

UNIVERSITE DE NANTES

Faculté de Médecine

Année 2011

N° 57

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES Oncologie option Radiothérapie

Par

Charlotte DEMOOR GOLDSCHMIDT

Née le 16/09/1981 à Meudon la Forêt

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2011

**CARACTERISTIQUES DES CANCERS DU SEIN
SURVENANT A UN ÂGE JEUNE,
SECONDAIRES A UNE RADIOTHERAPIE REALISEE
AVANT L'ÂGE DE 30 ANS -
ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE
DANS LE BUT DE PROPOSER UN DEPISTAGE NATIONAL PRECOCE
DES FEMMES A HAUT RISQUE**

Président : Monsieur le Professeur Marc-André Mahé

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Stéphane Supiot

« Dans la vie, rien n'est à craindre,
tout est à comprendre. »
Marie Curie

« L'expérience est une observation provoquée
dans le but de faire naître une idée. »
Claude Bernard

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

RESUME

But

L'irradiation du sein ou de l'aire axillaire au delà de 3 Gy avant l'âge de 30 ans entraîne un risque majoré de développer un cancer du sein. Nous avons comparé, afin de voir si les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques différaient, les cancers du sein survenant chez ces femmes par rapport à d'autres groupes contrôles.

Patients et Méthodes

Une étude rétrospective sur 10 centres français sur les données médicales de femmes suivies pour un cancer du sein qui ont eu une irradiation ≥ 3 Gy sur au moins une partie du sein ou de l'aire axillaire avant l'âge de 30 ans pour tout cancer sauf un cancer du sein a été conduite.

Résultats

Un total de 119 cancers chez 102 femmes a été identifié. Ces seconds cancers étaient plus fréquemment bilatéraux, de même que chez les femmes ayant une mutation germinale de BRCA1 ou 2, et présentaient des marqueurs d'agressivité similaire au groupe BRCA2, avec 29% de tumeurs triple négatives, mais avec un taux plus important d'expression des récepteurs hormonaux. Seulement 12% des femmes avaient eu un dépistage dont uniquement clinique pour 22%. Les traitements différaient significativement avec moins de radiothérapie et plus de mastectomies.

Conclusion

Ces résultats montrent que les cancers du sein secondaires après radiothérapie sont probablement agressifs. Des études futures devraient être conduites pour déterminer le meilleur programme de dépistage et définir les indications dépendant du risque propre à chaque femme et déterminer la meilleure prise en charge de ces seconds cancers du sein.

Mots clés

Cancers du sein secondaires – radiothérapie – caractéristiques anatomopathologiques – triple négatif - dépistage

ABSTRACT

Purpose

Irradiation of the breast or axillary area beyond 3 Gy before the age of 30 years old confer greater risk of developing breast cancer. We compared, in order to see if the clinical and pathological features differed, breast cancers occurring in those women compared to others control groups.

Patients and Methods

A retrospective review from 10 French centers of medical records of women with breast cancers who underwent an irradiation ≥ 3 Gy on part or all of the breast or axillary area before the age of 30 years for any tumor excepted breast cancer was conducted.

Results

A total of 119 cancers in 102 women was identified. Those second cancers were more frequently bilateral, as well as in women with a germline mutation in BRCA1 or 2, and the markers of aggressiveness exhibited similarly BRCA2 group, with 29% of triple negative tumors, but with a higher rate of expression of hormone receptors. Just 12% had a screening, which was only clinical exam for 22%. Treatments were significantly different with less radiotherapy and more mastectomies.

Conclusion

These results suggest that radiotherapy-induced breast tumors are aggressive cancer. Future studies should be conducted to determine the best screening program and define the indications depending on the risk of each survivor and the best management of these second breast cancers.

Key Words

Second breast cancers – radiotherapy – pathological characteristics – triple negative - screening

TABLE DES MATIERES

I – CANCERS DU SEIN APRES RADIOTHERAPIE – FACTEURS DE RISQUE ET PROPOSITION DE DEFINITION DU SEIN COMME ORGANE A RISQUE – REVUE GENERALE.....	13
Introduction.....	13
1.1 Impact des différents traitements sur la cancérogenèse mammaire.....	17
1.1.1 La chimiothérapie.....	17
1.1.2 L’irradiation	17
1.1.2.1 La dose.....	17
1.1.2.2 Le fractionnement et la dose par séance	21
1.1.2.3 Risque en fonction du volume irradié.....	22
1.1.2.4 Impact selon le type d’irradiation	22
1.1.2.5 Risque en fonction de l’âge et de la puberté lors de la radiothérapie.....	22
1.1.2.6 Impact de la grossesse	23
1.1.3 Association Radio-Chimiothérapie.....	23
1.1.4 Risque en fonction du premier cancer	24
1.1.5 Autres paramètres modulant le risque	24
1.2 Illustration avec le Lymphome de Hodgkin.....	25
1.3 Discussion.....	28
1.3.1 Impact des techniques modernes	28
1.3.2 Comment diminuer le risque ?	30
1.3.2.1 Proposition de contourage du sein comme Organe A Risque.....	30
1.3.2.2 Paramètres dosimétriques adaptés	36
1.3.2.3 Chimioprotection ?	36
1.4 Conclusion.....	37
II – PATIENTS ET METHODES	39
2.1 Critères de sélection des patients et recueil des données.....	39
2.2 Validation de la dose de radiothérapie délivrée aux seins lors du premier traitement	40
2.3 Comparaison avec des groupes de patientes non irradiées pour un premier cancer	43
2.4 Analyse statistique.....	43
III – RESULTATS	45
3.1 Premier Cancer	45
3.2 Cancers du Sein Secondaires – caractéristiques et comparaisons	46
3.2.1 Délai et Age de survenue.....	46
3.2.2 Diagnostic et Imagerie.....	46
3.2.3 Caractéristiques des cancers du sein secondaires et comparaison avec différents groupes contrôles	48
3.3.4 Traitements des Cancers du Sein Secondaires et Evolution	48
3.3.4.1 Traitements	48
☒ Cancers <i>in situ</i>	48
☒ Cancers invasifs	49
3.3.4.2 Survie.....	51
3.3 Cancers du Sein Secondaires – étude cas-témoin sur les CSS infiltrant de type canalaire ou lobulaire dont le statut HER2 était connu.....	53

3.4 Facteurs de Risque de cancers du sein secondaires et Impact sur les Caractéristiques de ces CSS – analyse univariée	54
3.4.1 Facteurs de risque de cancer du sein	54
3.4.2 Impact du moment de la première radiothérapie par rapport à la puberté	54
3.4.3 Impact de la dose et de l'âge lors de la première radiothérapie sur l'anatomopathologie des CSS	55
IV – DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE.....	56
4.1 Originalités de notre étude	56
4.2 Confrontation des données concernant nos groupes contrôles avec les données de la littérature.....	57
4.3 Comparaison de nos résultats sur les cancers du sein secondaires avec les données de la littérature..	60
4.3.1 Synthèse de notre étude	60
4.3.2 Méthodes diagnostiques	60
4.3.3 Délai d'apparition entre la radiothérapie et le cancer du sein.....	61
4.3.4 Bilatéralité	61
4.3.4 Caractéristiques anatomopathologiques	61
4.3.4.1 Localisation	61
4.3.4.2 Type histologique	61
4.3.4.3 Atteinte ganglionnaire	62
4.3.4.4 Grade SBR, Récepteurs Hormonaux, HER2	62
4.3.5 Prise en charge de ces seconds cancers et Survie	66
4.4 Facteurs de risque et caractéristiques des CSS	67
V – CONCLUSION	68
VI – PERSPECTIVES	69
6.1 Introduction.....	69
6.2 Les outils de dépistage	70
6.3 Revue de la littérature sur les études de dépistage dans cette population.....	72
6.4 Conclusion.....	73
VII – ANNEXE	75
VIII – BIBLIOGRAPHIE.....	84

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

	Page
Figure 1. Taux de Survie à 5 et 10 ans après tumeur pédiatrique selon les données des registres régionaux de 1990-1999.....	13
Figure 2. Courbes d'incidence cumulée en fonction du temps illustrant une morbidité importante après un antécédent de cancer avant l'âge de 20 ans diagnostiqué entre 1981 et 1995 au Canada.....	14
Figure 3. Incidence cumulée de différents cancers secondaires en fonction du délai avec le première cancer [12-14]	15
Figure 4. Courbes issues de modèles mathématiques prédisant le risque de cancers secondaires en fonction des données de la littérature représentées par des points pour différents types de cancers en fonction de la dose [43]	18
Figure 5. Incidence des cancers du sein en fonction de la dose après différents types de radiations ionisantes [47]	20
Figure 6. Exemple de gradient de dose sur un sein, pour une radiothérapie réalisée dans le cadre d'un lymphome de hodgkin chez une jeune fille de 12 ans	21
Figure 7. Impact différent des effets cancérogènes des ionisations en fonction de l'âge et des tissus concernés [49]	23
Figure 8. Evolution des champs de radiothérapie pour le traitement des lymphomes de Hodgkin entre 1978 et 2002	25
Figure 9. Comparaison des champs de radiothérapie pour un LH entre une irradiation en manteau, de type IFRT, de type INRT.....	26
Figure 10. Diagramme montrant la dose moyenne reçue sur les 2 seins selon les champs de radiothérapie dans le traitement d'un LH.....	26
Figure 11. Figure illustrant l'augmentation des faisceaux lors d'une radiothérapie conformationnelle.....	28
Figure 12. Représentation 3D des volumes des organes à risque et du PTV (Planned Target Volume) en vue d'un traitement par tomothérapie hélicoïdale pour une tumeur maligne intercostale des gaines nerveuses périphériques chez une jeune fille de 16 ans (54 Gy sur le PTV).....	29
Figure 13. Différents stades de développement mammaire – images scannographiques et corrélation aux stades cliniques de Tanner.....	31
Figure 14. Proposition de contourage du sein comme organe à risque chez une fille prépubère, stade Tanner 1, avec repère clinique du mamelon grâce à un fil radio-opaque.	32
Figure 15. Reconstruction 3D à partir de scanner montrant l'impact clinique de la position des bras sur celle des glandes mammaires	33
Figure 16. Exemple de dosimétrie où 19,8 Gy est prescrit sur le médiastin en 11 fractions. Lignes d'isodose sous-cutanée au niveau du bourgeon mammaire droit.....	34
Figure 17. Dosimétries d'irradiation abdominale ; les glandes mammaires sont inconstamment irradiées	35
Figure 18. Exemples de dosimétries où la glande mammaire a reçu, au moins partiellement, 3 Gy.....	42
Figure 19. Survies sans évènement et globale des patientes incluses dans notre étude.....	50
Figure 20. Répartition des causes de décès retrouvées dans la cohorte des CSS.....	51
Figure 21. Courbes de Survies globale et sans évènement des patientes traitées pour un cancer du sein secondaire incluses dans l'analyse cas-témoins.....	53
Figure 22. Répartition des autres néoplasies développées par les 21 femmes concernées de la cohorte.....	54
Figure 23. Histogramme représentant l'envahissement ganglionnaire en fonction de la taille de la tumeur.....	62

Figure 24. Courbes de survie de femmes ayant un cancer du sein après un premier cancer [111].....	66
Figure 25. Sensibilité des différents examens d'imagerie en fonction du type histologique des cancers du seins pour des seins non adipeux (Birads 2-4).....	71
Figure 26. Sensibilité des différents examens d'imagerie en fonction de l'âge [132].....	71

Tableaux

	Page
Tableau 1. Stades de Tanner – description clinique.....	33
Tableau 2. Résumé des facteurs de Risque de développer un cancer du sein secondaire après radiothérapie.....	37
Tableau 3. Résumé des recommandations de différentes sociétés scientifiques pour un dépistage.....	38
Tableau 4. Caractéristiques et traitements du premier cancer survenu avant l'âge de 30 ans.....	44
Tableau 5. Distribution de l'âge lors du cancer du sein secondaire et délai de survenue.....	46
Tableau 6. Caractéristiques des cancers du sein secondaires et comparaison à différents groupes contrôles.....	52
Tableau 7. Schéma thérapeutique utilisé pour le traitement de CSS avec profil agressif.....	49
Tableau 8. Caractéristiques, Traitement et Evolution des CSS – Etude cas-témoins.....	52
Tableau 9. Comparaison des données retrouvées dans notre étude sur les cancers du sein chez la femme de moins de 35 ans et celle de plus de 50 ans avec d'autres études françaises.....	58
Tableau 10. Comparaison des données retrouvées dans notre étude sur les cancers du sein chez la femme de moins de 35 ans et celle ayant une mutation BRCA 1 ou 2 avec une autre étude française.....	59
Tableau 11. Tableau récapitulatif de l'étude sur les caractéristiques anatomopathologiques des CSS en comparainson avec les différents groupes.....	60
Tableau 12. Age de survenue du cancer du sein secondaire et délai. Données de la littérature.....	61
Tableau 13. Comparaison des caractéristiques anatomopathologiques des CSS de notre étude par rapport aux données publiées.....	69-70
Tableau 14. Résultats de 4 études présentant les performances de différents examens d'imagerie pour la détection des cancers du sein dans une population jeune à risque.....	70

LISTE DES ABREVIATIONS

2D	2 Dimensions
3D	3 Dimensions
4D	4 Dimensions
ACS	American Cancer Society
AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ATCD	Antécédent
BéRéNis	Base d'Evaluation et de Recherche du Néoplasme Infiltrant et <i>In Situ</i>
BRCA	BReast CAncer
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CPP	Comité de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COG	Children's Oncology Group
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CSS	Cancer du Sein Secondaire
DIM	Données Informatiques Médicales
EFRT	Extended-Field Radiation Therapy
ER	Récepteur à l'œstrogène
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HDV	Histogramme Dose-Volume
IC	Intervalle de Confiance
ICO	Institut de Cancérologie de l'Ouest
IFRT	Involved Field RadioTherapy
IGR	Institut Gustave Roussy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
INRT	Involved-Node Radiotherapy
InSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut National de Veille Sanitaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITV	Internal Target Volume
LA	Leucémie Aigue
LAM	Leucémie Aigue Myéloïde
LH	Lymphome de Hodgkin
LOH	Lost Of Heterozygoty
MIF	Modified Involved Field Radiotherapy
NCI	Netherland Cancer Institute
No	Nombre
Nr	Non Renseigné
NS	Non Significatif
OAR	Organ At Risk
PPAC	Plan Personnalisé de l'Après-Cancer
PR	Récepteur à la Progestérone
PTV	Planned Target Volume

RR	Risque Relatif
RT	Radiothérapie
SBR	Scraff Blood Richardson
SFCE	Société Française des Cancers de l'Enfant
SIR	Standardized Incidence Ratio
TN	Triple Négatif
TNM	Tumor Nodes Metastasis
UK CCSG	United Kingdom Children's Study Group
UMRS	Unité Mixte de Recherche en Santé
wT	Tissue Weighting factor

I – Cancers du Sein après Radiothérapie – Facteurs de Risque et Proposition de Définition du Sein comme Organe A Risque – Revue Générale

Introduction

Les techniques modernes de radiothérapie, combinées aux nouvelles chimiothérapies, ont largement contribué à une amélioration significative des taux de survie avec, actuellement, des taux de guérison supérieurs à 80 % [1, 2] pour les tumeurs de l'enfant ou les Lymphomes de Hodgkin (LH) [Figure 1]. Une personne sur 850 âgée aujourd'hui de 20 à 45 ans a été traitée pour un cancer dans l'enfance, ce qui représente 40.000 à 50.000 personnes en France.

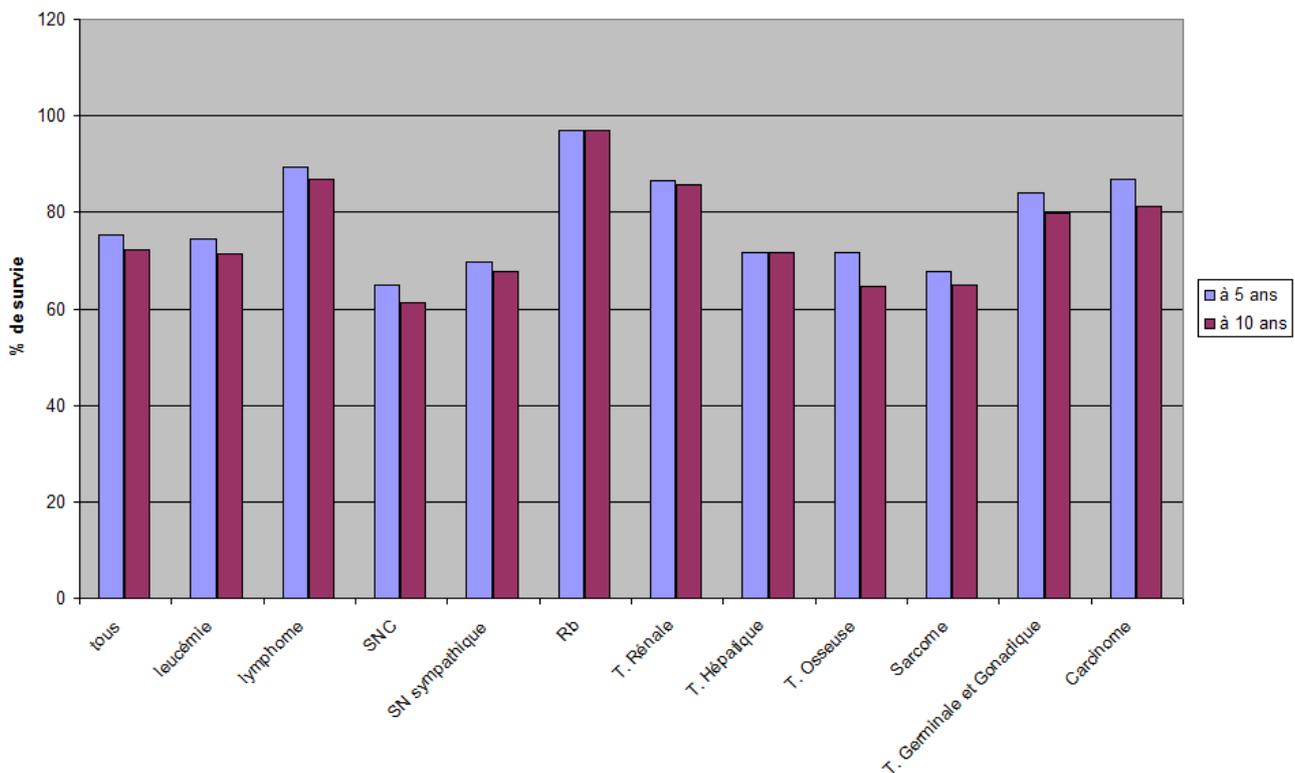


Figure 1. Taux de Survie à 5 et 10 ans après tumeur pédiatrique selon les données des registres régionaux de 1990-1999

Cette notion de guérison doit toutefois être utilisée avec précaution car 40 à 70% des anciens patients présenteront un problème de santé lié à la maladie ou au traitement [2, 3]. Devant ce nombre non négligeable de personnes concernées, il est devenu capital d'évaluer les complications tardives des traitements. En effet, 60% d'entre elles risquent de présenter des séquelles chroniques [3] et dix fois plus de personnes que la population générale risquent de décéder d'un cancer secondaire dans les 30 ans [Figure 2] [4]. L'idée de consultations de suivi à long terme n'est cependant pas nouvelle et a été évoquée dès 1974 à Philadelphie par les Dr A. Meadows et D.J. d'Angio. Depuis certains pays (Etats-Unis, Angleterre, Canada),

les ont instaurées et les proposent à tous les jeunes survivants de cancer. En France, cette pratique s'étend avec le soutien du plan Cancer 2009-2013.

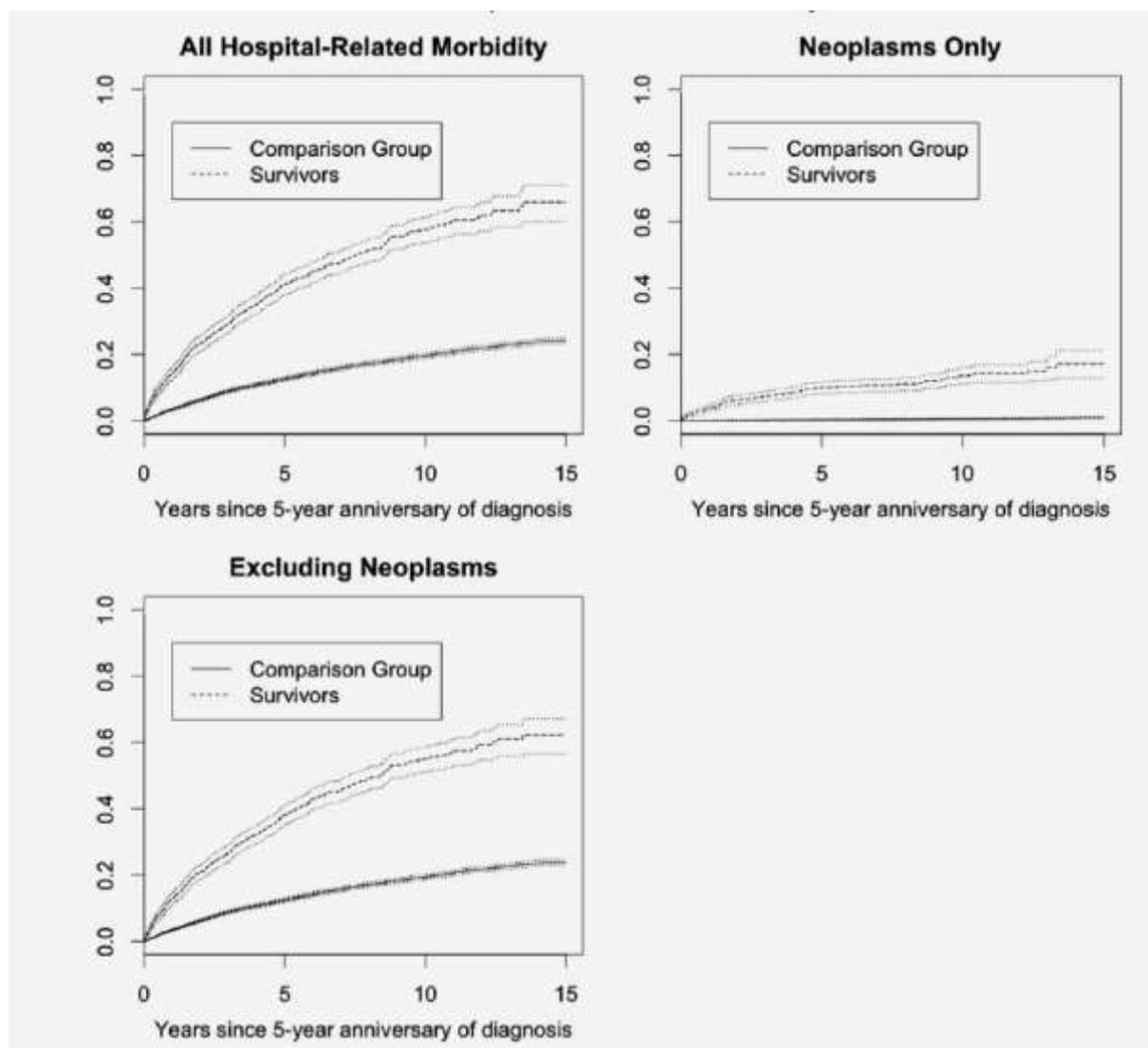
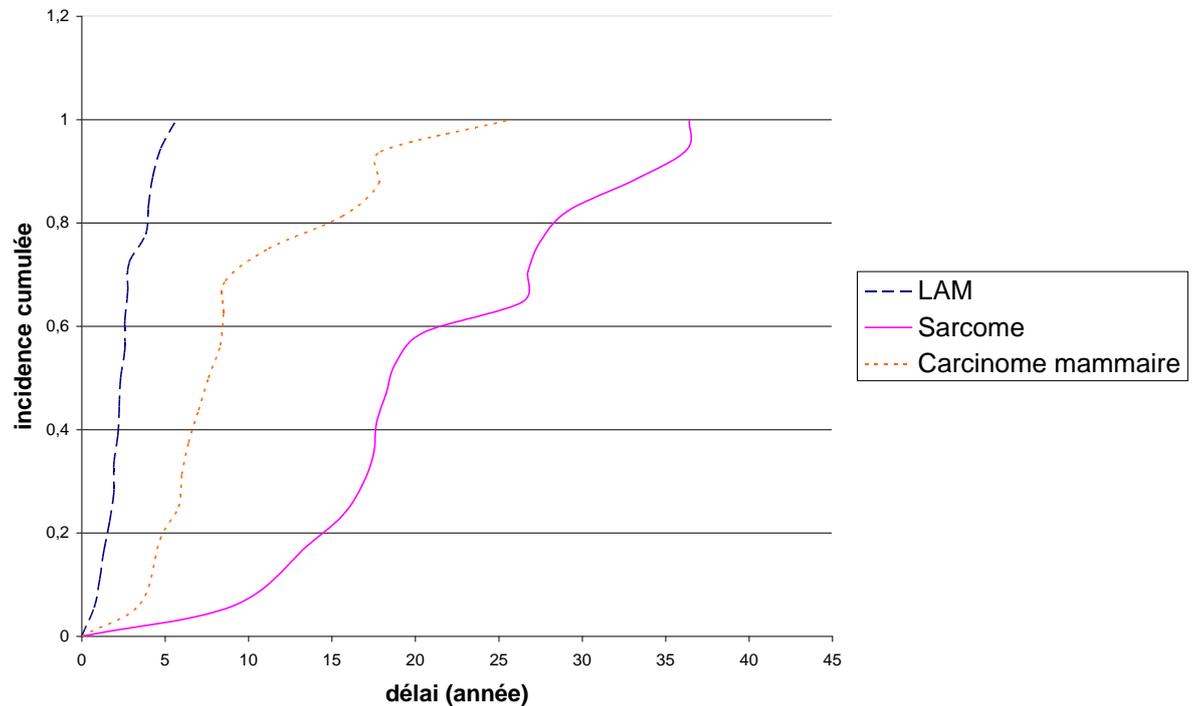


Figure 2. Courbes d'incidence cumulée en fonction du temps illustrant une morbidité importante après un antécédent de cancer avant l'âge de 20 ans diagnostiqué entre 1981 et 1995 au Canada

Etude cas-témoins sur 1374 survivants comparée avec 13740 personnes appariées sur le sexe, et l'année de naissance [5]

Des tumeurs secondaires « iatrogènes » ont été observées aussi bien après radiothérapie qu'après chimiothérapie. Le premier article témoignant de l'impact de l'irradiation date de 1969 [6] sur des cancers du sein secondaires à des scopies puis en 1977 [7-9] sur des tumeurs secondaires à une radiothérapie. Les tumeurs secondaires les plus souvent décrites après le traitement d'un cancer dans l'enfance sont en premier lieu les leucémies puis les tumeurs solides dont les sarcomes osseux et des tissus mous, les cancers de la thyroïde, du cerveau et du sein [10]. Les leucémies aiguës (LA) surviennent après un délai court [Figure 3], de quelques années, au terme desquelles, le risque diminue ; ce qui diffère des tumeurs solides où le risque augmente avec le délai mais est variable en fonction de la

nature du cancer. Par exemple, les sarcomes apparaissent avec un délai relativement court (moyenne 8 à 13 ans) [11-15] [Figure 3] et après des doses importantes (> 48 Gy) [10, 11].



Abréviation : LAM, Leucémie Aigue Myéloïde

Figure 3. Incidence cumulée de différents cancers secondaires en fonction du délai avec le premier cancer [12-14]

Les seconds cancers sont la cause majeure de décès, suivis par les affections cardiaques [15], dans les cohortes de suivi des enfants ayant été traités pour un cancer, avec comme première cause le cancer du sein chez la femme [16]. Les résultats provenant de la CCSS (Childhood Cancer Survivor Study), qui est une cohorte de 14 000 survivants à un cancer traité entre 1970 et 1986 estiment un taux d'incidence standardisée à 24,7 [19,3-31,0] pour celles ayant eu de la radiothérapie thoracique contre 4,8 [2,9-7,4] pour les autres [17]. Le risque est d'autant plus important qu'une radiothérapie avait été réalisée avant l'âge de 30 ans [18, 19] correspondant à une plus grande radiosensibilité de cet organe à un jeune âge [20]. Ces cancers se développent dans le champs d'irradiation ou à proximité immédiate [10, 11, 13, 21, 22]. Le risque cumulé est évalué à 35% à 40 ans en cas d'irradiation ≥ 20 Gy [23], alors qu'il n'est que de 12,4% sur une vie entière pour une femme issue de la population générale. Ce risque est similaire à la population à haut risque présentant une mutation BRCA 1 [22, 24, 25] ou 2 [26, 27] (BRCA1 ou 2) qui sont deux gènes majeurs ayant un rôle dans le maintien de l'intégrité du génome et qui lorsqu'ils sont mutés prédisposent au cancer du sein. Cependant, lorsqu'une femme est porteuse d'une telle altération, la pénétrance n'est pas complète. Le développement d'un cancer du sein implique un grand nombre d'événements génétiques qui vont conduire à l'initiation puis à la progression tumorale.

Le risque relatif (RR) de cancer du sein secondaire commence à devenir significatif 5 ans après la radiothérapie (RR : 2,3 [0,5-6,6] [19], 2,9 [1,1-6,5] [28], 5,12 [1,03 – 14,9] [29].) Il se majore fortement après un délai de 15 ans (RR pour ces mêmes études valant respectivement 16,1 [9,2-26,1], 15 [7,9-25], 18,9 [10,3-31,7]). Ce risque relatif semble ensuite se stabiliser, avec persistance d'une majoration de l'excès absolu de risque. Le délai médian

entre les 2 cancers, retrouvé dans la plupart des études est de 15 ans [32] et 75% des tumeurs apparaissent entre 10 et 25 ans.

Ainsi, le sein est un des tissus les plus radiosensibles de l'organisme, notamment dans l'enfance et est le siège de la tumeur solide la plus fréquente chez la femme. Le sujet est vaste et encore incomplet malgré une littérature de plus en plus riche, mais qui concerne majoritairement les survivantes de LH.

Après une revue de la littérature référencée dans pubmed et des travaux (mémoires et thèses françaises portant sur ce sujet), nous présentons ici les facteurs de risque et leurs poids dans la carcinogenèse secondaire de la glande mammaire. Nous focalisons cette revue sur la radiothérapie et l'impact de ses différentes caractéristiques, en excluant délibérément les conséquences d'une carcinogenèse post irradiation corps entier, type accident nucléaire, dont la dose et les caractéristiques ne sont pas comparables à celle utilisée en thérapeutique (débit, nature). Nous illustrons les conclusions avec le lymphome de Hodgkin, modèle le plus étudié et proposons des recommandations de contourage du sein comme organe à risque.

1.1 Impact des différents traitements sur la cancérogenèse mammaire

1.1.1 La chimiothérapie

Certaines chimiothérapies étaient reconnues comme facteur de risque de cancers secondaires du sein mais aucune différence significative entre les différentes chimiothérapies n'a été retrouvée dans la cohorte de Travis [31]. Il existe potentiellement un surcroît de risque pour les patientes ayant reçu de la carmustine, de la dactinomycine, de la dacarbazine, des anthracyclines (surtout la doxorubicine), des inhibiteurs du fuseau ($p=0,004$) [5, 33] et des inhibiteurs de la synthèse des nucléotides (proches de la significativité ($p = 0.06$)) [5, 33]. Mais après ajustement sur la dose de radiothérapie reçue sur le sein, l'administration d'inhibiteurs du fuseau devient largement non significative (RR = 1.3, IC 95% : 0.7 - 2.2, $p = 0,44$), tandis que celle d'inhibiteurs de la synthèse des nucléotides reste proche de la significativité (RR = 2.2, IC 95% : 1.0 - 4.6, $p = 5\%$).

A l'inverse, l'utilisation d'alkylants semble diminuer le risque, essentiellement en induisant une ménopause précoce (effet contre balancé dans les études américaines du fait de l'emploi massif de traitement hormonal substitutif) [21, 31, 34]. Cette observation est en parallèle avec la diminution du risque relatif de ces femmes lorsqu'elles ont eu également une radiothérapie pelvienne ($> 5\text{Gy}$ sur les ovaires) [30-33] et induisant également une ménopause précoce.

