazard function for modeling variable age of onset in analysis of familial diseases. *Genet Epidemiol* 1990 7 : 391-407

ANDRIEU N, DEMENAIIS F, MARTINEZ M. Genetic analysis of human breast cancer : implications for family study designs. *Genet Epidemiol* 1988 5 : 225-233

ANDRIEU N, CLAVEL F, AUQUIER A, LÈ MG, GAIRARD B, PIANA L, BRÉMOND A, LANSAC J, FLAMANT R, RENAUD R. Variations in the risk of breast cancer associated with a family history of breast cancer according to age at onset and reproductive factors. *J Clin Epidemiol* 1993 46 : 973-980

ANDRIEU N, DEMENAIIS F. Role of genetic and reproductive factors in breast cancer. *Genet Epidemiol* 11 : 285 (abstract)

ANDRIEU N, DUFFY S, ROHAN T, LÈ MG, LUPORSI E, GERBER M, RENAUD R, ZARIDZE DG, LIFANOVA Y, DAY N. Familial risk, abortion and interactive effect on the risk of breast cancer- a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995 72 : 744-751

ANDRIEU N, DEMENAIIS F : Segregation analysis of breast cancer in France : Search for interactions between genetic and reproductive risk factors. *Genet Epidemiol* 1995 12 : 321-322 (abstract)

ANDRIEU N. *Etude des interactions entre les facteurs génétiques et les facteurs de la reproduction dans l'étiologie du cancer du sein*. Thèse de Sciences. Université Paris XI, Orsay 1996.

BAIN C, SPEIZER FE, ROSNER B, BELANGER C, HENNEHENS CH. Family history of breast cancer as a risk indicator for the disease. *Am J Epidemiol* 1980 **111** : 301-308

BONNEY GE. Regression logistic models for familial disease and other binary traits. *Biometrics* 1986 **42** : 611-625

BRIND J, CHICHILLI VM, SEVERS WB, SUMMY-LONG J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer : a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1996 **50** : 481-496

BRINTON L, HOOVER R, FRAUMENI J. Interaction of familial and hormonal risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982 **69** : 817-822

BYRNE C, BRINTON LA, HAILE RW, SCHAIRER C. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. *Epidemiol* 1991 **2** : 276-284

CLAUS EB, RISH NJ, THOMPSON WD. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990 **131** : 961-972

CLAUS EB, RISCH NJ, THOMPSON WD. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-242

COLDITZ GA, WILLET WC, HUNTER DJ, STAMPFER MJ, MANSON JE, HENNEKENS CH, ROSNER BA, SPEIZER FE. Family history, age, and risk of breast cancer : prospective data from the nurses' health study. *JAMA* 1993 **270** : 338-343

COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 365-371

DEMAIS F, LATHROP M, LALOUEL JM. Robustness and power of the unified model in the analysis of quantitative measurements. *Am J Hum Genet* 1986 **38** : 228-234

DEMAIS F. Regressive logistic models for familial diseases : a formulating assuming an underlying liability model. *Am J Hum Genet* 1991 **49** : 773-785

DUPONT WD, PAGE DL. Breast cancer associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987 **125** : 769-779

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

FORD D, EASTON DF, 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

GILLIGAN SB, BORECKI IB. Examination of heterogeneity in 200 Danish breast cancer pedigrees. *Genet Epidemiol suppl.* 1986 1 : 67-72

GOLDGAR DE, FIELDS P, LEWIS CM, TRAN TD, CANNON-ALBRIGHT L, WARD JH, SWENSEN J, SKOLNICK MH. A large kindred with 17q linked breast and ovarian cancer genetic phenotypic genealogical analysis. *J Natl Cancer Inst* 1994 86 : 200-209

GOLDSTEIN AM, HAILE RWC, MARAZITA ML, PAGANINI-HILL A. A genetic epidemiologic investigation of breast cancer in families with bilateral breast cancer. I. Segregation analysis. *J Natl Cancer Inst* 1987 78 : 911-918

GOLDSTEIN AM, HAILE RWC, HODGE SE, PAGANINI-HILL A, SPENCE MA. Possible heterogeneity in the segregation pattern of breast cancer in families with bilateral breast cancer. *Genet Epidemiol* 1988 5 : 121-133

GOLDSTEIN AM, AMOS CI. Segregation analysis of breast cancer from the Cancer and Steroid Hormone Study : Histologic Subtypes. *J Natl Cancer Inst* 1990 82 : 1911-1917

HALL JM, LEE MK, MORROW J, ANDERSON L, KING MC. Linkage of early onset of familial breast cancer to chromosomes 17q 21. *Science* 1990 250 : 1684-1689

HARTGE P. Abortion, breast cancer and epidemiology. *N Engl J Med* 1997 336 : 127-128

HOLT JT, THOMPSON ME, SZABO C, ROBINSON-BENION C, ARTEAGA CL, KING M-C, JENSEN RA. Growth retardation and tumor inhibition by BRCA1. *Nature Genetics* 1996 12 : 298-302

ISELIUS L, SLACK J, LITTLER M, MORTON NE. Genetic Epidemiology of breast cancer in Britain. *Ann Hum Genet* 1991 55 : 151-159

JENSEN RA, THOMPSON ME, JETTON TL, SZABO CI, VAN DER MEER R, HELOU B, TRONICK SR, PAGE DL, KING MC, HOLT JT. BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin. *Nature Genetics* 1996 12 : 303-308

KELSEY JL, GAMMON MD, JOHN EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 15 : 7-16

KERANGUEVEN F, ESSIUX L, DIB A, NOGUCHI T, ALLIONE F, GENEIX J, LONGY M, LIDEREAU R, EISINGER F, PEBUSQUE MJ 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

KNUDSON AG. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastomas. *Proc Natl Acad Sc USA (Washington)* 1971 68 : 820-823

KRIEGER N. Exposure, susceptibility and breast cancer risk : a hypothesis regarding exogenous carcinogens, breast tissue development, and social gradients, including black/white differences, in breast cancer incidence. *Breast Cancer Res Treat* 1989 13 : 205-223

LAING AE, BONNEY GE, ADAMS-CAMPBELL L, DUNSTON GM, WILLIAMS R, DE WITTY R, LYNCH J, GOLDSON AL, DEMENAIIS F. Reproductive and lifestyle risk factors for breast cancer in African-American women. *Genetic Epidemiol* 1994 **11** : 300

MALONE KE, DALING JR. Family history as a modifier of breast cancer risk factors. *Am J Epidemiol* 1992 **136** : 964 (Abstract)

MELBYE M, WOHLFAHRT J, OLSEN JH, FRISCH M, WESTERGAARD T, HELWEG-LARSEN K, ANDERSEN PK. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 **336** : 81-85

METTLIN C, CROGHAN I, NATARAJAN N, LANE W. The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990 **131** : 973-983

MICHELS KB, WILLETT WC. Does induced or spontaneous abortion affect the risk of breast cancer ? *Epidemiology* 1996 **7** : 521-528

MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D, FUTREAL PA, HARSHMAN K, TAVTIGIAN S, LIU Q, COCHRAN C, BENNETT LM, DING W et al : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 **266** : 66-71

NAROD SA, FEUNTEUN J, LYNCH HT, WATSON P, CONWAY T, LYNCH J, LENOIR G. Familial breast-ovarian cancer chromosome 17q 12-23. *Lancet* 1991 **338** : 82-83

NAROD SA, FORD D, DEVILEE D, BARKARDOTTIR RB, LYNCH HT, SMITH SA, PONDER BAJ : An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1995 **56** : 254-264

NEGRI E, LA VECCHIA C, BRUZZI P, DARDANONI G, DECARLI A, PALLI D, PARAZZINI F, ROSSELLI DEL TURCO M. Risk factors for breast cancer : pooled results from three Italian case-control studies. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 1207-1215

NEWMAN B, AUSTIN MA, LEE M, KING MC. Inheritance of human breast cancer : evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci U S A* (Washington) 1988 **85** : 3044-3048

OTTOMAN R, PIKE M, KING MC, CASAGRANDE JT, HENDERSON BE. Familial breast cancer in a population-based series. *Am J Epidemiol* 1986 **123** : 15-21

PARAZZINI F, NEGRI E, LA VECCHIA C, RESTELLI C, FRANCESCHI S. Family history of reproductive cancers and ovarian cancer risk : an Italian case-control study. *Am J Epidemiol* 1992 **135** : 35-40

PHELAN CM, REBBECK TR, WEBER BL, DEVILEE P, RUTTLEDGE MH, LYNCH HT, LENOIR GM, STRATTON MR, EASTON DF, PONDER BAJ, et al. Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nat Genet* 1996 **12** : 309-311

- RUSSO J, RUSSO IH. Susceptibility of the mammary gland to carcinogenesis. II. Pregnancy interruption as a risk factor in tumor incidence. *Am J Pathol* 1980 **100** : 497-512
- ROOKUS MA, VAN LEEUWEN FE. Induced abortion and risk for breast cancer : reporting (recall) bias in a Dutch case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 1759-1764
- SELLERS AS, KUSHI LH, POTTER JD, KAYE SA, NELSON CL, MCGOVERN PG, FOLSOM A. Effect of family history, body -fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1992 **326** : 1323-1329
- SELLERS TA, POTTER JD, SEVERSON RK, BOSTICK RM, NELSON CL, KUSHI LH, FOLSOM AR. Difficulty becoming pregnant and family history as interactive risk factors for postmenopausal breast cancer : the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 1993 **4** : 21-28
- SOBOL H, BIRNBAUM D, EISINGER F. Evidence for a third breast-cancer susceptibility gene. Letter. *Lancet* 1994 **344** : 1151-1152
- WEED DL, KRAMER BS. Induced abortion, bias, and breast cancer : why epidemiology hasn't reached its limit. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 1698-2000
- WILLIAMS WR, ANDERSON DE. Genetic epidemiology of breast cancer : segregation analysis of 200 Danish pedigrees. *Genet Epidemiol* 1984 **1** : 7-20
- WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MANGION J, QUIRK Y, FORD D, COLLINS N, NGUYEN K, SEAL S, TRAN T, AVERILL D et al : Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994 **265** : 2088-2090
- WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J, SWIFT S, SEAL S, MANGION J, COLLINS N, GREGORY S, GUMPS C, MICKLEM G et al : Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 **378** : 789-792