

DÉCEMBRE 2013

Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif chez l'adulte

COLLECTION

État des lieux & des connaissances

ÉLÉMENTS DE CONTEXTE

FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS

PERSPECTIVES DE PRÉVENTION

DESCRIPTION DES RISQUES DE
SECOND CANCER PRIMITIF PAR
LOCALISATION DE CANCER

L'Institut national du cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur le site :

www.e-cancer.fr

Ce document doit être cité comme suit : © *Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif chez l'adulte*, collection état des lieux et des connaissances ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, décembre 2013.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour des courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa.

Contributeurs

Parties 1 et 2

- Rédacteur Institut national du cancer (INCa) : Julie Gaillot-de Saintignon, département prévention
- Relecteurs INCa : Dominique Bessette (responsable du département prévention), Nicole Rasamimanana-Cerf (département observation, veille et documentation), Jérôme Viguié (directeur du pôle santé publique et soins)
- Relecteurs du réseau NACRe : Paule Latino-Martel (coordinatrice du réseau Nacre, INRA) Nathalie Druésne-Pecollo (INRA)
- Relecteurs du réseau Francim¹ : Pascale Grosclaude (registre des cancers du Tarn), Jérémie Jégu (registre des cancers du Bas-Rhin), Michel Velten (registre des cancers du Bas-Rhin)
- Autres relecteurs : Anne Gangler (Médecin généraliste, Angers), Angela Ruiz (Médecin généraliste, Tours)

Partie 2

Cancer du sein et cancers gynécologiques

- Groupe de travail : François Eisinger (médecin interniste, Marseille), Éric Fondrinier (chirurgien oncologue, Angers), Anne Gangler (médecin généraliste, Angers), Laurent Mignot (oncologue médical, Paris), Catherine Noguès (oncogénéticienne, Saint-Cloud), Angela Ruiz (médecin généraliste, Tours), Pascale Santana (médecin généraliste, Paris), Florent de Vathaire (épidémiologiste, Villejuif)
- Relecteurs du réseau Francim : Bénédicte Lapotre-Ledoux (registre des cancers de la Somme), Florence Molinié (registre des cancers de la Loire Atlantique-Vendée), Brigitte Tretarre (registre des cancers de l'Hérault)

Cancers uronéphrologiques

- Groupe de travail : Rémy Delva (oncologue médical, Angers), Arnaud Porte (INCa), Stéphanie Servagi-Vernat (radiothérapeute, Besançon), Florent de Vathaire (épidémiologiste, Villejuif)

- Relecteurs du réseau Francim : Françoise Colombani (registre des cancers de la Gironde), Pascale Grosclaude (registre des cancers du Tarn)

Cancers des voies digestives

- Groupe de travail : Thierry André (oncologue médical, Paris), Émilie Bernat (INCa), François-Xavier Caroli-Bosc (hépato-gastro-entérologue, Angers), François Eisinger (médecin interniste, Marseille), Catherine Noguès (onco-généticienne, Saint-Cloud), Denis Pezet (chirurgien digestif, Clermont-Ferrand)
- Relecteurs du réseau Francim : Guy Launoy (registre des cancers de Basse-Normandie), Anne-Marie Bouvier (registre des cancers de Basse-Normandie)

Cancers des voies aérodigestives supérieures et du poumon

- Groupe de travail : Didier Duhot (médecin généraliste, Pantin), Marianne Perreau-Saussine (INCa), Dominique de Raucourt (chirurgien ORL, Caen), Stéphane Temam (chirurgien ORL, Villejuif)
- Relecteurs du réseau Francim : Patricia Delafosse (registre des cancers de l'Isère), Anne Valérie Guizard (registre des cancers du Calvados), Jérémie Jégu (registre des cancers du Bas-Rhin), Michel Velten (registre des cancers du Bas-Rhin), Karine Ligier (registre des cancers de Lille et sa région)

Cancers hématologiques

- Groupe de travail : Didier Duhot (médecin généraliste, Pantin), Christophe Fermé (onco-hématologue, Villejuif), Théodore Girinsky (onco-hématologue, Villejuif), Christian Gisselbrecht (onco-hématologue, Paris), Hagay Sobol (onco-généticien, Marseille), Pascal Santana (médecin généraliste), Catherine Thieblemont (onco-hématologue, Paris)
- Relecteurs du réseau Francim : Marc Maynadié (registre des hémopathies malignes de Côte d'Or), Alain Monnereau (registre des hémopathies malignes de Gironde), Xavier Troussard (registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie)

1. Francim : Réseau français des registres des cancers

Synthèse

Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif

Tandis que l'incidence des cancers augmente, la survie des patients atteints de cancers s'améliore avec pour corollaire une augmentation de la population ayant un antécédent de cancer. Cette population a été estimée, en France, à 3 millions de personnes pour l'année 2008. Identifier les besoins de ces personnes est un nouveau défi à relever, au premier rang duquel figure la prévention d'un second cancer primitif (nouveau cancer autre que récurrence locale ou métastase), événement susceptible de modifier la survie en entachant le pronostic vital à court, moyen ou long termes.

Ainsi, l'Institut national du cancer publie un rapport intitulé « Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif » qui décrit, dans sa première partie, la problématique de la survenue d'un second cancer primitif en présentant les facteurs de risques associés et des pistes d'actions de prévention à développer. Une seconde partie du document apporte des précisions quant à la nature des risques de second cancer primitif par localisation de cancer.

Le risque de second cancer primitif (SCP) ne concerne pas toutes les personnes touchées par un cancer

Le risque moyen de SCP après un premier diagnostic de cancer chez l'adulte apparaît légèrement plus élevé que le risque de cancer dans la population générale. Ce sur-risque faible lorsque l'on prend en compte l'ensemble des patients, peut s'avérer élevé pour certains ou inexistant pour d'autres. Il s'agit donc de transmettre une information mesurée aux patients, de rassurer certains patients et de repérer et prendre en charge de façon adaptée les situations les plus sensibles.

La description des risques par localisation de cancer, à partir des données de la littérature scientifique, a fait l'objet d'un travail d'expertise mené par l'INCa pour permettre aux cliniciens de mieux identifier les patients à risque et de connaître la nature des risques qu'ils présentent (types de SCP à surveiller, délais d'apparition probables, niveaux et facteurs de risque associés) (cf. partie 2). Il est à noter que l'analyse des risques de SCP nécessite un recul important de suivi des patients. Ainsi, certains risques décrits dans la littérature sont liés à des stratégies thérapeutiques qui ont évolué et qui ne concernent pas les patients traités plus récemment (ex : réduction de l'indication de chimiothérapie MOPP et réduction des doses d'irradiation pour le traitement du lymphome hodgkinien).

La problématique de la survenue d'un SCP doit être mieux prise en compte dans le parcours de prise en charge en cancérologie

Les études dédiées à l'identification des facteurs de risque de SCP sont peu nombreuses. Certains facteurs identifiés sont intrinsèques à l'individu, comme le fait de présenter une prédisposition génétique au cancer ; d'autres sont liés au premier cancer diagnostiqué, comme l'âge au diagnostic du premier cancer, la localisation du premier cancer (en particulier les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS), de l'œsophage, du poumon ou un lymphome hodgkinien) ou certains protocoles thérapeutiques reçus ; d'autres encore sont liés aux comportements comme le tabagisme, la consommation d'alcool (pour les patients atteints de cancer des VADS) et une surcharge pondérale (pour les patientes atteintes de cancer du sein)². L'impact d'autres facteurs sur le risque de SCP reste à préciser, notamment le rôle de facteurs nutritionnels protecteurs (ex : activité physique, consommation de fruits et de légumes), de la prise de traitements hormonaux après cancer du sein ou d'infections persistantes par certains agents oncogènes.

2. Revue systématique de la littérature sur les facteurs nutritionnels et le risque de seconds cancers primitifs, NACRe, 2010

Ainsi, la réduction du risque de SCP pour les patients concernés nécessite une attention particulière de l'équipe de cancérologie à plusieurs niveaux :

- la prise en compte des risques de SCP lors de la planification du parcours de prise en charge du patient afin de favoriser la détection précoce de nouvelles tumeurs primitives. Ceci sera pertinent lorsque le risque est élevé, que la détection des SCP est possible et qu'elle apporte un bénéfice au patient. Cette démarche nécessitera, dans certains cas, une coordination entre différents spécialistes d'organe (comme, par exemple, pour la surveillance du risque de cancer de l'œsophage après cancer des VADS). Elle devra aussi, dans certains cas, intégrer une stratégie de suivi à long terme (le risque de SCP peut apparaître à distance du diagnostic et/ou persister plus de 20 ans après le diagnostic) ;
- une orientation optimale des patients vers les consultations d'oncogénétiques dans le cas de signes évocateurs d'une prédisposition au cancer ;
- l'identification des situations de surtraitements qui exposent à un risque de SCP (nécessité de

développer la recherche relative aux effets des traitements à long terme et à la désescalade thérapeutique) ;

- le développement d'une approche de prévention des expositions aux facteurs de risques évitables des SCP (conseils délivrés et/ou programmes d'intervention spécifiques).

La prévention de certains comportements à risques de SCP représente un enjeu important de la prévention tertiaire

Il apparaît important de développer une démarche de prévention après chaque diagnostic de cancer. Dans ce sens, le sevrage tabagique dès la mise en place du traitement (et sa poursuite sur le long terme) apparaît comme une problématique majeure : d'une part, parce que parmi les situations présentant le niveau de risque le plus élevé³, la majorité des localisations de SCP sont connues pour avoir une étiologie tabagique forte (poumon, cavité buccale/pharynx, œsophage) (cf. tableau page précédente) ; d'autre part, parce que plusieurs études ont d'ores et déjà montré, que le fait de continuer à fumer après un diag-

Situations de SCP les plus à risque, c'est-à-dire associées à un excès de risque absolu supérieur à 15 pour 10 000 personnes-années d'après l'étude de Curtis *et al.*, 2006.

Localisation du cancer initial	SCP associé
Sein	Sein
Vessie	Poumon*
Œsophage	Cavité buccale/pharynx*
Cavité buccale/pharynx	Cavité buccale/pharynx* Œsophage* Poumon*
Larynx	Poumon* Cavité buccale/pharynx*
Poumon	Poumon*
Leucémie lymphoïde chronique	Poumon*
Lymphome hodgkinien	Sein

* localisations connues pour avoir une étiologie tabagique forte

nostic de cancer était associé à une augmentation du risque de SCP.

Des études interventionnelles devraient permettre de préciser quantitativement les bénéfices apportés par la réduction de l'exposition aux facteurs de risque modifiables de SCP (alcool, tabac, surpoids). Les effets de la réduction de ces expositions devront être analysés au regard, non seulement de la diminution du risque de SCP, mais aussi de l'amélioration de la survie globale, de la qualité de vie, de réduction du risque de récurrence et de la survenue d'autres pathologies. En effet, la consommation d'alcool, la surcharge pondérale et, plus encore, le tabagisme sont associés à la dégradation de la qualité de vie aussi bien qu'au développement d'autres pathologies graves comme les maladies cardiovasculaires. La détermination des critères d'une meilleure adhésion des patients atteints de cancer

aux messages de prévention est également un domaine de recherche à développer.

En conclusion, ce rapport permet d'objectiver les localisations les plus à risque de survenue de SCP et de les faire connaître pour une prise en charge appropriée. Il apparaît que **la prévention du risque de SCP doit s'inscrire, dès maintenant, dans une démarche de prévention tertiaire active, reposant sur des objectifs identifiés comme prioritaires pour la santé à long terme des patients tels que la promotion du sevrage tabagique pour tout patient fumeur.** Les études montrent que les patients sont en attente d'informations dans ce domaine transmises par l'équipe de cancérologie, en particulier l'oncologue. L'annonce d'un diagnostic de cancer apparaît effectivement comme un moment propice aux changements de comportements à risque.

3. Correspondant à un excès de risque absolu (ERA) supérieur à 15/10 000 personnes.années dans la publication de Curtis *et al.*, 2006

Sommaire

PARTIE 1

Les enjeux de la prévention des seconds cancers primitifs 10

1. Les éléments de contexte	11
1.1. La population vivant avec un antécédent personnel de cancer	11
1.2. Définition du terme second cancer primitif (SCP)	11
1.3. Estimation du risque de SCP	12
2. Les facteurs de risque de SCP	15
2.1. Un âge jeune au diagnostic	15
2.2. La localisation du premier cancer	16
2.3. L'existence d'une susceptibilité génétique au cancer	16
2.4. Certains protocoles thérapeutiques anticancéreux	17
2.5. Des facteurs de risque comportementaux	18
2.6. Infections et état d'immunosuppression	21
3. Les perspectives en termes d'actions de prévention des SCP	22
3.1. Intégrer des conseils de prévention à la prise en charge en cancérologie	22
3.2. Les interventions de prévention à promouvoir en priorité	23
Conclusion partie 1	26

PARTIE 2

Analyse des risques de second cancer primitif selon la localisation du premier cancer diagnostiqué 28

1. Cancer du sein et cancers gynécologiques	30
1.1. Cancer du sein	30
1.2. Cancer de l'endomètre	36
1.3. Cancer de l'ovaire.....	38
1.4. Cancer du col de l'utérus.....	40
2. Cancers uronéphrologiques	44
2.1. Cancer de la prostate	44
2.2. Cancer de la vessie	45
2.3. Cancer du rein	47
2.4. Cancer du testicule.....	49
3. Cancers des voies digestives	54
3.1. Cancer colorectal	54
3.2. Cancer de l'estomac.....	58
3.3. Cancer de l'œsophage.....	60
3.4. Cancer du pancréas.....	61

4. Cancer des voies aérodigestives supérieures et du poumon	62
4.1. Cancer des voies aérodigestives (VADS)	62
4.2. Cancer du poumon	68
5. Cancers hématologiques	70
5.1. Lymphome non hodgkinien (LNH)	70
5.2. Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	74
5.3. Leucémie myéloïde chronique (LMC)	76
5.4. Leucémie aiguë (LA)	77
5.5. Myélome multiple (MM)	80
5.6. Lymphome hodgkinien (LH)	80
Conclusion partie 2	86
Bibliographie.....	88

Indicateurs épidémiologiques utilisés

Les études épidémiologiques disponibles fournissent plusieurs types de données pour décrire les risques de SCP :

- **l'incidence cumulée** : pourcentage de patients ayant développé un SCP dans un intervalle de temps défini. Il s'agit d'une mesure absolue de l'incidence de SCP ;
- **le risque relatif (RR)** : rapport entre le risque de maladie chez les personnes exposées (ici les personnes ayant une première tumeur) et chez les personnes non exposées. Un $RR = 1$ signifie que le facteur d'exposition étudié n'est pas associé à l'apparition de la maladie, un $RR > 1$ signifie que le facteur est lié positivement à l'apparition de la maladie et un $RR < 1$ signifie que le facteur d'exposition est un facteur protecteur ;
- **le ratio standardisé d'incidence (ou SIR : Standard incidence ratio)** : mesure utilisée pour déterminer si, dans une population particulière, le nombre de cas d'un événement est plus élevé ou plus faible que le nombre de cas attendus en considérant la population et sa distribution d'âge. Il s'agit du rapport entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus. Celui-ci peut être assimilé au risque relatif lorsque la population de référence de l'étude est représentative de la population générale ;
- **l'excès de risque absolu (ERA)** : mesure de la différence entre le risque observé et le risque attendu dans la population générale⁴. La valeur de cet indicateur est « élevée » si le risque est augmenté par rapport à celui de la population générale et si l'événement considéré connaît une fréquence importante. À l'inverse, sa valeur est « faible » lorsque le risque est proche de celui de la population générale (même si l'événement

est fréquemment observé, ex : survenue d'un cancer du sein) ou lorsque l'événement est rare (même s'il est associé à un risque relatif élevé). L'ERA est exprimé en nombre pour 10 000 personnes-années.

Pour faciliter la compréhension de l'ERA, il est possible de faire l'approximation suivante : un ERA de 10 pour 10 000 personnes-années correspond à un excès de 10 patients sur 1 000 patients suivis pendant 10 ans ou à un excès de 1 patient sur 100 suivis 10 ans.

La hiérarchisation des situations à risques de SCP a été réalisée, dans ce document, en prenant comme référence les ERA calculés dans l'étude publiée par le NCI (1). Le classement présente uniquement les situations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1 pour 10 000 personnes-années avec la règle suivante :

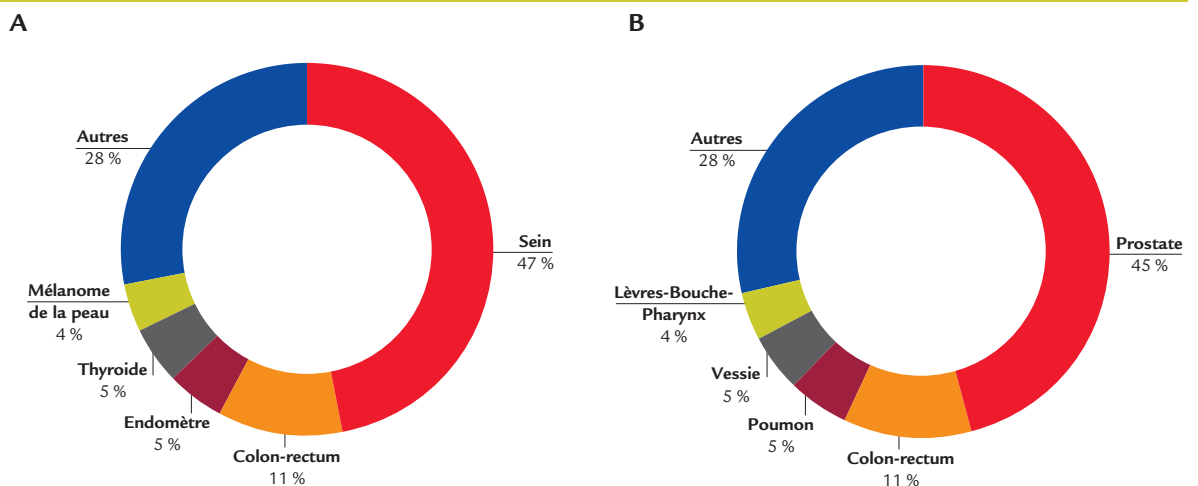
- les **situations de « niveau 1 »** correspondent à un ERA supérieur à **15 pour 10 000 personnes-années**. Elles représentent 10 % des situations de SCP décrites dans ce document ;
- les **situations de « niveau 2 »** correspondent à un ERA compris **entre 5 et 15 pour 10 000 personnes-années** ;
- les **situations de « niveau 3 »** correspondent à un ERA compris **entre 1 et 5 pour 10 000 personnes-années**. Elles représentent près de deux tiers des situations de SCP décrites dans ce document.

4. Formule de calcul de l'ERA = (Nombre de cancers observés - nombre de cancers attendus) / Nombre de personnes-années

PARTIE 1

Les enjeux de la prévention des seconds cancers primitifs

FIGURE 1 : RÉPARTITION PAR LOCALISATION DES CAS PRÉVALENTS DE CANCERS À 10 ANS EN 2008 CHEZ LA FEMME (A) ET CHEZ L'HOMME (B)



Source des données utilisées : Réseau Francim, registre du cancer de l'Isère. « Estimation de la prévalence du cancer en France en 2008 dans la population âgée de 15 ans et plus : prévalence partielle et prévalence totale », en cours de publication

1. Les éléments de contexte

1.1. La population vivant avec un antécédent personnel de cancer

1.1.1. « L'après-cancer »

Alors que l'incidence des cancers augmente, la survie des patients atteints de cancers s'améliore avec, pour corollaire, une augmentation de la population ayant un antécédent de cancer et l'émergence d'une nouvelle problématique de santé publique, la gestion de l'après-cancer. Il est important d'étudier les spécificités et les besoins de la population concernée. Cette problématique a été inscrite dans le Plan cancer 2009-2013 dans le cadre de l'axe « Vivre pendant et après un cancer ». Parmi les événements qui peuvent entacher le pronostic vital du patient à court, moyen ou long termes, la survenue d'un second cancer primitif (SCP) (nouvel événement carcinogène autre que récurrence locale ou métastase) est un sujet à considérer. Il s'agit d'un enjeu plus particulièrement pour les cancers dits de bon pronostic (ex : sein, testicule, maladie de Hodgkin) ou pour les cancers de pronostic intermédiaire. Cet enjeu est moindre pour les cancers de pronostic plus sombre (ex : pancréas, foie). Néanmoins, pour certains cancers, l'apparition de SCP serait responsable, en partie, du pronostic peu favorable de la pathologie (ex : voies aérodigestives supérieures). Dans ce cas, éviter la survenue d'un SCP représenterait un enjeu thérapeutique important.

1.1.2. La prévalence des cancers en France

La prévalence des cancers est l'indicateur qui rend compte du nombre de personnes en vie à une date donnée ayant eu un diagnostic de cancer au cours de leur vie. La population ainsi définie représente un groupe hétérogène de personnes qui peuvent être en rémission complète sans traitement de leur cancer ou encore en cours de

soins, que ce soit dans le cadre d'un traitement initial ou dans celui d'une rechute.

En France, les dernières données d'estimation de prévalence des cancers sont issues d'une étude réalisée par le Réseau français des registres de cancers (Francim) (2). Selon cette étude, en 2008, **3 millions de personnes en France (ayant 15 ans et plus) auraient eu un cancer au cours de leur vie**. Les 5 cancers les plus prévalents à 10 ans⁵ dans la population féminine sont dans l'ordre : le cancer du sein (47 % des cas), le cancer colorectal (11 %), le cancer de l'endomètre (5 %), le cancer de la thyroïde (5 %) et le mélanome de la peau (4 %) (cf. figure 1, A). Pour les hommes, il s'agit du cancer de la prostate (45 %), du cancer colorectal (11 %), du cancer du poumon (5 %), du cancer de la vessie (5 %) et du cancer lèvre-bouche-pharynx (4 %) (cf. figure 1, B).

1.2. Définition du terme second cancer primitif (SCP)

Par définition, un second cancer primitif (SCP) est une nouvelle tumeur primitive infiltrante diagnostiquée chez un individu déjà atteint par un cancer et qui n'est ni une récurrence, ni une métastase, ni un cancer multifocal ou multicentrique.

Il existe, dans les faits, une hétérogénéité dans le codage des tumeurs multiples car les critères permettant de dire si deux tumeurs diagnostiquées successivement chez un individu sont indépendantes l'une de l'autre, c'est-à-dire si la seconde tumeur est une « tumeur primitive », peuvent varier selon les registres considérés.



5. Prévalence partielle des cancers, restreinte aux personnes diagnostiquées depuis 10 ans ou moins

En pratique, il existe deux principales règles de codage des cancers primitifs multiples auxquelles les registres de cancers peuvent se référer : celles définies par l'International association of cancer registries et l'International agency for research on cancer (IACR/IARC) basées en Europe et celles du programme Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) du National cancer institute (NCI) aux États-Unis. Concernant deux tumeurs qui ne partagent pas une histologie similaire, celles-ci seront considérées par l'IACR/IARC comme par le SEER comme deux événements indépendants même si elles sont de même localisation. En effet, les différences entre les règles de l'IACR/IARC et du SEER résident dans le codage de deux tumeurs de même histologie. Selon les règles dictées par le programme SEER, deux tumeurs de même histologie diagnostiquées dans une même localisation, sans argument scientifique en faveur d'une récurrence ou d'une métastase, seront considérées comme indépendantes dès lors qu'il existe un délai supérieur ou égal à deux mois entre les deux diagnostics. À l'inverse, pour l'IACR/IARC, il n'existe pas de critère de temps entre deux tumeurs indépendantes. Ainsi, deux tumeurs d'histologie similaire diagnostiquées dans un même site ou dans une même paire d'organe (ex : sein, poumon) seront considérées comme étant un seul et même cancer.

Dans le cas particulier de la muqueuse des voies aérodigestives, le diagnostic de tumeurs épidermoïdes successives est fréquent et l'analyse biologique a montré qu'il existait une certaine relation clonale entre les différentes tumeurs d'un même individu dans cette muqueuse. Le développement synchrone ou métachrone de ces tumeurs résulte majoritairement de l'agression par les facteurs de risque, tabac et alcool, sur la muqueuse des voies aérodigestives qui forme un même champ de cancérisation.

Les tumeurs multifocales (masses discrètes n'apparaissant pas en continuité avec une tumeur primitive diagnostiquée dans le même site ou tissu),

les formes systémiques ou multicentriques de lymphome, leucémie, sarcome de Kaposi ou mésothéliome seront considérées comme un cancer unique à la fois par l'IACR/IARC et par le SEER.

La notion de SCP a été modifiée au cours du temps avec l'évolution des connaissances cliniques et biologiques. Les publications épidémiologiques se réfèrent à des données issues de registres répondant aux règles de codage définies par l'IACR/IARC ou par le SEER et peuvent choisir, dans certains cas, de rajouter d'autres critères particuliers. Par exemple, un temps de latence minimum entre deux tumeurs primitives métachrones (dissociées dans le temps) pouvant être défini à 2 mois comme à 1 an en fonction des études. L'ensemble de ces éléments peuvent conduire à certaines variations observées dans les résultats de différentes études épidémiologiques publiées sur l'incidence des SCP (3, 4).

1.3. Estimation du risque de SCP

1.3.1. Estimation du risque moyen : résultats des études épidémiologiques internationales

Les études évaluant le risque moyen de survenue de cancers primitifs multiples (toutes localisations de cancer confondues) sont peu nombreuses. Les études disponibles ont été menées à partir de données de registres américains (registre du Connecticut (5), programme SEER (1)) ; de registres européens (Angleterre et Pays de Galles (6), Suisse (7), Suède (8), Finlande (9), Danemark (10), de certains registres italiens (11, 12)), des registres japonais (13) ou encore australien (14). Les effectifs pris en compte dans ces études sont importants (entre 200 000 à 400 000 personnes) car la probabilité de ce risque est globalement faible. Les résultats de ces études concluent à un risque (Standard incidence ratio, SIR⁶) global de SCP (toutes localisations de cancer confondues) qui varie de 0,77 à 1,36. La majorité des études montrent cependant un risque significativement supérieur à 1 (cf. tableau 1).

6. Cf. définition des indicateurs épidémiologiques p.9

Tableau 1. Synthèse des études ayant évalué le risque moyen de SCP

Références	Source des données	SIR de SCP	N°ref.
Storm <i>et al.</i> 1986	Registre du Danemark	1,24	(10)
Boice <i>et al.</i> 1986	Registre du Connecticut (États-Unis)	1,31 (IC : 1,29-1,33)	(5)
Coleman <i>et al.</i> 1986	Registre d'Angleterre et du Pays de Galles	0,77 (hommes) 0,80 (femmes)	(6)
Levi <i>et al.</i> 1993	Registre du Canton de Vaud (Suisse)	1,2 (p < 0,001)	(7)
Sankila <i>et al.</i> 1995	Registre de la Finlande	1,1 (hommes) 1,25 (femmes)	(9)
Buiatti <i>et al.</i> 1997	3 registres italiens	0,87 (p < 0,001)*	(11)
Crocetti <i>et al.</i> 2001	11 registres italiens	0,93 (IC : 0,90-0,96)	(12)
Dong <i>et al.</i> 2001	Registre national suédois	1,3 (IC: 5 1,2 - 1,3) (hommes) 1,6 (IC 5 1,5 - 1,6) (femmes)	(8)
Curtis <i>et al.</i> 2006	Programme SEER (USA)	1,14 (IC : 1,14-1,15)	(1)
Youlden <i>et al.</i> 2011	Registre de Queensland (Australie)	1,22 (IC : 1,20-1,24) (femmes) 1,36 (IC : 1,33-1,39) (hommes)	(14)
Tabuchi <i>et al.</i> 2012	Registre d'Osaka (Japon)	1,21 (IC : 1,19-1,23)	(15)

*analyse limitée aux cancers du sein, côlon, rectum, poumon, estomac

Pour apporter des données françaises d'incidence de SCP, une étude a été lancée en 2012 par le réseau français des registres des cancers (Francim) (16). Elle repose sur l'étude de patients ayant eu un cancer au cours de la période 1989-2004 et qui ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2007. Les résultats préliminaires de cette étude mettent en évidence que les personnes, ayant eu un premier cancer en France, ont un risque de SCP supérieur au risque de cancer de la population générale avec un SIR de l'ordre de 1,4 (17).

1.3.2. Focus sur les conclusions d'une étude publiée par le NCI : un sur-risque moyen faible de SCP mais l'existence de situations à risque élevé

Une analyse statistique des risques de cancers primitifs multiples réalisée à partir des données des registres américains a été publiée en 2006 par le NCI : « New malignancies among cancer survivors : SEER cancer registries, 1973-2000 » (1). Il s'agit d'une étude de référence, car elle évalue les niveaux de risque de SCP pour plus de 40 localisations de cancer au sein d'une population importante (2 millions de patients ayant eu un diagnostic de cancer entre 1973 et 2000) et à

partir de critères de classification des tumeurs identiques. D'autre part, la durée du recueil des données, près de 30 ans, permet d'observer avec un recul important l'apparition des SCP.

Cette étude a conclu que l'augmentation de risque de cancer par rapport au risque de cancer de la population générale, est caractérisée par un SIR de 1,14 (IC95 % : 1,14-1,15) avec un SIR de 1,11 pour les hommes et de 1,17 pour les femmes (1). Ce risque moyen de SCP cache une hétérogénéité des niveaux de risque : une majorité de patients présente un risque de SCP égal ou faiblement supérieur à celui de la population générale de développer un cancer ; tandis que pour d'autres le risque de SCP est plus élevé (cf. tableau 2).

Ajoutés à cela, les résultats montrent que le sur-risque de SCP persiste plus de 20 ans après le diagnostic du premier cancer et que la localisation du SCP diagnostiqué n'est identique que dans 20 % des cas à la première localisation de cancer (notamment après cancer du sein, du côlon, du poumon et après mélanome). Dans 80 % des cas, la seconde localisation est différente de la première (1).

Tableau 2. Sur-risque de SCP selon la localisation du cancer initial

Localisation du cancer initial	SIR de SCP*	SIR de SCP (exclusion du site identique au cancer initial)*
Sein	1,18 (IC : 1,17-1,20)	1,01 [≠]
Endomètre	0,91 [≠]	0,99 (IC : 0,97-1,01)
Ovaire	1,08	1,18 (IC : 1,13-1,23)
Col de l'utérus	1,30	1,32 (IC : 1,26-1,37)
Prostate	0,6 [≠]	0,90 (IC : 0,89-0,91)
Vessie	1,18 [≠]	1,17 (IC : 1,15-1,19)
Rein	1,13 (IC : 1,10-1,17)	1,07 [≠]
Testicule	1,62 (IC : 1,51-1,74)	1,29 [≠]
Colorectal	1,07 (1,05-1,08)	0,98 [≠]
Estomac	0,91 (IC : 0,86-0,95)	0,92 [≠]
Œsophage	1,38 (IC : 1,28-1,49)	1,39 [≠]
Pancréas	0,75 (0,67-0,82)	0,77 [≠]
Cavité buccale/pharynx	2,45 (IC : 2,39-2,51)	1,95 [≠]
Larynx	1,71 (IC : 1,66-1,76)	1,71
Poumon	1,36 (IC : 1,34-1,39)	1,17 [≠]
LNH	1,14 (IC : 1,11-1,17)	1,14 [≠]
LLC	1,17 [≠]	1,19 (IC : 1,15-1,24)
LMC	1,29 [≠]	1,16 (IC : 1,04-1,29)
LAM	0,93	0,94 (IC : 0,79-1,09)
LAL	1,51 [≠]	1,55 (IC : 1,22-1,98)
MM	0,97	0,98 (IC : 0,93-1,04)
LH	2,20 [≠]	2,2 (IC : 2,10-2,34)

≠ : p > 0,05
* Source des données : Curtis et al., « New malignancies among cancer survivors : SEER cancer registries, 1973-2000 », 2006

La partie 2 de ce rapport présente de façon détaillée les informations relatives à la nature des risques de SCP pour 20 types de cancer : risque moyen de SCP (toutes localisations confondues), localisations les plus à risque de SCP ainsi que les caractéristiques des populations de patients les plus concernées par ces risques. Ce travail s'est appuyé principalement sur l'analyse des résultats de l'étude du NCI qui ont été comparés aux résultats d'études réalisées à partir de données de registres européens lorsqu'elles existent (en particulier des études menées par l'IARC et par le registre national des cancers suédois). Un groupe d'experts français a

permis une lecture de ces données au regard des pratiques cliniques et des spécificités françaises (notamment épidémiologiques) donnant lieu à un enrichissement de la bibliographie sur des points particuliers qu'il a paru important de discuter.

Il apparaît, à l'issue de ce travail, que pour certains patients, en fonction de la localisation du cancer primitif, le risque de développer un SCP nécessite une attention particulière justifiant des actions de prévention tertiaire.

2. Les facteurs de risque de SCP

À partir d'informations collectées par les registres, deux déterminants du risque de SCP ont pu être facilement identifiés : l'âge au moment du diagnostic du premier cancer et la localisation du premier cancer diagnostiqué. Ajoutés à ceux-là, l'existence d'une prédisposition génétique au cancer, certains traitements anticancéreux ainsi que plusieurs facteurs de risque comportementaux (tabagisme, consommation d'alcool et surcharge pondérale) sont reconnus aujourd'hui comme des facteurs de risque de SCP. Cependant, l'effort de recherche dans ce domaine doit être encouragé, car les études consacrées aux facteurs de risque de SCP sont rares et il existe encore beaucoup d'hypothèses non vérifiées, notamment sur le rôle de certains facteurs nutritionnels, d'agents infectieux oncogènes ou de traitements hormonaux.

2.1. Un âge jeune au diagnostic

L'âge au diagnostic du premier cancer apparaît comme un facteur de risque de SCP : plus le patient est jeune au moment du diagnostic, plus le risque

de développer un SCP est élevé (en termes de risque relatif). Dans l'étude du NCI, par exemple, le risque de survenue d'un SCP est multiplié par 6 pour les patients diagnostiqués avant 18 ans, de 2 à 3 pour les patients diagnostiqués entre 18 et 39 ans, et de 1,2 à 1,6 pour les patients diagnostiqués entre 40 et 59 ans, et de 0,92 pour les patients âgés de plus de 80 ans (1) (cf. tableau 3). La population des patients traités pour un cancer pédiatrique est bien identifiée dans la littérature comme étant particulièrement à risque de cancers multiples. Ces données sont issues d'études sur des patients diagnostiqués entre 1973 et 2000 (18-20). Les pratiques thérapeutiques ayant évolué au cours du temps, certains risques de SCP ne concernent plus les patients traités plus récemment.

En termes d'excès de risque absolu (ERA)⁷, le niveau de risque de SCP pour les patients ayant eu un diagnostic avant 17 ans apparaît, en revanche, inférieur à celui de l'ensemble des patients. Ceci est dû à la faible proportion des cancers pédiatriques parmi l'ensemble des cancers.

Tableau 3. Risque de SCP en fonction de l'âge auquel le premier cancer a été diagnostiqué. (O : nombre de SCP observés, E : nombre de cancers attendus, ERA : excès de risque absolu)

Âge au diagnostic du premier cancer	SIR de SCP*	Risque de cancer primitif multiple exprimé en ERA* (/10 000 personnes-années)
Total	1,14 (p < 0,05)	21
0-17	6,13 (p < 0,05)	15
18-29	2,92 (p < 0,05)	22
30-39	2,37 (p < 0,05)	39
40-49	1,61 (p < 0,05)	39
50-59	1,27 (p < 0,05)	32
60-69	1,13 (p < 0,05)	23
70-79	1,02 (p < 0,05)	4
80-115	0,92 (p < 0,05)	-19

* Source des données : Curtis et al., « New malignancies among cancer survivors : SEER cancer registries, 1973-2000 », 2006



7. Cf. définitions des termes épidémiologiques p.9

2.2. La localisation du premier cancer

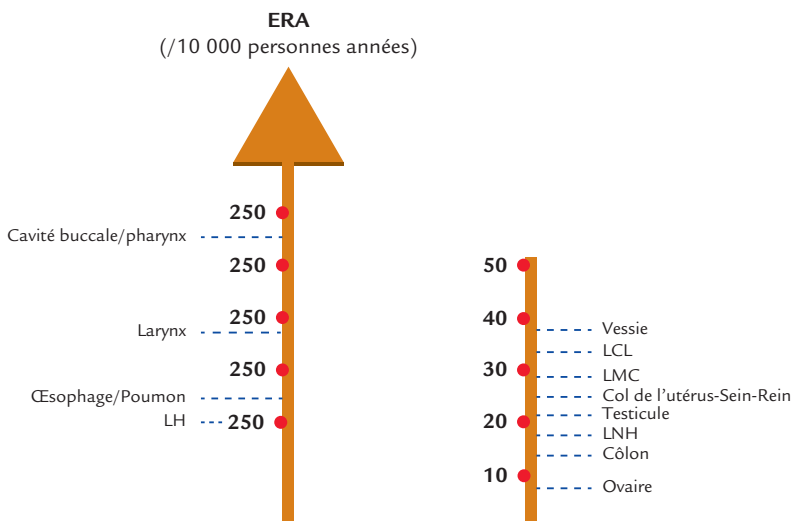
Le risque de survenue d'un SCP dépend fortement de la localisation du premier cancer diagnostiqué (cf. tableau 2). En termes de risque relatif, l'étude du NCI met en évidence l'augmentation de risque la plus forte pour les patients atteints de cancer de la cavité buccale et du pharynx (SIR = 2,45, $p < 0,05$), de lymphome de Hodgkin (SIR = 2,20, $p < 0,05$), de cancer du larynx (SIR = 1,71, $p < 0,05$) et de cancer du testicule (SIR = 1,62, $p < 0,05$). À l'inverse, pour certaines localisations cancéreuses comme le cancer du foie et des canaux biliaires (SIR = 1,05), du rectum (SIR = 1,00), de l'endomètre (SIR = 0,91, $p < 0,05$) ou le myélome (SIR = 0,97), il n'y a pas d'augmentation du risque de SCP (1).