Il est difficile de conclure à un risque de cancer du sein chimio-induit à la lecture de tous les essais vues les conclusions variées [34-38] et les biais éventuels concernant essentiellement les autres traitements associés. En sommant les doses des différentes drogues au sein de chaque grande classe thérapeutique et en comparant les risques relatifs des catégories en fonction de la dose, aucune catégorie de drogues ni aucune drogue prise isolément n'a été retrouvé comme ayant un impact significatif [39].

1.1.2 L'irradiation

Les données proviennent de cohortes rétrospectives et de quelques études cas-témoins [30, 33, 40-42] et concernent surtout des patients ayant eu un lymphome de hodgkin.

1.1.2.1 La dose

L'impact de la dose semble *a priori* le plus important et le plus facile à mettre en évidence. L'effet des radiations ionisantes est lié en grande partie à la nature du tissu et dépend du cycle cellulaire et de la vitesse de régénération des cellules qui le constituent. A hautes doses, dont la valeur exacte varie selon les tissus, l'effet stochastique laisse place à l'effet déterministe et une mort cellulaire est observée. Ainsi, par exemple, pour la thyroïde, il existe un infléchissement de la courbe après 20 Gy [41, 42, 45][43] [Figure 4]. Pour le sein, plus la dose augmente, plus le risque augmente également [4, 30, 42].

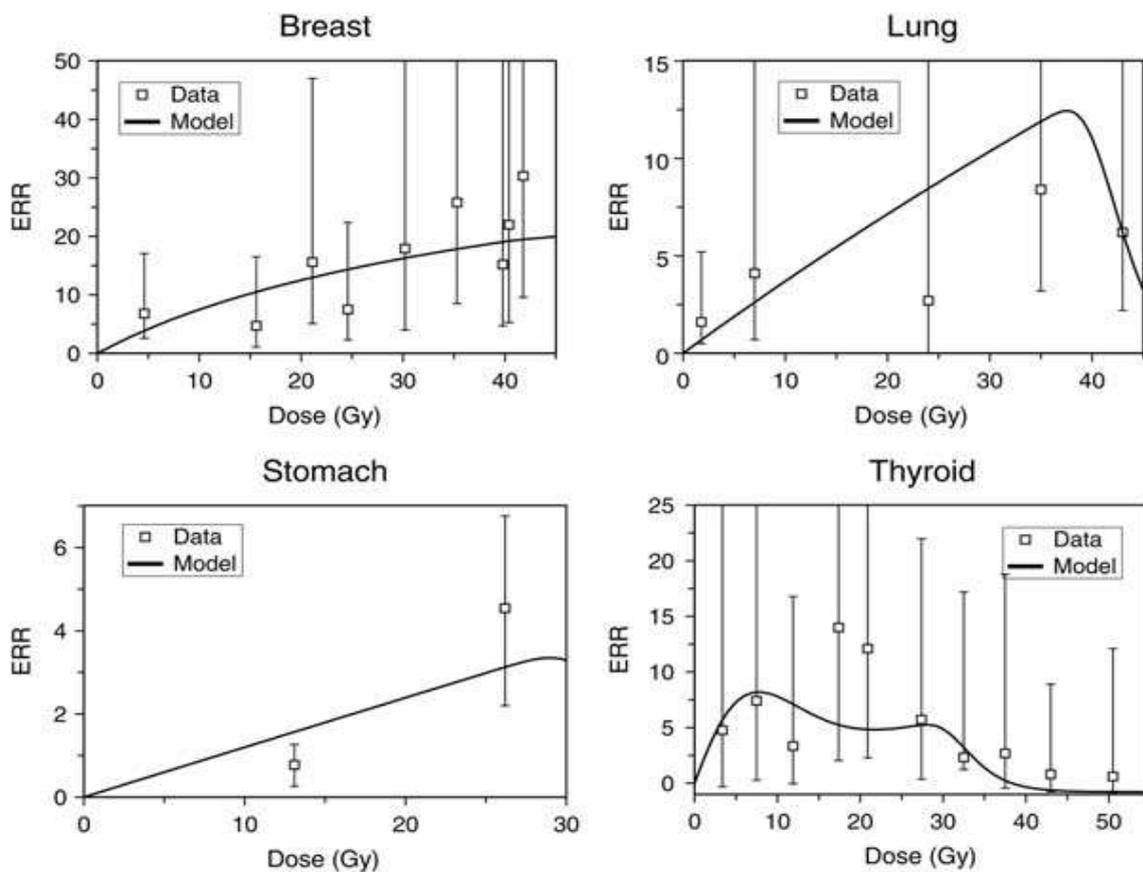


Figure 4. Courbes issues de modèles mathématiques prédisant le risque de cancers secondaires en fonction des données de la littérature représentées par des points pour différents types de cancers en fonction de la dose [43]

Pourtant cette relative simplicité se complique dès que l'on cherche à analyser l'impact de la dose reçue sur le sein. Premièrement, les données sur les cancers du sein potentiellement radio-induits sont tirées de cohortes rétrospectives, plus ou moins anciennes, avec des techniques de radiothérapie parfois désuètes. Comment regrouper ensemble des séquelles de traitements extrêmement différents, variant dans le temps, de l'utilisation des sources de radium 226 lors de la naissance de la radiothérapie en 1897 à la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité apparue dans les années 1990, l'arcthérapie ou encore la tomothérapie hélicoïdale ? Avec la simulation 2D puis 3D, voire 4D maintenant en incluant la notion de mobilité en fonction du cycle respiratoire, la multiplication des plans de traitement possibles à travers le temps rend plus complexe les comparaisons. Deuxièmement, comparer des doses sur des organes à risque (OAR) nécessite une harmonisation concernant les définitions de chaque OAR, pour, à défaut d'être exact, être reproductible. Le problème du sein est double : d'une part, il n'a pas été considéré initialement comme OAR et les données rétrospectives concernant son irradiation ne sont pas toujours accessibles, d'autre part sa définition est délicate car varie en fonction du stade pubertaire. Il est parfois défini comme un point sous mamelonnaire [4], qui a l'avantage d'être reproductible quelque soit l'âge mais a le désavantage d'être inexact chez les jeunes filles pubères.

Les premiers articles à s'intéresser aux cancers du sein secondaires portent sur des enfants traités à partir de 1950 et ont été publiés dès 1988 [44]. Les premières études prennent en compte la dose prescrite. Dans ce cadre, plusieurs études rétrospectives [29, 30, 45] de suivi à long terme de patientes ont prouvé qu'il existait un risque majeur à partir de 20 Gy, ce qui conduit à un risque cumulé à 40 ans de 10 à 20 % et de 29% à 55 ans en cas d'irradiation supérieure à 40 Gy [33]. Ce risque cumulé est identique à celui des femmes porteuses d'une mutation dans le gène BRCA1 ou BRCA2, population considérée à haut risque [48] et est nettement plus important que celui d'une population de même âge (risque cumulé à 45 ans inférieur à 1% selon les données InVS).

D'autres études, moins nombreuses [14, 30, 40, 41, 46] se sont intéressées aux faibles et moyennes doses d'irradiation utilisées à but thérapeutique et concernent d'autres tumeurs primitives que le LH. Le risque est alors moindre mais reste significativement plus élevé que celui des femmes du même âge. Ainsi par exemple, l'étude de Guibout et al [18], portant sur 1814 filles traitées pour un premier cancer avant l'âge de 17 ans, sur les 16 femmes qui ont développé un cancer du sein, 9 femmes avaient reçu moins de 2 Gy sur la glande mammaire (dont 3 n'avaient pas reçu de radiothérapie), 2 patientes avaient reçu une dose supérieure à 20 Gy. Cette étude avait exclu les cancers *in situ*.

Grâce aux études épidémiologiques portant sur l'irradiation non médicale ou à but diagnostique, des données supplémentaires peuvent être apportées pour les faibles doses, inférieures à 5 Grays [7-9, 55, 56]. Le risque de tumeur secondaire croît également avec la dose [Figure 5].

Une relation linéaire de risque en fonction de la dose a été montrée très tôt, et ceci dès 4 Gy [9, 49-53], avec un excès de risque de 0,36/Gy dans l'étude d'Inskip [35], publiée en août 2009, portant sur 120 patientes appariées avec 4 témoins et présentant 146 cancers du sein secondaires sur 6647 femmes éligibles, retrouvées et acceptant de participer à l'étude. Un modèle linéaire croissant de risque en fonction de la dose reçue a pu être établi, atteignant 10,8 [avec un Intervalle de Confiance (IC) à 95% compris entre 3,8-31] pour 40 Gy, 7,1 [IC 95% : 2,9-17] pour 22 Gy. Notons néanmoins que cette population est majoritairement constituée de personnes présentant initialement un lymphome de Hodgkin (65%) et que la population ayant reçu moins de 11 Gy est très faible, diminuant la puissance statistique de l'étude. Par la suite, l'étude franco-anglaise de grande envergure, publiée en mars 2010 [4], ayant quantifié les doses de 2701 patients reçues sur différents organes grâce à l'utilisation d'un fantôme, avait retrouvé comme seuil à risque relatif significatif : 5 Gy. Dans cette étude, les doses aux mamelons ont été recalculées *a posteriori*, en tenant compte du développement pubertaire moyen à un âge donné.

Au total, selon une revue récente de la bibliographie [54], les études les plus pertinentes retrouvent un SIR (Standardized Incidence Ratio) compris entre 13,3 et 55,5 pour 10 000 personnes-années, et un risque absolu compris entre 18,6 et 79 pour 10 000 personnes-années. Ce risque est d'autant plus important que la dose reçue a été élevée comme l'a prouvé l'étude d'Inskip et al.[35].

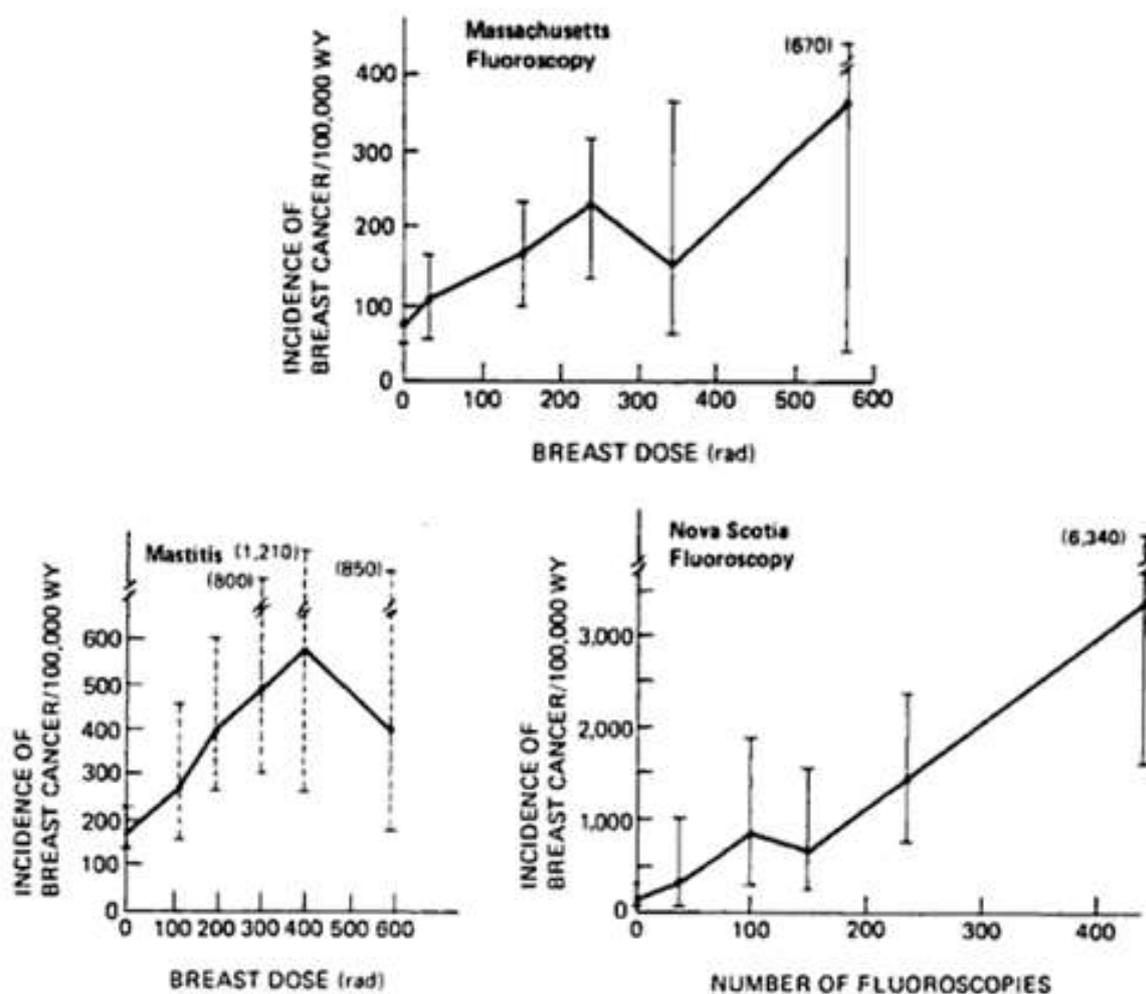


Figure 5. Incidence des cancers du sein en fonction de la dose après différents types de radiations ionisantes [47]

Une autre preuve de l'effet cancérigène des radiations ionisantes sur la glande mammaire est apportée par les études menées sur les femmes traitées pour un cancer du sein. Ces études montrent que le risque de développer un cancer du sein controlatéral est significativement plus élevé si le premier cancer était à un jeune âge (avant 40 ou 45 ans selon les études) et le risque était d'autant plus élevé que la dose au sein controlatéral était importante (avec l'irradiation de la chaîne mammaire interne par exemple) [53, 57-59].

Ainsi, de nombreuses études ont porté sur l'incidence du cancer du sein après radiothérapie pour une tumeur maligne, mais très peu d'entre elles sont réellement informatives et précises, notamment parce que la dose de radiation reçue au sein n'a été estimée que dans quatre d'entre elles, et de façon rétrospective. Certaines ont étudié la dose où s'est développée la tumeur dans le cadre d'une analyse cas-témoin [21, 31] en incluant selon une courbe générale le développement mammaire [35], ou en recalculant grâce à l'aide d'un logiciel et d'un fantôme la dose sous mamelonnaire [14, 48]. Raisonner sur la dose prescrite reste néanmoins très informatif pour une vue d'ensemble, mais ne résout pas toutes

les interrogations. En effet, il existe un large gradient de dose sur le sein avec une prescription type : mantelet, 40 Gy, allant de 3 à 42 Gy reçus par la glande mammaire [Figure 6]. Travis et al. [33] montrent que le risque de cancer du sein augmente dans la zone la plus irradiée.



Légende : 19,8 Gy PTV1 (Planned Target Volume) (blanc transparent) + 10 Gy PTV2 (blanc opaque)

Figure 6. Exemple de gradient de dose sur un sein, pour une radiothérapie réalisée dans le cadre d'un lymphome de hodgkin chez une jeune fille de 12 ans

1.1.2.2 Le fractionnement et la dose par séance

Très peu de données sont disponibles concernant le fractionnement et l'impact de la dose par séance. L'étude de Guibout et al [14] publiée en 2005 apporte un élément de réponse. Une estimation des doses reçues sur les glandes mammaires a été faite sur 1258 filles suivies en France et en Angleterre sur plus de 40 ans. Les résultats montrent qu'à dose égale plus la dose par fraction a été importante plus le risque de cancer secondaire l'était ($p=0,05$) ; en effet, l'Excès de Risque Relatif (ERR)/Gy est de 0,12 [IC : -0,14-0,38] en moins de 20 fractions versus -0,02 [IC : -0,06-0,03] pour la même dose en 20 fractions ou plus. L'étude de Svahn-Tapper [61] portant sur 196 tumeurs secondaires retrouve les mêmes conclusions.

Aucune différence significative n'a été retrouvée sur l'étude franco-anglaise lors de l'analyse du fractionnement en ajustant sur la dose [39].

Au total, plus la dose par fraction est élevée, plus le risque de second cancer augmente et ceci indépendamment du fractionnement, c'est-à-dire, du nombre de séance.

1.1.2.3 Risque en fonction du volume irradié

Plus le champ d'irradiation est grand, plus le risque est important [37, 63]. Ceci a été bien étudié dans le cas des lymphomes de Hodgkin et sera détaillé dans le chapitre spécifique intitulé illustration avec le Lymphome de Hodgkin (1.2).

1.1.2.4 Impact selon le type d'irradiation

Aucune étude n'a eu pour objectif principal d'étudier ce paramètre. Néanmoins, les études portant sur de larges cohortes et sur de nombreuses décennies comme celle précédemment citée de Guibout et al [18], ne retrouve pas d'impact en fonction de l'utilisation d'une basse ou haute énergie X, du Cobalt, des électrons.

Une augmentation de l'incidence des tumeurs solides a été démontrée aussi bien après irradiation externe qu'après radiothérapie interstitielle mais de façon moindre, ce qui s'explique par la taille restreinte du champ d'irradiation [62].

1.1.2.5 Risque en fonction de l'âge et de la puberté lors de la radiothérapie

La glande mammaire est de moins en moins radiosensible en vieillissant [30] et ceci peut s'expliquer par le rôle des radiations ionisantes dans la cancérogenèse du sein. En effet, les radiations ionisantes ont un impact important sur l'initiation, plus que sur la promotion ; ce qui n'est pas le cas de tous les organes ; par exemple, ce rapport est 10 fois plus grand sur le sein que sur les poumons [49] [Figure 7]. Une radiothérapie délivrée avant 14 ans majore le risque de développer un cancer du sein secondaire alors qu'ensuite le sur-risque diminue avec l'âge pour devenir non significatif après 30 ans [28, 33, 45, 50, 51].

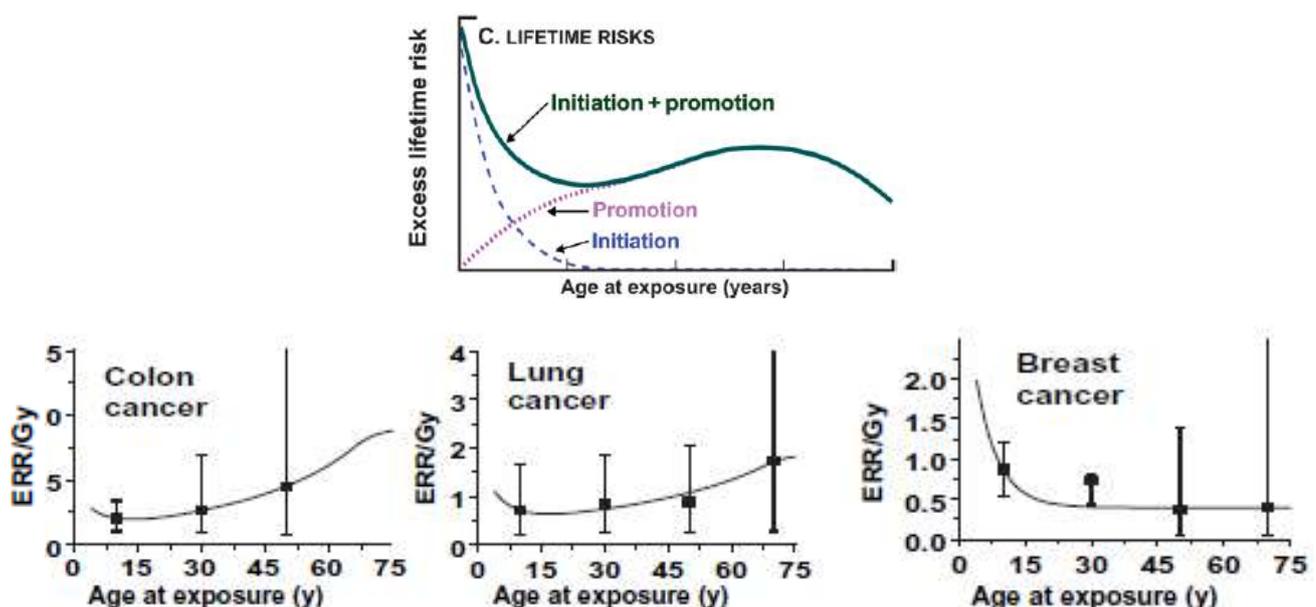


Figure 7. Impact différent des effets cancérogènes des ionisations en fonction de l'âge et des tissus concernés [49]

D'autres études ont précisé l'impact de la puberté au moment de la radiothérapie sur le développement des cancers secondaires. La méthodologie de ces études varie ; certaines ont pu recueillir le stade pubertaire, d'autres l'ont estimé en fonction de l'âge. La période pubertaire semble être une période particulièrement à risque [52]. Une différence significative a été retrouvée lorsque la radiothérapie a eu lieu entre 12 et 16 ans par rapport à avant ou après ($p=0,03$) [53]. En effet, il existait un excès de risque/Gy plus important de 0,44/Gy si la radiothérapie avait eu lieu lors de la puberté, contre 0,29/Gy avant et 0,21 après [30]. En analyse unifactorielle, le risque était 6,7 fois plus élevé à cette période qu'aux autres âges et 1,9 fois en analyse multifactorielle.

1.1.2.6 Impact de la grossesse

Une autre période où la glande mammaire semble plus radiosensible est lors d'une grossesse ou du premier mois qui suit [54]. Une étude portant sur 382 femmes traitées entre autre par radiothérapie pour un LH a révélé une différence significative en cas de radiothérapie lors d'une grossesse ou dans le mois suivant. Une radiothérapie dans ces circonstances induit également un délai plus court dans l'apparition des cancers du sein (13,1 ans versus 18, 9). Cette radiosensibilité peut s'expliquer par l'activité cellulaire à ce moment. En effet, il existe lors de la grossesse et de l'allaitement une nouvelle poussée volumétrique, une saillie plus prononcée et une coloration plus importante de l'aréole. La glande mammaire n'achève ainsi son développement qu'avec la première lactation avec une néoangiogenèse importante intraglandulaire. En outre, en période de gestation, il existe une certaine immunodépression permettant l'immunotolérance du fœtus et potentiellement de certaines cellules mutées et cancérogènes.

1.1.3 Association Radio-Chimiothérapie

Basu et al. [68], ont comparé deux groupes de traitement de LH. Le premier groupe était constitué par les LH de faible risque, traités par une dose moyenne de radiothérapie en mantelet de 36, 4 Gy. Le second groupe était constitué des LH de haut risque, où la dose moyenne de radiothérapie était de 30,2 Gy, mais significativement plus fréquemment associé à une chimiothérapie (80,4% versus 30,7%). Une différence significative de survenue de cancers secondaires du sein entre ces deux groupes a été notée en faveur de l'association radio-chimiothérapie ($p<0,0001$). Le moindre risque après un traitement associant une chimiothérapie et une radiothérapie avec des doses inférieures pour les LH a été confirmé dans d'autres études [21, 70].

Sur un groupe plus hétérogène de cancers, l'association radio-chimiothérapie - qu'elle soit concomitante (RR : 9,71 [2,28-41,40]) ou séquentielle (RR 6,41 [1,35 – 30,44], différence non significative) - augmente fortement le risque contre la chimiothérapie seule (RR : 3,67 [0,66-20,53] ou la radiothérapie seule (RR : 2,24 [0,50-10,11] [39]. Ceci est retrouvé quelque soit le type de tumeur secondaire (sein ou autre organe) [4].

1.1.4 Risque en fonction du premier cancer

Le risque de développer un cancer du sein secondaire ne dépend pas uniquement des traitements antérieurs reçus. Dans de multiples études, il a été mis en évidence que les survivantes de LH étaient plus à risque que les autres [34, 55, 56]. L'étude franco-anglaise portant sur 1814 enfants survivants à un cancer a mis en évidence une différence significative ($p=0,02$) en terme d'incidence du cancer du sein dans cette population, de façon indépendante de la dose de radiothérapie ou des autres traitements reçus, prouvant de ce fait la susceptibilité propre de cette population avec un RR : 7,01 [IC 1,4-30,9] par rapport aux autres cancers [18]. Ceci est possiblement lié à l'immunodépression chronique liée au lymphome de Hodgkin et induite par les traitements [74], ou à un terrain génétique particulier. Il existe également une tendance, malgré un résultat statistiquement non significatif $p=0,15$, qui mériterait d'être confirmé par d'autres études, concernant les enfants ayant eu un neuroblastome avec un RR : 2,9 [IC 0,6-11,6]. La non significativité dans cette étude peut être en partie expliquée par une faible puissance (seulement 16 cas de cancers du sein diagnostiqués dans la cohorte.)

1.1.5 Autres paramètres modulant le risque

Certains autres facteurs sont reconnus pour accroître (obésité, nulliparité) ou diminuer (allaitement, première parité à un jeune âge) le risque de développer un cancer du sein. Le tabagisme, l'utilisation de contraceptifs oraux, n'ont pas été retrouvés comme facteur significatif dans cette population [18, 31, 32]. Face au poids important du facteur « irradiation ionisante », seuls des antécédents familiaux du 1er degré [14, 31, 32, 41, 57] influencent réellement avec un RR 2,7 [1,3-2,5] retrouvé dans la cohorte de la CCSS [36, 71].

Une ménopause précoce induite par les traitements est un facteur protecteur [18, 32, 33]. Les preuves concernent plus une ménopause radio-induite que chimio-induite par les alkylants, qui sont parfois soumis à discussion en raison de leur effet inconstant sur les ovaires [36, 72]. La CCSS retrouve un facteur protecteur d'une ménopause précoce de 0,6 [0,4-1,0] [17].

D'autres études ont suggéré que les déficits immunitaires plus ou moins profonds peuvent augmenter le risque. L'impact de l'asplénie [33, 58, 59] a ainsi été étudié. Les résultats sont variables selon les études. Un problème réside sur la définition de l'asplénie. S'agit-il d'une splénectomie ou d'une asplénie post-radiothérapie ? Dans ce dernier cas, il existe un biais important entre cette variable et la dose reçue au sein. Certaines études ont des biais importants car les groupes ne sont pas comparables sur le statut « dose de radiothérapie aux seins », facteur, que nous avons vu comme étant certainement le plus important. L'étude la plus récente sur la cohorte Euro2k retrouve un impact significatif de l'asplénie en analyse multivariée [39]. D'autres études plus récentes et prenant en compte tous les facteurs de risque suscités sont nécessaires pour éclaircir l'impact de cette variable.

1.2 Illustration avec le Lymphome de Hodgkin

En réponse à cette littérature, les protocoles de prise en charge de tumeurs pédiatriques ont évolué, d'un objectif initialement curatif vers un but curatif avec un risque moindre de séquelles, en diminuant entre autre la dose, la taille des champs et les indications de radiothérapie en pédiatrie. Les protocoles de traitement du LH illustrent parfaitement cette attitude.

Les patientes atteintes de LH ont constitué les premières cohortes de Suivi A Long Terme. La majorité des études s'intéressant aux tumeurs secondaires, et en particulier aux tumeurs mammaires, concerne les patientes ayant eu un LH. D'une part, ce sont les patientes les plus fréquentes, celles qui sont le plus concernées par une radiothérapie médiastinale, et ce sont elles en nombre absolu qui développent le plus de cancers du sein. D'autre part, l'intérêt de s'attarder sur cette cohorte est la particularité que ces tumeurs peuvent être guéries par chimiothérapie seule, radiothérapie seule, ou par une association. Cette relative chimio et radio sensibilité, selon les stades, a permis de faire évoluer les protocoles pour diminuer les effets secondaires tardifs [60-65].

Ainsi, les protocoles de prise en charge des LH avaient comme premier but d'augmenter le taux de survie. Puis rapidement, devant d'excellents résultats (DAL-HD 82 avec des taux de survie à 5 ans de 99% à 90% en fonction des groupes de risque), toute la stratégie thérapeutique a été axée sur le souci de la prévention des effets secondaires (cardiaques, stérilité, tumeur secondaire) en modifiant la chimiothérapie et la radiothérapie [66]. Cette dernière a été régulièrement revue à la baisse selon deux modalités : une moindre dose et un champ plus restreint [Figure 8, Figure 9] passant du concept de champ étendu, EFRT (Extended Field Radiation) [67] avec 2 niveaux de dose (DAL-HD 78) à celui d'IFRT (Involved Field Irradiation) consistant en une irradiation des aires ganglionnaires initialement atteintes [68].

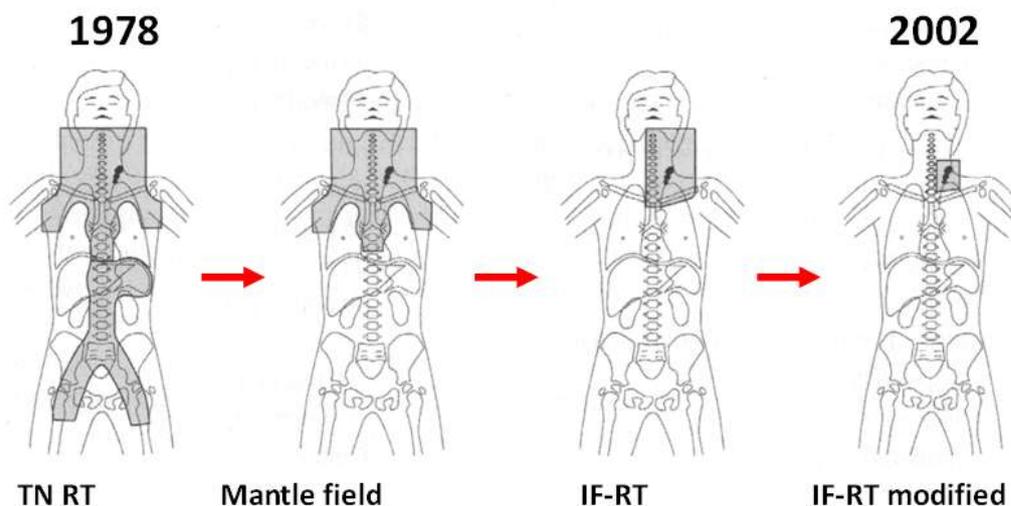
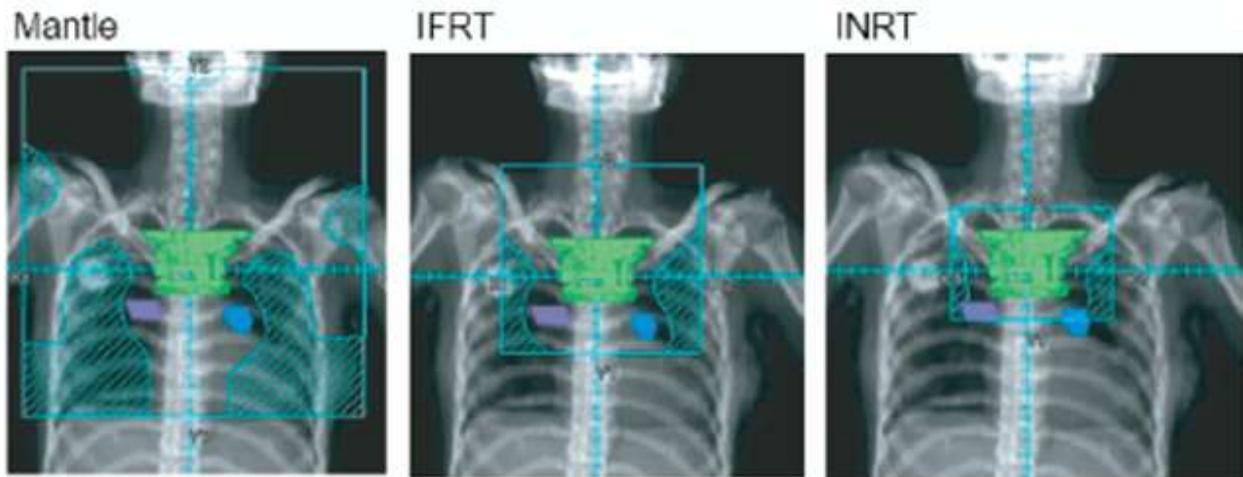


Figure 8. Evolution des champs de radiothérapie pour le traitement des lymphomes de Hodgkin entre 1978 et 2002

Par la suite, l'essai GPOH-HD 95 a étudié l'absence de radiothérapie pour les stades TG1 (soit les stades I et IIA de la classification de Ann Arbor) [69, 70]. Les évolutions actuelles poursuivent d'une part l'évolution de la diminution des champs avec actuellement l'irradiation uniquement des ganglions initialement atteints, INRT (Involved Node Radiotherapy) [65, 84] [Figure 9] et d'autre part, elles s'interrogent sur l'indication ou non de la radiothérapie, quelque soient les stades, en cas de réponse complète après chimiothérapie définie avec les aides du PET-TDM et du scanner (protocole EuroNet – PHL – C1).



légende : Vert, GTV, Gross Tumor Volume ; violet, sein droit ; bleu, sein gauche

Figure 9. Comparaison des champs de radiothérapie pour un LH entre une irradiation en manteau, de type IFRT, de type INRT

Figure empruntée au Dr Tasha MacDonald

Ces réductions de champs irradient de façon moindre les seins [Figure 10].

