

10

Consultations de génétique et prédisposition aux cancers du sein

D. STOPPA-LYONNET, C. NOGUÈS, H. SOBOL, F. EISINGER

Introduction

Les consultations d'oncogénétique ont pour objectifs de répondre au consultant s'interrogeant sur ses risques tumoraux et de l'informer des possibilités de prévention et de dépistages adaptés.

Les consultations d'oncogénétique orientées vers les prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire ont pris leur essor aux Etats-Unis et en Europe, au début des années 1990 avec la localisation du gène BRCA1. En effet, cette avancée, perçue alors comme une étape décisive de la compréhension des formes héréditaires de cancer du sein, a suscité beaucoup d'espoirs dans les possibilités de prédiction et, à terme, de prise en charge de femmes à haut risque tumoral. Avec l'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 en 1994 et 1995, de réelles possibilités de prédiction des risques tumoraux sont apparues. Mais les connaissances sur les prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire sont encore récentes et devraient continuer à augmenter. Elles concernent aussi bien les relations génotype-phénotype et l'identification de facteurs de pénétrance et d'expressivité que l'optimisation de la prise en charge médicale des sujets prédisposés. Elles posent aussi la question de l'analyse du retentissement psychologique du résultat des tests et de l'évaluation de l'adhésion des sujets prédisposés à des recommandations de surveillance et de l'efficacité de celle-ci. Les consultations d'oncogénétique devraient faciliter la recherche clinique qui aura pour objectifs de répondre à ces questions. Rappelons que c'est à partir de l'étude de cas familiaux et donc grâce à la collaboration des familles que les gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2 ont pu être localisés puis identifiés.

L'interprétation non univoque d'une histoire familiale de cancers du sein (fortuite ou reflet d'une prédisposition sous-jacente) et la diversité des altérations génétiques responsables, le plus souvent différentes d'une famille à l'autre, limitent à l'heure actuelle la réalisation des tests de prédisposition et sont à l'origine de deux situations différentes de consultation. La première situation est consacrée à l'analyse de l'histoire familiale et éventuellement à sa caractérisation moléculaire ; elle correspond souvent à la démarche d'une femme ayant déjà développé un cancer du sein dans un contexte familial de cancers et venant consulter non seulement pour elle mais surtout pour sa famille. La seconde correspond au test de prédisposition proprement dit chez un sujet indemne de cancer et venant consulter parce qu'une altération a été identifiée chez l'un de ses apparentés.

En France, le cadre dans lequel a lieu la consultation et son organisation repose le plus souvent sur les recommandations proposées par le Groupe génétique et cancer (GGC) de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) (Eisinger et coll., 1995) et est développé dans le chapitre « Organisation des consultations » (chap. 11). Le déroulement proprement dit de la consultation est étroitement dépendant des modalités retenues pour entreprendre une analyse moléculaire et rendre le résultat d'un test de prédisposition. La présentation des consultations, décrite dans les lignes suivantes, emprunte également des éléments de réflexions développés par le GGC à propos des tests moléculaires (Noguès et coll., 1996 ; Noguès et coll., en préparation).

Première consultation : caractérisation de l'histoire familiale

Indications actuelles des consultations d'oncogénétique

L'état de nos connaissances, encore limitées aux prédispositions génétiques majeures, et la lourdeur des investigations familiales et moléculaires conduisent à poser des indications de consultation avec le souci de retenir les cas familiaux vraisemblablement d'origine génétique. Néanmoins, une telle consultation ne peut être refusée à une personne à faible risque mais inquiète.

Les indications retenues le plus couramment à l'heure actuelle sont les suivantes :

- présence d'au moins trois cas de cancers du sein ou de l'ovaire chez des sujets appartenant à la même branche parentale et unis entre eux par un lien

- présence chez des sujets unis par un lien de premier degré d'au moins deux cas de cancers du sein dont l'âge au diagnostic dans un cas est au plus de 40 ans ou dont un cas est masculin,
- présence chez des sujets unis par un lien de premier degré d'un cas de cancer du sein et d'un cas de cancer de l'ovaire ou de deux cas de cancer de l'ovaire (Figure 10-1).