En considérant l'excès de risque absolu (ERA), les patients les plus à risque de SCP sont ceux atteints par un cancer des voies aérodigestives

supérieures (cavité buccale-pharynx, larynx), un cancer de l'œsophage, du poumon ou un lymphome hodgkinien avec un ERA supérieur à 50 pour 10 000 personnes-années (cf. figure 2) (1). Les cancers les plus fréquents en termes d'incidence (ex : sein, côlon) sont associés à un ERA global de SCP plus faible compris entre 1 et 50 pour 10 000 personnes-années (cf. figure 2).

Il est important de souligner qu'il peut néanmoins exister, pour les localisations associées à un risque moyen voir faible de SCP, certaines sous-populations présentant des facteurs de risque particuliers. Par exemple, le risque de SCP pour les femmes atteintes de cancer du sein avant l'âge de 40 ans apparaît presque trois fois plus élevé que celui de la population générale d'après l'étude du NCI (SIR non plus de 1,18 ($p < 0,05$) mais de 3,33 ($p < 0,05$)) (1).

FIGURE 2 : CLASSEMENT DES LOCALISATIONS DU PREMIER CANCER EN FONCTION DU RISQUE DE SCP ASSOCIÉ (LNH : LYMPHOME NON HODGKINIEN, LMC : LYMPHOME MYÉLOÏDE CHRONIQUE, LCL : LEUCÉMIE CHRONIQUE LYMPHOÏDE, LH : LYMPHOME HODGKINIEN)



*Source des données chiffrées : Curtis et al., « New malignancies among cancer survivors : SEER cancer registries, 1973-2000 », 2006

2.3. L'existence d'une susceptibilité génétique au cancer

Les cancers héréditaires représentent de 5 à 10 % de l'ensemble des cancers. Ils résultent d'une mutation rare d'un gène à forte pénétrance. L'existence de syndromes de prédisposition aux cancers peut être responsable d'une succession de cancers diagnostiqués chez un même individu (1, 21-23). Il s'agit par exemple, de la survenue d'un cancer de l'endomètre, de l'ovaire, des canaux biliaires, de l'intestin grêle ou de l'urothélium après un cancer précoce du côlon dans le cadre d'un syndrome Hereditary Non polyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch (24) ou la survenue de cancer du sein contralatéral ou d'un cancer de l'ovaire chez les femmes atteintes d'un premier cancer du sein associé à une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2 (25). D'autres maladies génétiques sont associées à un risque accru de développer plusieurs cancers successivement : le syndrome de Li-Fraumeni, la neurofibromatose de Recklinghausen, l'ataxie télangiectasie, le rétinoblastome, le syndrome de Fanconi par exemple (26).

Dans certains cas, par exemple pour certaines familles présentant uniquement des cas de cancers du sein chez la femme (et pas de cancer de l'ovaire), les mutations génétiques prédisposantes BRCA1/2 peuvent ne pas être retrouvées (27). La susceptibilité tumorale pourrait, dans certains cas, ne pas être liée à l'existence d'une seule mutation d'un gène à forte pénétrance, mais à l'existence d'une ou de plusieurs mutations génétiques ayant chacune d'entre elles un impact moins important sur la cancérogenèse du sein. Ces mutations pourraient conférer néanmoins une vulnérabilité aux expositions environnementales, aux habitudes de vie ou encore aux traitements anticancéreux et donc entraîner une augmentation du risque de SCP (28). L'identification de ces gènes à faible pénétrance constitue un axe de recherche important à développer pour appréhender les spécificités individuelles face au risque de SCP (27), par exemple une vulnérabilité particulière au traitement par radiothérapie.

2.4. Certains protocoles thérapeutiques anticancéreux

2.4.1. La radiothérapie

Les tumeurs solides liées à l'irradiation n'apparaissent que très rarement dans les 10 premières années suivant l'exposition. Le risque augmente avec le temps. Cette longue période de latence entre exposition et apparition du cancer peut être à l'origine d'une sous-estimation du risque de SCP lié à la radiothérapie dans un grand nombre de cohortes qui suivent les patients moins de 10 ans après le diagnostic de cancer. Chez l'adulte, la radiothérapie n'est pas communément associée à la survenue de SCP (1). Ce risque dépend fortement de l'âge du patient au moment de l'irradiation (les populations les plus jeunes sont plus à risque), des champs irradiés (certains organes sont particulièrement radiosensibles comme le sein, la thyroïde et le poumon, contrairement à d'autres comme la prostate) et de la dose reçue par les tissus radiosensibles. Un exem-

ple bien décrit dans la littérature est celui des femmes jeunes traitées pour un lymphome hodgkinien. L'étude de Travis *et al.* montre que les jeunes femmes (< 30 ans) traitées pour un lymphome hodgkinien entre 1965 et 1994, avec des doses d'irradiation du sein supérieures à 4 Gy, ont un risque de SCP localisé au niveau du sein multiplié par trois par rapport à celles ayant reçu des doses plus faibles. Ce risque est, dans cette même étude, multiplié par huit pour des doses supérieures à 40 Gy (29).

L'apparition de leucémies myéloïdes (leucémie aiguë myéloïde, leucémie myéloïde chronique, syndrome myélodysplasique) peut également être observée après une irradiation. Dans ce cas, les leucémies surviennent plus précocement que les tumeurs solides, dès 2 ans après l'exposition de la moelle osseuse avec un pic d'incidence entre 5 à 9 ans. Ce risque dépend de la façon dont la moelle osseuse a pu être exposée et de la dose d'irradiation. Pour exemple, l'irradiation pelvienne dans le cadre d'un traitement d'un cancer du col de l'utérus a été décrite comme associée à une augmentation faible du risque de SCP solides près du site d'irradiation (ex : vessie, rectum, endomètre) (risque relatif = 1,1) et du risque de leucémie aiguë myéloïde (risque relatif = 1,3), d'après les résultats de l'étude de Boice *et al.* publiée en 1985 (30). Une autre étude a montré que les patients traités par radiothérapie pour un cancer du testicule, avec une dose moyenne reçue par la moelle osseuse de 12,6 Gy, ont un risque de leucémie multiplié par 3 (31).

Une étude réalisée à partir des données des registres américains (diagnostics entre 1973 et 2002), estime que 8% des SCP serait imputable à un traitement par radiothérapie (avec une proportion allant de 4 à 24% pour les 15 localisations de tumeurs solides considérées) (32).

2.4.2. La chimiothérapie

La survenue de leucémie aiguë après traitement par chimiothérapie est bien documentée. La leucémie aiguë de type myéloïde est la leucémie la plus fréquemment associée aux traitements par chimiothérapie, la survenue d'une leucémie aiguë de type lymphoïde étant rare. Les leucémies qui se développent après chimiothérapie ou radiothérapie ont un pronostic plus sombre que les leucémies *de novo*, elles sont connues pour être plus résistantes à la chimiothérapie (33). Le risque de leucémie augmente avec la dose administrée, avec la durée du traitement et lors d'une association thérapeutique chimiothérapie/irradiation.

Il a été démontré que les agents alkylants, et plus modérément les chimiothérapies à base de cisplatine, augmentent le risque de leucémie (34). Ce risque est alors observé à partir de 2 ans et atteint un pic d'incidence entre 5 et 10 ans puis diminue. L'étoposide, inhibiteur de la topoisomérase II, la doxorubicine et la daunorubicine, de la famille des antracyclines, sont trois molécules classées par l'IARC⁸ en agent probablement cancérogène (2A), pour les deux premières, et en agent « peut-être » cancérogène (2B) pour l'homme depuis 2009 pour la troisième.

Autre exemple, le traitement par tamoxifène des patientes atteintes de cancer du sein, qui permet de diminuer efficacement le risque de récurrence, est associé à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (1, 35, 36).

Pour beaucoup de cancers, aujourd'hui associés à de meilleurs pronostics, le risque de SCP lié aux nouvelles thérapies n'est pas encore connu et nécessite un suivi de cohortes de patients à long terme. En effet, les risques de SCP identifiés aujourd'hui sont ceux des patients traités dans les années 1970-2000. Ils doivent donc être réévalués au regard de l'évolution des pratiques thé-

rapeutiques (ex : thérapeutiques basées sur les anticorps monoclonaux, nouvelles techniques de radiothérapie, nouvelles familles de molécules de chimiothérapie...). Les évolutions thérapeutiques peuvent être responsables d'une augmentation ou d'une diminution du risque de SCP qui sera à déterminer dans chacun des cas.

2.5. Des facteurs de risque comportementaux

Analyser l'impact de comportements qui augmentent le risque de survenue de SCP nécessite une investigation de la présence de facteurs de risque *a minima* au moment du diagnostic et, au mieux, avec un suivi à partir du diagnostic. Les études dans ce domaine sont rares et n'ont été réalisées que pour un petit nombre de facteurs.

2.5.1. La consommation de tabac

La consommation de tabac est le premier facteur de risque de cancers dans la population générale (37, 38). Le tabac est un agent cancérogène puissant impliqué non seulement dans le développement du cancer du poumon mais également dans celui de cancers de l'appareil urinaire (rein, urètre, vessie), de cancers des VADS (cavité buccale, pharynx, larynx), de l'appareil digestif supérieur et inférieur (œsophage, estomac, foie, colorectum, pancréas), de leucémies myéloïdes, de cancers du col de l'utérus, du sein ou de l'ovaire (39). Il est la cause d'une proportion importante de SCP (1, 40-44). Ainsi, le risque de SCP est plus fortement augmenté après cancer connu pour avoir une origine tabagique forte (cavité buccale/pharynx, œsophage, larynx et poumon) avec SIR de 1,64 ($p < 0,05$) et ERA de 114 cas pour 10 000 personnes-années (1). En miroir, les SCP associés aux situations présentant l'excès de risque absolu (ERA) le plus élevé ont dans la majorité des cas une étiologie connue pour être fortement liée à la consommation de tabac (poumon, cavité buccale/pharynx, œsophage) (cf. tableau 4).

8. Le CIRC classe les agents cancérogènes en fonction du niveau de preuve scientifique : Group 1 : L'agent est *cancérogène pour l'homme*. Group 2A : L'agent est *probablement cancérogène pour l'homme*. Group 2B : L'agent est *peut-être cancérogène pour l'homme*.

Tableau 4. Situations de SCP les plus à risque, c'est-à-dire associées à un excès de risque absolu supérieur à 15 pour 10 000 personnes-années d'après l'étude de Curtis et al., 2006 (niveau de risque 1 dans le document). (* : Localisations de cancer connues pour être associées à une étiologie tabagique forte)

Localisation du cancer initial	SCP associé
Sein	Sein
Vessie	Poumon*
Œsophage	Cavité buccale/pharynx*
Cavité buccale/pharynx	Cavité buccale/pharynx*
	Œsophage*
	Poumon*
Larynx	Poumon*
	Cavité buccale/pharynx*
Poumon	Poumon*
Leucémie lymphoïde chronique	Poumon*
Lymphome hodgkinien	Sein

Plusieurs études observationnelles montrent que **le fait de continuer à fumer après le diagnostic de cancer augmente le risque de SCP tandis que l'arrêt du tabac semble pouvoir le diminuer**. Ceci a été objectivé par des études portant sur des patients atteints de cancer du poumon (type cancer du poumon à petites cellules) (45-47) et des patients atteints de cancer des VADS (43, 48, 49). L'étude de Do *et al.* par exemple, montre que la poursuite d'une consommation de tabac importante (deux paquets ou plus par jour) augmente de 4 fois le risque de SCP des VADS (ajusté sur la consommation d'alcool) tandis que l'arrêt de la consommation de tabac pendant 5 ans est associé à une diminution de ce risque (43). Ajouté à cela, **le tabac a également une action indirecte sur l'augmentation du risque de SCP via son interaction avec la radiothérapie**. Une augmentation du risque de cancer du poumon radio-induit est retrouvée chez les patientes fumeuses traitées pour un cancer du sein ainsi que chez les patients traités pour un lymphome hodgkinien (21, 50-53). Dans l'étude de Prochazka et al., le risque de cancer du poumon des femmes traitées par irradiation pour un cancer du sein est triplé pour le pou-

mon ipsilatéral (du même côté que le sein traité) par rapport à l'autre poumon lorsque celles-ci sont fumeuses (52). Dans cette étude le risque de cancer du poumon ipsilatéral n'est pas augmenté pour les femmes non fumeuses traitées par irradiation. De même dans l'étude de Ford et al., en prenant comme référence le risque de cancer du poumon des patientes non fumeuses traitées pour un cancer du sein et n'ayant pas eu de radiothérapie, le risque de cancer du poumon n'est pas augmenté pour les femmes non fumeuses traitées par radiothérapie, alors qu'il est multiplié par 6 pour les femmes fumeuses non traitées par radiothérapie et par 9 pour les femmes fumeuses traitées par radiothérapie (53). L'étude de Travis *et al.* a montré que le risque de cancer du poumon des patients atteints de lymphome hodgkinien est multiplié par 7 pour les patients non-fumeurs traités par radiothérapie et par 20 pour les patients fumeurs traités par radiothérapie (51).

Ces résultats soulignent l'intérêt d'approfondir les connaissances en matière d'effets du tabagisme sur la dangerosité et la modification de l'efficacité des traitements anticancéreux.

Le tabac apparaît comme un facteur de risque de SCP de par son action directe cancérigène et son action indirecte de potentialisateur de l'effet de la radiothérapie (après cancer du sein et lymphome hodgkinien). Plusieurs études montrent que la consommation de tabac après diagnostic de cancer (poumon, VADS) est associée à une augmentation du risque de SCP.

2.5.2. Certains facteurs nutritionnels : la consommation d'alcool, la surcharge pondérale

Le réseau NACRe (réseau National Alimentation Cancer Recherche) a été sollicité afin de réaliser une revue systématique sur le thème nutrition et risque de survenue de SCP⁹. Il en ressort que les études publiées sur les facteurs nutritionnels et le risque de SCP sont peu nombreuses (37 articles indexés dans PubMed en date du 4 janvier 2010) et portent majoritairement sur des patients ayant un diagnostic de cancer des VADS (17 études sur 37) ou cancer du sein (15 études sur 37)). Pour beaucoup de facteurs nutritionnels, les données sont rares voire inexistantes. Pour l'activité physique, par exemple, des données portent sur son impact en termes d'amélioration de qualité de vie, de réduction de la fréquence des récurrences et amélioration de la survie globale après cancer mais pas sur ses effets en termes de risque de SCP.

Il apparaît cependant que pour les patients atteints d'un cancer des VADS, la consommation de boissons alcoolisées est associée à une augmentation du risque global de SCP et, plus particulièrement, d'un second cancer des VADS. 2 études (montrent, chez les personnes atteintes d'un premier cancer des VADS, une diminution du risque global de SCP en cas d'arrêt de la consommation. La mise en place d'études d'intervention sur le sujet serait nécessaire pour confirmer l'efficacité de la réduction et de l'arrêt de la consommation d'alcool après diagnostic de cancer. Dans le prolongement de l'analyse biblio-

graphique, une méta-analyse confirme que par rapport aux faibles consommateurs, les forts consommateurs d'alcool au diagnostic d'un cancer des VADS ont un risque accru de second cancer des VADS (RR = 2,97, IC 95 % : 1,96-4,50) ou de SCP (RR = 1,60, IC 95 % : 1,22-2,10) (15).

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, les études suggèrent que l'obésité augmente le risque de SCP, et plus particulièrement le risque de second cancer du sein. Suite à ces travaux, une méta-analyse a été réalisée et a conforté cette conclusion en montrant que l'obésité chez les femmes atteintes de cancer du sein est associée à une augmentation du risque de cancer du sein controlatéral (RR = 1,37, 95 % CI : 1,20 – 1,57), de cancer du sein (RR = 1,40, 95 % CI : 1,24 – 1,58), de cancer de l'endomètre (RR = 1,96, 95 % CI : 1,43 – 2,70), et de cancer colorectal (RR = 1,89, 95 % IC : 1,28–2,79) (54).

Cette augmentation du risque de SCP (sein controlatéral, sein, endomètre) après cancer du sein est associée à l'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) selon une relation dose réponse (54). Pour compléter ces observations, il serait intéressant d'étudier l'impact sur le risque de SCP de la prise de poids fréquemment associée au traitement adjuvant du cancer du sein. Cette prise de poids est aujourd'hui connue pour augmenter le risque de récurrences de cancer du sein et pour réduire la qualité de vie des femmes (55-57).

La majorité des publications identifiées dans la revue systématique de la littérature sont des études de cohorte évaluant le risque de SCP associé à la présence du facteur nutritionnel au moment du premier diagnostic de cancer. De ce fait, elles ne fournissent pas d'information sur l'impact d'une possible évolution de l'exposition postérieure au diagnostic.

9. Revue systématique de la littérature sur les facteurs nutritionnels et risque de seconds cancers primitifs, NACRe, 2010

La surcharge pondérale chez les femmes atteintes de cancer du sein et la consommation de boissons alcoolisées chez les patients atteints de cancer des VADS au moment du diagnostic sont associées à une augmentation du risque de SCP. Des études complémentaires sont souhaitables, en particulier des études d'intervention visant à évaluer l'efficacité de la réduction de la surcharge pondérale et de la consommation d'alcool après diagnostic de cancer sur le risque de SCP.

2.5.3. Les traitements hormonaux

Dans la population générale, les femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause ont une augmentation du risque de cancer du sein comparativement aux femmes n'en ayant jamais reçu (58). En ce qui concerne l'effet des traitements hormonaux chez les patientes déjà atteintes par un cancer du sein, trois études ont été menées sans pour autant aboutir à une conclusion claire. La première est l'étude américaine cas témoin multicentrique WECARE (Women's Environment, Cancer, and radiation Epidemiology) basée sur une enquête téléphonique d'exposition aux facteurs de risques auprès de femmes atteintes d'un premier cancer du sein (708 femmes atteintes de cancers du sein bilatéraux asynchrones et 1 395 femmes atteintes d'un seul cancer du sein). Il n'a pas été observé d'augmentation significative du risque de cancer du sein controlatéral lorsque ces femmes étaient sous traitement de substitution pour la ménopause avant ou après le diagnostic (59). En outre, deux essais randomisés suédois, l'essai HABITS (Hormonal Replacement After Breast Cancer- Is it Safe ?) sur 447 femmes, et l'essai de Stockholm sur 378 femmes) initiés en 1997 ont été interrompus en 2003 suite à la mise en évidence d'une augmentation de risque de récurrence dans le bras d'intervention de l'étude HABITS. En effet, après 4 années de suivi, l'étude HABITS a montré que la prise d'un traitement hormonal substitutif après

cancer du sein était associée à un risque plus élevé d'événements de cancers du sein (prise en compte à la fois des récurrences et des cancers controlatéraux), sans pour autant conclure à une augmentation significative de la mortalité par cancer du sein dans le bras d'intervention (60). De son côté, l'essai de Stockholm après 10 années de suivi n'a pas mis en évidence d'augmentation de la mortalité par cancer du sein, ni d'augmentation du risque de récurrence, ni même d'augmentation du risque d'événements de cancers du sein (en prenant en compte les récurrences et les cancers controlatéraux). Néanmoins, lorsque l'on isole les cancers controlatéraux, une augmentation significative de ce risque est également observée pour les femmes ayant reçu le traitement hormonal substitutif (61).

Ainsi, tandis qu'un grand nombre de patientes traitées pour un cancer du sein souffrent de symptômes de ménopause précoce, les niveaux de risque de SCP associés à la prise de traitements hormonaux substitutifs par ces patientes apparaissent encore mal évalués.

2.6. Infections et état d'immunosuppression

L'existence d'une infection persistante virale (ex : papillomavirus (HPV), virus du sida (VIH), virus de l'Epstein Barr (EBV) ou des hépatites B et C (VHB et VHC)), ainsi que de toute autre perturbation du système immunitaire et inflammatoire pourrait contribuer au développement de SCP chez un individu (62, 63). Ainsi, pour les personnes vivant avec le VIH, le sur-risque de cancer concerne des tumeurs malignes bien documentées depuis le début de l'infection, comme le sarcome de Kaposi, les lymphomes non hodgkiniens, ou le cancer du col de l'utérus, mais aussi d'autres comme le lymphome de Hodgkin, le cancer du poumon, les cancers des voies aérodigestives, le cancer du canal anal ou l'hépatocarcinome et dans une moindre mesure, le cancer du pancréas, du rein, de la peau non mélanome, de la vulve, des sarcomes, myélomes, des leucémies, des cancers de la lèvre (64-66) (67).

D'autre part, parmi les patients immunodéprimés, ceux ayant reçu une transplantation d'organe solide ou une greffe de cellules-souches hématopoïétiques ont un risque accru de cancers (en particulier les cancers cutanés et les lymphomes post-transplantation) (68). Par ailleurs, un sur-risque de cancer du col de l'utérus après cancer des VADS et inversement a été mis en évidence (cf. partie 2 du document « Analyse des situations les plus à risque de SCP selon la localisation du premier cancer diagnostiqué »). Cette succession de cancers diagnostiqués chez une même personne pourrait être le résultat d'une infection persistante à un virus HPV commun à plusieurs organes et/ou le reflet de défauts du système immunitaire pour lutter contre les infections HPV (1). En outre, dans certains cas, la pathologie cancéreuse diagnostiquée pourrait, elle-même, perturber les défenses immunitaires et être à l'origine d'une augmentation de risque de SCP. Ceci pourrait être le cas notamment pour les patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs souffrant de dysfonctionnements immunitaires qui ont un sur-risque de mélanome cutané (1).

3. Les perspectives en termes d'actions de prévention des SCP

La connaissance des situations à risque de SCP (cf. partie 2 de ce document) et des facteurs de risque associés permettent d'objectiver quatre leviers sur lesquels une action peut être menée pour réduire le risque de SCP :

- la prise en compte des risques de SCP lors de la planification du parcours de soins et de suivi du patient afin de favoriser la détection précoce des tumeurs primitives ;
- une meilleure orientation des patients vers les consultations d'oncogénétique dans le cas de signes évocateurs d'une prédisposition au cancer ;
- un meilleur repérage des situations de surtraitements qui exposent à un risque de SCP ;
- le développement d'une approche de prévention systématique des expositions aux facteurs de risques évitables des SCP.

Dans le cadre du dernier point évoqué, la prévention des comportements à risque de SCP s'inscrit dans une démarche de prévention tertiaire plus globale qui vise notamment à limiter les séquelles de la maladie, à réduire les risques de récurrences et à favoriser la récupération de conditions de vie aussi proches que possible de la normale.

3.1. Intégrer des conseils de prévention à la prise en charge en cancérologie

3.1.1. Les patients à la recherche de nouveaux repères

À travers les articles consacrés à la prévention tertiaire (articles principalement anglosaxons), la survenue d'un cancer apparaît comme étant un moment opportun (appelé « teachable moment »), pour le patient, pour modifier certains comportements à risque (69, 70). Contrairement à la prévention primaire des cancers qui a pour objectif la réduction des comportements à risque dans la population, la prévention tertiaire a comme cible des individus qui ont la particularité d'avoir été touchés une première fois par la maladie et qui ont le souci, dans leur majorité, de réduire leur risque de récurrence, d'améliorer leur chance de survie, leur qualité de vie pendant et après les traitements et leur état de santé à long terme. Dans ce sens, aux États-Unis, il est rapporté que 70 à 80 % des personnes atteintes de cancer utilisent des thérapies alternatives ou complémentaires (telles que phytothérapie, vitamines, relaxation, méthodes psychologiques...), dans 63 à 70 % des cas sans en informer leur médecin (71). En France, cette pratique concernerait au moins 30 % des patients (22). Pour autant, les facteurs de risque de cancer qui persistent chez de nombreux patients après le diagnostic d'un premier cancer (ex : tabagisme, forte consommation d'alcool ou obésité) sont susceptibles d'accélérer les processus de tumorigénèse sous-jacents (SCP ou récurrence), mais aussi de perturber la réponse aux traitements (par exemple pour le tabagisme) et d'augmenter le

risque de décès par le développement d'autres pathologies telles que des pathologies cardiovasculaires (ex : tabac, obésité, sédentarité). Les données de prévalence de ces comportements à risque chez les personnes atteintes par un cancer sont encore peu connues en France. Ce constat est pourtant nécessaire pour définir des priorités d'intervention auprès de cette population afin de réduire les risques de morbidité et de mortalité associés.

3.1.2. Le rôle crucial de l'oncologue

La faible proportion des oncologues qui accordent du temps à la délivrance de recommandations de prévention apparaît comme un frein majeur à la modification des comportements des patients atteints de cancer. Ceci d'autant que l'importance que l'oncologue apporte aux recommandations de prévention est décrite comme un facteur déterminant dans la réussite de l'adhésion des patients aux recommandations de prévention (69, 72-75). Il apparaît nécessaire de relayer aux équipes médicales en cancérologie les données scientifiques disponibles, notamment sur les facteurs de risque avérés de SCP (et autre facteurs de morbidité) et sur l'efficacité du changement de certains comportements à risque.

Il semble donc important qu'une information sur l'intérêt de la réduction des comportements à risque soit transmise par l'équipe de cancérologie et, en particulier, relayée par l'oncologue.

3.2. Les interventions de prévention à promouvoir en priorité

3.2.1. L'accompagnement à l'arrêt du tabac

L'annonce d'un diagnostic de cancer apparaît dans la littérature anglosaxonne comme un élément motivationnel pour l'arrêt du tabac chez un grand nombre de patients (69, 70). Selon les études, près de

30 à 60 % des patients arrêtent spontanément de fumer après le diagnostic de cancer ou pendant les traitements (72, 76). D'autre part, parmi ceux qui continuent de fumer, la plupart semblent fréquemment en quête de la réduction ou de l'arrêt de leur consommation (77, 78) et ressentent le besoin d'être aidés pour y parvenir (79-81). Pourtant l'arrêt tabagique est trop souvent perçue par les soignants comme une privation inutile de l'un des seuls plaisirs qu'il reste aux patients atteints de cancer. Une synthèse bibliographique sur le sujet montre que certains facteurs relatifs à la maladie renforcent la motivation du patient atteint de cancer comme le fait d'être atteint d'un cancer connu pour être principalement lié au tabagisme (cancer du poumon ou des VADS *versus* cancer du sein), la gravité de la maladie et la lourdeur des traitements administrés (radiothérapie/chimiothérapie *versus* chirurgie seule) (76). **Les périodes d'hospitalisation ainsi que l'annonce du diagnostic constituent des moments propices au renforcement de la motivation du patient.** Cette synthèse met également en évidence le fait que le maintien de l'abstinence tabagique des patients atteints de cancer est difficile à obtenir sur le long terme et nécessite des interventions régulières de prévention de la reprise tabagique (76). Les études d'intervention auprès de patients atteints de cancer sont souvent réalisées à partir de cohortes de patients atteints de cancer du poumon et des VADS, des populations qui peuvent présenter une forte dépendance tabagique. Elles sont peu nombreuses et présentent des biais méthodologiques importants. Aucune d'entre elles ne rapporte des taux d'abstinence tabagique significativement supérieurs chez les patients ayant bénéficié de programmes spécifiques (76, 82). L'effort de recherche dans ce domaine doit donc s'orienter vers l'identification de modalités efficaces d'accompagnement au sevrage tabagique des patients atteints de cancer.

La discussion entre l'oncologue et le patient sur l'intérêt de l'arrêt du tabac doit avoir lieu tôt c'est-

à-dire, si possible, dès la mise en place des traitements étant donné les résultats des études montrant la synergie des effets de la consommation de tabac et de l'irradiation sur la survenue de cancer du poumon radio-induits (21, 50-53). Il est nécessaire de prendre en compte les différentes spécificités que le patient peut présenter (possibles addictions, dépression, effets secondaires des traitements anticancéreux...) (83-88). La sensibilisation des professionnels de soins aux effets du tabagisme chez les patients atteints de cancer est un élément déterminant. L'information qui leur est transmise doit rappeler non seulement les effets du tabac sur l'augmentation du risque de SCP des patients (cf. paragraphe 2.5.1), mais aussi les effets du tabac sur la mortalité (89-98), l'augmentation des complications péri et postopératoires (99-104), la réduction de l'efficacité de traitements anticancéreux (96, 105, 106) et l'augmentation des effets secondaires des traitements (notamment une plus grande toxicité cardiaque et pulmonaire et une fatigue accrue). Les bénéfices de l'arrêt doivent également être mentionnés : la diminution du risque de SCP mais plus globalement aussi l'amélioration de la survie des patients (91, 92, 96, 107, 108). Dans ce sens, un guide spécifique pour les oncologues a été réalisé par l'American society of clinical (ASCO) détaillant les raisons qui doivent pousser le praticien à promouvoir le sevrage, ainsi que les modalités de l'accompagnement au sevrage des patients atteints de cancer (« Tobacco cessation guide, 2012 »).

Une étude américaine conduite par de Moor *et al.* montre le fait que peu de structures de soins en cancérologie disposent de service d'accompagnement au sevrage tabagique (109).

L'incitation à l'arrêt tabagique doit, dès à présent, trouver sa place dans le parcours de prise en charge en cancérologie. Les données

de la littérature décrivent la diversité des dangers liés au tabagisme pour les patients atteints de cancer ainsi que les bénéfices apportés par l'arrêt (en termes d'effet sur le risque de SCP mais également de survie, de gravité des effets secondaires...). Il reste néanmoins encore à identifier les modalités qui permettent de favoriser l'arrêt à long terme des patients atteints de cancer.

3.2.2. L'accompagnement nutritionnel (prise en charge de la consommation d'alcool et de la surcharge pondérale)

L'American cancer society (ACS) a édité en 2012 un guide intitulé « Nutrition and physical activity for cancer survivors » basé sur une analyse de la littérature scientifique par des experts. Il vise à améliorer la santé des patients atteints de cancer et à répondre aux questions fréquentes des patients sur la nutrition pendant et après un cancer (110). Ces recommandations sont une actualisation des recommandations émises par l'ACS en 2006 (111). Une étude, menée aux États Unis en 2008 auprès de plus de 9 000 personnes ayant eu un cancer, a montré que peu d'entre eux suivaient les recommandations nutritionnelles émises par l'ACS en 2006 : 15 à 19 % suivaient la recommandation de manger 5 fruits et légumes par jour et 30 à 47 % suivaient la recommandation de faire au moins 150 minutes d'activité physique modérée ou 60 minutes d'activité physique intense par semaine (112). Ces résultats sont légèrement inférieurs à ceux observés dans la population générale américaine (respectivement 24 et 49 % des personnes qui respectent les recommandations de consommation de fruits et légumes et d'activité physique) (113). Cette étude observe, à l'inverse, une meilleure observance de la recommandation « ne pas fumer » (émise dans le guide publié par l'ACS en 2006) chez les patients (83 à 92 %) que dans la population générale (80 %) (112). L'annonce d'un diagnostic de cancer sem-

ble ainsi avoir plus d'impact sur le tabagisme que sur la modification des comportements nutritionnels des patients.

Puisqu'il existe une relation dose-réponse entre l'augmentation du risque de SCP (sein, endomètre) après cancer du sein et l'augmentation de l'IMC, il apparaît important de proposer aux patientes en surcharge pondérale (surpoids ou obésité) une prise en charge nutritionnelle spécifique (prise en charge diététique, programme d'activité physique ou combinaison des deux approches). L'efficacité de ces programmes devra être évaluée ainsi que les bénéfices pour les patientes notamment en termes de réduction du risque de SCP. Deux essais randomisés ont testé l'effet d'interventions nutritionnelles auprès de femmes atteintes de cancer du sein. L'essai WINS (Women's intervention nutrition study) a montré qu'une alimentation faible en calories était associée à une réduction du risque de récurrence (114). L'étude WHEL (Women's Healthy eating and living study) n'a, quant à elle, pas montré de différence de survie entre le groupe d'intervention (alimentation faible en calories, riche en fruits et légumes) et le groupe contrôle, ceci étant probablement dû au fait qu'il n'y ait pas eu de diminution de poids dans le groupe d'intervention (115). Une sous-population de l'étude WHEL a montré un bénéfice en survie pour les femmes combinant le régime diététique à une activité physique (116). D'une façon générale, l'activité physique présente un intérêt dans la prévention ou la prise en charge de la surcharge pondérale. De plus, les offres d'activité physique pour les patients atteints de cancer se multiplient dans ou autour des services de cancérologie, car de plus en plus d'études montrent les bienfaits d'une pratique d'activité physique pendant et après le cancer : amélioration de la survie et réduction du taux de récurrence après diagnostic de cancer du sein (117), ainsi qu'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de cancer (bénéfice sur l'anxiété,

la dépression, le sommeil, l'image du corps et le bien-être, diminution de la sensation de fatigue) sans effet secondaire (118, 119).

Concernant le risque de SCP des patients atteints de cancers des VADS, la consommation d'alcool (au moment du diagnostic) est associée à une augmentation du risque de SCP, en particulier de second cancer des VADS. Les données disponibles actuellement ne permettent cependant pas de conclure que l'arrêt ou la persistance de la consommation d'alcool après diagnostic de cancer induisent une modification du risque de SCP. Il apparaît important de promouvoir des études supplémentaires pour répondre à cette question (paragraphe 2.5.2). Selon une étude, publiée par le NCI en 2005, les patients atteints de cancer auraient une consommation d'alcool proche de celle de la population contrôle (analyse multivariée) avec toutefois une hétérogénéité de consommation selon le type de cancer diagnostiqué (73). En effet, une consommation particulièrement forte d'alcool a été observée pour les patients atteints de cancer des VADS (73). La consommation d'alcool chez les patients atteints de cancers des VADS devrait faire systématiquement l'objet d'une discussion entre le patient et son oncologue. En cas de difficulté, un accompagnement ou une prise en charge en addictologie pourront être envisagés.

Des études d'intervention en nutrition sont à promouvoir pour évaluer plus globalement les bénéfices apportés par la réduction de la consommation d'alcool et du surpoids (ex : effet sur la mortalité, l'incidence des SCP, l'interaction avec les traitements...). Dans le cadre d'un accompagnement nutritionnel visant à la réduction d'une surcharge pondérale, l'activité physique, reconnue pour ses effets positifs pendant et après le diagnostic de cancer, semble avoir sa place.

Conclusion de la partie 1

La population ayant un antécédent de cancer est en augmentation en France. Elle a été estimée à 3 millions de personnes pour l'année 2008 (personnes guéries, en rémission ou en traitement). Les études scientifiques mettent en évidence l'existence pour celle-ci d'un risque de survenue d'un second cancer primitif supérieur au risque de cancer de la population générale (SCP). Ce sur-risque moyen qui est faible lorsque l'on prend en compte l'ensemble des patients, peut s'avérer élevé pour certains et inexistant pour d'autres. Il s'agit donc de transmettre une information mesurée aux patients et de repérer et prendre en charge de façon adaptée les situations particulières.

La recherche dans le domaine de la prévention du risque de SCP est encore peu développée. Néanmoins, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. La localisation du cancer initial n'est pas le seul facteur associé à un sur-risque de SCP. Certaines populations présentent un risque plus élevé du fait de l'existence d'une prédisposition génétique au cancer, d'un âge jeune au diagnostic du premier cancer, de l'exposition à certains protocoles thérapeutiques, ou de comportements à risque, comme le tabagisme, la consommation d'alcool (pour les patients atteints de cancer des VADS) ou une surcharge pondérale (pour les patientes atteintes de cancer du sein). L'impact d'autres facteurs sur le risque de SCP reste à éclaircir notamment le rôle de certains facteurs nutritionnels (ex : activité physique, consommation de fruits et de légumes), de la prise de traitements hormonaux après cancer du sein ou d'infections persistantes par certains agents oncogènes.

La connaissance des risques de SCP fait apparaître quatre leviers d'action pour réduire l'incidence des SCP et/ou la morbidité qui y est associée :

- 1. prendre en compte les risques de SCP lors de l'élaboration du programme de suivi du patient** afin de favoriser la détection précoce des SCP. Ceci sera pertinent lorsque le risque est élevé, que la détection des SCP est possible et qu'elle apporte un bénéfice au patient. Ce programme de surveillance devra prendre en compte les données d'apparition des SCP dans le temps. En effet, certains SCP apparaissent dans un intervalle de temps limité tandis que d'autres ne sont observés qu'une dizaine d'années après les traitements. Cette démarche devra, dans certains cas, nécessiter une coordination entre différents spécialistes d'organe comme pour la surveillance du risque de cancer de l'œsophage après cancer ORL. Pour répondre à cet enjeu, les recommandations pour les spécialistes publiées par l'INCa et les guides pour les médecins traitants publiés par l'INCa et la HAS intègrent, depuis l'année 2010, un chapitre dédié aux modalités de surveillance des seconds cancers,
- 2. améliorer l'orientation des patients vers les consultations d'oncogénétique** dans le cas d'arguments évocateurs d'une prédisposition au cancer ;
- 3. repérer les situations de surtraitements** qui exposent à un risque de SCP (ex : identifier par des travaux de recherche les patients pour lesquels les traitements adjuvants n'apportent pas de bénéfices en termes de survie, mais exposent à un risque de SCP) ;
- 4. développer une approche de prévention tertiaire** qui vise à réduire l'exposition aux facteurs de risques évitables des SCP (tabac, alcool, surcharge pondérale).

