

Fostervekst, preeklampsi og fremtidig brystkreftrisiko

Bakgrunn. Undersøkelser av fødselsvekt og fremtidig brystkreftrisiko har ikke vist konsistente resultater, men kvinner som er født etter svangerskap med preeklampsi kan ha mer enn 50 % lavere risiko for brystkreft enn andre kvinner. I denne oversiktsartikkelen gjennomgår vi grunnlaget for sammenhengen mellom perinatale faktorer og risiko for brystkreft i voksenalder.

Materiale og metoder. Undersøkelser er inkludert ved elektronisk søk på Medline frem til 1. 2. 2002, og gjennom referanser som ikke er tilgjengelig på Medline, men som er referert i andre artikler.

Resultater. Litteraturen frem til 2002 tyder på at fødselsvekt har en positiv, men ikke særlig sterk sammenheng med fremtidig risiko for brystkreft. Derimot har kvinner som var utsatt for preeklampsi i mors liv, en slående reduksjon i brystkreftrisiko sammenliknet med kvinner født etter ukompliserte svangerskap. Litteraturen viser at toeggede tvillinger har økt risiko for brystkreft, mens det motsatte kan være tilfelle for eneggede tvillinger, sammenliknet med risikoen i befolkningen som helhet.

Fortolkning. Litteraturen tyder på at forhold i fosterlivet er av betydning for fremtidig risiko for brystkreft. Det er holdepunkter for at faktorer knyttet til økt veksthastighet kan øke risikoen, mens faktorer med antiøstrogen effekt kan virke beskyttende.

For vel ti år siden lanserte Trichopoulos hypotesen om at brystkreft kan føres tilbake til påvirkninger som fant sted allerede i mors liv (1). Det lå implisitt i hypotesen at faktorer som stimulerer intrauterin vekst og fører til høyere fødselsvekt også øker risikoen for fremtidig brystkreft hos døtrene. Hypotesen bygde på det grunnlag at hyperplastisk vekst både øker antallet celler og hastigheten på celledelingen i brystvev, og at dette igjen øker sannsynligheten for malign utvikling.

Undersøkelser av fødselsvekt og senere brystkreftrisiko har foreløpig ikke gitt sterk støtte til hypotesen (2). Den første store studien ble gjennomført i Uppsala, hvor man utnyttet informasjon fra fødejournaler helt tilbake til 1874, og frem til 1961 (3). Ved å koble fødselsdata mot krefregisteret ble det vist økende brystkreftrisiko med økende fødselsvekt, men økningen var svak og ikke

Tom Ivar Lund Nilsen
Lars J. Vatten

lars.vatten@medisin.ntnu.no
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim

Nilsen TIL, Vatten LJ.

Fetal growth, preeclampsia, and adult breast cancer risk.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2525–9

Background. Studies of the association between birth weight and future breast cancer risk have shown inconsistent results, but women born after preeclamptic pregnancies may have a risk reduction of more than 50% compared to other women. In this review we have examined the literature on the association between perinatal factors and adult risk of breast cancer.

Material and methods. We searched Medline for published literature until February 1, 2002 and included references that were not available through Medline, but have been referenced in other articles.

Results. Papers published until the beginning of 2002 suggest that birth weight is positively, but not strongly, associated with future risk of breast cancer. On the other hand, women who were exposed to preeclampsia in utero have a striking reduction in breast cancer risk compared to women whose mothers had uncomplicated pregnancies. Besides, dizygotic twins appear to be at increased risk, whereas monozygotic twins may have a reduced risk of breast cancer, compared to the general population.

Interpretation. The literature published until the beginning of 2002 suggests that factors that operate in utero are associated with future risk of breast cancer. Factors that increase growth velocity may be related to increased risk, whereas factors with anti-oestrogenic properties may have a protective effect.

statistisk signifikant. Senere samlet man inn fødselsopplysninger fra fire nabosykehus til Uppsala, men resultatene fra den samlede analysen viste ingen sammenheng med fødselsvekt (4). I mellomtiden hadde den store prospektive Nurses' Health Study i USA publisert resultater som tydet på en relativt klar sammenheng mellom fødselsvekt og senere brystkreftrisiko (5).

Imidlertid viste begge undersøkelsene fra Uppsala en klart lavere risiko for brystkreft blant kvinner som var født etter svangerskap med preeklampsi (3, 4). I begge studiene var risikoen mer enn 50 % lavere enn blant kvinner født etter ukompliserte svangerskap. En rimelig fortolkning av den lavere risiko for brystkreft blant kvinner som er født etter svangerskap med preeklampsi, kan være la-

vere fostervekst, og kanskje også lavere vekst i barndommen.

Vi har samlet informasjon fra tilgjengelig litteratur på dette området, og ved siden av fødselsvekt og preeklampsi har vi inkludert undersøkelser som har vurdert betydningen av prematuritet, tvillingfødsler og placentas vekt i forhold til fremtidig risiko for brystkreft.