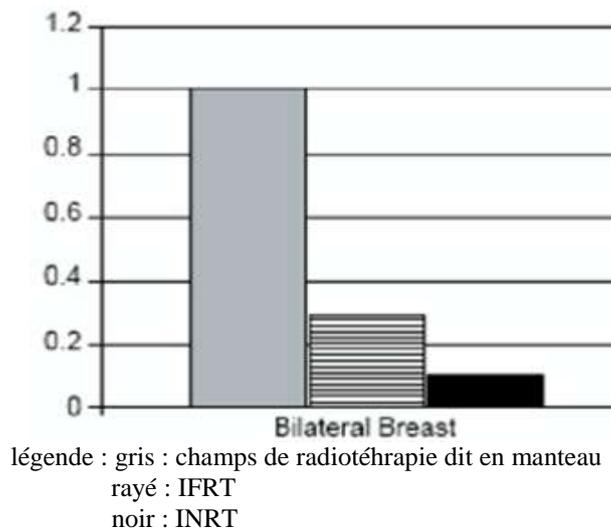


Figure 10. Diagramme montrant la dose moyenne reçue sur les 2 seins selon les champs de radiothérapie dans le traitement d'un LH

Histogramme emprunté au Dr Tasha MacDonald

Une étude publiée en 2007 [86] montre ainsi une diminution significative du risque de cancer du sein radio-induit dans les suites d'un LH grâce aux diminutions de taille des champs d'irradiation selon une IFRT. Cette étude comparait 35Gy avec une irradiation grand champ dite en manteau versus 35 Gy selon une IFRT. Le risque relatif diminuait alors de 65%. Il a été également démontré que le risque de tumeur solide est maximal en plein champ d'irradiation, plus faible en bordure de champ et de plus en plus réduit à mesure que l'on s'éloigne des limites extérieures du champ. De façon identique, De Bruin et al, ont montré sur une cohorte avec un suivi médian de 17,8 ans sur 120 cancers du sein secondaires à un LH, qu'il existe un excès de risque de 2,7 fois lorsque l'on comparait pour des doses similaires une irradiation en mantelet versus un médiastin seul. Cette étude renforce la méta analyse concernant les LH publiée en 2006 qui manquait de recul [63]. Par contre, une étude rétrospective, publiée en mars 2010 [75] ne retrouve pas d'impact favorable sur la carcinogenèse secondaire. Elle concernait 110 enfants traités par chimiothérapie et petite dose d'IFRT (15 à 25,5 Gy +/- complément de 10 Gy sur les masses Bulky ou les réponses incomplètes) avec un suivi médian de 20,6 ans. Il n'a pas été noté de diminution de risque de cancer du sein secondaire. Cette conclusion doit être modérée par la faible puissance statistique de cette étude puisque seulement 6 cancers du sein ont été diagnostiqués.

1.3 Discussion

1.3.1 Impact des techniques modernes

Le facteur primordial est la dose totale reçue par le sein. Plus nous cherchons à être conformationnel, plus nous multiplions les faisceaux et les portes d'entrée. Le résultat globale est alors une meilleure homogénéité de la dose sur le volume cible, moins de doses élevées sur les organes à risque à proximité, mais plus de faibles doses [Figure 11].

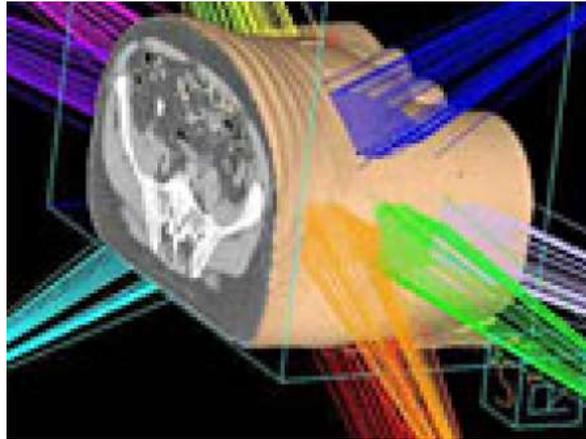
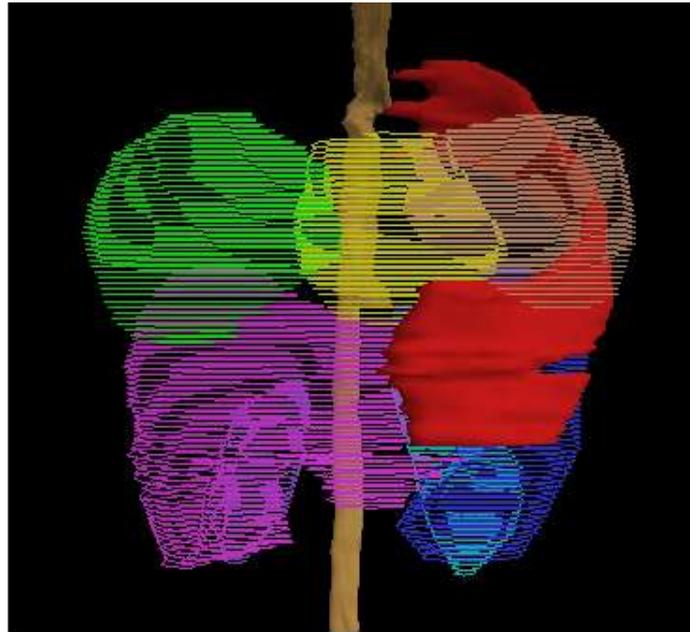


Figure 11. Figure illustrant l'augmentation des faisceaux lors d'une radiothérapie conformationnelle

Avec les techniques modernes de radiothérapie de type modulation d'intensité (IMRT), le sein pourra recevoir des faibles doses (<10 Gy) mais ceci possiblement en 30 fractions ou plus, ce qui n'induit pas le même risque qu'une jeune fille qui aurait reçu cette même dose en 6 fractions et 3 jours lors d'une irradiation corporelle totale. Mais avec l'IMRT et son système de planification inverse, si le sein a été contourné [Figure 12], la dose qu'il recevra pourra être contrôlée voire nulle si une contrainte forte avait été décidée. Il nous paraît raisonnable aux vues des données de cette revue de mettre comme limite que moins de 5% du volume doit recevoir au maximum 2 Gy pour une irradiation abdominale ou cranio-spinale.



légendes : OAR : jaune, cœur ; violet, foie ; mauve, rein droit ; bleu, estomac ;
bleu azur, rein gauche ; vert, sein droit ; beige, sein gauche ; rouge, PTV

Figure 12. Représentation 3D des volumes des organes à risque et du PTV (Planned Target Volume) en vue d'un traitement par tomothérapie hélicoïdale pour une tumeur maligne intercostale des gaines nerveuses périphériques chez une jeune fille de 16 ans (54 Gy sur le PTV)

Un autre point important à souligner est l'impact de la radiothérapie guidée par l'image sur ce risque. Pour permettre une radiothérapie toujours plus conformationnelle et plus reproductible, l'imagerie a fait son entrée dans les salles de radiothérapie pour le contrôle du positionnement. Néanmoins son irradiation n'est pas nulle, et délivre pour un cliché en MégaVolt 4 cGy en instantané ou avec la tomothérapie hélicoïdale pour des coupes scanner 2cGy en 5 minutes. Son intérêt est certain mais son utilisation doit être contrôlée, surtout chez les jeunes patientes et doit éviter de concerner la zone des seins [7, 8]. Les protocoles présélectionnés des machines ne doivent pas être utilisés de façon automatique, il convient de régler les paramètres pour obtenir une image de qualité médiocre mais suffisante au repositionnement tout en diminuant la dose surajoutée, et de diminuer la taille des champs en s'aidant des mâchoires.

Tous les appareils de radiothérapie ne sont pas exactement comparables. A forte dose, la différence en termes de débit n'a pas forcément de répercussion clinique, mais en est-il de même sur des organes très radiosensibles ? Faut-il préférer utiliser une machine à débit lent s'il s'agit d'une patiente adolescente ou en *péri-partum* ? Un plan de traitement en plusieurs faisceaux espacés de quelques minutes ou un faisceau continu ? En effet les résultats expérimentaux de radiobiologie ont montré des différences dans le nombre de réparations de l'ADN entre ces techniques. Sur des tissus très sensibles, ceci peut avoir un impact. Aujourd'hui, où nous balançons régulièrement le poids du bénéfice et du risque pour utiliser la tomothérapie hélicoïdale, l'IMRT, l'arthérapie ou d'autres nouvelles techniques, ces interrogations peuvent être incluses dans la réflexion.

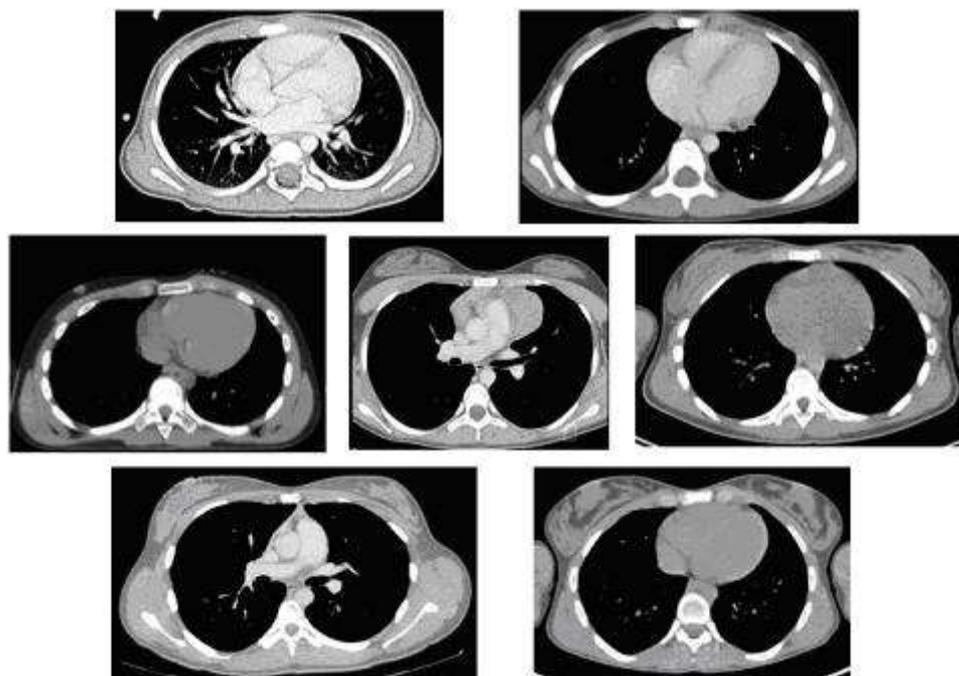
D'autres techniques sont en train d'être testées pour appréhender le risque de tumeurs secondaires et mieux épargner les tissus sains. C'est entre autre le cas de la protonthérapie pour les irradiations cranio-spinales [71], ou dans le cas des lymphomes de hodgkin [72] avec des systèmes de blocage respiratoire pour pouvoir diminuer les marges et entre autre l'Internal Target Volume (ITV) pour les tumeurs mobiles avec la respiration [90, 91].

1.3.2 Comment diminuer le risque ?

1.3.2.1 Proposition de contournage du sein comme Organe A Risque

Aucune donnée n'est encore basée sur une étude prospective où la glande mammaire aurait été contournée *a priori* comme organe à risque par les radiothérapeutes. Par ailleurs, il n'existe pas de recommandation pour le contournage du sein chez une enfant ou une jeune fille en période pubertaire, ni de seuil de dose comme pour les autres organes à risque [73]. Face à ce constat il nous semble obligatoire de conclure cette revue générale par une proposition de contournage.

Le sein est un organe à croissance discontinue [Figure 13]. La puberté comme la grossesse sont les seuls moments où la glande mammaire n'est pas quiescente. Les glandes mammaires dérivent de l'ectoderme et sont visibles très tôt, dès la quatrième semaine de vie de l'embryon sous la forme d'épaississement longitudinal, ligne lactéal ou crête mammaire, depuis la région inguinale jusque la région axillaire. A 6 semaines, la crête disparaît et laisse place aux deux bourgeons mammaires primitifs. Le champ aréolaire correspond à une dépression déterminée par l'invagination du bourgeon au 3^{ème} mois dans le derme puis le tissu sous-dermique (6^{ème} mois). Au cours du 8^{ème} mois, ils se creusent d'une lumière constituant des canaux (15 à 20 par glande.) Autour, le tissu conjonctif se densifie et des cellules musculaires apparaissent sous la plaque aréolaire. Cette glande restera ainsi, sans structure acino-lobulaire, jusque la période pubertaire où sous l'influence des oestrogènes, les structures épithéliales prolifèrent ; les canaux s'allongent, leurs épithéliums se plissent et il se forme à l'extrémité des tubes, des bourgeons qui formeront les lobules. Parallèlement il existe une augmentation du tissu conjonctif et de la vascularisation du tissu adipeux aboutissant à une augmentation du volume du sein, une saillie du mamelon, une pigmentation rosée et un élargissement de l'aréole. La progestérone assure la différenciation sécrétoire des canaux en acini. Le facteur de sensibilité tissulaire aux radiations ionisantes, Wt, dépend en majeure partie de la vitesse de multiplication cellulaire. Un facteur Wt pour la glande mammaire est donc une approximation fautive, car celui-ci varie avec les évolutions de la glande mammaire. Il existe donc plusieurs Wt pour le sein variant selon l'âge.



légendes : 17 mois (S1), 5 ans 7 mois (S2)
12 ans 7 mois (S2), 14 ans 4 mois (S3), 16 ans 2 mois (S4)
19 ans 7 mois (S4), 21 ans 7 mois (S5)

Figure 13. Différents stades de développement mammaire – images scannographiques et corrélation aux stades cliniques de Tanner

Le problème se pose de deux façons : comment connaître la dose reçue par un quadrant du sein d'une femme adulte irradié dans la première enfance ? Les connaissances actuelles ne nous permettent pas d'estimer de façon aussi précise où étaient les cellules mères de tel ou tel quadrant lorsqu'une petite fille a eu une radiothérapie avant la puberté. La deuxième concerne la zone du sein à risque. Faut-il contourer tout le sein ? La glande ? Faut-il inclure le tissu adipeux ?

Chez la jeune fille prépubère, nous recommandons de contourer tout le sein, c'est-à-dire la zone mamelonnaire, dense sur les coupes scannographiques avec une marge autour de 5 mm en latéral, et en hauteur ; et d'aller en profondeur jusqu'au muscle grand pectoral. Il peut être d'une grande aide de cercler le mamelon avec un repère radio-opaque lors du scanner dosimétrique [Figure 14]. Néanmoins, lorsque le PTV, volume cible prévisionnel, est à proximité du sein, si l'on doit faire des compromis, la zone la moins à risque de cancers secondaires est probablement la zone adipeuse, surtout en période pré-pubertaire où la glande est très superficielle. Néanmoins à forte dose, ceci est probablement moins vrai car le risque de sarcome secondaire est alors important [5, 21, 74, 75]. En effet, l'anatomopathologie des cancers du sein est le plus souvent des carcinomes, probablement parce que les sarcomes radio-induits se développent plutôt au-delà de 50 Gy [17, 87], dose peu fréquemment utilisée en pédiatrie. Néanmoins, les sarcomes du sein sont nettement plus fréquents dans cette population que dans la population générale et se développent en plein champ d'irradiation.

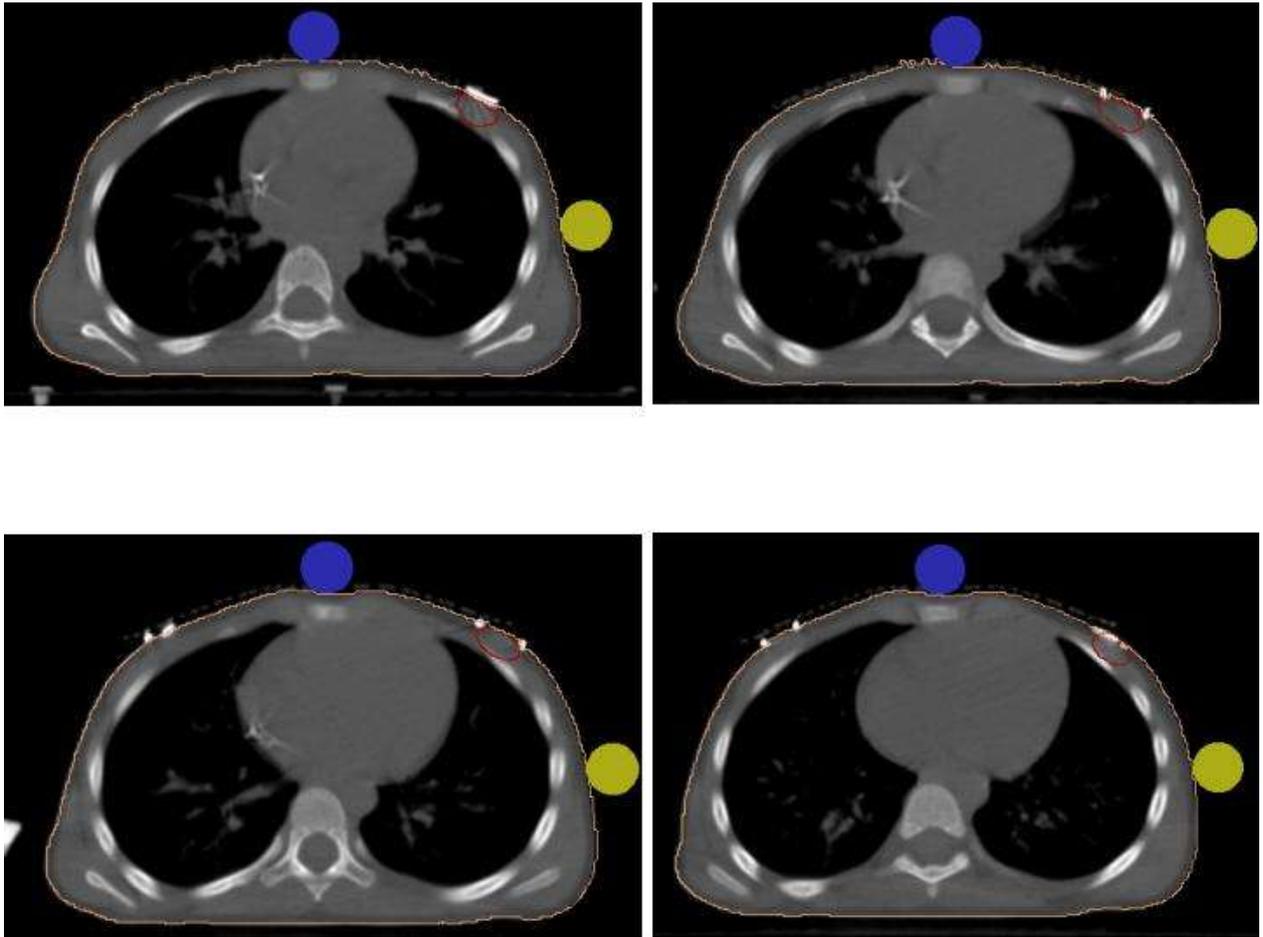
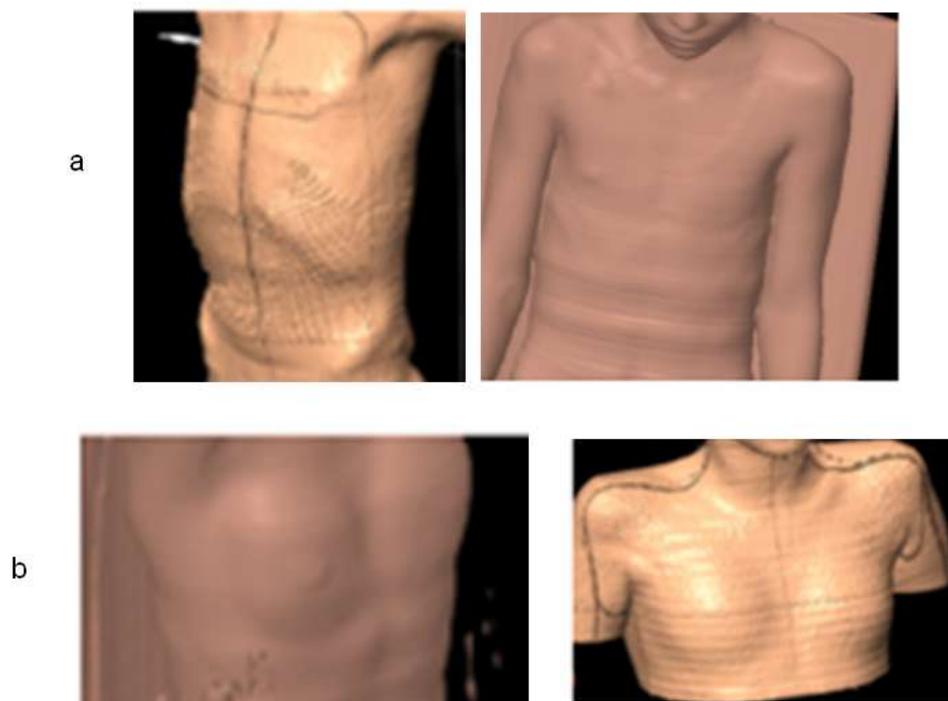


Figure 14. Proposition de contourage du sein comme organe à risque chez une fille prépubère, stade Tanner 1, avec repère clinique du mamelon grâce à un fil radio-opaque.

La période de la puberté est complexe, et il faudra s'aider de l'imagerie et de la clinique [Tableau 1, Figure 15]. La position des bras importe beaucoup, et peut fausser les approximations, surtout lorsque la glande mammaire est en plein développement. Nous conseillons d'examiner la jeune fille en position allongée, bras le long du corps, de fixer des repères métalliques radio-opaques pour délimiter la glande mammaire et de vérifier cliniquement le résultat si nous lui faisons un scanner avec les bras relevés. Ceci est une aide précieuse pour contourer ensuite le sein et surtout pour pouvoir dessiner les limites latérales et en hauteur de la glande.

Tableau 1. Stades de Tanner – description clinique

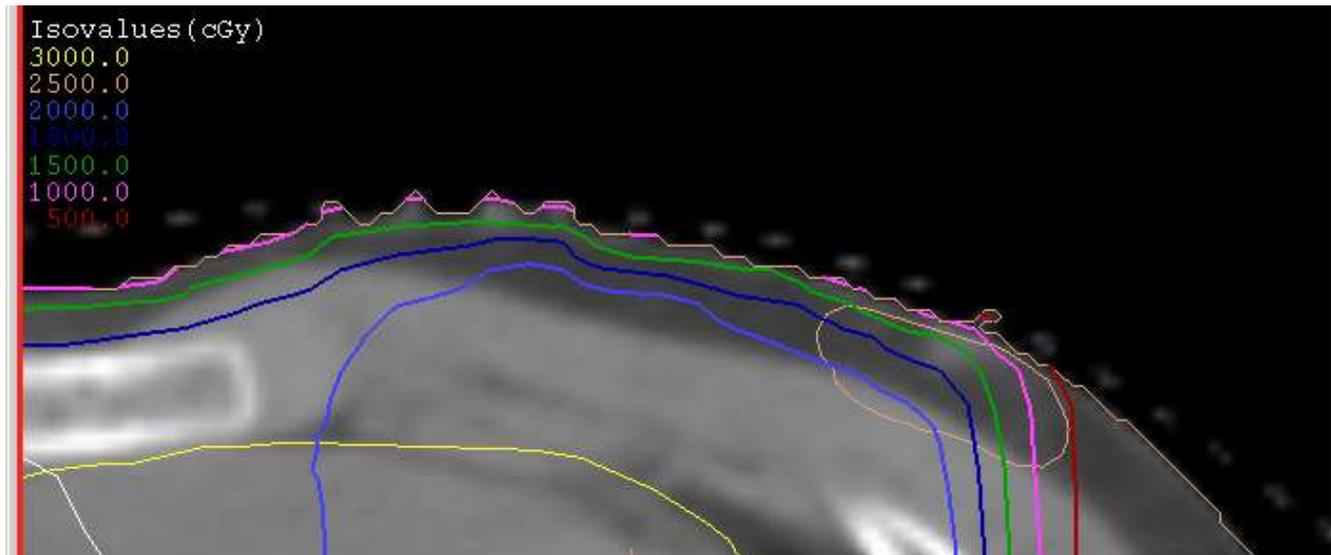
Stades de Tanner	Description clinique
S1	Prépubère, saillie simple du mamelon
S2	Bourgeon mammaire, élargissement de l'aréole
S3	Accentuation de l'élargissement et de la saillie du sein et de l'aréole
S4	Projection en avant de l'aréole et du mamelon
S5	Sein adulte : aréole se confond avec le contour du sein, seul le mamelon fait saillie



légende : a : stade S2 de Tanner
b : stade S4 de Tanner

Figure 15. Reconstruction 3D à partir de scanner montrant l'impact clinique de la position des bras sur celle des glandes mammaires

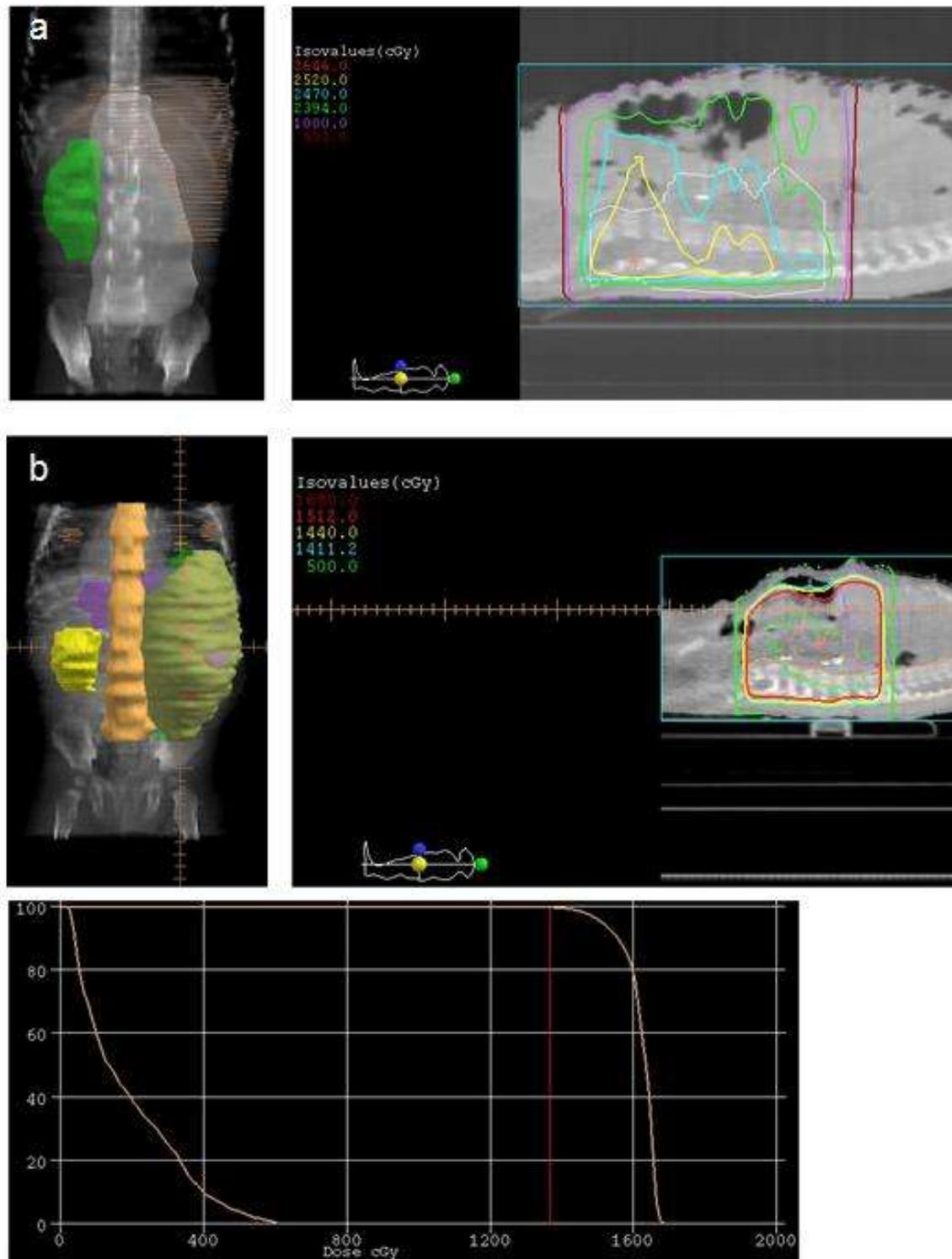
Le contourage et le calcul dosimétrique sont obligatoires pour estimer les doses reçues par les glandes mammaires. Nous ne pouvons nous satisfaire d'une estimation, qui est par ailleurs souvent erronée. En effet, nous avons souvent tendance à estimer la dose aux seins de façon trop élevée [Figure 16]. Une prescription de 20 Gy sur le médiastin avec des photons de haute énergie n'irradie que peu les cellules situées entre 5 et 10 mm de profondeur.



Légende : cerclage orangé, bourgeon mammaire droit

Figure 16. Exemple de dosimétrie où 19,8 Gy est prescrit sur le médiastin en 11 fractions. Lignes d'isodose sous-cutanée au niveau du bourgeon mammaire droit

Comme nous l'avons vu initialement, ce contourage doit être présent quelque soient la pathologie tumorale et la zone à irradier car le sein est très radiosensible, et même les petites doses doivent être évitées. Il est très difficile de prédire la dose reçue aux seins lors d'irradiation abdominale chez de très jeunes enfants, c'est-à-dire avant 4 ans où la taille totale est inférieure à 1 mètre, en moyenne [Figure 17].



Légende :

a : dosimétrie pour le traitement d'un sarcome rénale à cellules claires chez une petite fille de 19 mois, 25,2 Gy sur la loge de néphrectomie – seins non irradiés

b : dosimétrie pour le traitement d'un néphroblastome droit chez une petite fille de 15 mois, 14,4 Gy sur la loge de néphrectomie – sein droit recevant en partie 5 Gy

**Figure 17. Dosimétries d'irradiation abdominale ;
les glandes mammaires sont inconstamment irradiées**

Le contourage et les coupes scanners avec les lignes d'isodose dès 5 Gy, voire 2 Gy, et les histogrammes dose-volume sont obligatoires pour appréhender les risques. Ces données doivent être précisées dans les comptes-rendus de fin de traitement, pour pouvoir être disponibles et proposer un suivi adéquat à distance.

1.3.2.2 Paramètres dosimétriques adaptés

Toutes les interrogations ne sont pas encore résolues. Quel indicateur reflète au mieux les séquelles tardives ? Le pourcentage de tissu recevant plus de 5 Gy, 2 Gy, la dose moyenne, la dose maximum, la dose intégrale ? Plus cette dose augmente, plus le risque augmente. Mais aux doses les plus fortes, l'excès de risque est sous-estimé [94]. Elle donne un ordre de grandeur mais n'est pas représentative pour un patient donné car elle ne prend pas en compte l'hétérogénéité de la dose. A dose intégrale égale, faut-il mieux préférer un plan de traitement délivrant une faible dose sur un grand volume ou une dose relativement plus élevée sur un plus petit volume ? La carcinogenèse est-elle liée à la mutation des cellules du bourgeon mammaire ou est-elle liée également aux modifications du microenvironnement ? Par ailleurs, avec la protonthérapie, et en fonction des nouvelles particules qui pourront être utilisées, pour prendre en compte la différence d'effets stochastiques selon la nature du rayonnement, il faudra comparer toutes ces irradiations en dose équivalente [76]. Une autre possibilité pour comparer les techniques et pour pouvoir choisir la plus adaptée est de se référer aux modèles de calculs de risque de cancers secondaires en fonction de la dose reçue. Ces modèles restent une approximation et le résultat en chiffre absolu dépend du modèle choisi mais est concordant d'un modèle à l'autre pour comparer 2 techniques de traitement [94, 96, 97].