L'annonce d'un cancer apparaît, dans la littérature scientifique internationale, comme un moment propice aux changements de comportements à risque et notamment à l'arrêt du tabagisme. La réduction des facteurs de risques modifiables de SCP s'inscrit dans une démarche plus globale dite de « prévention tertiaire » qui vise à limiter les séquelles de la maladie, les récurrences, et à favoriser la récupération de conditions de vie aussi proches que possible de la normale. Les

données de la littérature, qui décrivent la diversité des dangers liés au tabagisme pour les patients atteints de cancer ainsi que les bénéfices apportés par l'arrêt (en termes d'effet sur le risque de SCP, mais également de survie, d'interaction avec les traitements, de gravité des effets secondaires...), indiquent que l'accompagnement au sevrage tabagique doit, dès à présent, trouver une place particulière dans le parcours de prise en charge en cancérologie.

PARTIE 2

Analyse des risques de second cancer primitif selon la localisation du premier cancer diagnostiqué

Objectif

Cette description des situations à risque de seconds cancers primitifs (SCP) présentée par localisation du premier cancer diagnostiqué vise à informer les médecins (oncologues, spécialistes d'organe, médecins traitants...) sur les risques encourus par les patients qu'ils traitent et/ou qu'ils suivent. Le document a ainsi été élaboré pour permettre une lecture par chapitre ou par paragraphe d'intérêt. Pour chaque localisation,

les données disponibles dans le document sont les suivantes : niveau global du risque de SCP (toutes localisations de SCP confondues), mise en évidence des localisations les plus à risque de SCP (c'est-à-dire pour lesquelles l'excès de risque absolu (ERA) est le plus élevé), discussion sur les facteurs de risque associés aux SCP, ainsi que sur les sous-populations de patients les plus concernés par ces risques.

Remarque

Les situations décrites sont celles des patients traités sur des périodes de temps longues (25 ou 10 ans) durant lesquelles une hétérogénéité des pratiques thérapeutiques a pu exister. De plus, il existe une différence dans la durée de suivi des patients selon les études. Les études qui ont un suivi court ne sont pas toujours à même de mettre en évidence des effets à long terme, en particulier ceux associés aux traitements. Pour finir, les risques décrits peuvent ne pas refléter les risques encourus par les patients traités récemment, en particulier pour certains cancers qui ont connu une évolution thérapeutique importante ces dernières années, voire des stratégies de désescalade thérapeutique.

Précisions méthodologiques

Les données d'une étude publiée par le National cancer institute (NCI) en 2006, « New Malignancies among cancer survivors : SEER cancer registries, 1973-2000 », sont prises comme données références de ce document. Il s'agit effectivement d'une étude évaluant les niveaux de risque de SCP pour plus de 40 localisations de cancer au sein d'une même population et à partir de critères de classification des tumeurs identiques. Elle repose sur l'analyse des données du programme américain « Surveillance, epidemiology and end results » (SEER), c'est-à-dire sur 2 millions de tumeurs diagnostiquées aux États-Unis entre 1973 et 2000.

Une analyse de la littérature effectuée en 2009 a permis d'apporter des données complémentaires, celles provenant d'études épidémiologiques réalisées à partir d'autres registres de cancer, notamment européens. Celles-ci ont été comparées aux données américaines et prises en compte dans l'analyse présentée. La consultation de la littéra-

ture via le moteur de recherche Pubmed a permis de prendre en compte notamment :

- des études multicentriques de l'International agency for research on cancer (IARC) pour certaines localisations. Ces résultats sont basés sur l'analyse de données provenant de 13 registres internationaux (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Écosse, Slovaquie, Suède, Singapour, Zaragoza en Espagne, New South Wales en Australie, British Columbia, Manitoba et Saskatchewan au Canada) incluant un nombre important de patients et ayant un recul supérieur à 25 ans ;
- des études épidémiologiques menées à partir des données du registre des cancers suédois (swedish Family-Cancer Database) ayant enregistré 1,2 million de tumeurs.

Par ailleurs, 5 groupes d'experts ont été constitués pour analyser les données concernant chacun un groupe de tumeurs (cf. contributeurs p. 3 et 4). Les échanges avec ces experts ont permis d'étayer la revue bibliographique sur des points particuliers qu'il a paru important de développer pour prendre en compte les pratiques cliniques françaises ainsi que leurs évolutions.

Le chapitre dédié aux cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) a été actualisé en 2012 pour permettre d'intégrer les résultats d'une publication française parue spécifiquement sur ces localisations. En effet, compte tenu de la spécificité de l'épidémiologie des cancers des VADS en France (consommations de tabac et d'alcool plus importantes qu'aux États-Unis), l'extrapolation des données américaines semblait, de fait, plus difficile que pour les autres localisations.

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

1. Cancer du sein et cancers gynécologiques

1.1. Cancer du sein.....	30
1.1.1. Risque global de SCP	30
1.1.2. Localisations à risque de SCP	31
1.1.3. Facteurs de risque de SCP	32
1.2. Cancer de l'endomètre.....	36
1.2.1. Risque global de SCP	36
1.2.2. Localisations à risque de SCP	36
1.2.3. Facteurs de risque de SCP	36
1.3. Cancer de l'ovaire.....	38
1.3.1. Risque global de SCP	38
1.3.2. Localisation à risque de SCP	38
1.3.3. Facteurs de risque de SCP	38
1.4. Cancer du col de l'utérus	40
1.4.1. Risque global de SCP	40
1.4.2. Localisations à risque de SCP	40
1.4.3. Facteurs de risque de SCP	41

1.1. Cancer du sein

1.1.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 322 863 cancers du sein enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre que 17,6 % des femmes atteintes ont développé un SCP et que ces femmes avaient dans l'ensemble une légère augmentation de risque de cancer par rapport à la population générale (SIR= 1,18 avec IC95 %: 1,17-1,20) (1). Cette élévation de risque de 18 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 23 pour 10 000 personnes-années (1). Après exclusion des cancers du sein (ipsi et controlatéraux), le SIR de SCP après cancer du sein n'est plus que de 1,01. Il n'apparaît pas de différence de SIR de SCP en fonction du type histologique de la tumeur diagnostiquée : carcinome canalaire infiltrant ou carcinome lobulaire (SIR de 1,17 *versus* 1,18) (120).

Le SIR global de SCP après cancer du sein a été calculé par plusieurs autres études épidémiologiques avec des périodes de suivi qui varient de 8 à 48 ans :

- l'étude de Mellekjaer *et al.* publiée en 2006, basée sur 525 527 diagnostics de cancers du sein répertoriés dans des registres de cancérologie européens, canadiens, australiens, singapouriens sur la période 1943-2000, indique un SIR de SCP de 1,25 (IC95 % : 1,24-1,26) (121). Contrairement à l'étude du NCI, l'étude de Mellekjaer *et al.* n'a pas pris en compte les cancers du sein controlatéraux ;
- une autre étude réalisée par Brown *et al.* et publiée en 2007 à partir d'une cohorte de 376 825 femmes atteintes d'un cancer du sein entre 1943 et 2002, issues de quatre registres scandinaves, a montré une augmentation du risque de SCP de 1,15 (IC95 % : 1,14-1,17) (hors cancers du sein ipsi ou controlatéraux et hors cancers hématologiques) (122). Cette publication met également en évidence le fait que les femmes diagnostiquées d'un cancer du sein après 1980 ont globalement

un risque de SCP inférieur à celles diagnostiquées avant 1980 (SIR de 1,09 *versus* 1,19) (122) ;

- une étude française réalisée à partir des données du registre de cancer français de l'Isère, basée sur 5 663 femmes atteintes de cancer du sein suivies pendant en moyenne 4 années, montre pour ces femmes une augmentation de risque de cancer associée à un SIR de 1,46 (IC95 % : 1,28-1,66) (123).

Le risque de SCP après cancer du sein est inversement proportionnel à l'âge au diagnostic du premier cancer (1, 121, 122). D'après les données du programme SEER publiées par le NCI en 2006, les femmes atteintes de cancer du sein avant 40 ans forment un sous-groupe particulièrement à risque de SCP avec un SIR non plus de 1,18 ($p < 0,05$) mais de 3,33 ($p < 0,05$) (120). Même après exclusion des seconds cancers du sein dans l'étude du SEER, le risque de SCP reste élevé pour les patientes ayant eu un cancer du sein avant 40 ans (SIR de 1,81) (1).

1.1.2. Localisations à risque de SCP

→ Incidence cumulée

Selon les résultats de l'étude du NCI, près de 40 % des seconds cancers primitifs après cancer du sein sont un second cancer du sein et plus rarement des cancers du côlon, de l'endomètre ou de l'ovaire (1).

→ SIR

Après cancer du sein, une augmentation significative de risque est observée, dans la publication du NCI pour : les leucémies aiguës myéloïdes (SIR de 1,77), le cancer du sein (SIR de 1,60), des glandes salivaires (SIR de 1,58), des tissus mous (SIR de 1,39), de l'endomètre (SIR de 1,35), de l'œsophage (SIR de 1,32), de la thyroïde (RR de 1,31), de l'ovaire (SIR de 1,27), de la peau (SIR de 1,18), de l'estomac (SIR de 1,13) et du côlon (SIR de 1,04) (120). En plus de ceux-ci, les études de Mellekjaer *et al.* et de Brown *et al.* ont observé une augmentation de risque pour les cancers de

la cavité buccale et du pharynx, de l'intestin grêle, du pancréas, du larynx, du poumon, du foie, du rein, des cancers cutanés non mélanocytaires et du lymphome non hodgkinien, des cancers du rectum/anus, du cerveau et du système nerveux central (121, 122). L'étude française du registre de l'Isère a observé un sur-risque pour les leucémies aiguës myéloïdes (SIR de 8,26), le cancer du rein (SIR de 3,49) et le cancer du sein (SIR de 1,74) (123).

Les femmes ayant eu un cancer du sein sont exposées à un risque particulièrement élevé de second cancer du sein ipsi (même sein) ou controlatéral (SIR de 1,60 dans l'étude du NCI, compris entre 2 et 6 dans la revue de la littérature de Chen *et al.* et de 3,5 dans la publication de Soerjomataram *et al.*) (120, 124).

Le fait que les femmes atteintes de cancer du sein aient un sur-risque de cancer de l'ovaire et que les femmes atteintes de cancer de l'ovaire aient un sur-risque de cancer du sein, dans plusieurs études, souligne le partage de facteurs étiologiques communs entre ces deux cancers (121, 125).

Concernant un éventuel sur-risque de cancer du côlon après cancer du sein, les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires. Ces deux localisations partagent des facteurs de risques communs tels que les habitudes alimentaires et les facteurs hormonaux. Certaines études ont montré un sur-risque de cancer du côlon et/ou rectum après cancer du sein avec des SIR compris entre 1,2 et 1,8 (121, 126-129). Selon l'étude de Kmet *et al.* en 2003, certaines patientes seulement présenteraient une augmentation du risque de cancer du côlon : celles présentant une histoire familiale de cancer du sein, celles présentant un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² (obésité) et celles dont la tumeur du sein est de type lobulaire (130). À l'inverse, d'autres études n'ont pas observé de sur-risque ou

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

>>>

n'ont observé qu'un sur-risque très faible (120, 125, 131, 132). Le risque apparaît également faible dans l'étude du NCI (SIR de 1,04 avec $p < 0,05$) (120). Les études actuelles ne permettent donc pas de conclure.

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer ces localisations à risque, non pas en fonction du SIR associé, mais de l'excès de risque absolu (ERA) (cf. définition de l'ERA p.9).

L'étude du NCI (1) donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après cancer du sein en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	sein	1,60	21
Risque de niveau 3	endomètre	1,35	3
	ovaire	1,27	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

1.1.3. Facteurs de risque de SCP

→ Facteurs de risque de tumeurs solides après cancer du sein

L'âge au diagnostic est un facteur majorant fortement le risque de survenue d'un SCP. Par exemple, les femmes diagnostiquées d'un cancer du sein avant 40 ans ont un risque de second cancer du sein et de l'ovaire très élevé, respectivement 5 et 4 fois le risque de la population référente du SEER d'après l'étude du NCI (120). Le risque de cancer de l'endomètre apparaît, lui, indépendant de l'âge au diagnostic de cancer du sein (120).

L'existence d'une **prédisposition génétique** liée notamment aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 peut expliquer en partie cette observation. Il a été mis en évidence, en effet, une augmentation du risque de cancer controlatéral sur 10 ans avec une incidence cumulée de 27 % pour les femmes ayant une mutation du gène BRCA1 et de 32 % pour celles présentant une mutation du gène BRCA2, alors que cette incidence est de 8 % pour les femmes sans prédisposition (133). Concernant le risque de cancer de l'ovaire, environ 10 % des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Ils sont alors le plus souvent liés à une mutation des gènes BRCA1/2 et surviennent avant 60 ans (134).

La **radiothérapie**, chez les femmes traitées pour un cancer du sein, semble associée à la survenue de tumeurs solides sur des localisations proches du lieu d'irradiation : œsophage, poumon, estomac, et plus particulièrement encore de sarcomes des tissus mous, du thorax et des membres supérieurs (121, 135). Cette hypothèse s'appuie sur différentes études et est renforcée par le fait que le risque de survenue de ces cancers augmente avec le temps, s'observe à très long terme, et apparaît dans certaines études particulièrement élevé pour les patientes traitées par radiothérapie (121, 136-140). L'étude de Berrington de Gonzalez précise que seuls les organes proches du sein irradié (l'œsophage, le poumon, la plèvre, les os et les tissus mous) sont associées à un sur-risque de cancer avec un RR de 1,45 (IC : 1,33-1,58) (135). Cette étude conclut que la radiothérapie contribue ainsi peu, en nombre de cas, au sur-risque de tumeurs observées après cancer du sein (135). L'étude de Brown *et al.* souligne que l'augmentation du risque de SCP, connus pour être radio-induits, serait plus élevée pour les femmes diagnostiquées avant 1980 que pour celles diagnostiquées après 1980 (RR de 1,61 *versus* 1,08) (122). De façon surprenante, la thyroïde, connue pour être radiosensible, ne semble pas être une localisation à risque de cancer après

radiothérapie : il n'est pas observé d'excès de risque. Le risque n'augmente pas avec le temps et il est observé une réciprocité du risque de cancer du sein après cancer de la thyroïde qui suggère l'existence d'un lien étiologique entre ces deux cancers (120, 126, 141-143). Le rôle de la radiothérapie comme facteur responsable de l'augmentation du risque de SCP du sein après cancer du sein n'apparaît donc pas de façon évidente dans la littérature. Deux études montrent que la radiothérapie augmente très faiblement le risque de SCP du sein (135, 143) et sont en cohérence avec les résultats de l'étude du NCI (120). Cependant, d'autres essais cliniques randomisés ne montrent aucun effet de la radiothérapie sur le risque de SCP du sein (144, 145). D'autres encore suggèrent que ce risque puisse être restreint aux femmes jeunes (145-147), le sein étant d'autant plus radiosensible que la femme est jeune. De plus, les femmes présentant une prédisposition génétique au cancer du sein sont connues pour avoir une sensibilité accrue aux effets biologiques de l'irradiation même à de faibles doses c'est-à-dire lors d'irradiation pour suivi mammographique (mGy) (148). Une étude réalisée à partir des données des registres américains (1973-2002), estime que 5% (4%-7%) des SCP après cancer du sein serait imputable à un traitement par radiothérapie (32).

La radiothérapie et la consommation tabagique potentialisent leur effet cancérigène respectif sur le poumon chez les femmes traitées pour un cancer du sein (52, 53, 149, 150). Dans l'étude de Prochazka et al., le risque de cancer du poumon des femmes traitées par irradiation pour un cancer du sein est triplé pour le poumon ipsilatéral (du même côté que le sein traité) par rapport à l'autre poumon lorsque celles-ci sont fumeuses (52). Dans cette étude le risque de cancer du poumon ipsilatéral n'est pas augmenté pour les femmes non fumeuses traitées par irradiation. De même dans l'étude de Ford et al., en prenant comme référence le risque de cancer du poumon des patientes traitées pour un cancer du sein non fumeuses et n'ayant

pas eu de radiothérapie, le risque de cancer du poumon n'est pas augmenté pour les femmes non fumeuses traitées par radiothérapie, en revanche, il est multiplié par 6 pour les femmes fumeuses non traitées par radiothérapie et par 9 pour les femmes fumeuses traitées par radiothérapie (53).

Le traitement par tamoxifène qui est utilisé pour le traitement les femmes diagnostiquées d'une tumeur exprimant le récepteur des œstrogènes (RE+) afin de diminuer le risque de cancer du sein, augmente le risque de cancer de l'endomètre (1, 151, 152). Le risque de second cancer du sein à 5 ans est diminué jusqu'à 50 % pour les femmes ayant reçu du tamoxifène pendant 5 ans (153, 154). Cet effet persiste jusqu'à 10 ans après le début du traitement (153). Le risque de cancer de l'endomètre est, lui, multiplié par 2 ou 3 selon les études et la durée de la prise (139, 151, 155-158). En outre, le cancer du sein et celui de l'endomètre partagent d'autres facteurs de risque communs tels que des facteurs hormonaux endogènes et l'obésité postménopausique (121). La réciprocité du risque c'est-à-dire le sur-risque de cancer du sein après cancer de l'endomètre est observée, mais est restreinte uniquement aux femmes ayant plus de 70 ans au moment du diagnostic de cancer de l'endomètre (120).

La revue systématique de la littérature sur les facteurs nutritionnels et le risque de SCP réalisée par le réseau NACRe (réseau National Alimentation Cancer Recherche) en 2010 suggère une augmentation du risque de SCP pour les femmes obèses au moment du diagnostic de cancer du sein¹⁰. Une méta-analyse publiée par cette équipe en 2012 confirme que, chez les femmes atteintes de cancer du sein, l'obésité est associée à une augmentation du risque de cancer du sein controlatéral (RR = 1,37, 95 % CI : 1,20-1,57), de cancer du sein (RR = 1,40, 95 % CI : 1,24-1,58), de cancer de l'endomètre (RR = 1,96, 95 % CI : 1,43-2,70), et de cancer colorectal (RR = 1,89, 95 % IC : 1,28-2,79) (54). De plus, une relation dose-réponse

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques



10. Revue systématique de la littérature sur les facteurs nutritionnels et le risque de seconds cancers, NACRe, 2010

a été mise en évidence démontrant ainsi une augmentation du risque de SCP (sein controlatéral, sein, endomètre) associée plus largement à la **surcharge pondérale (surpoids ou obésité)** (54).

→ **Facteurs de risque de leucémies après cancer du sein**

Le traitement par **chimiothérapie** notamment à base d'agents alkylants et d'inhibiteurs de la topoisomérase serait responsable de la survenue de leucémies myéloïdes aiguës après cancer du sein (33, 159-163). Les patientes recevant un traitement adjuvant auraient un risque multiplié par deux de faire une leucémie par rapport à une population contrôle (164). Le risque de leucémie aiguë myéloïde apparaît quelques années après le traitement et persiste longtemps après le diagnostic (120, 121, 165). Plusieurs études ont observé que les leucémies promyélocyaires

survenant après traitement d'un cancer du sein sont actuellement en augmentation et seraient liées à l'utilisation des inhibiteurs de topoisomérase II (en particulier la mitoxantrone qui est actuellement très peu utilisée) (163). Le cancer du sein représente la tumeur solide la plus fréquemment associée à la survenue d'une leucémie secondaire (166, 167).

La **radiothérapie** en association avec la chimiothérapie est également associée à une augmentation du risque de leucémie aiguë myéloïde (163).

De plus, l'administration de **facteurs de croissance hématopoïétiques**, utilisés pour réduire la toxicité excessive de certaines chimiothérapies sur les cellules hématopoïétiques, a aussi été associée à un risque accru de leucémies (162, 168).

CONCLUSION POUR LE CANCER DU SEIN

Après cancer du sein, il existe une légère augmentation du risque de SCP (SIR entre 1,15 et 1,46 selon les études). La sous-population des femmes ayant eu un diagnostic de cancer du sein avant 40 ans a un risque de SCP, toutes localisations confondues, multiplié par 3 et un risque de SCP du sein multiplié par 5 (120).

Après classement selon l'excès de risque absolu (ERA), les situations les plus à risque sont la survenue d'un :

- **cancer du sein** (risque de niveau 1), en particulier pour les femmes présentant une mutation sur le gène BRCA1 ou BRCA2, celles ayant une histoire familiale de cancer du sein sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2, celles ayant eu un diagnostic de cancer du sein à un âge jeune (avant 40 ans) et celles ayant une surcharge pondérale au moment du diagnostic ;
- **cancer de l'endomètre**, en particulier pour les femmes ayant eu un traitement par tamoxifène (dans le but de réduire leur risque de second cancer du sein) et

celles ayant une surcharge pondérale au moment du diagnostic ;

- **cancer de l'ovaire**, en particulier pour les femmes ayant eu un cancer du sein à un âge jeune (avant 40 ans) et celles présentant une histoire familiale de cancer sein et ovaire avec ou sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2.

Le repérage des situations évocatrices de **syndrome de prédisposition au cancer** est un élément important pour permettre la prise en compte non seulement du risque de second cancer du sein, mais également du risque de cancer de l'ovaire.

La survenue de **cancers radio-induits** semble concerner plus particulièrement les femmes qui ont été traitées à un âge jeune, celles présentant un gène muté prédisposant au cancer du sein ainsi que celles qui fument. Ils représenteraient 5% (4%-7%) des SCP survenant après cancer du sein.

L'**arrêt du tabac**, qui doit être encouragé pour l'ensemble

des patients atteints de cancer, s'avère être particulièrement important à obtenir pour les femmes atteintes d'un cancer du sein dès la mise en place du traitement pour prévenir le cancer du poumon radio-induit.

Il est important de déterminer si des interventions nutritionnelles (accompagnement diététique et/ou programme d'activité physique) pour la prise en **charge de la surcharge pondérale** des femmes atteintes de cancer du sein permettraient de limiter le risque de SCP qui y est associé (cancer du sein, de l'endomètre et colorectal).

L'évolution récente des pratiques thérapeutiques du cancer du sein (par exemple la modification des protocoles de radiothérapie ou l'augmentation des prescriptions de chimiothérapie adjuvante, néoadjuvante et d'hormonothérapie), pourrait entraîner une modification des risques de SCP encourus par les patientes.

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

1.2. Cancer de l'endomètre

1.2.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER, relatives aux 30 563 cancers de l'endomètre enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI a montré que 17,5 % des femmes atteintes ont développé un SCP sans qu'il existe pour elles une augmentation de risque de cancer par rapport à la population générale (SIR de 0,99 avec IC95 % : 0,97-1,01) (120).

En outre, l'étude d'Hemminki *et al.* a observé, à partir des données du registre national des cancers suédois, un sur-risque de SCP après carcinome endométrial (SIR de 1,54 avec IC95 % : 1,48-1,61). La différence entre les conclusions de ces deux études pourrait être expliquée par le fait que contrairement à l'étude du NCI, l'étude d'Hemminki *et al.* a comptabilisé en plus des tumeurs métachrones (deux diagnostics séparés dans le temps), celles qui ont été diagnostiquées au même moment que le cancer de l'endomètre (synchrone), comptabilisant ainsi un grand nombre de cancers de l'ovaire (169).

Dans l'étude du NCI, le risque de SCP apparaît significativement augmenté uniquement pour les femmes diagnostiquées avant 50 ans (SIR de 1,25 pour les femmes < 50 ans, 0,97 pour les femmes entre 50-69 ans, et 0,98 pour les femmes > 70 ans) (120).

1.2.2. Localisations à risque de SCP

→ Incidence cumulée

Selon les résultats de l'étude du NCI, chez les femmes qui développent un SCP, près de 35 % des cancers incidents sont des cancers du sein, près de 14 % des cancers du côlon et près de 9 % des cancers de la vessie (1).

→ SIR

Dans cette étude, les localisations associées à une augmentation de risque de cancer significative

après cancer de l'endomètre, dans la publication du NCI, sont le vagin (SIR de 2,80), l'intestin grêle (SIR de 1,56), le rein (SIR de 1,42), les leucémies aiguës myéloïdes (SIR de 1,30), les tissus mous (SIR de 1,20), la vessie (SIR de 1,24), le côlon (SIR de 1,12), le sein (SIR de 1,04) (120). Les mêmes observations ont été réalisées dans la publication de Hemminki *et al.* avec, en plus, l'ovaire en prenant en compte les cancers synchrones (169).

La réciprocité du risque de cancer du sein après cancer de l'endomètre existe avec un SIR de 1,35 dans l'étude du NCI (120).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patientes et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'excès de risque absolu (ERA) (cf. définition de l'ERA p.9).

L'étude du NCI (1) donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après cancer de l'endomètre en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 3	vessie	1,42	2
	côlon	1,12	2
	sein	1,04	2

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

1.2.3. Facteurs de risque de SCP

Le profil de risque de SCP apparaît différent selon l'âge du diagnostic de cancer de l'endomètre : le sur-risque de cancer du sein est plus spécifique des femmes diagnostiquées d'un cancer de l'endomètre après 70 ans tandis que le sur-risque de

cancer du côlon est plus spécifique des femmes diagnostiquées avant 50 ans (120).

Le **syndrome HNPCC** (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)/de **Lynch** est un syndrome de prédisposition principalement aux cancers de l'endomètre, de l'ovaire et aux cancers colorectaux (170-172). Pour les femmes atteintes d'un syndrome HNPCC/de Lynch, le risque de développer un cancer de l'endomètre dans leur vie est estimé à 60 % (173, 174). Lorsque la première manifestation du syndrome est le cancer de l'endomètre, le risque d'avoir un second cancer de type colorectal est élevé (72 % d'après l'étude de Olschland *et al.*) (172). Ce syndrome peut également expliquer le sur-risque de cancer de l'intestin grêle et de cancer rectal observé chez les femmes diagnostiquées d'un cancer de l'endomètre avant 50 ans, respectivement SIR de 1,65 et 3,38 (120). L'urothélium appartenant également au spectre étroit des localisations à risque du syndrome HNPCC/de Lynch, ce syndrome pourrait également jouer un rôle dans la survenue de cancer de la vessie observée après cancer de l'endomètre (172).

La **radiothérapie adjuvante pelvienne** est fréquemment utilisée dans le traitement du cancer de l'endomètre. D'après les résultats de l'étude de Lönn *et al.* sur 60 949 femmes américaines ayant eu un diagnostic de cancer de l'endomètre entre 1973 et 2003, la radiothérapie (externe, brachythérapie ou radiothérapie combinée) est incriminée dans l'incidence de SCP après cancer de l'endomètre (175). L'irradiation externe est associée à un sur-risque de SCP plus important que la brachythérapie (RR de 1,44 avec IC 95 % : 1,19-1,75) (175). Elle augmente en particulier les risques de cancer du côlon, du rectum, de la vessie ainsi que les risques de leucémies (175). Dans l'étude du NCI, le risque de cancer associé à la radiothérapie apparaît également (RR de 2,01 *versus* 0,99) avec un risque de cancer du côlon restreint aux femmes traitées par radiothérapie (RR de 1,3 *versus* 0,98).

Une étude spécifique réalisée à partir des données des registres américains (diagnostics entre 1973 et 2002), estime que 9% (5%-12%) des SCP après cancer de l'endomètre serait imputable à un traitement par radiothérapie (32).

CONCLUSION POUR LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Après cancer de l'endomètre, le risque de SCP n'est pas augmenté globalement.

Certaines localisations apparaissent toutefois à risque de cancer comme la **vessie**, le **côlon** (en particulier lorsque le diagnostic de cancer de l'endomètre a été porté avant 50 ans) ou le **sein** (en particulier lorsque le diagnostic de cancer de

l'endomètre a été porté après 70 ans).

La prise en compte du risque de SCP après cancer de l'endomètre semble consister principalement en la reconnaissance de situations évocatrices d'une prédisposition génétique liée au syndrome HNPCC/de Lynch (augmentation du risque de

cancer du côlon, du rectum, de la vessie ou de l'ovaire après cancer de l'endomètre).

Le rôle que peut jouer la radiothérapie a été également montré (en particulier pour une **irradiation externe**) dans l'augmentation du risque de certains cancers (cancer du côlon, du rectum, de la vessie, leucémies).

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

1.3. Cancer de l'ovaire

1.3.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 41 489 cancers de l'ovaire enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre que 9,4 % des femmes atteintes ont développé un SCP et ces femmes avaient dans l'ensemble une augmentation du risque de cancer par rapport à la population générale avec un SIR de 1,18 (95 % IC : 1,13-1,23) (120). Cette élévation de risque de 18 % correspond à un excès de risque absolu de 15 pour 10 000 personnes-années (120). Dans cette publication, le SIR a été calculé en excluant les seconds cancers de l'appareil génital.

Dans l'étude d'Hemminki *et al.* basée sur les données du registre national suédois, ayant enregistré 19 440 cancers de l'ovaire sur la période 1961-1998, le SIR de SCP apparaît plus élevé (SIR = 1,47 avec IC95 % : 1,39-1,56) en comptabilisant des cancers synchrones, principalement des cancers de l'endomètre (169).

1.3.2. Localisation à risque de SCP

→ SIR

Après cancer de l'ovaire, une augmentation significative de risque est observée, dans la publication du NCI, pour les leucémies aiguës myéloïdes (SIR de 6,56), le vagin (SIR de 2,72), l'intestin grêle (SIR de 2,11), la langue (SIR de 1,96), le rectum (SIR de 1,47), la vessie (SIR de 1,42), le côlon (SIR de 1,26) et le sein (SIR de 1,09) (1). L'étude d'Hemminki *et al.* à partir des données du registre des cancers suédois a observé également des augmentations significatives du risque de cancer pour l'intestin grêle (SIR de 3,08), les leucémies (SIR de 2,27), la vessie (SIR de 1,99), le côlon (SIR de 1,9), le rectum (SIR de 1,9), mais aussi pour les tissus mous (SIR de 3,40), la thyroïde (SIR de 1,78), le foie (SIR de 1,75), l'endomètre (SIR de 1,76), le rein (SIR de 1,77), l'estomac (SIR de 1,6) (169). Le sur-risque de leucémie aiguë myéloïde après cancer de l'ovaire est décrit depuis longtemps dans la littérature (176).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patientes et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA p.9).

L'étude du NCI (1) donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après cancer de l'ovaire en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 3	leucémie aiguë myéloïde	6,56	4
	côlon	1,26	3
	sein	1,09	3
	rectum	1,47	2
	vessie	1,42	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

1.3.3. Facteurs de risque de SCP

Le risque de SCP est corrélé à l'âge au diagnostic du cancer de l'ovaire (le SIR est de 1,58 pour les femmes dont le diagnostic a été fait avant 50 ans dans l'étude du NCI) (120).

L'augmentation du risque de cancer du sein après cancer de l'ovaire observée dans l'étude du NCI (et non dans celle d'Hemminki *et al.*) pourrait refléter le partage de facteurs communs comme l'imprégnation hormonale (nulliparité, âge jeune des menstruations, ménopause tardive, THS...) et l'existence d'un syndrome de prédisposition génétique au cancer (mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2 par exemple). Cette augmentation

apparaît liée à l'âge au diagnostic de cancer de l'ovaire. Le SIR de cancer du sein après un cancer de l'ovaire diagnostiqué avant 50 ans est de 1,27 ($p < 0,05$) (1). La réciprocité d'un sur-risque de cancer de l'ovaire après cancer du sein a été observée et renforce l'hypothèse de facteurs étiologiques communs (génétique, reproductifs) (120).

Le fait que le risque de survenue d'un cancer du côlon augmente très fortement après un diagnostic de cancer de l'ovaire avant 50 ans suggère fortement l'implication d'une **prédisposition génétique au cancer liée au syndrome de HNPCC/de Lynch**. En effet, le risque de cancer du côlon après cancer de l'ovaire est triplé pour les femmes diagnostiquées avant 50 ans et quadruplé pour les femmes âgées de moins de 35 ans (120). Le syndrome HNPCC/de

Lynch est connu pour prédisposer aux cancers colorectaux, de l'endomètre, et de l'ovaire (177). Le cancer de l'ovaire survient plus précocement chez les personnes atteintes de syndrome HNPCC/de Lynch avec un âge moyen de survenue entre 43 à 47 ans (171, 172, 178, 179). Le SIR de développer un cancer de l'ovaire pour une personne atteinte d'un syndrome HNPCC/de Lynch varie entre 3,5 et 13 (178). Réciproquement, l'étude du NCI montre également un risque multiplié par 6 de cancer de l'ovaire pour les patientes atteintes de cancer du côlon avant l'âge de 40 ans (120).

La **chimiothérapie**, et en particulier le melphalan et le cyclophosphamide, semble être responsable de l'augmentation du risque de leucémie aiguë myéloïde après traitement pour cancer de l'ovaire

CONCLUSION POUR LE CANCER DE L'OVAIRE

Le sur-risque global de SCP après cancer de l'ovaire est faible (SIR de 1,18 avec 95 % IC : 1,13-1,23). Celui-ci concerne plus particulièrement les femmes diagnostiquées avant 50 ans (cancer du sein et cancer du côlon). Après classement selon l'excès de risque absolu (ERA), les situations les plus à risque, sont la survenue d'une/un :

- **leucémie aiguë myéloïde**, en particulier dans le cas d'un traitement à base d'agents alkylants ;
- **cancer colorectal**, en particulier pour les femmes âgées de moins de 50 ans au moment du diagnostic de

cancer de l'ovaire et lorsqu'il existe un syndrome HNPCC/de Lynch ;

- **cancer du sein**, en particulier pour les femmes âgées de moins de 50 ans au moment du diagnostic de cancer de l'ovaire et lorsqu'il existe un syndrome de prédisposition aux cancers sein/ovaire (mutation BRCA1 ou BRCA2) ;
- **cancer de la vessie**, en particulier pour les patientes traitées par cyclophosphamide ou par radiothérapie.

Les risques de SCP identifiés sont donc liés principalement aux traitements et à

l'existence de prédispositions génétiques aux cancers. Les risques de leucémies aiguës et de cancer de la vessie après cancer de l'ovaire doivent être réévalués au regard des modifications des protocoles thérapeutiques (ex : le melphalan n'est plus administré dans cette indication). Les situations à risque associées à l'existence d'une prédisposition génétique aux cancers (BRCA1 ou BRCA2, syndrome de Lynch/HNPCC) rappellent l'importance de rester vigilant aux critères qui doivent amener à orienter la patiente vers une consultation d'oncogénétique.

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronépro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

(34, 180, 181). Le traitement par chimiothérapie peut aussi participer à l'augmentation du risque de cancer de la vessie, car le cyclophosphamide est un carcinogène connu du cancer de la vessie (182, 183). Le cancer de l'ovaire est actuellement traité par des associations comprenant du cisplatine plutôt que du melphalan et du chloraminophène. Le potentiel leucémogène du cisplatine semble plus faible que celui des autres agents alkylants (184, 185). Il est actuellement trop tôt pour estimer le risque de leucémie aiguë myéloïde avec les nouveaux traitements

tels que le paclitaxel et les autres taxanes. Les premières observations suggèrent néanmoins un probable effet leucémogène (163, 186).

Le risque de cancer de la vessie est plus fort pour les patientes traitées par radiothérapie que pour celles n'ayant pas été irradiées (2,82 *versus* 1,22) (120). Le risque est multiplié par 3-4 après 10 ans de suivi chez les femmes irradiées. Le lien entre irradiation et cancer de la vessie après cancer de l'ovaire a été observé dans une précédente étude (182).

1.4. Cancer du col de l'utérus

1.4.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 30 563 cancers du col de l'utérus enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre que 13,2 % des femmes atteintes ont développé un SCP. Ces femmes avaient une augmentation de risque de cancer par rapport à la population générale (RR = 1,32 avec IC95 % : 1,26-1,37) (1). Cette élévation de risque de 32 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 24 pour 10 000 personnes-années (1).

En considérant l'ensemble des études épidémiologiques consultées, le SIR de SCP après cancer du col de l'utérus est compris entre 1,17 et 1,32 (120, 187-191).

Le risque reste élevé pendant les 25 années de suivi du programme SEER (120) et peut même augmenter jusqu'à 40 ans après le premier cancer pour certaines localisations cancéreuses d'après les résultats d'autres études (190).

Contrairement aux autres localisations, le risque semble peu varier avec l'âge de survenue du cancer du col de l'utérus (120).

1.4.2. Localisations à risque de SCP

→ Incidence cumulée

Selon l'étude du NCI, parmi les femmes qui développent un SCP après un cancer du col de l'utérus (13,2 % d'entre elles), près d'un quart ont été diagnostiquées d'un cancer du **poumon** (1).

→ SIR

Les localisations associées à une augmentation de risque de cancer significative après cancer du col de l'utérus, dans la publication du NCI, sont le **vagin** (SIR de 16,87), l'**urètre** (SIR de 6,00), la **vulve** (SIR de 5,12), l'**amygdale** (SIR de 3,92), le **bassin** (SIR de 3,49), l'**hypopharynx** (SIR de 3,35), l'**anus** (SIR de 3,24), le **larynx** (SIR de 3,17), le **poumon/bronche** (SIR de 2,57), la **vessie** (SIR de 2,55), la **bouche** (SIR de 1,80), l'**estomac** (SIR de 1,73), le **rectum** (SIR de 1,46), le **pancréas** (SIR de 1,31) et le **côlon** (SIR de 1,19) (1).

Les différentes études épidémiologiques ont estimé un SIR de **cancer du poumon** après cancer du col de l'utérus entre 1,8 et 2,6 (187-190).

Il semblerait que la survenue d'un **cancer du vagin** dans les 5 années qui suivent le cancer du col de l'utérus serait le reflet d'une erreur de classifica-

tion, c'est-à-dire qu'il pourrait s'agir plus d'une récurrence cancéreuse que d'un SCP (192).

L'effet protecteur vis-à-vis de la survenue de **cancer du sein** a été observé par différentes études épidémiologiques (120, 187, 188, 193, 194).

→ **Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)**

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA p.9).