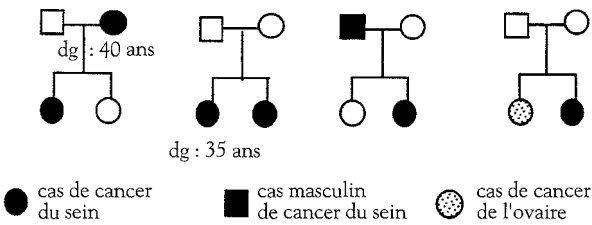
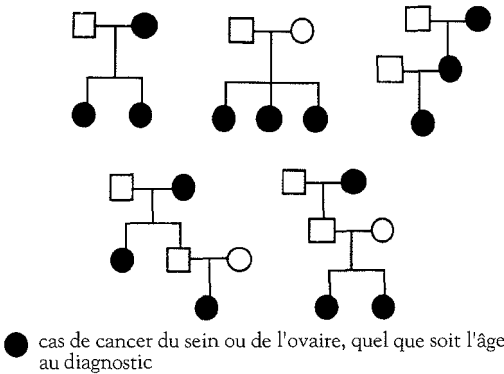


Figure 10-1 Exemples d'indication de consultation d'oncogénétique en 1996.

Sur une série de 247 histoires familiales recensées successivement en consultation selon ces critères, la probabilité moyenne de prédisposition, évaluée en prenant en compte le modèle génétique de Claus et coll. (1991) (voir le chapitre 5, « Epidémiologie génétique », et dans ce chapitre, le paragraphe sur les éléments du diagnostic de prédisposition), est de 65 % (Stoppa-Lyonnet et coll., 1997). Les probabilités de prédisposition d'un cas familial de cancers du sein sont cependant variables et étroitement dépendantes des âges au diagnostic et de la distribution sur au moins deux générations des cas. Quelques exemples de variation de la probabilité de prédisposition en fonction de ces caractéristiques sont présentés sur la figure 10-2. La bilatéralité de l'atteinte mammaire est souvent prise en compte au même titre qu'un cas de

cancer du sein précoce. Il est cependant à l'heure actuelle difficile de prendre en compte de façon quantitative une atteinte bilatérale compte tenu de l'absence de modèle épidémiologique sous-jacent. Par ailleurs, il existe des situations familiales ou individuelles pouvant évoquer une prédisposition génétique sous-jacente et ne répondant pas à ces critères. Dans ces cas, un entretien préalable avec le médecin chargé de la consultation d'oncogénétique permettra de discuter ces situations.