En attendant, les paramètres que nous proposons sont les V2, V5, D50% et de conserver l'HVD dans le dossier.

1.3.2.3 Chimio-protection ?

Avec un risque plus élevé lors de phase de croissance hormono-dépendantes : la puberté, et la grossesse, la question de l'hormono-privation lors d'une radiothérapie touchant la glande mammaire se pose... mais serait-elle suffisante ? *In vitro*, Paulsen et al [77] ont montré qu'une diminution des taux de récepteurs hormonaux sur des cellules de carcinomes mammaires entraînait une moindre radiosensibilité. Mais aucune étude, réalisée dans un but de protection des glandes mammaires, animale, ni clinique *a fortiori*, n'a été retrouvée. Des molécules telles que le tamoxifène auraient-elles leur place, sans augmenter les effets secondaires autres de la radiothérapie [78] ? Le tamoxifène est déjà utilisé en pédiatrie dans le traitement d'hypertrophie mammaire juvénile [79], dans le traitement de sarcomes [80], de fibromatose, de tumeurs gliales [81]. Les effets secondaires possibles sont un retentissement sur l'os (structure, solidité et longueur) [82] mais inconstamment [83].

1.4 Conclusion

La glande mammaire est un organe très radiosensible, et ceci surtout dans les 3 premières décennies. Les enfants, adolescentes ou jeunes adultes traitées par radiothérapie avant 30 ans présentent un risque important de cancer du sein secondaire [Tableau 2].

Tableau 2. Résumé des facteurs de Risque de développer un cancer du sein secondaire après radiothérapie

Le risque de développer un cancer du sein secondaire après avoir été guéri d'un premier cancer traité au moins par radiothérapie est d'autant plus important :

- que la *dose* de radiothérapie reçue était *élevée*,
- que le *fractionnement* était *petit*, et donc la dose/séance importante
- que le *champ d'irradiation* était *large*,
- que le 1^{er} cancer était à un *jeune âge* (diminution progressive après la puberté pour devenir non significatif après 30 ans),
- que la 1^{ère} radiothérapie a eu lieu *pendant la puberté*, ou pendant et 1 mois une *grossesse*,
- que le *statut hormonal* est *conservé*,
- que le premier cancer était un *lymphome de Hodgkin*,
- qu'il existe un déficit immunitaire associé
- qu'il y a des *antécédents du cancer du sein apparentés au 1er degré*.

Devant le fort taux de guérison, l'enjeu de l'oncopédiatre est la guérison à moindre séquelle. Avec les traitements actuels, et surtout les modifications dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin, associant une moindre dose totale et un champ d'irradiation réduit, nous devrions assister à une moindre incidence des carcinomes radio-induits. Mais, par une attitude similaire de vouloir moins nuire, la fonction ovarienne est de plus en plus protégée, or son dysfonctionnement et la ménopause précoce étaient un facteur protecteur...

Devant toute fille recevant un traitement par radiothérapie avant 30 ans, la question de la dose reçue par les glandes mammaires doit être posée, ce qui implique de les contourner pour éviter au maximum une dose supérieure à 3 Gy.

Il est difficile de prédire la dose reçue par les glandes mammaires, surtout dans la toute première enfance et au moment de la puberté. Avant 4 ans, une irradiation des glandes mammaires est inconstante et une dosimétrie adaptée doit être réalisée pour apprécier l'histogramme dose-volume des seins en cas de radiothérapie abdominale (nécessité d'un scanner dosimétrique incluant les mamelons, avec repérage éventuel...), en cas de radiothérapie de l'axe cranio-spinal (nécessité de contournage pour éviter ces zones

essentiellement en cas de planification de traitement par IMRT ou tomothérapie hélicoïdale) ... L'adolescence est une période où la glande mammaire se modifie beaucoup et où la clinique peut être trompeuse. C'est également à partir de l'adolescence que l'impact de la position des bras sur la position des seins est important.

A la lumière de cette littérature, un suivi mammaire a été recommandé précocement (puisque la médiane de survenue varie entre 33 et 40 ans) pour les patientes traitées par une radiothérapie thoracique [Tableau 3]. Or des travaux récents montrent que de faibles doses (≥ 3 Gy) entraînent également un risque majoré de développer un cancer du sein. De plus, plusieurs études cas-témoins montrent une moins bonne survie des CSS post radiothérapie par rapport à des femmes traitées sans radiothérapie [84] ou par rapport à des cancers du sein *de novo* [80]. Nous avons soulevé l'hypothèse que ces cancers potentiellement radio-induits avaient des caractères agressifs similaires aux femmes à haut risque du fait d'une mutation génétique et qu'ils pourraient bénéficier d'un dépistage se basant sur leur protocole. Dans ce but, nous avons étudié les caractéristiques des cancers du sein secondaires développés avant l'âge de 50 ans, âge du dépistage organisé en France, survenant après une radiothérapie ayant délivré ≥ 3 Gy, au moins partiellement, sur le sein ou l'aire axillaire.

Tableau 3. Résumé des recommandations de différentes sociétés scientifiques pour un dépistage

Société savante	Population concernée	Dépistage recommandé	Disponibilité des recommandations pour le public
COG	Femmes ayant reçu ≥ 20 Gy sur le thorax dans l'enfance, l'adolescence ou au début de la vie adulte	Mammographie annuelle + IRM mammaire Dès 25 ans et ≥ 8 ans après la radiothérapie	www.survivorshipguidelines.org
ACS [106]	Femme ayant reçu une radiothérapie thoracique entre 10-30 ans	Mammographie annuelle + IRM mammaire Dès 30 ans ou selon l'avis du spécialiste	www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_Can_breast_cancer_be_Found_early_5.asp
UK CCSG	Femme ayant reçu une radiothérapie médiastinale avant l'âge de 17 ans	IRM mammaire annuelle de 25 à 29 ans Puis mammographie (2 incidences) entre 30-50 ans + IRM mammaire si seins denses	www.cclg.org.uk/research/andreatment/content.php?id=29&id=19
NCI [46]	Femmes ayant reçu ≥ 20 Gy sur le thorax ou ICT Dose comprise entre 7 et 19 Gy	IRM annuelle dès 25 ans + mammographies annuelles à partir de 30 ans Mammographies annuelles à partir de 30 ans	

Abréviation : COG, Childre's Oncology Group ; ASC, American Cancer Society ; UK CCSG, United Kingdom Children's Cancer Study Group; NCI, Netherland Cancer Institute

Ainsi gardons en mémoire le précepte d'Hippocrate dans les *Épidémies* (I, 5) (« ἄσκειν, περὶ τὰ νοσήματα, δύο, ὠφελεῖν, ἢ μὴ βλάπτειν »), soit « Avoir, dans les maladies, deux choses en vue : être utile ou du moins ne pas nuire. »

II – Patients et Méthodes

2.1 Critères de sélection des patients et recueil des données

Nous avons souhaité étudier les caractéristiques des cancers du sein secondaires survenant avant l'âge du dépistage organisé. Pour cela, nous avons inclus toute patiente ayant été traitée **avant, ou à, l'âge de 30 ans** pour une pathologie carcinologique autre que mammaire et ayant reçu une radiothérapie ayant délivré **plus de 3 Gy** sur tout ou partie de **la glande mammaire** ou de **l'aire axillaire** et qui a développé un cancer du **sein** secondairement **avant, ou à, l'âge de 50 ans**. Tout cancer controlatéral survenant avant 51 ans a également été inclus dans l'analyse. Le seuil de 3 Gy a été retenu à la lumière de données de la littérature démontrant un risque accru de cancer secondaire dans les territoires irradiés à des doses supérieures à 3 Gy [7, 9, 14, 30, 46, 85].

Nous avons recueilli les données de 10 centres de radiothérapie : Institut de Cancérologie de l'Ouest-Nantes (ICO), Nantes ; Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif ; l'Institut Curie, Paris ; Centre Paul Strauss, Strasbourg; Institut Bergonié, Bordeaux ; Centre Alexis Vautrin, Nancy ; Institut Claudius Regaud, Toulouse ; Centre Léon Bérard, Lyon ; Centre Henri Becquerel, Rouen ; Polyclinique de la baie, Avranches. Pour 7 centres, les données ont été extraites de façon exhaustive selon les moyens locaux (interrogation de base de données type DIM et analyse des dossiers, interrogation de bases de données informatisées spécifiques constituées dans les centres et régulièrement mises à jour type BERENIS -Base d'Evaluation et de REcherche du Néoplasme Infiltrant et in Situ- à l'ICO de Nantes). A cette cohorte ont été rajoutées les patientes de l'Institut Bergonié, Bordeaux, mais dont la première cancer était exclusivement des lymphomes de Hodgkin, ainsi que les patientes françaises enregistrées dans la cohorte Euro2K gérée par l'UMRS 1018, IGR, Villejuif (Dr F. De Vathaire).

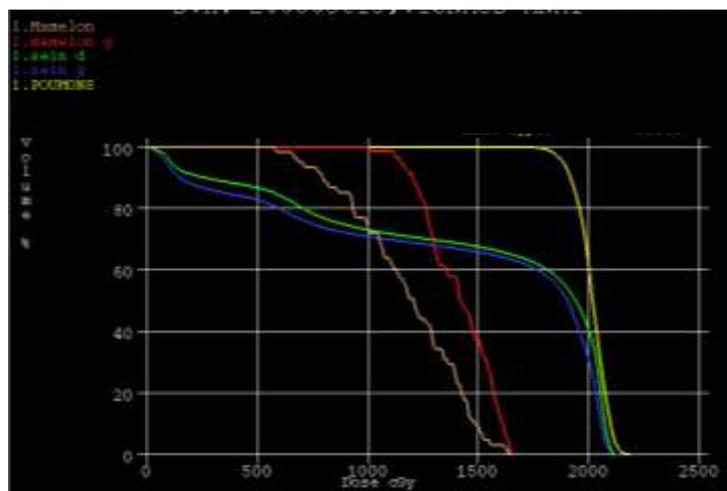
Pour chaque patiente, nous avons repris les données du premier cancer (diagnostic histologique, traitement et ses modalités en précisant les caractéristiques de l'irradiation, séquelles). Pour chaque cancer du sein secondaire, nous avons relevé les facteurs de risque de cancer du sein (statut hormonal, gestité et parité, antécédents carcinologiques familiaux), les données cliniques (mode de révélation, caractéristiques radiologiques), les facteurs pronostiques (stade TNM, statut HER2, récepteurs hormonaux), les modalités thérapeutiques et le devenir. Les statuts ER, PR et HER2 ont été définis selon les recommandations internationales : une positivité pour les marqueurs hormonaux caractérisée par un résultat en immunohistochimie $\geq 10\%$, et pour HER2 par un résultat en immunohistochimie à 3+ ou 2+ avec amplification du gène mis en évidence selon une méthode d'hybridation fluorescente in situ. Les données concernant HER2 ne sont pas présentes pour toutes les patientes, car ceci n'était étudié de façon systématique qu'à partir de 1999 à 2002, selon les centres.

2.2 Validation de la dose de radiothérapie délivrée aux seins lors du premier traitement

Pour estimer la dose délivrée à la glande mammaire pour les patientes irradiées sur le thorax, nous avons reconstruit une dosimétrie type (lymphome médiastinal, médulloblastome, irradiation prophylactique pulmonaire). Nous avons conclu que toute irradiation concernant le thorax apportait une dose supérieure à 3 Gy sur au moins une partie du sein. Pour la plupart des patientes traitées sur le thorax, la dose reçue aux seins a été estimée à l'aide des données dosimétriques de l'époque du traitement.

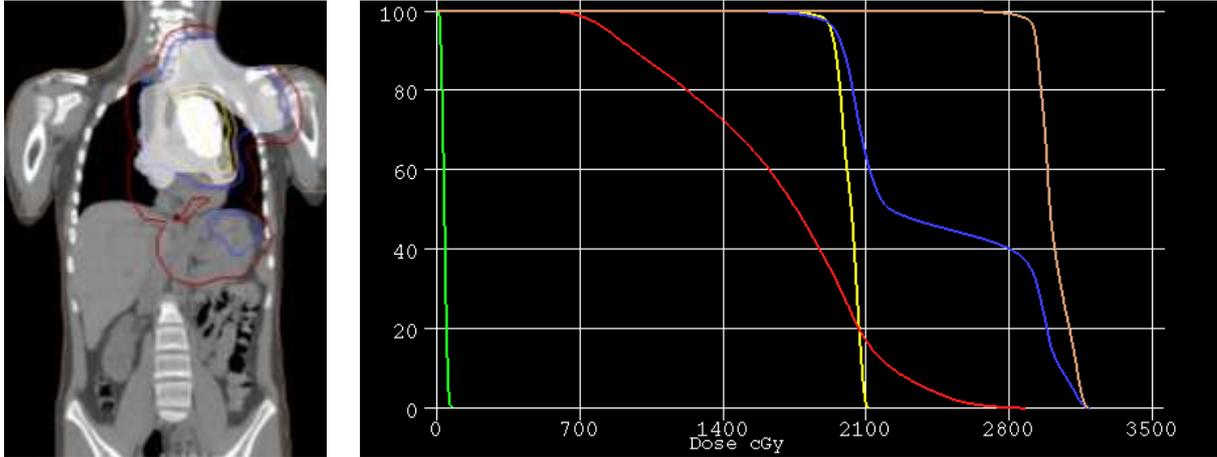
Pour estimer la dose délivrée à la glande mammaire pour les patientes irradiées sur l'abdomen, nous avons reconstruit une dosimétrie type (néphroblastome, neuroblastome). Nous avons conclu que les enfants mesurant plus de 1 m irradiés sur l'abdomen ne recevaient pas de dose de plus de 3 Gy sur la glande mammaire. Par contre, il était nécessaire de reconstruire la dosimétrie pour les enfants mesurant moins de 1 m, car une partie de la glande mammaire pouvait se retrouver dans le champs d'irradiation [Figure 17, Figure 18]. Une reconstruction des données a été nécessaire pour 2 patientes.

a



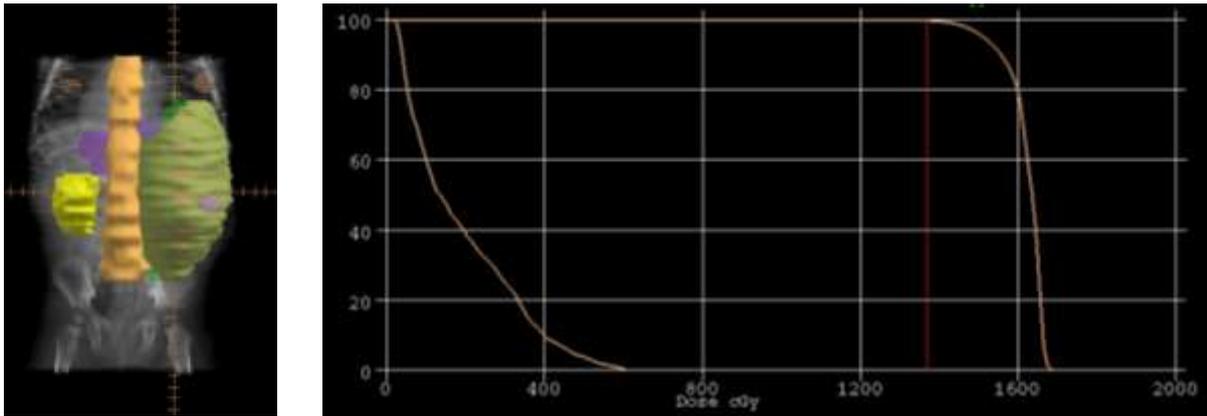
Histogramme dose-volume d'une irradiation pulmonaire bilatérale (20 Gy) dans le cadre de métastases pulmonaires d'un sarcome d'Ewing chez une jeune fille de 16 ans. Sur l'HDV, le mamelon droit est en rosé, le gauche en rouge, les seins droits et gauches sont respectivement en vert et bleu, les poumons sont en jaune.

b



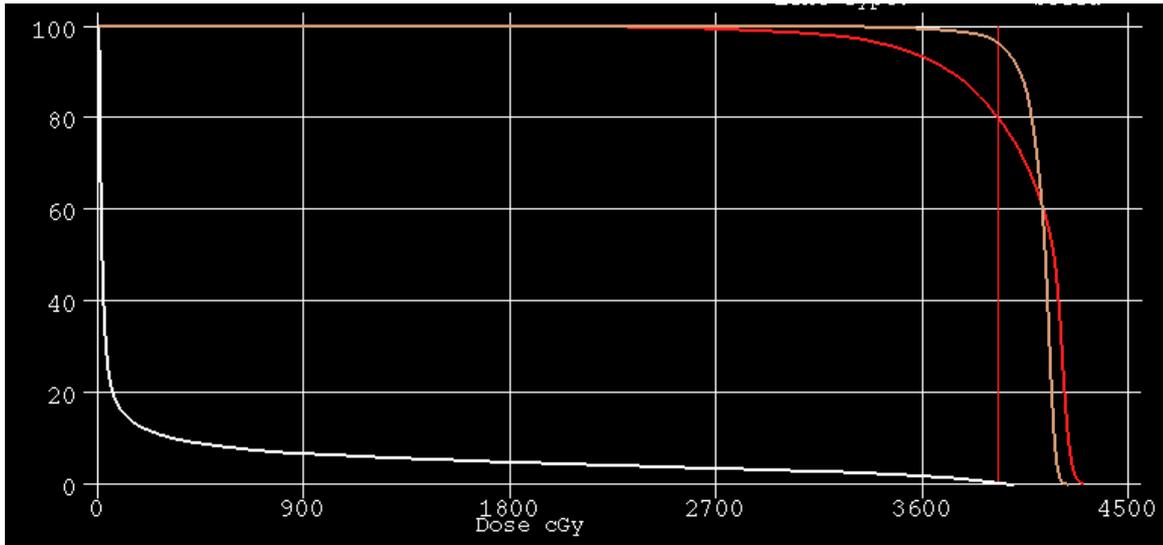
Dosimétrie pour le traitement d'un lymphome de hodgkin : 19,8 Gy PTV1 (blanc transparent) + complément de 10 Gy sur PTV2 (blanc opaque) chez une jeune fille de 12 ans. Bourgeon mammaire entouré en orange. Sur l'HDV, les glandes mammaires droites et gauches sont respectivement en vert et rouge, le PTV1 en bleu et le PTV 2 en orangé

c

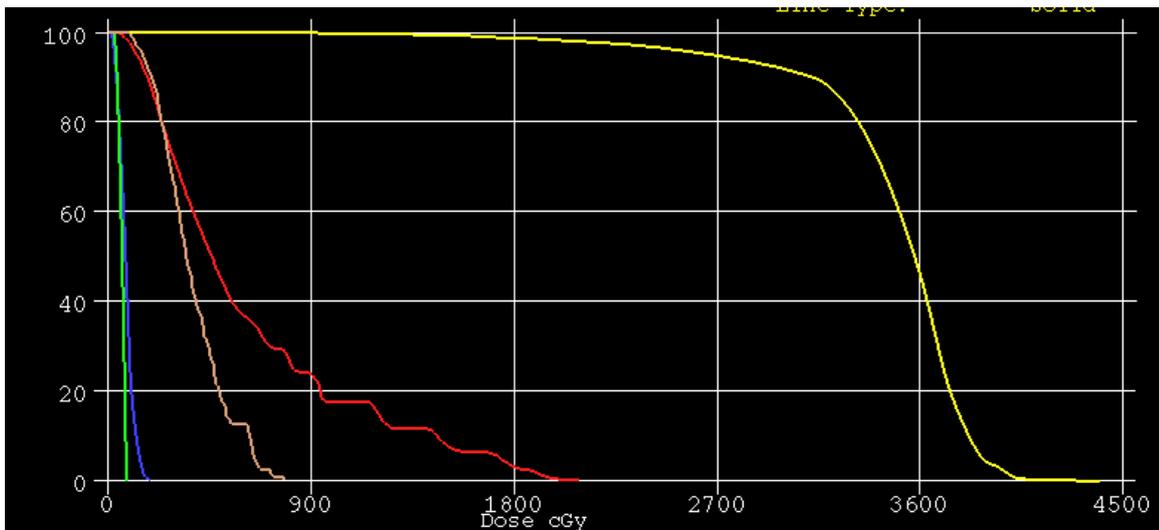


Dosimétrie pour le traitement d'un néphroblastome droit de risque intermédiaire, et résection incomplète chez une petite fille de 15 mois : 14,4 Gy sur le lit opératoire (zone verte dans la 2^{ème} fenêtre). Glandes mammaires dessinées en orangé (2^{ème} fenêtre) – focalement (partie inférieure) le sein doit recevoir plus de 5 Gy (fenêtre 3 : Histogramme dose-volume avec le sein droit (courbe inférieur) et le PTV (courbe supérieure))

d



Histogramme dose-volume d'une radiothérapie pour le traitement d'un rhabdomyosarcome alvéolaire de l'éminence hypothénare de la main droite avec métastases ganglionnaires axillaires droites : 50,4 Gy au niveau de la tumeur initiale et 45 Gy au niveau des aires ganglionnaires chez une jeune fille de 17 ans et 9 mois. Sur l'HDV, le PTV est en rouge, le CTV en beige et le sein droit en blanc.



Histogramme dose-volume d'une radiothérapie pour le traitement d'un médulloblastome de risque standard avec comme première étape 36 Gy en bifractionné, 1 Gy/séance sur l'axe crano-spinal chez une jeune fille de 10 ans et 6 mois. Sur l'HDV, le PTV est en jaune, le mamelon droit en rosé, l'OAR sein droit comme défini précédemment en rouge, le mamelon gauche en vert et l'OAR sein gauche en bleu.

Figure 18. Exemples de dosimétries où la glande mammaire a reçu, au moins partiellement, 3 Gy

Les doses au sein des patientes issues de la cohorte Euro2K ont été évaluées à l'aide des données dosimétriques et d'une reconstruction sur fantôme grâce à l'utilisation du logiciel Dos_EG [48].

2.3 Comparaison avec des groupes de patientes non irradiées pour un premier cancer

Les données recueillies ont été comparées à d'autres groupes de cancers du sein aux caractéristiques connues et décrites dans la littérature. Ont été collectées les données des cancers du sein survenant chez :

- des patientes présentant une mutation BRCA1 ou 2 d'âge ≤ 50 ans
- des femmes jeunes ≤ 35 ans, sans facteur de risque génétique ni antécédent de premier cancer
- des femmes ≤ 50 ans ayant présenté un antécédent de cancer mais n'ayant pas été traitée par radiothérapie ou si celle-ci a eu lieu, la dose estimée aux seins était ≤ 1 Gy
- des femmes ≤ 50 ans sans antécédent de cancer, ni de prédisposition génétique BRCA1 ou 2
- des femmes ≥ 50 ans

Pour affiner les données concernant les caractéristiques des patientes avec CSS infiltrants de type canalaire, lobulaire ou mixte et dont le statut HER2 était connu de type, nous avons mené une étude cas-témoin avec appariement sur l'âge (maximum d'écart accepté à 0,5 ; moyenne d'écart d'âge à 0,13) à raison d'un cas pour deux témoins sans antécédent de cancer, ni de mutation BRCA1 ou 2 connue en puisant dans la cohorte Bérénilis de l'ICO.

2.4 Analyse statistique

Les comparaisons entre la population étudiée et les différents groupes contrôles ont été faites grâce au test du chi² ou en cas de faible effectif avec le test exact de Fisher. Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme significative. Le délai de survenue a été défini comme le délai entre les 2 diagnostics (1^{er} cancer et cancer du sein). Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier. La survie sans événement a été définie comme le temps séparant le diagnostic d'un événement, que ce soit une récurrence locale ou à distance, un décès. La survie sans événement a été censurée à la date des dernières nouvelles pour les femmes en vie, sans récurrence. Une analyse univariée a été réalisée pour étudier l'impact de la dose ou de la puberté sur l'évolution et les caractéristiques du cancer du sein.

Tableau 4. Caractéristiques et traitements du premier cancer survenu avant l'âge de 30 ans

Caractéristiques du premier cancer	Patients	
	Nombre (N=102)	%
Année de diagnostic		
≤ 1980	52	51,0
1981-1990	41	40,2
1991-1995	9	8,8
Histologie		
Lymphome de Hodgkin	72	70,6
Néphroblastome	10	10,4
Autres lymphomes et leucémies aiguës	9	8,8
Neuroblastome	4	4,2
Sarcome	3	3,0
Cancer thyroïdien	1	1,0
Médulloblastome	1	1,0
Mésenchymome de la rate	1	1,0
Séminome ovarien	1	1,0
Chimiothérapie		
Non	14	13,7
Oui	85	83,3
Nr	3	3,0
Chirurgie		
Non	57	55,9
Oui	35	34,3
Nr	10	9,8
Stade pubertaire lors de la radiothérapie		
Pré-puberté (T1, 2)	18	17,7
Lors de la puberté (T3)	20	19,6
Post-puberté (T4, 5)	64	62,8
Grossesse dans les 6 mois précédant ou suivant la radiothérapie	5	4,9
Radiothérapie		
Champs d'irradiation		
Médiastinal	86	84,31
Irradiation corporelle totale	5	4,90
Abdominal	9	8,82
Cervical	1	0,98
Cranio-spinal	1	0,98
Dose maximale estimée sur le sein		
[3 – 12[17	16,7
[12 – 20[9	8,8
[20 – 30[71	69,6
≥ 30	5	4,9
Fractionnement		
< 2 Gy/séance	7	6,9
2 Gy/séance	51	50,0
> 2 Gy/séance	15	14,7
Nr	29	28,4

Abréviation : RT, radiothérapie ; CT, chimiothérapie ; T, stade de Tanner ; Nr, non renseigné

III – Résultats

3.1 Premier Cancer

Nous avons recueilli les données de 102 patientes ayant présenté 119 cancers du sein diagnostiqués entre 1975 et 2010, à un âge médian de 17 ans [0,6-30,6], traitée pour un premier cancer avant 30 ans (LH dans 75% des cas) [Tableau 4]. L'irradiation du premier cancer a délivré une dose totale ≥ 3 Gy sur au moins une partie du sein ou de l'aire axillaire, en 6 à 27 séances sur un étalement de 3 jours à 6 semaines. Quatre-vingt-trois pourcent des patientes ont également reçu de la chimiothérapie dont 51,8% à base d'anthracycline. Les pathologies traitées sans chimiothérapie étaient des LH (64%), des sarcomes (14%), un néphroblastome, un neuroblastome et un séminome ovarien. Pour la majorité des patientes, la radiothérapie irradiait le médiastin à une dose entre 9 et 50 Gy selon un fractionnement médian de 1,80 Gy/séance [1,6-3,6]. Pour 5 patients, une irradiation corporelle totale délivrait une dose de 12 Gy en bifractionné sur 3 jours. Pour 9 patientes (6 néphroblastomes, 2 LH et un mésoenchymome de la rate), le traitement par radiothérapie concernait l'abdomen, mais irradiait la glande mammaire au moins partiellement, à une dose ≥ 3 Gy. Près d'une patiente sur cinq a reçu sa radiothérapie lors de la phase pubertaire, ou à proximité d'une grossesse. Ce chiffre est possiblement sous-évalué en raison de l'absence de données sur la parité pour 59,8% des femmes de la cohorte.

3.2 Cancers du Sein Secondaires – caractéristiques et comparaisons

3.2.1 Délai et Age de survenue

Le délai médian d'apparition du premier CSS avec le premier cancer du sein était de 20,7 ans [3,0-42,9]. L'âge moyen lors du premier cancer du sein était de 36,7 ans [16,1-50,3] pour une médiane à 38,2 [Tableau 5]. L'année médiane du diagnostic était 2001 [1975-2010]. Quatre patientes traitées par radio-chimiothérapie (40 Gy sur le médiastin) pour un LH ont présenté un CSS de survenue précoce (avant 8 ans), avec un délai de 3 à 7 ans après le premier cancer.

Tableau 5. Distribution de l'âge lors du cancer du sein secondaire et délai de survenue

Age lors du premier épisode de CSS		
Age (ans)	Nombre (N=102)	%
≤ 30	16	15,7
31-35	25	24,5
36-40	32	31,4
41-50	29	28,4
Délai de survenue avec un 1 ^{er} CSS		
Intervalle (ans)	Nombre (N=102)	%
≤ 8	4	3,9
9-19	46	45,1
≥ 20	52	51,0

Abréviation : CSS, cancers du sein secondaires

3.2.2 Diagnostic et Imagerie

Pour 88% des femmes de la cohorte, le diagnostic a été porté à un stade symptomatique (douleur, masse, écoulement ou rétraction cutanée). Dix-huit femmes (17,7%) bénéficiaient d'un suivi mammaire avant le diagnostic de CSS, soit uniquement clinique (4), soit par mammographies à un rythme annuel ou bisannuel (13), soit semestriel par échographie et mammographie pour une patiente à haut risque (50 Gy au niveau médiastinal et 3 antécédents familiaux de cancers du sein). Un cancer du sein a été diagnostiqué en dehors de cette surveillance pour 4 femmes. Il n'a pas été noté de différences en termes de taille tumorale ou de statut ganglionnaire entre le groupe des femmes suivies et celles non suivies (respectivement pT1a-b : 45% vs 25%, p=0,61 ; pN1 : 17,7% vs 31,9%, p=0,13).

L'aspect mammographique des CSS ne présentait pas de particularités en comparaison avec la population générale. Pour 8,8% des patientes d'un âge moyen de 33,7 ans [27,4-46,5], la mammographie n'était pas informative. Une IRM a été réalisée chez 5 patientes (4,9%).

Tableau 6. Caractéristiques des cancers du sein secondaires et comparaison à différents groupes contrôles.