L'étude du NCI (1) donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après cancer du col de l'utérus en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	Poumon	2,57	15
	vessie	2,55	3
Risque de niveau 3	vagin	16,8	2
	vulve	5,12	2
	côlon	1,19	1
	rectum	1,46	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

1.4.3. Facteurs de risque de SCP

Les deux principaux facteurs de risque du cancer du col de l'utérus apparaissent impliqués dans la survenue de SCP après cancer du col de l'utérus à savoir la **consommation tabagique** et l'**infection par le papillomavirus (HPV)** (188, 189, 195). Les localisations de SCP sont effectivement

retrouvées majoritairement au niveau de l'appareil respiratoire (poumon, pharynx, larynx), de la cavité buccale, de l'œsophage, de l'appareil urinaire et des voies anogénitales (anus, vagin, vulve). C'est-à-dire au niveau de localisations de cancer associées au facteur tabac, ou à une infection persistante à HPV, ou aux deux facteurs (tabac et HPV).

Le **tabac** semble contribuer à la survenue de la majorité de l'excès des SCP après cancers du col de l'utérus (120, 196, 197). Il est à noter qu'une mauvaise classification de tumeurs métastatiques pulmonaires du cancer du col de l'utérus pourrait également contribuer à une surévaluation du risque de cancer du poumon après cancer du col de l'utérus.

Le risque de SCP connus pour être liés à une **infection au HPV** (amygdale, oropharynx, œsophage, anus, vagin, vulve) est multiplié en moyenne par 5 (120, 198).

L'augmentation du risque de cancers localisés dans le champ d'irradiation après traitement pour un cancer du col de l'utérus a été décrite depuis plus de 20 ans. Dans l'étude du NCI, les patientes qui reçoivent de la **radiothérapie** ont, en effet, un risque plus important de SCP que celles qui n'en reçoivent pas (SIR de 1,46 *versus* 1,13) (120). À travers la littérature, les fortes doses d'irradiation pelvienne ont été incriminées dans la survenue de tumeurs solides de l'estomac, de l'intestin grêle, du rectum, des os, de la vulve, du vagin, des ovaires, de l'endomètre, de la vessie et de leucémies (120, 199, 200). Le risque de cancer du côlon après radiothérapie pour cancer du col de l'utérus a été observé par certains (120, 190) et contredit par d'autres (199, 200). Les femmes irradiées jeunes (entre 30 et 50 ans) ont un risque de SCP plus important que les femmes plus âgées (30). Il semble nécessaire de réévaluer le risque

1

Cancer du sein et cancers gynécologiques

2

Cancer uronéphrologiques

3

Cancer des voies digestives

4

Cancer des voies aérodigestives supérieures et du poumon

5

Cancers hématologiques



de SCP après irradiation pour cancer du col de l'utérus au regard de l'évolution des pratiques en radiothérapie. Deux études japonaises récentes ont montré que la radiothérapie comme traitement pour le cancer du col de l'utérus est efficace (en termes de survie) et laisse, ainsi, apparaître un risque à long terme de SCP qui est néanmoins faible (191, 201). Une étude publiée en 2006 suggère que l'étude des susceptibilités

génétiques des patientes et des profils moléculaires des tumeurs permettrait de mieux personnaliser les stratégies thérapeutiques vis-à-vis des risques encourus par l'irradiation (202).

La diminution du risque de cancer du sein après cancer du col de l'utérus semble liée aux conséquences du traitement (dommages ovariens provoqués par la radiothérapie (203) et la chirurgie).

CONCLUSION POUR LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Le sur-risque global de SCP après cancer du col de l'utérus est faible (SIR compris entre 1,17 et 1,32). Le risque varie peu avec l'âge de survenue du cancer du col de l'utérus.

Les situations les plus à risque, en termes d'excès de risque absolu, sont un cancer du :

- **poumon** (risque de niveau 1) ;
- **vessie** ;
- **vagin** ;
- **vulve** ;
- **colon-rectum**.

Le poids des SCP apparaît lié majoritairement au facteur tabac même si le nombre de SCP du poumon pourrait être surestimé par une mauvaise classification de tumeurs métastatiques pulmonaires.

L'arrêt du tabac, qui doit être encouragé pour l'ensemble des patientes atteintes de cancer, s'avère être particulièrement important à obtenir pour les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. Les autres localisations à risque de SCP comme le vagin et la vulve

semblent liées à une infection persistante d'infection par les virus HPV dans la zone anogénitale.

Avec un impact moindre, le traitement par irradiation pelvienne a été incriminé dans la survenue de tumeurs solides au niveau d'organes radiosensibles traversés par les rayons et par la survenue de leucémies. Ces risques doivent être cependant réévalués pour les nouveaux protocoles thérapeutiques de radiothérapie.

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

2. Cancers uro-néphrologiques

2.1. Cancer de la prostate44

- 2.1.1. Risque global de SCP44
- 2.1.2. Localisations à risque de SCP44
- 2.1.3. Facteurs de risques de SCP.....45

2.2. Cancer de la vessie.....45

- 2.2.1. Risque global de SCP45
- 2.2.2. Localisations à risque de SCP45
- 2.2.3. Facteurs de risques de SCP.....46

2.3. Cancer du rein47

- 2.3.1. Risque global de SCP47
- 2.3.2. Localisations à risque de SCP.....47
- 2.3.3. Facteurs de risques de SCP.....48

2.4. Cancer du testicule49

- 2.4.1. Risque global de SCP49
- 2.4.2. Localisations à risque de SCP.....49
- 2.4.3. Facteurs de risques de SCP.....50

2.1. Cancer de la prostate

2.1.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 292 029 cas de cancers de la prostate enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre une diminution du risque global de cancer par rapport à la population générale avec un SIR de 0,9 (IC95 %: 0,89-0,91) (1). Un sur-risque de 30 % de SCP apparaît néanmoins dans cette étude pour les hommes diagnostiqués d'un cancer de la prostate avant 50 ans (RR de 1,3 avec $p < 0,05$) (120). Plusieurs études épidémiologiques antérieures ont observé ce sous-risque, particulièrement pour les patients les plus âgés (204-207).

Une étude française réalisée à partir des données du registre de cancer de l'Isère, basée sur 3 746 hommes atteints de cancer de la prostate suivis pendant en moyenne 3,5 années, n'a pas montré d'augmentation significative du risque de cancer avec un SIR de 1,10 (IC95 % : 0,96-1,26) (123).

2.1.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les localisations associées à une augmentation de risque de cancer significative après cancer de la prostate, dans la publication du NCI, sont l'intestin grêle (SIR de 1,30), la thyroïde (SIR de 1,21), les tissus mous (SIR de 1,18), le mélanome cutané (SIR de 1,14), la vessie (SIR de 1,04) (1). Les augmentations de risque sont néanmoins faibles, toutes inférieures à 2.

→ Classement des localisations en fonction de l'excès de risque absolu (ERA)

En termes d'ERA, aucune localisation à risque de cancer n'est associée à un excès de SIR supérieur à 1 pour 10 000 personnes années dans l'étude du NCI (cf. définition de l'ERA, p.11).

2.1.3. Facteurs de risques de SCP

Les effets de la radiothérapie sur le risque de SCP après traitement d'un cancer de la prostate sont décrits dans plusieurs études mais restent encore débattus. Dans l'étude du NCI, 10 ans après le traitement du cancer de la prostate par radiothérapie, une augmentation de 53 % du risque de cancer de la vessie, une augmentation de 126 % du cancer des tissus mous et une augmentation de 200 % du cancer de l'anus ont été observées (1). Ces observations sont restreintes aux patients traités par radiothérapie et le risque de SCP à ces localisations augmente avec le temps renforçant l'hypothèse de cancers radio-induits (120). D'autres études ont montré un lien entre irradiation et survenue de SCP à des localisations présentes dans le

champ d'irradiation du cancer de la prostate: la vessie et le rectum (207-212). Ajoutée aux risques de cancer de la vessie et du rectum, certaines études ont montré également, après irradiation, une élévation du risque de cancer du côlon (213), du cancer du poumon (210, 211) et de sarcomes (207). Malgré des doses d'irradiations plus fortes délivrées par la brachythérapie, cette technique semble moins associée que la radiothérapie externe à la survenue de SCP (209-211). D'autres publications discutent les conclusions de ces études soulignant le fait qu'elles ne prennent pas en compte les facteurs confondants que sont l'âge et le suivi (214-216). Après ajustement sur l'âge et sur la durée du suivi, l'association entre SCP et irradiation du cancer de la prostate ne serait plus aussi claire (214).

CONCLUSION POUR LE CANCER DE LA PROSTATE

Après cancer de la prostate, le risque de SCP n'est pas augmenté. Seule la sous-population des hommes diagnostiqués d'un cancer de la prostate avant 50 ans

apparaît comme possédant un sur-risque de SCP. L'effet de l'irradiation sur l'incidence de certaines tumeurs solides est décrit mais reste débattu. Il apparaît

nécessaire d'évaluer les risques et les bénéfices à long terme des différents protocoles thérapeutiques.

2.2. Cancer de la vessie

2.2.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 94 383 cancers de la vessie enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI a mis en évidence que 22,6 % des personnes atteintes ont développé un SCP et que, par rapport à la population générale, ces personnes avaient dans l'ensemble une augmentation du risque de cancer par rapport à la population générale (SIR= 1,17 avec IC95 %: 1,15-1,19) (1). Cette élévation de risque de 17 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 34 pour 10 000 personnes-années (1).

Le risque apparaît dans l'étude du NCI restreint aux 10 premières années de suivi (120) et est plus élevé dans la population adulte diagnostiquée avant 50 ans (SIR de 1,30 avec $p < 0,05$) (120).

2.2.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les localisations associées à une augmentation de risque de cancer significative après cancer de la vessie, dans la publication du NCI, sont certaines structures de l'appareil urinaire (SIR de 11,39 à 1,51), le vagin (SIR de 2,69), le poumon (SIR de 1,62), le larynx (SIR de 1,32), les leucémies aiguës

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
urinéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

lymphoïdes (SIR de 1,27), le pancréas (SIR de 1,14) et la prostate (SIR de 1,14) (120). Ces résultats sont globalement en accord avec les publications épidémiologiques antérieures (217-222).

Contrairement au risque global de SCP après cancer de la vessie qui semble restreint aux 10 premières années suivant le diagnostic, le surrisque de cancer du poumon et des structures urinaires persiste plus de 10 ans après le diagnostic (1).

→ Classement des localisations en fonction de l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI (1) donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après cancer de la vessie en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	poumon	1,62	22
Risque de niveau 2	appareil urinaire (bassinets/urètre)	11,39	12
	prostate	1,14	11
Risque de niveau 3	rein	1,51	2

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

2.2.3. Facteurs de risques de SCP

Le cancer du poumon, le cancer du rein et le cancer des structures urinaires partagent avec le cancer de la vessie une potentielle origine tabagique.

D'autre part, la surveillance médicale étroite de zones proches de la vessie peut être propice au diagnostic de cancers de l'appareil urinaire et de la prostate, en particulier les premières années après le diagnostic.

Les SCP au niveau des voies urinaires (bassinets, urètre, rein) après cancer de la vessie sont considérés par certains comme une seule et même entité.

L'étude de Boice *et al.* a montré une augmentation de risque du cancer du rectum, du vagin, de la vulve, de l'ovaire, de la vessie, des os, du rein et de leucémie myéloïde après irradiation pelvienne pour cancer du col de l'utérus (30). Ainsi, il semble intéressant d'avoir des données concernant l'impact de l'irradiation d'un cancer de la vessie sur la survenue de SCP.

De même, peu d'informations existent sur les effets des protocoles de chimiothérapie du cancer de la vessie et en particulier de la chimiothérapie adjuvante. La mise en évidence d'un surrisque de leucémie aiguë myéloïde (RR de 1,27 avec $p < 0,05$) est en adéquation avec une étude ayant rapporté l'effet leucémogène d'un traitement combinant chimiothérapie (methotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) et radiothérapie (1, 223).

CONCLUSION POUR LE CANCER DE LA VESSIE

Après cancer de la vessie, le sur-risque de SCP est globalement faible et restreint aux 10 premières années de suivi (SIR = 1,17 avec IC95 % : 1,15-1,19).

Le risque est néanmoins plus élevé pour certaines localisations qui partagent

avec la vessie une étiologie tabagique, en premier lieu le poumon (risque de SCP de niveau 1). Contrairement au risque global de SCP, le risque de cancer du poumon persiste longtemps (plus de 10 ans après le diagnostic). L'arrêt du tabac, qui doit être

encouragé pour l'ensemble des patients atteints de cancer, s'avère être particulièrement important à obtenir pour les patients atteints d'un cancer de la vessie. Les risques de SCP liés aux traitements restent à évaluer.

2.3. Cancer du rein

2.3.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 36 835 cancers du rein enregistrés entre 1973 et 2000, les auteurs de l'étude du NCI ont observé que 15,3 % des personnes atteintes ont développé un SCP et que ces personnes avaient dans l'ensemble une faible augmentation de risque de cancer par rapport à la population générale (SIR = 1,13 avec IC95 % : 1,10-1,17) (1). Cette élévation de risque de 13 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 23 pour 10 000 personnes-années (1). Après exclusion des seconds cancers du rein, le SIR de seconds cancers primitifs n'est plus que de 1,07 (avec IC95 % : 1,04-1,11).

Une étude épidémiologique suédoise basée sur 23 137 cas de cancers du rein enregistrés entre 1961 et 1998 a estimé un SIR global plus élevé de SCP à 1,7 avec IC95 % : 1,63-1,78 (224).

Les patients atteints de **carcinomes papillaires rénaux** apparaissent plus à risque de SCP que ceux atteints de **carcinomes à cellules claires** (225-228).

Le sur-risque global de SCP est plus élevé dans la population adulte diagnostiquée avant 50 ans (RR de 1,60 et 1,27 après exclusion des seconds cancers rénaux, avec $p < 0,05$) (120).

2.3.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les localisations associées à une augmentation de risque de cancer significative après cancer du rein, dans la publication du NCI, sont le **rein** (SIR de 4,07), la **thyroïde** (SIR de 2,96), l'**uretère** (SIR de 2,55), la **vessie** (SIR de 1,65), le **mélanome cutané** (SIR de 1,31) et la **prostate** (SIR de 1,19) (120).

Les autres études épidémiologiques disponibles mettent également en évidence un sur-risque de SCP de la **prostate** (228, 229), de la **vessie** (224, 230), du **rein** (224), des **glandes endocrines**, de **mélanome cutané** (224, 231) mais également un sur-risque de cancer du **poumon** (228), du **côlon** (228), du **sein** (228), du **pancréas** (224), de **lymphome non hodgkinien** (224, 231, 232), du **cerveau/système nerveux central** (224) et de **leucémie**.

En comparaison aux patients atteints de **carcinome à cellules claires**, les patients atteints de **carcinome papillaire** ont un risque plus important de cancer de la **prostate** et de la **vessie** dans l'étude de Thompson *et al.* (225) et de cancer de la **tête et du cou** dans l'étude de Lin *et al.* (226). De même, dans l'étude de Rabbani *et al.*, l'augmentation significative du risque de cancer de la **prostate** et de la **vessie** n'est observée que pour les hommes atteints de **carcinome papillaire** (227).

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

→ Classement des localisations en fonction de l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancers en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque après cancer du rein en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 2	prostate	1,19	12
	rein	4,07	11
Risque de niveau 3	vessie	1,65	6
	thyroïde	2,96	2
	mélanome de la peau	1,31	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

2.3.3. Facteurs de risques de SCP

Une **prédisposition génétique** au cancer du rein est retrouvée dans environ 3 % des cas de cancers rénaux. La maladie de von Hippel-Lindau, liée à la mutation du gène VHL, est la principale cause de cancer du rein héréditaire. Ces syndromes peuvent expliquer la survenue d'un cancer du rein à un âge jeune, le développement de cancers bilatéraux et multifocaux des cancers rénaux ainsi qu'un risque augmenté pour différentes autres localisations cancéreuses (tumeurs du système nerveux central, des yeux, de glandes endocrines et du pancréas) (224, 233). Ainsi, l'existence d'une telle prédisposition génétique pourrait contribuer à la survenue d'un

SCP du rein, d'un cancer du système nerveux central, des glandes endocrines (dont la thyroïde), de la prostate, comme observé dans les études épidémiologiques. D'après l'étude du NCI, le sur-risque de SCP du rein est de 4,07 ($p < 0,05$) pour la population globale des patients adultes et s'élève à 13,25 ($p < 0,05$) pour les patients diagnostiqués entre 18 et 49 ans (120) suggérant l'implication de facteurs de prédispositions génétiques.

Une **surveillance urologique** intensive peut contribuer à une augmentation du nombre de tumeurs détectées les premières années suivant le diagnostic comme le cancer de la prostate, du rein, de la vessie.

Le sur-risque de cancer de la prostate après cancer du rein est décrit par plusieurs publications sans qu'une explication n'ait été apportée avec certitude (225, 228, 234, 235).

En ce qui concerne le sur-risque de cancer de la thyroïde, il n'est pas non plus à exclure le risque que des métastases thyroïdiennes puissent apparaître plusieurs années après et être classées par erreur en SCP (120).

CONCLUSION POUR LE CANCER DU REIN

Il existe un sur-risque global faible de SCP après cancer du rein (RR entre 1,13 et 1,7 selon les études). Il s'agit principalement de SCP de la prostate et du rein (risque de SCP de niveau 2). Les patients les plus à risque étant les patients diagnostiqués avant 50 ans et ceux présentant une prédisposition génétique aux cancers associée à la mutation du gène VHL (en particulier pour un SCP du rein).

2.4. Cancer du testicule

2.4.1. Risque global de SCP

Compte tenu du bon pronostic du cancer du testicule (95 % de survie à 5 ans), le risque de SCP représente dans le temps une cause majeure de décès pour les patients (236, 237) et a ainsi fait l'objet de plusieurs publications. Quatre principales études épidémiologiques ont évalué les risques de SCP après cancer du testicule :

- à partir des données américaines du programme SEER relatives aux 14 984 cancers du testicule enregistrés entre 1973 et 2000, les auteurs de l'étude du NCI ont mis en évidence que 14,1 % des hommes atteints ont développé un SCP (tumeur solide ou hématopoïétique)¹¹ et ces hommes avaient dans l'ensemble une augmentation de risque de cancer par rapport à la population générale (SIR = 1,62 avec IC95 % : 1,51-1,74) (1). L'élévation de risque de 62 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 21 pour 10 000 personnes-années (1). Après exclusion des cancers du testicule controlatéral, le sur-risque de SCP n'est plus que de 1,29 (IC95 % : 1,19-1,39) ;
- une étude multicentrique reposant sur 40 576 cancers du testicule diagnostiqués entre 1943 et 2001, en Europe (Danemark, Finlande, Norvège, Suède) et en Amérique du nord (Canada et États-Unis) a analysé le SIR global de SCP en excluant le risque de SCP du testicule (238). Le sur-risque s'élève à 1,9 (IC95 % : 1,8-2,1) ;
- la troisième étude est une étude multicentrique internationale, publiée en 2007, impliquant des registres des pays scandinaves, du Canada, de l'Espagne, de Singapour, d'Australie et du Royaume-Uni et reposant sur 29 511 cancers du testicule diagnostiqués entre 1943-2000. Dans cette étude un sur-risque de SCP (tumeurs hématopoïétiques et tumeurs solides à l'exception de tumeur du testicule) a été observé et s'élève à 1,65 (IC95 % : 1,57-1,73) (239) ;
- la quatrième étude a été publiée en 2010 à partir des données du registre suédois et a reposé

sur 5 533 cancers du testicule diagnostiqués plus récemment, c'est-à-dire sur la période 1980-2006. Cette étude met en évidence un risque de SCP après cancer du testicule élevé avec un SIR de 1,9 (IC95 % 1,76-2,24) (en incluant les SCP du testicule) (240).

Chacune de ces quatre études a montré que le sur-risque de SCP concernait les deux types histologiques principaux à savoir les tumeurs séminomateuses et les tumeurs non séminomateuses (1, 238-240). Le risque de SCP perdure dans le temps et existe même 35 ans après le diagnostic (120, 238). Le risque de SCP est d'autant plus élevé que le cancer est diagnostiqué jeune (1, 238). Ainsi, d'après l'étude du NCI, les patients diagnostiqués avant 35 ans ont un SIR de 2,80 ($p < 0,05$) tandis que ceux diagnostiqués après 35 ans ont un SIR de 1,31 ($p < 0,05$) (120). Il est à noter qu'environ la moitié des patients atteints de cancer du testicule ont été diagnostiqués avant 35 ans (241).

2.4.2. Localisations à risque de SCP

→ Incidence cumulée

Selon les résultats de l'étude du NCI, 14,1 % des hommes atteints d'un cancer du testicule développent un SCP (1). Les secondes tumeurs du testicule représentent près de 14 % des SCP incidents après cancer d'un testicule.

→ SIR

Les localisations où une augmentation significative de risque de cancer a été observée dans la publication du NCI après cancer du testicule sont en premier lieu le testicule controlatéral (SIR de 13,44), puis la leucémie aiguë myéloïde (SIR de 3,99), le pancréas (SIR de 2,47), la thyroïde (SIR de 1,98), le rein (SIR de 1,74), la vessie (SIR de 1,59) et le rectum (SIR de 1,57) (120).

Les autres études épidémiologiques disponibles ont également montré un sur-risque de SCP du

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

>>>

11. Incidence cumulée ajustée sur le risque compétitif de mourir d'autre chose

testicule (240), de leucémie myéloïde (239, 240), de cancer du pancréas (238, 239), de la thyroïde (238-240), du rein (238-240), de la vessie (238-240) et du rectum (238, 239), mais aussi un surrisque de cancer de l'œsophage (238-240), de l'estomac (238, 239), du côlon ou colorectal (238-240), du poumon (238-240), des sarcomes des tissus mous (238-240), de mélanome (238, 239), de la prostate (238, 240), de lymphome non hodgkinien (240), de cancer des yeux (240) non observés dans l'étude du NCI.

Plusieurs études ont comparé les risques de SCP en fonction du type histologique du cancer du testicule (séminomateux/non séminomateux). Ainsi, il apparaît que l'éventail de localisations à risque de SCP est plus grand après séminome du testicule qu'après cancer non séminomateux (239, 240, 242). Il est important de souligner que les localisations à risque de cancer diffèrent en fonction de l'étude considérée, en particulier après tumeurs non séminomateuses. L'introduction des chimiothérapies pour traiter les tumeurs non séminomateuses à partir des années 1970 (apparition de chimiothérapies efficaces) créent des populations de patients hétérogènes au regard de la nature du risque de SCP. Ceci explique notamment les résultats divergents de certaines études concernant l'évaluation du risque de SCP pour certaines localisations. Par exemple, le surrisque de cancer de la vessie apparaît restreint aux patients atteints de séminomes dans l'étude de Richiardi *et al.* (cancers du testicule diagnostiqués entre 1943-2000), ainsi que dans celle de Robinson *et al.* (cancers du testicule diagnostiqués entre 1960-2004) et à l'inverse est restreint aux patients atteints de tumeurs non séminomateuses dans l'étude plus récente d'Hemminki *et al.* (cancers du testicule enregistrés entre 1980 et 2006) (239, 240, 242).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI (1) donne le classement suivant des localisations à risque après cancer du testicule en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 2	testicule	13,44	12
	vessie	1,59	1
Risque de niveau 3	pancréas	2,47	1
	leucémie aiguë		
	myéloïde	3,99	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

2.4.3. Facteurs de risques de SCP

Les traitements par radiothérapie et par chimiothérapie ont été incriminés dans la survenue de SCP solides et de leucémies après cancer du testicule. D'après les travaux de Travis *et al.* publiés en 2005, la radiothérapie seule ainsi que la chimiothérapie seule augmentent les risques de SCP solides (RR respectifs de 2,0 avec IC95 % : 1,9-2,2 pour la radiothérapie et de 1,8 avec IC95 % : 1,3-2,5 pour la chimiothérapie). Mais le risque apparaît plus important pour un traitement combinant radiothérapie et chimiothérapie (RR de 2,9 avec IC95 % : 1,9-4,2) que pour la radiothérapie seule (p = 0,1) ou la chimiothérapie seule (p = 0,08) (238).

→ Chimiothérapie

L'introduction de chimiothérapies efficaces (notamment à base de sels de platine et d'étoposide), depuis les années 1970, pour le traitement des tumeurs non séminomateuses du testicule, a permis l'amélioration de la survie des patients (237, 243), mais s'accompagne d'une augmentation de risque de leucémies myéloïdes induites par les traitements (239, 244-251). Selon l'IARC en 2000, il y a des preuves limitées pour affirmer la cancérogénèse de l'étoposide (groupe 2A), mais des preuves suffisantes pour conclure à son potentiel cancérogène lorsqu'il est associé au cisplatine et à la bléomycine (groupe 1) (252). D'autre part, un sur-risque de leucémie et de tumeurs solides primitives a été également associé à des traitements à base de sels de platine (31, 253-256).

Pour les tumeurs séminomateuses, le sur-risque de cancer de la vessie observé dans l'étude d'Hemminki *et al.* pourrait être le résultat de l'action des agents de chimiothérapie administrés qui auraient été filtrés par la vessie (240).

À l'inverse, l'utilisation de chimiothérapie semble pouvoir entraîner, selon plusieurs études, une réduction du risque de cancer du testicule controlatéral (254, 257).

→ Radiothérapie

En ce qui concerne les tumeurs testiculaires séminomateuses, le risque de SCP apparaît en partie lié à la radiothérapie. En effet, parmi les nombreuses localisations à risque de SCP après traitement d'un séminome du testicule, plusieurs peuvent se retrouver dans le champs de l'irradiation et sont connues pour leur radiosensibilité, comme le poumon, l'œsophage, la vessie, la thyroïde, le mélanome de la peau (120, 239). Les irradiations supradiaphragmatiques qui peuvent être administrées à certains patients peuvent être

la cause du sur-risque de cancer du poumon observé dans certaines études (221, 238, 255, 258). Un excès de sarcomes des tissus mous a été souligné et semble refléter aussi un effet de la radiothérapie (221, 238, 249, 254, 255, 259). Le sur-risque de leucémie myéloïde concerne également les patients atteints de tumeurs séminomateuses (1, 239, 240) et pourrait être associé dans ce cas à la radiothérapie. En effet, la radiothérapie augmente de 3 fois le risque de leucémie aiguë myéloïde tandis que la combinaison chimiothérapie et radiothérapie l'augmenterait de 5 fois d'après les travaux de Travis *et al.* (31).

Avant les années 1970, les cancers du testicule séminomateux et non séminomateux étaient indifféremment traités par radiothérapie avec cependant des doses plus fortes pour les cancers non séminomateux qui répondaient moins bien à la radiothérapie. L'étude de Travis *et al.* observe une diminution du risque de SCP solides après cancer germinal non séminomateux pour les patients diagnostiqués sur la période la plus récente (1975-2001) par rapport à ceux diagnostiqués avant (238). Une étude spécifique réalisée à partir des données des registres américains (diagnostics entre 1973 et 2002), estime que 24% (9%-37%) des SCP observés après cancer du testicule séminomateux serait imputable à un traitement par radiothérapie (32).

Dans l'étude du NCI, les traitements par irradiation augmentent le risque de cancer du testicule puisque le risque est de 10,31 ($p > 0,05$) pour la population des non-irradiés et de 17,72 ($p > 0,05$) pour la population des patients irradiés (120). Après 20 ans de suivi, le risque de cancer controlatéral reste élevé pour les patients irradiés (SIR de 16,71, $p > 0,05$) tandis qu'il diminue après 15 ans de suivi pour les patients non irradiés (120).

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
urônéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

→ Prédispositions génétiques

L'existence d'une prédisposition génétique au cancer du testicule a été identifiée. Elle favorise-

rait la survenue d'un cancer controlatéral après cancer du testicule mais vraisemblablement pas d'autres cancers (260).

CONCLUSION POUR LE CANCER DU TESTICULE

Les hommes atteints de cancer du testicule présentent un sur-risque de cancers (SIR entre 1,62 et 1,9 selon les études) avec en particulier un risque élevé de cancer du testicule controlatéral (ERA : risque de niveau 2). Compte tenu du bon pronostic de ce cancer (95 % de survie à 5 ans) le risque de SCP représente dans le temps une cause majeure de décès pour les patients. Ainsi, la mise en place d'une surveillance à long terme apparaît nécessaire.

Les **traitements** du cancer du testicule sont incriminés dans la survenue de SCP qu'il s'agisse de la radiothérapie (en particulier pour les tumeurs séminomateuses) ou bien de la chimiothérapie (en particulier pour les formes non

séminomateuses traitées depuis 1970-1980) (238). Il est donc important de poursuivre l'évaluation des risques de cancer afin de mieux comprendre l'impact des traitements et de leurs évolutions (chimiothérapie adjuvante, réduction des champs et des doses de radiothérapie...). Il est important de repérer les éventuelles situations de «surtraitement» pour prévenir les risques de SCP évitables.

La réduction de l'indication de la radiothérapie (en particulier pour les formes non séminomateuses) serait à l'origine d'une diminution de la survenue de tumeurs solides comme le suggèrent les observations de Travis *et al.* (238). Cependant le risque

global de mortalité par cancer (en excluant la mortalité par cancer du testicule) ne diminue pas et semble même plus importante pour les patients diagnostiqués d'un cancer du testicule sur les périodes les plus récentes (1970-1979 et 1980-1997), d'après l'étude de Fossa *et al.* (237). Le risque de cancer chez les patients reste deux fois supérieur à celui de la population générale d'après une étude récente de Hemminki *et al.* portant sur des patients diagnostiqués d'un cancer du testicule entre 1980 et 2006 (240). Il est donc nécessaire de définir des recommandations de suivi à long terme adaptées en termes de surveillance et d'intervention auprès de cette population de patients (261).

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

3. Cancers des voies digestives

3.1. Cancer colorectal	54
3.1.1. Risque global de SCP après cancer colorectal.....	54
3.1.2. Localisations à risque de SCP après cancer colorectal	54
3.1.3. Risque global de SCP après cancer du côlon.....	55
3.1.4. Localisations à risque de SCP après cancer du côlon	55
3.1.5. Facteurs de risque de SCP après cancer du côlon	56
3.1.6. Risque global de SCP après cancer du rectum.....	57
3.1.7. Localisations à risque de SCP après cancer du rectum	57
3.1.8. Facteurs de risque de SCP après cancer du rectum.....	57
3.2. Cancer de l'estomac	58
3.2.1. Risque global de SCP	58
3.2.2. Localisations à risque de SCP.....	58
3.2.3. Facteurs de risques de SCP.....	59
3.3. Cancer de l'œsophage	60
3.3.1. Risque global de SCP	60
3.3.2. Localisations à risque de SCP.....	60
3.3.3. Facteurs de risque des SCP.....	61
3.4. Cancer du pancréas	61
3.4.1. Risque global de SCP	61
3.4.2. Localisations à risque de SCP.....	61

3.1. Cancer colorectal

Parmi les études disponibles, certaines ont traité du cancer colorectal dans sa globalité tandis que d'autres ont séparé l'évaluation des risques de SCP associés au cancer du côlon et du rectum. Il a semblé intéressant de pouvoir mettre en évidence l'ensemble des informations disponibles. Ainsi une partie sera consacrée à la synthèse des études sur le cancer colorectal (3.1.1) et les deux suivantes (3.1.3 et 3.1.6) à la synthèse des études spécifiques soit au cancer du côlon, soit au cancer du rectum.

3.1.1. Risque global de SCP après cancer colorectal

Une étude française réalisée à partir des données du registre de cancer français de l'Isère, basée sur 4 944 patients atteints de cancer colorectal suivis pendant en moyenne 3 années, montre une augmentation de risque de cancer par rapport à la population générale associé à un SIR de 1,20 (IC95 % : 1,05-1,37) (123).

D'autre part, une étude anglaise portant sur 127 281 patients ayant eu un diagnostic de cancer colorectal entre 1961 et 1995 a montré qu'il existe un sur-risque de SCP pour les femmes âgées de moins de 65 ans avec un SIR de 1,19 (95 % IC : 1,11-1,28) et pour les hommes âgés de moins de 60 ans avec un SIR de 1,09 (95 % IC : 1,00-1,20) (262). Pour femmes diagnostiquées après 65 ans et pour les hommes diagnostiqués après 60 ans, le risque global de SCP est inférieur à celui de la population générale, respectivement 0,87 (95 % IC : 0,82-0,92) et 0,76 (95 % IC : 0,73-0,80) (262). L'âge apparaît ainsi comme un facteur déterminant dans la survenue de SCP après cancer colorectal.

3.1.2. Localisations à risque de SCP après cancer colorectal

→ SIR

L'étude anglaise a mis en évidence que les localisations à risque de SCP après cancer colorectal sont des localisations digestives (estomac, intes-

tin grêle, côlon, rectum) et gynécologiques (ovaire, col de l'utérus, endomètre) en particulier pour les patients diagnostiqués d'un cancer avant l'âge de 60 ans pour les hommes et 65 ans pour les femmes (262). Le sur-risque de cancers gynécologiques expliquerait donc le fait que les femmes atteintes de cancer colorectal aient un risque global plus important de SCP que les hommes atteints de cancer colorectal (262).

Le risque de SCP colorectal est doublé, d'après l'étude de Shureigi *et al.* réalisée à partir de 217 705 cas de cancers colorectaux du programme SEER entre 1979 et 1996 (SIR de 1,9 avec 95 % IC : 1,8-1,9) (263) ainsi que d'après l'étude d'Hemminki *et al.* réalisée à partir des 68 104 cas de cancers colorectaux enregistrés par le registre national suédois entre 1958 et 1996 (SIR de 2,4 avec 95 % IC : 2,14-2,68) (264). L'étude française du registre de l'Isère a quant à elle observé un SIR de 1,58 (95 % IC : 1,1-2,21) pour ce risque (123). Il existe un rapport inverse entre ce risque et l'âge au diagnostic de cancer colorectal (263).

Le risque de cancer au niveau de l'intestin grêle est multiplié par 10 d'après l'étude française du registre des cancers de l'Isère (SIR de 10,70 avec 95 % IC : 3,47-24,97) (123).

3.1.3. Risque global de SCP après cancer du côlon

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 179 370 cancers du côlon diagnostiqués entre 1973 et 2000, l'étude du NCI a observé que 15,2 % des patients développaient un SCP dans les 25 années qui ont suivi le premier diagnostic et ces patients avaient une faible augmentation de risque de cancers (SIR = 1,07 avec $p < 0,05$). Cette élévation de risque de 7 %, correspond à un excès de risque absolu de 13 pour 10 000 personnes/année (120). Après avoir exclu les SCP du côlon, du rectum et de l'anus, le sur-risque n'existe plus (SIR de 0,98 avec $p < 0,05$) (120).

Le sur-risque global de SCP n'est observé que les 10 premières années de suivi sauf pour les patients âgés de moins de 60 ans pour qui le risque persiste au-delà des 10 premières années (120).

Le risque de SCP est plus élevé pour les patients diagnostiqués jeunes : 3,19 ($p < 0,05$) avant 40 ans, 1,27 ($p < 0,05$) entre 40-59 ans, 1,17 ($p < 0,05$) entre 60-69 ans et 1,07 ($p < 0,05$) après plus de 70 ans (120).

3.1.4. Localisations à risque de SCP après cancer du côlon

→ Incidence cumulée

Selon les résultats de l'étude du NCI, 20 % des cas incidents de SCP sont des cancers colorectaux (120).

→ SIR

Les localisations associées à une augmentation de risque de cancer significative après cancer du côlon, dans la publication du NCI, sont l'intestin grêle (SIR est de 3,44, $p < 0,05$), l'oropharynx (SIR de 1,7, $p < 0,05$), l'uretère (SIR de 1,65, $p < 0,05$), le côlon (SIR est de 1,62, $p < 0,05$), l'anus (SIR de 1,54, $p < 0,05$), le rectum (SIR de 1,37, $p < 0,05$), les canaux biliaires (SIR de 1,28, $p < 0,05$), la langue (SIR de 1,25, $p < 0,05$), l'endomètre (SIR de 1,21, $p < 0,05$), le rein (SIR de 1,20, $p < 0,05$) et l'estomac (SIR de 1,16, $p < 0,05$) (120). Des analyses antérieures des données du programme SEER avaient permis de mettre en évidence un sur-risque de cancer du sein chez la femme (128, 263, 265). D'autres études épidémiologiques avaient également montré un sur-risque de cancers du larynx, du sein, de l'ovaire, de la prostate, du foie chez les patients ayant reçu un diagnostic de cancer du côlon (262, 266-269).

Contrairement au risque global de SCP qui n'est observé que les 10 premières années après le diagnostic de cancer du côlon, le risque de second

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

cancer du côlon persiste plus de 20 ans (1). Ce risque est très élevé pour les patients diagnostiqués avant 40 ans (SIR proche de 20) (1).

→ **Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)**

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancers en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI(1) donne le classement suivant des localisations à risque après cancer du côlon en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 2	côlon	1,62	14
	rectum	1,37	3
Risque de niveau 3	endomètre	1,21	2
	intestin grêle	3,44	2

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

3.1.5. Facteurs de risque de SCP après cancer du côlon

→ **Prédispositions génétiques**

Le syndrome HNPCC/de Lynch est à l'origine d'environ 3 % de tous les cancers colorectaux. Les patients atteints de ce syndrome de prédispositions aux cancers digestifs développent des cancers précocement : 25 % des patients atteints de syndrome HNPCC/de Lynch développent un cancer avant 50 ans (270). Les tumeurs cancéreuses apparaissent habituellement dans la partie du côlon qui est le plus près de l'intestin grêle. Il est

possible qu'une personne atteinte d'un syndrome de Lynch développe aussi d'autres cancers à l'extérieur du côlon (endomètre, ovaire, intestin grêle, estomac, voies biliaires, voies urinaires) (172). Le syndrome HNPCC/de Lynch contribue ainsi au sur-risque de SCP observé dans la population des patients diagnostiqués jeunes d'un cancer colorectal. Le cancer colorectal est la première manifestation du syndrome de Lynch dans 66 % des cas chez la femme (271). Cinquante-et-un pour cent de ces patientes développeront un cancer gynécologique dans les 5 années qui suivent (272). Le risque de SCP est multiplié par dix fois pour les patients atteints de syndrome HNPCC/de Lynch (risque de 30 % à 10 ans et 50 % à 15 ans) (270).