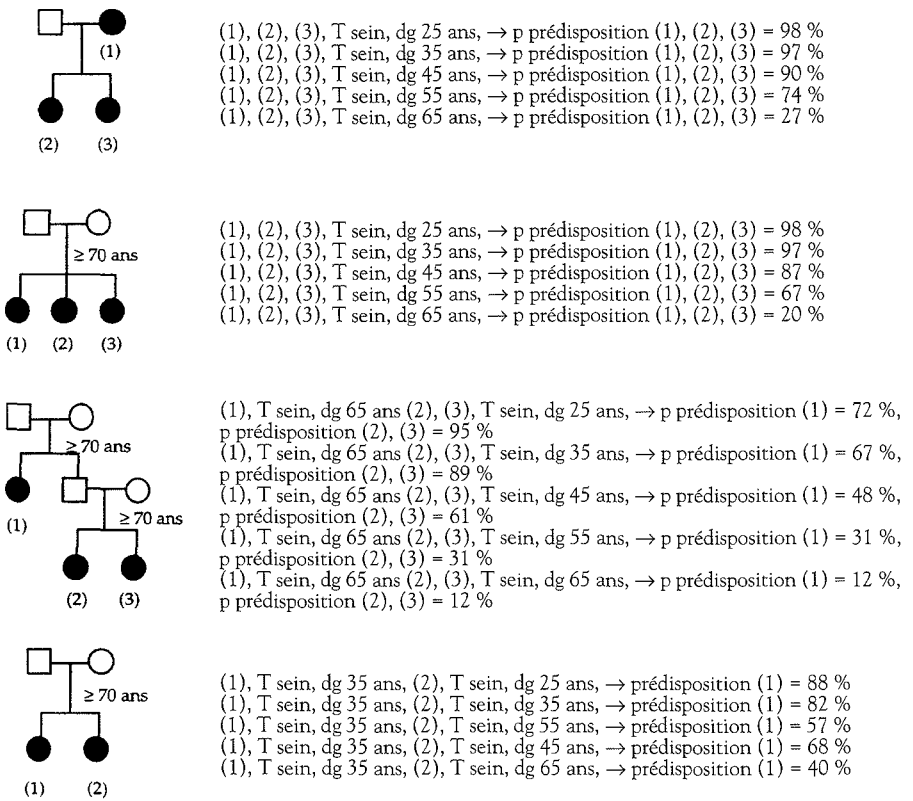


Figure 10-2 Variation des probabilités de prédisposition en fonction des âges au diagnostic et de la distribution des cas dans la famille.

Déroulement de la consultation de premier contact

L'entretien débute par l'interrogatoire du consultant sur ses propres antécédents médicaux et sur l'origine de sa démarche. La connaissance du contexte de la demande de consultation est nécessaire pour savoir ce que le consultant

est « prêt à entendre et à attendre » et éviter ainsi de mettre en route une enquête génétique non désirée (Ponder, 1994). L'appréciation de la réalité de la demande et de son caractère personnel en dehors de toute pression familiale ou médicale est, avec l'évaluation de la probabilité de prédisposition, l'un des objectifs de cette première consultation.

La consultation est centrée sur la reconstitution de l'histoire médicale de la famille. Il est très utile que celle-ci ait été préparée et que le consultant en particulier dispose des informations concernant la localisation des tumeurs dont ont été atteints les membres de sa famille, les âges au diagnostic, les lieux de prise en charge, les âges des sujets indemnes. Il est également nécessaire que les apparentés ou leur ayant-droit confient au consultant un accord écrit permettant l'accès à leur dossier médical par le médecin oncogénéticien. La reconstitution de l'histoire familiale concerne les parents, grands-parents, oncles et tantes et cousins germains du proposant. Elle porte de façon systématique et sans a priori sur les deux branches parentales du consultant. De la même façon, devant chaque cas tumoral, l'histoire familiale des deux branches parentales est reconstituée afin de ne pas méconnaître une autre origine de prédisposition.

En général, une première conclusion sur l'analyse de l'histoire familiale et la suspicion d'une prédisposition peut être portée. Parfois, il est nécessaire de retrouver un ou des comptes-rendus-clés pour orienter l'analyse familiale. Les conclusions ne peuvent alors être portées que dans le cadre d'un second entretien. Une étude américaine et une étude australienne montrent que la précision des diagnostics (en termes de sur- et sous-diagnostics) de cancers (tous sites confondus) rapportés par les consultants est de l'ordre de 90 % pour les apparentés au premier degré et devient inférieure à 75 % pour les apparentés au second degré du consultant (Bondy et coll., 1994 ; Aitken et coll., 1995). Une autre étude portant spécifiquement sur les antécédents de cancer du sein chez les apparentés au premier degré rapportent 94 % de concordance pour les formes unilatérales. En revanche, la concordance diminue (61,5 %) pour les formes bilatérales (Breuer et coll., 1993). Ainsi, du fait de la perte de précision des informations, il n'est pas utile a priori et mises à part des situations familiales exceptionnelles, de remonter au-delà de deux générations. De plus, alors que la majorité des dossiers médicaux hospitaliers datant de moins de 10 ans sont accessibles, seulement 60 % d'entre eux sont retrouvés lorsqu'ils ont été ouverts 10 à 20 ans plus tôt et moins de 10 % lorsqu'ils ont été ouverts il y a plus de vingt ans (Stoppa-Lyonnet et coll., non publié).

Une information, adaptée au consultant et à son histoire familiale, et portant sur les principes simples de la génétique mendélienne, sur l'état des connaissances dans le domaine des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire et sur le principe de la cancérogenèse lui est donnée. Cette information est un préalable nécessaire à l'analyse de son propre tableau familial. Une évaluation de la probabilité de prédisposition et du risque tumoral lui est confiée. Ces éléments sont communiqués de manière qualitative ou quantitative (alors

sous forme d'un intervalle de valeurs et associé à une appréciation qualitative). La signification du risque tumoral par rapport à celui de la population générale est expliquée. La compréhension des risques par le consultant est certainement un point délicat de l'entretien. Les risques tumoraux, tant pour lui-même que pour la population générale sont très souvent spontanément surestimés par le consultant, reflétant à la fois un biais d'observation (biais de sa propre observation familiale) et la difficulté du maniement des diverses formes d'expression d'un risque (pourcentage, un sur, risque relatif) (Evans et coll., 1993 ; Evans et coll., 1994 ; Julian-Reynier et coll., 1996).

Une étude moléculaire peut être proposée dans certaines situations familiales. Les indications de recherche d'altération des gènes BRCA1 ou BRCA2 sont étroitement dépendantes des possibilités d'analyse du laboratoire mais rejoignent en principe les indications de la consultation.

Les corollaires de l'identification d'une altération du gène BRCA1 ou BRCA2 sont expliqués au consultant :

- l'histoire familiale est clairement associée à la présence d'une prédisposition,
- les risques d'une première puis d'une seconde tumeur sont majeurs,
- le risque de transmission de la prédisposition à chaque enfant pour un parent porteur (père ou mère) est de un sur deux,
- une surveillance, voire une intervention chirurgicale de prévention, sont à discuter.

Enfin, la durée de l'analyse, qui se compte actuellement en mois, et la signification d'un résultat négatif, qui n'élimine pas l'existence d'une prédisposition sous-jacente sont clairement explicitées.

Le prélèvement sanguin peut être différé afin que le consultant ait une période de réflexion qui lui permette de réaliser sa démarche en toute autonomie. Parfois, l'étude moléculaire est menée en première intention chez l'un des apparentés du consultant (voir paragraphe suivant). Ce dernier, informé par le consultant d'une étude génétique possible dans sa famille, prend un rendez-vous de consultation au cours de laquelle l'ensemble de l'histoire familiale sera revue et les enjeux du test moléculaire expliqués.

Qu'une étude moléculaire soit mise en route ou non, les modalités de surveillance, la périodicité des examens recommandés sont présentées.

La durée moyenne d'une consultation de premier contact, évaluée à partir d'une enquête portant sur plus de 200 consultations est de 50 minutes, 40 % des consultations durant plus de 60 minutes (Sobol et coll., 1995). Elle est modulée par le type d'histoire familiale et la qualité de la préparation de la consultation.

Éléments de diagnostic d'une prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire

Les outils mis à la disposition de l'oncogénéticien pour identifier une prédisposition génétique sous-jacente à une histoire familiale sont :

- la connaissance des syndromes,
- les modèles d'épidémiologie génétique,
- la recherche d'altérations génétiques proprement dites.

Repérer une maladie de Cowden devant une hyperplasie mammaire avec ou sans atypie cellulaire et la présence d'anomalies cutanéomuqueuses spécifiques évite des investigations moléculaires inappropriées.

Mais souvent, il s'agit d'une histoire familiale sans signe clinique associé chez les sujets atteints de cancer du sein. L'absence de caractéristiques individuelles ou tumorales spécifiques des tumeurs mammaires survenant dans un contexte de prédisposition et la fréquence de la maladie dans la population générale rend non univoque l'interprétation d'une histoire familiale de cancer du sein. Les modèles épidémiologiques permettent néanmoins d'évaluer la probabilité que dans une famille ségrège un gène de prédisposition. Le modèle de prédisposition décrit par Claus et coll. (1991) à partir de l'étude de plus de 4 000 femmes vivant aux Etats-Unis et modifié par Easton et coll. (1993) est le modèle de référence. Notons que ce modèle ne prend pas en compte la bilatéralité des lésions et qu'il ne permet pas d'associer les facteurs de risque classique (âges aux premières règles, à la première grossesse et à la ménopause). Il apparaît néanmoins le plus adapté car il permet de retenir les âges au diagnostic, l'âge des femmes indemnes et l'ensemble de la structure familiale, c'est-à-dire le nombre de sœurs, de tantes paternelles et maternelles qui sont les facteurs les plus influents sur les valeurs des risques (Offit et coll., 1994). L'application du modèle de Claus aux calculs de risque tumoral mammaire en fonction de différentes situations familiales est rendu possible par sa présentation sous forme de tables utilisables en pratique clinique (Claus et coll., 1993 ; Claus et coll., 1994 ; Berry et coll., 1997).

Les modèles d'épidémiologie génétique ont néanmoins une limite considérable car pour une femme indemne dont les sœurs et la mère ont été atteintes de cancer du sein, ils retiennent un risque maximal de prédisposition de 50 % et ne nous permettent pas de savoir si cette femme a hérité ou non de la prédisposition familiale. C'est l'intérêt des tests moléculaires que d'essayer de répondre à la question : cette femme est-elle porteuse ou non d'un allèle BRCA1 ou BRCA2 délétère ? La réponse est cependant subordonnée à l'identification de l'altération génétique responsable de l'histoire familiale. C'est ainsi que les difficultés de l'analyse moléculaire associées à l'hétérogénéité génétique et l'existence probable de gènes non encore identifiés sont à l'origine de résultats faussement négatifs. Ainsi l'absence de détection de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 à l'issue de la première étape de caractérisation de l'histoire familiale n'élimine pas une prédisposition sous-jacente. C'est pour précisément qu'un résultat négatif ait toute sa signification

(absence de prédisposition) dans le cadre d'un test de prédisposition que tous les efforts doivent être faits pour identifier dans une famille donnée l'altération génétique responsable. C'est la raison pour laquelle l'analyse est menée en première intention chez la personne la plus susceptible d'être porteuse de la famille (Evans et coll., 1995). Celle-ci est définie en prenant en compte son statut (atteint) et sa position sur l'arbre (apparentées au premier degré également atteintes), tout en gardant en mémoire les limitations énumérées plus haut sur la précision des diagnostics.

Seules les altérations génétiques retenues comme clairement délétères sont utilisables en pratique dans les tests génétiques. Actuellement, sont retenues comme délétères les altérations conduisant à une protéine tronquée et les substitutions des cystéines appartenant à la région « doigt de zinc » de la protéine (voir chapitre 7, « Aspects moléculaires »).

Enfin, pour se prémunir de toute erreur d'échantillonnage et à l'image de l'identification des groupes sanguins, il est souhaitable que la même altération soit détectée dans deux prélèvements indépendants de la même personne ou de deux membres de la famille.

Consultations et tests génétiques de prédisposition

Les principes du déroulement des tests génétiques de prédisposition, réalisables lorsqu'une mutation délétère a été identifiée dans la famille, sont présentés tels qu'ils ont été discutés par les membres du GGC au cours de l'année 1996 (Noguès et coll., 1996). L'apparenté à risque d'être porteur est informé de la possibilité d'un test génétique par un membre de sa famille qui a déjà accompli une telle démarche (le cas index par exemple). Une étude collaborative française s'est attachée à examiner quelle serait la diffusion d'une information sur les tests de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire à travers les membres de la famille. Plus de 86 % des consultants se sont déclarés prêts à diffuser cette information, laissant présager que les relations familiales ne seraient pas un frein à la transmission de l'information (Julian-Reynier, 1996).

Les tests génétiques se déroulent en trois étapes centrées successivement sur :

- l'information,
- le test proprement dit,
- la transmission des résultats.

Information

Une information d'abord générale sur les prédispositions génétiques aux cancers puis centrée sur sa propre histoire familiale est donnée au consultant dans le cadre d'une première consultation. La présentation du déroulement du test

et de ses enjeux (risques tumoraux, transmission possible à la descendance), la surveillance à mettre en place en cas de test positif sont expliquées.

Un soutien de type psycho-informationnel, sous forme d'un entretien est proposé, voire recommandé au décours de cette consultation. Celui-ci a pour objectif d'aider le consultant à prendre sa décision, voire à la différer si le contexte psychologique apparaissait fragile. La durée minimale de cette période d'information et de réflexion devrait être au minimum de 4 semaines. La durée maximale est sans limite.

Test de prédisposition : test proprement dit

Au cours d'une seconde consultation dont le rendez-vous a été pris volontairement par la personne qui sollicite le test, et ceci afin qu'elle exprime activement son consentement, les enjeux du test sont rappelés. Son consentement est recueilli sous forme écrite. Rappelons qu'un consentement éclairé suppose, selon les recommandations de l'avis 46 du Comité consultatif nationale d'éthique pour les sciences de la vie (1996), qu'il y ait eu une réelle compréhension de l'information et l'absence de pression de la part d'un tiers. Deux prises de sang indépendantes sont réalisées.

Test de prédiction : résultat et suivi

Un rendez-vous individuel de consultation pour la transmission des résultats est donné dès l'entretien précédent. Le délai est relativement court par rapport à la durée de la période de première investigation moléculaire dans la famille et est de 4 à 8 semaines selon l'organisation de la consultation et du laboratoire. En cas de résultat positif chez une femme (sujet porteur de la mutation), le suivi médical, déjà envisagé, est mis en place. Un soutien psychologique peut également être mis en place si nécessaire. Mais, rappelons que le but de la période de réflexion et de soutien psycho-informationnel préalable au test est précisément d'anticiper le retentissement psychologique d'un test positif afin que la personne à risque diffère celui-ci s'il existe une trop grande appréhension d'un tel résultat.

En cas de résultat négatif, la probabilité de prédisposition du sujet testé doit être à nouveau évaluée en prenant en compte la probabilité qu'existent une prédisposition dans la branche du parent non porteur. Dans la très grande majorité des cas, cette probabilité est très faible, inférieure à 1/1000. De rares situations où deux mutations indépendantes ségrègent dans la même famille ont été décrites (Stoppa-Lyonnet et coll., 1996). Naturellement, cette situation aura été envisagée dès la première consultation d'information.

Conclusion

Le déroulement des consultations d'oncogénétique et des tests de prédisposition est étroitement dépendant de la nécessité d'informer les consultants afin qu'ils prennent une décision en toute connaissance de cause et qu'ainsi le terme de « consentement éclairé » ait un véritable sens.

Les indications des tests moléculaires sont liées à la capacité de leur réalisation par les laboratoires (lourdeur des investigations). Il est vraisemblable que bientôt des progrès technologiques permettront l'analyse rapide et fiable d'un grand nombre de gènes et qu'ainsi leurs indications pourront être élargies. La diffusion des tests génétiques dépendra cependant des possibilités effectives des méthodes de prévention et de surveillance et de leur acceptabilité.

Remerciements Les auteurs remercient Cécile Blandy pour sa lecture critique du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

AITKEN J, BAIN C, WARD M, SISKIND V, MACLENNAN R. How accuracy is self-reported family history of colorectal cancer ? *Am J Epidemiol* 1995 **141** : 863-871

BERRY DA, PARMIGIANI G, SANCHEZ J, SCHILDKRAUT J, WINER E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997 **89** : 227-238

BONDY ML, STROM SS, COLOPY MW, BROWN BW, STRONG L. Accuracy of family history of cancer obtained through interviews with relatives of patients with childhood sarcoma. *J Clin Epidemiol* 1994 **47** (1) : 89-96

BREUER B, KASH KM, ROSENTHAL G, DIEMER K, OSBORNE MP, MILLER DG. Reporting bilaterality status in first-degree relatives with breast cancer : a validity study. *Genet Epidemiol* 1993 **10** : 245-256

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer*. 1994 **73** : 643-651

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993 **28** : 115-120

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

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. *Génétique et Médecine : de la prédiction à la prévention*. Paris, la Documentation française, 1997

EASTON DF, BISHOP DT, FORD D, CROCKFORD GP and the Breast Cancer Linkage Consortium : Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer : results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993 **52** : 678-701

EISINGER F, THOUVENIN D, BIGNON YJ, CUISENIER J, FEINGOLD J, HOERNI B, LASSET C, LYONNET D, MARANINCHI D, MARTY M, MATTEI JF, SOBOL H, MAUGARD-LOUBOUTIN C, NOGUES C, PUJOL H, PHILIP T. Réflexions sur l'organisation des consultations d'oncogénétique (première étape vers la publication de bonnes pratiques cliniques). *Bull Cancer* 1995 **82** : 865-878

EVANS DG. Genetic testing for cancer predisposition : need and demand. *J Med Genet* 1995 **32** : 161

EVANS DG, BLAIR V, GREENHALGH R, HOPWOOD P, HOWELL A. The impact of genetic counselling on risk perception in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1994 **70** : 934-938

EVANS DG, BURNELL LD, HOPWOOD P, HOWELL A. Perception of risk in women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer* 1993 **67** : 612-614

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, VENNIN P, BIGNON YJ, MACHELARD-ROUMAGNAC M, MAUGARD-LOUBOUTIN C, SERIN D, VERSININ S, MERCURI M, SOBOL H. Cancer genetics clinics : target population and consultees' expectations. *Eur J Cancer* 1996 **32A** : 398-403

JULIAN-REYNIER C, EISINGER F, VENNIN P, CHABAL F, AURRAN Y, NOGUES C, BIGNON YJ, MACHELARD ROUMAGNAC M, MAUGARD -LOUBOUTIN C, SERIN D, BLANC D, ORSONI P, SOBOL H. Attitudes towards cancer predictive testing and transmission of information to the family. *J Med Genet* 1996 **33** : 1-6

NOGUES C et le Groupe Génétique et Cancer de la FNCLCC. Tests moléculaires dans le cancer du sein : attitude du Groupe Génétique et Cancer (GGC). *Eurocancer* 96, John Libbey Eurotext, Paris, 1996, 177-178

OFFIT K, BROWN K. Quantitating familial cancer risk : a resource for clinical oncologists. *J Clin Onc* 1994 **12** : 1724-1736

PONDER BAJ. Setting up and running a familial cancer clinic. *Br Med Bull* 1994 **50** : 732-745

SOBOL H, BIGNON YJ, CUISENIER J, LYONNET D, NOGUES C, EISINGER F et le Groupe Génétique et Cancer de la FNCLCC. Les consultations d'oncogénétique en 1994, analyse de l'activité : enquête sur 203 consultations In : M Boiron (ed) *Eurocancer* 95, Paris, John Libbey Eurotext, 1995, pp. 43-46

STOPPA-LYONNET D, FRICKER JP, ESSIUX L, PAGES S, LIMACHER JM, SOBOL H, LAURENT-PUIG P, THOMAS G. Segregation of two BRCA1 mutations in a single family. *Am J Hum Genet* 1996 **59** : 479-481

STOPPA-LYONNET D, LAURENT-PUIG P, ESSIUX L, PAGES S, ITHIER G, LIGOT L, FOURQUET A, SALMON RJ, CLOUGH KB, POUILLART P, THE ICBCG, BONAÏTI-PELLIE C and THOMAS G. BRCA1 sequence variations in 160 individuals referred to a breast/ovarian family cancer clinic. *Am J Hum Genet* 1997 **60** : 1021-1030