

2

Risque génétique et épidémiologie du cancer du sein

M. ESPIÉ et A. SASCO

Introduction

L'objectif de cette contribution n'est pas de réaliser une revue sur l'épidémiologie du cancer du sein en général mais de fournir aux cliniciens qui seront amenés à prendre en charge les femmes ayant un risque accru d'origine génétique de développer un cancer du sein, les informations susceptibles de les aider à prendre des décisions. Les études retenues, de même que les données présentées dans ce texte l'ont été pour indiquer des tendances et des ordres de grandeur. Certains facteurs de risque non utilisables pour la prise en charge n'ont pas été analysés. Chaque fois que cela a été possible, les études spécifiques pour les risques héréditaires ou génétiques ont été citées. Des travaux récents mettent en évidence des différences notables dans l'histoire naturelle des cancers sporadiques et des cancers génétiquement favorisés mais nos connaissances sont encore très limitées dans ce domaine.

L'hypothèse de la similitude est donc une hypothèse provisoire, infirmée ou non selon les différentes études publiées.

Les deux principales questions, qui conditionnent le plan de ce texte, sont :

- Le cancer du sein est-il un cancer dont la mortalité est importante ?
- Existe-t-il des facteurs de risque ou de protection décrits à ce jour qui permettent d'envisager des propositions d'interventions ?

Les réponses attendues sont donc celles ayant potentiellement des conséquences utilisables¹ dans le contexte de la gestion de risques héréditaires liés aux gènes de prédisposition au cancer du sein.

1. Le plus souvent sous couvert d'hypothèses.

Incidence, mortalité du cancer du sein

Le cancer du sein par sa fréquence représente un problème de santé publique, en effet, on estime à 24 à 26 000 le nombre de femmes atteintes chaque année en France et environ 10 000 à 12 000 femmes en meurent. Les taux d'incidence (après standardisation sur la structure par âge de la population mondiale) varient de 60 à 80 pour 100 000 femmes et par an (Parkin et Huir, 1992). Certaines régions ont une incidence particulièrement élevée chez les femmes jeunes (Sasco et coll., 1991). Le taux reste faible avant l'âge de 30 ans puis croît jusqu'à 75 ans où il atteint 250 pour 100 000 femmes par an. Parmi ces cancers 5 à 10 % seraient génétiquement favorisés (cf. les contributions de D. Stoppa-Lyonnet et H. Sobol dans le même ouvrage, chap. 4 et 7).

Le grand nombre de cancers du sein entraîne deux conséquences importantes :

- Un nombre considérable de femmes ont dans leur famille un apparenté qui a présenté un cancer du sein. Dans une enquête du Comité Français d'Education pour la Santé, 11 % des femmes entre 18 et 75 ans déclarent avoir un membre de leur famille ayant eu un cancer du sein. Ce chiffre est peut-être surestimé car il s'agit de cas rapportés et non pas vérifiés, mais il donne un ordre de grandeur. A l'inverse, il peut être sous-estimé s'il existe une relative méconnaissance du diagnostic.
- On peut estimer que le risque de cancer du sein chez une femme pour laquelle un risque génétique a été éliminé reste important (pratiquement le même que chez une femme pour laquelle aucune information sur les caractéristiques familiales et génétiques n'est connue).

En termes de mortalité, le cancer du sein est responsable de 10 000 à 12 000 décès par an (35 pour 100 000 femmes/années). Ces chiffres font du cancer du sein la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Le taux de mortalité augmente avec l'âge : 10/100 000 femmes entre 35 et 40 ans, 80/100 000 vers 65 ans et 150/100 000 au delà-de 80 ans.

En 1990, 10 173 femmes sont décédées d'un cancer du sein en France : 1 177 avant 50 ans (11,6 %), 8 996 après 50 ans (88,4 %). Ces chiffres soulignent l'importance du problème chez les femmes ménopausées ; d'autant que la mortalité et l'incidence continuent à augmenter actuellement essentiellement chez les femmes âgées.

L'âge moyen d'apparition du cancer en population est de l'ordre de 60 ans, âge où l'espérance de vie est de plus de 20 ans (INSEE, 1991).

Selon l'Enquête Permanente Cancer², tous stades confondus au moment du diagnostic, le taux de survie à 5 ans des cancers du sein est de 73 % (survie observée/survie attendue), à 10 ans le taux est de 59 %. Ces données françaises peuvent ne pas être représentatives des données en population générale de

cancer du sein quelque soit le lieu de traitement, elles donnent néanmoins un ordre de grandeur de la gravité et des capacités de traitement de cette maladie.

Aucune étude n'est disponible à ce jour concernant le taux de mortalité des cancers du sein génétiquement favorisés. Certaines études évoquent un pronostic similaire pour ces cancers et les cancers du sein dits sporadiques. En l'absence de données plus précises, cette hypothèse peut être formulée. Cependant, d'autres études indiquent un pronostic plus sombre, qui peut être en partie lié à un âge de survenue plus précoce.

La survie reste fondamentalement liée à la taille tumorale et à l'importance de l'atteinte ganglionnaire qui restent avec le grade les facteurs pronostiques les plus importants (Tableaux 2-I et 2-II).

Tableau 2-I Fréquence de l'envahissement ganglionnaire en fonction de la taille tumorale (d'après Carter et coll., 1989)

Taille tumorale	Envahissement ganglionnaire (%)
< 0,5 cm	20,6 %
0,5-0,9	20,6 %
1-1,9	33,2 %
2-2,9	44,9 %
3-3,9	52,1 %
4-4,9	60,0 %
> 5	70,1 %

Tableau 2-II Survie à 10 ans en fonction de l'atteinte ganglionnaire après mastectomie radicale

Etude	Ganglions non atteints	Ganglions atteints
Valagussa et coll. (1978)	80 %	38 %
Haagensen et coll. (1977)	76 %	48 %
Fisher et coll. (1975)	65 %	25 %
Payne et coll. (1970)	76 %	35 %
Ferguson et coll. (1982)	72 %	39 %

Trois éléments sont nécessaires à l'efficacité théorique d'une action de dépistage :

- un lien entre histoire naturelle et pronostic (décrit ici en contexte sporadique),
- la possibilité d'anticiper le diagnostic par un examen (ici la mammographie),
- l'efficacité de la filière de prise en charge.

La proposition de dépistage par mammographie qui sera discutée dans la contribution d'Henri Tristant prendra en détail ces éléments (chap. 29).

Un autre élément est susceptible de modifier la survie, il s'agit de l'efficacité des interventions thérapeutiques. Il s'agit d'un élément particulièrement important à analyser, en effet, une plus grande efficacité dans la prise en charge thérapeutique des malades relativiserait la nécessité des actions de prévention et de dépistage.

La preuve de l'efficacité des thérapies adjuvantes n'est plus à faire (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1992). On peut anticiper une amélioration prochaine grâce à :

- une amélioration du fonctionnement des filières de prise en charge,
- un meilleur respect des procédures thérapeutiques (Bonadonna et Valagussa, 1981),
- la mise au point de nouveaux traitements ou de nouvelles procédures.

A titre d'exemple, les très médiatisés taxanes (Smigel, 1993) seraient susceptibles de modifier l'histoire naturelle de 40 % des cancers du sein métastasés résistants à une chimiothérapie. Ces derniers représentant 5 % des situations, aucune réduction de mortalité supérieure à 2 % ne peut être raisonnablement attendue. Ce qui donc apparaît comme un indéniable succès individuel dans des situations très particulières ne permet pas d'infléchir de manière conséquente les courbes de mortalité globale.

Il apparaît donc qu'aujourd'hui, comme hier (Bailar et Smith, 1986), les progrès thérapeutiques dans le cancer du sein s'inscrivent dans une trajectoire d'amélioration incrémentale sans phénomène de rupture comme cela a pu être observé dans le cas du cancer du testicule ou de la maladie de Hodgkin.

En conclusion, quelles sont les conséquences et les hypothèses de travail ?

- Le cancer du sein est une affection très fréquente, le nombre de femmes qui pourraient se sentir menacées par un risque génétique mal compris est donc considérable.
- L'absence de risque génétique ne procure pas de protection significative pouvant abolir les règles de prise en charge standard (gestion des symptômes et dépistage à partir de 50 ans).
- La mortalité (nombre de décès imputables et âge de survenue) en fait un problème de santé publique.
- La mortalité actuelle en pourcentage et, à titre d'hypothèse, les projections pour un avenir proche justifient une réflexion d'amont : prévention et dépistage.
- En l'absence de données spécifiques sur la mortalité des formes génétiquement favorisées, l'hypothèse de travail est de considérer que la mortalité de ces formes est équivalente, en pourcentage, à celle des formes sporadiques.

Les facteurs de risque

Les facteurs de risque décrits dans la littérature seront repris avec pour ambition, outre leurs rappels, d'essayer de dégager à chaque fois quels pourraient être leurs impacts chez des femmes ayant une mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition en termes de facteur modificateur de risque, voire comme rationnels pour des recommandations ou des interventions.

Age

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence monotone augmentant de 30 à 70 ans avec cependant une cassure aux alentours de 45-50 ans (WHO, 1990) après laquelle la croissance est moins forte.

Si en population (mêlant cas « sporadiques » et cas « génétiquement favorisés ») environ 15 à 20 % des cancers du sein sont diagnostiqués avant 50 ans, pour les femmes ayant une mutation de BRCA1 la valeur attendue est de l'ordre de 50 %. Les courbes de pénétrance seront décrites dans la contribution de Dominique Stoppa-Lyonnet et Hagay Sobol (chap. 4).

L'âge semble jouer un rôle dans l'apparition du cancer génétiquement favorisé où les cancers avant 20 ans sont exceptionnels et correspondent peut-être à un mécanisme différent.

Sexe

En population, le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. La mortalité liée au cancer du sein chez l'homme est proche de celle du cancer des glandes salivaires.

D'un point de vue héréditaire un homme apparenté à une femme ayant un cancer du sein voit son risque multiplié par 2,8 (Tulinius et coll., 1992) ce qui correspond à 1 cas de cancer de plus pour 1 500 hommes apparentés à une femme ayant un cancer du sein.

Pour BRCA1, il ne semble pas exister de sur-risque significatif du cancer du sein pour les hommes porteurs de l'anomalie génétique ce qui indique que, dans le cas de BRCA1, le sexe reste un facteur de risque majeur pour le cancer du sein.

Par contre pour BRCA2 les données sont un peu différentes (cf. contribution de Dominique Stoppa-Lyonnet, chap. 4).

Comparaison inter-pays et inter-ethnique

Les chiffres d'incidence et de mortalité varient avec la situation géographique ; l'incidence la plus élevée étant notée en Amérique du Nord et en

Europe du Nord, la plus basse dans les pays en voie de développement et au Japon. En ce qui concerne la mortalité, celle-ci est la plus importante en Grande-Bretagne. Ce clivage nord/sud semble exister également en France, Revzani et Le (1990) reprenant la mortalité par cancer du sein entre 1968 et 1987 semble montrer une moindre mortalité dans le sud et l'ouest du pays par rapport au nord et à l'est.

Les migrations géographiques ont également permis de montrer le rôle des facteurs de l'environnement dans l'incidence des cancers du sein. Aux Etats-Unis d'Amérique les Japonaises présentent au bout de 2 à 3 générations le même profil épidémiologique que le reste de la population ; et il en est de même pour les personnes jeunes ayant émigré d'un pays à bas risque, ce qui traduit une exposition liée à l'environnement en début de vie (Stanford et coll., 1995a,b).

Ce phénomène a également été observé en Israël pour les Juifs originaires d'Afrique ou d'Asie dont le taux observé au bout d'une génération a rejoint celui des Juifs originaires d'Europe ou d'Amérique, l'incidence chez les Palestiniens restant la plus faible.

Ces données d'une valeur descriptive importante n'ont pas à elles seules de poids explicatif mais sont sans doute liées au mode de vie dont les éléments sont repris de manière plus analytique par la suite.

Dans l'optique de ce rapport la question qu'il convient d'analyser est celle d'isolat génétique, de population où quantitativement ou qualitativement les formes héréditaires sont différentes. La question actuellement peut se poser pour les Juifs Ashkénazes voire pour l'Islande dans le cas de BRCA2. Ces données seront reprises dans la contribution de Catherine Bonaïti (chap. 5).

Cancer du sein et vie génitale

ÂGE DES PREMIÈRES RÈGLES

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles sont survenues tôt plus le risque est augmenté (Kvale, 1988). Il semble que les premières années d'installation de la vie reproductive soient tout à fait importantes dans la genèse du cancer du sein.

Il faut toutefois noter :

- que l'âge des premières règles a varié au cours des décennies,
- qu'il est parfois difficile de faire dater rétrospectivement avec précision cet âge pour la grande majorité des patientes,
- qu'il existe au plan international une assez bonne corrélation entre âge aux premières règles et incidence du cancer du sein.

Les différences observées en fonction de ce critère ne sont pas en tout état de cause très importantes et ce facteur semble relativement marginal, si l'on ne

tient pas compte des extrêmes. Des études ont essayé de quantifier le risque lié à ce facteur. Hsieh et coll. (1990) ont retrouvé que pour chaque délai de deux ans dans l'installation des règles le risque de cancer du sein était diminué de 10 %. Kvale et Heuch (1988) en Suède ont noté une augmentation du risque de 4 % par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles. Brinton et coll. (1988) retrouvent une diminution du risque de 23 % lorsqu'il compare les femmes qui ont été réglées après quinze ans à celles qui l'ont été avant 12 ans.

Cet effet est noté par la majorité des auteurs à tout âge aussi bien pour les cancers survenant avant qu'après la ménopause. Kampert et coll. (1988) et Negri et coll. (1988), cependant, n'ont retrouvé ce facteur de risque que pour les cancers du sein survenant avant la ménopause mais il peut s'agir d'un biais lié à la plus grande difficulté de faire préciser l'âge des premières règles aux femmes âgées.

Certaines études récentes ne retrouvent aucune relation entre âge de survenue des premières règles et le risque de cancer peut-être en raison d'un effectif insuffisant et en raison de faibles différences dans l'âge de survenue.

Une explication donnée a été que les jeunes filles réglées tôt présentaient des cycles anovulatoires pendant de nombreuses années, cycles pendant lesquels l'exposition aux œstrogènes n'était donc pas contrebalancée par les progestatifs (théorie de Korenman, 1980). Cette hypothèse est cependant loin d'être admise puisque certains ont trouvé au contraire que les patientes qui avaient des cycles anovulatoires présentaient un risque de cancer du sein inférieur à celui des patientes réglées régulièrement. De nombreux auteurs pensent que des règles précoces sont en fait associées à des cycles ovulatoires précoces. Le même argument a été avancé pour ceux qui ont observé une moindre incidence de cancer du sein chez les sportives que chez les autres femmes (Margulio, 1985 ; Henderson et coll., 1985). MacMahon et coll. (1982) proposent que l'élévation du risque est liée à une longue durée d'exposition aux œstrogènes, du fait des règles précoces, à une période du développement mammaire sensible aux différents carcinogènes. Ils ne retrouvent pas d'association avec le caractère ovulatoire ou non des cycles.

Adami (1990) suggère que les facteurs liés au début de la puberté ne constituent pas des facteurs de risque indépendants mais sont en fait associés à des facteurs environnementaux tels que l'alimentation dans l'enfance. Kvale (1988) note que l'âge des premières règles est lié aux conditions socio-économiques pendant l'enfance et que c'est cet environnement de l'enfance qui est peut-être corrélé à une augmentation du risque ultérieur de cancer du sein.

Colditz (1996), chez les patientes avec antécédents familiaux de cancer du sein, ne retrouve pas d'effet délétère lié à des premières règles précoces à la différence de ce qu'il observe chez les femmes sans antécédent.

En conclusion : en situation sporadique des premières règles précoces semblent induire un sur risque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant, pour des études épidémiologiques (cohortes) un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable.

Quatre types d'arguments peuvent être avancés pour ne pas tenir compte de ce facteur dans la prise en charge des femmes à risque génétique :

- Le niveau de protection potentiellement accessible est de l'ordre de 10 à 20 % ce qui est considérable en nombre pour le cadre sporadique mais signifierait qu'une femme ayant une mutation de BRCA1 verrait son risque cumulatif passer de 85 % à 75 % ce qui reste très important.
- Il s'agit peut-être non pas d'une réduction des cas mais d'une apparition plus tardive inapparent en sporadique mais qui s'observerait en contexte héréditaire (cet argument peut-être repris pour de nombreux facteurs).
- En situation de risque familial (où le risque génétique est « dilué ») ce facteur apparaît neutre.
- Le type d'intervention envisagé (retarder les premières règles) apparaît à la fois complexe et socialement discutable. Néanmoins la question est celle des moyens envisagés pour obtenir un tel effet.

Cependant pour la compréhension des mécanismes il est sans doute souhaitable d'analyser ce phénomène.

ÂGE À LA MÉNOPAUSE

Un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein.

Là encore, il semble s'agir d'un facteur relativement peu important ; Trichopoulos et coll. (1972), par exemple, retrouvent pour un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un risque relatif de 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans. Brinton et coll. (1988), Kvale et Heuch (1988a,b), Negri (1988) et Tao (1988) rapportent des observations similaires.

Brinton et coll. (1988) trouvent une diminution du risque de 20 % en comparant la survenue de la ménopause après 54 ans par rapport à avant 45 ans. Il semble cependant que pour chaque année d'élévation de l'âge de la ménopause on note une augmentation du risque de survenue de cancer du sein d'environ 3 à 4 %. Cette élévation du risque est retrouvée par ces mêmes auteurs après 65 ans.

En comparant des femmes de même âge ménopausées ou non on note un risque relatif de 1,4 pour les patientes toujours réglées par rapport à celles qui ne le sont plus. Alexander (1987) suggère que des tumeurs infracliniques préexistantes ont une croissance accélérée lorsqu'elles sont soumises à des taux d'hormones ovariennes de préménopause.

Trichopoulos et coll. (1972), Brinton et coll. (1988), Kelsey et Horn-Ross (1993), Petrakis (1982) retrouvent un rôle protecteur réel de l'ovariectomie après une période de latence de 10-20 ans. En comparant les femmes ayant eu une ovariectomie avant 40 ans aux femmes ayant eu leur ménopause entre 50 et 54 ans Trichopoulos (1972) et Brinton (1988) retrouvent une diminution de 50 % du risque de faire un cancer du sein. La réduction maximale du risque s'observe si la castration a eu lieu avant 35 ans. Si en revanche l'ovariectomie a lieu après 40 ans, l'effet protecteur est moindre. Cet effet protecteur est de longue durée et s'observe même jusqu'à 30 ans après l'ovariectomie (Trichopoulos, 1972).

Il semble donc qu'une longue vie génitale expose à un risque accru de cancer du sein ; il n'est pas prouvé que l'âge des premières règles et l'âge de survenue de la ménopause participent d'un même facteur causal.

Là encore dans l'étude prospective des infirmières américaines, Colditz (1996) retrouve un profil épidémiologique différent chez les femmes ayant des antécédents familiaux ; un âge tardif de survenue de la ménopause chez ces patientes ne semblant pas élever le risque de cancer.

ÂGE À LA PREMIÈRE GROSSESSE ET PARITÉ

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein.

Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans. MacMahon (1970) a montré que par rapport à une nullipare le risque relatif de cancer du sein pour une femme ayant eu sa première grossesse à terme avant 20 ans est de 0,5. Le risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les nullipares (RR = 1,2). La grande majorité des études ultérieures ont confirmé ces données (Trichopoulos, 1983 ; Brignone, 1987 ; Bruzzi, 1988 ; Negri, 1988 ; Tao, 1988 ; Leon, 1989). Plus récemment l'étude de Layde (1989) et la méta-analyse d'Ewertz (1990) ont conclu qu'une femme qui avait présenté sa première grossesse après 35 ans avait un risque relatif de 1,5 par rapport à une femme qui l'avait présentée à 20 ans. Trichopoulos (1983) retrouve une élévation du risque de 3,5 % pour chaque année supplémentaire à l'âge à la première grossesse. Il retrouve également un rôle de l'âge lors des grossesses ultérieures, cependant moindre avec une augmentation du risque de 0,9 % par année d'élévation.

Le nombre d'enfants, ce d'autant que la patiente les a eus jeunes, semble également avoir un rôle protecteur. Le risque relatif pour cinq grossesses menées à terme est de 0,5 par rapport à une nulliparité et également par rapport à une ou deux grossesses menées à terme (Rosero-Bixby et coll., 1987 ; Bruzzi et coll., 1988 ; Layde et coll., 1989). Rosero-Bixby et coll. (1987) rapportent une diminution du risque de 9 % pour chaque grossesse supplémentaire et ceci en tenant compte de l'âge à la première grossesse. Certains

cependant retrouvent comme facteur de risque le fait d'avoir un enfant après 38 ans et ce quel que soit le nombre d'enfants antérieurs (Vatten et Kvinsland, 1992 ; Baint et coll., 1981 ; Kalache et coll., 1993).

Les études concernant les fausses couches spontanées ou provoquées sont contradictoires. Pike et coll. (1981) ont retrouvé un risque augmenté en cas de fausse couche pendant le premier trimestre de la grossesse si elle est survenue avant une première grossesse menée à terme. Ce résultat n'a pas été confirmé par une large étude suédoise (Vindfors et coll., 1989) portant sur 49 000 femmes ayant avorté et démontrant un risque relatif de 0,8 (IC : 0,58-0,99), ni par une étude cas-témoins regroupant 6 centres italiens et menée par Tavani (1996). Enfin récemment une étude de cohorte scandinave ne retrouve également pas d'augmentation du risque (Melbye et coll., 1997).

Il faut noter cependant que Parazzini et coll. (1992) et Andrieu et coll. (1995) ont retrouvé une augmentation du risque de survenue de cancer du sein lié à l'avortement chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Andrieu a regroupé six études cas-témoins et retrouve un risque ayant tendance à augmenter avec le nombre d'avortements, le risque le plus important semblant lié à un avortement survenant avant la première grossesse à terme (RR : 2,7 [1,6-4,6]). L'hypothèse avancée est qu'un avortement qui survient généralement pendant le premier trimestre au moment où les cellules mammaires sont les plus indifférenciées empêche leur différenciation ultérieure et les laisse plus vulnérables à l'action des carcinogènes.