Deux autres syndromes de prédisposition aux cancers digestifs peuvent également participer à l'augmentation du risque de SCP après cancer du côlon : la **polypose adénomateuse familiale (PAF)** qui se traduit par le développement aux alentours de la puberté de polypes adénomateux multiples dans le côlon et le rectum, par des proliférations parfois malignes de différents tissus en particulier des adénocarcinomes duodénaux, de la thyroïde, du cerveau et des tumeurs desmoïdes (273) et le **syndrome de Peutz-Jeghers**, qui entraîne le développement de polypes au niveau de la partie médiane de l'intestin grêle et de l'estomac pouvant évoluer en tumeur maligne.

→ **Facteurs nutritionnels**

Le cancer colorectal partage, avec plusieurs localisations de SCP (ex : cancers digestifs, endomètre) des facteurs de risque nutritionnels communs (notamment la surcharge pondérale). Il serait ainsi nécessaire d'éclaircir l'implication de ce facteur dans la survenue de SCP.

→ **Traitement**

L'étude suédoise d'Hemminki et al., basée sur l'analyse de 68 000 patients ayant eu un diagnostic de cancer colorectal, a montré une dimi-

nution du risque de SCP au fur à mesure du temps suggérant que les traitements du cancer colorectal ne soient pas impliqués de façon importante dans l'incidence de SCP (264). Toutefois, l'augmentation récente de l'indication des chimiothérapies adjuvantes pour le traitement du cancer colorectal nécessiterait une évaluation du risque de SCP associé (en particulier le risque de leucémies aiguës myéloïdes dans les 10 premières années de suivi).

3.1.6. Risque global de SCP après cancer du rectum

D'après les résultats de l'étude du NCI, sur 77 436 patients atteints de cancer du rectum, l'incidence cumulée de SCP est de 14,4 % sans qu'il existe une augmentation de risque de cancer particulière (SIR de 1,00) (120).

Le sur-risque de SCP est restreint aux **femmes** (SIR de 1,07, $p < 0,05$) et aux patients diagnostiqués avant 50 ans (SIR de 1,51, $p < 0,05$) (120).

3.1.7. Localisations à risque de SCP après cancer du rectum

→ SIR

Les localisations associées à une augmentation de risque de cancer significative après cancer du rectum, dans la publication du NCI, sont le **vagin** (SIR de 2,97, $p < 0,05$), l'**intestin grêle** (SIR de 2,5, $p < 0,05$), l'**anus** (SIR de 1,84, $p < 0,05$), le **côlon** (SIR de 1,48, $p < 0,05$), le **rein** (SIR de 1,30, $p < 0,05$) et le **poumon** (SIR de 1,06, $p < 0,05$) (120).

D'autres études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de cancers du rectum avaient un risque inférieur aux patients atteints de **cancer du côlon** de faire un SCP, avec toutefois l'existence d'un sur-risque de SCP aux localisations suivantes : **côlon**, **endomètre** et **prostate** (266, 267, 269).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI (1) donne le classement suivant des localisations à risque après cancer du rectum en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 2	côlon	1,48	10
Risque de niveau 3	poumon	1,06	2
	rein	1,30	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

3.1.8. Facteurs de risque de SCP après cancer du rectum

Le sur-risque existe pour les patients diagnostiqués avant 50 ans avec un SIR de 1,51 ($p > 0,05$) (1). Pour les patients diagnostiqués avant 50 ans, l'augmentation de risque est observée pour l'intestin grêle, le côlon, les canaux biliaires, et l'endomètre dans l'étude du NCI (1), suggérant fortement la contribution des syndromes de prédisposition aux cancers digestifs, à savoir le **syndrome HNPCC/de Lynch** et la **PAF** (274). Pour les patients ayant un syndrome HNPCC/de Lynch la tumeur initiale siège sur le rectum dans 17 à 31 % des cas. Le risque apparaît légèrement plus élevé pour les **patients irradiés** dans l'étude du NCI (SIR de 1,62 *versus* 1,45) (120). L'augmentation de risque de cancers de l'endomètre et de la vessie n'y est retrouvée que chez les patientes

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
urinéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

irradiées (120). Ces observations vont dans le sens de l'étude de Boice *et al.* qui a montré une augmentation de risque de cancers de la vessie et de l'endomètre après irradiation pelvienne pour

un cancer du col de l'utérus (199). Le sur-risque de cancer du poumon est également restreint aux patients irradiés (SIR 1,29, $p < 0,05$ versus 1,00) (120).

CONCLUSION POUR LE CANCER COLORECTAL

Avoir eu un cancer colorectal prédispose peu à la survenue d'un SCP (SIR de 1,07 à 1,20 selon les études). L'âge du diagnostic (avant 60 ans) apparaît comme un facteur déterminant fortement le risque de SCP, en particulier le risque principal de SCP à savoir un SCP colorectal. Après classement selon l'excès de risque absolu (ERA), les situations les plus à risque, sont la survenue d'un :

- **cancer colorectal** (risque de

niveau 2 pour le côlon), en particulier pour les patients diagnostiqués jeunes (risque multiplié par 20 pour ceux diagnostiqués avant 40 ans), ceux atteints d'un syndrome HNPCC/de Lynch ou d'une PAF ;

- **cancer de l'endomètre**, en particulier les patientes diagnostiquées avant 40 ans et celles atteintes d'un syndrome HNPCC/de Lynch ;
- **cancer de l'intestin grêle**, en particulier les patients

diagnostiqués avant 40 ans, ceux atteints d'un syndrome HNPCC/de Lynch ou de Peutz-Jeghers.

Ainsi, il s'avère important après cancer colorectal de repérer les patients susceptibles de porter une prédisposition génétique au cancer (phénotype tumoral particulier ou une histoire familiale évocatrice) et de les orienter vers une consultation d'oncogénétique.

3.2. Cancer de l'estomac

3.2.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 39 998 cancers de l'estomac enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI a montré que 5 % des personnes atteintes par un cancer de l'estomac ont développé un SCP¹² et ces patients avaient dans l'ensemble une réduction de risque de cancers (SIR= 0,91 avec IC95 %: 0,86-0,95) (1). Cette observation est en accord avec les résultats de différentes études épidémiologiques précédemment publiées (11, 266, 267). De plus, ce sous-risque a été observé aussi bien pour les patients atteints d'adénocarcinomes du cardia que pour ceux atteints d'adénocarcinomes de l'estomac distal (1). Un sur-risque a cependant été observé pour les 3 940 patients diag-

nostiqués avant 50 ans qui ont été enregistrés par le programme SEER entre 1973 et 2000 (SIR = 1,5, $p < 0,05$) (120).

3.2.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les localisations à sur-risque significatif de SCP observées dans la publication du NCI sont l'intestin grêle (SIR de 3,14) et la thyroïde (SIR de 1,83) (120).

Les patients diagnostiqués jeunes (avant 50 ans) ont un sur-risque de cancer du côlon (SIR de 2,63) ainsi qu'un sur-risque de cancer de l'intestin grêle plus fort que la moyenne des personnes atteintes (SIR de 9,12 au lieu de 3,14) d'après les données du programme SEER (1).

12. Incidence cumulée ajustée sur le risque compétitif de mourir d'autre chose

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI(1) donne le classement suivant des localisations à risque après cancer de l'estomac en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

Localisation du SCP		SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 3	Intestin grêle	3,14	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

3.2.3. Facteurs de risques de SCP

Le sur-risque de SCP après cancer de l'estomac observé pour les patients jeunes (diagnostic avant 50 ans) pourrait s'expliquer, au moins en partie, par l'existence d'un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs. En effet, le cancer de l'estomac appartient au spectre large des localisations à risque de cancers du syndrome HNPCC /de Lynch (172). Les patients atteints de syndrome de Peutz-Jeghers sont susceptibles également de développer des polypes au niveau de la partie médiane de l'intestin grêle, de l'estomac qui peuvent évoluer en tumeur maligne.

Selon une étude japonaise publiée en 2000, à partir de 1 631 cancers gastriques, les traitements par chimiothérapie n'augmenteraient pas significativement le risque de SCP, par contre le tabagisme l'augmenterait d'un facteur 2 (SIR de 1,82 (1,02-3,26)) (275).

CONCLUSION POUR LE CANCER DE L'ESTOMAC

Après cancer de l'estomac, il n'existe pas de sur-risque de SCP, sauf pour les patients diagnostiqués avant l'âge de 50 ans qui présentent un faible risque de SCP.

Pour les patients diagnostiqués avant 50 ans, les situations les plus à risque concernent, en termes d'excès de risque absolu, la survenue d'un :

- cancer du côlon ;
- cancer de l'intestin grêle.

Ces situations, évocatrices de syndromes de prédisposition génétique aux cancers digestifs, doivent être connues.

1
Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2
Cancer
uronéphro-
logiques

3
Cancer
des voies
digestives

4
Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5
Cancers
hématologiques

3.3. Cancer de l'œsophage

3.3.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 18 402 cancers de l'œsophage enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI a montré que 4 % des personnes atteintes ont développé un SCP et que, par rapport à la population générale, ces personnes avaient dans l'ensemble une augmentation de risque de cancer par rapport à la population générale (SIR = 1,38 avec IC95 %: 1,28-1,49) (1). Cette élévation de risque de 18 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 70 pour 10 000 personnes-années (1). Une étude multicentrique internationale regroupant 13 registres basés dans les pays scandinaves, la Slovénie, à Singapour, en Australie, au Canada¹³ et basée sur l'étude de 52 589 cancers de l'œsophage enregistrés entre 1943 et 2000, a conclu également à l'existence d'un sur-risque de SCP (SIR de 1,15 avec IC95 % : 1,08-1,22) (276).

En outre, une autre étude montre un sur-risque de SCP après cancer de l'œsophage à partir des données de deux registres suisses sur 1 672 cancers de l'œsophage (SIR de 3,7 avec IC95 % : 3,1-4,3) (277).

Le sur-risque apparaît restreint aux patients atteints de **carcinome épidermoïde** (associés aux facteurs de risque tabac/alcool) (120, 276). Ainsi, les résultats de l'étude du NCI montrent, pour les patients atteints de carcinome épidermoïde de l'œsophage, un risque de SCP associé à un SIR de 1,63 ($p < 0,05$) et pour ceux atteints d'adénocarcinome de l'œsophage d'un SIR de 0,84 ($p > 0,05$) (120).

Le sur-risque est également restreint aux patients diagnostiqués **avant 70 ans**, avec les SIR suivant : 2,51 ($p > 0,05$) pour les patients âgés de moins de 60 ans, et 1,32 ($p < 0,05$) pour les patients entre 60 et 69 ans, (120).

3.3.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

D'après trois publications dont l'étude du NCI, les

localisations à risque de SCP après cancer de l'œsophage sont des **localisations de l'appareil respiratoire** (comme la cavité buccale et pharynx, le larynx, le poumon) ainsi que des **localisations digestives** (comme l'estomac et les intestins) (120, 276, 277).

Plus particulièrement, l'étude du NCI, montre des sur-risques de SCP pour l'**amygdale** (SIR de 16,88), l'**hypopharynx** (SIR de 16,36), l'**oropharynx** (SIR de 13,03), la **langue** (SIR de 10,81), la **bouche** (SIR de 9,74), l'**intestin grêle** (SIR de 4,10), le **larynx** (SIR de 3,76), la **thyroïde** (SIR de 3,17), l'**estomac** (SIR de 2,36), le **poumon** (SIR de 1,75). Dans la publication de Chuang et al., les adénocarcinomes sont uniquement associés à un risque de cancer de l'estomac (SIR de 2,13) (276).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI(1) donne le classement suivant des localisations à risque après cancer de l'œsophage en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	cavité buccale et pharynx	9,39	42
	- langue		10
	- bouche		11
	- hypopharynx		9
	- amygdale		8
	- oropharynx		2
	poumon	1,75	23
Risque de niveau 2	larynx	3,76	7
	estomac	2,36	6
Risque de niveau 3	intestin grêle	4,10	2
	thyroïde	3,17	2

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

13. Ces registres adhèrent aux règles de codage des seconds cancers primitifs de l'IARC

3.3.3. Facteurs de risque des SCP

Les études disponibles présentent des SIR très élevés pour les localisations de cancer qui partagent avec le cancer de l'œsophage, et plus particulièrement avec le carcinome épidermoïde de l'œsophage, une étiologie alcoolique et/ou tabagique. Il est à noter que le sur-risque de SCP des voies digestives supérieures et de l'appareil respiratoire apparaît plus élevé pour les cancers du premier tiers de l'œsophage (RR de 87,5) que pour ceux du deuxième (RR de 68,1) ou du dernier tiers (RR de 19,4) (277).

CONCLUSION POUR LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Les personnes atteintes de cancer de l'œsophage présentent un sur-risque de cancers (SIR de 1,15 à 3,7 selon les études), en particulier des cancers des voies respiratoires et des voies digestives. Le cancer de l'œsophage est parmi ceux qui prédispose le plus à la survenue de SCP (3^e position avec un ERA de 70 / 10 000 personnes-années), derrière le cancer de la cavité buccale/pharynx et le cancer du larynx. En considérant l'excès de risque absolu (ERA), les situations les plus à risque, sont la survenue d'un :

- cancer du poumon (risque de niveau 1) ;
- cancer de la cavité buccale et du pharynx (risque de niveau 1) ;
- cancer du larynx (risque de niveau 2) ;
- cancer de l'estomac (risque de niveau 2) ;
- cancer de la thyroïde ;
- cancer de l'intestin grêle.

Ces localisations de cancer sont associées à un niveau de risque élevé et partagent avec le carcinome épidermoïde de l'œsophage les facteurs de risque tabac et/ou alcool.

3.4. Cancer du pancréas

3.4.1. Risque global de SCP

Les données du programme SEER montrent, à partir de 38 351 patients, un sous-risque de SCP après diagnostic de cancer du pancréas (SIR = 0,75, $p < 0,05$) (120). Seize pour cent de secondes tumeurs comptabilisées ont été observées à l'autopsie des patients (120). Il est à souligner le manque de puissance statistique de ces calculs lié à la faible survie des patients atteints de cancer du pancréas.

3.4.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les localisations à sur-risque significatif de SCP observées dans la publication du NCI sont l'intestin grêle (SIR de 4,39) et la thyroïde (SIR de 4,48) (120).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque après diagnostic de cancer du pancréas en fonction du calcul de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.11) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 3	thyroïde	4,48	3
	intestin grêle	4,39	2

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

CONCLUSIONS POUR LE CANCER DU PANCRÉAS

Tant que la mortalité associée à cette maladie reste forte et rapide, la problématique de la survenue d'un SCP après cancer du pancréas ne pourra apparaître comme prioritaire.

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
urônéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

4. Cancer des voies aérodigestives supérieures et du poumon

4.1. Cancer des voies aérodigestives (VADS)	62
4.1.1. Risque global de SCP	62
4.1.2. Localisations à risque de SCP	63
4.1.3. Facteurs de risque de SCP	64
4.1.4. Risque global de SCP	65
4.1.5. Localisations à risque de SCP	65
4.1.6. Facteurs de risque de SCP	66
4.2. Cancer du poumon	68
4.2.1. Risque global de SCP	68
4.2.2. Localisations à risque de SCP	68
4.2.3. Facteurs de risque de SCP	68

4.1. Cancer des voies aérodigestives (VADS)

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont ceux de la cavité buccale, du pharynx et du larynx. Bien que certaines études aient évalué le risque de SCP pour l'ensemble des localisations des VADS sans faire la distinction entre cavité buccale/pharynx et larynx, il a été choisi ici d'intégrer leurs résultats au paragraphe consacré aux cancers de la cavité buccale/pharynx et de présenter dans une autre partie les résultats des études menées uniquement sur le larynx.

De plus, étant donné la spécificité de l'épidémiologie des cancers des VADS en France, la problématique de la transposition des résultats de la littérature internationale à la France se pose. Ainsi, nous avons décidé d'intégrer à cette partie les résultats d'une étude française publiée par le registre des cancers du Bas-Rhin en 2012, c'est à dire *a posteriori* de la requête bibliographique réalisée en 2009.

Cancer de la cavité buccale et du pharynx (langue, bouche, amygdale, oropharynx, hypopharynx)

4.1.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 39 501 cancers de la cavité buccale ou du pharynx diagnostiqués entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre que 21,4 % des patients ont développé un SCP et que, par rapport à la population générale, ces patients avaient une forte augmentation de risque de cancer (SIR = 2,45 avec IC95 % : 2,39-2,51) (1). Cette élévation de risque de 145 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 231 pour 10 000 personnes-années (1). La cavité buccale/pharynx apparaît en termes d'excès de risque absolu (ERA) et de SIR comme la localisation prédisposant le plus à la survenue de SCP.

Une étude multicentrique internationale coordonnée par l'IARC et basée sur 99 257 cancers de la

tête ou du cou, c'est-à-dire comprenant des cancers de la cavité buccale, du pharynx mais aussi du larynx, enregistrés par 13 registres différents, a montré que **36 % des patients ont développé un SCP** après 20 ans de suivi. Le SIR de SCP dans cette étude était de 1,86 (IC95 % : 1,83-1,90) (278).

Une étude française réalisée par le registre des cancers du Bas-Rhin, basée sur le suivi de 6 258 patients atteints de cancers de la tête et du cou (cavité buccale, pharynx et larynx) entre 1975 et 2006, a observé chez 21,2 % des patients la survenue d'un SCP. L'augmentation du risque de cancer est associée à un SIR de 4,7 (95 %CI : 4,4-4,9) et à un ERA de 456,2 pour 10 000 personnes-années (279).

Un **âge jeune** au diagnostic est un facteur de risque pour le développement de SCP après cancers de la cavité buccale ou du pharynx (1, 278). D'après les résultats de l'étude, les patients diagnostiqués **avant 50 ans** ont un SIR de SCP multiplié par 4,5 ($p < 0,05$) (120). Le risque de SCP apparaît **rapidement** avec une incidence cumulée à 5 ans à 10 % (120, 278). Ainsi, tandis que les trois premières années après le diagnostic du cancer, l'attention doit être portée sur le risque de récurrence locale. Passé ce délai, la surveillance doit se focaliser sur le dépistage d'une deuxième localisation dont le risque persiste avec le temps. En effet, l'étude française de (de) Raucourt *et al.* met en évidence l'apparition de cancers même 15 ans après le diagnostic (280). Les résultats de l'étude du registre français du Bas-Rhin mettent en évidence une augmentation du risque entre les périodes 1975-1979 et 1985-1989, puis une diminution de ce risque jusqu'à la dernière période observée c'est-à-dire 2000-2006 (279).

4.1.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les localisations où le risque de SCP est significativement augmenté après cancer de la cavité

buccale ou du pharynx sont nombreuses et associées à des risques élevés.

Les sur-risques de cancer les plus élevés après cancer de la cavité buccale ou le pharynx sont un deuxième cancer de la cavité buccale ou du pharynx (**langue, pharynx, bouche, lèvre**) avec des SIR compris entre 4 et 33 (1, 278), un cancer de l'**œsophage** avec un SIR compris entre 6 et 19 selon les études (120, 278, 279), puis un cancer de l'appareil respiratoire (**cavité nasale, poumon/bronches, larynx**) avec des SIR compris entre 3 et 10 (120, 278, 279). Le risque de cancer pour d'autres localisations de l'appareil digestif apparaît également significativement augmenté : **foie** (SIR de 3,28), **estomac** (SIR de 1,50), **pancréas** (SIR de 1,47), **rectum** (SIR de 1,32), **côlon** (SIR de 1,17) (1). Le risque de cancer est également augmenté dans les voies anogénitales après cancer de la cavité buccale ou du pharynx. Dans l'étude du NCI, ces augmentations sont significatives pour l'**anus** (SIR de 2,08) et le **vagin** (SIR de 4,11) (1). L'augmentation de risque de cancer du **col de l'utérus** n'est pas significative dans l'étude tandis qu'elle l'est dans l'étude de Chuang *et al.* après cancer de la tête et du cou (incluant le larynx) avec un SIR de 1,71 (IC95 % : 1,28-2,24) (278). Dans l'étude de Chaung *et al.*, la réciproque est également observée, soit l'existence d'un sur-risque de cancer de la tête et du cou après cancer du col de l'utérus. Dans l'étude d'Hemminki *et al.* reposant sur 3 366 cancers des VADS (cavité buccale, pharynx, larynx) enregistrés chez la femme par le registre de cancer suédois, le risque de cancer des organes génitaux est augmenté (SIR de 3,74 avec IC95 % : 1,48-7,02) (281). L'augmentation de risque des cancers oraux, de l'œsophage, des voies respiratoires, de l'appareil digestif et de l'appareil génital après cancer de la cavité buccale ou du pharynx a été décrite par d'autres publications (42, 278, 281-287).

La **vessie** (SIR de 1,16) et la **thyroïde** (SIR de 1,59) sont aussi des localisations où le risque de can-

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

>>>

cer est augmenté pour les personnes ayant eu un diagnostic de cancer de la cavité buccale ou du pharynx (1).

→ **Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)**

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI (1) et plus encore l'étude du registre français du Bas-Rhin mettent en évidence des ERA très élevés pour la survenue de SPC de la cavité buccale-pharynx-larynx, du poumon ainsi que de l'œsophage (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

buée à l'évolution de la consommation d'alcool et de tabac en France (diminution observée respectivement à partir des années 60 et 75). En revanche, l'ERA associé au risque de SPC du poumon-bronches pour les patients diagnostiqués entre 2000-2006 n'est pas significativement différent de celui des patients diagnostiqués entre 1975-1979 (279).

4.1.3. Facteurs de risque de SCP

La part du tabac et de l'alcool dans la survenue d'un SCP après cancer de la cavité buccale/pharynx est prépondérante. De façon réciproque, le risque de cancer de la cavité buccale et du pharynx est fortement augmenté après cancer de l'œsophage (SIR de 9), du larynx (SIR de 6) et du poumon (SIR de 2), c'est-à-dire des cancers ayant également une forte étiologie tabagique ou alcoolotabagique (1). La revue systématique de la litté-

	Localisation de SCP	Étude du NCI (2006)		Étude du registre du Bas-Rhin (2012)	
		SIR	ERA (/ 10 000 personnes-années)	SIR	ERA (/ 10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	cavité buccale/pharynx + larynx	21,83	102	13,6	160
	poumon/bronches	4,08	81	9,8	173
	œsophage	16,27	29	18,6	76
Risque de niveau 3	foie	3,28	3		
	côlon	1,17	3		
	pancréas	1,47	2		
	rectum	1,32	2		
	estomac	1,50	2		
	vessie	1,16	2		

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

L'étude française du registre de cancers du Bas-Rhin montre que les ERA associés aux SPC de la tête et du cou (cavité buccale-pharynx-larynx) et aux SPC de l'œsophage diminuent de 53 % pour les patients diagnostiqués entre 2000-2006 comparés à ceux diagnostiqués entre 1975-1979 (279). Cette diminution d'excès de risque peut être attri-

butée sur les facteurs nutritionnels et le risque de SCP réalisée par le réseau NACRe en 2010, montre que pour les patients atteints d'un cancer des VADS la consommation de boissons alcoolisées au moment du diagnostic est associée à une augmentation du risque global de SCP, et plus particulièrement d'un second cancer des VADS¹⁴.

14. Revue systématique de la littérature sur les facteurs nutritionnels et le risque de seconds cancers, NACRe, 2010. Druesne-Pecollo N, *et al.* Cancer Epidemiol Cancer Prev 2013 [Epub ahead of print].

L'infection persistante au virus HPV semble contribuer également à la survenue de SCP après cancers de la cavité buccale et du pharynx. En effet, plusieurs études mettent en évidence un sur-risque de cancers anogénitaux après cancer de la cavité buccale/pharynx et d'une façon réciproque, une élévation du risque de cancers de la cavité buccale/pharynx après cancers anogénitaux (1, 278, 281, 288). D'autre part, prenant comme comparaison les tumeurs des VADS de statut HPV négatif, le statut HPV positif des tumeurs des VADS est associé dans deux études à une diminution du risque de SCP des voies aérodigestives et à une augmentation du risque de survenue d'un cancer dans la région anogénitale (288, 289).

Bien qu'un grand nombre de patients reçoivent de la radiothérapie, il n'apparaît pas d'effet majeur de la radiothérapie sur la survenue de SCP. En effet, le sur-risque de SPC ne semble pas augmenter avec le temps et le risque des patients traités par radiothérapie n'est pas très différent de celui des patients non irradiés (SIR de 2,56 *versus* 2,33) (120, 290). Il n'a pas été démontré de différence significative de survenue de SCP dans différentes études prospectives comparant radiothérapie et radiochimiothérapie concomitante après chirurgie (291).

Cancer du larynx

4.1.4. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 23 943 cas de cancers du larynx diagnostiqués entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre que 26,7 % des patients avaient développé un SCP et que par rapport à la population référente, ces patients avaient une augmentation du risque de cancer marquée par un SIR de 1,71 (IC95 % : 1,66-1,76) (1). Cette élévation de risque de 71 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 140/10 000 personnes-années (120). L'âge au diagnostic est un facteur de risque de SCP avec un SIR de 2,36 pour les patients âgés

de moins de 50 ans (120). Le risque de seconde tumeur primitive apparaît **rapidement** avec une incidence cumulée à 5 ans à plus de 10 % (120, 278).

L'étude française réalisée par le registre des cancers du Bas-Rhin, basée sur le suivi de 1 373 patients atteints de cancers du larynx entre 1975 et 2006, a observé un risque de SCP associé à un SIR de 2,9 (95 %CI : 2,6-3,3) et à un ERA de 282,7 pour 10 000 personnes-années (279).

4.1.5. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les localisations pour lesquelles il existe un risque de cancer après cancer du larynx sont nombreuses et associées à des SIR élevés : la **cavité buccale/pharynx** (SIR 6 et 8), la **cavité nasale** (SIR de 5), l'**œsophage** (SIR entre 4 et 10), les **poumons et les bronches** (SIR entre 4 et 7), le **nasopharynx** (SIR de 3), la **thyroïde** (SIR de 2), les **glandes salivaires** (SIR de 2), le **foie** (SIR de 2), la **vessie**, le **rein** et le **côlon** (1).

L'augmentation du SIR de cancer de la **thyroïde** qui est observée la première année après le diagnostic résulterait d'une surveillance médicale intensive de la zone environnant la tumeur (120). La survenue de cancers de la **langue**, de la **bouche**, de l'**œsophage**, du **poumon** après cancer du larynx a été décrite par d'autres publications (49, 292-295).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition, p.9).

L'étude du NCI et plus encore l'étude du registre français du Bas-Rhin mettent en évidence des ERA très élevés pour la survenue de SCP du pou-

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronépro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

mon, de la cavité buccale-pharynx-larynx ainsi que de l'œsophage (cf. règle de classement des niveaux de risque p.9) :

	Localisation de SCP	Étude du NCI (2006)		Étude du registre du Bas-Rhin (2012)	
		SIR	ERA (/ 10 000 personnes-années)	SIR	ERA (/ 10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	poumon/bronches	3,7	94	6,7	132
	cavité buccale/pharynx + larynx	(Non calculé)	27	7,5	86
Risque de niveau 2	œsophage	4,16	8	9,8	41
Risque de niveau 3	vessie	1,32	4		
	côlon	1,18	3		
	rein	1,46	2		
	foie	1,92	1		
	cavité nasale	4	1		

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

4.1.6. Facteurs de risque de SCP

La part du **tabac** dans la survenue d'un SCP après cancer du larynx est prépondérante. De façon réciproque, le risque de cancer du larynx est fortement augmenté après un cancer de l'œsophage (SIR de 4), de la cavité buccale (SIR de 6) et du poumon (SIR de 3) d'après l'étude du NCI, c'est-à-dire des cancers ayant également une forte étiologie tabagique (1). De plus, il est à noter qu'en termes d'excès de risque absolu, les seconds cancers de la cavité buccale/pharynx/larynx, de l'œsophage, du poumon représentent 91 % de l'excès

de risque absolu total sur l'ensemble des localisations des seconds cancers après cancers du larynx. Ces données sont convergentes dans l'étude du NCI et dans la publication française du registre du Bas-Rhin (1, 279). L'**irradiation** est associée à une augmentation du risque de SCP dans l'étude de Gao *et al.* menée sur 20 074 patients atteints de cancer du larynx et survivant au moins 5 ans à leur cancer (SIR de 1,10 avec IC95 % : 1,02-1,18) en particulier pour la survenue de cancer du poumon (SIR de 1,18 avec IC95 % : 1,05-1,33) (294).

CONCLUSION POUR LES CANCERS DES VADS

La survenue d'un SCP après cancer des VADS est un événement fréquent qui touche environ un patient sur 5. **Les seconds cancers apparaissent rapidement (incidence cumulée proche de 10 % à 5 ans) et entachent fortement le pronostic vital des patients.**

Les patients atteints d'un cancer des VADS présentent le sur-risque de SCP le plus élevé avec un ERA de 456 pour 10 000 personnes-années selon l'étude française du registre des cancers du Bas-Rhin. Le risque de SCP (SIR et ERA) apparaît plus grand pour les patients français comparés aux autres populations étudiées (notamment la population américaine), ce qui peut être expliqué par des consommations d'alcool et de tabac en France supérieures à celles des États-Unis. En effet, les excès de risque les plus importants sont ceux associés, par ordre décroissant, à un SCP du **poumon, de la cavité buccale-pharynx-larynx et de**

l'œsophage c'est-à-dire des localisations connues pour leur étiologie tabagique ou tabaco-alcoolique ou encore, plus modestement, liées à une infection par les virus HPV (pour le cancer de l'oropharynx en particulier). Le statut HPV positif des tumeurs des VADS est associé à une diminution globale du risque de SCP des voies aérodigestives et à une augmentation du risque de survenue d'un cancer dans la région anogénitale.

L'étude française du registre de cancers du Bas-Rhin montre que les excès de risque associés à la survenue des SCP de la tête et du cou (cavité buccale-pharynx-larynx) et de l'œsophage diminuent pour les patients diagnostiqués entre 2000-2006 comparés à ceux diagnostiqués entre 1975-1979. Cette diminution semble résulter de la baisse des consommations d'alcool et de tabac durant les décennies précédant 2006. Une attention doit être néanmoins portée au risque

de SCP du poumon qui reste inchangé à un niveau très élevé. De plus, dans un contexte de tabagisme féminin qui rejoint progressivement le niveau de consommation des hommes, on peut s'attendre à ce que la problématique de la survenue de SPC après cancers des VADS apparaisse de plus en plus chez les femmes.

La réduction des consommations tabagique et alcoolique de ces patients apparaît comme un enjeu important pour prévenir ou ralentir la survenue de nouveaux événements carcinogènes (48, 49). Plusieurs études montrent que l'arrêt de la consommation de tabac permet une diminution du risque de SCP. Les spécificités de cette population, soit une forte dépendance au tabac et/ou à l'alcool et une faible observance des consultations médicales, doivent être prises en compte pour permettre un sevrage efficace à long terme.

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
urinépro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

4.2. Cancer du poumon

4.2.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 255 083 cancers du poumon diagnostiqués entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre que 25,5 % des patients ont développé un SCP et que par rapport à la population générale, ces patients avaient dans l'ensemble une augmentation du risque de cancer (SIR = 1,36 avec IC95 % : 1,34-1,39) (1). Cette élévation de risque de 36 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 65 pour 10 000 personnes-années (120). Le sur-risque persiste pendant les 25 années de suivi (120).

L'âge au diagnostic est un facteur de risque de survenue de SCP : les patients âgés de moins de 50 ans au moment du diagnostic ont un SIR de 2,35, tandis que ceux entre 50 et 59 ans ont un risque de 1,51 et ceux âgés de plus de 70 ans ont un risque de 1,07 (120). Cette observation a déjà été faite par d'autres études épidémiologiques (296, 297).

4.2.2. Localisations à risque de SCP

→ Incidence cumulée

Selon les résultats de l'étude du NCI, parmi les cancers que les patients atteints de cancer du poumon développent, 40 % sont des cancers des voies respiratoires (larynx, poumon, bronches), 10 % des cancers de la cavité buccale ou du pharynx et 10 % des cancers de l'œsophage.

→ SIR

Les localisations qui sont associées à risque de cancer significativement augmenté dans la publication du NCI sont les amygdales (SIR de 3,2), l'hypopharynx (SIR de 3,01), le larynx (SIR de 2,95), la cavité buccale (SIR de 2,69), l'œsophage (SIR de 2,66), la langue (SIR de 2,59), le poumon (SIR de 2,31), l'oropharynx (SIR de 2,29), la thyroïde (SIR de 2,1), la cavité nasale (SIR de 1,94), la leucémie aiguë myéloïde (SIR de 1,88), l'intestin grêle (SIR de 1,84), le rein (SIR de 1,64), la vessie (SIR de 1,57), le pancréas (SIR de 1,42), l'estomac (SIR de 1,38), le côlon (SIR de 1,19) et le rectum (SIR de 1,13) (1).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après cancer du poumon en fonction de l'ERA (cf. règle de classement en niveau de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	poumon	2,31	39
	vessie	1,57	6
Risque de niveau 2	cavité buccale/ pharynx	2,39	6
	- bouche	2,69	2
	- langue	2,59	1
	- hypopharynx	3,01	1
	- amygdale	2,59	1
Risque de niveau 3	larynx	2,95	4
	côlon	1,19	3
	œsophage	2,66	3
	pancréas	1,42	2
	estomac	1,38	2
	rein	1,64	2
	LAM	1,88	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

4.2.3. Facteurs de risque de SCP

Toutes les localisations à risque de cancer après cancer du poumon (sauf la thyroïde) ont une étiologie tabagique avérée (IARC 2009). Les seconds cancers du poumon représentent 60 % de l'excès de risque absolu des cancers primitifs après cancer du poumon d'après l'étude du NCI (1). Le risque de cancer du poumon ne semble pas concerner les patients n'ayant jamais fumé,

d'après une étude menée sur 569 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) traités par chirurgie (298). Cette étude montre également un risque de cancer du poumon plus important pour les fumeurs réguliers que pour les fumeurs occasionnels (298).

Les patients traités par radiothérapie auraient un risque de cancer du poumon plus important que ceux n'en ayant pas reçu (multiplié par 13 *versus* 7) d'après l'étude de Tucker *et al.* reposant sur 611 patients survivant plus de 2 ans à un cancer du poumon (majoritairement des cancers du poumon non à petites cellules) (46). De plus, les patients fumeurs traités par radiothérapie ont, dans cette

étude, un risque de cancer du poumon encore plus élevé (risque multiplié par 21) suggérant une interaction entre **tabac et radiothérapie** (46). Dans l'étude de Tucker *et al.*, le risque de cancer du poumon après traitement par combinaison de **chimiothérapies** est comparable à celui après traitement par radiothérapie (risque multiplié par 9-13) (46). De même, il semble y avoir une interaction entre le **tabac et les traitements par chimiothérapie**, car les patients fumeurs traités par chimiothérapie ont un risque multiplié par 19 de cancer du poumon (46). Dans une autre étude, le risque de survenue d'une seconde tumeur primitif après cancer du poumon augmente avec le nombre de cycles de chimiothérapie reçus (299).

CONCLUSION POUR LE CANCER DU POUMON

La survie des patients atteints de cancer du poumon est faible. Néanmoins, plusieurs études montrent que pour les patients qui survivent plus de deux ans après le début des traitements, la survenue d'une seconde tumeur primitive et en particulier d'un second cancer du poumon, est une cause de mortalité importante (46, 47, 298, 300-302).

Les facteurs de risque de SCP après cancer du poumon sont un **diagnostic de cancer du poumon avant 50 ans** et une **consommation tabagique**.

Ces niveaux de risque élevés ont conduit au développement d'approches de chimioprévention. La vitamine A et ses dérivés ont montré initialement une certaine efficacité, mais de grands essais n'ont finalement pas conclu à leur efficacité. En cas de poursuite du tabagisme après diagnostic de cancer bronchopulmonaire, le β carotène et la vitamine A

semblent même délétères. L'amélioration des connaissances sur la biologie du cancer devraient permettre l'élaboration d'approches innovantes de chimioprévention (303).

Aujourd'hui, la stratégie de prévention reconnue reste **l'arrêt du tabagisme** (107). Il apparaît nécessaire d'identifier des modalités de sevrage efficaces pour ces patients (addiction forte, faible observance des protocoles de sevrage) et d'évaluer plus clairement l'impact de l'arrêt du tabagisme en termes de diminution de risque de SCP et d'amélioration de la survie. D'après deux études réalisées sur des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules et ayant survécu plus de 2 ans (7 à 10 % des patients), l'arrêt du tabac après le diagnostic de cancer du poumon pourrait réduire les risques de SCP (risque divisé par 3-4 par rapport aux personnes qui continuent de

fumer), notamment concernant le risque de cancer du poumon (45, 300). À l'inverse, les patients qui continuent de fumer semblent avoir un risque plus important que ceux qui s'arrêtent (47). Une méta-analyse récemment publiée a conclu, sur la base de 10 études d'observation comparant la mortalité de patients atteints de cancer du poumon peu avancé ayant ou non stoppé leur consommation tabagique, que 30 % des patients qui continuaient de fumer étaient en vie 5 ans après le diagnostic contre 63 % pour ceux qui avaient arrêté. Dans cette méta-analyse, continuer de fumer était significativement associé à une augmentation du risque de SCP (SIR = 4,31 avec IC95 % : 1,09-16,98) (107). Ces résultats doivent encourager la mise en place d'études d'interventions pour évaluer les bénéfices apportés par le sevrage tabagique en termes de diminution de risque de SCP et de survie apportée aux patients.