	CSS ≤ 50 ans		BRCA1 ≤ 50 ans			BRCA2 ≤ 50 ans			≤ 35 ans			≤ 50 ans et ATCD sans RT*			≤ 50 ans sans ATCD			≥ 50 ans			
	No (N=119)	%	No (N=83)	%	p	No (N=44)	%	p	No (N=218)	%	P	No (N=56)	%	P	No (N=2074)	%	P	No (N=4736)	%	p	
Age																					
Moyenne (ans)	37,66		39,37		NS	36,55		NS	32,36		<0,05	43,30		<0,05	39,46		<0,05	63,55		<0,05	
IC 95%	25,0-50,3		26,6-50,5			26,8-48,9			22,3-35,9			27,4-50,9			22,3-50,3			50,0-90,0			
Att. Controlatérale	17	16,7	12	16,9	NS	8	22,2	NS	19	9,5	<0,04	5	8,9	<0,05	143	6,9	<0,05	208	4,4	<0,001	
Synchrones	9	8,8	2	2,8	NS	2	5,6	NS	0	0,0	<0,01	2	3,6	<0,05	62	3,0	<0,05	Nr			
Métachrones	8	7,8	10	14,1	NS	6	16,7	NS	19	9,5	NS	3	5,4	NS	81	3,9	NS	Nr			
Anatomopathologie																					
C. canalaire IS	10	8,4	1	1,2	0,03	6	13,6	NS	13	6,0	NS	4	7,1	NS	259	12,5	NS	532	11,2	NS	
Comp. canalaire I	97	81,5	51	61,4	<0,01	29	65,9	NS	189	86,7	NS	41	73,2	NS	1534	74,0	NS	3529	74,5	NS	
Comp. lobulaire I	7	5,9	3	3,6	NS	4	9,1	NS	8	3,7	NS	3	5,4	NS	205	9,9	NS	613	12,9	0,01	
Autres	9	7,6	28	33,7		6	13,6		10	4,6		10	14,1		114	5,5		82	1,7		
C. invasifs	109		82			38			205			52			1815			4204			
Taille																					
pT1a,b	26	25,5	2	8,0	0,059	0	0,0	0,02	49	25,3	NS	11	21,1	NS	450	26,4	NS	1043	25,0	NS	
pT1c, pT2	61	59,8	22	88,0		16	94,1		124	63,9		4	7,7		1140	66,8		2882	68,9		
pT3,4	15	14,7	1	4,0	NS	1	5,9	NS	21	10,8	NS	36	69,2	<0,01	116	6,8	<0,01	256	6,1	<0,01	
Multifocal	16	14,7	Nr			Nr			9	4,4	<0,01	13	25,0	NS	400			995	23,7	NS	
Statut ganglionnaire																					
pN0	70	68,6	35	74,5	NS	10	45,5	0,04	108	52,7	<0,01	21	39,6	<0,01	1013	56,1		2747	63,6	NS	
pN1	32	31,4	12	25,5		12	54,5		97	47,3		32	60,4		794	43,9		1575	36,4		
Métastatique au dg	2	1,8	Nr			Nr			4	2,0	NS	6	11,5	<0,01	47	2,6		171	4,2	NS	
Présence d'embolies	20/61	32,8	Nr			Nr			8/25	32,0	NS	2/ 8	25,0	NS	65/ 230	28,3		90/ 538	16,7	<0,01	
In situ associé	47/89	52,8	Nr			Nr			98/140	70,0	<0,01	30/36	83,3	<0,01	929/1286	72,2		2219/3297	64,3	<0,01	
Score SBR																					
I	19	21,8	2	4,9	0,02	1	4,8	NS	7	4,5	<0,01	8	19,5	NS	289	19,3		981	25,6	NS	
II	34	39,1	12	29,3		10	47,6		100	64,5		24	58,5		847	56,7		2132	55,5		
III	34	39,1	27	65,9	<0,05	10	47,6	NS	48	31,0	NS	9	22,0	<0,01	359	24,0	0,06	726	18,9	<0,05	
Récepteurs hormonaux																					
ER+PR+	52	62,7	7	20,6	<0,001	6	35,3	0,04	93	58,9	NS	31	79,5	0,02	996	69,3	NS	2283	56,9	NS	
ER-PR-	28	33,7	26	76,5		7	41,2		47	29,7		5	12,8		286	19,9		533	13,3		
Autres	3	3,6	1	2,9		4	23,5		18	11,4		3	7,7		156	10,8		1194	29,8		
HER2*																					
HER2+	2	3,9	2	9,5	NS	0	0,0	NS	31	33,7	<0,01	7	30,4	<0,01	143	22,4	<0,01	191	12,8	0,06	
HER2-	49	96,1	19	90,5		12	100,0		61	66,3		16	69,6		494	77,6		1306	87,2		
Triple négatif																					
Oui	15	29,4	13	61,9	0,01	5	41,7	NS	13	15,7	0,057	1	4,3	<0,05	65	10,3	<0,01	156	10,4	<0,01	
Non	36	70,6	8	38,1		7	58,3		70	84,3		22	95,7		569	89,7		1339	89,6		

Abréviation : No, nombre ; et ATCD sans RT, antécédent de cancer traité sans radiothérapie ou à des doses maximales sur le sein < 1 Gy ; sans ATCD, sans antécédent de cancer, ni mutation BRCA ; IC, intervalle de confiance ; Att, atteinte ; C., carcinome ; Comp., composante ; IS, *in situ* ; I, invasif ; Récept., récepteurs ; dg, diagnostic ; score SBR, score de Scarff Bloom Richardson ; Nr, non renseigné ; NS, non significatif ; *, il n'existe pas de différence significative avec le groupe ≤ 50 ans sans ATCD hormis le % de pT3,4 et la moyenne d'âge.

3.2.3 Caractéristiques des cancers du sein secondaires et comparaison avec différents groupes contrôles

La localisation des CSS ne différait pas significativement des cancers du sein retrouvés dans la population générale, le quadrant supéro-externe étant le plus représenté. Néanmoins, lorsque les champs d'irradiation du premier cancer ne concernaient que l'abdomen, il était noté une localisation dans les quadrants inférieurs dans 44,4% des cas contre 19,8% dans la population générale ($p < 0,05$).

Parmi les 102 femmes de notre étude, 17 ont présenté une atteinte bilatérale avant l'âge de 51 ans (16,7%), ce qui est comparable à la population porteuse de mutation BRCA1 ou 2 et significativement plus importante que les femmes avec cancer du sein avant 35 ans [Tableau 6].

Parmi les 119 CSS, il n'était noté que 10 (8,4%) carcinomes canaux *in situ* (CCis) de taille moyenne de 17,4 mm [2-35]. La majorité (87,4%) des CSS était représentée par des carcinomes invasifs, dont la nature précise ne différait pas significativement avec les autres groupes de patientes. Une composante sarcomateuse associée était retrouvée pour 4 CSS. Un score SBR (Scarff Blood Richardson) égal à III a été retrouvé chez 39,08% des CSS invasifs, ce qui ne diffère pas des cancers retrouvés en cas de mutation BRCA2 ou des cancers de la femme jeune réputés comme agressifs. Parmi 83 CSS à type de carcinomes infiltrants canalaire ou lobulaire, il existait une proportion plus importante de tumeurs ER+/PR+ en comparaison avec les tumeurs survenant chez des patientes porteuses de mutation BRCA1 ou 2 ($p < 0,05$). Parmi les 51 CSS dont le statut HER2 était connu, nous n'avons retrouvé que 2 patientes surexprimant HER2, ce qui est significativement moindre que parmi la population des femmes de moins de 35 ans ou les patientes ≤ 50 ans avec ou sans antécédent de cancer, mais de manière comparable aux patients présentant une mutation de BRCA. Parmi ces 51 patients, un phénotype 'triple négatif' a été retrouvé dans 29,4% des cas, ce qui est comparable aux cancers du sein survenant en cas de mutation BRCA1 ou 2, et avec une tendance plus importante que dans le groupe moins de 35 ans ($p = 0,057$), mais significativement plus important que parmi les patientes ≤ 50 ans avec ou sans antécédent de cancer. Une composante de carcinome *in situ* associé a été retrouvée dans 46 (54,8%) des 84 CSS pour lesquels l'information était présente. Des différences significatives existent entre les deux groupes de cancers du sein secondaires. L'impact du rôle de la radiothérapie se retrouve également par l'absence de différence significative sur les caractéristiques autres que le stade TNM entre le groupe ≤ 50 ans et antécédent de cancer sans radiothérapie et ≤ 50 ans sans antécédent.

3.3.4 Traitements des Cancers du Sein Secondaires et Evolution

3.3.4.1 Traitements

☒ Cancers *in situ*

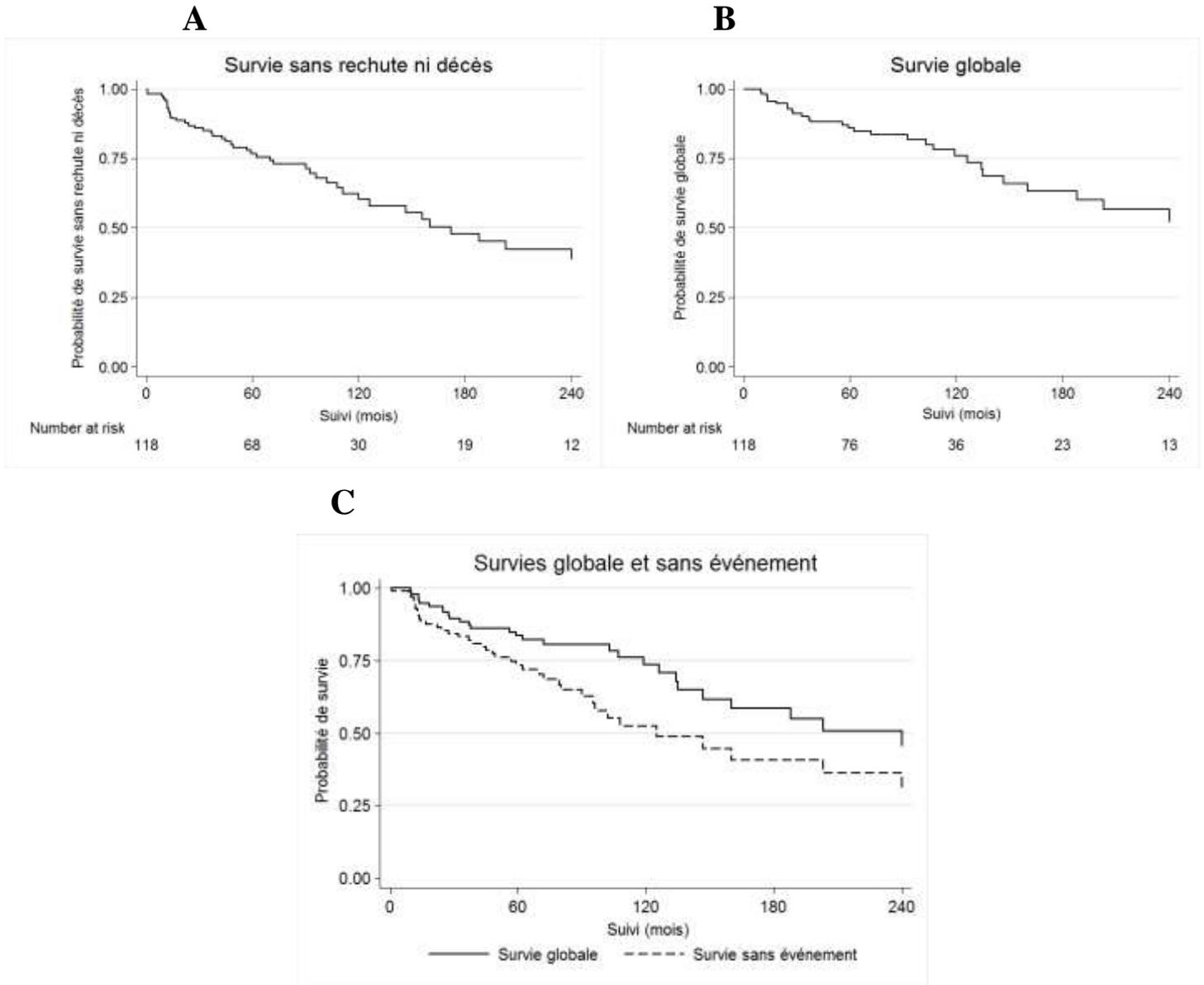
La chirurgie était une mastectomie pour 50% et une tumorectomie pour 50%. Une radiothérapie a été réalisée chez 37,5% des patientes et 25% ont été traitées par traitement hormonal adjuvant (tamoxifène.) Sur un suivi moyen de 53,2 mois [7-225], aucune patiente n'a présenté de récurrence locale, ni d'évolution en carcinome infiltrant.

▣ Cancers invasifs

Les données sur la chirurgie étaient disponibles pour 100 CSS (une patiente métastatique au diagnostic n'a pas eu de chirurgie), 53,0% patientes ont été traitées par mastectomie (initiale ou après reprise.) Une chimiothérapie a été administrée chez 64,0% des patientes dont 12,3% en néoadjuvant, et 52,5% des patientes ont été traitées par radiothérapie. Les antécédents de traitement par radiothérapie et chimiothérapie pour un précédent cancer ont des impacts importants sur la prise en charge des CSS [Tableau 7]. La radiothérapie est moins fréquemment prescrite, mais cette attitude se module au cours du temps, comme en témoignent les années moyennes de traitement avec radiothérapie : 2000 contre sans radiothérapie : 1995 ($p < 0,05$). Par ailleurs, le schéma thérapeutique est centre-dépendant, illustrant l'absence de référentiel pour la prise en charge de ces CSS. La radiothérapie délivrée concernait l'ensemble du sein plus ou moins un complément sur le lit tumoral (88% des radiothérapies adjuvantes après traitement conservateur) dont 2 en curiethérapie. Aucune radiothérapie partielle n'a été réalisée. Les champs de la radiothérapie ne concernaient que peu les aires ganglionnaires (12,5%) ; les doses sur le sein variaient de 40 à 50 Gy avec un complément de 9 à 24 Gy lorsqu'il était ajouté. Par ailleurs, aucune patiente avec un CSS ayant une composante sarcomateuse n'a reçu de radiothérapie en adjuvant. Les chimiothérapies administrées variaient au cours du temps, au rythme des protocoles et référentiels ; 17,24% des patientes, dont 30% souffraient d'une cardiopathie séquellaire du premier traitement, n'ont pas reçu d'anthracycline pour leur CSS. Néanmoins, lorsqu'il existait une indication de chimiothérapie en raison d'une atteinte ganglionnaire, d'un garde SBR III, ou d'un statut triple négatif chez une femme jeune, la raison de la non administration n'était pour aucune d'elle liée à une insuffisance cardiaque [Tableau 7].

Tableau 7. Schéma thérapeutique utilisé pour le traitement de CSS avec profil agressif

CSS	Mastectomie	Chimiothérapie	Radiothérapie
N1	78,3	86,7	45,2
Triple négatif	28,6	83,3	55,6
SBR III	67,7	85,3	26,5

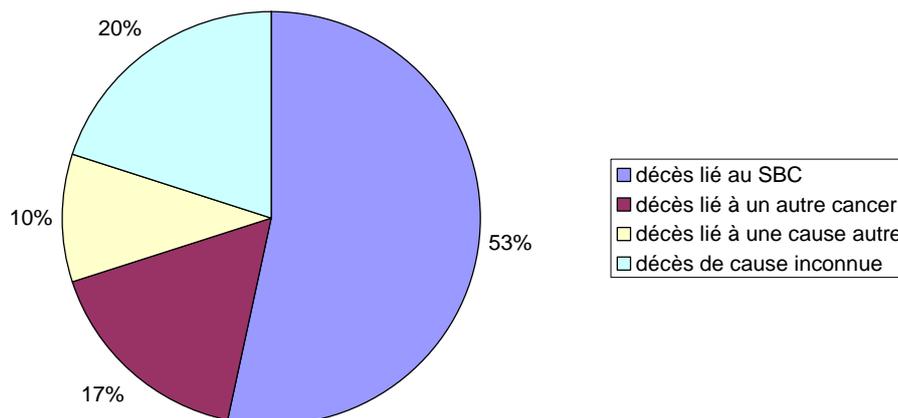


Légendes : évènement graphique A, rechute locale ou métastase
 évènement graphique B, rechute locale, métastase ou cancer du sein controlatéral métachrone
 A et B : données par cancer
 C : données par patientes

Figure 19. Survies sans évènement et globale des patientes incluses dans notre étude

3.3.4.2 Survie

Cent une femmes et 118 cancers étaient analysables pour le suivi car une patiente a été perdue de vue après sa chirurgie mammaire. La survie globale à 5 ans était de 85,86% [IC 95%: 77,59-91,25] avec une survie sans évènement de 76,69% [67,39-83,66] ; à 20 ans ces survies respectives étaient de 52,22% [35,57-66,47] et 38,75% [24,74-52,55] [fig.33.] Sur un suivi moyen de 99 mois, 13,86% (14) des femmes ont récidivé localement dans un délai moyen de 88 mois [12-314], malgré une radiothérapie adjuvante pour toutes sauf une. Les histologies initiales des CSS étaient des carcinomes invasifs de type canalaire, lobulaire ou mixte et de grade SBR II (60%) ou III (40%). Au cours du suivi, 18% des patientes sont devenues métastatiques dans un délai moyen de 39 mois [1-120]. Toutes avaient été traitées pour des CSS invasifs de type canalaire ou lobulaire ou mixte de grade SBR II (41,2%) ou III (58,2%), dont 50% avec une atteinte ganglionnaire atteinte ganglionnaire, 58,82% avec une composante in situ associée, et 75% avec des embolies ; 88,9% des patientes avaient reçu initialement de la chimiothérapie et seulement 25% de la radiothérapie. A la relecture des dossiers, l'absence de traitement par chimiothérapie était liée au fait que le CSS était un troisième évènement cancéreux dans la vie de ces femmes. Au cours du suivi, un décès est survenu chez 30 patientes (29,70%) à un âge moyen de 42,81 ans [27,57-67,00]. Dans seulement 53%, le décès était lié à la progression du cancer du sein [Figure 20].



Abréviations : CSS, cancers du sein secondaires

Notes : les autres cancers étaient 2 carcinomes pulmonaires, un cancer thyroïdien, un cancer œsophagien et une leucémie aigue myéloblastique. Les décès autres étaient une infection intercurrente, un infarctus du myocarde et un suicide.

Figure 20. Répartition des causes de décès retrouvées dans la cohorte des CSS

Tableau 8. Caractéristiques, Traitement et Evolution des CSS – Etude cas-témoins

Caractéristiques	CSS		Témoins		P
	No (N=50)	%	No (N=100)	%	
Age moyen (ans)	38,3		38,2		NS
Etendue (ans)	[28,0-48,0]		[28,1-48,0]		
Anatomopathologie					
CCI	47	94	94	94	NS
CLI	2	4	2	2	NS
CCI+CLI	1	2	4	4	
Taille (mm)	21,56		19,06		0,001
Etendue (mm)	[0-70]		[0-65]		
Multifocalité	9	18	3	3	NS
Envahissement ganglionnaire	48		100		
N+	19	40	25	25	NS
N-	29	60	75	75	
Score SBR					
I	9/48	19	12	12	NS
II	16/48	33	50	50	NS (0,056)
III	23/46	48	38	38	NS
<i>in situ</i> associé	27/46	59	74/94	79	0,01
Emboles	14/40	35	5/17	29	<0,001
Récepteurs hormonaux					
ER+PR+	30	60	68	68	NS
ER-PR-	16	32	21	21	NS
ER+PR-	4	8	9	9	NS
ER-PR+	0	0	2	2	NS
HER2					
HER2 +	2	4	26	26	0,001
HER2 -	48	96	74	74	0,001
Phénotype triple négatif	15	30	14	14	0,02
Traitement					
Année du diagnostic	2004		2003		NS
Etendue (ans)	[1989-2010]		[1986-2009]		
Traitement adjuvant					
Chimiothérapie	34/49	87	88	88	0,006
Néoadjuvante	3/49	6	28	28	0,002
Adjuvante	31/49	63	60	60	NS
Radiothérapie	27/49	55	94	94	<0,001
Evolution					
Suivi moyen (ans)	6,26		5,46		
Etendue (ans)	[0,7-25,7]		[0,6-22,3]		
Métastatique	7/50	14	13/88	15	NS
Décès	8/50	16	19/100	19	NS

Abréviations : CSS, cancers du sein secondaires ; NS, non statistiquement significatif ; CCI, carcinome canalaire infiltrant ; CLI, carcinome lobulaire infiltrant ; SBR, grade Scarff Blood Richardson, ER, récepteur à l'œstrogène ; PR, récepteur à la progestérone

3.3 Cancers du Sein Secondaires – étude cas-témoin sur les CSS infiltrant de type canalaire ou lobulaire dont le statut HER2 était connu

Afin de confirmer le caractère agressif des CSS, une étude cas-témoin a été menée par rapport aux femmes de même âge et sans antécédent. Cinquante CSS ont été comparés à 100 cancers du sein primitifs, sans mutation BRCA connue [Tableau 8]. Les particularités significatives retrouvées sont : une plus grande tendance à la multifocalité, une composante in situ associée moins fréquemment retrouvée, des embolies plus fréquents, une surexpression ou une amplification de HER2 moins fréquente et un phénotype triple négatif deux fois plus fréquent. Le traitement différait avec une utilisation significativement moins fréquente dans le groupe CSS de chimiothérapie et de radiothérapie et une chirurgie plus souvent non conservatrice. Dans les CSS, parmi celles qui n’avaient pas reçu de radiothérapie, 68% avaient eu une mastectomie. Nous n’avons pas pu réaliser de comparaisons sur les courbes de survie en raison de l’absence d’appariement sur l’année de prise en charge du cancer du sein et le risque d’un biais de confusion en ne prenant les témoins que sur une région et non pas sur l’ensemble des centres ayant participé à l’étude. Sur un suivi moyen relativement court (< 10 ans), le nombre de métastases ou de décès observés n’est pas significativement différent, par contre les décès étaient liés au cancer du sein pour 62,5% dans la cohorte CSS versus 94,7% dans les témoins ($p=0,03$). Malgré une agressivité clinico-biologique, à 5 ans, l’espérance de survie sans évènement à 5 ans était d’environ 76% [Figure 21].

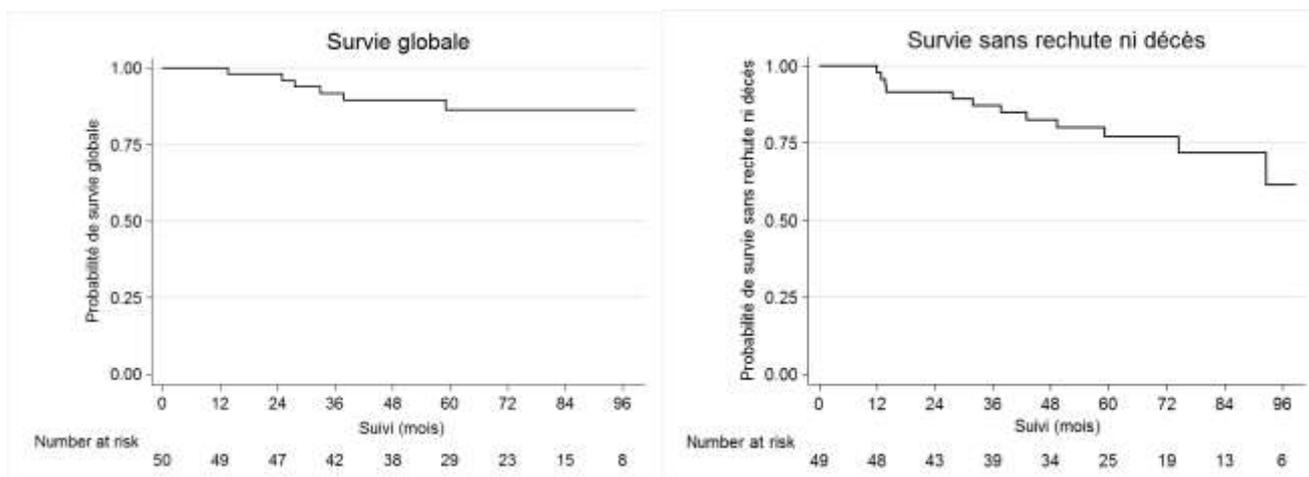


Figure 21. Courbes de Survies globale et sans évènement des patientes traitées pour un cancer du sein secondaire incluses dans l’analyse cas-témoins

3.4 Facteurs de Risque de cancers du sein secondaires et Impact sur les Caractéristiques de ces CSS – analyse univariée

3.4.1 Facteurs de risque de cancer du sein

Nous avons cherché à analyser s’il existait des facteurs de risque autres que la radiothérapie pour expliquer la survenue des CSS. Des antécédents familiaux carcinologiques ont été retrouvés chez 21% des patientes dont une histoire familiale de cancer du sein chez un apparenté du premier degré pour 14% des femmes, ce qui ne diffère pas avec les cancers du sein survenant dans la population générale (15-30%). La présence d’un antécédent n’a pas été retrouvé comme étant un facteur de risque de développer une atteinte controlatérale ($p>0,05$).

Les autres facteurs connus comme augmentant le risque de cancer du sein (gestité tardive, obésité) ne semblent pas intervenir face à un antécédent de radiothérapie irradiant les seins, mais les données manquantes sur ces critères sont nombreuses dans notre cohorte et notre analyse manque de puissance. Il en est de même concernant les facteurs protecteurs (allaitement, ménopause précoce.)

Au cours du suivi, 20,6% des patientes ont développé un troisième ou quatrième cancer [Figure 22] dont 61,9% sont survenus en territoire précédemment irradié.

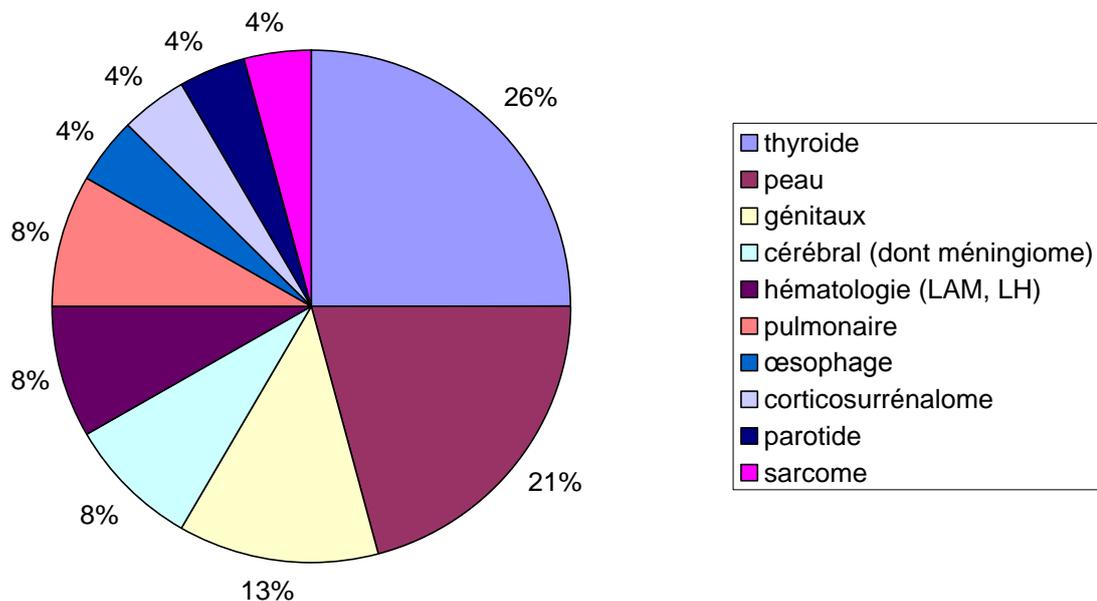


Figure 22. Répartition des autres néoplasies développées par les 21 femmes concernées de la cohorte

3.4.2 Impact du moment de la première radiothérapie par rapport à la puberté

Aucune relation de causalité n’a été retrouvée entre le moment de la radiothérapie par rapport à la puberté et l’atteinte bilatérale (HR d’une radiothérapie post-pubertaire : 0,95 [0,31-

3,25], HR d'une radiothérapie lors de la puberté : 1,56 [0,40-2,48].) Par contre, nous avons retrouvé que le délai entre les deux cancers diminuait avec l'âge lors de la première radiothérapie (délai de survenue du CSS était plus court (<21 ans) en cas de radiothérapie après la puberté par rapport à avant ($p < 0,001$), avec un délai moyen égal à 21 ans [11-30] en cas de radiothérapie lors de la phase pubertaire).

3.4.3 Impact de la dose et de l'âge lors de la première radiothérapie sur l'anatomopathologie des CSS

Les CSS avec composante sarcomateuse n'ont pas été retrouvés chez les patientes qui ont eu les plus fortes doses de radiothérapie mais ne concernaient que 4 CSS sur 119. Les doses estimées au sein étaient inférieures à 30 Gy (3 LH et 1 neuroblastome cervical). Le délai moyen entre les 2 cancers ne différait pas avec les CSS sans composante sarcomateuse (16 ans [14-18]). L'âge lors de la première radiothérapie [2,4-26,0] n'a pas été retrouvé comme un facteur de risque ($p > 0,05$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant l'expression des récepteurs hormonaux ou le statut Her2 en fonction de la dose de radiothérapie reçue par les seins lors du premier cancer, ni en fonction de l'âge lors de la radiothérapie. La seule différence que nous avons mise en évidence est le plus fort pourcentage de dose totale maximale estimée au sein ≥ 30 Gy chez les SBC triple négatifs (94% sur 17 SBC) contre les SBC exprimant des récepteurs hormonaux (68% sur 53 SBC, $p = 0,04$) sans qu'il n'y ait de différence sur le moment pubertaire lors de la radiothérapie.

IV – Discussion et Revue de la littérature

4.1 Originalités de notre étude

La question d'un pronostic plus sévère d'un carcinome du sein radio-induit a été l'objet de plusieurs études. Notre étude diffère de celles publiées jusqu'à lors par la population cible et par le choix des groupes contrôles. En effet, nous n'avons pas mis de critères restrictifs sur la nature du premier cancer mais sur les âges de la radiothérapie réalisée pour le premier cancer (≤ 30 ans car il s'agit de la période où la glande mammaire est la plus sensible) et le CSS (≤ 50 ans car il s'agit d'une population qui ne rentre pas encore dans le dépistage organisé national du cancer du sein et car l'âge est un élément déterminant et peut être un biais de confusion sur les caractéristiques anatomopathologiques des cancers du sein [86, 87]). Nous avons choisi de comparer ces CSS avec cinq groupes contrôles à fin de mieux les caractériser.

La majorité des études publiées sur les cancers du sein secondaires analysent les risques de survenue. Les caractéristiques des CSS font l'objet de moins d'études ; dix articles sur des cohortes de 15 à 253 patientes, toutes rétrospectives, ont été recensées [31, 46, 84, 88-90] dont la grande majorité (8) concerne des cohortes de patientes [46, 84, 89, 90] survivant à un LH et dont la moitié ne concerne que des survivant à un cancer dans l'enfance ou à un jeune âge [28, 31, 88]. Seules 6 études rétrospectives (dont 5 avec groupe contrôle) et 2 études prospectives de dépistage ont analysé les caractéristiques anatomopathologiques détaillées des CSS [Tableau 13]. Dans notre étude, un centre inclueur (9 patientes sur les 102 étudiées) introduit un biais car n'a pris en compte que des femmes ayant un antécédent de LH. Néanmoins, même en excluant ce centre, les LH restent la pathologie la plus rencontrée dans notre cohorte. Ceci peut être expliqué par le fort taux de guérison ($> 80\%$), la radiosensibilité de ces cancers, l'utilisation fréquente de la radiothérapie sur le médiastin pour obtenir une rémission et la plus grande susceptibilité de ces patientes à développer un cancer du sein [cf. chapitre 1]. L'autre particularité de notre cohorte était les critères d'inclusion portant sur l'âge. Trois autres études n'ont inclus que des femmes traitées pour un premier cancer dans les 3 premières décennies [31, 88, 89]. Le dernier point original de notre étude concerne les groupes contrôles. Les études publiées concernent toutes des études descriptives sur une cohorte ou des études cas-témoins (appariées soit sur l'âge et l'année de prise en charge, soit sur certaines caractéristiques anatomopathologiques) et dont les témoins sont des survivants de lymphomes ou des patientes traitées pour un premier cancer, sans antécédent. Aucune étude n'a pris comme population contrôles des femmes porteuses d'une mutation BRCA.

Le cancer du sein est une entité hétérogène avec des profils anatomopathologiques et biologiques variés aux implications pronostiques et thérapeutiques importantes. Nous avons, dans cette étude, recueilli tous les facteurs histo-pronostiques connus décrivant un cancer du sein :

- le caractère *in situ* ou invasif
- le grade : SBR pour les invasifs, qui peut être complété par le MSBR, qui est l'index mitotique et le score Ki67 ; et le grade nucléaire pour les *in situ*, avec la présence ou non de nécrose
- la présence ou non de récepteurs hormonaux, en précisant lesquels et à quel

pourcentage

- le statut HER2

- la taille

- la présence ou non d'emboles vasculaires, péri-tumoraux ou dermiques

- la présence d'intra-canalair associé à de l'invasif

Tous ces facteurs n'ont pu être analysés car, certains trop récents, n'ont été retrouvés que de façon occasionnelle dans les dossiers, ce qui explique également que peu d'études se soient intéressées au statut HER2, et qu'aucune n'ait analysé le pourcentage de tumeurs triple négatives.