Materiale og metode

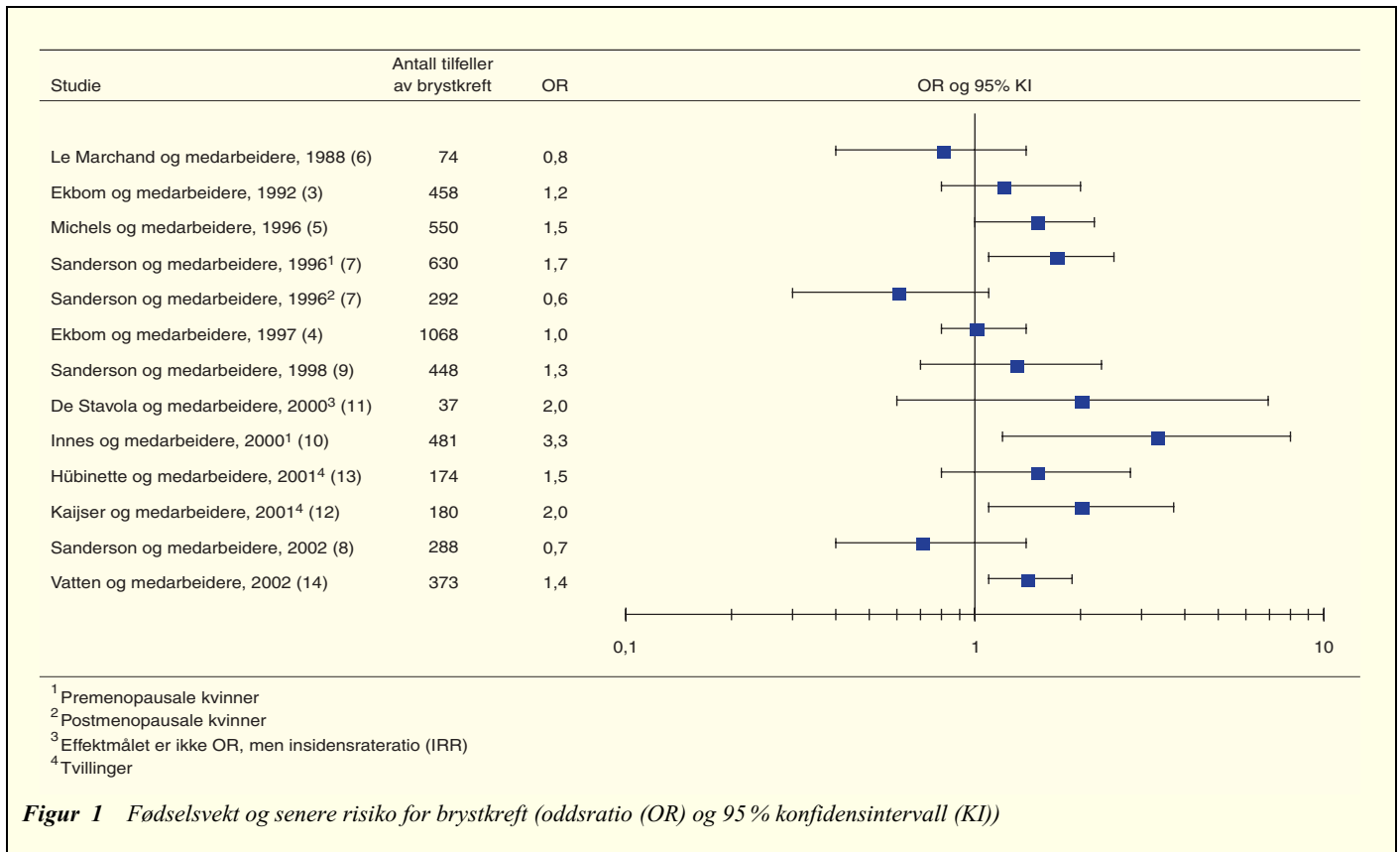
Vi har inkludert opplysninger fra publiserte undersøkelser der forholdet mellom perinatale faktorer og risiko for brystkreft ble studert. Undersøkelsene er publisert før 1.2. 2002, og utgjør alle studier som kunne identifiseres gjennom elektroniske søk i Medline eller via referanser som inngår i andre publiserte arbeider, men som ikke ble funnet gjennom elektroniske søk. Undersøkelsene er klassifisert som kohortundersøkelser eller pasient-kontroll-undersøkelser. Vi har ikke gjort noe forsøk på å rangere undersøkelsesens kvalitet etter formelle kriterier, men i diskusjonen fremgår det likevel at enkelte undersøkelser tillegges mer vekt enn andre.

Resultater

Fødselsvekt og fødselslengde

Flere studier har omhandlet sammenhengen mellom fødselsvekt og risiko for brystkreft som voksen, siden fødselsvekt kan være en indirekte markør for det hormonelle miljø i fosterlivet (1). Den første studien av fosterliv og brystkreft ble publisert to år før Trichopoulos lanserte sin hypotese, men viste ingen sammenheng mellom fødselsvekt og brystkreftrisiko (6). Siden 1990 er det publisert 12 studier av fødselsvekt og brystkreft, i hovedsak fra Sverige og USA. Figur 1 viser at den første svenske studien (3) fant en svak positiv sammenheng mellom fødselsvekt og brystkreftrisiko, mens en videreføring av denne studien med deltakere fra flere sykehus ikke viste tilsvarende sammenheng (4). I en amerikansk undersøkelse fant man en positiv sammenheng mellom fødselsvekt og brystkreft i premenopausal alder, mens det blant postmenopausale kvinner var en svak negativ sammenheng (7). En nylig publisert kinesisk undersøkelse påviste ingen klar sammenheng mellom fødselsvekt og brystkreftrisiko (8), mens de andre undersøkelsene i figuren viser en gjennomgående positiv sammenheng med fødselsvekt (5, 9–14).

Kohortundersøkelsen, som er fra Storbritannia, er liten men den inneholder tilgjengelig data om vekstutvikling også i barndommen (11). Den viste at kvinner som var relativt store ved fødsel, og samtidig relativt



høye ved sju års alder, hadde betydelig høyere risiko for brystkreft i voksen alder enn de andre. Med andre ord viste den britiske undersøkelsen at en effekt av høy fødselsvekt er avhengig av sterk vekst i barndommen.

I en nylig publisert norsk studie fulgte vi prosedyren til de svenske undersøkelsene, og samlet informasjon fra fødejournalene ved St. Olavs Hospital i Trondheim og ved Haukeland Sykehus i Bergen for perioden 1910–60 (14). Resultatene var nokså sammenfallende med resultatene i Nurses' Health Study (5), og viste en jevnt økende risiko med økende fødselsvekt (tab 1). I tillegg hadde vi opplysninger om fødselslengde og morkakens vekt, og fant en like sterk sammenheng mellom fødselslengde og brystkreftrisiko som for fødselsvekt (tab 1). Tidligere har bare to andre undersøkelser inneholdt informasjon om fødselslengde. Den første svenske studien (3) rapporterte en svak sammenheng mellom fødselslengde og brystkreftrisiko, mens man i den påfølgende undersøkelsen ikke fant noen sammenheng (4).

Prematuritet

Ekstremt premature fødsler har vært knyttet til høyere nivåer av østrogen både hos mor (15) og barn (16, 17). Ekbohm og medarbeidere fant at kvinner som var født før 33. svangerskapsuke hadde fire ganger høyere risiko for brystkreft sammenliknet med andre kvinner (4). En annen svensk undersøkelse, som bare inkluderte kvinner født før 35. svangerskapsuke eller som hadde fød-

selsvekt under 2000 g, viste tilsvarende resultater: Risikoen for brystkreft blant dem som var født mest premature var tre ganger høyere enn forventet ut fra landsgjennomsnittet i Sverige (18). Andre studier har derimot ikke funnet tilsvarende sammenhenger med prematuritet (5–7, 9, 10, 12, 13). En oversikt over resultatene er gitt i figur 2.

Preeklampsi

Preeklampsi er definert som blodtryksstigning etter 20. svangerskapsuke og proteiner i urinen. Svangerskap med preeklampsi kan også avvike fra normale svangerskap med hensyn til nivåer av ulike hormoner, som for eksempel østrogener, insulinlikt veksthormon eller leptin. Fosteret kan derfor utsettes

for intrauterin hormonell påvirkning som skiller seg fra ukompliserte svangerskap.