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
urônéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

5. Cancers hématologiques

5.1. Lymphome non hodgkinien (LNH)	70
5.1.1. Risque global de SCP	70
5.1.2. Localisations à risque de SCP	71
5.1.3. Facteurs de risques de SCP.....	71
5.2. Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	74
5.2.1. Risque global de SCP	74
5.2.2. Localisations à risque de SCP.....	74
5.2.3. Facteurs de risque de SCP.....	74
5.3. Leucémie myéloïde chronique.....	76
(LMC)	
5.3.1. Risque global de SCP	76
5.3.2. Localisations à risque de SCP.....	76
5.4. Leucémie aiguë (LA)	77
5.4.1. Risque global de SCP après leucémie aiguë myéloïde (LAM)	77
5.4.2. Risque global de SCP après leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).....	77
5.4.3. Localisations à risque de SCP des patients atteints de LAL	78
5.4.4. Facteurs de risques de SCP des patients atteints de LAL	78
5.5. Myélome multiple (MM)	80
5.5.1. Risque global de SCP	80
5.5.2. Localisations à risque de SCP.....	80
5.5.3. Facteurs de risques de SCP	80
5.6. Lymphome hodgkinien (LH)	80
5.6.1. Risque global de SCP	80
5.6.2. Localisations à risque de SCP.....	81
5.6.3. Facteurs de risques de SCP.....	83

5.1. Lymphome non hodgkinien (LNH)

5.1.1. Risque global de SCP

Il existe dans la littérature scientifique plusieurs études épidémiologiques sur le risque de SCP après un lymphome non hodgkinien (LNH) :

- à partir des données américaines du programme SEER relatives aux 73 958 LNH enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre que 12,3 % des personnes atteintes de LNH avaient développé un SCP et que ces personnes avaient dans l'ensemble une augmentation du risque de cancer de 14 % par rapport à la population générale (SIR= 1,14 avec IC95 % : 1,11-1,17) (1). Cette élévation de risque correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 19 pour 10 000 personnes-années (1) ;
- précédemment, l'étude multicentrique internationale du IARC (International Agency for Research on Cancer) publiée par Brennan *et al.* en 2005 et basée sur plus de 109 000 cas de LNH diagnostiqués entre 1943 et 2000, avait conclu à une augmentation du risque global de SCP de 47 % (SIR de 1,47 avec IC95 % : 1,43-1,51) (304) ;
- l'étude de Mudie *et al.*, publiée en 2006 à partir d'une cohorte anglaise constituée de 2 456 patients LNH diagnostiqués entre 1973 et 2000, a conclu à un sur-risque de cancer global de 1,3 (IC95 % : 1,1-1,6), avec un risque particulièrement élevé de leucémies (SIR de 8,8 avec IC95 % : 5,1-14,1) (305) ;
- une étude publiée en 2008 à partir de 28 131 LNH enregistrés par le registre suédois des cancers sur la période 1961-2004, a montré qu'il existait après LNH un sur-risque de tumeurs solides (SIR de 1,65 avec IC95 % : 1,59-1,72) et un sur-risque plus élevé de seconde tumeur hématopoïétique (leucémie, LNH, LH, Myélome) (SIR de 5,36 avec IC95 % : 4,84-5,94) (306) ;
- basée sur des données de 40 321 patients traités sur une période plus récente (1983 et 2005), une étude australienne montre un SIR de SCP de 2,00 avec IC95 % : 1,93-2,07 (307).

Le risque de SCP apparaît lié à l'âge au diagnostic du LNH (1, 305, 306). Dans l'étude du NCI, les SIR des patients diagnostiqués avant 30 ans, entre 30-49 ans, entre 50-69 ans et après 70 ans sont respectivement 2,93 ($p < 0,05$), 1,82 ($p < 0,05$), 1,17 ($p < 0,05$) et 0,96 (120).

Le risque de SCP augmente au cours du temps et persiste même 30 ans après le diagnostic de LNH (120, 304, 306).

5.1.2. Localisations à risque de SCP

→ Incidence cumulée

Selon les résultats du NCI, chez les patients LNH qui ont développé un SCP (12,3 % d'entre eux), plus de 16 % sont des cancers du poumon, environ 12 % sont des cancers de l'appareil urinaire (rein, vessie) et environ 8 % sont des leucémies (1).

→ SIR

Les localisations associées à une augmentation significative de risque de tumeurs solides après LNH sont le poumon, le rein, la vessie, certaines zones de l'appareil aérodigestif supérieur (cavité buccale, glande salivaire, lèvre, pharynx, cavité nasale), les os et la peau (mélanome et carcinomes cutanés). Le risque de leucémie myéloïde et de lymphome hodgkinien est également augmenté (1, 304, 306, 307).

D'autres localisations n'apparaissent à risque que dans certaines études comme la thyroïde (304, 306, 307), l'œsophage (304, 307), l'estomac (304, 306, 307), l'intestin grêle (304, 306), le côlon (304, 307), le foie (304), l'anus (306), le pancréas (306, 307) et l'endomètre (307).

Une diminution significative du risque de cancer du sein est observée dans certaines études pour les patientes atteintes de LNH (1, 221, 304, 305) tandis que d'autres montrent, à l'inverse, une augmentation de ce risque (306, 307).

D'une façon générale, les SIR sont plus forts pour les tumeurs hématopoïétiques que pour les tumeurs solides (1, 304-306).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du sur-risque associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après LNH en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement en niveaux de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 2	Poumon	1,32	7
Risque de niveau 3	leucémie aiguë myéloïde	3,22	3
	vessie	1,33	2
	mélanome de la peau	1,57	2
	rein	1,61	2
	lymphome hodgkinien	4,77	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

5.1.3. Facteurs de risques de SCP

Les risques de SCP après LNH apparaissent principalement liés aux traitements (304). Ainsi, les patients diagnostiqués jeunes et ceux ayant une forme de LNH plus avancée nécessitant des traitements plus intensifs ont un risque de SCP plus important.

1

Cancer du sein et cancers gynécologiques

2

Cancer uronéphrologiques

3

Cancer des voies digestives

4

Cancer des voies aérodigestives supérieures et du poumon

5

Cancers hématologiques

Une étiologie commune entre LNH et certaines tumeurs survenant après LNH n'est pas une hypothèse à exclure (ex : infection à l'EBV ou état immuno-déprimé). Ceci pourrait être le cas pour le lymphome hodgkinien (LH) (le sur-risque de LNH existe également après LH) et le mélanome de la peau (120, 308, 309). Cependant de mauvaises classifications entre lymphome hodgkinien et lymphome non hodgkinien pourraient entraîner une surestimation du sur-risque de LH après LNH.

→ **Facteurs de risque de cancer du poumon après LNH**

L'étude de Mudie *et al.* montre une association entre une augmentation du risque de cancer du poumon et le traitement par chimiothérapie seule (RR de 1,9 avec IC95 % : 1,1-3,1) ou par radiothérapie seule (RR de 2,3 avec IC95 % : 1,1-4,5) (305). Le risque de cancer du poumon existe longtemps après le diagnostic de LNH (1, 304-306), plus de 20 ans après le diagnostic dans l'étude du NCI (1). Une étude française a montré une augmentation du risque de cancer du poumon pour les patients traités d'un LNH par un traitement de chimiothérapie ACVBP (adriamycine-cyclophosphamide-vindesine-bleomycine-prednisone) (310). Le tabac pourrait jouer un rôle résiduel voire synergique avec les traitements, l'interprétation des résultats restant délicate (51, 311). L'effet des traitements du LNH sur l'incidence de cancers du poumon sont moins décrits que pour ceux du lymphome hodgkinien, notamment en raison de la meilleure espérance de vie des patients atteints de lymphome hodgkinien (311).

→ **Facteurs de risque de leucémies après LNH**

L'étude de Mudie *et al.* a montré un effet de la chimiothérapie (SIR de 10,5 avec IC95 % : 5,0-19,3) ainsi que des traitements combinant radiothérapie et chimiothérapie (SIR de 13,0 avec IC95 % : 5,2-26,7) sur le risque de leucémies après LNH (305).

Le traitement des LNH par agents de chimiothérapie alkylants (chlorambucil et cyclophosphamide), uti-

lisés depuis le début des années 1970, est associé à la survenue de leucémies (312). Les leucémies après traitement pour LNH surviennent dans les dix premières années après le traitement (304, 305, 313). Le risque de leucémie après traitement de LNH par chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, et prednisolone) et chlorambucil, est de même niveau que le risque de leucémie après traitement de lymphome hodgkinien par chimiothérapie de type MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone) (313).

Concernant l'irradiation seule, un sur-risque de leucémie a été identifié après irradiation totale à faible dose (312, 314-316), tandis que le risque de leucémie ne semble pas augmenté après traitement de LNH par irradiation ciblée (304, 305, 312, 317).

→ **Facteurs de risque de cancer de la vessie après LNH**

Le sur-risque de cancer de la vessie augmente au fur à mesure de la période de suivi et existe longtemps après le diagnostic de LNH (1, 304) : plus de 20 ans après le diagnostic d'après l'étude du NCI (120). Ce risque apparaît associé à l'utilisation du cyclophosphamide avec un effet dose dépendant (183). Le cyclophosphamide est un agent de chimiothérapie classé cancérigène de groupe 1 par le IARC en 1987, notamment pour le cancer de la vessie (318). Néanmoins, dans l'étude de Mudie *et al.*, le sur-risque de cancer de la vessie est lié de façon non significative à la chimiothérapie (305). Ceci peut s'expliquer par le fait que dans cette étude les doses cumulées de traitement de chimiothérapie administrées aux patients sont équivalentes ou égales à 20 g de cyclophosphamide et correspondent à une dose pour laquelle l'étude de Travis *et al.* n'avait pas non plus observée de sur-risque significatif de cancer de la vessie (305). D'autre part, dans l'étude de Mudie *et al.*, le sur-risque de cancer de la vessie apparaît lié à la radiothérapie (RR de 4,5 avec IC95 % : 1,5-10,4) (305) comme déjà observé dans l'étude de Travis *et al.* (319).

→ Facteurs de risque d'autres tumeurs solides après LNH

Le sur-risque de cancer de la peau (mélanome, carcinomes cutanés) est décrit après LNH (305, 306, 320), mais également après leucémie lymphoïde chronique (321), lymphome hodgkinien (322), ainsi que chez les patients traités par immunosuppresseurs après transplantation d'organe (323) suggérant l'implication d'un **dysfonctionnement immunitaire**.

L'étude de Mudie *et al.* montre aussi une association entre le sur-risque de cancer colorectal et le traitement par **chimiothérapie** (RR de 2,1 avec IC95 % : 1,1-3,6), non observée avec la radiothérapie (305). Il est à noter qu'une étude multicentrique réalisée auprès de patients atteints d'un LH

a montré un sur-risque de cancers digestifs après traitement à base de pardoxorubicine qui est un des composants du traitement CHOP administrés aux patients atteints de LNH (324).

Une diminution significative du risque de cancer du sein est observée dans certaines études pour les patientes atteintes de LNH (1, 221, 304, 305), cette diminution apparaît dans le cas d'un traitement par **chimiothérapie** dans l'étude de Mudie *et al.* et serait en lien avec une ménopause précoce provoquée par la chimiothérapie (221, 305). À l'inverse, d'autres études comme celle d'Hemminki *et al.* observent une augmentation du risque de cancer du sein après traitement d'un LNH (306). Ce risque ne concernerait que les patientes les plus jeunes (306).

CONCLUSION POUR LE LNH

Après lymphome non hodgkinien, le risque de SCP est significativement plus important que celui de la population générale (SIR entre 1,14 et 2,00 selon les études). Les risques de SCP après LNH apparaissent principalement liés aux traitements. Ainsi, les patients diagnostiqués jeunes et ceux ayant une forme de LNH plus avancée nécessitant des traitements plus intensifs ont un risque de SCP particulièrement élevé.

En termes de risque relatif, l'augmentation de risque de SCP est plus importante pour les tumeurs hématopoïétiques (5,36 à 8,8 selon les études) que pour les tumeurs solides. Après classement selon l'excès de risque absolu (ERA), les situations les plus à risque sont la survenue d'un/une :

● **cancer du poumon** (risque de niveau 2) pour les patients traités par chimiothérapie et/ou par radiothérapie avec

un risque qui persiste au-delà de 20 ans après le diagnostic ;

- **leucémie aiguë myéloïde**, en particulier pour les patients traités par chimiothérapie (+/- radiothérapie) ou ayant subi une irradiation corporelle totale, avec un risque observé les 10 premières années après le diagnostic ;
- **cancer de la vessie** en particulier pour les patients traités avec du cyclophosphamide et certains patients traités par radiothérapie, avec un risque qui persiste au-delà de 20 ans après le diagnostic ;
- **mélanome de la peau** ;
- **cancer du rein** ;
- **lymphome hodgkinien**.

Les risques de cancer du poumon et de la vessie semblent nécessiter une attention particulière sur le long terme tandis que les symptômes faisant penser à la survenue d'une leucémie doivent alerter en particulier pendant les 10

premières années suivant le diagnostic.

L'évolution des traitements et en particulier l'arrivée de traitements à base d'anticorps monoclonaux doivent s'accompagner d'une réévaluation des risques de SCP. Cependant, puisque le risque de tumeurs solides persiste plus de 20 ans après le traitement, les risques décrits dans les études épidémiologiques doivent conduire à des référentiels de suivi particuliers pour ces patients traités précédemment à l'arrivée des anticorps monoclonaux.

Le risque de cancer du poumon observé et les données disponibles décrivant les effets additifs ou synergiques des thérapies anticancéreuses et du tabagisme sur la survenue de SCP devraient conduire à une information des patients et/ou à un accompagnement du sevrage tabagique dès la mise en place du traitement.

1

Cancer du sein et cancers gynécologiques

2

Cancer uronéphrologiques

3

Cancer des voies digestives

4

Cancer des voies aérodigestives supérieures et du poumon

5

Cancers hématologiques



5.2. Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

5.2.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 19 631 leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) enregistrées entre 1973 et 2000, l'étude du NCI précise que **16,7 % des personnes atteintes** ont développé un SCP et que ces personnes avaient dans l'ensemble une augmentation de risque de cancer de 19 % par rapport à la population générale (SIR de 1,19 avec IC95 % : 1,15-1,24) (1). Cette élévation de risque d'environ 19 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 38 pour 10 000 personnes-années (1).

Une précédente étude basée sur les données du SEER sur la période 1973-1996 avait conclu à un sur-risque de cancer de 1,20 avec IC95 % : 1,15-1,26 (325).

Une étude danoise basée sur 12 373 cas de LLC enregistrés entre 1943 et 2003 a conclu à un sur-risque de 1,59 avec IC95 % : 1,50-1,69 (321). Cette étude montre une augmentation du risque au cours de temps de suivi avec un sur-risque de cancer qui atteint un SIR de 1,80 (IC95 % : 1,56-2,08) plus de 10 ans après le diagnostic (321). De façon intéressante, dans cette étude, le risque de SCP des patients traités entre 1943 et 1994 (RR de 1,62 avec IC95 % : 1,50-1,76) n'est pas significativement différent de celui des patients traités sur la période plus récente de 1994 à 2003 (RR de 1,55 avec IC95 % : 1,41-1,69), avec un $p = 0,27$ (321). De plus, cette étude observe un risque plus élevé pour les **hommes** (RR de 1,74 avec IC95 % : 1,62-1,87) que pour les **femmes** (RR de 1,36 avec IC95 % : 1,23-1,50) (321).

Plus récemment, une étude menée sur 2 028 patients atteints de LLC et de Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) traités aux États-Unis au centre de cancérologie du M. D. Anderson entre les années 1985 et 2005, a montré un sur-risque de SCP qui s'élève à 2,20 avec IC95 % : 1,93-2,51 (326).

Le sur-risque apparaît plus important pour les patients les plus jeunes dans les études de Curtis *et al.* et de Schollkopf *et al.* (1, 321). Au contraire, dans l'étude de Tsimberidou *et al.* le risque est plus élevé pour les patients âgés de plus de 60 ans avec $p < 0,001$ (326).

5.2.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les données épidémiologiques provenant des registres américains et européens ont permis d'identifier les localisations à risque de seconds cancers après LLC : le **lymphome Hodgkinien** (1, 321, 326), le **sarcome de Kaposi** (1), le **nez/cavité nasale** (RR de 2,74) (1), le **mélanome cutané** (RR de 2,63) (1, 321, 326), les **carcinomes cutanés** (321), la **glande salivaire** (1, 321), les **lèvres** (1), le **poumon** (1, 321, 327), le **larynx** (1), le **rein** (1, 321, 327), le **côlon** (120), le **lymphome non hodgkinien** (321, 326), des **os** (321), de la **thyroïde** (321). Ces résultats sont en accord avec une précédente étude des registres (325).

À l'inverse, les patients LLC présentent un sous-risque de **cancers féminins** : cancer de l'endomètre (RR de 0,61) dans l'étude américaine de Curtis *et al.* (1) et cancer du sein (RR de 0,70) et de l'appareil génital dans l'étude de Schollkopf *et al.* (321). Toutefois, une élévation du risque de cancer du sein est observée dans l'étude américaine de l'hôpital du M. D. Anderson publié par Tsimberidou *et al.* (RR de 1,59 avec IC95 % : 1,03-2,36) (326).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque de cancer après LLC en fonction de l'ERA (cf. règle de classement en niveaux de risque p.9). Le risque de cancer du poumon représente 50 % de l'excès de risque de cancer, tandis que le risque de mélanome de la peau en représente 18 % :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	Poumon	1,61	19 (50 %)
Risque de niveau 2	Mélanome de la peau	2,63	7 (18 %)
Risque de niveau 3	côlon	1,15	3
	lymphome hodgkinien	7,37	3
	rein	1,42	2
	larynx	1,59	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

5.2.3. Facteurs de risque de SCP

Les facteurs de risque associés à ces sur-risques sont encore mal compris et l'implication des traitements y est controversée (328). En effet, l'étude de Tsimberidou *et al.* sur les patients LLC/SLL n'a pas trouvé de lien spécifique entre risque de SCP et les différents traitements utilisés (fludarabine avec ou sans prednisone, fludarabine et mitoxantrone, fludarabine et cyclophosphamide, fludarabine et cyclophosphamide et rituximab, flu-

darabine et cyclophosphamide et mitoxantrone et rituximab, fludarabine et mitoxantrone et dexaméthasone et rituximab, rituximab avec ou sans granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) ($p = 0,49$), mais la durée de suivi des patients est faible (326). Par contre, l'étude randomisée de Morrison *et al.* sur 544 patients semble incriminer les combinaisons d'agents de chimiothérapie (la fludarabine et/ou le chlorambucil) dans l'apparition de pathologies myéloïdes après traitement de LLC (329).

Un dysfonctionnement du système immunitaire chronique ou induit par les traitements pourrait expliquer le sur-risque de cancer (poumon, peau) après LLC (330-332). Le sur-risque de cancer de la peau (mélanome, carcinomes cutanés) est également décrit après LHN (305, 306, 320), leucémie lymphoïde chronique, lymphome hodgkinien (321, 322) et chez les patients traités par immunosuppresseurs après transplantation d'organe (323).

L'immunosuppression acquise par des traitements de chimiothérapie à base d'analogues des purines comme la fludarabine ou la cladribine pourrait être impliquée dans le sur-risque de SCP (333).

L'étude de Tsimberidou *et al.* sur les patients LLC/SLL montre une association du risque de SCP avec plusieurs facteurs indépendants qui sont : le tabagisme, un âge élevé (> 60 ans) et un niveau élevé de 2-microglobuline, de créatinine, et d'albumine (326).

D'autre part, des agrégations familiales de cas de cancers du poumon et de LLC suggèrent l'existence de facteurs génétiques de prédisposition à ces deux pathologies.

Concernant le sur-risque de cancer du poumon, celui-ci ne varie pas avec le sexe, mais est plus important chez les sujets traités jeunes d'une LLC

1

Cancer du sein et cancers gynécologiques

2

Cancer uronéphrologiques

3

Cancer des voies digestives

4

Cancer des voies aérodigestives supérieures et du poumon

5

Cancers hématologiques

(1, 321). L'étude danoise de Schollkopf *et al.* a observé que ce sur-risque ne variait pas avec le temps, semblant mettre de côté d'hypothèse d'un effet secondaire des traitements et laissant penser plutôt à une étiologie cancérogène commune (321). L'étude d'Amadori *et al.* a d'ailleurs mis

en évidence que le risque est le même pour les patients traités par chimiothérapie ou pour ceux ayant bénéficié uniquement d'une surveillance (311). Cette étiologie commune entre LLC et cancer du poumon pourrait être d'ordre **tabagique** (321) et/ou **immunitaire** (311).

CONCLUSION POUR LA LLC

Après leucémie lymphoïde chronique, il existe un risque faible de SCP (SIR de 1,19 à 1,50 selon les études). Les facteurs de risque associés à ces sur-risques sont encore mal compris.

Après classement selon l'excès de risque absolu (ERA), les situations les plus à risque sont la survenue d'un :

- **cancer du poumon** (risque niveau 1) ;
- **mélanome de la peau** (risque de niveau 2) ;

- **cancer du côlon** ;
- **lymphome hodgkinien** ;
- **cancer du rein**.

La leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie de la personne âgée. Les patients ont un sur-risque de SCP en particulier de cancer du poumon et de mélanome. Des mesures de prévention (tabagisme/exposition solaire)/dépistage spécifiques à cette population pourraient ainsi être discutées.

L'implication des traitements de la

LLC ne sont pas clairement décrits dans la littérature comme induisant la survenue de SCP.

Restent discutés également dans la littérature scientifique les rôles de l'immunodéficience acquise ou innée et du tabagisme.

Les évolutions récentes des traitements de la LLC et notamment l'utilisation du rituximab (anticorps anti-CD20) nécessitent une évaluation des risques de SCP associés.

5.3. Leucémie myéloïde chronique (LMC)

5.3.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 8 005 LMC enregistrées entre 1973 et 2000, l'étude du NCI précise que 4,8 % des personnes atteintes ont développé un SCP et ces personnes avaient dans l'ensemble un sur-risque de cancer par rapport à la population générale (SIR de 1,16 avec IC95 % : 1,04-1,29) (1). Cette élévation de risque d'environ 16 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 19 pour 10 000 personnes-années (1).

Le risque apparaît restreint aux femmes dans l'étude du NCI (SIR de 1,30 ($p < 0,05$)) (120).

5.3.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les localisations à sur-risque significatif de SCP observées dans la publication du NCI sont le **poumon**, la **cavité buccale**, le **lymphome non hodgkinien** et la **leucémie aiguë lymphoïde** (120).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la prio-

risation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après LMC en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement en niveaux de risque p.9).

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 2	Poumon	1,36	7 (35 %)
Risque de niveau 3	lymphome non hodgkinien	1,91	4
	leucémie aiguë lymphoïde	28,30	3
	bouche	3,02	2

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

Remarque : la LMC évolue de façon naturelle vers une leucémie aiguë.

CONCLUSION POUR LA LMC

Les révolutions thérapeutiques qui ont eu lieu ces dernières années permettent des espérances de vie prolongées pour lesquelles le risque de SCP reste à évaluer.

Pour les patients traités entre 1973 et 2000, il existe un sur-risque globalement faible de SCP après LMC : SIR de 1,16 avec IC95 % : 1,04-1,29. Après classement selon l'excès de risque absolu (ERA), les situations les plus à risque, sont la survenue d'un/une :

- cancer du poumon ;
- lymphome non hodgkinien ;
- leucémie aiguë lymphoïde ;
- cancer de la cavité buccale.

5.4. Leucémie aiguë (LA)

5.4.1. Risque global de SCP après leucémie aiguë myéloïde (LAM)

La leucémie aiguë myéloïde touche en grande majorité des adultes. Environ 10 % des cas sont des formes pédiatriques.

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 11 169 LAM enregistrées entre 1973 et 2000, l'étude du NCI précise que 3 % des personnes atteintes ont développé un SCP et que ces patients n'avaient pas d'augmentation significative de risque de cancer (SIR = 0,94 avec IC95 % : 0,79-1,09) (1).

5.4.2. Risque global de SCP après leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) touche en majorité les enfants et dans 40 % des cas des adultes. L'amélioration des traitements dans les années 1970 a permis d'obtenir une nette amélioration du pronostic vital des patients pédiatriques atteints de LAL (environ 80 % à 10 ans), tandis que le pronostic des adultes atteints est plus sombre (environ 30 % à 5 ans).

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 7 246 LAL enregistrées entre 1973 et 2000, l'étude du NCI a montré que 2,3 % des personnes atteintes ont développé un SCP et que ces personnes avaient une augmentation significative de cancer par rapport à la population générale (SIR = 1,55 avec IC95 % : 1,22-1,98) (1). Cette élévation de risque d'environ 55 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 5 pour 10 000 personnes-années (1).

Le sur-risque ne concerne que les patients diagnostiqués avant l'âge de 17 ans avec un SIR élevé à 5,01 ($p < 0,05$) en considérant les deux sexes (120).

L'étude de Tavernier *et al.* est la seule étude retrouvée ayant analysé le risque spécifique pour les

1

Cancer du sein et cancers gynécologiques

2

Cancer uronéphrologiques

3

Cancer des voies digestives

4

Cancer des voies aérodigestives supérieures et du poumon

5

Cancers hématologiques

adultes atteints de LAL (334). Cette étude repose sur le suivi de 1 494 patients adultes diagnostiqués entre 1987 et 2002. Elle montre une incidence cumulée de SCP de 9,4 % à 15 ans après le début de la chimiothérapie. La survenue des tumeurs hématopoïétiques est observée rapidement après le traitement (premières années) tandis que la survenue des tumeurs solides apparaît avec un délai plus long et augmente dans le temps (334).

Le sur-risque ne concerne que les femmes lorsque l'on regarde l'ensemble des catégories d'âges (SIR de 1,84 avec $p < 0,005$ pour les femmes et SIR de 1,39 avec $p > 0,005$ pour les hommes) (1).

5.4.3. Localisations à risque de SCP des patients atteints de LAL

→ SIR

Les localisations à sur-risque significatif de SCP observées dans la publication du NCI sont la glande salivaire (SIR de 20,78), l'intestin grêle (SIR de 16,72), les os (SIR de 9,12), la thyroïde (SIR de 7,90), la LAM (SIR de 7,70), le système nerveux central (SIR de 6,85) et les tissus mous (SIR de 5,44) (120).

Le sur-risque de cancers de la thyroïde, des os, et du système nerveux central n'est pas observé dans l'étude de Tavernier *et al.* relative aux risques de SCP des patients adultes. Ces risques de tumeurs pourraient être spécifiques des LAL pédiatriques (334). Néanmoins, il ne peut être exclu le fait que le faible échantillon de cette étude (1 494 patients) soit à l'origine de ce résultat. D'autre part, l'étude de Tavernier met en évidence la survenue de leucémies myéloïdes, de syndromes myélodysplasiques, de lymphomes, de tumeurs solides comme des mélanomes de la peau, des cancers épidermoïdes, des sarcomes, des carcinomes de la langue et des carcinomes bronchiques (334).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque de SCP après LAL en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement en niveau de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 3	Thyroïde	7,9	1,5

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

5.4.4. Facteurs de risques de SCP des patients atteints de LAL

Le sur-risque de cancer du système nerveux chez les patients LAL ayant reçu une irradiation crânienne pendant l'enfance a été observé dans plusieurs études (335, 336). Des facteurs individuels peuvent accentuer ce risque. Ainsi, il a été montré une forte incidence de cancer du cerveau chez certains patients hétérozygotes pour le gène codant la protéine méthyltransférase thiopurine et recevant du 6-mercaptopurine en même temps que l'irradiation crânienne (337).

D'autre part, l'irradiation pendant l'enfance est connue pour augmenter le risque de cancer de la thyroïde (338), des cancers des glandes salivaires (339), des os (340, 341). Le fait que, dans l'étude de Curtis *et al.*, les cancers de la thyroïde, des os et du système nerveux central n'apparaissent dans les cinq premières années après le diagnostic soutient l'hypothèse d'un effet secondaire dû à une irradiation.

Pour les adultes, l'étude de Tavernier *et al.* met en évidence que le risque de cancer de la peau augmente avec la dose d'irradiation et après transplantation cellulaire (334). Cette étude montre un risque de second cancer solide plus important pour les patients ayant été traités par **transplantation de cellules souches** hématopoïétiques (334). Les auteurs suggèrent la possible implication du conditionnement préalable à la greffe (comprenant une irradiation corporelle totale) et du déficit immunitaire ultérieur dans le développement de tumeurs solides, en particulier de cancers épidermoïdes de la peau et de la cavité buccale (334). D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre le risque de tumeurs associées à la transplantation, au conditionnement ou aux traitements associés à la transplantation.

D'autre part, des études mettent également en évidence une augmentation du risque de LAM après traitement par des **inhibiteurs de topo-isomérase II** (etoposide et teniposide) depuis leur introduction dans les années 1980 pour traiter les LAL pédiatriques (342). De même, la publication de Boissel *et al.* souligne l'association entre le développement de LAM et de syndrome myélodysplasique avec l'utilisation d'agent alkylants et d'inhibiteurs de topo isomérase (343).

Chez les patients atteints de LAL pendant l'enfance, il semble que l'association de tumeurs du cerveau et de leucémies puisse relever de l'existence d'un **syndrome de prédisposition** (334).

CONCLUSION POUR LES LAL

La prévention d'un SCP après LAL concerne plus particulièrement les personnes atteintes de LAL pédiatrique (moins de 17 ans), car elles cumulent un meilleur pronostic que celui des adultes et une augmentation du risque de SCP par rapport à la population générale. L'irradiation crânienne

pendant l'enfance serait responsable en grande partie des risques de SCP observés : thyroïde, os, système nerveux central, glande salivaire. Concernant les adultes, peu de données sont disponibles. Une étude montre un risque de leucémie myéloïde et de syndrome myélodysplasique les premières années suivant le

traitement, ainsi qu'un risque de tumeurs solides qui augmente dans le temps et qui concernerait surtout les patients traités par transplantation de cellules souches hématopoïétiques, en particulier pour la survenue de cancers de la peau.

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

5.5. Myélome multiple (MM)

5.5.1. Risque global de SCP

À partir des données américaines du programme SEER relatives aux 23 838 MM enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI a montré que **6,1 % des personnes atteintes** ont développé un SCP et que ces personnes n'avaient pas d'augmentation du risque de cancer par rapport à la population générale (SIR 0,98 avec IC95 % : 0,93-1,04) (1).

Un sur-risque global de SCP est néanmoins observé dans la population des patients diagnostiqués avant 70 ans d'après l'étude du NCI (RR de 1,09 avec $p < 0,05$) (1).

5.5.2. Localisations à risque de SCP

→ SIR

Les MM sont associés, dans la publication du NCI, à un sur-risque de **leucémies myéloïdes (aiguës et chroniques)** ainsi qu'à un sous-risque de cancer du sein, de la prostate et de l'œsophage (1).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition de l'ERA, p.9).

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque de cancer après MM en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement en niveau de risque p.9) :

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 2	LAM	8,32	11

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

5.5.3. Facteurs de risques de SCP

Le risque de LAM est imputé à l'utilisation d'**agents alkylants de chimiothérapie** souvent administrés 6-12 mois ou plus (344). Trois essais cliniques, montrant que le lenalidomide permet d'augmenter la survie des patients MM sans progression, met également en évidence des risques de SCP associés à cette molécule (345).

5.6. Lymphome hodgkinien (LH)

5.6.1. Risque global de SCP

Les patients atteints de lymphome hodgkinien (LH) ont une espérance de vie longue. La probabilité de décès de maladie de Hodgkin diminue au cours du temps (pendant les 20 premières années de suivi) tandis que la mortalité liée à la survenue d'une tumeur solide augmente progressivement pour représenter la **principale cause de décès 15 à 20 ans après le diagnostic de LH** (346). Globalement, la mortalité des patients atteints de LH est attribuée à 55 % à la maladie de Hodgkin et à 22 % à la survenue de SCP selon l'étude d'Aleman *et al.* (346).

Les études épidémiologiques disponibles dans la littérature scientifique concluent à un SIR de SCP (solides et hématopoïétiques) élevé compris entre 2,2 et 4,6 :

- à partir des données américaines du programme SEER relatives aux 17 516 LH enregistrés entre 1973 et 2000, l'étude du NCI montre que **16,1 % des personnes atteintes** avaient développé un SCP et que, par rapport à la population générale, ces personnes ont dans l'ensemble un risque de cancer multiplié par deux (SIR de 2,2 avec IC95 % : 2,10-2,34) (1). Cette élévation de risque de 120 % correspond à un excès de risque absolu (ERA) de 49 pour 10 000 personnes-années (1) ;
- en 2000, l'étude de Swerdlow *et al.* à partir des données d'une cohorte anglaise de 5 519 patients, diagnostiqués d'un LH entre 1963 et 1993, montre un SIR global de 2,9 avec IC95 % : 2,6-3,2 et un ERA de 44 pour 10 000 personnes-année (347) ;

- en 2002 l'étude de Ng *et al.* basée sur 1 319 patients atteints de LH diagnostiqués entre 1969-1997, issus de plusieurs cohortes hospitalières américaines, met en évidence un SIR de 4,6 avec IC95 % : 4,00-5,40 associé à un ERA de 89 pour 10 000 personnes-années (348) ;
- l'étude de Dores *et al.* publiée en 2002 et reposant sur 32 591 patients LH diagnostiqués entre 1935 et 1994 en Amérique du Nord et en Europe conclut à un risque global de 2,3 avec IC95 % : 2,2-2,4 et un ERA de 47 pour 10 000 personnes-année (349) ;
- plus récemment, en 2010 a été publiée une étude australienne basée sur 6 396 LH diagnostiqués entre 1983 et 2005 qui conclut à un SIR global de 3,90 avec IC95 % : 3,58-4,25 (307).

L'étude de Ng *et al.* qui montre le sur-risque le plus élevé (4,6 avec IC95 % : 4,00-5,40) est basée sur une population de patients composée d'une proportion importante de personnes âgées de moins de 20 ans au moment du diagnostic (28,8%) (348). Or, même si le sur-risque de SCP après lymphome hodgkinien existe à tous les âges de diagnostics, celui-ci est particulièrement élevé lorsque le patient est jeune (120, 346) : les patients diagnostiqués avant 20 ans ont un risque de développer un cancer multiplié par plus de 8 fois celui de la population générale d'après l'étude du NCI. Le SCP est la première cause de mortalité pour les patients traités avant 41 ans d'un lymphome hodgkinien (346).

Le risque est élevé et augmente au cours du temps (120, 307, 348) reflétant une forte implication des traitements administrés. Le risque persiste plus de 30 ans après le diagnostic (120, 346).

Le risque de SCP est plus élevé pour les femmes que pour les hommes dans l'étude du NCI (SIR de 2,60 *versus* 1,96) (120), principalement en raison du sur-risque de cancers du sein. En effet, lorsque l'on exclut les cancers spécifiques au sexe, le rapport se trouve alors inversé avec un sur-risque

un peu plus élevé pour les hommes que pour les femmes (2,93 *versus* 2,42).

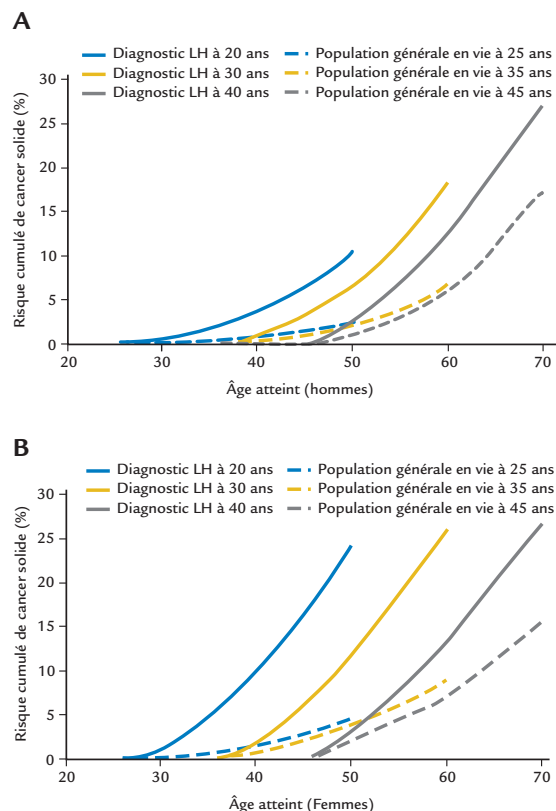
5.6.2. Localisations à risque de SCP

→ Incidence cumulée

Selon les résultats de l'étude du NCI, parmi les 16,1 % des patients qui ont développé un second cancer primitif 25 ans après le diagnostic de LH, plus de 40 % sont des cancers du sein, plus de 15 % des cancers du poumon et 6 % des leucémies (120).

D'après l'étude de Hodgson *et al.*, basée sur 18 862 cas de LH enregistrés en Europe et en Amérique du Sud, l'incidence cumulée de secondes tumeurs solides 35 ans après le diagnostic pour un homme et une femme diagnostiqués à 30 ans, est respectivement de 18 et 26 % tandis qu'il est de 7 et 9 % pour un homme et une femme sans diagnostic de LH (350) (figure 3). Ainsi, pour les

FIGURE 3 : RISQUE CUMULÉ DE TUMEURS SOLIDES EN FONCTION DE L'ÂGE DE DIAGNOSTIC D'UN LYMPHOME HODGKINIEN



Source : Hodgson *et al.*, Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. 2007 (350)

1
Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2
Cancer
uronéphro-
logiques

3
Cancer
des voies
digestives

4
Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5
Cancers
hématologiques



patients diagnostiqués jeunes, le risque de cancer du sein et de cancer colorectal notamment, sont augmentés 10 à 25 ans avant le démarrage des programmes de dépistage organisé (350).