4.2 Confrontation des données concernant nos groupes contrôles avec les données de la littérature

La richesse de nos groupes contrôles est néanmoins soumise à des biais de sélection. Le premier biais est lié et l'absence de possibilité d'étude appariée pour la comparaison avec les groupes contrôles des femmes de même âge aux antécédents et/ou prédispositions différentes, malgré l'absence de différence significative sur la moyenne d'âge entre ces différentes cohortes. Le deuxième biais concerne l'origine géographique des populations contrôles qui ne proviennent pas de l'ensemble des centres ayant participé à l'étude. En effet, concernant les femmes aux antécédents de cancer sans radiothérapie, il s'agit d'une cohorte multicentrique provenant de l'ICO et de la cohorte Euro2K, qui est le plus gros centre inclueur ; concernant les femmes ayant une mutation BRCA1 ou 2, il s'agit d'une cohorte multicentrique provenant de la région Ouest (Loire-Atlantique, Vendée) ; et concernant les femmes > 50 ans ou < 35 ans, ces groupes ont été constitués grâce à la base de données BERENIS de l'ICO. Pour vérifier la fiabilité des données des groupes contrôles, nous avons comparé nos résultats avec ceux de la littérature concernant une population française [Tableau 9, Tableau 10]. Nous n'avons pas retrouvé de particularités dans nos groupes contrôles. En particulier, pour les femmes ayant une mutation BRCA1,2, le faible taux de cancers exprimant les récepteurs à l'oestrogène ou à la progestérone est habituel [91, 92] ; concernant le statut HER2+, les études ne donnent pas toutes le même résultat, probablement en partie à cause de la méthode de détection et de définition du statut HER2+, mais il semble exister une tendance pour un faible pourcentage de cancers HER2+ [93]. De façon concordante avec la littérature, nous avons retrouvé un plus fort pourcentage de cancers de phénotype triple négatif dans le groupe BRCA1 par rapport à BRCA2 [94-96]. Par ailleurs, le fort taux de tumeurs HER2+ chez les femmes jeunes a également déjà été décrit [87]. Néanmoins, aux vues de ces biais potentiels et devant l'absence d'appariement sur l'année de prise en charge qui ajoute un biais de confusion sur la survie, nous n'avons pas comparé nos courbes de survie avec celles des groupes contrôles.

Tableau 9. Comparaison des données retrouvées dans notre étude sur les cancers du sein chez la femme de moins de 35 ans et celle de plus de 50 ans avec d'autres études françaises

	≤ 35 ans sans facteur de risque ♂	≥ 50 ans	< 40 ans	> 40 ans	> 50 ans Dépistage	> 50 ans Hors dépistage	< 50 ans
Cohorte	Notre étude	Notre étude	Mouret- Fourme [97]	Mouret- Fourme [97]	Paziault [98]	Paziault [98]	Paziault [98]
No cas	218	4736	2862	38814	333	687	315
T0, T1	25,3*	25,0	38,6	49,6	65,5	50,2	41,1
N0	52,7	63,6	57,9	70,3	72,4	56,6	50,7
M1	2,0	4,2	5,3	4,3			
Infiltrant	94,0	88,8	92,3	89,9	87,1	90	85,7
Canalaire	86,7	74,5	88,2	78,1	75,5	74,6	83,7
Lobulaire	3,7	12,9	4,7	12	17,2	17,5	8,5
<i>In Situ</i>	6,0	11,2	7,7	10,1	12,9	10	14,3
SBR							
I	4,5	25,6	11,3	25,1	25,2	19,1	14,1
III	31,0	18,9	41,6	24,8	17,2	19,4	24,1
HER2							
négatif	66,3	87,2	74,5	89,6	Nr	Nr	Nr
Positif	33,7	12,8	25,5	10,4	Nr	Nr	Nr
ER+ +/- PR+	67,0	82,8	68,9	80,3	Nr	Nr	Nr
Phénotype triple -	15,7	10,4	13,4	15,4	Nr	Nr	Nr

Abréviations : CSS, cancers du sein secondaires ; Nr, non renseigné ; No, nombre ; SBR, grade Scarff Blood Richardson, ER, récepteur à l'œstrogène ; PR, récepteur à la progestérone ; N0, absence d'envahissement ganglionnaire ; M1, présence de métastase au diagnostic ; ♂, sans antécédent de cancer, ni mutation BRCA

Tableau 10. Comparaison des données retrouvées dans notre étude sur les cancers du sein chez la femme de moins de 35 ans et celle ayant une mutation germinale de type BRCA1 ou BRCA2 avec une autre étude française

	≤ 35 ans sans facteur de risque α	BRCA1	BRCA2	BRCA1 < 46 ans	BRCA2 < 46 ans	< 46 ans
Cohorte	Notre étude	Notre étude	Notre étude	Bonadona [99]	Bonadona [99]	Bonadona [99]
No cas	218	83	44	16	6	211
T0, T1	25,3*	8,0	0,0	50.0	16.7	42.2
N0	52,7	74,5	45,5	75.0	60.0	58.2
M1	2,0	Nr	Nr	0.0	16.7	3.7
Infiltrant	94,0	98,8	86,4			
Canalaire	86,7	61,4	65,9	87.5	66.7	85.8
Lobulaire	3,7	3,6	9,1	0.0	16.7	6.6
<i>In Situ</i>	6,0	1,2	6,0			
SBR						
I	4,5	4,9	4,8	6.7	0.0	20.2
III	31,0	65,9	47,6	66.7	40.0	33.5
HER2						
négatif	66,3	90,5	100,0	Nr	Nr	Nr
positif	33,7	9,5	0,0	Nr	Nr	Nr
ER+ +/- PR+	67,0			7.7	50.0	56.6
Phénotype triple -	15,7	61,9	41,7			Nr

Abréviations : CSS, cancers du sein secondaires ; Nr, non renseigné ; No, nombre ; SBR, grade Scarff Blood Richardson, ER, récepteur à l'œstrogène ; PR, récepteur à la progestérone ; N0, absence d'envahissement ganglionnaire ; M1, présence de métastase au diagnostic ; α , sans antécédent de cancer, ni mutation BRCA

4.3 Comparaison de nos résultats sur les cancers du sein secondaires avec les données de la littérature

4.3.1 Synthèse de notre étude

Avant de comparer, nos résultats avec ce qui a déjà été publié, voici une synthèse des résultats de notre étude. Celle-ci a montré que les CSS survenant ≤ 50 ans avaient un profil anatomopathologique agressif s'apparentant de près à celui des cancers des femmes ≤ 50 ans et qui ont une mutation BRCA2, mais avec la particularité que les CSS étaient significativement plus hormono-dépendants. Par rapport à une femme de même âge sans antécédent de cancer, ni de prédisposition, la différence significative concernait le statut HER2 avec plus de cancers HER2 négatif et triples négatifs dans le groupe CSS [Tableau 11].

Tableau 11. Tableau récapitulatif de l'étude sur les caractéristiques anatomopathologiques des CSS en comparaison avec les différents groupes

	BRCA1	BRCA2	<35 ans	≥ 50 ans	<50 ans et ATCD de cancer sans RT	Témoins sans ATCD, appariés sur l'âge
Atteinte bilatérale	=	=	>	>	>	>
SBR II, III	<	=	=	>	=	=
ER+, PR+	>	>	=	=	<	=
HER2+	=	=	<	<	<	<
TN	<	=	= ou >*	>	>	>

Abréviations : ATCD, antécédent ; RT, radiothérapie ; *, $p=0,057$

Le tableau se lit ainsi : les CSS présentent =, > ou < ... que le groupe contrôle

4.3.2 Méthodes diagnostiques

La mammographie semble capable de détecter les CSS. Etudier l'impact du dépistage dans cette étude n'a pas été possible en raison de la diversité des moyens utilisés et du faible pourcentage de femmes qui avaient un suivi ; nous pouvons juste suspecter qu'un suivi bisannuel est insuffisant et que potentiellement, il faudrait avoir différents protocoles de dépistage en fonction du niveau de risque de développer un CSS. En effet, la plupart des patientes ont été diagnostiquées suite à un symptôme et la mammographie n'a permis, dans cette étude, de faire de la prévention secondaire que chez 12% des patientes. Toutes les patientes qui avaient un suivi uniquement clinique, par définition, ont été diagnostiquées au stade clinique. Pour celles qui avaient un suivi bisannuel, le cancer du sein a été diagnostiqué dans l'intervalle. Pour les autres, le dépistage était annuel ou semestriel en cas de haut risque. Ces données sont en accord avec les recommandations [Tableau 3] et les études de dépistage [100-102] suggérant un suivi rapproché.

L'année médiane du diagnostic dans cette étude était 2001, et l'année médiane pour les femmes bénéficiant d'un suivi était 2004, illustrant la prise de conscience actuelle de ce problème de santé publique, illustré également par l'augmentation récente des articles sur ce sujet.

4.3.3 Délai d'apparition entre la radiothérapie et le cancer du sein

Le délai de survenue des CSS et l'âge médian sont concordants avec ceux décrits dans la littérature chez des survivant d'un cancer dans l'enfance [Tableau 12].

**Tableau 12. Age de survenue du cancer du sein secondaire et délai.
Données de la littérature**

Population	Année	No femmes avec CSS	No CSS	Age médian 1 ^{er} cancer (ans)	Age médian CSS (ans)	Délai (ans)
Kenney [51]	2004	95	111	16 [5-20]	35	19
Taylor [88]	2007	16	18	13 [12-14]	35	22

Abréviations : No, nombre ; CSS, cancers du sein secondaires

4.3.4 Bilatéralité

La première caractéristique de ces tumeurs est le fort taux de bilatéralité aux alentours de 30% [89, 100, 103-105] avec un intervalle moyen de 2 ans, lorsqu'il s'agit de cancers métachrones, mesuré à 5,7 ans dans notre étude.

4.3.4 Caractéristiques anatomopathologiques

4.3.4.1 Localisation

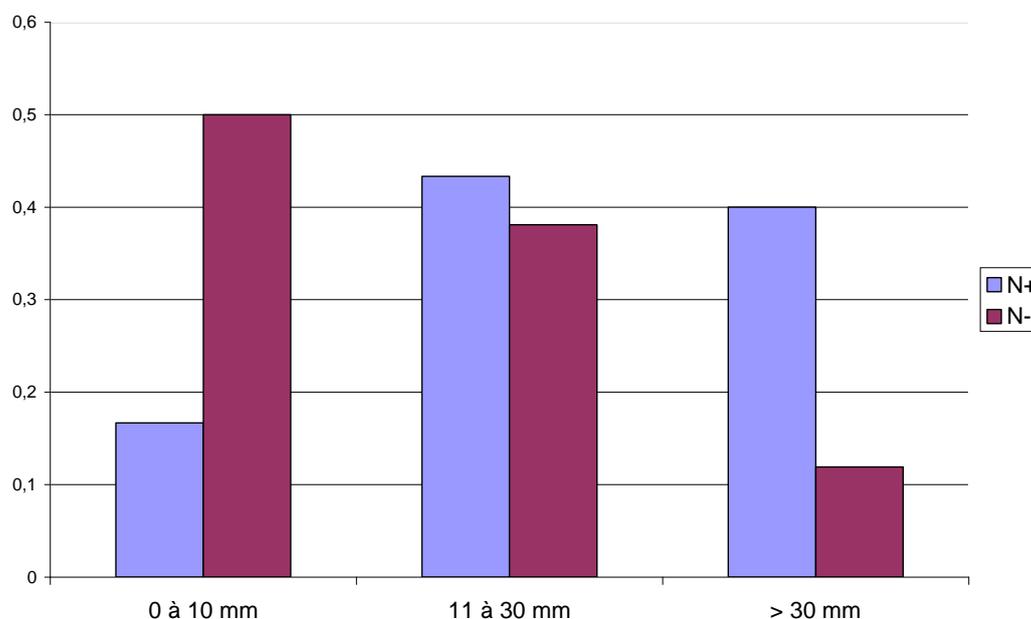
Ces tumeurs après LH se développent préférentiellement dans le quadrant supéro-externe, comme ceux de la population générale [46]. Une étude retrouve une différence significative concernant le pourcentage plus important de tumeurs médianes [103].

4.3.4.2 Type histologique

Il s'agit le plus souvent des carcinomes canaux infiltrants, comme ceux de la population générale [46]. Il semblerait qu'il existe plus de sarcome dans cette population, 7,7% [106] ; 3,4% avaient une composante sarcomateuse associée dans notre étude ; contre 0,5% dans la population générale.

4.3.4.3 Atteinte ganglionnaire

Deux études cas-témoin [41, 100] ne retrouvent pas de différence significative concernant l'envahissement ganglionnaire ajusté en fonction du stade T entre les cancers du sein de ces femmes et la population générale. Ainsi de façon attendue, notre étude a confirmé que plus la taille augmentait, plus le risque d'envahissement ganglionnaire était important [Figure 23].



Abréviations : N+, envahissement ganglionnaire, N-, absence d'envahissement ganglionnaire

Figure 23. Histogramme représentant l'envahissement ganglionnaire en fonction de la taille de la tumeur

4.3.4.4 Grade SBR, Récepteurs Hormonaux, HER2

Les quelques études étudiant de façon comparative grâce à des études cas-témoins [45, 107] ou de cohortes [103], les caractéristiques anatomopathologiques détaillées de ces cancers du sein ne retrouvent pas de différence significatives [Tableau 13]. Toutes ces études, ne concernant que des survivants de LH et pour la plupart de faible effectif ne retrouvent quasiment pas de différence sur les CSS. Notre étude diffère sur trois points qui peuvent apporter une explication sur les conclusions différentes. Le premier point est l'absence de prise en compte de l'âge lors du premier cancer ou du SBC. Même si *a priori*, l'âge lors de la radiothérapie n'est pas déterminant sur les caractéristiques des SBC, on ne peut exclure totalement ce doute. Nous n'avons pas retrouvé d'autres études cherchant à analyser ce point et seule la nôtre dont l'effectif reste limité ne peut conclure catégoriquement. Par ailleurs, comme nous l'avons déjà exposé, l'âge est un facteur de confusion dans l'analyse des caractéristiques des cancers du sein et ces études, lorsqu'elles ont apparié sur l'âge, acceptent un écart de 5 ans, qui est probablement trop large pour éliminer ce biais. Vu les effectifs relativement modestes voire faibles, inclure tout cancer du sein sans restriction sur l'âge de survenue, expose au risque statistique de ne pas conclure à une différence alors qu'elle existe par manque de puissance des études. Le deuxième point est la sélection de ces études sur les survivants de LH, ce qui peut potentiellement entraîner un biais. En effet, pour une même dose de radiothérapie, le risque de développer un CSS est plus important après LH. La carcinogenèse post LH est probablement

différente et les caractéristiques des CSS également. Le dernier point est l'absence de recherche d'antécédent de cancer ou de mutation germinale de type BRCA dans leurs groupes contrôles. Chez une femme jeune, l'apparition d'un cancer du sein est potentiellement liée à une mutation BRCA [108], d'autant plus qu'elle est de phénotype triple négatif [109, 110]. Aucune étude n'a étudié la fréquence des tumeurs de phénotype triple négatif. Les résultats sur les récepteurs hormonaux ne peuvent être strictement comparés car les définitions d'une étude à l'autre changent, certaines considèrent que le statut ER, d'autres ER ou PR ou encore ER et PR. De même le statut HER2 peut varier en fonction de la méthode de recherche (immunohistochimie ou hybridation *in situ*).

Tableau 13. Comparaison des caractéristiques anatomopathologiques des CSS de notre étude par rapport aux données publiées

	Notre étude	Elkin [84]	Alm El-Din [104]	Sanna [111]	Gaffney [112]	Janov [107]
Années de l'étude	2011	2011	2009	2007	2001	2001
Type d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
Population cible	≥ 3 Gy sur au moins une partie du sein ≤ âge de 30 ans	LH * (11-67 ans)	LH * (11-60 ans)	Lymphome ° (66% LH) (13-73 ans)	LH * (13-48 ans)	LH * < 40 ans CSS M1 exclus
Témoins	BRCA1,2, ≤ 35 ans, ≤ 50 ans avec et sans antécédent de cancer, ≥ 50 ans et étude cas-témoins, 2 témoins/cas sur 50 CSS, appariement sur âge à 0,5 ans	3 témoins/cas sans antécédent de LH. appariement par origine ethnique, année de dg et âge à 2 ans	Sur 21 cancers, 3 témoins/cas Appariement sur âge et année de dg à 5 ans, taille, stade N et ER	2 témoins/cas. Appariement sur âge à 5 ans, année de dg à 2 ans, taille, stade N et ER/PR	Appariement sur année de naissance et âge lors diagnostic à 2 ans, et sur stade	Appariement sur âge à 5 ans, année diagnostic à 5 ans et stade TN
No de CSS/patientes	119/102	267/253	39/28	53	10/10	30/28
Age lors CSS (ans)	16-50	24-85	22-66	Nr	31-54	26-47
No att. controlatérale (synchrone)	16,7 (8,8)	Nr (5,6)	39,3 (7,1)	Nr	Nr (0)	Nr
Anatomopathologie						
C. <i>in situ</i> (%)	8,4	17,0	14,3	Nr	0 (voulu)	7
Comp. canalaire I (%)	81,5	70,8	75,0	81,1	Nr	77
Comp. lobulaire I (%)	5,9	5,5	3,6	13,2	Nr	8
C. invasifs						
Taille						
pT1a,b	25,5	62,5 (stade 0,1)	69,6 (T1)	70 (T1)	60 (T1)	Nr
pT1c, pT2	59,8	24,6 (stade 2)	21,7 (T2)	Nr	30 (T2)	Nr
pT3,4	14,7	11,3 (stade 3)	0 (T3)	Nr	0 (T3)	Nr
Multifocal	14,7	31,1	4,3 (T4)	Nr	10 (T4)	Nr
pN1	31,4	29,3	33,3	45	50	46
Métastatique au dg	1,8	1,6	Nr	Nr	Nr	Nr
Présence d'embolies	32,8	Nr	Nr	70,8	Nr	38,1
<i>In situ</i> associé	52,8	26,0	Nr	Nr	Nr	20,8
Score SBR I/II/III	22/39/39	Nr	14/52/24	13/45/42	0/55/44	0/62/38
Récepteurs .hormonaux	62,7 ER+PR+	60,9 ER+ ou PR+	Nr	72 ER+PR+	40 ER+PR+	59 ER+PR+
HER2+	3,9	22,8	Nr	15,8	10	Nr
Triple négatif	29,4	Nr	Nr	Nr	Nr	Nr
Conclusion étude par rapport aux caractéristiques CSS	= BRCA2 mais plus de RH + = même âge mais plus de HER2- et de triple négatif	Diagnostiqué à un stade TNM plus précoce Atteinte bilatérale	Absence de différence Atteinte bilatérale	Ki67 plus élevé dans CSS	Grade nucléaire plus élevé	Moins de SBR III

Abréviations : LH, lymphome de Hodgkin ; *, radiothérapie médiastinale ; °, 15% sans radiothérapie ☒, 2% avec de la radiothérapie ; No, nombre ; C., carcinome ; att, atteinte ; score SBR, Score de Scarff Blood Richardson ; CSS, Cancers du sein secondaires ; Nr, non renseigné ; ER, récepteurs à l'œstrogène ; PR, récepteurs à la progestérone ; M, métastatique initialement ; stade N, statut ganglionnaire initial

	Notre étude	Yahalom [103]	Wolden [100]	Howell [102]	Diller [101]
Années de l'étude	2011	1992	2000	2009	2002
Type d'étude	Rétrospective	Rétrospective	Etude de dépistage, rétrospective	Etude de dépistage, Prospective	Etude de dépistage, Prospective
Population cible	≥ 3 Gy sur au moins une partie du sein ≤ âge de 30 ans	LH * (11-60 ans)	LH ☒ (tout traitement)	LH * < 36 ans	LH * < 30 ans
Témoins	BRCA1,2, ≤ 35 ans, ≤ 50 ans avec et sans antécédent de cancer, ≥ 50 ans	1959 cancers du sein traités dans le même centre quelque soient l'âge et les antécédents	Non	Non	Non
No de CSS/patientes	119/102	45/37	71/65	27/23	12/10
Age lors CSS (ans)		27-75		14 avant 50 ans	29-50
No att. Controlatérale (synchrone)	16,7 (8,8)	21,6 (10,8)	10,0 (5,0)	17,4 (8,7)	20,0 (10,0)
Anatomopathologie					
C. <i>in situ</i> (%)	8,4	17,8	12,7	11,1	16,7
Comp. Canalaire I (%)	81,5	71,1	74,6	81,5	83,3
Comp. Lobulaire I (%)	5,9	4,4	2,8	0,0	
Autres (%)	7,6	7,7	9,9	7,4	
C. invasifs					
Taille					
Pt1a,b	25,5	62 (T1)	63,0 (T1)	20,8	33,3
Pt1c, pT2	59,8	33 (T2)	27,8 (T2)	75,0	76,7
Pt3,4	14,7	4 (T3,4)	9,3 (T3,T4)	4,2	0,0
Multifocal		Nr	Nr	Nr	16,7
pN1	31,4	31	27,3	38,1	16,7
Métastatique au dg	1,8	Nr	3,6	0,0	Nr
Présence d'embolies	32,8	Nr	Nr	Nr	Nr
<i>In situ</i> associé	52,8	Nr	Nr	Nr	Nr
Score SBR I/II/III	22/39/39	3/68/29	13/45/27	13/48/39	Nr
Récepteurs hormonaux	62,7 ER+PR+	44 ER+PR+	63 ER+	55 ER+	66,7 ER+
HER2+	3,9	Nr	Nr	50	Nr
Triple négatif	29,4	Nr	Nr	50	Nr
Conclusion étude par rapport aux caractéristiques CSS	= BRCA2 mais plus de RH + = même âge mais plus de HER2- et de triple négatif	localisation médiane plus fréquente, pas d'autre différence			

Abréviations : LH, lymphome de Hodgkin ; *, radiothérapie médiastinale ; °, 15% sans radiothérapie ☒, 2% avec de la radiothérapie ; No, nombre ; C., carcinome ; att, atteinte ; score SBR, Score de Scarff Blood Richardson ; CSS, Cancers du sein secondaires ; Nr, non renseigné ; ER, récepteurs à l'œstrogène ; PR, récepteurs à la progestérone ; M, métastatique initialement ; stade N, statut ganglionnaire initial

4.3.5 Prise en charge de ces seconds cancers et Survie

Plusieurs études concordent avec la notre en montrant que la prise en charge de ces CSS diffère. Ainsi par exemple, l'étude américaine de Alm El-Din et al, publiée en juin 2009 [32], qui appariait 21 patientes présentant un cancer du sein après radiothérapie pour un LH avec comme témoins, des personnes sans antécédent carcinologique, ne retrouve pas de différence pronostique concernant ces cancers du sein secondaires mais des modalités thérapeutiques significativement différentes : plus de mastectomies ($p=0,001$), moins de radiothérapie ($p<0,001$), et une moindre utilisation d'anthracycline ($p<0,003$). Les évolutions en termes de survie sans récurrence et de survie globale n'étaient pas différentes. L'étude de Sanna [111], appariée sur l'année du diagnostic à 2 ans, l'âge lors du cancer du sein, la taille, l'envahissement ganglionnaire et le statut ER/PR où seulement 36% des patientes avec ATCD de lymphome avaient reçu de la doxorubicine en cas de N+ contre 69% dans la population témoin ($p=0,03$).

L'utilisation de la radiothérapie comme moyen thérapeutique dans ces circonstances a été longuement débattu. Les résultats sont variables, certaines ne notent aucune complication, d'autres des résultats esthétiques insatisfaisants. Une option a été rapportée, consistant en une radiothérapie par électrons en *per*-opératoire en une fraction (ELIOT : Electronbeam IntraOperative Therapy) [111, 113]. Actuellement est en cours un protocole de radiothérapie *per*-opératoire, Targit, ciblée pour les femmes de 45 ans ou plus sans autre traitement adjuvant s'il s'agit de cancers du sein à bas risque de récurrence à distance. Potentiellement, ce sous-groupe de patientes, même si elles sont majoritairement plus jeunes, en tirerait bénéfice ?

Concernant la survie, plusieurs études concluent de façon attendue, que de façon identique aux cancers mammaires primitifs, l'évolution dépend du stade au diagnostic [24, 83, 86]. Néanmoins, le pronostic semble plus réservé ($p<0,05$) [Figure 24] du fait d'un traitement plus souvent sub-optimal, d'une plus grande résistance aux thérapeutiques [14, 80], d'un état général moins bon. Les éléments pronostiques déterminant dans cette population semblent être le stade et la possibilité d'un traitement optimal.

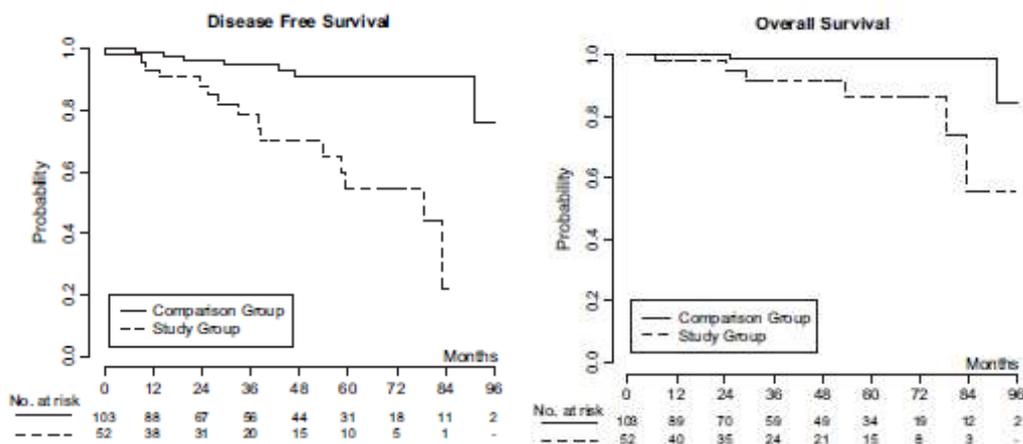


Figure 24. Courbes de survie de femmes ayant un cancer du sein après un premier cancer [111] Groupe témoin apparié selon l'âge, la date du diagnostic, le stade TNM et le statut RH.

Une étude récente [84] ne retrouve pas cette différence mais il n'y avait pas d'appariement sur le stade du cancer et la population contrôle était significativement plus fréquemment diagnostiqué à un stade TN plus avancé. Avec l'hypothèse vérifiée dans la littérature sur tout autre cancer du sein que la survie dépend en premier lieu du stade TNM, ceci laisse supposer qu'en cas de stade TN identique, la survie chez les patients atteints de CSS est potentiellement moins bonne. Par ailleurs, la fréquence des décès liés à une autre cause était plus fréquente dans le groupe CSS ; fait que nous retrouvons également dans notre étude.

4.4 Facteurs de risque et caractéristiques des CSS

Notre cohorte avait un effectif relativement faible et étudier l'impact d'un des paramètres du traitement du premier cancer est alors soumis à des biais et mériterait d'être validé sur des plus grands effectifs. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de la dose totale reçue par le sein, du fractionnement ou du moment de la radiothérapie sur les caractéristiques des CSS mais ceci peut être lié également à un manque de précision sur les données dosimétriques ou les reconstructions dosimétriques réalisés *a posteriori* avec des données concernant le stade pubertaire peu présentes ou à un manque de puissance de l'étude. De plus, le « sein » n'est pas contouré et défini par tous de la même façon. Certains ne considèrent que le mamelon, d'autres toute la glande mammaire. Aucune autre étude n'avait cherché à comparer les différents types de CSS selon leur caractère agressif en fonction des paramètres dosimétriques. Une réponse pourra probablement être apportée dans l'avenir grâce à l'enregistrement prospectif des données dosimétriques des enfants traités et apporter plus d'explications sur l'impact de la radiothérapie sur le développement d'un second cancer.

Les facteurs de risque connus ne semblent pas intervenir de façon importante sur le développement du cancer du sein face au poids du risque "radiothérapie médiastinale". Probablement sont-ils plus importants lors d'irradiation à faible dose puisque le risque relatif croît avec la dose reçue. De même les facteurs reconnus comme protecteurs tels qu'une gestité précoce ou un allaitement prolongé, ne semblent pas influencer. Ces mêmes facteurs n'ont pas plus d'impact en cas de mutation BRCA [85].

V – Conclusion

Un traitement par radiothérapie pour un cancer dans les 3 premières décennies irradiant en partie les seins entraîne un risque majoré de cancers secondaire du sein et a probablement un impact sur les caractéristiques anatomopathologiques de ces cancers comme l'illustrent les différences significatives entre les deux groupes de femmes ayant toutes des antécédents de cancers mais dont les modalités thérapeutiques changeaient. Par ailleurs, l'absence de différence significative entre le groupe de femmes avec antécédent de cancer mais sans radiothérapie avec celui sans antécédent renforce l'hypothèse du rôle des radiations ionisante sur les facteurs pronostiques ; ceci doit être confirmé par une étude appariée pour ces deux cohortes. Notre étude suggère que les CSS survenant avant 50 ans présentent un profil agressif, comparable aux cancers du sein retrouvés dans la population ayant une mutation germinale BRCA2 mais avec une plus forte expression des récepteurs hormonaux. Par rapport aux femmes de même âge et sans antécédent carcinologique, les CSS ont globalement un score SBR similaire avec potentiellement plus de SBR III, une atteinte multifocale plus fréquente, et des embolus plus fréquemment retrouvés. L'autre différence majeure retrouvée dans cette étude est la faible expression de HER2 et le pourcentage important de cancers triple négatifs. Ces conclusions restent vérifiées si nous comparons les CSS à d'autres cancers du sein secondaires mais survenant après traitement anti-néoplasique sans radiothérapie sur la glande mammaire au préalable, suggérant l'impact de la radiothérapie sur le développement de cancers du sein de caractéristiques anatomopathologiques agressives.

Les antécédents de radiothérapie et de chimiothérapie ont des implications significatives sur la prise en charge des CSS et peuvent limiter les options thérapeutiques, en particulier concernant la radiothérapie adjuvante ou une chimiothérapie par anthracyclines. La présence de comorbidités est nettement plus importante dans cette population, comme en témoignent les causes prématurées de décès (seulement la moitié est liée au cancer du sein.) La majeure partie des données de la littérature témoigne d'une survie globale et sans événement significativement moindre. En effet, vu la ressemblance avec les cancers BRCA2 et la fréquence des tumeurs triple négatives, nous pouvons craindre une survie moins bonne et des comorbidités plus importantes, surtout en cas d'impossibilité de traitement optimum.

Finalement, s'agissant de femmes jeunes, aux seins denses et avec un profil comparable aux femmes BRCA2, nous suggérons que les femmes à haut risque prématuré car ayant reçu un traitement par radiothérapie à un jeune âge ayant au moins partiellement délivré une dose non négligeable sur la glande mammaire, soient suivies selon un protocole comparable à celui de dépistage des femmes à haut risque génétique (BRCA1,2). Ce dernier associe IRM et mammographie de façon annuelle. Pour limiter l'irradiation chez ces femmes qui ont possiblement, au moins pour certaines d'entre elles, une radiosensibilité majorée, nous suggérons de limiter les mammographies initialement [annexe 1]. Un dépistage organisé et contrôlé pourrait permettre de préciser les indications du dépistage, en se basant sur un score de risque, et ne pas soumettre de façon inutile les survivantes à un premier cancer à des suivis, déjà nombreux, qui ne seraient pas nécessaires. Un tel protocole, DéNaCaPS, est en cours de soumission et a été accepté par les centres de radiothérapie pédiatrique et par le comité de Suivi à Long Terme de la SFCE. Par ailleurs, ces résultats soutiennent la nécessité d'un suivi rapproché au décours, vu le risque important d'atteinte contralatérale.

VI – Perspectives

6.1 Introduction

L'incidence des cancers secondaires dans les cohortes de suivi d'enfants ayant eu une radiothérapie pour un LH est de 2,8% à 12,6%, chiffres modulables en fonction de la dose et du champ de la radiothérapie, des antécédents familiaux, de la proximité d'une grossesse lors de la radiothérapie, et du délai de suivi, puisque l'excès de risque ne cesse d'augmenter pendant la vie. L'incidence cumulée à 40-45 ans est comprise entre 13 et 20% et est entre 12 et 26% après 25-30 ans de suivi. Cette incidence est comparable aux femmes ayant une mutation BRCA (10 à 19% à 40 ans) [114, 115]. Par conséquent, les survivants de cancers traités à un jeune âge par radiothérapie sont potentiellement à haut risque de développer un cancer du sein. Ce risque varie en fonction de nombreux paramètres en liens étroits avec le premier cancer [42, 43, 77, 82]. Par ailleurs, la médiane d'âge lors du diagnostic est entre 32 et 35 ans, soit bien avant l'âge du dépistage national en France.

Plus de 80% des enfants traités pour un cancer guérissent, parmi lesquels un grand nombre est à risque de complications secondaires et de mortalité précoce. Des calculs de risque ont estimé qu'après un délai de 30 ans, 73% développeront au moins un trouble chronique et 42% une séquelle grave altérant de façon importante la qualité de vie ou responsable d'un décès anticipé [3]. Des consultations de Suivi A Long terme sont maintenant mises en place dans de nombreux pays, permettant entre autre une prévention et une détection précoce d'éventuelles comorbidités.

Comme dans la population générale, le pronostic des cancers du sein dépend de l'envahissement ou non des ganglions [84, 90, 100, 103]. Il est alors envisageable de suspecter qu'en cas de diagnostic plus précoce, la survie sera meilleure. Des recommandations de dépistage existent [Tableau 3] mais ne concernent que peu les patientes ayant reçu des doses < 20 Gy, ce qui est de plus en plus le cas avec les diminutions de dose dans les protocoles de traitement des LH et l'augmentation des traitements par modulation d'intensité qui, pour délivrer des doses plus élevées au volume cible tout en épargnant les organes sains autour, conduisent à des doses plus élevées aux organes sains à distance. Sans dépistage organisé, peu de personnes suivent les recommandations [116]. Face à ce constat et aux interrogations qui subsistent concernant les personnes devant en profiter et les modalités exactes du dépistage, nous avons fait une revue de la littérature à fin de proposer le protocole de dépistage le plus adapté, en stratifiant éventuellement plus tard ce dépistage en fonction de groupes de risque pour éviter des examens et un surcroît de stress à des groupes qui n'en tireraient pas bénéfice, et en évaluant son intérêt en terme d'impact psychologique, de répercussions sur l'état de santé (survie, qualité de vie, comorbidités...) et de santé publique (épidémiologie, taux de participation, poids financier).

L'objectif du dépistage est d'avancer le diagnostic pour améliorer le pronostic et réduire la mortalité par cancer du sein. En contrepartie, cela soumet des femmes en bonne santé à des examens complémentaires, source de stress. Par ailleurs, il ne faut pas perdre de vue, qu'il expose à un surdiagnostic de cancers qui ne seraient possiblement jamais devenus décelables. Ainsi dans une série d'autopsies, la prévalence des cancers du sein intracanaux

entre 40 et 49 ans était très élevée, près de 40% [117]. Vu la jeunesse des femmes concernées, il s'agit probablement plus d'un diagnostic plus précoce dans la vie, que d'un "sur-diagnostic".

6.2 Les outils de dépistage

Les moyens diagnostiques à notre disposition sont :

- l'examen clinique (auto palpation et examen par une tierce personne qualifiée),
- l'échographie,
- la mammographie
- et l'IRM.

L'autopalpation est-elle à recommander ? Les quelques études randomisées [118-121] n'incitent pas à promouvoir cette pratique, source d'anxiété, de nombreux dépistages de tumeurs bénignes ($p < 0,01$), sans répercussion sur la survie ($p = 0,72$), ni sur le stade TNM ($p = 0,39$). Actuellement, l'ACS ne le recommande plus en routine et laisse la liberté à la femme de la pratiquer, ou non, à condition d'avoir reçu des instructions [122].

Les tumeurs secondaires sont généralement repérables à la mammographie [103, 123]. Néanmoins, nos jeunes femmes ont en général des seins denses [101], limitant la sensibilité de la mammographie. Une revue de la littérature publiée en 2008 sur les jeunes femmes à haut risque génétique de développer un cancer du sein montre que l'IRM ajouté à la mammographie augmente la sensibilité [124], ce qui a conduit de nombreux pays à proposer ces 2 examens aux femmes à haut risque (établi comme un risque $> 20\%$ au cours de leur vie) de développer un cancer du sein [125]. L'intérêt de conserver la mammographie est double :

- aider à l'interprétation de l'IRM (diminution des faux positifs)
- absence de diminution dans la sensibilité pour le diagnostic de cancer in situ (faible de l'IRM retrouvée dans quelques études) [126-129].

Le Tableau 14 présente le résultat de plusieurs études comparant les différentes méthodes d'imagerie dans une population jeune à risque. La Figure 25 et la Figure 26 montrent l'intérêt de l'IRM pour les seins denses.

Tableau 14. Résultats de 4 études présentant les performances de différents examens d'imagerie pour la détection des cancers du sein dans une population jeune à risque

Études	Effectif de la cohorte	Population	No k	Se/Spé IRM(%)	Se/Spé Echo (%)	Se/Spé Mammo (%)	Se/Spé IRM+Mammo (%)
Warner [130]	236	BRCA	22	77/95	33/96	36/99	95/95
Kriege [126]	1909	BRCA	51	80/90	Nr	33/95	Nr/Nr
Leach [128]	649	Histoire familiale	35	77/81	Nr	40/95	94/77
Kuhl [127]	529	Haut risque de mutation	43	91/98	40/Nr	33/97	93/Nr

Abréviations: No, nombre; k, cancer; Se, sensibilité, Spé, spécificité; IRM, Imagerie par résonance magnétique; Echo, échographie; Mammo, mammographie; Nr, non renseigné

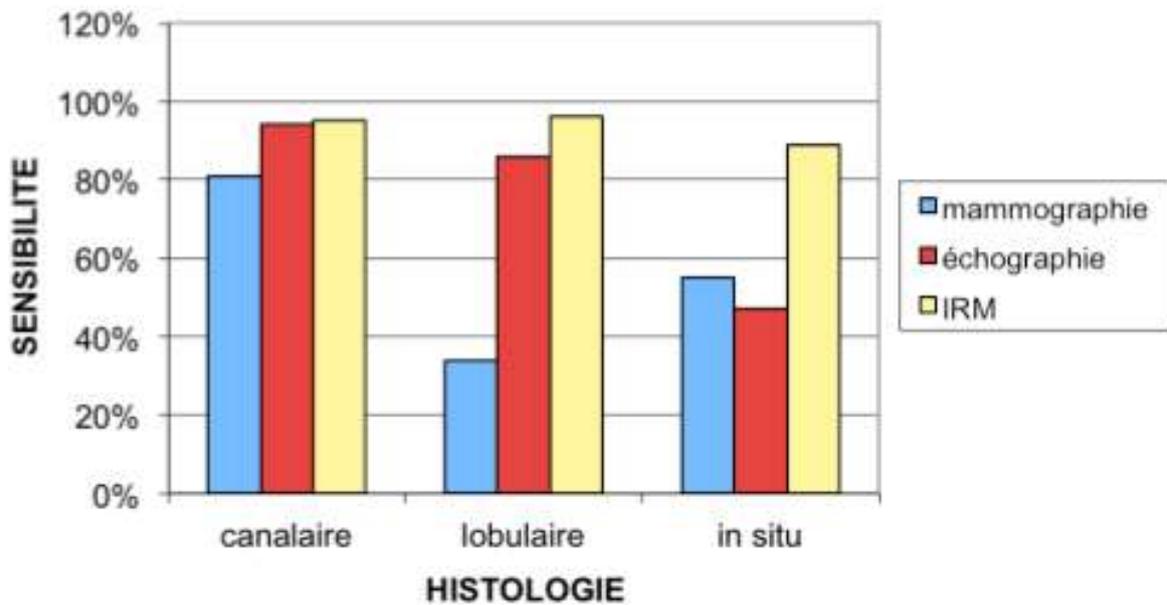


Figure 25. Sensibilité des différents examens d'imagerie en fonction du type histologique des cancers du sein pour des seins non adipeux (Birads 2-4) [131]

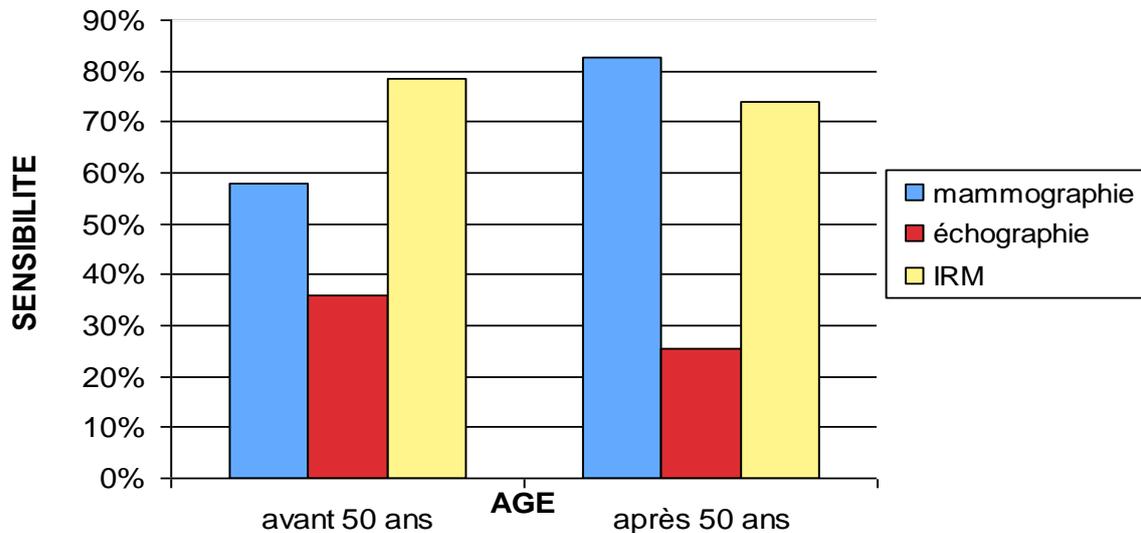


Figure 26. Sensibilité des différents examens d'imagerie en fonction de l'âge [132]

Que peut-on attendre d'un dépistage par mammographie, IRM, échographie et examen clinique annuelle ? L'étude prospective multicentrique sur la population BRCA muté de Kuhl et al [127] portant sur 687 femmes et un suivi médian de 29,09 mois, avec 27 cancers diagnostiqués (11 in situ, 3 N+), a permis :

- l'absence de cancers de l'intervalle
- un diagnostic précoce pour 77% : *in situ* ou ≤ 10 mm, N0, M0

- une sensibilité accrue car les sensibilités de la mammographie seule était de 33%, l'échographie seule de 37% ($p=0,72$), l'addition des deux permettaient une sensibilité accrue (48%) mais non significative alors que l'IRM donnait une sensibilité de 93%
- mais 4,4% (30 femmes sur 687) de faux négatifs qui ont nécessité une biopsie et 14,1% qui ont nécessité un examen intermédiaire.

6.3 Revue de la littérature sur les études de dépistage dans cette population

Une étude rétrospective [100] a montré qu'après la date de la mise en place de recommandations de dépistage, les CSS étaient diagnostiqués à un stade significativement plus précoce (avant 1990 \leq T1 était de 13/28 contre 27/37 après, $p=0,05$).

Deux études prospectives de dépistage sur un suivi médian de 3,1 et 5 ans de cancers du sein dans cette population à risque ont été publiées. Le premier essai, publié en 2002 [101] a testé la faisabilité d'un protocole basé sur la mammographie. Il concernait des patientes américaines âgées de 20 à 50 ans entre 1995 et 1999 ayant été traitées par entre autre de la radiothérapie pour un LH avant 30 ans, et ceci au moins 8 ans avant l'inclusion dans le protocole de dépistage. Celui-ci a été réalisé sur un suivi médian de 3,1 ans (0-4,2). Les patientes éligibles ont alors reçu un courrier pour les prévenir du protocole de dépistage qui consistait en une mammographie tous les 2 ans puis annuelle après 30 ans, un examen clinique annuelle par un professionnel et une autopalpation mensuelle. 167 patientes étaient éligibles, 120 ont été contactées, 90 ont participé, soit un taux de participation de 75% (mais, 6 ont refusé les mammographies et 5 se sont retirées juste après l'inclusion. Aucun biais en termes d'âge, d'âge lors du LH, du délai depuis le LH, n'a été retrouvé entre les participantes et les non incluses. Cette étude a montré que les femmes n'étaient pas réellement au courant de leur risque puisque 37% estimaient avoir le même risque que les femmes de la population générale et 3% un risque moindre. Avant l'inclusion, 91% ne pratiquaient pas régulièrement l'autopalpation et 47% avaient bénéficié d'une mammographie dans les 2 années précédentes. La mammographie d'inclusion retrouvait globalement des seins denses (79% étaient très denses à moyennement denses). Lors de l'inclusion, deux carcinomes mammaires invasifs non palpables ont été d'emblée diagnostiqués. Par la suite 10 cancers ont été détectés, dont un cancer métachrone chez une patiente ayant déjà été traitée pour un CSS. Au total sur 3 ans, 90 femmes ont participé, et 10 femmes ont développé 12 cancers. Sur les 12 cancers, tous étaient détectables à la mammographie, 10 étaient invasifs dont 80% étaient stade \leq T1N0.

La deuxième étude [133], publiée en 2008, a été effectuée entre 1997 et 2006, au Canada, sur 115 femmes ayant été traitées par au moins de la radiothérapie pour un LH. Le dépistage s'est fait grâce à la mammographie dans 84%, mammographie + IRM dans 12%, mammographie + échographie dans 3%, et IRM seule dans 1%. Les résultats concernant la densité mammaire sont en harmonie avec l'étude précédente, avec 52% de seins denses à très denses, 40% de moyennement denses et 7% de adipeux. Les doses de radiothérapie s'échelonnaient entre 15 et 60 Gy. Cinq cancers *in situ* et 7 invasifs ont été diagnostiqués sur une période médiane de 5 ans. Sept cancers étaient palpables malgré un examen radiologique dans les 6-12 mois précédents pour 4 femmes. Les auteurs concluaient qu'un dépistage était nécessaire mais que seule la mammographie n'était pas suffisante. Une étude rétrospective [134] a alors été conduite analysant les IRM réalisées chez des femmes ayant été traitées par radiothérapie médiastinale dans un contexte de dépistage. Des biopsies avaient été réalisées dans 11% des IRM et dans un peu moins d'un cas sur quatre, il s'agissait d'une lésion

maligne. Les auteurs ont également comparé le type histologique des cancers diagnostiqués par IRM seule, 100% de carcinome invasifs, et par mammographie seule (100% de carcinome *in situ* dont un avec micro-invasion). A la vue de leurs résultats rétrospectifs, l'IRM associée à la mammographie semble être le moyen de dépistage le plus pertinent par rapport à l'un des deux examens d'imagerie séparément.

Par contre, aucune de ces études n'a étudié le coût d'un tel dépistage.

Une étude italiennes a étudié l'impact du dépistage des cancers du sein dans cette population à risque [135]. Leur protocole de dépistage était le suivant : à partir de 18 ans pour les enfants ayant été traités avant 12 ans ou après un délai de 5 ans pour les autres : examen clinique + échographie annuels, mammographie/2ans jusque 30 ans puis/an. Une IRM ou un examen clinique intermédiaire pouvait être réalisé au cas par cas. L'impact psychologique a pu être étudié sur 49 femmes des 106 ayant participé au dépistage (4 refus, 34 perdus de vue, 16 absences de retour des questionnaires, 3 cancers). Ces femmes ne présentent pas de trouble psychologique particulier, tolèrent bien le dépistage, d'autant plus qu'elles ont crée une famille. Le fait d'avoir ou non des séquelles visibles de leur premier cancer n'influence pas ce résultat.

6.4 Conclusion

Après ces revues de la littérature concernant le risque de développer un cancer du sein secondaire, les caractéristiques clinico-biologiques de ces cancers et les examens d'imagerie possibles pour un dépistage, il nous semble important de proposer un suivi optimum à ces jeunes femmes à haut risque de développer un cancer du sein prématurément par rapport à la population générale.

De nombreuses controverses concernant le dépistage national du cancer du sein existent. Malgré un sur-diagnostic, le dépistage mammographique biennal à partir de 50 ans permet que la majorité des cancers dépistés mesurent moins de 2 cm, une atteinte ganglionnaire dans moins de 30%. Dans la population BRCA, la mise en place d'une surveillance intense associant examens cliniques semestriels et imageries (IRM, échographie et mammographie) annuelles, a permis la détection de tumeurs significativement plus petites, une atteinte ganglionnaire moins fréquente. Ce dépistage dans cette population à haut risque prématuré avait des répercussions sur le traitement avec pour la plupart un simple curage sentinelle, une moindre fréquence des chimiothérapies [136]. Il n'existait pas de différences concernant la radiothérapie et l'hormonothérapie.

En conséquence, nous proposons la mise en place d'un dépistage, DéNaCaPS [annexe], basé sur l'IRM et l'échographie, avec l'aide initialement ponctuelle de la mammographie pour limiter les faux positifs, dans le cadre d'une étude à fin de pouvoir répondre aux questions non encore résolues et ceci d'autant plus que :

- lorsque le diagnostic est fait à un stade N+, leur pronostic est altéré par rapport aux cancers N+ de la population générale
- le risque de surdiagnostic est plus faible dans cette jeune population chez qui il existe plus un risque de diagnostic plus précoce
- le risque de cancer de l'intervalle est diminué par rapport à celui du dépistage national organisé du fait d'une proposition de méthode de dépistage intensive comparable aux personnes jugées à haut risque génétique.

Par la suite, elles ont un risque nettement plus important de développer un cancer du sein controlatéral entre 12 et 18% selon les études [29, 31, 46, 105] contre 3,3 à 5,3% dans la population générale [137, 138]. Une mammographie simple annuelle de surveillance ne nous semble pas suffisante et ces femmes pourront alors être également incluses dans le même protocole de dépistage pour surveiller le deuxième sein.

Effectuer un dépistage dans le cadre d'un protocole est certes plus contraignant, demande des investissements mais permet d'apporter plus de renseignements sur l'histoire naturelle de ces cancers, permet d'évaluer les méthodes diagnostiques proposées, de greffer des études ancillaires biologiques et économiques, permet l'accessibilité à toutes les femmes concernées. L'étude américaine d'Oeffinger et al [116], montre que malgré des recommandations 47,3% [IC 41,6–53,0] sur 296 des femmes à risque âgées de 25 à 39 ans n'avaient jamais eu de mammographie, et que seulement 36,5% [IC 31,0–42,0] en avaient eu une dans les 2 années précédentes, que seulement 38,4% [IC 32,8-44,0] pratiquaient l'autopalpation mensuelle. Par ailleurs, cette étude nous permettra potentiellement d'alléger la surveillance pour les femmes à risque intermédiaire (en fonction d'un score de risque qu'il faudra évaluer et valider) pour ne pas ajouter à la surmédicalisation de ces femmes « guéries » d'un cancer à un jeune âge.

VII – Annexe

DENACAPS

I Présentation du projet

Titre du projet :	DéNaCaPS – DEpistage National des Cancers Prématués du Sein
Coordonnateur du projet : Titre Statut/grade	Charlotte Demoor Interne en onco-radiothérapie
Co-coordonnateurs du projet : Titre Statut/grade	Pr Marc-André Mahé ¹ MD/PhD, Dr Stéphane Supiot ¹ MD/PhD, Dr Valérie Bernier ² MD ¹ : service de Radiothérapie, ICO, Saint Herblain ² : service de Radiothérapie, Centre Alexis Vautrin, Nancy
Adresse de correspondance et lieu d'exercice :	Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) – Site de Gauducheau - Service de Radiothérapie – Bd Jacques Monod – 44800 Saint Herblain
Email :	c.demoor@hotmail.fr
Téléphone :	0240679900
Etablissement de rattachement administratif :	ICO – Service de Radiothérapie – Bd Jacques Monod– 44800 Saint Herblain
Etablissement gestionnaire des fonds :	ICO, site de Nantes
Durée du projet :	18 mois

II Résumé du projet

Résumé
Les jeunes femmes ayant reçu une radiothérapie avant l'âge de 30 ans délivrant 3 Gy et plus, sur une partie ou la totalité de la glande mammaire ou de l'aire axillaire sont à très haut risque de développer un cancer du sein secondaire et ce avant l'âge de 50 ans ; elles doivent pouvoir bénéficier d'un suivi approprié, contrôlé et de qualité, au même titre que la population à haut risque du fait d'une mutation BRCA. Le programme DéNaCaPS, (Dépistage National des Cancers Prématués du Sein), vise à

organiser les modalités de dépistage du cancer du sein induit par une radiothérapie réalisée avant l'âge de 30 ans. Il s'agit d'un projet transversal et complémentaire aux autres projets de suivis à long terme, porté par les radiothérapeutes pédiatriques, soutenu par le comité Suivi à Long Terme de la SFCE, et le GOCE (Groupe de l'Ouest des Cancers de l'Enfant.) Ce projet consiste à étudier la faisabilité d'un dépistage organisé national du cancer du sein à travers une étude de cohorte multicentrique, prospective, non randomisée, observationnelle et contrôlée. A partir d'un délai de 8 ans après la radiothérapie, les femmes bénéficieront d'un examen clinique semestriel, puis à partir de l'âge de 25 ans d'une imagerie annuelle (IRM + échographie avec l'aide initialement ponctuelle de la mammographie, qui devient annuelle à partir de l'âge de 35 ans.) Les femmes qui seront incluses dans DéNaCaPS, pourront avoir été adressées :

- par un de leur médecin mais elles devront alors avoir une consultation dédiée au suivi à long terme pour qu'il soit instauré un Plan Personnalisé Après Cancer (PPAC) évaluant entre autre le risque élevé de développer un cancer mammaire secondaire ;
- par les consultations dédiées au suivi à long terme, qui auront statué du risque de cancer du sein radio-induit et qui auront mis en place un PPAC orientant, entre autre, vers DéNaCaPS.

III Détail du projet

Pilotage et calendrier du projet

- Pilotage du projet

Le pilotage du projet sera assuré par le groupe en ayant assuré la conception à l'ICO : une interne d'oncologie-radiothérapie et 3 radiothérapeutes pédiatres dont la référente en radiothérapie pédiatrique du comité Suivi à Long Terme de la SFCE, en relation étroite avec les différents professionnels spécialistes (oncologues pédiatres et adultes, experts de la pathologie maligne du sein) et les différents comités (SFCE) ou groupes participants.

- Date prévisionnelle de démarrage du projet

Jun 2012 : 1ères inclusions

Pour cela, calendrier prévisionnel pour la mise en place :

- Réalisation de la plaquette informative et validation de celle-ci par un comité de relecteurs, réalisation de la lettre de consentement éclairé et validation par le CPP : 2^{ème} trimestre 2012
- La plaquette sera réalisée avec l'aide de Chloé Do Nascimento, psychologue et artiste, qui a déjà illustré une Bande Dessinée, Tristan et le Dr Radianeau, [139], expliquant la radiothérapie aux adolescents, et qui participe en Rhône Alpes au projet de Suivi A Long Terme (SALTOH).
- Rédaction détaillée du protocole d'imagerie : février 2012
- Finalisation du projet écrit : mars 2012
- Mise en place des modalités des questionnaires et des modalités de recueil d'information (CRF) : mars 2012
- Soumission aux autorités compétentes : AFSSAPS et CPP Ouest

- Soumission aux autorités compétentes : CCTIRS et CNIL
- Edition CRF, plaquette d'information : avril, mai 2012
- Envoi des conventions de recherche : mai 2012
- Signature des conventions, réunions de mise en place : mai, juin 2012
- Premiers enregistrements : juin 2012

- Calendrier de mise en œuvre

- juin 2013 à février 2013 : réunions mensuelles téléphoniques
- relance des centres participants : septembre 2012
- 1ers retours aux centres collaborateurs : février 2013
- fin des inclusions : décembre 2013
- analyse de l'étude, rédaction d'un abstract, retours aux centres collaborateurs : février-mars 2014
- réunion pour modification/poursuite/déploiement national du protocole recherche d'un autre financement pour suivi sur ≥ 5 ans pour analyse des résultats en terme de validité du protocole d'imagerie (Sensibilité et Spécificité), de la population cible, et de Santé Publique, avec relecture centralisée des examens d'imagerie, validation d'un score de risque prenant en compte plusieurs paramètres (sur le premier cancer, les antécédents familiaux, le mode de vie) : avril-mai 2014
- publication de l'étude : avril 2014

1- Mise en place du PPAC

Pour toute patiente incluse, un PPAC dont nous proposons une trame, ci-dessous, devra être réalisé :

1. Histoire du cancer/hémopathie : TNM, classification pronostique, extension...
2. Résumé synthétique des traitements reçus
3. Expositions aux risques thérapeutiques : doses cumulées (alkylants, platines, inhibiteurs de topoisomérase II, anthracyclines...), traitement par radiothérapie et doses reçues aux organes à risque, chirurgie, complications iatrogènes résolues et séquelles persistantes.
4. antécédents personnels et familiaux
5. autres pathologies et traitements anciens et actuels
6. habitudes et mode de vie, régime, activité physique
7. contexte psychologique, social et économique, formation, emploi
8. modalités du suivi à moyen et long terme (acteurs), recommandations diagnostiques et thérapeutiques, dépistage et vaccinations, calendrier (roadmap)

Au décours de cette consultation, le médecin ayant réalisé le PPAC orientera éventuellement la jeune femme vers des professionnels paramédicaux de son réseau tels qu'un psychologue, une assistante sociale... Il rédigera un compte-rendu qu'il remettra à la patiente et qu'il enverra à son médecin traitant. Il revient à ce dernier d'adresser vers des confrères spécialistes de son

réseau la patiente en cas de besoin. Il pourra demander conseil au près du médecin ayant rédigé le PPAC.

2- DéNaCaPS

- 1- Consultation de Suivi A Long Terme et mise en place d'un PPAC
- 2- Si risque de cancer secondaire du sein : remise d'une plaquette d'informations et inclusion à DéNaCaPS (centre d'inclusion à l'ICO de Nantes.)
- 3- Vérification par l'ICO de l'absence de suivi de la patiente dans une autre structure identique,
- 4- remise à la jeune femme d'un consentement éclairé à faire signer.
- 5- Inclusion de la patiente dans DéNaCaPS et orientation vers le radiologue.

Après un délai ≥ 8 ans après la radiothérapie :

- À partir de l'âge de 20 ans, et jusque 50 ans, examen clinique semestriel
- A partir de l'âge de 25 ans et jusque 50 ans, IRM et échographie annuelles

En plus,

- si lors du premier bilan d'imagerie, l'âge < 30 ans, il faudra compléter les examens avec une mammographie : 1 incidence oblique externe par sein
- à partir de l'âge de 30 ans et jusque 34 ans : mammographie annuelle 1 incidence oblique externe par sein
- A partir de l'âge de 34 ans : mammographie annuelle 2 incidences

Par ailleurs, à partir de l'âge de 50 ans, la femme doit rentrer dans le dépistage national organisé et bénéficier d'une mammographie / 2 ans

CRITERES D'INCLUSION :

- o Radiothérapie délivrée avant 30 ans (≤ 30 ans), et
- o Irradiation ayant délivré au moins 3 Gy sur au moins une partie de la glande mammaire ou de la région axillaire (irradiation thoracique ou médiastinale, toute irradiation axillaire, irradiation du névraxe avec une technique en photons (jonctions mobiles, IMRT ou tomothérapie hélicoïdale), irradiation abdominale, irradiation corporelle totale, ou toute irradiation plus particulière mais ayant délivré au moins 5 Gy sur la glande mammaire ou la région axillaire) et
- o Sexe féminin et
- o Age ≥ 20 ans au moment de l'inclusion et
- o existence d'un PPAC et d'un consentement éclairé signé du patient

CRITERES D'EXCLUSION :

- o Contre-indications à l'IRM ou
- o clairance créatinine < 30 mL ou
- o Patiente ayant eu une mastectomie bilatérale sans reconstruction ou
- o Patiente en cours de traitement pour un cancer du sein ou
- o patiente ayant eu sa première radiothérapie dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein

Nota bene :

- Les femmes enceintes
 - Les majeures sous tutelle
- ne sont pas des critères d'exclusion.

PROTOCOLE D'IMAGERIE DETAILLE :

IRM :

- ☒ lors de la 2^{ème} semaine du cycle
- ☒ avant les autres examens d'imagerie sénologique dans un délai de 2 à 3 jours si possible mais n'excédant pas 2 semaines
- ☒ patiente en pro-cubitus, absence de compression mammaire
- ☒ protocole d'examen :
 - antenne de surface dédiée au sein (bilatérale) obligatoire
 - étude bilatérale
 - avant injection : pondération T1, T2 (+/- fat sat)
 - étude dynamique T1 et études en soustractions
 - utilisation du lexique BI-RADS-IRM pour la densité, le descriptif lésionnel et la catégorisation lésionnelle par sein
- ☒ double lecture locale

Echograph

ie :

- ☒ avec une sonde à haute fréquence (au moins 7 MHz)
- ☒ bilatérale
- ☒ réalisée par un radiologue sénior
- ☒ utilisation du lexique BI-RADS-Echographie pour définir l'échostructure du sein, le descriptif lésionnel, et la catégorisation par sein.

Mammographie

numérique :

- ☒ réalisée lors de la première imagerie par IRM (1 incidence oblique externe sur chaque sein si âge < 30 ans) ou annuellement avec 1 incidence oblique/ sein entre 30 et 34 ans ou 2 incidences (face et oblique externe) si âge ≥ 35 ans
- ☒ avec double lecture locale par des radiologues séniors.
- ☒ utilisation du lexique BI-RADS-mammographie pour définir la densité, le descriptif lésionnel et la catégorisation par sein
- ☒ En cas de grossesse désirée, la mammographie sera réalisée avant si possible (avec un délai minimal de 9 mois entre 2 mammographies.) La mammographie est strictement contre-indiquée en cas de grossesse. Un délai de 3 mois après la fin de l'allaitement et 3 mois après le *post partum* en l'absence d'allaitement sera respecté.

Conduite à tenir en fonction des

résultats :

1 – le bilan est normal : patiente revue à 6 mois par son médecin ou gynécologue pour un examen clinique puis à 1 an pour le bilan suivant (clinique et imagerie dans le centre de prise en charge)

2 – la mammographie et/ou l'échographie est (sont) positive(s) (classification Bi-rads 4 ou

5) : des prélèvements percutanés sont réalisés.

3 – la mammographie et/ou l'échographie est (sont) douteuse(s) (classification Bi-rads 3) : nouveau bilan à 6 mois.

4 – Seule l'IRM est positive :

☒ absence de mammographie faite car âge < 30 ans : réalisation d'une mammographie 2 incidences + échographie ciblée de second look. Si des anomalies sont détectées par ce complément de bilan, des prélèvements percutanés sont réalisés.

☒ si âge \geq 30 ans, des explorations complémentaires d'imagerie sont réalisées

(échographie ciblée de second look, clichés mammographiques complémentaires si nécessaire). Si des anomalies sont détectées par ce complément de bilan, des

prélèvements percutanés sont réalisés .

☒ Si ces examens complémentaires sont normaux :

- Bi-Rads-IRM 3 : suivi rapproché par IRM à 4-6 mois
- Bi-Rads-IRM 4 ou 5 : biopsie

En cas de Bi-Rads-IRM 3 après l'examen rapproché à 4-6 mois ou en cas de biopsie guidée négative, validation de la conduite à tenir en RCP.

Les examens devront être réalisés dans cet ordre : IRM puis mammographie puis échographie ou IRM puis échographie en l'absence de mammographie.

Tous les examens d'une même série devront être gravés sur un CD-ROM et envoyés dès leur réalisation au data manager de l'ICO avec le compte-rendu des examens et la fiche DéNaCaPS. Ceci nous permettra, en cas de validation de la faisabilité du dépistage, de le poursuivre pour un suivi médian plus long et de l'analyser en terme de performance d'imagerie grâce à une relecture centralisée.

POPULATION CIBLE

La cohorte est constituée des femmes reconnues dans la littérature à haut risque de développer un cancer du sein car ayant reçu une dose d'irradiation au niveau mammaire \geq 20 Gy quelle que soit la cause, après un délai \geq 8 ans la radiothérapie. En effet cette population à un risque cumulé à 40 ans de 12 à 25%, identique à la population porteuse d'une mutation BRCA [140]. A cette population, se rajoutent les femmes ayant reçu une dose moindre : de 5 à 20 Gy, cette adaptation faisant suite aux travaux de l'équipe de F de Vathaire[4].

La population concernée est une population non en cours de traitement pour un cancer du sein, majeure, dont les femmes enceintes ne sont pas exclues.

Ne sont pas concernées *a priori*, les patientes ayant eu de la radiothérapie ORL, cérébrale ou de la radiothérapie métabolique. Néanmoins, il reste à la charge du radiothérapeute d'estimer la dose reçue par les seins et de l'orienter, si besoin, vers le protocole DéNaCaPS.

La participation à cette étude n'exclue pas la participation à d'autres études scientifiques.

BENEFICES

Bénéfices individuels :

Toute personne qui se prêtera à l'étude DéNaCaPS peut espérer attendre un bénéfice personnel puisqu'elle bénéficiera d'un suivi régulier, d'une information sur ses risques de cancer du sein et d'un diagnostic précoce si celui-ci devait survenir. La personne pourra ainsi suivre les recommandations de suivi en ayant un accès facilité aux examens de dépistage.

Bénéfices collectifs :

Cette étude vise à apporter plusieurs réponses en termes de Santé Publique, de connaissances scientifiques sur ce type de cancer dans le but d'optimiser le traitement, de façon plus globale sur les cancers radio-induits

RISQUES

Risques individuels :

- Risques et contraintes physiques

Les contraintes liées directement à l'étude sont :

- ⌘ consultation semestrielle pendant 18 mois
- ⌘ examens complémentaires non invasifs sauf la pose d'un cathlon pour l'IRM pour une injection de produit de contraste

Les risques anodins et temporaires qui découlent directement de l'étude sont :

- ⌘ douleur mammaire post mammographie, passagère

Les risques sérieux et temporaires qui découlent directement de l'étude sont :

- ⌘ recours à des biopsies mammaires pour des lésions bénignes (faux positifs)

- Risques et contraintes psychologiques

Cette étude pose le problème des contraintes psychologiques dans le cadre d'un dépistage. Alors qu'elles ont survécu au cancer initial depuis au moins 8 années, et que l'impact des traitements initiaux s'estompent, les jeunes femmes sont replongées dans la problématique de leur maladie, avec une surveillance qui ne peut être sans conséquence en terme d'anxiété, réminiscences de phénomènes anciens douloureux, dépendance médicale, etc... Cependant, le sur-risque de cancer du sein de ces jeunes femmes par rapport à leurs congénères du même âge justifie le dépistage, pour autant qu'il soit encadré par une prise en charge psychologique. Enfin le retentissement médical et psychologique d'une prise en charge retardée d'un cancer secondaire en l'absence de dépistage est certainement plus important et délétère.

DOSIMETRIE

La dosimétrie de l'irradiation du cancer initial sera revue par un physicien dépendant de l'ICO (dans un but de centralisation et d'homogénéité des données) pour tous les cas de cancer du sein secondaire.

ANATOMOPATHOLOGIE

En cas de dépistage positif, une fiche sera adressée au médecin inclure quelques

semaines plus tard pour connaître les caractéristiques anatomopathologiques de la tumeur, son stade TNM, le traitement proposé.

EN PRATIQUE

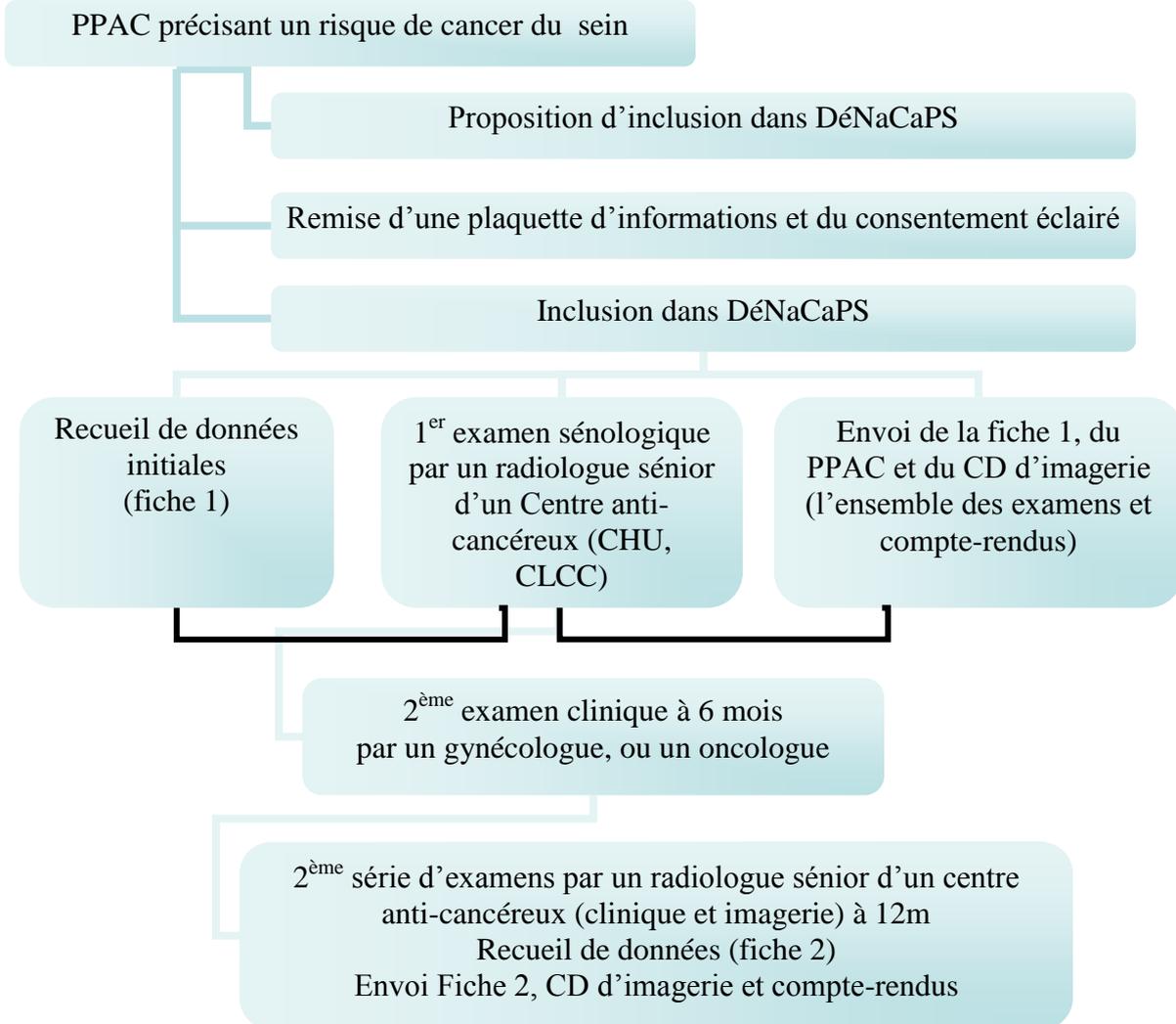


Figure : Schéma détaillant le protocole DéNaCaPS

Modalités d'évaluation de l'expérimentation

Pour juger de la cohésion de DéNaCaPS :

-nombre trimestriel d'examens réalisés en suivant exactement le protocole/nombre de séries d'imagerie totales.

-taux de personnes incluables – taux de personnes incluses (objectif d'acceptation : > 70% des personnes à risque)

-évaluation des causes en cas de taux d'inclusion insuffisant (<50%)

Pour évaluer l'impact de DéNaCaPS

- nombre d'examens supplémentaires ayant été jugés nécessaires
- nombre de biopsies réalisées, et de faux positifs
- nombre de cancers diagnostiqués invasifs – précision de leur stade
- nombre de carcinomes in situ diagnostiqués

Critères de succès du dépistage:

Taux de carcinomes < 10 mm: > 25%

Taux de carcinomes N0 > 75%

Valeur Prédictive Positive de la biopsie > 70%

Taux de femmes rappelées pour des examens complémentaires (manque de spécificité du protocole d'imagerie) < 7%

Et comparaison par rapport à la cohorte française historique sur 11 centres (en cours de soumission)

VIII – Bibliographie

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006, 56(2):106-130.
2. Brenner H, Gondos A, Pulte D: Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients. *Blood* 2008, 111(6):2977-2983.
3. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS et al: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006, 355(15):1572-1582.
4. Tukenova M, Diallo I, Hawkins M, Guibout C, Quiniou E, Pacquement H, Dhermain F, Shamsaldin A, Oberlin O, de Vathaire F: Long-term mortality from second malignant neoplasms in 5-year survivors of solid childhood tumors: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010, 19(3):707-715.
5. Lorenzi MF, Xie L, Rogers PC, Pritchard S, Goddard K, McBride ML: Hospital-related morbidity among childhood cancer survivors in British Columbia, Canada: report of the childhood, adolescent, young adult cancer survivors (CAYACS) program. *Int J Cancer* 2011, 128(7):1624-1631.
6. Myrden JA, Hiltz JE: Breast cancer following multiple fluoroscopies during artificial pneumothorax treatment of pulmonary tuberculosis. *Can Med Assoc J* 1969, 100(22):1032-1034.
7. Curtin CT, McHeffey B, Kolarsick AJ: Thyroid and breast cancer following childhood radiation. *Cancer* 1977, 40(6):2911-2913.
8. Baral E, Larsson LE, Mattsson B: Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer* 1977, 40(6):2905-2910.
9. Shore RE, Hempelmann LH, Kowaluk E, Mansur PS, Pasternack BS, Albert RE, Haughie GE: Breast neoplasms in women treated with x-rays for acute postpartum mastitis. *J Natl Cancer Inst* 1977, 59(3):813-822.
10. Koshy M, Paulino AC, Mai WY, Teh BS: Radiation-induced osteosarcomas in the pediatric population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63(4):1169-1174.
11. Tabone MD, Terrier P, Pacquement H, Brunat-Mentigny M, Schmitt C, Babin-Boilletot A, Mahmoud HH, Kalifa C: Outcome of radiation-related osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases. *J Clin Oncol* 1999, 17(9):2789-2795.
12. Winick N, Buchanan GR, Kamen BA: Secondary acute myeloid leukemia in Hispanic children. *J Clin Oncol* 1993, 11(7):1433.
13. Kuttesch JF, Jr., Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, Mao L, Delaney TF, Pratt CB, Horowitz ME et al: Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996, 14(10):2818-2825.
14. Guibout C, Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A, Grimaud E, Hawkins M, Mathieu MC, Oberlin O, Zucker JM, Panis X et al: Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 2005, 23(1):197-204.
15. Ng AK: Late complications after treatment for Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2008, 3(3):119-125.
16. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman 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, 21(18):3431-3439.
17. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL: Long-Term Effects of Radiation Exposure among Adult Survivors of Childhood Cancer: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res* 2010.
18. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M et al: Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95(13):971-980.
19. Ng AK, Bernardo MV, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, Tarbell NJ, Stevenson MA, Friedberg JW, Mauch PM: Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood* 2002, 100(6):1989-1996.
20. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr.: Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002, 158(2):220-235.
21. Erel E, Vlachou E, Athanasiadou M, Hassan S, Chandrasekar CR, Peart F: Management of radiation-induced sarcomas in a tertiary referral centre: a review of 25 cases. *Breast* 2010, 19(5):424-427.
22. Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, Higinbotham NL, Stewart FW, Butler A, Bretsky SS: Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985, 55(6):1244-1255.
23. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996, 334(12):745-751.

24. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC: Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990, 250(4988):1684-1689.
25. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994, 266(5182):66-71.
26. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, Nguyen K, Seal S, Tran T, Averill D et al: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994, 265(5181):2088-2090.
27. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995, 378(6559):789-792.
28. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT: Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85(1):25-31.
29. Alm El-Din MA, El-Badawy SA, Taghian AG: Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: general review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72(5):1291-1297.
30. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, Whitton JA, Diller L, Kenney L, Donaldson SS et al: Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009, 27(24):3901-3907.
31. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC, Meadows AT, Friedman D, Robison LL, Diller L: Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004, 141(8):590-597.
32. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, van den Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens MH et al: Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009, 27(26):4239-4246.
33. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF et al: Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003, 290(4):465-475.
34. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, Horwich A, Lister TA, Linch DC: Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000, 18(3):498-509.
35. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG: High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997, 79(6):1203-1210.
36. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, Schaapveld M, van Heerde P, Burgers JM, Somers R et al: Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000, 18(3):487-497.
37. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Coleman CN, Shulman LN, Krill E, Come S, Silver B, Canellos GP, Tarbell NJ: Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. *Blood* 1996, 87(9):3625-3632.
38. Salloum E, Doria R, Schubert W, Zelterman D, Holford T, Roberts KB, Farber LR, Kiehl RK, Cardinale J, Cooper DL: Second solid tumors in patients with Hodgkin's disease cured after radiation or chemotherapy plus adjuvant low-dose radiation. *J Clin Oncol* 1996, 14(9):2435-2443.
39. Adam C: Etude du risque de cancer du sein après un traitement pour un cancer dans l'enfance. In: *Mémoire Master 2 Santé Publique-Recherche*, Paris. Université Paris XI; 2010: 40.
40. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, Moller T, Sankila R et al: Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer* 2000, 88(4):672-678.
41. Hill DA, Gilbert E, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF et al: Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma: modification by other risk factors. *Blood* 2005, 106(10):3358-3365.
42. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Pukkala E, Lynch CF et al: Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97(19):1428-1437.
43. Shuryak I, Sachs RK, Brenner DJ: A new view of radiation-induced cancer. *Radiat Prot Dosimetry* 2011, 143(2-4):358-364.
44. Prior P, Pope DJ: Hodgkin's disease: subsequent primary cancers in relation to treatment. *Br J Cancer* 1988, 58(4):512-517.
45. Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, Betts KA, Yock TI, Tarbell NJ, Aisenberg AC, Taghian AG: Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 73(1):69-74.

46. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constine LS, Smith RA, Mahoney MC et al: Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010, 152(7):444-455; W144-454.
47. Hall E.J. GAJ (ed.): Radiobiology for the radiologist, sixième édition edn; 2006.
48. Diallo I, Lamon A, Shamsaldin A, Grimaud E, de Vathaire F, Chavaudra J: Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the target volume per patient treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996, 38(3):269-271.
49. Shuryak I, Ullrich RL, Sachs RK, Brenner DJ: The balance between initiation and promotion in radiation-induced murine carcinogenesis. *Radiat Res* 2010, 174(3):357-366.
50. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O et al: High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003, 21(23):4386-4394.
51. Wahner-Roedler DL, Nelson DF, Croghan IT, Achenbach SJ, Crowson CS, Hartmann LC, O'Fallon WM: Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin lymphoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2003, 78(6):708-715.
52. Bhatia S, Meadows AT, Robison LL: Second cancers after pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998, 16(7):2570-2572.
53. Constine LS, Tarbell N, Hudson MM, Schwartz C, Fisher SG, Muhs AG, Basu SK, Kun LE, Ng A, Mauch P et al: Subsequent malignancies in children treated for Hodgkin's disease: associations with gender and radiation dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72(1):24-33.
54. Chen J, Lee RJ, Tsodikov A, Smith L, Gaffney DK: Does radiotherapy around the time of pregnancy for Hodgkin's disease modify the risk of breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58(5):1474-1479.
55. Bhatia S: Late effects among survivors of leukemia during childhood and adolescence. *Blood Cells Mol Dis* 2003, 31(1):84-92.
56. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Kreuger A, Langmark F, Lanning M, Moller T, Tulinius H: Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 1996, 14(5):1442-1446.
57. O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, Whittemore AS, Link MP: Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010, 28(7):1232-1239.
58. Tinger A, Wasserman TH, Klein EE, Miller EA, Roberts T, Piephoff JV, Kucik NA: The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37(4):865-870.
59. Chung CT, Bogart JA, Adams JF, Sagerman RH, Numann PJ, Tassiopoulos A, Duggan DB: Increased risk of breast cancer in splenectomized patients undergoing radiation therapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37(2):405-409.
60. Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A, Carde P, Van't Veer MB, Aleman BM, Noordijk EM, Thomas J, Ferme C, Henry-Amar M: Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. *Cancer* 2009, 115(8):1680-1691.
61. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA et al: Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007, 357(19):1916-1927.
62. Ferme C, Cosset JM, Fervers B, Sebban C, Cutuli B, Henry-Amar M, Stines J, Giammarile F, Bey P, Carella AM et al: Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 2001, 84 Suppl 2:55-60.
63. Cosset JM, Ferme C, Henry-Amar M, Carde P: [the role of radiotherapy for limited stage Hodgkin's disease in 1999: limitations and perspectives]. *Cancer Radiother* 1999, 3(2):112-118.
64. Cosset JM, Henry-Amar M, Dietrich PY, Socie G, Girinsky T, Hayat M, Tubiana M: [Secondary solid tumors after Hodgkin's disease radiotherapy; experience at the Gustave Roussy Institute]. *Bull Cancer* 1992, 79(4):387-388.
65. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH: Long-term toxicity of early stages of Hodgkin's disease therapy: the EORTC experience. EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Ann Oncol* 1991, 2 Suppl 2:77-82.
66. Lange BJ, Meadows AT: Late effects of Hodgkin's disease treatment in children. *Cancer Treat Res* 1989, 41:195-220.
67. Schellong G, Bramswig JH, Schwarze EW, Wannemacher M: An approach to reduce treatment and invasive staging in childhood Hodgkin's disease: the sequence of the German DAL multicenter studies. *Bull Cancer* 1988, 75(1):41-51.
68. Gocheva L: Radiation therapy in Hodgkin's disease - decades of steady progress. *J BUON* 2010, 15(2):226-234.

69. Dorffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, Potter R, Schellong G, Schwarze EW, Wickmann L: Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003, 215(3):139-145.
70. Cosset JM, Mauch PM: The role of radiotherapy for early stage Hodgkin's disease: limitations and perspectives. *Ann Oncol* 1998, 9 Suppl 5:S57-62.
71. Newhauser WD, Durante M: Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2011, 11(6):438-448.
72. Schneider U, Lomax A, Lombriser N: Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation. *Radiat Res* 2000, 154(4):382-388.
73. Gerard JP, Ortholan C, Pointreau Y: [Good knowledge and respect for dosage tolerance of organs at risk and healthy tissues is one of the major aspects of the profession of radiotherapeutic oncology]. *Cancer Radiother* 2010, 14(4-5):227.
74. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL, Neglia JP: Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010, 102(14):1083-1095.
75. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, Hammond S, Yasui Y, Inskip PD: Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009, 27(14):2356-2362.
76. Schneider U, Zwahlen D, Ross D, Kaser-Hotz B: Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: Concept of organ equivalent dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 61(5):1510-1515.
77. Paulsen GH, Strickert T, Marthinsen AB, Lundgren S: Changes in radiation sensitivity and steroid receptor content induced by hormonal agents and ionizing radiation in breast cancer cells in vitro. *Acta Oncol* 1996, 35(8):1011-1019.
78. Azria D, Ozsahin M, Gligorov J, Zaman K, Llacer Moscardo C, Lemanski C, Jacot W, Belkacemi Y: [How to combine hormonotherapy and radiation treatment in adjuvant breast cancer?]. *Cancer Radiother* 2008, 12(1):37-41.
79. Demir K, Unuvar T, Eren S, Abaci A, Bober E: Tamoxifen as first-line treatment in a premenarchal girl with juvenile breast hypertrophy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010, 23(5):e133-136.
80. Cimica V, Smith ME, Zhang Z, Mathur D, Mani S, Kalpana GV: Potent inhibition of rhabdoid tumor cells by combination of flavopiridol and 4OH-tamoxifen. *BMC Cancer* 2010, 10:634.
81. Pollack IF, Kawecki S: The efficacy of tamoxifen as an antiproliferative agent in vitro for benign and malignant pediatric glial tumors. *Pediatr Neurosurg* 1995, 22(6):281-288.
82. Karimian E, Chagin AS, Gjerde J, Heino T, Lien EA, Ohlsson C, Savendahl L: Tamoxifen impairs both longitudinal and cortical bone growth in young male rats. *J Bone Miner Res* 2008, 23(8):1267-1277.
83. Gonzalez-Nino C, Yeste D, Carrascosa A: Tamoxifen treatment in a patient with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome and peripheral precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007, 20(3):445-448.
84. Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, Marks LB, Weidhaas J, Freedman GM, Miller RC et al: Characteristics and Outcomes of Breast Cancer in Women With and Without a History of Radiation for Hodgkin's Lymphoma: A Multi-Institutional, Matched Cohort Study. *J Clin Oncol* 2011, 29(18):2466-2473.
85. Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE: Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 1996, 145(2):225-230.
86. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A: Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009, 36(3):237-249.
87. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG et al: Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008, 26(20):3324-3330.
88. Taylor AJ, Winter DL, Stiller CA, Murphy M, Hawkins MM: Risk of breast cancer in female survivors of childhood Hodgkin's disease in Britain: a population-based study. *Int J Cancer* 2007, 120(2):384-391.
89. Gervais-Fagnou DD, Girouard C, Laperriere N, Pintillie M, Goss PE: Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. *Oncology* 1999, 57(3):224-231.
90. Cutuli B, Borel C, Dhermain F, Magrini SM, Wasserman TH, Bogart JA, Provencio M, de Lafontan B, de la Rochefordiere A, Cellai E et al: Breast cancer occurred after treatment for Hodgkin's disease: analysis of 133 cases. *Radiother Oncol* 2001, 59(3):247-255.
91. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Arun BK: Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008, 26(26):4282-4288.

92. van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, Siccama I, Menko FH, Gille JJ, van Kalken C, van der Wall E, Verheijen RH, van Diest PJ: Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *J Clin Pathol* 2006, 59(6):611-617.
93. Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, Fukutomi T, Emi M, Nomizu T: Clinicopathologic analysis of BRCA1- or BRCA2-associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 1999, 85(10):2200-2205.
94. Musolino A, Bella MA, Bortesi B, Michiara M, Naldi N, Zanelli P, Capelletti M, Pezzuolo D, Camisa R, Savi M et al: BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: a population-based study. *Breast* 2007, 16(3):280-292.
95. Li N, Zhang X, Cai Y, Xu X, Zhang L, Pan KF, Wu LY, Wang MR: BRCA1 germline mutations in Chinese patients with hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16 Suppl 1:172-178.
96. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, Harris L, Hait W, Toppmeyer D: Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24(36):5652-5657.
97. mouret-Fourme E, stevens, D., jouanneau, L., lerebours, F., hacène, K., guérard, A., noguès, C.: Cancer du sein de la femme jeune: prise en charge et suivi à l'hôpital René-Huguenin (institut curie/saint-cloud) entre 1980 et 2008. *SFSPM* 2010, 32:42-55.
98. Paziault M, Terrade FX, Fermeaux V, Pascal B, Darreye G, Dussartre C, Gilquin M, Labrousse F, Tubiana-Mathieu N: [Pathological characteristics in screening versus clinically-detected breast cancer]. *Bull Cancer* 2006, 93(7):731-736.
99. Bonadona V, Dussart-Moser S, Voirin N, Sinilnikova OM, Mignotte H, Mathevet P, Bremond A, Treilleux I, Martin A, Romestaing P et al: Prognosis of early-onset breast cancer based on BRCA1/2 mutation status in a French population-based cohort and review. *Breast Cancer Res Treat* 2007, 101(2):233-245.
100. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT: Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2000, 18(4):765-772.
101. Diller L, Medeiros Nancarrow C, Shaffer K, Matulonis U, Mauch P, Neuberg D, Tarbell NJ, Litman H, Garber J: Breast cancer screening in women previously treated for Hodgkin's disease: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002, 20(8):2085-2091.
102. Howell SJ, Searle C, Goode V, Gardener T, Linton K, Cowan RA, Harris MA, Hopwood P, Swindell R, Norman A et al: The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. *Br J Cancer* 2009, 101(4):582-588.
103. Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW, Kessler S, Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP, Kinne DA, Rosen PP: Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol* 1992, 10(11):1674-1681.
104. Alm El-Din MA, Hughes KS, Raad RA, Goldberg SI, Aisenberg AC, Niemierko A, Taghian AG: Clinical outcome of breast cancer occurring after treatment for Hodgkin's lymphoma: case-control analysis. *Radiat Oncol* 2009, 4:19.
105. Basu SK, Schwartz C, Fisher SG, Hudson MM, Tarbell N, Muhs A, Marcus KJ, Mendenhall N, Mauch P, Kun LE et al: Unilateral and bilateral breast cancer in women surviving pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 72(1):34-40.
106. Cutuli B, de La Rochefordiere A, Dhermain F, Borel C, Graic Y, de Lafontan B, Dilhyudy JM, Mignotte H, Tessier E, Tortochaux J et al: [Bilateral breast cancer after Hodgkin disease. Clinical and pathological characteristics and therapeutic possibilities: an analysis of 13 cases]. *Cancer Radiother* 1997, 1(4):300-306.
107. Janov AJ, Tulecke M, O'Neill A, Lester S, Mauch PM, Harris J, Schnitt SJ, Shapiro CL: Clinical and pathologic features of breast cancers in women treated for Hodgkin's disease: a case-control study. *Breast J* 2001, 7(1):46-52.
108. Zhang J, Pei R, Pang Z, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, Fan T, Lin B, Xie Y: Prevalence and characterization of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Chinese women with familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011.
109. van der Groep P, van der Wall E, van Diest PJ: Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)* 2011, 34(2):71-88.
110. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, Lanchbury JS, Stemke-Hale K, Hennessy BT, Arun BK et al: Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011, 17(5):1082-1089.
111. Sanna G, Lorizzo K, Rotmensz N, Bagnardi V, Cinieri S, Colleoni M, Nole F, Goldhirsch A: Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Ann Oncol* 2007, 18(2):288-292.
112. Gaffney DK, Hemmersmeier J, Holden J, Marshall J, Smith LM, Avizonis V, Tran T, Neuhausen SL: Breast cancer after mantle irradiation for Hodgkin's disease: correlation of clinical, pathologic, and molecular features including loss of heterozygosity at BRCA1 and BRCA2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 49(2):539-546.

113. Intra M, Gentilini O, Veronesi P, Ciocca M, Luini A, Lazzari R, Soteldo J, Farante G, Orecchia R, Veronesi U: A new option for early breast cancer patients previously irradiated for Hodgkin's disease: intraoperative radiotherapy with electrons (ELIOT). *Breast Cancer Res* 2005, 7(5):R828-832.
114. Rodriguez JA, Henderson BR: Identification of a functional nuclear export sequence in BRCA1. *J Biol Chem* 2000, 275(49):38589-38596.
115. Koonin EV, Altschul SF, Bork P: BRCA1 protein products ... Functional motifs. *Nat Genet* 1996, 13(3):266-268.
116. Oeffinger KC, Ford JS, Moskowitz CS, Diller LR, Hudson MM, Chou JF, Smith SM, Mertens AC, Henderson TO, Friedman DL et al: Breast cancer surveillance practices among women previously treated with chest radiation for a childhood cancer. *JAMA* 2009, 301(4):404-414.
117. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA: Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987, 56(6):814-819.
118. Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, Ray R, Qin Q, Presley R, Porter P: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89(5):355-365.
119. Gao DL, Thomas DB, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD et al: [Randomized trial of breast self-examination in 266,064 women in Shanghai]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005, 27(6):350-354.
120. Kusters JP, Gotzsche PC: Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD003373.
121. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, Mikhailov EA: Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study. *Eur J Cancer* 1993, 29A(14):2039-2046.
122. Smith SW, Nazione S, Laplante C, Kotowski MR, Atkin C, Skubisz CM, Stohl C: Topics and sources of memorable breast cancer messages and their impact on prevention and detection behaviors. *J Health Commun* 2009, 14(3):293-307.
123. Dershaw DD, Yahalom J, Petrek JA: Breast carcinoma in women previously treated for Hodgkin disease: mammographic evaluation. *Radiology* 1992, 184(2):421-423.
124. Spain BH, Larson CJ, Shihabuddin LS, Gage FH, Verma IM: Truncated BRCA2 is cytoplasmic: implications for cancer-linked mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96(24):13920-13925.
125. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S et al: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007, 57(2):75-89.
126. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, Manoliu RA, Kok T, Peterse H, Tilanus-Linthorst MM et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004, 351(5):427-437.
127. Kuhl CK, Schrading S, Weigel S, Nussle-Kugele K, Sittek H, Arand B, Morakkabati N, Leutner C, Tombach B, Nordhoff D et al: [The "EVA" Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period]. *Rofo* 2005, 177(6):818-827.
128. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, Gilbert FJ, Griebisch I, Hoff RJ, Kessar P et al: Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005, 365(9473):1769-1778.
129. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, Pisano E, Schnitt SJ, Gatsonis C, Schnall M et al: Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005, 103(9):1898-1905.
130. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, Cutrara MR, DeBoer G, Yaffe MJ, Messner SJ et al: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama* 2004, 292(11):1317-1325.
131. Berg WA, Gutierrez L, Ness-Aiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004, 233(3):830-849.
132. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002, 225(1):165-175.
133. Lee L, Pintilie M, Hodgson DC, Goss PE, Crump M: Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008, 19(1):62-67.
134. Sung JS, Lee CH, Morris EA, Oeffinger KC, Dershaw DD: Screening breast MR imaging in women with a history of chest irradiation. *Radiology* 2011, 259(1):65-71.

135. Clerici CA, Fossati-Bellani F, Lepera P, Gennaro M, Bergonzi S, Meazza C, Podda M, Gandola L, Veneroni L, Casanova M et al: Psychological assessment of women on an early breast screening program after radiotherapy to the chest wall for childhood cancer. *Tumori* 2008, 94(4):568-573.
136. Chereau E, Uzan C, Balleyguier C, Chevalier J, de Paillerets BB, Caron O, Rimareix F, Mathieu MC, Koskas M, Bourcier C et al: Characteristics, treatment, and outcome of breast cancers diagnosed in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers in intensive screening programs including magnetic resonance imaging. *Clin Breast Cancer* 2010, 10(2):113-118.
137. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami HO, Dickman PW, Hall P: Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25(27):4210-4216.
138. Quan G, Pommier SJ, Pommier RF: Incidence and outcomes of contralateral breast cancers. *Am J Surg* 2008, 195(5):645-650; discussion 650.
139. C.D. Goldschmidt CB, M.-A. Mahé: Tristan et le Dr Radianeau : bande dessinée adressée aux adolescents et à leur famille. *cancer / radiothérapie* 2010, 14(6-7):638-639.
140. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A et al: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003, 72(5):1117-1130.

Titre de Thèse : Caractéristiques des cancers du sein survenant à un âge jeune, secondaires à une radiothérapie réalisée avant l'âge de 30 ans - étude rétrospective multicentrique - dans le but de proposer un dépistage national précoce des femmes à haut risque

RESUME

But

L'irradiation du sein ou de l'aire axillaire au-delà de 3 Gy avant l'âge de 30 ans entraîne un risque majoré de développer un cancer du sein. Nous avons comparé, à fin de voir si les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques différaient, les cancers du sein survenant chez ces femmes par rapport à d'autres groupes contrôles.

Patients et Méthodes

Une étude rétrospective sur 11 centres français sur les données médicales de femmes suivies pour un cancer du sein qui ont eu une irradiation ≥ 3 Gy sur au moins une partie du sein ou de l'aire axillaire avant l'âge de 30 ans pour tout cancer sauf un cancer du sein a été conduite.

Résultats

Un total de 119 cancers chez 102 femmes ont été identifiés. Ces seconds cancers étaient plus fréquemment bilatéraux, de même que chez les femmes ayant une mutation germinale de BRCA1 ou 2, et présentait des marqueurs d'agressivité similaire au groupe BRCA2, avec 29,4% de tumeurs triple négatives, mais avec un taux plus important d'expression des récepteurs hormonaux. Seulement 12% des femmes avaient eu un dépistage dont uniquement clinique pour 22%. Les traitements différaient significativement avec moins de radiothérapie et plus de mastectomies.

Conclusion

Ces résultats montrent que les cancers du sein secondaires après radiothérapie sont probablement agressifs. Des études futures devraient être menées pour déterminer le meilleur programme de dépistage et définir les indications dépendant du risque propre à chaque femme et déterminer la meilleure prise en charge de ces seconds cancers du sein.

Mots clés

Cancers du sein secondaires – radiothérapie – caractéristiques anatomopathologiques – triple négatif - dépistage