Ce rôle « protecteur » de la grossesse est en fait un rôle protecteur pour les cancers survenant après la ménopause. Il est par contre observé avant 40 ans et immédiatement après une grossesse une petite élévation du risque (Bruzzi et coll., 1988 ; Pathah et coll., 1986). Bruzzi et coll. (1988) ont retrouvé que le risque de cancer du sein est augmenté pendant 10 ans après une grossesse avec un risque relatif de 2 à 3 dans les trois premières années suivant une naissance. Lambe et coll. (1994) ont également retrouvé cette élévation transitoire du risque avec secondairement un effet protecteur. Adami et coll. (1990) n'ont pas en revanche retrouvé d'élévation du risque immédiatement après une grossesse. Certains (Bernstein et coll., 1985 ; Key et Pike, 1988) ont émis l'hypothèse que l'élévation des taux d'œstradiol et de progestérone associés à la grossesse exerçait un effet délétère immédiat qui faisait place après 10 ans à un effet protecteur de la grossesse.

La grossesse exercerait un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes. Une longue période d'immaturité c'est-à-dire une longue période avant une première grossesse faciliterait donc l'action des carcinogènes (Russo et Russo, 1994). L'augmentation de la fréquence des cancers du sein observée juste après une grossesse serait par contre liée à une stimulation hormonale de la croissance tumorale de cancers déjà existants (Lambe et coll., 1994).

Ces notions ne semblent pas confirmées en cas d'antécédent familial de cancer du sein : Haile et coll. (1996) ont mené une étude cas témoins chez des patientes pré-ménopausées ayant eu un cancer du sein bilatéral, population où le risque génétique est plus fréquent qu'en population tout venant ; il retrouve chez les patientes avec des antécédents familiaux un risque diminué en cas de nulliparité (OR : 0,2 [0,1-0,8]) ou de grossesse tardive. De même, Colditz et coll. (1996) pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, ne retrouve pas d'effet protecteur d'un jeune âge lors de la première grossesse ni d'effet protecteur lié aux grossesses multiples. Au contraire il conclut à une augmentation du risque de cancer du sein par une première grossesse chez ces patientes ayant des antécédents familiaux, cette élévation du risque persistant jusqu'à un âge de 70 ans.

Là encore l'utilisation de ces informations pour la gestion du risque génétique est discutable non pas tant en raison du niveau de protection attendue tel qu'il est observé en population mais en raison des informations parcellaires (Haile et coll., 1996 ; Colditz et coll., 1996) contradictoires avec les autres données et pour l'intrusion majeure que représenteraient des recommandations sur un « âge optimum » pour avoir ses enfants.

Si des études ultérieures mettaient en évidence une réduction importante du risque en liaison avec une première grossesse précoce, il pourrait alors être recommandé de délivrer cette information mais en aucun cas d'en faire une recommandation. La solution serait alors d'en comprendre le mécanisme biologique et éventuellement d'établir des modalités d'interventions plus socialement acceptables.

Allaitement

L'allaitement a souvent été présenté comme facteur protecteur. Ceci ne semble cependant pas démontré de façon absolue et notable en dehors peut-être d'allaitement long de plus de deux ans. Le bénéfice de l'allaitement serait uniquement observé pour certains chez les femmes avant la ménopause (Newcomb et coll., 1994) ; mais Layde et coll. (1989), Siskind et coll. (1989) et Yoo et coll. (1992) retrouvent un effet protecteur quel que soit le statut ménopausique. Parmi les études qui ont rapporté un bénéfice le risque relatif est compris entre 0,6 et 1,0. Dans la *Cancer and Steroid Hormone Study* (1989) pour un allaitement de 24 mois et plus on notait un risque relatif de 0,67. Rosero-Bixby et coll. (1987) rapporte une diminution du risque pour la durée de l'allaitement, chaque douze mois supplémentaires réduisant en moyenne le risque de 8 %. Toutes les études ne concordent pas et de nombreuses (Brinton et coll., 1983 ; Brignone et coll., 1987 ; Byers et coll., 1985 ; London et coll., 1990) ne retrouvent pas de facteur protecteur lié à l'allaitement ni à sa durée.

Il faut noter que dans l'étude prospective des infirmières américaines (London et coll., 1990 ; Michels et coll., 1996) qui ne retrouve pas d'effet bénéfique de l'allaitement, il n'y avait que 6 % d'allaitement supérieur à douze mois ce qui

reflète cependant assez la réalité des pays occidentaux ; même en cas d'allaitement d'une durée de deux ans ou plus ces auteurs ne retrouvent pas de rôle protecteur. En Chine en revanche où environ la moitié des femmes allaitent pendant au moins trois ans, Tao et coll. (1988) ont retrouvé une réduction du risque de 64 % pour les femmes ayant allaité dix ans par rapport aux femmes n'ayant jamais allaité.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'œstrogènes ce qui diminue la durée d'exposition globale aux œstrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes d'initiation du cancer du sein (Byers et coll., 1985, Key et Pike, 1988). Il faut noter également que l'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit donc le nombre de cycles ovulatoires ce qui pourrait expliquer pour Henderson et coll. (1983) un rôle protecteur. Pour Russo et Russo (1994), la lactation nécessite une différenciation complète de la glande mammaire et cette différenciation la mettrait ainsi à l'abri des carcinogènes.

Lé niveau de protection attendu, le manque d'information en contexte génétique ou familial, la nature très personnelle de la décision d'allaiter ou non, ne permettent pas de tenir compte des informations disponibles.

Contraception orale et cancer du sein

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé globalement d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale (Thomas, 1991 ; Malone et coll., 1993 ; Romieu et coll., 1990). Pourtant de façon récente un risque a été reconnu. Il est vraisemblablement faible et lié à une longue durée de prise d'œstroprogestatifs avant une première grossesse.

Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans. Certaines (Pike et coll., 1983 ; Cash 1986, McPherson et coll., 1987 ; Paul et coll., 1990 ; Romieu et coll., 1990 ; Kay et Hanneford, 1983) ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme. La méta-analyse de Romieu et coll. (1990) et la revue de Thomas (1991) retrouvent toutes les deux un risque relatif de 1,4 en cas de prise de longue durée chez les femmes jeunes. Il faut noter dans la revue de Thomas une différence entre les études de cohorte où le risque relatif est de 0,94 pour les longues prises, et les études cas-témoins où le risque relatif est de 1,4.

Cette augmentation du risque peut être liée à des biais, les utilisatrices de contraception orale étant mieux surveillées et leurs tumeurs diagnostiquées plus tôt. Il est possible également que la contraception orale agisse comme facteur de croissance pour des cancers déjà existants.

En ce qui concerne les femmes plus âgées aucune élévation du risque avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une

possible réduction du risque (Schlesselman 1990, Malone 1993). Il faut cependant noter que nous manquons encore de recul pour ces tranches d'âge.

Colditz et coll. (1996) dans l'étude prospective des infirmières américaines ne retrouve pas de risque augmenté de cancer du sein lié à la contraception orale en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein [RR : 0,91 (0,7-1,18)].

Traitement hormonal substitutif et cancer du sein

Les données bibliographiques sur le sujet reprennent pour l'essentiel des travaux nord-américains ou d'Europe du nord ne correspondant pas aux traitements de la ménopause tels qu'ils sont administrés en France. Il est souvent difficile de faire la part des choses, dans ces études reprenant des doses d'œstrogènes différentes, des durées et des modes d'administration différents, des types d'œstrogènes différents, en association ou non aux progestatifs.

Quoi qu'il en soit, la majorité de ces études ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque (Kelsey et coll., 1981 ; Kaufman et coll., 1984 ; McDonald et coll., 1986 ; Wingo et coll., 1987 ; Key et Pike, 1988 ; Colditz et coll., 1990 ; Yang et coll., 1992) même si dans l'ensemble un risque supérieur à 1 émerge.

Cependant d'autres auteurs retrouvent une augmentation du risque pour certains sous-groupes ou pour certaines modalités des traitements substitutifs (dose, association, durée). Les sous-groupes à risque sont différents d'une étude à l'autre et parfois même les conclusions sont contradictoires.

C'est pourquoi plusieurs méta-analyses ont repris l'ensemble des publications évaluant l'effet de ces traitements. Amstrong (1988) et Dupont et Page (1991) ne notent pas d'augmentation du risque, Steinberg et coll. (1991) ne retrouvent pas d'augmentation du risque pour les cinq premières années d'utilisation d'œstrogènes, il note en revanche une augmentation du risque de 30 % pour les femmes ayant pris des œstrogènes pendant plus de quinze ans. Colditz (1993) ne retrouve pas non plus d'augmentation du risque (RR : 1,02) sauf pour les patientes ayant pris un traitement pendant plus de dix ans (RR : 1,23) et pour les femmes en cours de traitement (RR : 1,40).

Toutes ces études montrent bien qu'il faut essayer de sérier les questions et qu'il n'y a probablement pas de réponse univoque.

UN TYPE D'ŒSTROGÈNE EST-IL À INCRIMINER PLUS PARTICULIÈREMENT ?

Bergkvist et coll. (1989a) dans une étude prospective ne retrouvent pas d'augmentation du risque en cas d'utilisation d'œstrogènes conjugués ou d'œstriol mais en revanche, en cas d'utilisation d'œstradiol, met en évidence une augmentation significative d'environ 20 % qui semble par ailleurs augmenter avec la durée de la prise.

Hiatt et coll. (1984) ont également retrouvé une élévation du risque de cancer du sein lors de traitement par œstradiol et diéthylstilbestrol ; Hulka et

coll. (1982) rapportent une augmentation notable du risque en cas de traitement par voie parentérale. Or, ce sont souvent des œstradiols qui ont été administrés de cette façon.

Colditz et coll. (1995) dans l'étude des infirmières américaines ne retrouvent pas de différence de risque en fonction du type œstrogènes, conjugués ou non.

FAUT-IL OU NON ASSOCIER DES PROGESTATIFS ?

Bergkvist (1989b) dans une étude prospective ne montre aucun effet bénéfique à l'adjonction de progestatifs voire même un effet délétère sans valeur statistique cependant. Il explique ce possible effet délétère par une stimulation plus importante de la division cellulaire de l'épithélium du sein sous association œstroprogestative que sous les œstrogènes seuls. Key et Pike (1988) donnent la même explication. Going et Anderson (1988) ont montré que le labeling index, de lobules mammaires morphologiquement normaux était plus élevé dans la deuxième partie du cycle ce qui, pour ces auteurs, confirme la différence entre l'endomètre et la glande mammaire, la phase proliférative pour le sein semblant donc être la phase lutéale. Ferguson et Anderson (1981), Anderson (1989), Longacre et Bartow (1986), Potten et coll. (1988) ont publié des résultats étayant la même hypothèse à la différence de Vogel et coll. (1981). Key et Pike (1988), Chabos et coll. (1990) et Joyeux et coll. (1990) proposent que la progestérone n'a pas au niveau du sein une action anti-œstrogénique mais qu'elle agit en synergie avec les œstrogènes pour stimuler la prolifération cellulaire. Cette hypothèse est en opposition avec celle défendue par d'autres auteurs (cf. infra et la contribution de Frédérique Kutte, chap. 18). Colditz et coll. (1995) quant à eux, reprenant l'étude des infirmières américaines, ne retrouvent pas de diminution du risque liée aux progestatifs et notent même une élévation plus importante du risque chez les femmes en cours de traitement œstroprogestatif (RR : 1,41 IC : 1,15-1,74) par rapport aux utilisatrices d'œstrogènes seuls (RR : 1,32 IC : 1,14-1,54).

Ewertz (1988), de même, n'a pas trouvé d'augmentation du risque lors de la prise d'œstrogènes seuls ; elle note en revanche une augmentation du risque de 36 % en cas d'association avec les progestatifs. Yang et coll. (1992) retrouvent un risque relatif de 1,2 en cas d'association sans que cette faible élévation ne soit significative (IC : 0,6-2,2). Dans la méta-analyse de Colditz et coll. (1993), l'ajout de progestatifs ne réduit pas le risque relatif celui-ci étant alors de 1,13 (IC : 0,78-1,64).

Stanford et coll. (1995b), en revanche, ne retrouvent pas d'augmentation du risque lors de l'ajout de progestatifs (RR : 0,9) et rapportent même un risque moindre chez les utilisatrices d'association œstroprogestative pendant plus de 8 ans par rapport aux femmes ne prenant aucun traitement. Risch et Howe (1994) de même, ne retrouvent pas d'élévation du risque en cas d'association œstroprogestative alors qu'une petite élévation du risque apparaît dans son étude en cas d'utilisation d'œstrogènes seuls.

Ces études bien sûr ne permettent pas de conclure qu'il ne faut pas prescrire de progestatifs mais aux Etats-Unis cependant le consensus s'est fait sur le fait de ne pas associer de progestatifs aux œstrogènes chez les femmes hystérectomisées (Whitehead et Lobo, 1988) ce qui n'est pas la pratique en France.

RÔLE DE LA DURÉE DE LA PRISE DES TRAITEMENTS HORMONAUX SUBSTITUTIFS

En fait, nous manquons de recul pour avoir des certitudes ; de plus, peu d'études prennent en compte la durée de la prise en fonction à la fois du type d'œstrogènes et de la dose utilisée.

L'étude de Brinton et coll. (1986) a repris ce problème, cette équipe a retrouvé que la prise d'œstrogènes conjugués à la dose de 0,625 mg/j pendant plus de dix ans multipliait le risque par deux. Cependant dans cette même étude, des doses plus importantes de 1,25 mg/j pendant dix ans ou plus n'entraînaient plus qu'un risque relatif de 1,09. Cette discordance troublante pose les problèmes multiples de méthodologie auxquels sont confrontés les différents auteurs.

Il semble cependant que le risque augmente, de manière significative, pour certains au-delà de dix ans de prise. Pour Colditz et coll. (1990), dans une étude prospective, ce risque après dix ans de traitement n'a pas été retrouvé pour les utilisatrices anciennes qui avaient arrêté leur traitement depuis plus d'un an. En revanche, pour les femmes poursuivant le traitement lors de l'envoi du questionnaire, le risque relatif pour les utilisatrices après dix à quinze ans de prise était de 1,28. Yang (1992) retrouve un risque relatif de 1,6 (IC : 1,1-2,5) pour une durée d'utilisation de plus de dix ans.

Colditz et coll. (1995) de même retrouvent un risque augmenté en cours d'utilisation pour une période de cinq à neuf ans ou de plus de dix ans avec un risque relatif de 1,46.

DOSAGE DES ŒSTROGÈNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

En reprenant les études informatives et en regroupant les patientes traitées par 0,625 mg/j ou moins (groupe 1) ou 1,25 mg/j ou plus (groupe 2), la méta-analyse de Dupont et Page (1991) ne retrouve pas de différence notable. Dans le premier groupe, le risque relatif est de 1,08 (0,96-1,2). Dans le deuxième groupe, le risque relatif combiné est également faible avec cependant une plus grande hétérogénéité dans les résultats ; le risque relatif n'est cependant jamais supérieur à 2.

Dans la méta-analyse de Colditz et coll. (1993), il n'a pas été retrouvé d'élévation du risque en fonction de la dose : pour des doses inférieures à 1,25 mg le risque relatif est de 1,05 et pour des doses supérieures à 1,25 mg il est de 0,94.

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF
EN CAS DE FACTEURS DE RISQUE DE CANCER DU SEIN ?

Dupont et coll. (1989) ont repris plus de 10 000 patientes ayant eu des biopsies de lésions mammaires entre 1950 et 1968 avec pour 3300 un suivi médian de 17 ans. Dans leur étude, le risque relatif de développer un cancer était de 0,98 pour les patientes qui avaient pris des œstrogènes et de 1,8 pour les patientes qui n'avaient pas reçu de traitement substitutif.

En cas d'hyperplasie atypique, le risque de développer un cancer du sein en l'absence de traitement par œstrogènes était de 4,5 ; il était de 3 sous œstrogénothérapie.

En présence d'antécédent familial de cancer du sein au premier degré, le risque de développer un cancer du sein avec œstrogénothérapie était de 1,4 alors que sans œstrogène il était de 3,8. Il faut noter que la très grande majorité des patientes de cette étude avaient pris des œstrogènes seuls, sans progestatif associé.

Enfin ces auteurs ont retrouvé un risque 2,3 fois plus important pour les femmes qui avaient pris des œstrogènes avant 1956 par rapport aux femmes traitées ultérieurement et invoquent un effet dose.

Dupont et Page (1991) reprenant dans leur méta-analyse le risque relatif de faire un cancer du sein en fonction d'antécédent de pathologie mammaire retrouvent un risque relatif non statistiquement différent de 1 lorsqu'ils regroupent les 5 études publiées donnant des informations suffisantes sur le sujet.

Colditz et coll. (1993) ont repris dans leur méta-analyse douze études s'intéressant aux antécédents de pathologie mammaire bénigne et au traitement substitutif de la ménopause, ils ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque [RR : 1,11 (IC : 0,86-1,43)].

Il n'y a donc pas, semble-t-il, de contre-indication à la prescription de traitement substitutif de la ménopause en cas de pathologie mammaire antérieure bénigne.

A la différence de Dupont et Page (1991), Steinberg et coll. (1991) dans leur méta-analyse, publiée également en 1991, retrouvent un risque augmenté en cas d'antécédent familial de cancer du sein : RR 3,4 (2 - 6) par rapport à un risque relatif de 1,5 (1,2-1,7) pour les femmes n'ayant pas pris de traitement substitutif. Il n'est cependant pas précisé dans l'étude de Steinberg s'il s'agit d'antécédents au premier ou au deuxième degré, les antécédents au deuxième degré étant plus fréquemment signalés par les femmes atteintes d'un cancer du sein que par les femmes non atteintes.

Colditz et coll. (1993) ont également repris ces données dans leur méta-analyse et ne retrouvent pas non plus d'élévation du risque en cas d'antécédents familiaux : RR : 1,07 (IC : 0,73-1,56). En l'absence d'antécédents familiaux le risque relatif est de 1,11 (IC : 0,94-1,31).

Il n'y a donc pas semble-t-il de contre-indication formelle à la prescription de traitement substitutif de la ménopause en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein.

Début 1991, Henderson et coll. (1991) ont publié un article intitulé : Mortalité réduite chez les utilisatrices d'hormonothérapie de substitution. Cette étude prospective menée chez 8 881 femmes ménopausées montre après sept années et demie de suivi médian, une diminution de la mortalité de 20 % chez les utilisatrices d'oestrogènes et principalement chez les utilisatrices au long cours (plus de quinze ans) poursuivant le traitement lors de l'enquête avec pour ce groupe une réduction de 40 % de la mortalité. Cette diminution de la mortalité est essentiellement liée à la diminution des accidents cardiaques et vasculaires cérébraux.

Il est important de noter qu'il n'y a pas d'élévation de la mortalité par cancer quel qu'il soit mais plutôt une diminution d'environ 20 %, non statistiquement significative cependant.

Enfin il faut noter que Wingo et coll. (1987) ont retrouvé que les tumeurs associées au traitement hormonal substitutif de la ménopause étaient de petite taille et Bergkvist et coll. (1989b) ont retrouvé une survie à 5 ans meilleure chez les patientes développant un cancer du sein sous THSM que chez les non utilisatrices. Cette particularité a surtout été retrouvée chez les malades de plus de 50 ans et confirmée par Bonnier et coll. (1995).

Yuen et coll. (1994) ont analysé la mortalité par cancer du sein dans une cohorte de 23000 femmes suédoises traitées par THSM après un suivi de douze ans et n'ont noté aucune surmortalité par cancer du sein chez les femmes traitées.

En conclusion concernant le traitement hormonal substitutif, l'existence d'antécédents familiaux ne peut constituer ni une contre-indication ni un frein à la réalisation du traitement hormonal substitutif sous réserve d'y appliquer les règles médicales et les informations relatives aux avantages et aux inconvénients.

En ce qui concerne les femmes à risque génétique authentifié la question est plus délicate, quoiqu'une fois sur deux la femme ayant déjà développé un cancer du sein il est alors aujourd'hui contre-indiqué de prescrire un tel traitement.

Pour les femmes indemnes la discussion portera sur une éventuelle mais possible augmentation du risque du cancer du sein (pathologie pour laquelle on peut comprendre l'aversion majeure que présentent ces femmes en fonction de leur histoire familiale) et sur les bénéfices qui sont très vraisemblablement les mêmes : cardio-vasculaires, osseux, qualité de vie, voire protection du risque de cancer colique ou de maladie d'Alzheimer...

À l'heure actuelle, on ne peut ni contre-indiquer ni recommander un tel traitement.

Diéthylstilbestrol et grossesse

Entre 1940 et 1960 le diéthylstilbestrol a été fréquemment prescrit pendant la grossesse. En 1993, une cohorte de 3 029 femmes (Colton et coll., 1993) qui avaient été exposées à cette hormone a été actualisée. On observe une augmentation du risque ultérieur de faire un cancer du sein modérée mais certaine avec un risque relatif de 1,33 (IC : 1,05-1,74). Ceci confirme les données antérieures et montre qu'il n'y a pas d'élévation supplémentaire du risque avec le temps.

Traitements inducteurs de l'ovulation et cancer du sein

Venn et coll. (1995) ont étudié l'incidence de survenue du cancer du sein chez 10 358 femmes suivies pour des problèmes de fertilité ; parmi celles-ci, 5 564 ont eu des traitements inducteurs de l'ovulation. Il n'a pas été retrouvé de risque augmenté de survenue de cancer du sein, Braga et coll. (1996) n'ont également pas trouvé d'association évidente. Il n'a d'ailleurs également pas été retrouvé d'association entre une infertilité et le cancer du sein, ni avec un déficit en progestérone (Brinton et coll., 1989).

Le risque génétique de cancer du sein ne doit pas être un facteur de décision dans l'indication d'un traitement inducteur d'ovulation (si ce n'est à travers une quantification du risque de décès prématuré de la mère par cette pathologie ?).

Alimentation

SURCHARGE PONDÉRALE

La surcharge pondérale semble jouer un rôle différent en fonction du statut ménopausique ; en effet, les femmes ménopausées présentant une surcharge pondérale ont un risque accru de cancer du sein à l'inverse des femmes non ménopausées (Albanes et coll., 1987 ; London et coll., 1989). L'augmentation de poids, surtout entre 20 et 30 ans, est liée à un sur risque de cancer du sein (Kumar et coll., 1995) (OR = 1,3). L'adiposité abdominale (rapport taille/hanche) majore le risque (Folsom et coll., 1990) mais peut-être uniquement chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein (Sellers et coll., 1992 et 1993). De même un déséquilibre taille/épaule où un morphotype androïde favorise l'apparition du cancer du sein (Schapira, 1990). Paradoxalement l'excès pondéral chez l'adolescente protégerait contre le cancer du sein en préménopause (Le Marchand et coll., 1988).

L'explication la plus classique est une hyperœstrogénie liée à la conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase au niveau des tissus graisseux. Cette élévation du risque chez les femmes ménopausées obèses est essentiellement retrouvée lorsqu'il existe une surcharge pondérale de type masculin

localisée au niveau abdominal. Certains ont retrouvé (Kirschner et coll., 1990 ; Schapira et coll., 1991) chez ces femmes des taux élevés de testostérone et une hyperinsulinémie. Outre les phénomènes d'aromatisation, il est possible d'évoquer une élévation de l'œstradiol libre liée à une diminution des taux de SHBG (*sex hormone binding protein*) souvent retrouvée en cas d'obésité de type abdominal, ou une stimulation androgénique directe du tissu mammaire après liaison aux récepteurs des androgènes, ou encore un effet synergique entre les hormones sexuelles et l'IGF 1 (*insulin like growth factor*) entraînant une stimulation de l'activité proliférative de l'épithélium mammaire chez certaines femmes. Certains privilégient cette dernière hypothèse (Stoll, 1994). L'excès d'androgènes pourrait favoriser la cancérogenèse uniquement chez les femmes ménopausées en raison d'une sélection clonale à cette période de cellules à sensibilité hormonale différente.

Les modifications du rapport androgènes/œstrogènes à des moments critiques de la croissance ou de l'involution du tissu mammaire pourraient déterminer le potentiel malin (Kirschner et coll., 1990). La ménopause qui entraîne une régression de la production hormonale ovarienne au profit du cortex surrénalien pourrait induire une croissance plus importante de cellules particulièrement sensibles à la stimulation androgénique.

Il a été avancé que le rôle néfaste de la surcharge pondérale après la ménopause pourrait être atténué par la consommation importante de phytoœstrogènes. Ceux-ci pourraient entre autre avoir un effet anticœstrogène partiel en diminuant de manière compétitive la liaison des œstrogènes endogènes au niveau des récepteurs hormonaux. Cette liaison phytoœstrogènes-récepteurs n'entraînerait pas de réponse de type œstrogénique (Horn-Ross, 1995).

Au total : Une position prudente consiste à conseiller d'éviter de prendre du poids. Cette attitude est de plus cohérente avec d'autres interventions de prévention primaire (maladies cardio-vasculaires et pathologies ostéo-articulaires).

RÔLE DES FACTEURS ALIMENTAIRES

Les graisses

De nombreux arguments militent pour un rôle des facteurs alimentaires dans la genèse du cancer du sein et notamment pour un rôle des calories d'origine lipidique. En effet, lorsque l'on compare les pays à forte consommation de calories d'origine lipidique et les pays à forte incidence de cancers du sein, il apparaît une superposition étroite. Aux États-Unis, des modèles ont été proposés qui tendent à prouver qu'en diminuant de 50 % la consommation de graisses, on pourrait diminuer de manière notable le risque ultérieur de survenue de cancer du sein, ceci étant retrouvé pour la consommation de graisses totales, de graisses saturées et pour les graisses poly-insaturées alors qu'il ne semble pas y avoir d'effet lors de la réduction des graisses monoinsaturées. Il

faut noter cependant que cette estimation de l'absorption de calories d'origine lipidique est bien sûr une approximation qui ne recouvre en fait pas la consommation réelle mais la production industrielle de graisses et pour certains la consommation réelle n'a pas augmenté aux Etats-Unis depuis les années 1930, à la différence de l'élévation de fréquence du cancer du sein (Howe, 1994).

Lorsque l'on s'intéresse aux études cas-témoins, on retrouve à nouveau une association positive entre la consommation de graisses saturées et le cancer du sein chez les femmes ménopausées. Par contre, les études prospectives ne retrouvent pas toujours cette association (Willett et Hunter, 1994 ; Hunter et coll., 1996). Certains se sont amusés à reprendre deux études prospectives, l'étude canadienne et l'étude des infirmières américaines, pour voir quels en auraient été les résultats si elles avaient été menées de manière rétrospective ; ils ont pu démontrer qu'une corrélation aurait alors été retrouvée en défaveur des graisses du fait de biais liés à des préjugés quant à cet apport calorique. Il est important de noter également qu'il convient de s'intéresser au type de graisse consommée et que l'on retrouve une association inverse entre la consommation de graisse mono-insaturée et le cancer du sein dans l'étude des infirmières nord-américaines (Willett et coll., 1987). Il faut noter par ailleurs que l'incidence du cancer du sein est généralement plus faible dans les populations latines et qu'un effet protecteur de l'huile d'olive a été retrouvé sur des modèles animaux et chez la femme (Trichopoulos et coll., 1995) ; des études sont donc certainement à poursuivre sur l'effet relatif des différents types de graisse. Franceschi (1996), dans une étude cas-témoins comparant 2569 femmes atteintes à 2588 témoins, retrouve une diminution du risque avec les fortes consommations de graisse ($p = 0,01$) et en particulier avec les acides gras poly-insaturés et insaturés. Elle note par contre que le risque augmente avec les fortes consommations de carbohydrates ($p = 0,002$) et spécialement avec l'amidon. Cette étude n'a cependant jamais été reproduite.

En conclusion, s'il existe une corrélation entre la consommation de graisse et le cancer du sein, elle est probablement limitée avec un risque relatif inférieur à 1,5 entre les fortes et les faibles consommations. Une méta-analyse récente (Willett et Hunter, 1994) ne portant que sur des études prospectives ne retrouve pas de rôle significatif et ne semble pas devoir justifier les études d'intervention telles qu'elles sont proposées en Amérique du Nord (Prentice et coll., 1988), surtout lorsque l'on réfléchit aux difficultés méthodologiques liées à ce type d'étude et à la difficulté de modifier les habitudes alimentaires d'une population. Il faut noter que les études effectuées ont généralement été menées chez des femmes de 45 à 65 ans, il semblerait plus logique de réfléchir au rôle de l'alimentation dans l'enfance et l'adolescence qui, vraisemblablement, est beaucoup plus déterminant pour la carcinogenèse mammaire.

Vitamines et oligo-éléments, fruits et légumes

Là encore l'étude des infirmières américaines (Colditz et coll., 1993) suggère une diminution du risque lorsqu'il y a une forte consommation de précurseurs de la vitamine A. Le risque relatif est de 0,78 (IC : 0,66-0,93) lorsque l'on compare les fortes consommations aux faibles. Il n'a pas été démontré dans cette étude de rôle « protecteur » pour la vitamine E ni pour la vitamine C. Le rôle antioxydant de certaines de ces vitamines a été avancé pour expliquer leur effet protecteur potentiel et le contrôle de la différenciation cellulaire que pourrait jouer la vitamine A. Cette étude n'a pas non plus retrouvé de rôle déterminant concernant le sélénium. De nombreuses études cas témoins ont été menées pour tenter de trouver des corrélations entre la consommation de fruits, de légumes et le cancer du sein. Les résultats sont généralement en faveur d'un effet protecteur, notamment pour les crudités (Franceschi et coll., 1995). La méta-analyse de Howe et coll. (1990) regroupant 12 études cas-témoins conclut à un effet aussi important des fortes consommations de fruits et de légumes que des fortes consommations de graisses saturées mais en sens inverse, protecteur cette fois. Récemment, Freudenheim et coll. (1996) proposent au vu des résultats de leur étude cas-témoin que l'effet protecteur éventuel est lié à la consommation globale de légumes et non à tel ou tel nutriment expliquant de ce fait l'inefficacité de la supplémentation en vitamines.

Consommation d'alcool

Il existe vraisemblablement un effet-dose entre consommation d'alcool et incidence du cancer du sein. Longnecker et coll. (1995) ont effectué une méta-analyse de 28 études portant sur le sujet et montrent une association modeste mais semble-t-il réelle et dose dépendante avec un risque relatif de 1,24 (IC : 1,15-1,34).

Le rôle de l'alcool est probablement différent suivant les périodes de la vie et/ou du cycle. Nous ne savons pas actuellement quelle est la dose qui augmente le risque, de même que nous ne savons pas si une petite dose quotidienne a un effet identique à une dose totale identique consommée en une seule prise en fin de semaine. Nous ignorons également si les différents types de boissons alcoolisées sont identiques (rôle de l'éthanol ?). Howe et coll. (1991) ont repris six études cas témoins sur le sujet et ont retrouvé une association positive uniquement pour les consommations supérieures à 40 g d'alcool par jour avec un risque relatif significatif de 1,69. Les résultats concernant les associations avec le statut ménopausique sont discordants. Colditz et coll. (1996) ne retrouvent pas d'effet délétère de l'alcool en cas d'antécédent familial dans la cohorte des infirmières américaines.

Quelles sont les conclusions pratiques que l'on peut proposer ? Il convient dans un premier temps d'observer une très grande prudence concernant l'efficacité réelle de telles interventions en population et a fortiori chez des femmes très menacées. Cependant sous réserve d'un message très explicite sur

les doutes concernant l'efficacité théorique et réelle de ces interventions, il est envisageable d'orienter les personnes qui en font la demande vers une alimentation appauvrie en graisses animales, enrichie en fruits et légumes, sans consommation excessive d'alcool, ce type de comportement alimentaire s'inscrivant dans une perspective globale d'une alimentation plus équilibrée.

Il convient d'éviter une confiance trop importante dans l'efficacité ainsi qu'un sentiment de culpabilité en cas d'écart même fréquent. Le message essentiel devrait cependant être orienté en direction de l'enfance et de l'adolescence, âges où se prennent les habitudes alimentaires et où la glande mammaire est probablement le plus sensible à l'action des carcinogènes.

TABAC

Les études sont contradictoires et ne permettent pas d'obtenir des certitudes. Pour certains le tabac avance l'âge de la ménopause et serait responsable d'hypo-œstrogénie et par ce biais pourrait avoir un rôle protecteur. Il ne semble pas en tout cas à ce jour exister de corrélation entre cancer du sein et intoxication tabagique (London et coll., 1989). Braga et coll. (1996) ont mené une importante étude cas-témoins multicentrique qui ne retrouve aucune association entre tabac et cancer du sein, que ce soit avec le nombre de cigarettes, la durée de l'intoxication ou l'âge de début.

Cependant, il semblerait qu'il existe un sous-groupe de femmes génétiquement défini au niveau du gène codant pour la N-acétyltransférase, chez lesquelles la consommation de tabac serait délétère (RR = 3,9) (Ambrosone et coll., 1996).

La position des partisans de la prévention sur le tabac n'est plus à décrire. Mais l'approche conseil au niveau du tabac dans le cas des femmes à haut risque de cancer du sein génétiquement favorisé peut également être l'occasion de mieux expliquer les rôles respectifs de la génétique et de l'environnement dans la cancérogenèse et la notion de susceptibilité d'organe.

RADIATIONS

Le rôle des radiations ionisantes a été clairement établi suite à l'explosion de bombes atomiques au Japon (Tokunaga et coll., 1994). Il a également été démontré chez les patientes ayant eu des radioscopies itératives dans le cadre du suivi de leur tuberculose (Miller et coll., 1989). Cela a également été évoqué pour les patientes soumises à de multiples examens radiologiques dans le cadre du suivi de leur scoliose (Hoffman et coll., 1989). Le rôle néfaste des radiations semble surtout important lorsque l'irradiation a été effectuée dans l'enfance et l'adolescence. Il a également été noté après irradiation du thymus (Hildreth et coll., 1989) et en cas d'irradiation en mantelet pour une maladie de Hodgkin (Hancock et coll., 1993 ; Yahalom et coll., 1992 ; Bhatia et coll., 1996). Il a également été évoqué une augmentation de l'incidence du cancer

du sein controlatéral liée à l'irradiation du premier cancer du sein (Storm et Jensen, 1986). Mattsson et coll. (1995) ont repris une cohorte de 3 090 femmes suivies pour une mastopathie bénigne. Parmi celles-ci, 1 216 ont été traitées par radiothérapie à une dose moyenne de 5,8 gys (0-50 gys). Il a été observé 278 cancers du sein (RR : 3,58 [IC 2,77-4,63]) et le risque de survenue est proportionnel à la dose d'irradiation reçue. L'effet délétère de la mammographie a également été évoqué et ce problème est d'importance. S'il semble marginal pour les femmes de plus de trente ans, nous n'avons pas de données concernant la population héréditairement prédisposée au cancer du sein chez qui la sensibilité aux irradiations pourrait être plus importante. Ce problème sera détaillé dans le chapitre concernant l'imagerie du sein (chap. 29).

DDT, PCB ET PBB

Le rôle possible du DDT lié à son rôle inducteur du cytochrome P450 lui même modifiant le métabolisme des œstrogènes a été évoqué comme pouvant jouer un rôle important dans le risque de cancer du sein (Wolff et coll., 1993). Les résultats sont cependant contradictoires (Krieger et coll., 1994). Des concentrations plus élevées de dérivés biphényles ont été retrouvées dans le sang ou dans le tissu adipeux des patients ayant un cancer du sein (Henderson et coll., 1995).

CHAMPS MAGNÉTIQUES

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez les hommes travaillant dans le domaine de l'électricité et plus particulièrement exposés aux champs magnétiques. Ceci serait lié au fait que cette exposition réduit la production nocturne de mélatonine qui expérimentalement chez l'animal a un effet protecteur par rapport au cancer du sein (Tynes, 1993 ; Stevens, 1993).

Tableau 2-III Hyperplasies et risque relatif de survenue d'un cancer du sein

Références	Risque relatif			
	hyperplasie sans atypie	hyperplasie avec atypie (HA)	HA et âge > 50 <	HA et ATCD familiaux
Dupont et Page (1985)	1,9	5,3	–	11
Carter et coll. (1988)	1,9	3,0	5,7/2,3	–
London (1992)	1,6	3,7	5,9/2,3	7,3
Mc Divitt et coll. (1992)	1,8	2,6	–	–
Palli et coll. (1991)	1,3	13	–	–

ANTÉCÉDENT DE PATHOLOGIE MAMMAIRE BÉNIGNE

Ce sont essentiellement les hyperplasies atypiques qui majorent le risque ultérieur de cancer du sein avec un risque relatif variable suivant les séries publiées mais toujours significatif (Tableau 2-III). Ce risque est souvent plus important chez les femmes avant la ménopause et pour certains en cas d'antécédent familial de cancer du sein. Ce risque relatif pour Colditz (1993) est de 3,7 en cas d'hyperplasie atypique, de 5,9 chez les femmes ayant une hyperplasie atypique avant la ménopause et de 7,3 en cas d'hyperplasie atypique et d'antécédent familial de cancer du sein. Dupont et Page (1989) se sont intéressés à la prise d'œstrogènes seuls (premarin® pour l'essentiel) comme traitement substitutif de la ménopause chez ces patientes avec hyperplasie et n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque de développer un cancer du sein accru par les œstrogènes y compris en cas d'antécédent familial, ce risque étant même diminué.

Quant à l'adénofibrome, il survient essentiellement chez l'adulte jeune et classiquement n'augmente pas le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Cependant, plusieurs auteurs dont récemment Mc Divitt et coll.(1992) remettent en cause cette donnée notant un risque relatif de 1,7 lié à l'adénofibrome, le risque étant encore augmenté s'il s'associe à l'adénofibrome une hyperplasie épithéliale atypique ou non. Plus récemment, Dupont et Page (1994) reprenant le suivi d'une série de 1 835 patientes ont montré que ce qu'ils définissent comme fibroadénome complexe était un facteur de risque de survenue de cancer du sein à long terme. Ce risque relatif est de 3,1 lorsqu'il s'agit d'un fibroadénome complexe, de 3,88 lorsque au voisinage du fibroadénome il existe une mastopathie proliférante et de 3,72 lorsqu'il existe des antécédents familiaux de cancer du sein associés à un fibroadénome complexe. Levi et coll. (1994) retrouvent quant à eux un risque multiplié par 1,6 (1,1-2,1) en étudiant 1 461 femmes opérées (âge médian : 37 ans). Les études récentes ne retrouvent pas de corrélation entre l'existence de kystes sans autre lésion associée et la survenue ultérieure de cancer du sein et ceci quel que soit leur taille (Dupont et Page, 1985). En cas d'antécédent familial de cancer du sein l'existence de kystes pourrait cependant augmenter légèrement ce risque (Dupont et Page, 1985 ; Haagensen, 1991). Enfin Jensen et coll. (1989) puis Tavassoli et Norris (1990) ont retrouvé une augmentation du risque de faire un cancer du sein en cas d'adénose sclérosante ce d'autant qu'il existe une association avec de l'hyperplasie atypique. Le risque est modérément augmenté en cas d'adénose sclérosante isolée (1,5 à 2) il serait de 6, 7 en cas d'association.

Il est par ailleurs établi que la grande densité radiologique de la glande mammaire est un facteur de risque accru de cancer ; cette grande densité est fréquemment rencontrée en cas de mastopathie bénigne. Cet aspect sera développé dans le chapitre traitant de l'imagerie du sein. Bien que ce facteur de risque soit majeur en population, il n'apparaît pas que chez une femme ayant une mutation constitutionnelle la prédisposant au cancer du sein,

l'apparition d'une tumeur bénigne soit un élément qui modifie la prise en charge de manière significative, traduisant peut-être ainsi la notion de saturation au niveau du risque.

ANTÉCÉDENT DE CARCINOME LOBULAIRE IN SITU

Les carcinomes lobulaires in situ sont des tumeurs qui sont généralement découvertes de manière fortuite à l'occasion d'une biopsie d'une zone masto-sique ou devant des microcalcifications qui ne sont d'ailleurs pas spécifiques. Cette tumeur survient deux fois sur trois avant la ménopause et représente 1 à 8 % des cancers du sein. Cette lésion est considérée par certains comme un simple marqueur de risque d'un cancer ultérieur, pour d'autres comme un stade de transition vers la survenue d'un cancer infiltrant. En faveur de cette dernière hypothèse, on note que l'âge de survenue du cancer lobulaire in situ est généralement entre 44 et 57 ans, 5 à 15 ans avant l'âge du cancer invasif alors que l'on observe que les cancers lobulaires infiltrants associés aux in situ sont notés vers 54 ans. En faveur d'un simple marqueur de risque milite le fait que l'évolution vers l'invasion n'est pas obligatoire, que le cancer infiltrant ultérieur est parfois canalaire et que le risque touche les deux seins. En cas de biopsie-exérèse seule et de suivi ultérieur on note suivant les séries et le recul de celles-ci de 10 à 25 % de cancers infiltrants ultérieurs (Gump, 1993), la survenue est tardive parfois plus de 15 ans après la biopsie initiale. Il faut noter qu'il existe un pourcentage important de cancers invasifs ultérieurs avec envahissement ganglionnaire (entre 20 et 50 %) avec une mortalité secondaire oscillant suivant les séries entre 0 et 20 % (Rosen et coll., 1978 ; Page et coll., 1991 ; Trojani, 1994).

La véritable question est donc de prendre position sur le fait de savoir si en contexte génétiquement démontré la découverte d'un cancer in situ doit déclencher une prise en charge thérapeutique différente (mastectomie, radiothérapie, hormonothérapie,... ?).

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Cet aspect est développé par ailleurs. Il est donc démontré qu'un antécédent familial matri ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, ou qu'il était bilatéral. Eu égard à la grande fréquence spontanée du cancer du sein il semble nécessaire pour évoquer une « famille à cancer du sein » qu'il existe trois antécédents au premier degré de cancer du sein. Ainsi 5 à 10 % des cancers du sein sont probablement d'origine familiale (Ottman et coll., 1983 ; Lynch et coll., 1988). La localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 et la localisation de BRCA2 sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène P53 dans le syndrome de Li et Fraumeni ont ouvert des perspectives pour la prédiction du risque de survenue de cancer du sein chez les membres des familles concernées. L'étude

de Claus et coll. (1991) a bien montré que cette probabilité de risque variait en fonction du temps. Le risque relatif des femmes prédisposées est d'environ 80 avant 30 ans, 50 avant 40 ans, et 30 avant 50 ans.

Conclusion

Les données de l'épidémiologie présentées dans ce texte permettent parfois d'orienter les prises en charge ou de conseiller les patientes. Cependant le manque de données spécifiques en limite l'aspect recommandations. Des études spécifiques sont très souhaitables dans deux directions :

- « Macro épidémiologie pragmatique » sur la mortalité des cancers génétiquement favorisés.
- « Micro épidémiologie explicative » en connexion avec la recherche fondamentale pour trouver des facteurs explicatifs et mieux connaître les mécanismes de la cancérogenèse en général et génétiquement favorisée.

Les études épidémiologiques ne permettent pas à ce jour d'avoir des certitudes quant à l'épidémiologie des cancers du sein familiaux. Les études les plus récentes semblent cependant évoquer une épidémiologie différente, surtout en ce qui concerne les événements de la vie reproductive (âge des premières règles, de la ménopause, à la première grossesse, nombre de grossesses, avortements...). Il ne semble pas actuellement exister de risque plus important dans ces familles par rapport à la contraception orale ou aux traitements substitutifs de la ménopause, mais les données restent insuffisantes pour avoir des certitudes. Il reste donc à étayer ces hypothèses en poursuivant les études épidémiologiques en fonction de nos nouvelles connaissances des cancers pour lesquels des altérations génétiques ont été mises en évidence.

Remerciements Ils vont aux nombreuses personnes qui ont relu ce texte et fourni des remarques, même si toutes les suggestions n'ont pu être incorporées. Ces remarques ont permis une amélioration du contenu et de la forme de ce document. Sont remerciés l'ensemble du collectif de l'expertise et plus spécialement A. Brémond et F. Eisinger.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMI HO, BERGSTROM R, LUND E et al. Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway. *Br J Cancer* 1990 **62** : 122-126

ALBANES D. Caloric intake, body weight and cancer : a review. *Nutr Cancer* 1987 **9** : 199-217

ALEXANDER FE, ROBERTS MM. The menopause and breast cancer. *Epidemiol Commun Health* 1987 **41** : 94-100

- AMBROSONE CB, ARK J, FREUDENHEIM JL et al. Cigarette smoking, Nacetyl-transferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA* 1996 **276** : 1494-1501
- AMSTRONG BK. Oestrogen therapy after the menopause : Boon or Bane *Med. J Aust* 1988 **148** : 213-214
- ANDERSON TJ, BATTEESBY S, KING RJ et al. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Human Pathol* 1989 **20** : 1139-1144
- ANDRIEU N, DUFFY SW, ROHAN TE. Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer - a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995 **72** : 744-51
- BAILAR III J, SMITH E. Progress against cancer ? *N Engl J Med* 1986 **314** : 1226-32
- BAINT C, WILLET W, ROSNIER B et al. Early age at first birth and decreased risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1981 **114** : 705-709
- BHATIA S, ROBISON L, OBERLIN O. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996 **334** : 745-751
- BERGKVIST L, ADAMI HO, PERSSON I et al. The risk of breast cancer after estrogen progestin replacement. *N Engl J Med* 1989a **321** : 293-297
- BERGKVIST L, ADAMI HO, PERSSON L. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen progestin replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989b **130** **2** : 221-228
- BERNSTEIN L, PIKE MC, ROSS RK et al. Estrogen and sex-hormone binding globulin levels in nulliparous and parous women. *JNCI* 1985 **74** : 741-745
- BONADONNA G, VALAGUSSA P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981 **304** : 10-15
- BONNIER P, ROMAIN S, GIACALONE PL. Clinical and biologic pronostic factors in breast cancer diagnosed during post-menopausal hormone replacement therapy. *Obst Gynecol* 1995 **85** : 1, 11-17
- BRAGA C, NEGRI E, LA VECCHIA C Fertility treatment and risk of breast cancer. *Human Reprod* 1996 **2** : 300-03
- BRAGA C, NEGRI E, LA VECCHIA C Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996 **5** : 159-164
- BRIGNONE G, CUSIMANO R, DARDANONI G et al. A case-control study on breast cancer risk factors in a southern European population. *Int J Epidemiol* 1987 **16** : 356-61
- BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF Menopausal estrogen and breast cancer risk. An expanded case control study. *Br J Cancer* 1986 **54** : 825-832
- BRINTON LA, HOOVER R, FRAUMENI JF Jr. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer* 1983 **47** : 757-62

BRINTON LA, MELTON LJ, MALKASIAN. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol* 1989 **129** : 712-722

BRINTON LA, SCHAIRER C, HOOVER RN et al. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988 **6** : 245-54

BRUZZI P, NEGRI E, LA VECCHIA C et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J* 1988 **297** : 1096-8

BUELL P. Changing incidence of breast cancer in Japanese american women. *J Natl Cancer Inst* 1973 **51** (5) : 1479-1483

BULBROOK RD. Geographic variation in endocrine function and its relation to breast cancer incidence. *Res Treat* 1991 **18** : 537-540

BYERS T, GRAHAM S, RZEPKA T et al. Lactation and breast cancer : evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985 **121** : 664-74

Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986 **315** : 405-11

CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 **63** : 181-187

CARTER CL, CORLE DK, MICOZZI MS et al. Prospective study of the development of breast cancer in 16,692. Women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988 **128** (3) : 467-77

CHALBOS D, JOYEUX C, GALTIER F et al. Regulation of fatty acid synthetase by progesterone in normal and tumoral human mammary glands. *Rev Espan Fisiol* 1990 **46** : 43-6

CLAUS EB, RISCH N, THOMPSON W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 **48** : 232-242

COLDITZ GA. Epidemiology of breast cancer findings from the nurses health study. *Cancer* 1993 **71** : 1480-9

COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer - Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993 **168** : 1473-1480

COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER DJ. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1995 **332** : 1589-1593

COLDITZ GA, ROSNER B, SPEIZER F. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 365-71

COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC et al. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in post menopausal women.

COLTON TH, GREENBERG ER, NOLLER K. Breast cancer in mothers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further follow up. *JAMA* 1993 **269** : 2096-2100

DUPONT WD, PAGE DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985 **312** : 146-51

DUPONT WD, PAGE DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 67-72

DUPONT WD, PAGE DL et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994 **331** : 10-15

DUPONT WD, PAGE DL, ROGERS LW et al. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. *Cancer* 1989 **63** : 948-957

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy : 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 death among 75 000 women. *Lancet* 1992 **339** 1-15, 71-85

EWERTZ M. Influence of non contraceptive exogenous and estrogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988 **42** : 832-838

EWERTZ M, DUFFY SW, ADAMI H-O et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer : a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990 **46** : 597-603

FERGUSON DJP, ANDERSON TJ. Morphological evaluation of cell turnover in relation to the menstrual cycle in the « resting » human breast. *Br J Cancer* 1981 **44** : 177-81

FERGUSON DJ, MEIER P, KARRISON T. Staging of breast cancer and survival rates : an assessment based on 50 years of experience with radical mastectomy. *JAMA* 1982 **248** : 1337-1341

FISHER B, SLACK NH, KATRYCH D. Ten year follow up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 1975 **140** : 528-534

FRANCESCHI S, FAVERO A, DECARLI A. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996 **347** : 1351-56

FRANCESCHI S, FAVERO A, LA VECCHIA C. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 1995 **63** : 785-789

FOLSOM AR, KAYE SA, PRINEAS RJ, POTTER JD, GAPSTUR SM, WALLACE RB. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1990 **131** : 794-803

FREUDENHEIM J, MARSHALL J, VENA J. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996 **88** : 340-8

- GOING JJ, ANDERSON TJ. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988 **130** : 193-204
- GUMP FE. Lobular carcinoma in situ (LCIS) : Pathology and treatment *J Cell Biochem* 1993 **17** : 53-58
- HAAGENSEN CD. Treatment of curable carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977 **2** : 975-980
- HAAGENSEN DE Jr. Is cystic disease related to breast cancer ? *Am J Surg Pathol* 1991 **15** (7) : 687-694
- HAILE RW, WITTE JS, URSIN G. A case control study of reproductive variables, alcohol, and smoking in premenopausal bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996 **37** : 49-56
- HANCOCK SL, TUCKER M, HOPPE R. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 25-31
- HENDERSON AK, ROSEN D, MILLER G. Breast cancer among women exposed to polybrominated biphenyls. *Epidemiology* 1995 **6** : 544-6
- HENDERSON BE, PAGANINI-HILL A, ROSS RK et al. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991 **151** : 75-78
- HENDERSON BE, PIKE MC, CASAGRANDE JT. Breast cancer and the estrogen window hypothesis. (Letter). *Lancet* 1983 **ii** : 363-4
- HENDERSON BE, ROSS RK, JUD HL et al. Do regular ovulatory cycle increase breast cancer risk ? *Cancer* 1985 **56** : 1206-1208
- HIATT RA, BAWOL R, FRIEDMAN GK, HOOVER R. Exogenous estrogen and breast cancer after bilateral oophorectomy. *Cancer* 1984 **54** : 139-144
- HILDRETH NG, SHORE RE, DVORETSKY PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 1989 **321** : 1281-1284
- HOFFMAN DA, LONSTEIN JE, MORIN MM et al. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic and mays. *JNCI* 1989 **81** : 1307-1312
- HORN-ROSS P. Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer causes and control* 1995 **6** : 567-573
- HOWE G. Dietary fat and breast cancer risks. *Cancer* 1994 **74** : 1078-84
- HOWE G, ROHAN T, DECARLI A. The association between alcohol and breast cancer risk : evidence from the combined analysis in six dietary case-control studies. *Int J Cancer* 1991 **47** : 707-710
- HOWE GR, HIROHATA T, HISLOP TG et al. Dietary factors and risk of breast cancer : combined analysis of 12 case-control studies. *JNCI* 1990 **82** : 561-569
- HSIEH C, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer : associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990 **46** : 796-800

- HULKA BS, CHAMBLESS LE, DEUBNER DC et al. Breast cancer and estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982 **143** : 638-644
- HUNTER DJ, SPIEGELMAN D, ADAMI HO et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer : a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996 **334** : 356-361
- INSEE. *Recensement général de la population de 1990*. Paris, ministère de l'Economie et des finances et du Budget, 1991
- JENSEN RA, PAGE DL, DUPONT WD. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989 **64** : 1977-1983
- JOYEUX C, CHALBOS D, ROCHEFORT H. Effects of progestins and menstrual cycle on fatty acid synthetase and progesterone receptor in human mammary glands. *J Epidemiol* 1990 **128** : 962-79
- KALACHE A, MAGUIRE A, THOMPSON S. Age at last full term pregnancy and risk of breast cancer. *Lancet* 1993 **341** : 32-35
- KAMPERT JB, WHITTMORE AS, PAFFENBARGER RS. Combined effect of child-bearing, menstrual events and body size on age specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 962-979
- KAUFMAN DW, MILLER D, ROSENBERG L et al. Non contraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1984 **252** : 63-67
- KAY CR, HANNAFORD PC. Breast cancer and the pill a further report from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *Br J Cancer* 1983 **58** : 675-80
- KELSEY JL, FISCHER DB, HOLFORD T et al. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. *JNCI* 1981 **67** : 327-333
- KELSEY JL, HORN-ROSS PL. Breast cancer : magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 7-16
- KEY TJA, PIKE MC. The role of estrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Europ J Cancer Clin Oncol* 1988 **24** : 29-43
- KIRSCHNER M, SAMOLIGH E, DREJKA M. Androgen estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 **70** : 473-479
- KORENMAN SG. Oestrogen window hypotheses of the aetiology of breast cancer. *Lancet* 1980 **1** : 700-701
- KRIEGER N, WOLFF MS, HIATT R. Breast cancer and serum organochlorines : a prospective study among white, black, and asian women. *J Natl Cancer Inst* 1994 **86** : 589-599
- KUMAR NB, LYMAN GH, ALLEN K, COX CE, SCHAPIRA DV. Timing of weight gain and breast cancer risk. *Cancer* 1995 **76** : 243-249

- KVALE G, HEUCH I. Lactation and cancer risk : is there a relation specific to breast cancer ? *J Epidemiol Commun Health* 1988a **42** : 30-7
- KVALE G, HEUCH I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988b **62** : 1625-31
- LAMBE M, HSIEH C, TRICHOPOULOS D. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994 **331** : 5-9
- LAYDE PM, WEBSTER LA, BAUGHMAN AL et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1989 **42** : 963-73
- LE MARCHAND L, KOLONEL L, EARLE M, MI M. Body size at different periods of life and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988 **128** : 137-52
- LEON DA. A prospective study of the independent effects of parity and age at first birth on breast cancer incidence in England and Wales. *Int J Cancer* 1989 **43** : 986-91
- LEVI F, RANDIMBISON L, TE VC. Incidence of breast cancer in women with fibroadenoma. *Int J Cancer* 1994 **57** : 681-68310
- LONDON SJ, COLDITZ GA, STAMPFER MJ. A prospective study of smoking and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989 **81** : 1625-1631
- LONDON SJ, COLDITZ GA, STAMPFER MJ. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1990 **133** : 17-26
- LONDON SJ, COLDITZ GA, STAMPFER MJ. Prospective study of relative weight, height and risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1989 **262** : 2853-2858
- LONGACRE TA, BARTOW SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1986 **10** : 382-93
- LONGNECKER M, NEWCOMB P, MITTENDORF R. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 923-929
- LYNCH HT, WATSON P, CONWAY T. Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1988 **11** : 263-267
- MC DIVITT RW, STEVENS JA, LEE NC et al : Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 1992 **69** : 1408-1414
- MCDONALD JA, WEISS NS, DALING JR et al. Menopausal estrogen use and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1986 **7** : 193-199
- MACMAHON B, COLE P, LIN TM et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970 **43** : 209-21
- MACMAHON B, TRICHOPOULOS D, BROWN J et al. Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1982 **29** : 13-16
- MACPHERSON K, VESSEY MP, NEIL A et al. Early oral contraceptive use and breast cancer : results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987 **56** : 653-70

MALONE KE, DALING JR, WEISS NS. Oral contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993 15 : 80-97

MARGUGLIO N. Lower incidence of breast cancer and cancers of the reproduction system among former college athletes compared to non athletes. Soc for Gynecologic Investigation Meeting Phoenix Arizona March. 1985, 20

MATTSON A, RUDEN BI, PALMGREN J. Dose-and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign breast disease. *Br J Cancer* 1995 72 : 1054-1061

MELBYE M, WOHLFAHRT J, JORGEN H. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 336 : 81-5

MICHELIS KB, WILLET WC, ROSNER BA. Prospective assesment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89887 women. *Lancet* 1996 347 : 431-36

MILLER AB, HOWE GR, SHERMAN GJ et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examination in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989 321 : 1285-1289

NEGRI E, LA VECCHIA C, BRUZZI P et al. Risk factors for breast cancer : pooled results from three Italian case-control studies. *Am J Epidemiol* 1988 128 : 1207-15

NEWCOMB P, STORER B, LONGNECKER M et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *Engl J* 1994 330 : 81-7

OTTMAN R, PIKE MC, KING MC et al. A practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983 2 : 556-8

PAGE DL, KIDD TE, DUPONT WD. Lobular neoplasia of the breast : higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991 22 : 1232-1239.

PALLI D, ROSSELLI DEL TURCO, SIMONCINI R. Benign breast disease and breast cancer : a case control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991 47 : 703-706

PARAZZINI F, LA VECCHIA C, NEGRI E. Menstrual and reproductive factors and breast cancer in women with family history of the disease . *Int J Cancer* 1992 51 : 677-81.

PARKIN DM, MUIR CS. Cancer Incidence in five continents, Volume 6 , *IARC Sci Publ* 1992 120 : 45-173

PATHAH D, SPEIZER F, WILLET WC. Parity and breast cancer risk : possible effect on age at diagnosis. *Int J Cancer* 1986 37 : 21-5

PAUL C, SKEGG DCG, SPEARS GFS. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1990 46 : 366-73

PAYNE WS, TAYLOR WF, KHONSARI S. Surgical treatment of breast cancer : trends and factors affecting survival. *Arch Surg* 1970 101 : 105-113

PETRAKIS NL, ERNSTER VL, KING MC. Breast. In : Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention* (eds) ; WB Saunders, Philadelphia, 1982, 855-70

PIKE MC, HENDERSON BE, KRAILO MD et al. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives : possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983 **ii** : 26-9

PIKE MC, HENDERSON BE, CASAGRANDE JT et al. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981 **43** : 72-6

POTTEN CS, WATSON RJ, WILLIAMS GT et al. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988 **58** : 163-70

PRENTICE R, KAKAR F, HURSTING S et al. Aspects of the rationale for the women's health trial. *Natl Cancer Inst* 1988 **80** : 802-814

REVZANI A, LE M. Mortalité féminine par cancer du sein en France entre 1968 et 1987. Colloque du 30ème anniversaire du Centre René Huguenin, Versailles *Bull Cancer* 1990 **77** suppl. 1, 15s-24s

RISCH H, HOWE G. Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan : a record-linkage cohort study. *Am J Epidemiol* 1994 **139** : 670-83

ROMIEU I, BERLIN JA, COLDITZ GA. Oral contraceptives and breast cancer : review and meta-analysis. *Cancer* 1990 **66** : 2253-63

ROSEN PP, LIEBERMAN PH, BRAUN DW. Lobular carcinoma in situ of the breast : detailed analysis of 99 patients with average follow up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978 **2** : 225-251

ROSENBERG L, METZGER LS, PALMER Jr. Alcohol consumption and risk of breast cancer : a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 1993 **15** : 133-44

ROSETO-BIXBY L, OBERLE MW, LEE NC. Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility. Costa Rica. 1984-85. *Int J Cancer* 1987 **40** : 747-54

RUSSO J, RUSSO IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994 **3** : 353-64

SASCO AJ, FONTANIÈRE B, CHARBAUT-LAGARDE MO. A systematic survey of breast cancer incidence in the department of Rhone, France. *Eur J Cancer* 1991 **27** : 1696-701

SCHAPIRA DV, KUMAR NB, LYMAN GH, COX CE. Abdominal obesity and breast cancer risk [published erratum appears in *Ann Intern Med*. 1990 may 15, **112** (10) : 798] [see comments]. *Ann Intern Med* 1990 **112** : 182-186

SCHAPIRA DV, KUMAR NB, LYMAN GH. Obesity body fat distribution and sex hormones in breast cancer patients. *Cancer* 1991 **67** : 2215-2218

SCHLESSELMAN JJ. Oral contraceptives and breast cancer. *Am J Obstet Gyn* 1990 **163** : 1379-1387

SELLERS T, KUSHI L, POTTER J. Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1992 **326** : 1323-9

SELLERS TA, GAPSTUR SM, POTTER JD, KUSHI LH, BOSTICK RM, FOLSOM AR. Association of body fat distribution and family histories of breast and ovarian cancer with risk of postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993 **138** : 799-803

SISKIND V, SCHOFIELD F, RICE D et al. Breast cancer and breast-feeding results from an Australian case-control study. *Am J Epidemiol* 1989 **130** : 229-36

SMIGEL K. Taxol, Tamoxifen and Tsongas. Top cancer related stories of 1992. *J Natl Cancer Inst* 1993 **85** : 14-16

STANFORD JL, HERRINTON LJ, SCHWARTZ SM. Breast cancer incidence in asian migrants to the United States and their descendants. *Epidemiology* 1995a **6** : 181-183

STANFORD JL, WEISS NS, VOIGHT et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995b **274** : 137-142

STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH SJ et al. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy. *JAMA* 1991 **265** : 1985-1990

STEVENS RG. Breast cancer and electric power. *Biomed Pharmacother* 1993 **47** : 435-438

STOLL BA. Breast cancer : the obesity connection. *Br J Cancer* 1994 **69** : 799-801

STORM H, JENSEN OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *Br J Cancer* 1986 **54** : 483-492

TAO S-C, YU MC, ROSS RK et al. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988 **42** : 495-8

TAVANI A, LA VECCHIA C, FRANCESCHI S. Abortion and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1996 **65** : 401-405

TAVASSOLI FA, NORRIS HJ. A comparison of the results of long term follow up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast . *Cancer* 1990 **65** : 518-529

THOMAS DB. Oral contraceptives and breast cancer : review of the epidemiologic literature. *Contraception* 1991 **43** : 597-642

TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res* 1994 **138** : 209-23

TRICHOPOULOS D, HSIEH C-C, MACMAHON B et al. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983 **31** : 701-4

TRICHOPOULOS D, MACMAHON B, COLE P. Menopause and breast cancer risk. *JNCI* 1972 **48** : 605-13

TRICHOPOULOS A, KATSOUYANNI K, STUVER S et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995 **87** : 110-116

TROJANI M. Carcinomes in situ facteurs pronostiques. *Arch Anat Cytol Path* 1994 **42** : 234-250

TULINIUS H, SIGVALDASON H, OLAFSDOTTIR G, TRYGGVADOTTIR L. Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. *J Med Genet* 1992 **29** (3) : 158-64

TYNES T. Electromagnetic fields and male breast cancer. *Biomed Pharmacother* 1993 **47** : 425-427

VALAGUSSA P, BONADONNA G, VERONESI V. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. *Cancer* 1978 **41** : 1170-1178

VATTEN LJ, KVINSLAND S. Pregnancy - related factors and risk of breast cancer in a prospective study of 29 981 Norwegian women. *Eur J Cancer* 1992 **28 A** 6/7 : 1148-1153

VENN A, WATSON L, LUMLEY J. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 1995 **346** : 995-1000

VINDEFORS HARRIS BM, EKLUND G, MEIRIKO et al. Risk of cancer of the breast after legal abortion during first trimester : a swedish register study. *Br Med J* 1989 **299** : 1430-2

VOGEL PM, GEORGIADIS NG, FETTER BF et al. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981 **104** : 23-34

WHITEHEAD M, LOBO RA. Progestagen use in post-menopausal women. Consensus conference. *Lancet* 1988 **26** : 1243-1244

W.H.O., I.A.R.C. *Cancer : causes, occurrence and control*. Lyon : IARC, 1990 (Tomatis L, ed)

WILLETT WC, HUNTER DJ. Prospective studies of diet and breast cancer. *Cancer* 1994 **74** : 1085-9

WILLETT WC, STAMPLER, COLDITZ GA et al. Dietary fat and risk of breast cancer. *Engl J Med* 1987 **316** : 22-8

WINGO PA, LAYDE PM, LEE NC. The risk of breast cancer in post-menopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987 **257** : 209-15

WOLFF M, TONIALO P, LEE E et al. Blood levels of organochlorine residues and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 85 : 648-652

YAHALOM J, PETREK JA, BRIDDINGER PW. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease : a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992 10 : 1674-1681

YANG CP, DALING JR, BAND PR et al. Non contraceptive hormone use and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1992 3 : 475-9

YOO KY, TAJIMA K, KUROISHI T et al. Independent protective effect of lactation against breast cancer : a case-control study in Japan. *Am J Epidemiol* 1992 135 : 726-33

YUEN J, PERSSON I, BERGKVIST L. Hormone replacement therapy and breast cancer mortality in Swedish women : results after adjustment for healthy drug user effect. *Cancer Causes and Control* 1993 4 : 369-374