→ SIR

Après LH, les principales études épidémiologiques disponibles mettent en évidence un sur-risque de cancer significatif pour la **leucémie aiguë myéloïde**, le **lymphome non hodgkinien**, le **myélome multiple**, le cancer du sein, du **poumon**, les cancers **gastro-intestinaux** (estomac, côlon, foie, anus, œsophage, pancréas), les **sarcomes des os et des tissus mous**, les cancers **génito-urinaires** (endomètre, uretère, rein, vessie, testicule), les cancers **tête et cou** (lèvres, langue, glande salivaire, bouche), le **mélanome cutané**, le cancer de la **thyroïde** et la **leucémie aiguë lymphoïde** (1, 307, 348, 350).

De plus, l'étude australienne de Royle *et al.* et celle de Swerdlow montrent un sur-risque de cancer du **système nerveux central** (307, 347).

Concernant le risque de **cancer de la prostate**, les résultats sont divergents en fonction de l'étude considérée. Certaines montrent un sur-risque, comme celle de Royle *et al.* (307), d'autres au contraire un sous-risque, comme l'étude du NCI (1).

Le sur-risque de SCP augmente au cours du temps. Celui-ci devient significatif pour le **cancer du sein** après 10 ans de suivi (347, 348), pour le **cancer du poumon** après 5 ans de suivi (348) et pour le **cancer de la thyroïde** à partir de 10 ans après le diagnostic (347). La cinétique de survenue des lymphomes non hodgkiniens et des leucémies est plus rapide avec un sur-risque qui apparaît dès les premières années de suivi (moins de 5 ans), qui se traduit par un pic rencontré 5 à 9 ans après le diagnostic, et qui persiste cependant également à long terme (plus de 15 ans, 20 ou 25 ans en fonction de la durée de suivi de l'étude) (347-349).

Pour les patients diagnostiqués jeunes, le risque de **cancer du poumon** apparaît seulement 10 ans après le diagnostic pour les patients diagnostiqués avant 20 ans, et dans l'intervalle de suivi 5-9 ans pour les patients diagnostiqués entre 20 et 39 ans (120). Pour les patients diagnostiqués après 40 ans, le sur-risque est observé rapidement, dès la première année de suivi (120).

→ Classement des localisations selon l'excès de risque absolu (ERA)

Dans le cadre du suivi des patients et de la priorisation des localisations de SCP à surveiller, il est intéressant de classer les localisations de cancer en fonction, non pas du SIR associé, mais de l'ERA (cf. définition, p.9).

	Localisation du SCP	SIR	ERA* (/10 000 personnes-années)
Risque de niveau 1	sein	2,45	17 (35 %)
	poumon	2,76	10 (20 %)
Risque de niveau 2	LNH	5,81	8 (16 %)
	LAM	18,59	6 (12 %)
Risque de niveau 3	endomètre	2,28	3
	tissu mou	8,44	2
	côlon	1,48	2
	estomac	3,10	2
	thyroïde	3,03	1
	mélanome de la peau	1,61	1
	glandes salivaires	10,72	1

*Ne sont présentées dans le tableau que les localisations pour lesquelles l'ERA est supérieur à 1/ 10 000 personnes-années

L'étude du NCI donne le classement suivant des localisations à risque de cancer après LH en fonction du calcul de l'ERA (cf. règle de classement en niveau de risque p.9) :

Les publications de Dores *et al.* et de Ng *et al.* ont également classé les localisations à risque de SCP après LH selon l'ERA faisant apparaître en premier lieu : le cancer du sein (avec respectivement un ERA de 11 et 21/10 000 personnes-années), le cancer du poumon (avec respectivement un ERA de 10 et 11/10 000 personnes-années), la leucémie aiguë myéloïde (avec respectivement un ERA de 6 et 14/10 000 personnes-années) et le lymphome non hodgkinien (respectivement 5 et 14/10 000 personnes-années) (348, 349).

5.6.3. Facteurs de risques de SCP

La survenue de SCP après LH est fortement associée aux effets secondaires des traitements de chimiothérapie et de radiothérapie reçus par les patients. La méta-analyse de Franklin *et al.*, publiée en 2006 (15 études et 3 343 patients diagnostiqués entre 1966 et 1998), a montré que le risque de SCP était plus important lors de traitements reposant uniquement sur de la radiothérapie par rapport aux traitements combinant radiothérapie et chimiothérapie (351). En effet, lorsque les traitements sont combinés, il y a une diminution de la taille des champs irradiés et des doses administrées. De plus, les traitements combinant chimiothérapie et radiothérapie sont eux-mêmes plus à risque que les traitements uniquement à base d'agents de chimiothérapie (351).

→ Facteurs de risque de cancer du sein après LH

Les tumeurs solides après LH se développent tardivement, avec une période de latence comprise entre 5 à 9 ans en fonction des études et des tumeurs considérées. Le risque augmente au cours du temps suggérant fortement un effet secondaire d'un traitement par irradiation.

L'augmentation du risque de cancer du sein après irradiation pour une maladie de Hodgkin est bien décrite dans la littérature (29, 352-357). Selon l'étude cas-témoin de Van Leeuwen, le sur-risque

de cancer du sein apparaît pour des doses d'irradiation supérieure à 38,5 Gy (357). Le risque est plus important pour les femmes ayant reçu une irradiation grand champ *versus* une irradiation plus focale (351). Ce sur-risque existe en particulier pour les patientes les plus jeunes dans plusieurs publications : le sur-risque est restreint aux patientes âgées de moins de 25 ans au moment du diagnostic dans l'étude de Swerdlow *et al.* (347), de moins de 35 ans dans l'étude de Ng *et al.* (348) et de moins 54 ans dans celle de Royle *et al.* (307). D'après l'étude de Hodgson *et al.* réalisée à partir des données de 13 registres américains et européens, la chimiothérapie est également associée à une augmentation de risque de cancer du sein, avec cependant un niveau de risque moindre comparé à celui de la radiothérapie (350). D'autre part, il a été montré que les traitements à base d'agents alkylants, seuls ou associés à la radiothérapie, diminuent le risque de cancer du sein après LH, vraisemblablement en lien avec un phénomène de ménopause précoce (29, 355, 358-360). L'évolution des techniques de radiothérapie (réduction des doses et des volumes irradiés notamment) doit conduire à une réduction du risque de cancer du sein après LH. Quant aux protocoles de chimiothérapie modernes. Ils induisent une moins grande toxicité ovarienne, limitant l'effet protecteur d'une ménopause précoce sur la survenue de cancer du sein après LH (361).

→ Facteurs de risque de cancer du poumon après LH

Le sur-risque de cancer du poumon existe pour les patients traités par irradiation ou par agents de chimiothérapie, en particulier la mechlorethamine et la procarbazine (51, 362). Le sur-risque apparaît plus important pour les patients traités par irradiation dans l'étude du NCI (SIR 3,43 *versus* 2,18) (120). Le risque est lié à la dose d'irradiation reçue par le poumon, ainsi qu'au nombre de cycles de chimiothérapie administrés (51). La probabilité pour les fumeurs de développer un

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
urônéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

cancer du poumon après un diagnostic de lymphome hodgkinien est plus de 5 fois supérieure à celui des non-fumeurs (50). La relation entre **tabac** et survenue de cancer du poumon après lymphome de Hodgkin semble cependant difficile à analyser car, selon Travis et al., une grande proportion des patients seraient fumeurs (51). L'impact du tabac n'est néanmoins pas à sous-estimer, d'autant qu'il a été montré que pour des femmes traitées par radiothérapie d'un cancer du sein, la consommation tabagique augmente le risque de cancer du poumon (52, 53, 149, 150).

L'**irradiation** a également été incriminée dans la survenue d'autres tumeurs solides comme le cancer de l'endomètre ou celui de la thyroïde. L'analyse des causes de décès tardifs des patients LH a conduit à une modification des modalités d'irradiation qui ne se fait plus que pour les formes localisées (363).

→ **Facteurs de risque de mélanome cutané après LH**

Le sur-risque de mélanome cutané est décrit après lymphome hodgkinien (321, 322) ainsi qu'après LHN (305, 306, 320), leucémie lymphoïde chronique et transplantation d'organe (323) suggérant l'implication d'un **dysfonctionnement immunitaire**.

→ **Facteurs de risque de leucémie après LH**

D'après une large étude internationale réalisée sur 35 511 patients atteints de LH, le sur-risque de leucémie myéloïde concerne tous les patients, mais plus particulièrement les patients traités par **chimiothérapie** (seule ou avec de la radiothérapie : SIR de 11,3 avec IC95 % : 8,5-14,7) par rapport aux patients n'ayant reçu que de la radiothérapie

(SIR de 5,4 avec IC95 % : 3,7-7,7) ; $p < 0,001$) (364). Le risque de leucémie après LH lié à l'utilisation d'agents alkylants de chimiothérapie a été mis en évidence avec une forte relation dose réponse (365). La diminution des LAM après LH, observée dans l'étude de Schonfeld *et al.* à partir de 1984, correspond à une diminution de l'utilisation de certains agents de chimiothérapie (364). Selon Ng et al., le remplacement de la mechlorethamine, vincristine, procarbazine, vinblastine et prednisone (MOPP) par de l'adriamycin, bleomycin, vinblastine, et dacarbazine (ABVD), diminue clairement le risque de leucémie après LH (366). Cependant des agents connus pour leur propriété leucémogène sont toujours utilisés dans les protocoles de chimiothérapie, car ils sont reconnus pour leur efficacité (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, procarbazine, et prédnisone (BEACOPP) (367). Ainsi, le risque de leucémie pourrait persister dans des sous-groupes de patients traités pour un LH avec des thérapies modernes (366). Le pronostic des patients LH développant des leucémies est mauvais, avec une médiane de survie inférieure à un an (348).

→ **Facteurs de risque de LNH après LH**

Les conclusions des études portant sur les facteurs de risque de survenue de LNH après LH ne sont pas claires. Dans, une cohorte de 1 939 enfants et adolescents néerlandais atteints d'un LH, le risque de LNH ne varie pas de façon significative entre les groupes de patients classés en fonction de la thérapie administrée (365). Il semble néanmoins que la prédominance d'une histologie lymphocytaire du LH prédispose plus à la survenue d'un LNH que les autres sous types histologiques (366).

CONCLUSION POUR LE LH

Les patients atteints de LH ont une espérance de vie longue. La survenue d'un SCP apparaît comme le facteur majeur de morbidité à long terme (20 ans après le diagnostic). Le risque de SCP est associé à un SIR de 2,2 à 4,6 selon les études. Ce sur-risque de cancer est fortement lié aux traitements du LH (radiothérapie en particulier et chimiothérapie). Même si le sur-risque de SCP après lymphome hodgkinien existe à tous les âges de diagnostics, celui-ci est particulièrement élevé lorsque le patient est jeune : les patients diagnostiqués avant 20 ans ont un risque de développer un cancer multiplié par plus de 8 fois celui de la

population générale d'après l'étude du NCI.

Après classement selon l'excès de risque absolu (ERA), les situations les plus à risque sont la survenue d'un/une :

- **cancer du sein** (risque de niveau 1), en particulier après de fortes irradiations du sein pour les patientes ayant eu un diagnostic avant 40 ans ;
- **cancer du poumon** lié aussi bien à l'irradiation qu'à la chimiothérapie, avec une potentialisation entre radiothérapie et consommation tabagique ;
- **lymphome non hodgkinien**;
- **leucémie aiguë myéloïde** après chimiothérapie, principalement les 10

premières années après le diagnostic ;

- **cancer de l'endomètre** ;
- **cancer des tissus mous** ;
- **cancer de l'estomac** ;
- **cancer de la thyroïde** ;
- **mélanome de la peau** ;
- **cancer des glandes salivaires**.

La surveillance des patients LH au cours du temps doit prendre en compte la cinétique d'apparition des SCP, les lymphomes et leucémies apparaissant dès les premières années tandis que les tumeurs solides se développent tardivement, avec une période de latence comprise entre 5 à 9 ans en fonction des études et des tumeurs considérées (sein/poumon).

1

Cancer du sein
et cancers
gynécologiques

2

Cancer
uronéphro-
logiques

3

Cancer
des voies
digestives

4

Cancer des voies
aérodigestives
supérieures
et du poumon

5

Cancers
hématologiques

Conclusion de la partie 2

Le sur-risque de SCP après cancer de l'adulte, qui peut être considéré comme faible lorsque l'on prend en compte l'ensemble des patients (SIR de 1,14¹⁵), peut s'avérer élevé pour certaines localisations (ex : SIR de 2,45 après cancer du pharynx ou de la cavité buccale ; SIR de 2,2 après lymphome hodgkinien) et inexistant pour d'autres (ex : endomètre, myélome, rectum) (1). De même, des sous-populations de patients plus à risque peuvent exister pour une localisation donnée de cancer. Par exemple, parmi les femmes ayant eu un cancer du sein, celles l'ayant eu avant 40 ans sont plus à risque de SCP que les autres (ex : SIR de 3,33 contre un SIR de 1,18 pour l'ensemble des femmes ayant eu un cancer du sein¹⁶). Il s'agit donc de savoir repérer et prendre en charge de façon adaptée les situations à risque (en particulier celles classées en niveau de risque 1 et 2 de ce document lorsque des attitudes de surveillance ou de prévention existent).

Il est à noter que l'analyse des risques de SCP nécessite un recul important de suivi des patients, ainsi certains risques décrits dans la littérature sont liés à des stratégies thérapeutiques qui ont évolué et qui ne concernent pas les patients traités plus récemment (ex : réduction de l'indication de chimiothérapie MOPP et réduction des doses d'irradiation pour le traitement du lymphome hodgkinien).

La coordination des soins est un défi à relever pour répondre à deux problématiques identifiées dans ce document :

- la nécessité, dans certains cas, d'une articulation entre différentes spécialités d'organes (ex : risque de cancer de l'œsophage après cancer de la cavité buccale ou inversement ; risque de cancer du sein après lymphome hodgkinien ou encore risque de cancer du poumon après cancer de la vessie) ;
- la dynamique d'apparition des SCP qui peut nécessiter une surveillance longue dans le temps (coordination hôpital-ville).

Dans cette perspective, les recommandations de bonnes pratiques pour les spécialistes publiées par l'INCa et les guides pour les médecins traitants publiés par l'INCa et la HAS intègrent, depuis l'année 2010, un chapitre dédié aux modalités de surveillance des seconds cancers.

Pour améliorer la prise en compte du risque de SCP, il apparaît également nécessaire de favoriser le repérage des situations évocatrices d'une prédisposition génétique et l'orientation vers les consultations d'oncogénétique. De même, les situations de sur-traitement doivent être repérées (données des études cliniques) et évitées pour limiter les risques de SCP qui y seraient associés. Une étude réalisée à partir des données des registres américains (1973-2002), estime que 8% (7%-9%) des SCP observés serait imputable à un traitement par radiothérapie (4% à 24% en fonction de la localisation de cancer considérée) (32).

Enfin, il apparaît important de développer en général une démarche de prévention après diagnostic de cancer avec en premier lieu le souci de promouvoir le sevrage tabagique dès la mise en place du traitement et sa poursuite sur le long terme. En effet, d'une part parmi les situations présentant l'excès de risque absolu (ERA) le plus élevé, la majorité sont connues pour avoir une étiologie

15. avec IC95% : 1,14-1,15 d'après l'étude de Curtis *et al.* 2006

16. D'après l'étude de Curtis *et al.* 2006

Situations de SCP les plus à risque, c'est-à-dire associées à un excès de risque absolu supérieur à 15 pour 10 000 personnes-années d'après Curtis et al., 2006.
(* : localisations connues pour avoir une étiologie tabagique forte)

Localisation du cancer initial	SCP associé
Sein	Sein
Vessie	Poumon*
Œsophage	Cavité buccale/pharynx*
Cavité buccale/pharynx	Cavité buccale/pharynx* Œsophage* Poumon*
Larynx	Poumon* Cavité buccale/pharynx*
Poumon	Poumon*
Leucémie lymphoïde chronique	Poumon*
Lymphome hodgkinien	Sein

tabagique forte (poumon, cavité buccale/pharynx, œsophage) (cf. tableau ci-dessous) et d'autre part, plusieurs études ont d'ores et déjà montré, que le fait de continuer à fumer après un diagnostic de cancer était associé à une augmentation du risque de SCP.

Ce rapport permet d'objectiver les localisations les plus à risque de survenue de SCP et de les faire connaître pour une prise en charge appropriée. Il apparaît ainsi que la prévention du risque de SCP doit s'inscrire dans une démarche de prévention tertiaire globale reposant sur des objectifs identifiés comme prioritaires pour la santé à long terme du patient.

Bibliographie

1. Curtis R FD, Ron E, *et al.* New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. NIH Publication. 2006;No. 05-5302. Bethesda, MD
2. Réseau FRANCIM, registre du cancer de l'Isère. Estimation de la prévalence du cancer en France en 2008 dans la population âgée de 15 ans et plus : prévalence partielle et prévalence totale, en cours de publication.
3. Schaffer P. Le registre face au problème des doubles tumeurs. Genève, Compte rendu IV du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine, May 1979.
4. Filali K, Hedelin G, Schaffer P, Esteve J, Arveux P, Bouchardy C, *et al.* Multiple primary cancers and estimation of the incidence rates and trends. *Eur J Cancer.* 1996 Apr;32A(4):683-90.
5. Boice JD, Jr., Curtis RE, Kleinerman RA, Flannery JT, Fraumeni JF, Jr. Multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82. *The Yale journal of biology and medicine.* 1986 Sep-Oct;59(5):533-45.
6. Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. *The Yale journal of biology and medicine.* 1986 Sep-Oct;59(5):517-31.
7. Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *British journal of cancer.* 1993 Feb;67(2):391-5.
8. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *International journal of cancer.* 2001 Jul 15;93(2):155-61.
9. Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953-1991. *International journal of cancer.* 1995 Feb 8;60(4):464-70.
10. Storm HH, Lynge E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80; influence of possible underreporting and suggested risk factors. *The Yale journal of biology and medicine.* 1986 Sep-Oct;59(5):547-59.
11. Buiatti E, Crocetti E, Acciai S, Gafa L, Falcini F, Milandri C, *et al.* Incidence of second primary cancers in three Italian population-based cancer registries. *Eur J Cancer.* 1997 Oct;33(11):1829-34.
12. Crocetti E, Buiatti E, Falini P. Multiple primary cancer incidence in Italy. *Eur J Cancer.* 2001 Dec;37(18):2449-56.
13. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2012 Jun;103(6):1111-20.
14. Youlten DR, Baade PD. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2011;11:83.
15. Druesne-Pecollo N, Keita Y, Touvier M, Chan DSM, Norat T, Hercberg S, Latino-Martel P. Alcohol drinking and second primary cancer risk in patients with upper aerodigestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Cancer Prev* 2013 [Epub ahead of print].
16. Jégu, P. Grosclauze, M. Colonna, A.-V. Guizard, AN-S. Woronoff, M. Velten. Risque de deuxième cancer en France : résultats de l'étude K2-France. V^o Congrès International d'Epidémiologie Adelf-Epiter/Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique 60S (2012) S45-S96.

17. Jeremie Jegu, Brigitte Tretarre, Benedicte Lapotre-Ledoux, Simona Bara, Anne-Valerie Guizard, Veronique Bouvier, Xavier Troussard, Patricia Delafosse, Laetitia Daubisse-Marliac, Anne-Sophie Woronoff, Michel Velten. Intérêt des registres pour l'estimation du risque de deuxième cancer : le projet K2-France. Poster présenté au colloque de la cancéropôle grand est en décembre 2013.
18. Oeffinger KC, McCabe MS. Models for delivering survivorship care. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 10;24(32):5117-24.
19. Bhatia S, Meadows AT. Long-term follow-up of childhood cancer survivors: future directions for clinical care and research. *Pediatric blood & cancer.* 2006 Feb;46(2):143-8.
20. Friedman DL, Freyer DR, Levitt GA. Models of care for survivors of childhood cancer. *Pediatric blood & cancer.* 2006 Feb;46(2):159-68.
21. Neugut AI, RS, Meadows AT. Second Cancers among long-term survivors cancer. American Society of Clinical Oncology Educational Book, Spring Conference. 2004.
22. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 10;23(2):276-92.
23. Mahon SM. Tertiary prevention: implications for improving the quality of life of long-term survivors of cancer. *Seminars in oncology nursing.* 2005 Nov;21(4):260-70.
24. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nature reviews.* 2004 Feb;4(2):153-8.
25. Thompson D, Easton D. The genetic epidemiology of breast cancer genes. *Journal of mammary gland biology and neoplasia.* 2004 Jul;9(3):221-36.
26. Frebourg T, Abel A, Bonaiti-Pellie C, Brugieres L, Berthet P, Bressac-de Paillerets B, *et al.* [Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management]. *Bulletin du cancer.* 2001 Jun;88(6):581-7.
27. Bonadona, Lasset. Prédispositions héréditaires au cancer du sein : après BRCA1 et BRCA2, quel(s) autre(s) gène(s) ? . 2003; *Bulletin du Cancer.* Volume 90, Numéro 7, 587-94, Juillet 2003, Synthèse
28. Dong C, Hemminki K. Multiple primary cancers of the colon, breast and skin (melanoma) as models for polygenic cancers. *International journal of cancer.* 2001 Jun 15;92(6):883-7.
29. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, *et al.* Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Jama.* 2003 Jul 23;290(4):465-75.
30. Boice JD, Jr., Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, *et al.* Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *Journal of the National Cancer Institute.* 1985 May;74(5):955-75.
31. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, *et al.* Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000 Jul 19;92(14):1165-71.
32. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, *et al.* Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *The lancet oncology.* 2011 Apr;12(4):353-60.
33. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, Anderson S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 1;21(7):1195-204.
34. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, *et al.* Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *The New England journal of medicine.* 1999 Feb 4;340(5):351-7.

- 35.** Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, *et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *Jama*. 2006 Jun 21;295(23):2727-41.
- 36.** Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 May 16;351(9114):1451-67.
- 37.** IARC. Attributable Causes of Cancer in France in the Year 2000, IARC Working Group Reports Volume 3, IARC 2007, p29. 2007.
- 38.** Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'Académie de Médecine, L'académie des Sciences, La Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. *Les causes du Cancer en France*. 2007.
- 39.** International agency for research on cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monographs, Volume 100 (E). 2012
- 40.** Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, *et al.* Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004 Jan 21;96(2):99-106.
- 41.** Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC. Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers. *Cancer*. 1977 Oct;40(4 Suppl):1872-8.
- 42.** Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer*. 1992 Jul 1;70(1):14-9.
- 43.** Day GL, Blot WJ, Shore RE, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, *et al.* Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994 Jan 19;86(2):131-7.
- 44.** Engeland A, Bjorge T, Haldorsen T, Tretli S. Use of multiple primary cancers to indicate associations between smoking and cancer incidence: an analysis of 500,000 cancer cases diagnosed in Norway during 1953-93. *International journal of cancer*. 1997 Feb 7;70(4):401-7.
- 45.** Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, Linnoila RI, Phelps R, Phares JC, *et al.* Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Annals of internal medicine*. 1993 Sep 1;119(5):383-90.
- 46.** Tucker MA, Murray N, Shaw EG, Ettinger DS, Mabry M, Huber MH, *et al.* Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. Journal of the National Cancer Institute*. 1997 Dec 3;89(23):1782-8.
- 47.** Johnson BE. Second lung cancers in patients after treatment for an initial lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998 Sep 16;90(18):1335-45.
- 48.** Do KA, Johnson MM, Lee JJ, Wu XF, Dong Q, Hong WK, *et al.* Longitudinal study of smoking patterns in relation to the development of smoking-related secondary primary tumors in patients with upper aerodigestive tract malignancies. *Cancer*. 2004 Dec 15;101(12):2837-42.
- 49.** Do KA, Johnson MM, Doherty DA, Lee JJ, Wu XF, Dong Q, *et al.* Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer Causes Control*. 2003 Mar;14(2):131-8.
- 50.** Leahy Y. Second cancers in survivors of hodgkin lymphoma: risks and recommendations. *Clinical journal of oncology nursing*. 2008 Jun;12(3):437-42.

51. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, *et al.* Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002 Feb 6;94(3):182-92.
52. Prochazka M, Hall P, Gagliardi G, Granath F, Nilsson BN, Shields PG, *et al.* Ionizing radiation and tobacco use increases the risk of a subsequent lung carcinoma in women with breast cancer: case-only design. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7467-74.
53. Ford MB, Sigurdson AJ, Petrulis ES, Ng CS, Kemp B, Cooksley C, *et al.* Effects of smoking and radiotherapy on lung carcinoma in breast carcinoma survivors. *Cancer.* 2003 Oct 1;98(7):1457-64.
54. Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, Chan DS, Norat T, Zelek L, *et al.* Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast cancer research and treatment.* 2012 Oct;135(3):647-54.
55. Nuver J, Smit AJ, Postma A, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer treatment reviews.* 2002 Aug;28(4):195-214.
56. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 15;20(4):1128-43.
57. Brown JK, Byers T, Doyle C, Coumeya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH, *et al.* Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2003 Sep-Oct;53(5):268-91.
58. Afssaps. Mise au point - Le traitement hormonal de la ménopause (THM). 2006.
59. Figueiredo JC, Bernstein L, Capanu M, Malone KE, Lynch CF, Anton-Culver H, *et al.* Oral contraceptives, postmenopausal hormones, and risk of asynchronous bilateral breast cancer: the WECARE Study Group. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1411-8.
60. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, *et al.* Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute.* 2008 Apr 2;100(7):475-82.
61. Fahlen M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, *et al.* Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer.* 2012 Aug 11.
62. Hisada M, CS R. Viral causes of cancer. In Shields PG (ed): *Cancer Risk Assessment.* Boca Raton, Taylor and Francis, pp. 287-311. 2005.
63. Morgan, Linet, Rabkin. Immunologic factors. in Schottenfeld, Fraumeni, (eds): *Cancer Epidemiology and Prevention*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, pp. 549-561. 2006.
64. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranet J, Poizot-Martin I, Rabaud C, *et al.* Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15;21(18):3447-53.
65. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, *et al.* Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005 Mar 16;97(6):425-32.
66. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, *et al.* Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *International journal of cancer.* 2008 Jul 1;123(1):187-94.

67. Spano JP, Carcelain G, Katlama C, Costagliola D. [Non-AIDS-defining malignancies in HIV patients: clinical features and perspectives]. *Bulletin du cancer*. 2006 Jan 1;93(1):37-42.
68. Inserm. Transplantation d'organes : quelles voies de recherche ? Expertise collective.
69. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5814-30.
70. McBride CM, Ostroff JS. Teachable moments for promoting smoking cessation: the context of cancer care and survivorship. *Cancer Control*. 2003 Jul-Aug;10(4):325-33.
71. Dilhuydy JM. Les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : constat et problématiques ONCOLOGIE. 2004;6:268-74.
72. Demark-Wahnefried W, Pinto BM, Gritz ER. Promoting health and physical function among cancer survivors: potential for prevention and questions that remain. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 10;24(32):5125-31.
73. Bellizzi KM, Rowland JH, Jeffery DD, McNeel T. Health behaviors of cancer survivors: examining opportunities for cancer control intervention. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8884-93.
74. Jones LW, Courneya KS, Fairey AS, Mackey JR. Effects of an oncologist's recommendation to exercise on self-reported exercise behavior in newly diagnosed breast cancer survivors: a single-blind, randomized controlled trial. *Ann Behav Med*. 2004 Oct;28(2):105-13.
75. Earle CC. Failing to plan is planning to fail: improving the quality of care with survivorship care plans. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 10;24(32):5112-6.
76. Meert A, Mayer C, Milani MM, Beckers J, Razavi D. [Smoking cessation interventions among cancer patients]. *Bulletin du cancer*. 2006 Apr;93(4):363-9.
77. Berg CJ, Carpenter MJ, Jardin B, Ostroff JS. Harm reduction and cessation efforts and interest in cessation resources among survivors of smoking-related cancers. *J Cancer Surviv*. 2013 Jan 10.
78. Ostroff J, Garland J, Moadel A, Fleshner N, Hay J, Cramer L, *et al*. Cigarette smoking patterns in patients after treatment of bladder cancer. *J Cancer Educ*. 2000 Summer;15(2):86-90.
79. Gritz ER. Smoking and smoking cessation in cancer patients. *Br J Addict*. 1991 May;86(5):549-54.
80. Duffy SA, Terrell JE, Valenstein M, Ronis DL, Copeland LA, Connors M. Effect of smoking, alcohol, and depression on the quality of life of head and neck cancer patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002 May-Jun;24(3):140-7.
81. Cox LS, Africano NL, Tercyak KP, Taylor KL. Nicotine dependence treatment for patients with cancer. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):632-44.
82. Nayan S, Gupta MK, Sommer DD. Evaluating smoking cessation interventions and cessation rates in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *ISRN Oncol*. 2011;2011:849023.
83. Browning KK, Ahijevych KL, Ross P, Jr., Wewers ME. Implementing the Agency for Health Care Policy and Research's Smoking Cessation Guideline in a lung cancer surgery clinic. *Oncology nursing forum*. 2000 Sep;27(8):1248-54.
84. Griebel B, Wewers ME, Baker CA. The effectiveness of a nurse-managed minimal smoking-cessation intervention among hospitalized patients with cancer. *Oncology nursing forum*. 1998 Jun;25(5):897-902.
85. Schnoll RA, Zhang B, Rue M, Krook JE, Spears WT, Marcus AC, *et al*. Brief physician-initiated quit-smoking strategies for clinical oncology settings: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):355-65.

- 86.** Stanislaw AE, Wewers ME. A smoking cessation intervention with hospitalized surgical cancer patients: a pilot study. *Cancer nursing*. 1994 Apr;17(2):81-6.
- 87.** Wewers ME, Bowen JM, Stanislaw AE, Desimone VB. A nurse-delivered smoking cessation intervention among hospitalized postoperative patients--influence of a smoking-related diagnosis: a pilot study. *Heart Lung*. 1994 Mar-Apr;23(2):151-6.
- 88.** Wewers ME, Jenkins L, Mignery T. A nurse-managed smoking cessation intervention during diagnostic testing for lung cancer. *Oncology nursing forum*. 1997 Sep;24(8):1419-22.
- 89.** Bako G, Dewar R, Hanson J, Hill G. Factors influencing the survival of patients with cancer of the prostate. *Can Med Assoc J*. 1982 Oct 15;127(8):727-9.
- 90.** Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, Yoshizawa CN, Le Marchand L. Smoking history and survival among lung cancer patients. *Cancer Causes Control*. 1990 Sep;1(2):155-63.
- 91.** Johnston-Early A, Cohen MH, Minna JD, Paxton LM, Fossieck BE, Jr., Ihde DC, *et al*. Smoking abstinence and small cell lung cancer survival. An association. *JAMA*. 1980 Nov 14;244(19):2175-9.
- 92.** Stevens MH, Gardner JW, Parkin JL, Johnson LP. Head and neck cancer survival and life-style change. *Arch Otolaryngol*. 1983 Nov;109(11):746-9.
- 93.** Fox JL, Rosenzweig KE, Ostroff JS. The effect of smoking status on survival following radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 Jun;44(3):287-93.
- 94.** Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest*. 2004 Jan;125(1):27-37.
- 95.** Johnston WD, Ballantyne AJ. Prognostic effect of tobacco and alcohol use in patients with oral tongue cancer. *Am J Surg*. 1977 Oct;134(4):444-7.
- 96.** Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, *et al*. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *The New England journal of medicine*. 1993 Jan 21;328(3):159-63.
- 97.** Fujisawa T, Iizasa T, Saitoh Y, Sekine Y, Motohashi S, Yasukawa T, *et al*. Smoking before surgery predicts poor long-term survival in patients with stage I non-small-cell lung carcinomas. *J Clin Oncol*. 1999 Jul;17(7):2086-91.
- 98.** Yu GP, Ostroff JS, Zhang ZF, Tang J, Schantz SP. Smoking history and cancer patient survival: a hospital cancer registry study. *Cancer Detect Prev*. 1997;21(6):497-509.
- 99.** Warner DO. Preoperative smoking cessation: how long is long enough? *Anesthesiology*. 2005 May;102(5):883-4.
- 100.** Robles AM, Shure D. Optimization of lung function before pulmonary resection: pulmonologists' perspectives. *Thorac Surg Clin*. 2004 Aug;14(3):295-304.
- 101.** Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002 Jan 12;359(9301):114-7.
- 102.** Moller AM, Pedersen T, Villebro N, Norgaard P. Impact of lifestyle on perioperative smoking cessation and postoperative complication rate. *Preventive medicine*. 2003 Jun;36(6):704-9.
- 103.** McCulloch TM, Jensen NF, Girod DA, Tsue TT, Weymuller EA, Jr. Risk factors for pulmonary complications in the postoperative head and neck surgery patient. *Head & neck*. 1997 Aug;19(5):372-7.
- 104.** Chang DW, Reece GP, Wang B, Robb GL, Miller MJ, Evans GR, *et al*. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Jun;105(7):2374-80.

- 105.** Pickles T, Liu M, Berthelet E, Kim-Sing C, Kwan W, Tyldesley S. The effect of smoking on outcome following external radiation for localized prostate cancer. *J Urol.* 2004 Apr;171(4):1543-6.
- 106.** Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2004 Mar 15;58(4):1056-62.
- 107.** Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010;340:b5569.
- 108.** Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, Grab JD, Murthy SC, Rice TW, *et al.* Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg.* 2009 Aug;88(2):362-70; discussion 70-1.
- 109.** de Moor JS, Puleo E, Butterfield RM, Li FP, Emmons KM. Availability of smoking prevention and cessation services for childhood cancer survivors. *Cancer Causes Control.* 2007 May;18(4):423-30.
- 110.** Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, *et al.* Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2012 Jul-Aug;62(4):243-74.
- 111.** Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B, *et al.* Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2006 Nov-Dec;56(6):323-53.
- 112.** Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2198-204.
- 113.** CDC, (Centers for Disease Control and Prevention). Behavioral risk factor surveillance system survey data. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, 2005.
- 114.** Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, *et al.* Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006 Dec 20;98(24):1767-76.
- 115.** Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, *et al.* Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *Jama.* 2007 Jul 18;298(3):289-98.
- 116.** Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, *et al.* Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2345-51.
- 117.** Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol.* 2011 Sep;28(3):753-65.
- 118.** Inserm. *Activité physique, contextes et effets sur la santé.* Expertise collective. ED, Inserm, Paris. 2008.
- 119.** Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2010 Jun;4(2):87-100.

- 120.** Curtis R FD, Ron E, *et al.* New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. NIH Publication.No. 05-5302. Bethesda, MD 2006.
- 121.** Mellekjaer L, Friis S, Olsen JH, Scelo G, Hemminki K, Tracey E, *et al.* Risk of second cancer among women with breast cancer. *International journal of cancer.* 2006 May 1;118(9):2285-92.
- 122.** Brown LM, Chen BE, Pfeiffer RM, Schairer C, Hall P, Storm H, *et al.* Risk of second non-hematological malignancies among 376,825 breast cancer survivors. *Breast cancer research and treatment.* 2007 Dec;106(3):439-51.
- 123.** Cluze C, Delafosse P, Seigneurin A, Colonna M. Incidence of second cancer within 5 years of diagnosis of a breast, prostate or colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer Prev.* 2009 Sep;18(5):343-8.
- 124.** Soerjomataram I, Louwman WJ, van der Sangen MJ, Roumen RM, Coebergh JW. Increased risk of second malignancies after in situ breast carcinoma in a population-based registry. *British journal of cancer.* 2006 Aug 7;95(3):393-7.
- 125.** Evans HS, Lewis CM, Robinson D, Bell CM, Moller H, Hodgson SV. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *British journal of cancer.* 2001 Feb 2;84(3):435-40.
- 126.** Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. National Cancer Institute monograph. 1985 Dec;68:99-112.
- 127.** Murakami R, Hiyama T, Hanai A, Fujimoto I. Second primary cancers following female breast cancer in Osaka, Japan--a population-based cohort study. *Japanese journal of clinical oncology.* 1987 Dec;17(4):293-302.
- 128.** Neugut AI, Murray TI, Lee WC, Robinson E. The association of breast cancer and colorectal cancer in men. An analysis of surveillance, epidemiology, and end results program data. *Cancer.* 1991 Nov 1;68(9):2069-73.
- 129.** Soerjomataram I, Louwman WJ, de Vries E, Lemmens VE, Klokman WJ, Coebergh JW. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972-2001. *Breast cancer research and treatment.* 2005 Sep;93(1):91-5.
- 130.** Kmet LM, Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM, White E. Risk factors for colorectal cancer following breast cancer. *Breast cancer research and treatment.* 2003 May;79(2):143-7.
- 131.** Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Cancer risk in women with previous breast cancer. *Ann Oncol.* 2003 Jan;14(1):71-3.
- 132.** Newschaffer CJ, Topham A, Herzberg T, Weiner S, Weinberg DS. Risk of colorectal cancer after breast cancer. *Lancet.* 2001 Mar 17;357(9259):837-40.
- 133.** Robson M. Breast cancer surveillance in women with hereditary risk due to BRCA1 or BRCA2 mutations. *Clinical breast cancer.* 2004 Oct;5(4):260-8; discussion 9-71.
- 134.** INCa. Chirurgie prophylactique dans les cancers avec prédisposition génétique. 2009.
- 135.** Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, *et al.* Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *British journal of cancer.* 2010 Jan 5;102(1):220-6.
- 136.** Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Moller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *British journal of cancer.* 2004 Aug 31;91(5):868-72.
- 137.** Yap J, Chuba PJ, Thomas R, Aref A, Lucas D, Severson RK, *et al.* Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2002 Apr 1;52(5):1231-7.