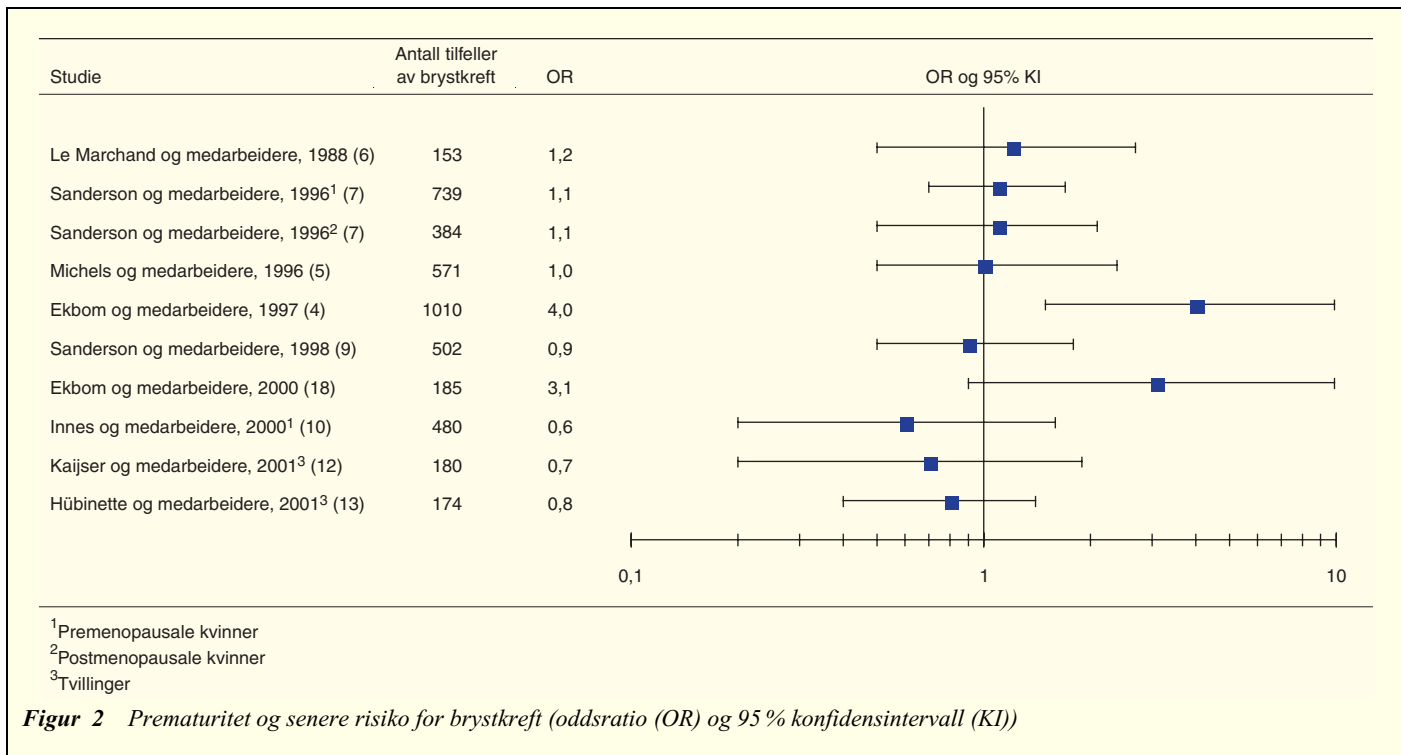
Foreløpig har fem undersøkelser publisert resultater om sammenhengen mellom intrauterin påvirkning av preeklampsi og fremtidig brystkreftrisiko hos døtrene (fig 3). En undersøkelse fra Hawaii fant en positiv sammenheng, men det var bare fire brystkrefttilfeller med eksponering for preeklampsi som inngikk i analysen (6). Resultatene av to svenske undersøkelser var basert på større materialer og viste en oppsiktsvekkende sterk reduksjon i brystkreftrisiko blant kvinner som hadde vært utsatt for preeklampsi i fosterlivet (3, 4). Resultatene av to amerikanske undersøkelser tyder også på at preeklampsi kan ha sammenheng med redusert fremtidig risiko for brystkreft, men resultatene er ikke så tydelige som i de svenske undersøkelsene (9, 10).

Placentas vekt

Morkaken er hovedorganet for regulering av fosterets hormonelle miljø under svangerskapet, og morkakens størrelse og funksjon kan derfor være knyttet til senere brystkreftrisiko hos døtrene. I den første publiserte undersøkelsen fant man at høy morkakevekt var forbundet med en svakt forhøyet risiko for fremtidig brystkreft blant døtrene (3). I en påfølgende analyse som inkluderte flere kvinner falt denne sammenhengen bort (4). Den norske undersøkelsen viste heller ingen sammenheng mellom morkakens vekt og døtrene risiko for brystkreft (14). På den

Tabell 1 Fødselsvekt, fødselslengde og placentas vekt i kvartiler i forhold til fremtidig risiko for brystkreft. Pasientkontrollundersøkelse av 373 brystkrefttilfeller og 1 150 kontroller (14)

Kvartil	Relativ risiko		
	Fødselsvekt	Fødselslengde	Placentas vekt
I	1,0	1,0	1,0
II	1,1	1,2	1,0
III	1,2	1,5	0,8
IV	1,4	1,3	1,1
P-trend	0,02	0,02	0,95



annen side har en svensk undersøkelse vurdert sammenhengen mellom morkakens vekt og sannsynligheten for å ha et mammo-gramfymønster som indikerer økt brystkreftrisiko. I den undersøkelsen ble det funnet at høy placenta-vekt var forbundet med økt sannsynlighet for å ha høyrisiko mammo-gramfymønster (19).

Tvillinger

I svangerskap med toeggede tvillinger er det som oftest to morkaker, og flere svangerskaphormoner kan ha høyere nivåer i slike svangerskap enn i svangerskap med bare ett foster og én morkake. På den annen side må én morkake produsere hormoner til to fostre i svangerskap med eneggede tvillinger. I slike svangerskap kan hormonpåvirkningen av hvert foster bli lavere enn for toeggede tvil-

linger eller for svangerskap med ett foster. Med dette som utgangspunkt har flere epidemiologiske studier sammenliknet brystkreftrisiko mellom tvillinger og barn født etter ettfostersvangerskap. I tråd med det enkelte forventet, viser resultatene at toeggede tvillinger har forhøyet risiko (4, 20–22), mens eneggede ser ut til å ha redusert risiko for brystkreft (4, 21, 22) (fig 4). Undersøkelser som ikke kunne skille mellom toeggede og eneggede tvillinger viser mindre tydelige resultater (7, 10, 20, 21, 23), men det er kanskje å forvente når man slår sammen eneggede og toeggede tvillinger til en gruppe.

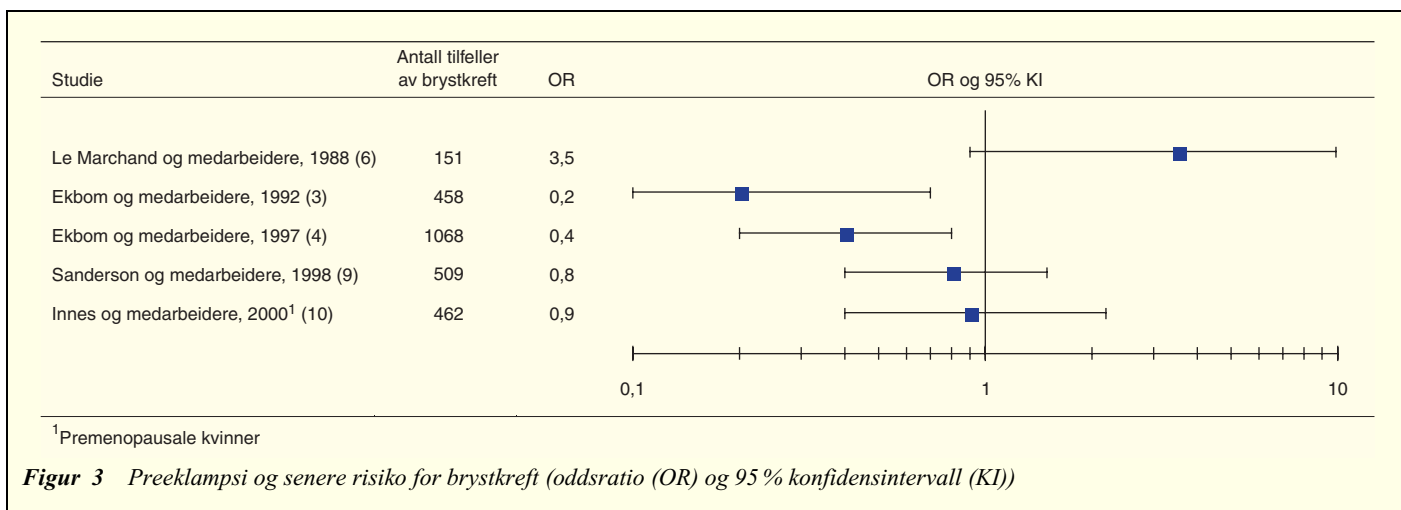
Andre faktorer

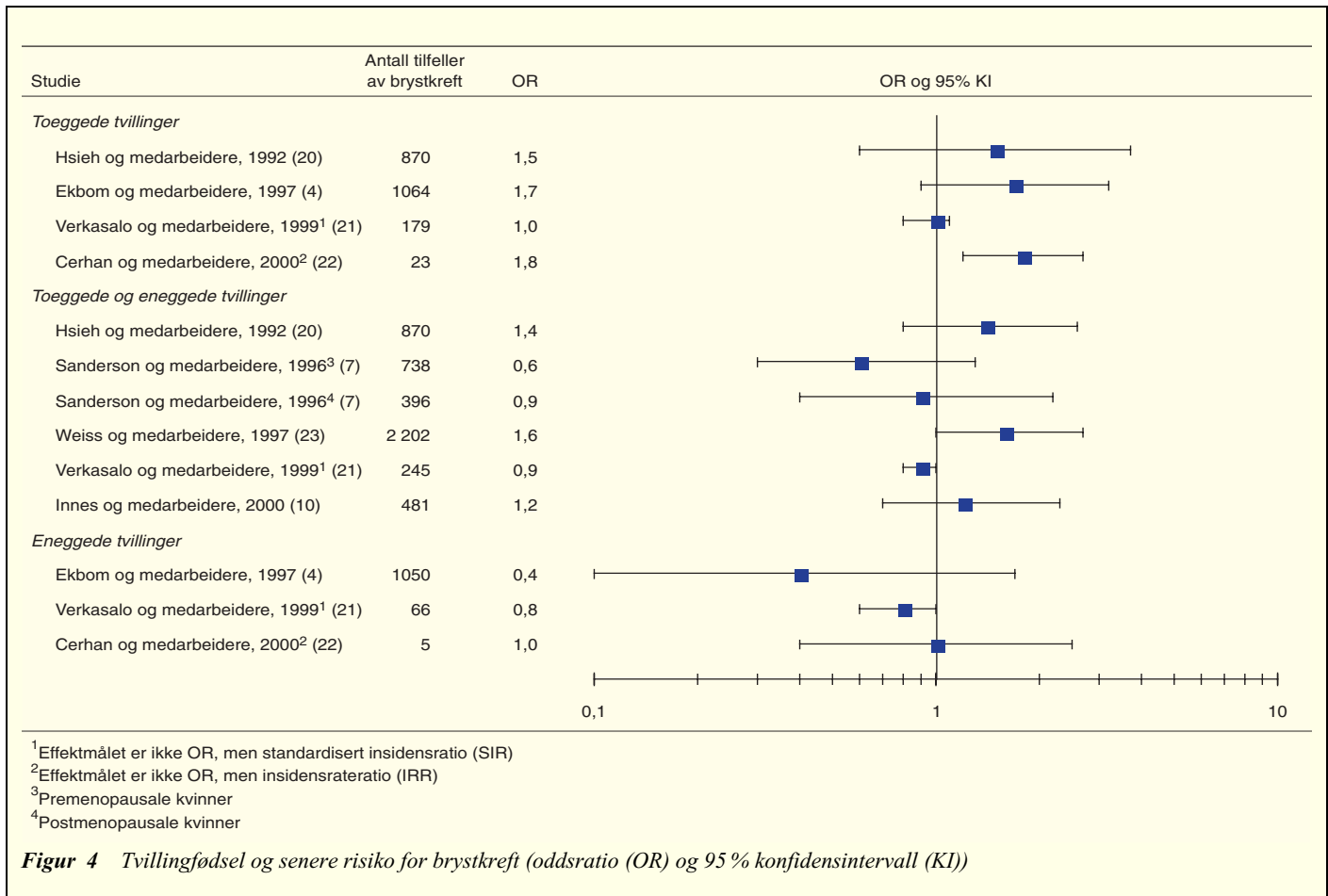
Noen undersøkelser har vist økt risiko hos døtre som ble født av relativt eldre mødre, mens andre ikke har vist tilsvarende sam-

menheng (2). Hvilket nummer man er i søskenflokket har ikke vist noen overbevisende sammenheng med risikoen for å utvikle brystkreft (2).

Den ene svenske studien fant en fordoblet risiko for brystkreft blant kvinner som hadde gulsott som nyfødte (4), og forfatterne viser i diskusjonen til at gulsott er forbundet med økte nivåer av østrogen hos nyfødte (15).

Enkelte andre funn kan også indikere at intrauterin påvirkning er av betydning for utviklingen av brystkreft senere i livet. For eksempel viste en undersøkelse at venstrehendte kvinner har høyere risiko enn høyrehendte (24). Et annet eksempel er at brystkreftrisikoen varierer med årstid for fødsel (25). Dessuten har en undersøkelse vist en svakt forhøyet risiko dersom moren hadde alvorlig svangerskapskvalme (9).





Diskusjon

Litteraturen frem til 2002 tyder på at fødselsvekt har en positiv, men ikke særlig sterk sammenheng med fremtidig risiko for brystkreft. Derimot har to svenske undersøkelser vist en slående reduksjon i brystkreftrisiko blant kvinner som var utsatt for preeklampsi i mors liv (3, 4). I begge studiene var risikoen mer enn 50 % lavere enn blant kvinner født etter ukompliserte svangerskap. Disse resultatene har så ført til nye undersøkelser som prøver å forstå hvorfor preeklampsi kan ha denne effekten på døtrene. Dessuten tyder litteraturen på at toeggede tvillinger har økt risiko for brystkreft, mens det motsatte er tilfelle for eneggede tvillinger.

Hormoner

Det lå innebygd i Trichopoulos' hypotese at intrauterin østrogenpåvirkning er en viktig faktor som kan øke risikoen for fremtidig brystkreft (1). Resultatene av en undersøkelse som sammenliknet gravide kvinner i Kina og USA har utfordret denne oppfatningen, siden gravide kvinner i Boston, som har høy forekomst av brystkreft, hadde signifikant lavere nivåer av østrogen enn gravide kvinner i Shanghai, som har lav forekomst av brystkreft (26).

Andre undersøkelser har vist at insulinlik vekstfaktor-I (IGF-I) kan spille en rolle i patogenesen til flere kreftformer, blant andre brystkreft. Denne vekstfaktoren har betyd-

ning gjennom hele livet, men er kanskje viktigst i perioder med rask vekst, det vil si in utero, i den peripubertale vekstspurt og i ungdomstiden. I svangerskapet er morkaken et viktig produksjonssted for IGF-I, og sammenhengen mellom fødselsvekt og fremtidig brystkreftrisiko kan kanskje formidles gjennom intrauterin påvirkning av IGF-I.

Preeklampsi og fostervekt

Preeklampsi er karakterisert ved blodtrykkstigning og proteinuri i svangerskapet, og ved alvorlig preeklampsi er både placentas funksjon og fosterets vekst redusert (27). En rimelig fortolkning av den lavere risiko for brystkreft blant kvinner som er født etter svangerskap med preeklampsi, kan være lavere fostervekst, og kanskje også lavere vekst i barndommen. På den annen side ser ikke den milde formen for preeklampsi ut til å affisere fosterveksten i vesentlig grad (28). Derfor er det mulig at den reduserte brystkreftrisikoen bare er knyttet til preeklampsi som har hemmet fosterets vekst.

Forfatterne av undersøkelsene fra Uppsala fortolket sine funn slik at den lavere risikoen for brystkreft hos døtrene kan skyldes at preeklampsi er forbundet med lavere intrauterin østrogenpåvirkning (3, 4). En stor prospektiv undersøkelse fra Danmark gir imidlertid grunn til å peke på en alternativ forklaring (29). Den viste at høye mater-

nelle verdier av alfafetoprotein i andre trimester var forbundet med redusert risiko for brystkreft for mødrene senere i livet. En amerikansk pasient-kontroll-undersøkelse har vist et liknende resultat (30).

Alfafetoprotein er et glykoprotein med antiøstrogene egenskaper (31, 32). Det produseres i fosterets lever og går gjennom placenta til den materielle sirkulasjon. Produksjonen når et toppunkt omtrent ved svangerskapsuke 32, hvorpå produksjonen faller dramatisk frem mot termin. Dyreeksperimenter har vist at alfafetoprotein kan hemme østrogenavhengige mammakarsinomer (31), og bestemte peptider isolert fra humant alfafetoprotein kan undertrykke vekst av brystkreftceller (33).

En norsk undersøkelse av preeklampsi ved nesten 13 000 fødsler i Stavanger har studert forholdet mellom preeklampsi og fødselsvekt, og i den sammenheng målt faktorer i navleveneblod som både kan være relatert til preeklampsi og til fostervekst (28). Motivet for undersøkelsen var først og fremst å forstå bedre hvordan faktorer i navleveneblod er knyttet til fødselsvekt og preeklampsi. Men dermed kan man også bedre forstå hvordan preeklampsi kan tenkes å redusere døtrenes fremtidige risiko for brystkreft.

Sammenliknet med kontrollgruppen, var det mye lavere IGF-I-nivå i navleveneblod i gruppen med alvorlig preeklampsi (34).

Alfaføtoproteinkonsentrasjonen var vesentlig høyere ved alvorlig preeklampsi, mens østradiolkonsentrasjonen ikke var vesentlig forskjellig mellom gruppene (35). I tillegg viste resultatene en sterk positiv sammenheng mellom IGF-I og fødselsvekt, mens det ikke var noen klar sammenheng med fødselsvekt, verken for alfaføtoprotein eller for østradiol målt i navleveneblod. Resultatene gir grunnlag for å hevde at IGF-I er knyttet til fostervekst, men også til alvorlig preeklampsi (36), og at alfa-føtoprotein, men ikke østradiol, er knyttet til alvorlig preeklampsi, men ikke til fostervekst.

Mange undersøkelser av kvinner i voksen alder har vist en klar positiv sammenheng mellom kroppshøyde og brystkreftrisiko. Slike resultater blir oftest fortolket som uttrykk for at vekst i barndommen og i vekstspurtten rundt menarkealder påvirker risikoen for å få brystkreft som voksen. IGF-I-nivået målt blant voksne kvinner har derimot ikke vist noen klar sammenheng med brystkreft. Resultatene fra the Nurses' Health Study i USA tyder på en viss sammenheng med IGF-I blant premenopausale kvinner (37), men andre studier har ikke kunnet bekrefte dette funnet.

På den annen side har en relativt liten kohortundersøkelse fra Storbritannia vist at kvinner som var relativt store ved fødsel, og samtidig relativt høye ved sju års alder, hadde betydelig høyere risiko for brystkreft i voksen alder enn de andre kvinnene i kohorten (11). Denne undersøkelsen peker altså på at en positiv sammenheng mellom fødselsvekt og risiko for brystkreft kan være avhengig av sterk vekst i barndommen. I fremtidige undersøkelser av sammenhengen mellom perinatale forhold og brystkreft i voksen alder vil det være av stor interesse at man også kan vurdere vekst og utvikling i barndom og tidlig ungdom.

Det er også grunn til å forfølge de funn som foreløpig er gjort i forhold til alfaføtoprotein (29, 30, 35). Dersom høye nivåer av alfaføtoprotein gir beskyttelse mot fremtidig brystkreftutvikling, både hos gravide og deres døtre, kan denne faktoren spille en viktig rolle og øke vår forståelse av brystkreftsykdommens naturlige utvikling. Dersom preeklampsi også gir en viss beskyttelse, kan resultatene av den norske undersøkelsen av preeklampsi tyde på at effekten kan formidles gjennom høye nivåer av alfaføtoprotein.

Konklusjon

Denne litteraturstudien tyder på at fosterlivet kan ha betydning for utviklingen av brystkreft senere i livet, og at fosterets vekst-hastighet kan spille en nøkkelrolle. Det kan hevdes at faktorene som er undersøkt, for eksempel fødselsvekt, preeklampsi og tvillinger, er grove markører for biologiske prosesser i fostertiden, og at de biologiske mekanismene som disse faktorene kan være indikatorer for, fortsatt er uklare. Forhold som bestemmer fysisk vekst og kjønnsutvikling i perioden fra fosterliv, gjennom barndom,

pubertet og ungdom er derfor viktige forskningsområder som kan fremme forståelsen av brystkreftsykdommens naturlige forløp.

Arbeidet er støttet økonomisk av Den Norske Kreftforening, Norges forskningsråd og National Institutes of Health i USA.

Litteratur

1. Trichopoulos D. Does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990; 335: 939–40.
2. Potischman N, Troisi R. In-utero and early exposures in relation to risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 561–73.
3. Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC, Lan SJ. Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet* 1992; 340: 1015–8.
4. Ekblom A, Hsieh CC, Lipworth L, Adami HO, Trichopoulos D. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 71–6.
5. Michels KB, Trichopoulos D, Robins JM, Rosner BA, Manson JE, Hunter DJ et al. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996; 348: 1542–6.
6. Le Marchand L, Kolonel LN, Myers BC, Mi M-P. Birth characteristics of premenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 1988; 57: 437–9.
7. Sanderson M, Williams MA, Malone KE, Stanford JL, Emanuel I, White E et al. Perinatal factors and risk of breast cancer. *Epidemiology* 1996; 7: 34–7.
8. Sanderson M, Shu XO, Jin F, Dai Q, Ruan Z, Gao Y-T et al. Weight at birth and adolescence and premenopausal breast cancer in a low-risk population. *Br J Cancer* 2002; 86: 84–8.
9. Sanderson M, Williams MA, Malone KE, Stanford JL, Emanuel I, White E et al. Perinatal factors and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 57: 437–9.
10. Innes K, Byers T, Schymura M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1121–8.
11. Stavola BL, Hardy R, Kuh D, Silva IS, Wadsworth M, Swerdlow AJ. Birthweight, childhood growth and risk of breast cancer in a British cohort. *Br J Cancer* 2000; 83: 964–8.
12. Kajser M, Lichtenstein P, Granath F, Erlandsson G, Cnattingius S, Ekblom A. In utero exposures and breast cancer: a study of opposite-sexed twins. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 60–2.
13. Hübinette A, Lichtenstein P, Ekblom A, Cnattingius S. Birth characteristics and breast cancer risk: a study among like-sexed twins. *Int J Cancer* 2001; 91: 248–51.
14. Vatten LJ, Mæhle BO, Nilsen TIL, Tretli S, Hsieh CC, Trichopoulos D et al. Birth weight as a predictor of breast cancer: a case-control study in Norway. *Br J Cancer* 2002; 86: 89–91.
15. Mazor M, Hershkovitz R, Chaim W, Levy J, Sharony Y, Leiberman JR et al. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17 beta-estradiol ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 231–6.
16. Robine N, Relier JP, Le Bars S. Urocytogram, an index of maturity in premature infants. *Biol Neonate* 1988; 54: 93–9.
17. Sedin G, Bergquist C, Lindgren PG. Ovarian hyperstimulation syndrome in preterm infants. *Pediatr Res* 1985; 19: 548–52.
18. Ekblom A, Erlandsson G, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO, Cnattingius S. Risk of breast cancer in prematurely born women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 840–1.
19. Ekblom A, Thurffjell E, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami H-O. Perinatal characteristics and adult mammographic patterns. *Int J Cancer* 1995; 61: 177–80.
20. Hsieh CC, Lan SJ, Ekblom A, Petridou E, Ad-

ami HO, Trichopoulos D. Twin membership and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1321–6.

21. Verkasalo PK, Kaprio J, Pukkala E, Koskenvuo M. Breast cancer risk in monozygotic and dizygotic female twins: a 20-year population-based cohort study in Finland from 1976 to 1995. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 271–4.

22. Cerhan JR, Kushi LH, Olson JE, Rich SS, Zheng W, Folsom AR et al. Twinship and risk of postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 261–5.

23. Weiss HA, Potischman NA, Brinton LA, Brogan D, Coates RJ, Gammon MD et al. Prenatal and perinatal risk factors for breast cancer in young women. *Epidemiology* 1997; 8: 181–7.

24. Titus-Ernstoff L, Newcomb PA, Egan KM, Baron JA, Greenberg ER, Trichopoulos D et al. Left-handedness in relation to breast cancer risk in postmenopausal women. *Epidemiology* 2000; 11: 181–4.

25. Yuen J, Ekblom A, Trichopoulos D, Hsieh CC, Adami HO. Season of birth and breast cancer risk in Sweden. *Br J Cancer* 1994; 70: 564–8.

26. Lipworth L, Hsieh CC, Wide L, Ekblom A, Yu SZ, Yu GP et al. Maternal pregnancy hormone levels in an area with a high incidence (Boston, USA) and in an area with a low incidence (Shanghai, China) of breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 7–12.

27. Roberts J, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53–6.

28. Ødegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KÅ, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 950–5.

29. Melbye M, Wohlfart J, Lei U, Nørgaard-Pedersen B, Mouridsen HT, Lambe M et al. α -fetoprotein levels in maternal serum during pregnancy and maternal breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1001–5.

30. Richardson BE, Hulka BS, Peck JL, Hughes CL, van den Berg BJ, Christianson RE et al. Levels of maternal serum alpha-fetoprotein (AFP) in pregnant women and subsequent breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 719–27.

31. Jacobson HI, Bennett JA, Mizejewski GJ. Inhibition of estrogen-dependent breast cancer growth by a reaction product of alpha-fetoprotein and estradiol. *Cancer Res* 1990; 50: 415–20.

32. Bennet JA, Zhu S, Pagano-Mirarchi A, Kellom TA, Jacobson HI. Alpha-fetoprotein derived from a human hepatoma prevents growth of estrogen-dependent human breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2877–84.

33. Vakharia D, Mizejewski GJ. Human alpha-fetoprotein peptides bind estrogen receptor and estradiol, and suppress breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 41–52.

34. Vatten LJ, Ødegård RA, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins in umbilical cord plasma in relation to preeclampsia and infant birth weight: a prospective study in Norway. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 85–90.

35. Vatten LJ, Romundstad PR, Odegard RA, Nilsen ST, Trichopoulos D, Austgulen R. Alpha-fetoprotein in umbilical cord in relation to severe pre-eclampsia, birth weight and future breast cancer risk. *Br J Cancer* 2002; 86: 728–31.

36. Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 751–8.

37. Hankinson S, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393–6.

○