- 138.** Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer*. 2005 Aug 15;104(4):856-63.
- 139.** Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, Labbe M, Le MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *British journal of cancer*. 2003 Sep 1;89(5):840-6.
- 140.** Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, Vilcoq JR, Asselain B, Fourquet A. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007 Jun 1;68(2):359-63.
- 141.** Huang J, Walker R, Groome PG, Shelley W, Mackillop WJ. Risk of thyroid carcinoma in a female population after radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6):1411-8.
- 142.** Sadetzki S, Calderon-Margalit R, Peretz C, Novikov I, Barchana M, Papa MZ. Second primary breast and thyroid cancers (Israel). *Cancer Causes Control*. 2003 May;14(4):367-75.
- 143.** Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, *et al*. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.
- 144.** Storm HH, Andersson M, Boice JD, Jr., Blettner M, Stovall M, Mouridsen HT, *et al*. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992 Aug 19;84(16):1245-50.
- 145.** Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Oct;8(10):855-61.
- 146.** Boice JD, Jr., Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1992 Mar 19;326(12):781-5.
- 147.** Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003 Jul 15;56(4):1038-45.
- 148.** Colin C, Devic C, Noel A, Rabilloud M, Zobot MT, Pinet-Isaac S, *et al*. DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells. *Int J Radiat Biol*. 2011 Nov;87(11):1103-12.
- 149.** Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 20;26(3):392-8.
- 150.** Neugut AI, Murray T, Santos J, Amols H, Hayes MK, Flannery JT, *et al*. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer*. 1994 Mar 15;73(6):1615-20.
- 151.** Swerdlow AJ, Jones ME. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 Mar 2;97(5):375-84.
- 152.** Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, *et al*. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Oct 6;91(19):1654-62.
- 153.** Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, *et al*. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007 Feb 21;99(4):272-82.

- 154.** Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.
- 155.** Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994 Apr 6;86(7):527-37.
- 156.** Curtis RE, Boice JD, Jr., Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996 Jun 19;88(12):832-4.
- 157.** Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
- 158.** Matesich SM, Shapiro CL. Second cancers after breast cancer treatment. *Seminars in oncology*. 2003 Dec;30(6):740-8.
- 159.** Curtis RE, Boice JD, Jr., Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT, *et al.* Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1992 Jun 25;326(26):1745-51.
- 160.** Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, Frye D, Witjaksono M, Hortobagyi GN. Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2722-30.
- 161.** Praga C, Bergh J, Bliss J, Bonnetterre J, Cesana B, Coombes RC, *et al.* Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4179-91.
- 162.** Le Deley MC, Suzan F, Cutuli B, Delalogue S, Shamsaldin A, Linassier C, *et al.* Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 20;25(3):292-300.
- 163.** Thomas X, Cannas G, Chelghoum Y. [Special issues related to the treatment of acute leukemias in women]. *Bulletin du cancer*. 2010 Aug 1;97(8):1011-22.
- 164.** Thomas X, Cannas G, Chelghoum Y. [Special issues related to the treatment of acute leukemias in women]. *Bulletin du cancer*. Aug 1;97(8):1011-22.
- 165.** Beadle G, Baade P, Fritschi L. Acute myeloid leukemia after breast cancer: a population-based comparison with hematological malignancies and other cancers. *Ann Oncol*. 2009 Jan;20(1):103-9.
- 166.** Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloisel F, Thomas X, Detourmignies L, *et al.* Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2123-37.
- 167.** Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, Avisati G, Mele L, Di Bona E, *et al.* Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):1972-6.
- 168.** Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, Wang J, Tsai WY, McBride R, *et al.* Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007 Feb 7;99(3):196-205.

- 169.** Hemminki K, Aaltonen L, Li X. Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003 May 15;97(10):2432-9.
- 170.** Coupier I, Pujol P. [Hereditary predispositions to gynaecological cancers]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2005 Nov;33(11):851-6.
- 171.** Frebourg T, Mauillon J, Thomas G, Olschwang S. [Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Definition, genetics, diagnosis, and medical surveillance]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2003 Aug-Sep;27(8-9):708-14.
- 172.** Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frebourg T, Grandjouan S, Lasset C, *et al.* [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Bulletin du cancer*. 2004 Apr;91(4):303-15.
- 173.** Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, *et al.* Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *International journal of cancer*. 1999 Apr 12;81(2):214-8.
- 174.** Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, *et al.* Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet*. 1997 Jan;6(1):105-10.
- 175.** Lonn S, Gilbert ES, Ron E, Smith SA, Stovall M, Curtis RE. Comparison of second cancer risks from brachytherapy and external beam therapy after uterine corpus cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Feb;19(2):464-74.
- 176.** Reimer RR, Hoover R, Fraumeni JF, Jr., Young RC. Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 1977 Jul 28;297(4):177-81.
- 177.** Coupier I, Delnatte C, Lejeune-Dumoulin S, This P, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D. *Prédispositions génétiques aux cancers de l'ovaire*. Collection Oncologie Pratique Springer. 2006.
- 178.** Coupier I, Gauthier-Villars M, This P, Stoppa-Lyonnet D. [Genetic predisposition and ovarian cancer]. *La Revue du praticien*. 2004 Oct 31;54(16):1757-62.
- 179.** Robert-Grandpierre F, Bressoud A, Hutter P, Tschantz P. [When and how to investigate a mutation predisposing to the Lynch syndrome]. *Revue médicale de la Suisse romande*. 2001 May;121(5):357-60.
- 180.** Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, Malkasian GD, Jr., Melton LJ, 3rd, Dembo AJ, *et al.* Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Annals of internal medicine*. 1986 Sep;105(3):360-7.
- 181.** Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, *et al.* Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 1990 Jan 4;322(1):1-6.
- 182.** Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, *et al.* Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *International journal of cancer*. 1995 Sep 27;63(1):1-6.
- 183.** Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, *et al.* Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995 Apr 5;87(7):524-30.
- 184.** Sprance HE, Hempling RE, Piver MS. Leukemia following cisplatin-based chemotherapy for ovarian carcinoma at Roswell Park. *European journal of gynaecological oncology*. 1992;13(2):131-7.
- 185.** Reed E, Evans MK. Acute leukemia following cisplatin-based chemotherapy in a patient with ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990 Mar 7;82(5):431-2.

- 186.** Yeasmin S, Nakayama K, Ishibashi M, Oride A, Katagiri A, Purwana IN, *et al.* Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia following paclitaxel- and carboplatin-based chemotherapy in an ovarian cancer patient: a case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 Nov-Dec;18(6):1371-6.
- 187.** Sturgeon SR, Curtis RE, Johnson K, Ries L, Brinton LA. Second primary cancers after vulvar and vaginal cancers. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1996 Mar;174(3):929-33.
- 188.** Hemminki K, Dong C, Vaittinen P. Second primary cancer after in situ and invasive cervical cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass.* 2000 Jul;11(4):457-61.
- 189.** Evans HS, Newnham A, Hodgson SV, Moller H. Second primary cancers after cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer in Southeast England. *Gynecologic oncology.* 2003 Jul;90(1):131-6.
- 190.** Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS (London, England).* 2007 Jan 11;21(2):207-13.
- 191.** Ohno T, Kato S, Sato S, Fukuhisa K, Nakano T, Tsujii H, *et al.* Long-term survival and risk of second cancers after radiotherapy for cervical cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007 Nov 1;69(3):740-5.
- 192.** Zaino RJ. Symposium part I: adenocarcinoma in situ, glandular dysplasia, and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2002 Oct;21(4):314-26.
- 193.** Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein LE, Madoc-Jones H. Increased risk of second malignant neoplasms outside radiation fields in patients with cervical carcinoma. *Cancer.* 1995 May 1;75(9):2281-5.
- 194.** Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, *et al.* Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *Journal of the National Cancer Institute.* 2007 Nov 7;99(21):1634-43.
- 195.** Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Descriptive epidemiology of vulvar and vaginal cancers in Vaud, Switzerland, 1974-1994. *Ann Oncol.* 1998 Nov;9(11):1229-32.
- 196.** Frisch M, Melbye M. Risk of lung cancer in pre- and post-menopausal women with anogenital malignancies. *International journal of cancer.* 1995 Sep 4;62(5):508-11.
- 197.** Frisch M, Melbye M. New primary cancers after squamous cell skin cancer. *American journal of epidemiology.* 1995 May 15;141(10):916-22.
- 198.** Edgren G, Sparen P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *The lancet oncology.* 2007 Apr;8(4):311-6.
- 199.** Boice JD, Jr., Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, *et al.* Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiation research.* 1988 Oct;116(1):3-55.
- 200.** Kleinerman RA, Boice JD, Jr., Storm HH, Sparen P, Andersen A, Pukkala E, *et al.* Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. *Cancer.* 1995 Aug 1;76(3):442-52.
- 201.** Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K. Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone: long-term survival, late complications, and incidence of second cancers. *British journal of cancer.* 2007 Oct 22;97(8):1058-62.

- 202.** Ohno T, Kakinuma S, Kato S, Tsujii H, Shimada Y. Risk of second cancers after radiotherapy for cervical cancer. Expert review of anticancer therapy. 2006 Jan;6(1):49-57.
- 203.** Boice JD, Jr., Blettner M, Kleinerman RA, Engholm G, Stovall M, Lisco H, *et al.* Radiation dose and breast cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. International journal of cancer. 1989 Jul 15;44(1):7-16.
- 204.** Kleinerman RA, Liebermann JV, Li FP. Second cancer following cancer of the male genital system in Connecticut, 1935-82. National Cancer Institute monograph. 1985 Dec;68:139-47.
- 205.** Osterlind A, Rorth M, Prener A. Second cancer following cancer of the male genital system in Denmark, 1943-80. National Cancer Institute monograph. 1985 Dec;68:341-7.
- 206.** Levi F, Randimbison L, Te VC, Erler G, La Vecchia C. Second primary tumors after prostate carcinoma. Cancer. 1999 Oct 15;86(8):1567-70.
- 207.** Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. Cancer. 2000 Jan 15;88(2):398-406.
- 208.** Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. Cancer. 1997 Apr 15;79(8):1600-4.
- 209.** Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. The Journal of urology. 2008 Nov;180(5):2005-9; discussion 9-10.
- 210.** Bostrom PJ, Soloway MS. Secondary cancer after radiotherapy for prostate cancer: should we be more aware of the risk? European urology. 2007 Oct;52(4):973-82.
- 211.** Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. Cancer. 2006 Sep 1;107(5):991-8.
- 212.** Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. Gastroenterology. 2005 Apr;128(4):819-24.
- 213.** Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, Schmidlin F, Shubert H, *et al.* Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. International journal of cancer. 2008 Sep 1;123(5):1141-5.
- 214.** Muller AC, Ganswindt U, Bamberg M, Belka C. Risk of second malignancies after prostate irradiation? Strahlenther Onkol. 2007 Nov;183(11):605-9.
- 215.** Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. The Journal of urology. 2005 Jul;174(1):107-10; discussion 10-1.
- 216.** Kendal WS, Eapen L, Macrae R, Malone S, Nicholas G. Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2006 Jul 1;65(3):661-8.
- 217.** Jensen OM, Knudsen JB, Sorensen BL. Second cancer following cancer of the urinary system in Denmark, 1943-80. National Cancer Institute monograph. 1985 Dec;68:349-60.
- 218.** Kantor AF, McLaughlin JK. Second cancer following cancer of the urinary system in Connecticut, 1935-82. National Cancer Institute monograph. 1985 Dec;68:149-59.
- 219.** Greven KM, Spera JA, Solin LJ, Whittington R, Wein AJ, Hanks GE. Secondary malignant neoplasms in patients with bladder carcinoma. Urology. 1992 Mar;39(3):204-6.

- 220.** Salminen E. Unconventional fractionation for palliative radiotherapy of urinary bladder cancer. A retrospective review of 94 patients. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1992;31(4):449-54.
- 221.** Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *British journal of cancer*. 2001 Sep 28;85(7):997-1005.
- 222.** Neugut AI, Ahsan H, Robinson E. Pancreas cancer as a second primary malignancy. A population-based study. *Cancer*. 1995 Aug 15;76(4):589-92.
- 223.** Theodore C, Bayle C, Bernheim A, Wibault P. Secondary leukaemia after treating advanced bladder cancer with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and radiotherapy. *BJU international*. 2002 Sep;90(4):470-1.
- 224.** Czene K, Hemminki K. Kidney cancer in the Swedish Family Cancer Database: familial risks and second primary malignancies. *Kidney international*. 2002 May;61(5):1806-13.
- 225.** Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, *et al*. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma histological subtypes. *The Journal of urology*. 2006 Sep;176(3):900-3; discussion 3-4.
- 226.** Lin Y-C, Ho J-Y, Cha T-L, Chen A, Su S-L, Yu C-P. Second primary malignancies in patients with carcinoma of the kidney: a hospital based study. *Journal of Medical Sciences*. 2010;30(5):199-206.
- 227.** Rabbani F, Reuter VE, Katz J, Russo P. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma: influence of histologic type. *Urology*. 2000 Sep 1;56(3):399-403.
- 228.** Czene K, Hemminki K. Familial papillary renal cell tumors and subsequent cancers: a nationwide epidemiological study from Sweden. *The Journal of urology*. 2003 Apr;169(4):1271-5.
- 229.** Kantor AF, McLaughlin JK, Curtis RE, Flannery JT, Fraumeni JF, Jr. Risk of second malignancy after cancers of the renal parenchyma, renal pelvis, and ureter. *Cancer*. 1986 Sep 1;58(5):1158-61.
- 230.** Rabbani F, Grimaldi G, Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1998 Oct;160(4):1255-9.
- 231.** Tihan T, Filippa DA. Coexistence of renal cell carcinoma and malignant lymphoma. A causal relationship or coincidental occurrence? *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2325-31.
- 232.** Anderson CM, Puzstai L, Palmer JL, Cabanillas F, Ellerhorst JA. Coincident renal cell carcinoma and nonHodgkin's lymphoma: the M. D. Anderson experience and review of the literature. *The Journal of urology*. 1998 Mar;159(3):714-7.
- 233.** Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2005 Dec 8;353(23):2477-90.
- 234.** McCredie M, Macfarlane GJ, Stewart J, Coates M. Second primary cancers following cancers of the kidney and prostate in New South Wales (Australia), 1972-91. *Cancer Causes Control*. 1996 May;7(3):337-44.
- 235.** Barocas DA, Rabbani F, Scherr DS, Vaughan ED, Jr. A population-based study of renal cell carcinoma and prostate cancer in the same patients. *BJU international*. 2006 Jan;97(1):33-6.
- 236.** Hanks GE, Peters T, Owen J. Seminoma of the testis: long-term beneficial and deleterious results of radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;24(5):913-9.
- 237.** Fossa SD, Aass N, Harvei S, Tretli S. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *British journal of cancer*. 2004 Feb 9;90(3):607-12.

- 238.** Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, *et al.* Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005 Sep 21;97(18):1354-65.
- 239.** Richiardi L, Scelo G, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E, Olsen JH, *et al.* Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries. *International journal of cancer.* 2007 Feb 1;120(3):623-31.
- 240.** Hemminki K, Liu H, Sundquist J. Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden. *Ann Oncol.* 2010 Jul;21(7):1546-51.
- 241.** Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglé E, Benhamou E, Delafosse P, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'épidémiologie et de santé publique.* 2008 Jun;56(3):159-75.
- 242.** Robinson D, Moller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *British journal of cancer.* 2007 Feb 12;96(3):529-33.
- 243.** Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *The New England journal of medicine.* 1987 Jun 4;316(23):1435-40.
- 244.** Bokemeyer C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Beyer J, Siegert W. Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 1995 Jan 4;87(1):58-60.
- 245.** Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *Journal of the National Cancer Institute.* 1993 Jan 6;85(1):36-40.
- 246.** Boshoff C, Begent RH, Oliver RT, Rustin GJ, Newlands ES, Andrews R, *et al.* Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann Oncol.* 1995 Jan;6(1):35-40.
- 247.** Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, Harstrick A, Hartmann JT, Biron P, *et al.* Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1998 Oct;16(10):3386-91.
- 248.** Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet.* 1991 Aug 10;338(8763):359-63.
- 249.** Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, *et al.* Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 1997 Oct 1;89(19):1429-39.
- 250.** Wierecky J, Kollmannsberger C, Boehlke I, Kuczyk M, Schleicher J, Schleucher N, *et al.* Secondary leukemia after first-line high-dose chemotherapy for patients with advanced germ cell cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2005 Apr;131(4):255-60.
- 251.** Bajorin DF, Motzer RJ, Rodriguez E, Murphy B, Bosl GJ. Acute nonlymphocytic leukemia in germ cell tumor patients treated with etoposide-containing chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute.* 1993 Jan 6;85(1):60-2.
- 252.** IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 76. 2000.
- 253.** van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, *et al.* Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 1;25(28):4370-8.

- 254.** van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Eliel MR, van Kerkhoff EH, *et al.* Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol.* 1993 Mar;11(3):415-24.
- 255.** Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer.* 1997 Feb;33(2):253-62.
- 256.** Bokemeyer C, Freund M, Schmoll HJ, Rieder H, Fonatsch C. Secondary lymphoblastic leukemia following treatment of a malignant germ cell tumour. *Ann Oncol.* 1992 Nov;3(9):772.
- 257.** Christensen TB, Daugaard G, Geertsen PF, von der Maase H. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol.* 1998 Jun;9(6):657-60.
- 258.** Fossa SD, Langmark F, Aass N, Andersen A, Lothe R, Borresen AL. Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy. *British journal of cancer.* 1990 Apr;61(4):639-43.
- 259.** Kaldor JM, Day NE, Band P, Choi NW, Clarke EA, Coleman MP, *et al.* Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and Hodgkin's disease: an international collaborative study among cancer registries. *International journal of cancer.* 1987 May 15;39(5):571-85.
- 260.** Dong C, Lonnstedt I, Hemminki K. Familial testicular cancer and second primary cancers in testicular cancer patients by histological type. *Eur J Cancer.* 2001 Oct;37(15):1878-85.
- 261.** Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J, *et al.* Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *Journal of the National Cancer Institute.* 2010 Aug 4;102(15):1114-30.
- 262.** Evans HS, Moller H, Robinson D, Lewis CM, Bell CM, Hodgson SV. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut.* 2002 May;50(5):647-52.
- 263.** Shureiqi I, Cooksley CD, Morris J, Soliman AS, Levin B, Lippman SM. Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 2001 Aug 15;93(16):1264-6.
- 264.** Hemminki K, Li X, Dong C. Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Jul;10(7):793-8.
- 265.** Neugut AI, Santos J. The association between cancers of the small and large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993 Nov-Dec;2(6):551-3.
- 266.** Hoar SK, Wilson J, Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Kantor AF. Second cancer following cancer of the digestive system in Connecticut, 1935-82. *National Cancer Institute monograph.* 1985 Dec;68:49-82.
- 267.** Lynge E, Jensen OM, Carstensen B. Second cancer following cancer of the digestive system in Denmark, 1943-80. *National Cancer Institute monograph.* 1985 Dec;68:277-308.
- 268.** Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Incidence of colorectal cancer following adenomatous polyps of the large intestine. *International journal of cancer.* 1993 Sep 30;55(3):415-8.
- 269.** McCredie M, Macfarlane GJ, Bell J, Coates M. Second primary cancers after cancers of the colon and rectum in New South Wales, Australia, 1972-1991. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997 Mar;6(3):155-60.
- 270.** Schischmanoff PO, Lagorce C, Wind P, Benamouzig R. [Hereditary non polyposis colon cancer: diagnosis and management]. *Gastroenterologie clinique et biologique.* 2005 Oct;29(10):1028-34.

- 271.** Parc Y, Boisson C, Thomas G, Olschwang S. Cancer risk in 348 French MSH2 or MLH1 gene carriers. *Journal of medical genetics*. 2003 Mar;40(3):208-13.
- 272.** Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, *et al.* Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *The New England journal of medicine*. 2006 Jan 19;354(3):261-9.
- 273.** Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000 Sep;119(3):837-53.
- 274.** Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3):677-85.
- 275.** Kinoshita Y, Tsukuma H, Ajiki W, Kinoshita N, Oshima A, Hiratsuka M, *et al.* The risk for second primaries in gastric cancer patients: adjuvant therapy and habitual smoking and drinking. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2000 Sep;10(5):300-4.
- 276.** Chuang SC, Hashibe M, Scelo G, Brewster DH, Pukkala E, Friis S, *et al.* Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Jun;17(6):1543-9.
- 277.** Levi F, Randimbison L, Maspoli M, Te VC, La Vecchia C. Second neoplasms after oesophageal cancer. *International journal of cancer*. 2007 Aug 1;121(3):694-7.
- 278.** Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliewer EV, *et al.* Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *International journal of cancer*. 2008 Nov 15;123(10):2390-6.
- 279.** Jegu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2013 Jan;49(1):9-14.
- 280.** de Raucourt D RJ, Le Pennec D, Jacob J, Rivière A, Louis Y, Macé-Lesec'h, J, Langlois C, Rajaoarimanana H, Henry-Amar M. . Intérêt carcinologique de la surveillance à long terme des carcinomes des VADS in B Luboinski *Cancers des VADS : l'avant et l'après traitement, quel bilan ? quel suivi ?*. 1999(Paris : EDK).
- 281.** Hemminki K, Jiang Y, Dong C. Second primary cancers after anogenital, skin, oral, esophageal and rectal cancers: etiological links? *International journal of cancer*. 2001 Jul 15;93(2):294-8.
- 282.** Tepperman BS, Fitzpatrick PJ. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet*. 1981 Sep 12;2(8246):547-9.
- 283.** Schou G, Storm HH, Jensen OM. Second cancer following cancers of the buccal cavity and pharynx in Denmark, 1943-80. *National Cancer Institute monograph*. 1985 Dec;68:253-76.
- 284.** Winn DM, Blot WJ. Second cancer following cancers of the buccal cavity and pharynx in Connecticut, 1935-1982. *National Cancer Institute monograph*. 1985 Dec;68:25-48.
- 285.** Macfarlane GJ, McCredie M, Pompe-Kirn V, Sharpe L, Coates M. Second cancers occurring after cancers of the mouth and pharynx: data from three population-based registries in Australia, Scotland and Slovenia. *European journal of cancer*. 1995 Sep;31B(5):315-8.
- 286.** Crosher R, McIlroy R. The incidence of other primary tumours in patients with oral cancer in Scotland. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 1998 Feb;36(1):58-62.
- 287.** Rafferty MA, O'Dwyer TP. Secondary primary malignancies in head and neck squamous cell carcinoma. *The Journal of laryngology and otology*. 2001 Dec;115(12):988-91.
- 288.** Sikora AG, Morris LG, Sturgis EM. Bidirectional association of anogenital and oral cavity/pharyngeal carcinomas in men. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2009 Apr;135(4):402-5.

- 289.** van Monsjou HS, Balm AJ, van den Brekel MM, Wreesmann VB. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: a unique disease on the rise? *Oral oncology*. Nov;46(11):780-5.
- 290.** Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995 Mar 15;75(6):1343-53.
- 291.** Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 May 6;350(19):1945-52.
- 292.** McDonald S, Haie C, Rubin P, Nelson D, Divers LD. Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment, and prevention. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989 Sep;17(3):457-65.
- 293.** Fujita M, Rudoltz MS, Canady DJ, Patel P, Machtay M, Pittard MQ, *et al.* Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation. *The Laryngoscope*. 1998 Dec;108(12):1853-5.
- 294.** Gao X, Fisher SG, Mohideen N, Emami B. Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-based study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003 Jun 1;56(2):427-35.
- 295.** Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, *et al.* Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2326-33.
- 296.** Salminen E, Pukkala E, Teppo L, Pyyrhonen S. Risk of second cancers among lung cancer patients. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1995;34(2):165-9.
- 297.** Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Second primary cancers in patients with lung carcinoma. *Cancer*. 1999 Jul 1;86(1):186-90.
- 298.** Rice D, Kim HW, Sabichi A, Lippman S, Lee JJ, Williams B, *et al.* The risk of second primary tumors after resection of stage I nonsmall cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 2003 Oct;76(4):1001-7; discussion 7-8.
- 299.** Jacoulet P, Depierre A, Moro D, Riviere A, Milleron B, Quoix E, *et al.* Long-term survivors of small-cell lung cancer (SCLC): a French multicenter study. *Groupe d'Oncologie de Langue Francaise. Ann Oncol*. 1997 Oct;8(10):1009-14.
- 300.** Kawahara M, Ushijima S, Kamimori T, Kodama N, Ogawara M, Matsui K, *et al.* Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *British journal of cancer*. 1998 Aug;78(3):409-12.
- 301.** Soria JC, Brechot JM, Lebeau B, Rochemaure J. [Second primary cancers after small-cell lung cancer]. *Bulletin du cancer*. 1997 Aug;84(8):800-6.
- 302.** Johnson BE, Linnoila RI, Williams JP, Venzon DJ, Okunieff P, Anderson GB, *et al.* Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small-cell lung cancer for more than 2 years. *J Clin Oncol*. 1995 Jan;13(1):101-11.
- 303.** Fayette J, Kiakouama L. [Chemoprevention in head and neck cancer and lung cancer]. *Bulletin du cancer*. 2009;96 Suppl 1:S25-34.
- 304.** Brennan P, Scelo G, Hemminki K, Mellemejaer L, Tracey E, Andersen A, *et al.* Second primary cancers among 109 000 cases of non-Hodgkin's lymphoma. *British journal of cancer*. 2005 Jul 11;93(1):159-66.
- 305.** Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, *et al.* Risk of second malignancy after non-Hodgkin's lymphoma: a British Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1568-74.

- 306.** Hemminki K, Lenner P, Sundquist J, Bermejo JL. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of diagnostic age and time since diagnosis. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1850-7.
- 307.** Royle JS, Baade P, Joske D, Fritschi L. Risk of second cancer after lymphohematopoietic neoplasm. *International journal of cancer.* 2010 Sep 30.
- 308.** Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2003 Jul 12;362(9378):139-46.
- 309.** Goggins WB, Finkelstein DM, Tsao H. Evidence for an association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2001 Feb 15;91(4):874-80.
- 310.** Andre M, Mounier N, Leleu X, Sonet A, Brice P, Henry-Amar M, *et al.* Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients. *Blood.* 2004 Feb 15;103(4):1222-8.
- 311.** Amadori D, Ronconi S. Secondary lung tumors in hematological patients. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2005 Oct;26(5):520-6.
- 312.** Travis LB, Curtis RE, Stovall M, Holowaty EJ, van Leeuwen FE, Glimelius B, *et al.* Risk of leukemia following treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 1994 Oct 5;86(19):1450-7.
- 313.** Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Lynch CF, *et al.* Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 1993 Dec 1;85(23):1932-7.
- 314.** Greene MH, Young RC, Merrill JM, DeVita VT. Evidence of a treatment dose response in acute nonlymphocytic leukemias which occur after therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer research.* 1983 Apr;43(4):1891-8.
- 315.** Travis LB, Weeks J, Curtis RE, Chaffey JT, Stovall M, Banks PM, *et al.* Leukemia following low-dose total body irradiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1996 Feb;14(2):565-71.
- 316.** Gomez GA, Aggarwal KK, Han T. Post-therapeutic acute malignant myeloproliferative syndrome and acute nonlymphocytic leukemia in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1982 Dec 1;50(11):2285-8.
- 317.** Lavey RS, Eby NL, Prosnitz LR. Impact on second malignancy risk of the combined use of radiation and chemotherapy for lymphomas. *Cancer.* 1990 Jul 1;66(1):80-8.
- 318.** CIRC Md. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/suppl7.pdf>. 1987;26.
- 319.** Travis LB, Curtis RE, Boice JD, Jr., Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers following non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1991 Apr 1;67(7):2002-9.
- 320.** Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ.* 1995 Jun 10;310(6993):1491-5.
- 321.** Schollkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *International journal of cancer.* 2007 Jul 1;121(1):151-6.
- 322.** Royle JS, Baade P, Joske D, Fritschi L. Risk of second cancer after lymphohematopoietic neoplasm. *International journal of cancer.* 2011 Aug 15;129(4):910-9.
- 323.** Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *The New England journal of medicine.* 2003 Apr 24;348(17):1681-91.
- 324.** Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP, *et al.* Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute.* 1995 May 17;87(10):732-41.

- 325.** Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF, Jr., Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001 Sep 15;98(6):1979-81.
- 326.** Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, *et al.* Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):904-10.
- 327.** Mellempgaard A, Geisler CH, Storm HH. Risk of kidney cancer and other second solid malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia. *European journal of haematology*. 1994 Oct;53(4):218-22.
- 328.** Krueger H, McLean D, Williams D. Lymphomas. *Progress in experimental tumor research Fortschritte der experimentellen Tumorforschung*. 2008;40:32-44.
- 329.** Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Koltitz JE, Elias L, Appelbaum FR, *et al.* Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, cancer and leukemia group B 9011. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 15;20(18):3878-84.
- 330.** Greene MH, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Subsequent cancer in patients with chronic lymphocytic leukemia--a possible immunologic mechanism. *Journal of the National Cancer Institute*. 1978 Aug;61(2):337-40.
- 331.** Landgren O, Gridley G, Check D, Caporaso NE, Morris Brown L. Acquired immune-related and inflammatory conditions and subsequent chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2007 Dec;139(5):791-8.
- 332.** Wiernik PH. Second neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Current treatment options in oncology*. 2004 Jun;5(3):215-23.
- 333.** Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk for second nonlymphoid neoplasms in chronic lymphocytic leukemia. *MedGenMed*. 2007;9(4):35.
- 334.** Tavernier E, Le QH, de Botton S, Dhedin N, Bulabois CE, Reman O, *et al.* Secondary or concomitant neoplasms among adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and treated according to the LALA-87 and LALA-94 trials. *Cancer*. 2007 Dec 15;110(12):2747-55.
- 335.** Walter AW, Hancock ML, Pui CH, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, *et al.* Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol*. 1998 Dec;16(12):3761-7.
- 336.** Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, *et al.* Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The New England journal of medicine*. 1991 Nov 7;325(19):1330-6.
- 337.** Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, *et al.* High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet*. 1999 Jul 3;354(9172):34-9.
- 338.** de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, Campbell S, Grimaud E, Hawkins M, *et al.* Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Archives of internal medicine*. 1999 Dec 13-27;159(22):2713-9.
- 339.** Land CE, Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokuoka S, *et al.* Incidence of salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Evaluation of radiation-related risk. *Radiation research*. 1996 Jul;146(1):28-36.
- 340.** Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB, *et al.* Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996 Mar 6;88(5):270-8.

- 341.** Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C, *et al.* Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *International journal of cancer.* 1998 Jul 29;77(3):370-7.
- 342.** Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC, *et al.* Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine.* 1991 Dec 12;325(24):1682-7.
- 343.** Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, *et al.* Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol.* 2003 Mar 1;21(5):774-80.
- 344.** Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, Jacobson J, Zangari M, Anaissie E, *et al.* Treatment of multiple myeloma. *Blood.* 2004 Jan 1;103(1):20-32.
- 345.** Usmani SZ. Second primary malignancies and myeloma therapy: fad or fact? *Oncotarget.* 2012 Sep;3(9):915-6.
- 346.** Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokmann WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15;21(18):3431-9.
- 347.** Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, *et al.* Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(3):498-509.
- 348.** Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, *et al.* Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood.* 2002 Sep 15;100(6):1989-96.
- 349.** Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, *et al.* Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3484-94.
- 350.** Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, *et al.* Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1489-97.
- 351.** Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo AP, Aviles A, *et al.* Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol.* 2006 Dec;17(12):1749-60.
- 352.** Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute.* 1993 Jan 6;85(1):25-31.
- 353.** Tinger A, Wasserman TH, Klein EE, Miller EA, Roberts T, Piephoff JV, *et al.* The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1997 Mar 1;37(4):865-70.
- 354.** van Leeuwen FE, Klokmann WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH, *et al.* Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994 Feb;12(2):312-25.
- 355.** Gervais-Fagnou DD, Girouard C, Laperriere N, Pintillie M, Goss PE. Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. *Oncology.* 1999 Oct;57(3):224-31.
- 356.** Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, Betts KA, Yock TI, Tarbell NJ, *et al.* Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2009 Jan 1;73(1):69-74.

- 357.** Gilbert ES, Stovall M, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Andersson M, Glimelius B, *et al.* Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects. *Radiation research.* 2003 Feb;159(2):161-73.
- 358.** van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, *et al.* Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *Journal of the National Cancer Institute.* 2003 Jul 2;95(13):971-80.
- 359.** Salloum E, Doria R, Schubert W, Zelterman D, Holford T, Roberts KB, *et al.* Second solid tumors in patients with Hodgkin's disease cured after radiation or chemotherapy plus adjuvant low-dose radiation. *J Clin Oncol.* 1996 Sep;14(9):2435-43.
- 360.** Travis LB. Evaluation of the risk of therapy-associated complications in survivors of Hodgkin lymphoma. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology.* 2007:192-6.
- 361.** Aleman BM, van Leeuwen FE. Are we improving the long-term burden of Hodgkin's lymphoma patients with modern treatment? *Hematology/oncology clinics of North America.* 2007 Oct;21(5):961-75.
- 362.** Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R, Horwich A, Barber JA, Cunningham D, *et al.* Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1610-8.
- 363.** Friedman DL, Constine LS. Late effects of treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006 Mar;4(3):249-57.
- 364.** Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, Lynch CF, Hodgson DC, Hall P, *et al.* Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006 Feb 1;98(3):215-8.
- 365.** van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW, Hagenbeek A, Noyon R, van Kerkhoff EH, *et al.* Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. *J Clin Oncol.* 1994 May;12(5):1063-73.
- 366.** Ng AK. Late complications after treatment for Hodgkin lymphoma. *Current hematologic malignancy reports.* 2008 Jul;3(3):119-25.
- 367.** Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, *et al.* Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine.* 2003 Jun 12;348(24):2386-95.

Notes

.....

.....

.....

.....

.....

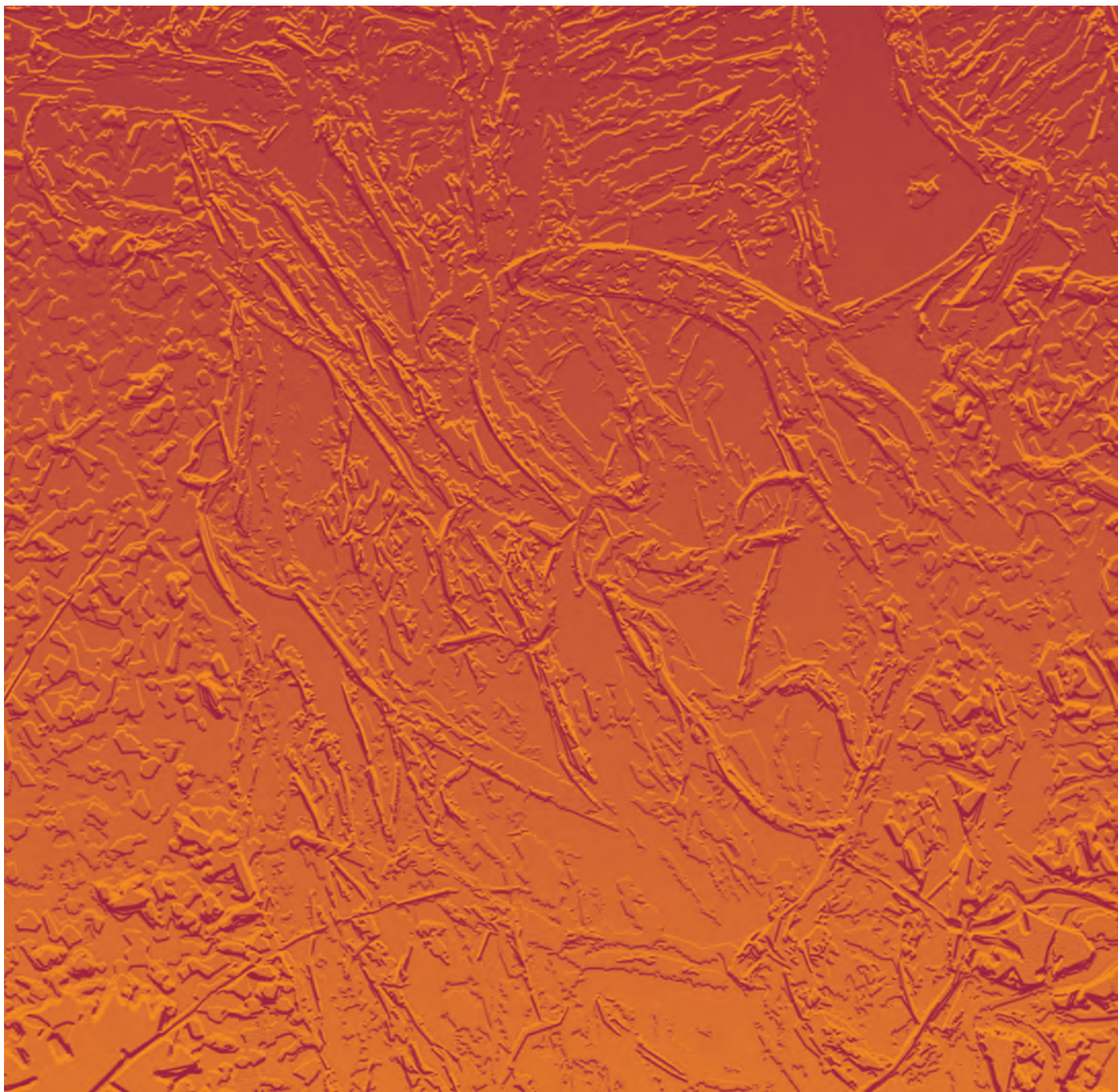
.....

.....

.....



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax: +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation: Institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren: 185 512 777
Illustrations: DR

DÉPOT LÉGAL DÉCEMBRE 2013

Pour plus d'informations

www.e-cancer.fr

Un accès direct, simple et dynamique
aux principales données actualisées

www.lesdonnees.e-cancer.fr

ETATRISKSC13

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
Fax +33 (1) 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr