



**HAL**  
open science

# Effets iatrogènes à long terme de la radiothérapie dans l'enfance : prédiction de risque et dépistage

Charlotte Demoor Demoor Goldschmidt

## ► To cite this version:

Charlotte Demoor Demoor Goldschmidt. Effets iatrogènes à long terme de la radiothérapie dans l'enfance : prédiction de risque et dépistage. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS533 . tel-02410071

**HAL Id: tel-02410071**

**<https://theses.hal.science/tel-02410071>**

Submitted on 13 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Effets iatrogènes à long terme de la radiothérapie dans l'enfance : prédiction de risque et dépistage

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
Préparée à Ecole Doctorale de Santé Publique

École doctorale n°570  
Spécialité de doctorat: santé publique épidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 06/12/2019, par

**Charlotte Demoor-Goldschmidt**

Composition du Jury :

Nathalie Pelletier-Fleury DR, Inserm, Paris SUD (UMR 1018)	Président
Jacqueline Clavel DR, Inserm, Paris Descartes (UMR 1153)	Rapporteur
Philip Poortmans PUPH, UPMC, Institut Curie	Rapporteur
Jean-Louis Habrand PUPH, Centre Baclesse (radiothérapie)	Examineur
Lorna Zadavec Zaletel MD, Centre de Cancérologie, Ljubljana, Slovénie	Examineur
Laetitia Padovani MD, APHM (service de radiothérapie)	Examineur
Florent de Vathaire DR, Inserm, EDSP (UMR 1018)	Directeur de thèse
Stéphane Supiot PUPH, ICO-Nantes et Inserm (radiothérapie et UMR 1232)	Co-Directeur de thèse

**Titre :** Effets iatrogènes à long terme de la radiothérapie dans l'enfance : prédiction de risque et dépistage

**Mots clés :** Suivi à long terme, Survivants de cancers pédiatriques, Radiothérapie, Chimiothérapie, Cancer du sein secondaire, Petite taille adulte

**Résumé :**

Contexte : De nos jours, la survie à 5 ans des enfants atteints d'un cancer dépasse les 80% en France, ce qui correspond à plus de 50 000 adultes guéris d'un cancer pédiatrique, mais la prévalence des complications à long terme dépasse 60% après un suivi de 30 ans. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à deux problèmes de santé distincts : l'un grave et mortel, qui est le risque de cancer secondaire du sein – l'autre, morbide, altérant la qualité de vie et multifactoriel, qui est le risque d'une petite taille à l'âge adulte.

Méthodes : L'approche fut différente, essentiellement descriptive avec une analyse de terrain, puis interventionnelle avec la mise en place d'un programme national de dépistage dans une population ciblée pour le cancer du sein secondaire – et analytique avec élaboration d'un modèle de prédiction du risque pour le risque d'une petite taille à l'âge adulte. La population étudiée fut en majeure partie celle de la cohorte française FCCSS, qui sont des adultes guéris d'un cancer pédiatrique solide et traités avant 2000, à laquelle se sont associés quelques centres pour la partie sur le cancer du sein.

Résultats : Peu de femmes guéries d'un cancer dans l'enfance et dont le traitement comportait entre autres de la radiothérapie bénéficiaient d'un dépistage (21,2% et 15,4% avec des examens radiologiques). Une proportion importante de carcinomes infiltrants étaient agressifs avec

29% de tumeurs triple négatives. Sur un plan interventionnel, le programme DeNaCaPST a débuté il y a 18 mois et a été confronté au problème du suivi, et de la transition de ces adultes guéris.

Concernant le risque de petite taille adulte, nous avons pu préciser que de faibles doses de radiothérapie reçues par l'hypophyse étaient un facteur de risque significatif, que ce risque augmentait avec la dose, qu'un grand champ sur la colonne était également un paramètre important. Être petit et être jeune au diagnostic du cancer pédiatrique étaient deux facteurs de risque supplémentaires. Par ailleurs, nous avons découvert l'impact de deux molécules de chimiothérapie de la famille des alkylants : le busulfan et la lomustine.

Conclusion : Les cancers du sein secondaires rappellent ceux survenant chez les femmes ayant une mutation constitutionnelle BRCA (âge de survenue, incidence cumulée à 50 ans, agressivité des cancers, taux de bilatéralité), ce qui a justifié l'élaboration d'un programme national, inspiré de celui pour les femmes à haut risque du fait d'une mutation génétique pour que « à risque égale, un dépistage égal ». Le réseau de prise en charge nécessaire se met progressivement en place, nécessitant plusieurs amendements au programme. Concernant le risque de petite taille à l'âge adulte, d'autres études sont nécessaires pour confirmer nos découvertes.

**Title :** Long-term iatrogenic effects of radiation therapy in childhood: risk prediction and screening

**Keywords :** Long-term follow-up, Childhood cancer survivors, Radiotherapy, Chemotherapy, Secondary breast cancer, Small adult height

**Abstract:** Background: Today, the five-year survival rate of children with cancer in France is over 80%, which corresponds to more than 50,000 adults cured of pediatric cancer, but the prevalence of long-term complications exceeds 60% after a 30-year follow-up. In this thesis, we focused on two distinct health problems: one serious and fatal, which is the risk of secondary breast cancer - the other morbid, affecting quality of life and multifactorial, which is the risk of a small height in adulthood.

Methods: The approach was different, essentially descriptive with field analysis, followed by intervention with the implementation of a national screening program in a targeted population for secondary breast cancer - and analytical with the development of a risk prediction model for small height risk in adulthood. The population studied was mainly that of the French FCCSS cohort, which are adults cured of childhood solid cancer and treated before 2000, with which some centres have joined for the breast cancer part.

Results: Few women cured of childhood cancer and whose treatment included radiotherapy were screened (21.2% and 15.4% with radiological examinations). A significant proportion of infiltrating carcinomas were aggressive with

29% of triple negative tumors. On an intervention level, the DeNaCaPST program began 18 months ago and faced the problem of follow-up and transition of these survivors.

Concerning the risk of small adult size, we were able to specify that low doses of radiotherapy received by the pituitary gland were a significant risk factor that this risk increased with the dose, that a large field on the spine was also an important parameter. Being small and being young at diagnostic of childhood cancer were two additional risk factors. In addition, we discovered the impact of two chemotherapy molecules from the alkylant family: busulfan and lomustine.

Conclusion: Secondary breast cancers are reminiscent of those occurring in women with a BRCA constitutional mutation (age of onset, cumulative incidence at 50 years, aggressiveness of cancers, bilaterality rate), which justified the development of a national program, inspired by that for women at high risk due to a genetic mutation so that "equal risk, equal screening". The necessary care network is gradually being set up, requiring several amendments to the program. Regarding the risk of small height in adulthood, further studies are needed to confirm our findings.

*Dans le souvenir de mes parents,  
L'un médecin, l'autre statisticien  
Pour votre amour, votre confiance,  
Pour les fondations solides ainsi acquises,  
Petit clin d'œil à ma maman,*

*A Damien, mon mari,  
A Chloé, Justine, Tom, Agathe et Ambre, mes chers enfants,  
Pour votre aide et soutien réguliers  
Pour votre patience,  
En particulier les jours de soumission de projets !*



"Being cancer-free is not the same as being free of cancer"

## REMERCIEMENTS

---

A Monsieur Florent de Vathaire, pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse sur un sujet passionnant. Je te remercie de m'avoir fait part de ton expérience et de m'avoir accordé ta confiance et ton soutien. Je te remercie pour ta disponibilité, et ton adaptabilité lors de certaines réunions de travail...

A Monsieur le Docteur Stéphane Supiot, pour m'avoir transmis ses connaissances en radiothérapie, et plus particulièrement en pédiatrie. Merci Stéphane pour ta confiance et ton soutien de longues dates, ta gentillesse et ton amitié, sans oublier ton extrême rigueur et ta méthodologie sans faille.

Merci à vous deux, pour vos commentaires et votre goût de l'essentiel lors des écritures d'articles. Sans vous, j'en serai toujours à la énième version résumée...

A Françoise, qui est comme une mère, au sein de l'équipe Inserm. Un grand merci pour tout le suivi administratif, et ton dévouement lors des coups de rush pour les soumissions, pour ta bonne humeur, ta patience. Véritable perle de l'organisation.

A Nadia, Rodrigue, Agnès, Angela, Neige, Cécile, Martine et à tous les membres de l'équipe 3 de l'U1018 Inserm, pour votre bonne humeur et votre chaleureux accueil.

Merci à mes collègues radiothérapeutes pédiatres, pédiatres oncologues, endocrinologues, radiologues, pour votre soutien et vos précieux conseils.

A ma grande famille, sans qui certains moments auraient été compliqués.

Une pensée particulière à Etienne, qui m'avait fait l'honneur d'assister à ma thèse de médecine et qui vient de nous quitter.

A Madame le Docteur Jacqueline Clavel et Monsieur le Professeur Philip Poortmans, qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'être rapporteurs de cette thèse, du temps consacré ici ou ailleurs dans des échanges mails. Je vous remercie.

A Madame le Docteur Nathalie Pelletier-Fleury, qui a accepté d'être examinateur de cette thèse. Puisse ce partage être le début d'une coopération naissante qui permettra d'évaluer, plus tard, économiquement le programme DeNaCaPST.

A Madame le Docteur Laetitia Padovani, et Madame Lorna Zaletel, qui ont accepté d'être examinateurs. Merci pour vos accueils respectifs dans vos groupes scientifiques et les chaleureux moments de discussions scientifiques.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Habrand, qui a de nouveau accepté de juger un de mes travaux. Je vous remercie pour votre soutien depuis ces nombreuses années.

A la Fondation ARC, à la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE), le Programme de Recherche PAIR "START" - INCa-ARC-Ligue\_11902, le Programme de Recherche PAIR "Mr Robot" - INCa-ARC-LIGUE\_11909, Electricité de France (EDF), la Fondation Pfizer pour la santé des enfants et des adolescents, la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC), l'Institut de Recherche en Santé Publique (IRESP) et l'Agence Nationale Pour la Recherche Scientifique (projet Hope-Epi).

## PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE

---

### 1- En lien direct :

#### Articles

- Risk factors for Small Adult Height in Childhood Cancer Survivors. **Demoor-Goldschmidt C**, et al. *submission*
- Healthcare system barriers of breast and thyroid screening for childhood and young adulthood cancer survivors in France - A qualitative study of the DeNaCaPST programme at one year. **Demoor-Goldschmidt C**, et al. *submission*
- Review of risk factors of secondary cancers among cancer survivors. **Demoor-Goldschmidt C**, de Vathaire F. Br J Radiol 2018
- Secondary Breast Cancers in Childhood Cancer Male Survivors – Characteristics and Risks. **Demoor-Goldschmidt C**, Allodji RS, Jackson A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018
- Clinical and histological features of second breast cancers following radiotherapy for childhood and young adult malignancy. **Demoor-Goldschmidt C**, Supiot S, Mahé MA, Oberlin O, Allodji R, Haddy N, Helfre S, Vigneron C, Brillaud-Meflah V, Bernier B, Laprie A, Ducassou A, Claude L, Diallo I, de Vathaire F. Br J Radiol. 2018
- [Dépistage du cancer du sein et de la thyroïde chez les adultes guéris d'un cancer dans l'enfance. Etude française DeNaCaPST]. **Demoor-Goldschmidt C**, Doutriaux-Dumoulin I. Imagerie de la femme 2017 (27) 302-4.
- Clinical and diagnosis characteristics of breast cancers in women with a history of radiotherapy in the first 30 years of life: A French multicentre cohort study. **C. Demoor-Goldschmidt**, S. Supiot, O. Oberlin, S. Helfre, C. Vigneron, V. Brillaud-Meflah, V. Bernier, A. Laprie, A. Ducassou, L. Claude, M.A. Mahé, F. de Vathaire. Radiotherapy and Oncology 2017, Volume 124 , Issue 2 , 200-3
- A French national breast and thyroid cancer screening programme for survivors of childhood, adolescent and young adult (CAYA) cancers - DeNaCaPST programme. **Demoor-Goldschmidt C**, Druil D, Doutriaux I, Michel G, Auquier P, Dumas A, Berger C, Bernier V, Bohrer S, Bondiau PY, Filhon B, Fresneau B, Freycon C, Stefan D, Helfre S, Jackson A, Kerr C, Laprie A, Leseur J, Mahé MA, Oudot C, Pluchard C, Proust S, Sudour-Bonnange H, Vigneron C, Lassau N, Schlumberger M, Conter CF, de Vathaire F. BMC Cancer. 2017 May 12;17(1):326.

#### Communications orales scientifiques

- Risk factors of small final height in survivors of childhood cancer, importance of the irradiation dose at the hypophysis gland – PROS – Bangkok 2019
- [DeNaCaPST - « Avertir et sensibiliser la population cible des risques de second cancer, orienter et organiser les prises en charge »] - RCFr – Paris 2018
- [DeNaCaPST (Dépistage national des cancers du sein et de la thyroïde post-traitement par radiothérapie)] - RCFr – Paris 2018
- Role of anti-cancer treatments during childhood on the risk of a small adult size - FCCSS cohort – Pancare – Paris 2018
- DeNaCaPST programme & START project – GFRP – Dijon 2018
- DeNaCaPST programme- a French national breast and thyroid cancer screening programme for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer – Pancare – Prague 2018
- Characteristics of second breast cancer among survivors of childhood and young adult malignancy treated with irradiation – Gustave Roussy's Research Days – Tours March 2018
- [Projet DeNaCaPST – journée annuelle cohorte LEA – Paris, 2017]

### **Communications orales grand public**

- [Participation au SPOC (Small Private Online Course) Cancer dans l'enfance, bien vivre après – responsable du module « Dépistage de secondes tumeurs » - Université de Saint Etienne]
- [Nécessité d'une surveillance à long terme – exemples du suivi cardiologique et du dépistage de cancers secondaires - 6<sup>ème</sup> Conférence Nationale des Agueris - Angers 2019]
- [Cancers secondaires du sein de la femme jeune : caractéristiques cliniques et histologiques – dépistage, Paris, JJC 2017]

### **Communication affichée**

- Risk Factors Of Small Final Height In Survivors Of Childhood Cancer, Importance Of The Irradiation Dose At The Hypophysis Gland - National Symposium on Late Complications after Childhood Cancer, Atlanta, 2019
- [Cancers secondaires du sein : un risque sous-estimé – JJC, Paris, 2017]

### **Récompense**

- 1st prize of the connected oncology award – RCFr 2018

### **Autres travaux**

- IGHG Breast cancer surveillance recommendations / actualization – membre actif
  - *Recommendations for Breast Cancer Surveillance for Female Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer Survivors: Guideline Update from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group / submission*
- [Formation médicale continue, reconnue DPC (Développement Professionnel Continu), Suivi à long terme après un cancer dans l'enfance : suivi médical, réhabilitation, droits, hygiène de vie – avec en particulier un module sur le risque et le dépistage de seconds cancers – université d'Angers – co-responsable]

### **Articles dans la presse, ou sur internet**

- Association Les Agueris <https://lesaguerris.org/notre-sante/programme-de-prevention-denacapst/>
- Association On est là <http://asso-onestla.fr/?p=1378>
- Sur le site de la FCCSS <http://fccss.fr/dépistage-national-des-cancers-du-sein-et-la-thyroide-denacapst/>
- Le quotidien du médecin  
[https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites-medicales/article/2018/04/10/un-dépistage-toujours-tres-insuffisant-malgre-les-recommandations\\_856778](https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites-medicales/article/2018/04/10/un-dépistage-toujours-tres-insuffisant-malgre-les-recommandations_856778) et  
[https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites-medicales/article/2019/01/21/denacapst-un-programme-pour-organiser-et-planifier-le-dépistage\\_865019](https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites-medicales/article/2019/01/21/denacapst-un-programme-pour-organiser-et-planifier-le-dépistage_865019)
- Fondation ARC <https://www.fondation-arc.org/projets/anticiper-et-dépister-cancers-secondaires-survenant-apres-cancer-gueri-pendant-enfance> et <https://www.fondation-arc.org/ameliorer-suivi-prise-en-charge-adultes-atteints-de-cancer-pendant-enfance>
- DSIH (actualités des systèmes d'information hospitaliers et de la e-santé)  
<http://www.dsih.fr/article/3166/dépister-les-cancers-post-traitements.html>

- Aider à aider : <https://www.aideraaider.fr/depister-les-cancers-post-traitement-dans-lenfance/>
- Ordre des médecins / 53 / [http://www.conseil53.ordre.medecin.fr/sites/default/files/domain-349/34325/info\\_medecins\\_liberaux.pdf](http://www.conseil53.ordre.medecin.fr/sites/default/files/domain-349/34325/info_medecins_liberaux.pdf)

## **2- Autres travaux secondaires connectés réalisés pendant ces années de thèse**

### **Articles (1<sup>er</sup> auteur)**

- Long-term follow-up after childhood cancer in France supported by the SFCE-force and weakness-current state, results of a questionnaire and perspectives. **Demoor-Goldschmidt C**, Tabone MD, Bernier V, de Vathaire F, Berger C. Br J Radiol. 2018
- Paediatric radiation therapy across Europe: A European questionnaire survey supported by the SIOPE, ESTRO, PROS and several national paediatric hematology-oncology societies (NAPHOS). **C. Demoor-Goldschmidt**, C. Carrie, G. Whitfield, P. Meijinders, K. Dieckmann, B. Timmermann, L. Zaletel, P. Banovic, M. Solak Mekic, Y. Lassen, K. Alexopoulou, J. Giralt, J. Vizkeleti, L. Jarusevicius, B. Ondrova, P. Daly, P. Brandal, G. Janssens, U. Ricardi, R. Dieter-Kortmann; 14390\_PR *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl\_5, 1 September 2017.

### **Communications orales**

- Paediatric radiation therapy across Europe: A European questionnaire survey supported by the SIOPE, ESTRO, PROS and several national paediatric hematology-oncology societies (NAPHOS) – ESMO, Madrid 2017
- Paediatric radiation therapy across Europe: A European questionnaire survey supported by the SIOPE, ESTRO, PROS and several national paediatric hematology-oncology societies (NAPHOS) –SIOPE, Bruxelles 2017
- [Organisation du suivi à long-terme des enfants traités pour un cancer en France – SFCE, Paris 2016]

### **Communication affichée**

- Paediatric radiation therapy across Europe: A European questionnaire survey supported by the SIOPE, ESTRO, PROS and several national paediatric hematology-oncology societies (NAPHOS) – SIOP, US, 2017

### **Récompenses**

- Travel Grant Award ESMO 2017
- 2nd prize for photographic communication on the theme "Basic Research and Clinical Research", SFC 2016-2017

### **Travaux et groupes de travail**

- IGHG Obstetric care
- IGHG Pulmonary dysfunction
- IGHG Nephrotoxicity
- IGHG Colorectal Cancer Surveillance / WG leader
- [Expertise sanitaire – Suivi long terme – Inca]
- [Recommandations pour la préservation de la fertilité de la santé sexuelle chez les patients atteints de cancer - Inca]

## Participations

- ARTICLES

- *Recommendations for counseling and surveillance of obstetric risks for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. submission*
- *Risk of subsequent colorectal cancers after a solid tumor in childhood: Effects of radiation therapy and chemotherapy. Allodji RS, Haddy N, Vu-Bezin G, Dumas A, Fresneau B, Mansouri I, **Demoor-Goldschmidt C**, El-Fayech C, Pacquement H, Munzer M, Bondiau PY, Berchery D, Oberlin O, Rubino C, Diallo I, de Vathaire F. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct 21:e27495. doi:10.1002/pbc.27495. [Epub ahead of print]*
- *Volume effects of radiotherapy on the risk of second primary cancers: A systematic review of clinical and epidemiological studies. Journy N, Mansouri I, Allodji RS, **Demoor-Goldschmidt C**, Ghazi D, Haddy N, Rubino C, Veres C, Zrafi WS, Rivera S, Diallo I, De Vathaire F. *Radiother Oncol*. 2018 Oct 10. pii: S0167-8140(18)33500-X. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.017. [Epub ahead of print]*

- COMMUNICATION ORALE

- *Increased Risk for Breast Cancer in Childhood Solid Cancer Survivors : Role of Nipple Radiation Dose and of Anthracyclins - NASLCCC, Atlanta 2019*

- POSTERS

- *Temporal trends in late mortality in 5-year survivors of childhood malignancy: the experience of the French Childhood Cancer Survivor Study – SIOP, Lyon 2019*
- *Clusters of health behaviors and their determinants among adult survivors of childhood cancer – NASLCCC, Atlanta 2019*
- *Insight into late chronic kidney disease and associated risk factors in childhood cancer survivors: a French Childhood Cancer Survivor Study – NASLCCC, Atlanta 2019 & SIOP, Lyon 2019*

# TABLE DES MATIERES

---

## PARTIE I

INTRODUCTION GENERALE .....	20
I- Présentation du cadre général du travail de thèse .....	21
II- Survie des cancers de l'enfant (< 18 ans) et Risque d'effets secondaires.....	22
III- Suivi à long terme .....	22
II-a à l'étranger.....	24
II-b en France .....	27
IV- Cas particuliers des jeunes adultes.....	30
V- Thèse : Travaux menés et Justifications .....	31
IV-a Cancers du sein .....	31
IV-b Risque de petite taille à l'âge adulte.....	32

## PARTIE II

PATIENTS ET METHODES .....	33
I- Cohorte FCCSS.....	34
I-a Présentation de la cohorte FCCSS.....	34
I-b Variables d'intérêts.....	36
<b>Cancers du sein</b> .....	36
<b>Petite taille à l'âge adulte</b> .....	36
Illustration des étapes réalisées pour proposer la définition de la petitesse – exemple des femmes .....	37
I-c Données de traitement du cancer pédiatrique.....	41
<b>Chimiothérapie</b> .....	41
<b>Radiothérapie</b> .....	42
<b>Traitement par hormone de croissance</b> .....	49
I-d Données sur les séquelles .....	49
I-e Indice de désavantage social, FDep.....	50
I-f Taille lors du diagnostic .....	50
II- Autres sources de patients pour les études portant sur le cancer du sein chez la femme jeune après traitement par radiothérapie avant 30 ans .....	50
II-a Données collectées .....	51
<b>Estimation de la dose de rayonnement sur les seins</b> .....	51

<b>Identification et confirmation du cancer du sein</b> .....	52
III- Caractéristiques résumées des sujets inclus dans les travaux de cette thèse.....	53
IV- Méthode .....	54
<b>PARTIE III</b>	
<b>SECONDS CANCERS &amp; CANCERS SECONDAIRES DU SEIN</b> .....	<b>55</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>56</b>
I- Risque de seconds cancers .....	56
I-a Epidémiologie et Vocabulaire .....	56
I-b Risque de cancers secondaires .....	57
<b>Chimiothérapie</b> .....	57
a) Risque leucémogène.....	57
b) Risque de cancers solides .....	58
<b>Radiothérapie</b> .....	58
a) Petite Histoire .....	58
b) Âge .....	59
c) Dose.....	60
d) Taille du champ .....	60
e) Sensibilité des organes .....	60
f) Influence de l'environnement .....	61
g) En conclusion .....	61
II- Risque de cancers secondaires du sein.....	62
II-a Epidémiologie .....	62
II-b Impact des différents traitements sur la cancérogenèse mammaire .....	62
<b>Chimiothérapie</b> .....	62
<b>Radiothérapie</b> .....	63
a) Dose.....	63
b) Fractionnement et dose par séance .....	63
c) Volume irradié.....	64
d) Age lors de la radiothérapie.....	64
II-c Conclusion sur les facteurs de risque de cancers secondaires du sein .....	64
<b>Cancers secondaires du sein chez la femme jeune</b> .....	<b>66</b>
<b>I – Caractéristiques cliniques et diagnostiques</b> .....	<b>66</b>
I- Objectifs et Contexte.....	66
II- Patients et Méthode de la recherche.....	66

III-	Méthode statistique .....	67
IV-	Résultats .....	67
	Caractéristiques du cancer initial .....	67
	Caractéristiques des cancers du sein secondaires (CSS).....	67
V-	Discussion .....	69
II –	Caractéristiques anatomopathologiques .....	71
I-	Objectifs et contexte.....	71
II-	Patients et Méthode de la recherche.....	71
III-	Méthode statistique .....	72
IV-	Résultats .....	72
	Caractéristiques du premier cancer .....	72
	Caractéristiques des cancers du sein secondaires, CSS .....	74
	Recherche de lien associatif entre les caractéristiques des CSS et le traitement du premier cancer	77
V-	Discussion .....	78
	Cancers secondaires du sein dans la cohorte FCCSS .....	81
	Comparaison entre les cancers du sein survenant chez la femme et chez l’homme .....	81
I-	Introduction.....	81
II-	Patients et Méthode de la recherche.....	82
III-	Méthode statistique .....	82
IV-	Résultats .....	82
V-	Discussion et perspectives .....	85
VI-	Conclusion et perspectives.....	86
	Discussions et Conclusion concernant les études portant sur les cancers du sein survenant chez les patients guéris d’un premier cancer dans l’enfance ou dans les 3 premières décennies permettant de proposer un programme de dépistage .....	87
	Rappel concernant le risque de CSS .....	87
	Caractéristiques des CSS chez les femmes en France .....	87
	Caractéristiques des CSS chez les hommes en France .....	88
	Intérêts d’un dépistage, et d’une organisation dans le cadre d’un programme.....	88
	1- Selon l’OMS .....	88
	2- Concernant le CSS .....	89
	Rappel des recommandations internationales .....	89
	Dépistage du Cancer du Sein après Radiothérapie reçue avant l’âge de 30 ans	
	Etude de faisabilité d’un dépistage national .....	91

I-	Présentation du protocole de recherche / DeNaCaPST.....	91
II-	Le programme en détail .....	93
	Population concernée .....	93
	Méthode d'investigation retenue et modalités d'organisation .....	95
	Nature des données collectées.....	96
III-	Aperçus de quelques outils pratiques mis en place.....	97
IV-	Communication / Sensibilisation des professionnels et des patients .....	98
V-	Premiers résultats : étude qualitative sur l'organisation du programme DeNaCaPST à un an.99	
	V-a Méthode .....	99
	V-b Résultats : Obstacles au dépistage du cancer du sein et de la thyroïde dans le système de santé .....	99
	Prescrire le dépistage .....	100
	Réaliser le suivi des patients .....	101
	Freins à l'inclusion concernant les centres ouverts avec 0 patient d'inclus.....	102
	Outil informatique mis en place.....	102
	V-c Discussion.....	103
VI-	Avis des premiers patients et comparaison avec les données de la littérature .....	105
VII-	Conclusion .....	106

## PARTIE IV

	<b>RISQUE DE PETITE TAILLE A L'AGE ADULTE.....</b>	<b>108</b>
I-	Introduction.....	109
II-	Patients et Méthode de la recherche.....	110
III-	Méthodes statistiques .....	110
	Gestion des données manquantes.....	112
IV-	Résultats .....	112
	Patients non traités par GH .....	115
	Analyse descriptive .....	115
	Analyse univariée.....	115
	Analyse multivariée .....	122
	Ensemble de la cohorte (avec ou sans GH).....	127
	Analyse des facteurs de risque prédictifs d'avoir reçu un traitement par GH pendant l'enfance	127
	Analyse des facteurs de risque prédictifs d'avoir reçu un traitement par GH pendant l'enfance et/ou d'avoir une petite taille à l'âge adulte .....	127
V-	Discussion .....	132
VI-	Conclusion .....	135

PARTIE V	
CONCLUSION GENERALE.....	137
BIBLIOGRAPHIE.....	141

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Résultats d'une enquête suisse réalisée auprès de 389 survivants illustrant leurs souhaits en termes d'organisation du suivi à long terme (Christen, Vetsch et al. 2016). .....	24
Figure 2. Résultats d'une enquête suisse réalisée auprès de 389 survivants illustrant leurs souhaits en termes d'organisation du suivi à long terme (Christen, Vetsch et al. 2016). .....	25
Figure 3. Diagramme en bâtons issu de l'article concernant l'enquête menée en France en 2016, présentant les spécialistes les plus investis dans un réseau pour la prise en charge des patients adultes guéris d'un cancer dans l'enfance .....	29
Figure 4. Flow-chart issu de l'étude sur le risque de petite taille illustrant les patients de la FCCSS inclus dans l'étude.....	35
Figure 5. Représentation graphique des déviations standards concernant une distribution normale pour une caractéristique d'une population définie .....	37
Figure 6. Graphique illustrant la taille moyenne de la population des enquêtes EHIS-ESPS_2012 et 2014 en fonction de l'âge.....	38
Figure 7. Histogramme représentant la taille des femmes des enquêtes EHIS-ESPS_2012 et 2014 .....	38
Figure 8. Courbe d'ajustement de la taille en fonction de l'âge chez les femmes des enquêtes EHIS-ESPS_2012 et 2014.....	39
Figure 9. Nuage de point représentant les résidus en fonction des valeurs prédites pour la taille chez les femmes des enquêtes EHIS-ESPS_2012 et 2014.....	40
Figure 10 Prédiction de la taille en fonction du quantile et de l'année de naissance chez les femmes des enquêtes EHIS-ESPS_2012 et 2014.....	40
Figure 11. Prédiction de la taille en fonction du quantile et de l'année de naissance chez les hommes des enquêtes EHIS-ESPS_2012 et 2014.....	41
Figure 12. Illustration des images scannographiques (à droite), ou des reconstitutions 3D (à gauche) issues des scanners dosimétriques réalisés pour planifier le traitement de radiothérapie. Que ce soit un champ médiastinal à gauche, ou un traitement grand champ (cranio-spinal) à droite, l'image est tronquée. ....	42
Figure 13. Exemple de planification 2D d'un traitement par radiothérapie à gauche, et d'un histogramme dose-volume issu d'une planification 3D à droite (courbe beige correspondant à l'irradiation du volume cible, les courbes rouge, verte, bleue correspondant à l'irradiation d'organes sains) .....	43
Figure 14. Illustration de l'apport des fantômes anthropométriques pour estimer la dose reçue sur différents organes pour les patients de la FCCSS.....	44
Figure 15. Schéma issu de la thèse de Jérémie Vu Bezin de l'équipe U 1018 illustrant les principales sources contribuant à la dose hors champ en un point donné du corps du patient .....	45
Figure 16. Estimation dosimétrique dans la FCCSS. Exemple d'un néphroblastome, traité par 2 faisceaux antéro-postérieurs.....	46
Figure 17. Illustration de l'hétérogénéité de la distribution de dose sur l'hypophyse à partir d'une banque d'images personnelles. a et b - gradient de dose sur des doses fortes. c et d- gradient de doses sur de faibles doses. Gradient de dose décroissant : couleur chaude (rouge) vers couleur froide (bleue) à sans couleur < 1 Gy. ....	48
Figure 18. Illustration de la dose reçue sur le sein/bourgeon mammaire pour deux situations avec une dosimétrie tridimensionnelle. A gauche, radiothérapie, 40 Gy, en mantelet pour un lymphome d'hodgkin chez une jeune fille prépubère, nécessité de contourer le mamelon (contour rose saumon). A droite, Histogramme dose-volume d'une irradiation pulmonaire bilatérale (20 Gy) réalisée pour la prise en charge de métastases d'un sarcome d'Ewing chez une jeune fille de 16 ans, pubère. Les courbes représentent en rosé le melon droit, en rouge, le mamelon gauche, en vert, le sein droit, en bleu le sein gauche et la zone cible (les deux poumons) en jaune. ...	51

<i>Figure 19. Néphroblastome droit de risque intermédiaire, chez une petite fille de 15 mois : 14,4 Gy sur le lit opératoire (vert), Glandes mammaires dessinées en orangé et fléchées. Histogramme dose-volume illustrant les doses de radiothérapie reçues par le sein gauche (courbe inférieur) et le volume-cible (courbe supérieure). ...</i>	<i>52</i>
<i>Figure 20. Incidence cumulée de second cancer dans la FCCSS en fonction de l'âge atteint du patient et du traitement reçu (RT = radiothérapie, CT=chimiothérapie) .....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 21. Evolution des champs de radiothérapie pour le traitement des lymphomes de Hodgkin entre 1978 et 2002.....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 22. Image illustrant le lien entre l'âge au premier cancer et le phénotype triple négatif, p=0,0009 .....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 23. Logo du programme français DeNaCaPST, Dépistage National des Cancers Post-traitement carcinologique reçu dans l'enfance du Sein et de la Thyroïde - Base de Données DENACAPST.....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 24. Figure illustrant la page d'accueil, côté médecin, de la solution informatique permettant de gérer le programme de dépistage.....</i>	<i>96</i>
<i>Figure 25. Aperçus des données médicales visualisables par le patient, le récapitulatif de l'histoire oncologique à gauche, le plan personnalisé de l'après cancer à droite. ....</i>	<i>98</i>
<i>Figure 26. Posters pour sensibiliser le public directement concerné au programme DeNaCaPST – l'illustration de droite ne concerne que le dépistage du cancer de la thyroïde, puisqu'il s'agit d'un homme.....</i>	<i>99</i>
<i>Figure 27. Centres ouverts pour le programme DeNaCaPST 17 mois après son lancement, juin 2019.....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 28. Figure illustrant l'organisation des personnes en charge du dépistage après l'inclusion des patients ....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 29. Profils des personnes utilisant le logiciel développé dans le cadre du programme DeNaCaPST à 17 mois de sa mise en service.....</i>	<i>103</i>
<i>Figure 30 Auto-évaluation par les survivants du risque de développer un second cancer par rapport à la population générale.....</i>	<i>106</i>
<i>Figure 31. Diagramme en bâtons illustrant la répartition des tailles des sujets de la FCCSS inclus dans l'étude sur la petite taille adulte en fonction du sexe. ....</i>	<i>115</i>
<i>Figure 32. Figure schématique visuelle représentant la distribution des types de premier cancer en fonction de la taille adulte .....</i>	<i>118</i>
<i>Figure 33. Enjeux du travail au sein d'une cohorte épidémiologique .....</i>	<i>139</i>
<i>Figure 34 Verbatim d'anciens patients traités pour un cancer durant l'enfance – propos recueillis de témoignages lors de journées d'informations, en consultations, sur des forums en accès public sur internet.....</i>	<i>140</i>

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1. Tableau résumant les principales caractéristiques des sujets inclus pour les travaux de cette thèse.....	53
Tableau 2. Description clinique et histologique du cancer du sein survenant chez les survivantes d'un cancer pédiatriques ou de l'adulte jeune et ayant eu un traitement par radiothérapie. ....	68
Tableau 3. Comparaison des caractéristiques concernant le premier cancer ou le cancer secondaire du sein entre les femmes qui bénéficiaient ou non d'un suivi sénologique. ....	69
Tableau 4. Caractéristiques liés au premier cancer des patientes diagnostiquées secondairement avec un cancer du sein avant l'âge de 51 ans (n = 121 patients). ....	73
Tableau 5. Caractéristiques des cancers du sein et comparaison entre ceux avec phénotype triple négatif et ceux sans.....	75
Tableau 6. Analyse univariée étudiant les facteurs de risque de développer une tumeur triple négative ou récepteurs hormonaux négatifs par rapport à des phénotypes différents (non triple négatif ou avec au moins un récepteur, estrogène ou progestérone positif).....	78
Tableau 7. Caractéristiques générales de 7019 survivants du cancer chez l'enfant au cours des cinq années précédentes.....	83
Tableau 8. Données descriptives sur les seconds cancers du sein survenus chez les hommes guéris de cancers pédiatriques dans la cohorte FCCSS. ....	84
Tableau 9. Tableau résumant les recommandations concernant le dépistage du cancer du sein chez les survivantes d'un cancer traité dans les 3 premières décennies et dont le traitement comportait de la radiothérapie .....	90
Tableau 10. Tableau décrivant les caractéristiques de la population concernée par le programme DeNaCaPST .....	93
Tableau 11. Critères d'inclusion dans le programme DeNaCaPST en l'absence de données dosimétriques précises. ....	94
Tableau 12. Comparaison des caractéristiques des personnes de la FCCSS incluses/ non incluses – avec/sans GH dans l'étude sur la petite taille adulte .....	113
Tableau 13. Caractéristiques des sujets de la FCCSS non traités par GH inclus dans l'étude portant sur le risque de petite taille adulte en fonction du sexe .....	116
Tableau 14. Comparaisons des doses estimées reçues par plusieurs organes présélectionnés respectivement chez les petits, et les non-petits dans la cohorte FCCSS, partie étude sur la petite taille adulte .....	119
Tableau 15. Analyse univariée concernant les variables de chimiothérapie dans la cohorte FCCSS, étude sur la petite taille à l'âge adulte.....	121
Tableau 16. Caractéristiques des patients de la FCCSS traités avec de la lomustine (CCNU) et ceux traités avec du busulfan.....	122
Tableau 17. Modèles de régression logistique multivariée associés à la petite taille adulte dans la cohorte FCCSS après exclusion des patients traités par GH, ajustés sur l'année de traitement, le sexe et l'index de déprivation sociale Fdep09; FFCC, étude PTA.....	124
Tableau 18. Analyse de corrélation et colinéarité entre les paramètres significatifs des modèles proposés lors des analyses multivariées ; étude sur la petite taille adulte dans la FCCSS .....	125
Tableau 19. Analyses de sensibilité des variables incluses dans les modèles de prédiction d'une PTA.....	126
Tableau 20. Modèles de régression logistique multivariée associés à un traitement par GH dans l'enfance dans la cohorte FCCSS après exclusion des patients traités par GH, ajustés sur l'année de traitement, le sexe et l'index de déprivation sociale Fdep09; FFCC, étude PTA. ....	127
Tableau 21. Modèles de régression logistique multivariée associés « à la petite taille adulte et/ou un traitement par GH pendant l'enfance» dans la cohorte FCCSS après exclusion des patients traités par GH, ajustés sur l'année de traitement, le sexe et l'index de déprivation sociale Fdep09; FFCC, étude PTA.....	129
Tableau 22. Analyses de sensibilité - Modèles de régression logistique multivariée associés « à la petite taille adulte et/ou un traitement par GH pendant l'enfance» dans la cohorte FCCSS après exclusion des patients traités par GH, ajustés sur l'année de traitement, le sexe et l'index de déprivation sociale Fdep09; FFCC, étude PTA. ....	131

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

AFHADS	Association Française des Hébergeurs de Données de Santé à caractère personnel
AUC	Area Under Curve, aire sous la courbe
CCI	Carcinome Canalaire Infiltrant
CCis	Carcinome Canalaire <i>in situ</i>
CCS	Childhood Cancer Survivor – Survivant d’un cancer pédiatrique
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CépiDc	Centre d’épidémiologie sur les causes médicales de décès
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLI	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CNIL	Commission Nationale Informatique & Libertés
CSS	Cancer du Sein Secondaire
CT	Chimiothérapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPC	Développement Personnel Continu
DS	Déviation Standard
DX%	Dose reçue par X% du volume du tissu/organe considéré
Ex	Exemple
FCCSS	French Childhood Cancer Survivor Study
GH	Growth Hormon, hormone de croissance
Gy	Gray
HDS	Hébergeur de Données de Santé à caractère personnel
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
ICT	Irradiation Corporelle Totale (ou en Totalité)
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
HDV	Histogramme dose volume
LEA	Leucémie Enfants Adolescent
LH	Lymphome de Hodgkin
LNH	Lymphome non Hodgkinien
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PTA	Petite taille à l’âge adulte
RE	Récepteur à l’œstrogène
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RH	Récepteur aux Hormones
RNIAM	Répertoire National Interrégimes des bénéficiaires de l’Assurance Maladie
RP	Récepteur à la Progestérone
RR	Risque Relatif
RT	Radiothérapie
SBR	Score nucléaire histopronostique Scarff Blood Richardson
SFCE	Société Française des Cancers de l’Enfant
SIR	Ratio d’Incidence Standardisée
SLT	Suivi à Long Terme
SNIIR-AM	Système National d’Information Inter-Régimes de l’Assurance Maladie

SPOC	Small Private Online Course
SVF	Significant Vertebral Field, champ vertébral significatif, défini comme $\geq 7$ vertèbres avec pour chacune $D_{90\%} > 15$ Gy
TNM	Classification Taille de la tumeur / Nodes = statut ganglionnaire / statut Métastatique
VXGy	Volume du tissu/organe considéré recevant $X$ Gy

# PARTIE I

## INTRODUCTION GENERALE

---

## I- Présentation du cadre général du travail de thèse

Le travail réalisé s'inscrit dans le domaine de la santé publique dans la thématique de l'après-cancer, et plus particulièrement après un cancer pédiatrique. Une partie de la thèse a également inclus des patients guéris d'un cancer du jeune adulte (18-30 ans). Le travail présenté ici concerne des travaux d'épidémiologie descriptive, d'épidémiologie analytique et de mesures d'action en santé publique. Avant la mise en place de ce dernier point, ceci a nécessité au préalable un état des lieux sur l'organisation actuelle des soins en rapport avec l'intervention proposée. Cette intervention, nommée DeNaCaPST est toujours en cours et non finalisée. Ne seront pas abordées les analyses sociologiques ni économiques des mesures proposées.

Outre les études purement épidémiologiques, plusieurs axes couverts par la politique de Santé Publique telle que précisée dans son code à l'article L1411-1 ont été abordés dans ce travail de thèse:

- la surveillance et l'observation de l'état de santé d'une population spécifique et de ses déterminants  
*2 pathologies ont été ainsi étudiées :*
  - *l'une grave et morbide : le cancer du sein*
  - *l'autre multifactorielle, pouvant altérer la qualité de vie, et reflétant ainsi de façon plus générale l'état de santé: la petite taille à l'âge adulte*
- la prévention de ces séquelles par la divulgation des résultats des travaux  
*présentations orales ou écrites, articles scientifiques ou d'informations grands publics*
- l'information et l'éducation des patients concernés ou à risque de l'être  
*présentation lors de la conférence nationale des adultes guéris d'un cancer dans l'enfance, communication sur le site de la cohorte FCCSS, sur le site d'associations d'anciens patients « Les Agueris », « On est là »*  
*participation au SPOC « cancer dans l'enfance, bien vivre après »*
- la réduction des inégalités de santé, par la promotion du dépistage, par le développement de l'accès aux soins et les adaptations itératives au programme de dépistage sur l'ensemble du territoire ;  
*en particulier en développant l'accès au programme par des médecins libéraux et le développement de la télémédecine*
- la qualité des soins par un réseau de professionnels avertis et sensibilisés ;  
*groupes de travail, fédération d'équipe, mailing liste, newsletters*  
*présentations orales ou écrites, articles scientifiques ou d'informations*  
*formation médicale continue inscrite dans le DPC (Développement Professionnel Continu)*
- le recensement des démarches dédiées, des freins et des atouts permettant d'améliorer le programme de dépistage  
*deux amendements au programme DeNaCaPST ont ensuite été réalisés*

Dans ce cadre, pour comprendre les actions de santé publique et ses problématiques, avant d'aborder directement les travaux sur le cancer du sein et sur le risque de petite taille, la problématique de

l'après-cancer, et plus particulièrement après un cancer dans l'enfance a été étudiée et détaillée en introduction dans cette thèse.

## II- Survie des cancers de l'enfant (< 18 ans) et Risque d'effets secondaires

Le cancer de l'enfant est une maladie rare, représentant 1% de l'ensemble des cancers et touchant au 21<sup>ème</sup> siècle environ 2500 enfants par an en France. Néanmoins, dans notre pays, le cancer pédiatrique reste la première cause médicale de mortalité chez les enfants de plus de un an et adolescents (Inserm-CépiDc (Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès)). Les techniques modernes de radiothérapie, combinées aux nouvelles chimiothérapies, ont largement contribué à une amélioration significative des taux de survie à 5 ans, tout cancer confondu, passant de 25% pour ceux diagnostiqués dans les années 1960 à 83% pour ceux diagnostiqués en 2014 (Brenner, Gondos et al. 2008, Trombert-Paviot, Frappaz et al. 2008, Lacour, Goujon et al. 2014, Langer, Grabow et al. 2017). On estime, que dans les pays développés, une personne sur 700 à 1/850 âgée aujourd'hui de 20 à 50 ans a été traitée pour un cancer dans l'enfance, ce qui représente plus de 50.000 personnes (> 1/1000) en France. C'est avec l'amélioration de la survie et l'augmentation du nombre des patients guéris d'un cancer pédiatrique que les professionnels ont pris conscience du prix parfois élevé de la guérison sous forme de séquelles des traitements pouvant impacter la qualité de vie, menacer la vie ou entraîner une morbidité importante (Hudson, Mertens et al. 2003, Oeffinger, Mertens et al. 2006, Castellino, Geiger et al. 2011, Bhakta, Liu et al. 2017). Effectivement, plus de 60% des adultes guéris d'un cancer dans l'enfance ayant survécu 30 ans après le diagnostic de cancer souffrent d'effets tardifs, plus d'une personne sur 3 présente au moins deux séquelles, et pour plus d'une personne sur 4 il s'agit d'effets secondaires graves (grade 3 ou 4 du CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) et dix fois plus de personnes que la population générale risquent de décéder d'un cancer (second cancer) dans les 30 ans (Hudson, Mertens et al. 2003, Lorenzi, McMillan et al. 2009, Tukenova, Diallo et al. 2010, Castellino, Geiger et al. 2011, Rueegg, Gianinazzi et al. 2013, Chao, Xu et al. 2016, Langer, Grabow et al. 2017). Le suivi à long terme de cette population est donc primordial dans la détermination des effets iatrogènes et l'optimisation des traitements (Grabow, Kaiser et al. 2018).

Ces adultes sont nommés « survivors » dans la littérature depuis 1985, terme sans équivalence exacte non connotée dans notre langue. « Survivants » n'est pas le meilleur terme, mais « Ancien Patient » non plus car toute personne qui consulte est un patient, qu'il soit malade ou que ce soit pour de la prévention ou de l'information. Par souci de simplicité, nous traduirons simplement par survivants ou par l'abréviation CCS (Childhood Cancer Survivor) dans le cadre de cette thèse.

## III- Suivi à long terme

L'idée de consultations de suivi à long terme a été évoquée dans les années 1970-1975 à Philadelphie par les Dr A. Meadows et D.J. d'Angio. Si la prise en compte de l'après-cancer et le suivi à long terme (SLT) est une nécessité pour chacun, c'est également une préoccupation collective, et majeure des centres spécialisés en cancérologie pédiatrique, des associations de patients et des institutions. Les objectifs sont doubles. Tout d'abord pour le survivant, cela permet de dépister précocement, à un stade infra-clinique divers pathologies pouvant altérer leur état de santé ultérieur, et ainsi d'améliorer leur qualité de vie et de diminuer la morbi-mortalité. Sans pouvoir, aujourd'hui, annuler les risques

liés aux traitements reçus, la prévention, des choix de modes de vie sains et la prise en charge précoce de certaines séquelles peuvent limiter les symptômes et leur progression. Ceci passe par l'éducation des survivants comprenant une information sur la pathologie carcinologique et les traitements reçus, les conséquences potentielles, les conseils et éventuelles aides est donc primordiale. Par ailleurs, pour les professionnels, la collecte des données de santé sur le long terme est primordiale dans la détermination des effets iatrogènes. Ces connaissances permettent d'adapter le suivi personnalisé aux survivants en fonction du cancer et du traitement reçu et d'optimiser les traitements des nouveaux protocoles (Meadows 1991, Landier, Bhatia et al. 2004, Signorelli, Wakefield et al. 2017, Grabow, Kaiser et al. 2018, Haupt, Essiaf et al. 2018, Michel, Mulder et al. 2019).

Après la période du traitement, puis de la rémission, arrive la période de la guérison et de « l'après-cancer ». Pour le patient, il s'organise autour de 2 axes principaux :

- Médecine préventive : dépister et prévenir le risque de complications ultérieures (dont les seconds cancers)
- Soins de support (fatigue, nutrition, réadaptation à l'activité sportive,...), soutien psychologique et social (évaluation de la situation sociale, conseil-accompagnement orientation professionnelle voire réorientation, accompagnement pour faciliter la (ré)insertion socio-professionnelle)

Parfois, pour certains, un troisième axe se rajoute tenant compte des séquelles physiques (insuffisance endocrinienne, syndrome cérébelleux, déficit cognitif, amputation,...) parfois très invalidantes, existantes depuis le diagnostic ou apparues dans le moyen terme (dans les 5 premières années), pouvant nécessiter suivi spécialisé, rééducation, redéfinition du projet de vie.

La santé est un ensemble et les dimensions, psychologique et sociale, y trouvent tout à fait leur place. En bonne place parmi les premières préoccupations des malades après un traitement figure le besoin de se reconstruire : soutien psychologique, prise en compte des séquelles physiques, redéfinition d'un projet de vie en particulier sur le plan professionnel, etc.

Ainsi ces survivants constituent une population à part, croissante en nombre, à haut risque de morbi-mortalité, nécessitant des ressources de santé appropriées. En France, le plan cancer II puis III a précisé dans ses axes prioritaires la nécessité de ce suivi. Des travaux coopératifs nationaux et internationaux ont permis l'élaboration de recommandations de suivi et même s'il existe encore des divergences en fonction des pays, des travaux d'harmonisation sont en cours. Malgré la certitude de la nécessité de ce suivi, l'organisation exacte reste à définir. Qui est l'interlocuteur privilégié de ces survivants devenus des adultes ? Comment garantir le suivi avec la mobilité géographique croissante et la fréquente nécessité de l'intervention de plusieurs spécialistes (cardiologue, endocrinologue, rhumatologue, néphrologue, psychologue...) ? Par ailleurs, le niveau de suivi est différent en fonction des traitements reçus, et les besoins peuvent changer au cours du temps, nécessitant une organisation flexible.

A ce jour, il n'existe pas de modèle unique de Suivi à Long Terme de ces adultes. Il impose une approche multidimensionnelle, à l'image de l'ensemble des besoins de l'après cancer qui peuvent être à la fois très nombreux et très divers (dans leur type et leur gravité), et surtout doivent concerner toutes les dimensions de la personne : physique, psychique, sociale, économique. Le contenu du SLT est régulièrement révisé en fonction des nouvelles connaissances. Plusieurs sociétés savantes produisent et diffusent des recommandations actualisées de suivi (COG, SFCE, DCOG, UKCCLG...) et au sein de l'association PanCare, un des work-packages consiste à rédiger une harmonisation de

ces guidelines (Kremer, Mulder et al. 2013, Skinner and Oeffinger 2013).

Evoquer la notion d'un dépistage de seconds cancers nécessite de prendre en compte l'environnement dans lequel celui-ci s'inscrit, aussi bien pour le survivant, que sur le plan de l'organisation des soins.

## II-a à l'étranger

Au départ, le modèle préféré était celui des cliniques de suivi, qui étaient principalement dirigées par des pédiatres (Oeffinger, Eshelman et al. 1998). Cependant, le modèle traditionnel de soins hospitaliers est de plus en plus inabordable, en termes de temps humains, de coûts, et ne répond pas exactement aux attentes des patients, l'éloignement géographique étant le facteur le plus souvent rapporté (Aziz, Oeffinger et al. 2006, Prasad, Bowles et al. 2010, Blaauwbroek, Barf et al. 2012, Essig, Skinner et al. 2012, Christen, Vetsch et al. 2016, Michel, Gianinazzi et al. 2016) [Figure 1,

Figure 2]. Pour certains, un modèle partagé entre le médecin traitant et le service d'oncopédiatrie semble le mieux (Christen, Vetsch et al. 2016, Szalda, Pierce et al. 2016). Par ailleurs, une prise en charge hospitalière sur le long terme n'est pas toujours justifiée sur le plan clinique (Gibson and Soanes 2001, Wallace, Blacklay et al. 2001, Blaauwbroek, Barf et al. 2012, Cox, Zhu et al. 2016). Un autre problème soulevé par cette organisation est que celle-ci ne semble pas être un modèle médical qui encourage l'autogestion éclairée et le développement de l'autonomie et de l'indépendance des survivants (Glaser, Levitt et al. 2013).

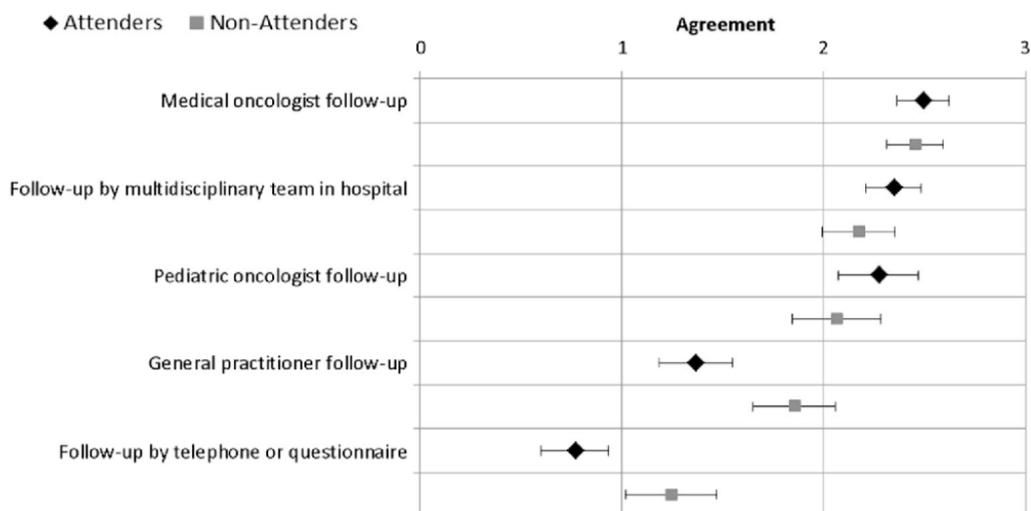


Figure 1. Résultats d'une enquête suisse réalisée auprès de 389 survivants illustrant leurs souhaits en termes d'organisation du suivi à long terme (Christen, Vetsch et al. 2016).

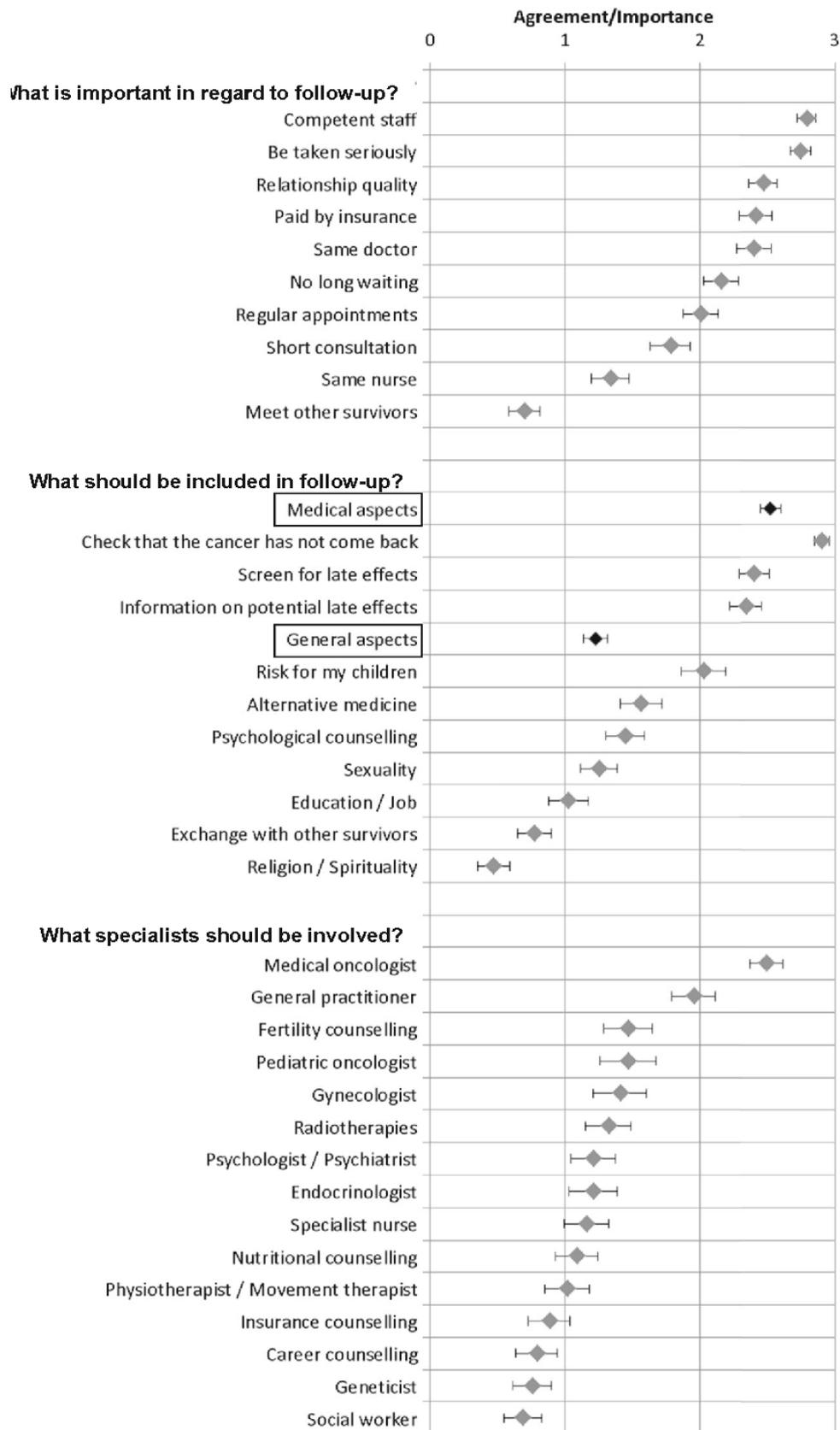


Figure 2. Résultats d'une enquête suisse réalisée auprès de 389 survivants illustrant leurs souhaits en termes d'organisation du suivi à long terme (Christen, Vetsch et al. 2016).

Plusieurs modèles ont été développés et aucun n'a montré sa supériorité. La littérature existante suggère un partage entre l'hôpital et la médecine de ville, au plus proche du patient, mais ceci nécessite davantage de communications, tant auprès des professionnels, peu avertis en raison d'un faible pourcentage de leur patientèle concernée, que des patients eux-mêmes, avec un plus fort taux de non-adhérence chez les moins sensibilisés (Vetsch, Rueegg et al. 2016). Néanmoins, la littérature des dernières années s'accorde sur les points suivants (Wallace, Blacklay et al. 2001, Jain, Qorri et al. 2019, Michel, Mulder et al. 2019, Petersson-Ahrholt, Wiebe et al. 2019, Psihogios, Schwartz et al. 2019, Reynolds, Spavor et al. 2019, Sadak, Szalda et al. 2019) :

- Des stratégies et des modèles doivent être développés et évalués en raison du nombre croissant de survivants de cancers infantiles, même si les futurs survivants devraient bénéficier d'améliorations des protocoles en termes de survie et de morbidité à long terme.
- Un problème de démographie médicale : besoin de personnes investies dans ce suivi (en raison de l'augmentation du nombre de survivants à risque ou souffrant de séquelles et qui nécessiteront l'intervention de spécialistes avertis)
- Le rôle de chaque professionnel et les programmes de suivi doivent être bien définis et répondre aux attentes des patients.

Un autre problème soulevé est la nécessité d'une transition, passage du monde pédiatrique au monde adulte, avec le risque à cette étape de la perte de vue de certains survivants.

Un point majeur nécessaire est la nécessité d'une amélioration de l'information des anciens patients et de leurs proches. Les survivants du cancer sont souvent insatisfaits de l'information qu'ils reçoivent (Ahn, Park et al. 2017, Frederick, Bober et al. 2017, Lie, Mellblom et al. 2017, Vetsch, Fardell et al. 2017, Nandakumar, Fardell et al. 2018, Signorelli, Wakefield et al. 2018, Keats, Shea et al. 2019, Kelada, Wakefield et al. 2019). Dans un sondage en ligne américain, plus de 60 % des répondants avaient exprimé le désir ou le besoin d'obtenir des renseignements adaptés à leur âge sur le cancer, l'alimentation, l'exercice, la nutrition, les services de santé complémentaires et parallèles, l'infertilité, la santé mentale et le counseling (Zebrack 2009). Depuis 2012, des programmes spécifiques ont été mis en place dans différentes villes européennes, offrant aux jeunes de 15 à 25 ans un soutien psychologique, social et médical pour répondre à ces besoins spécifiques (Brown, Levitt et al. 2015, Hjorth, Haupt et al. 2015, Jankovic, Haupt et al. 2018).

Wallace et coll. ont élaboré un modèle englobant trois niveaux de soins (Wallace, Blacklay et al. 2001). Le préalable à ce suivi est l'existence d'un résumé de dossier et la constitution d'un plan de SLT personnalisé, détaillé et expliqué. En fonction du niveau de risque basé sur des éléments médicaux et psychologiques, le suivi est recommandé auprès de consultations médicales dédiées (risque fort), de façon autonome avec le médecin traitant (risque faible) ou de façon partagée et coordonnée (risque intermédiaire ou pour les moins de 18-25 ans). Le moment de la transition n'est pas fixé dans ce modèle et varie entre la fin de l'adolescence et le début de la vie d'adulte jusque vers 25 ans, en fonction de la pathologie et du vécu. Dans ce modèle, le patient peut changer de catégorie, en particulier après avoir reçu une éducation thérapeutique de qualité lui permettant de devenir autonome. Un des problèmes identifiés dans ce schéma est la perte de données médicales pour les adultes suivis auprès des médecins traitants, ce qui nécessite la mise en place d'un système de récupération des informations. Glaser et al ont ajouté un 4ème niveau avec la gestion du suivi par une infirmière dédiée et impliquée dans l'éducation thérapeutique (Glaser, Levitt et al. 2013). Quelle que soit l'organisation choisie, Glaser et al insistent sur la nécessité d'un professionnel pour coordonner ce suivi, qui peut changer au cours de la vie en fonction des besoins (médecin traitant, infirmière, psychologue, médecin spécialiste...).

Le suivi des patients pourrait être facilité par un passeport électronique pour la population mobile, résumant les données essentielles relatives au cancer et à son traitement, ainsi que le protocole de suivi comprenant des conseils d'hygiène. Il permettrait d'informer les professionnels de santé qui pourraient entrer en contact avec ces patients (Horowitz, Fordis et al. 2009, Poplack, Fordis et al. 2014, Berger, El Fayeche et al. 2015, Haupt, Essiaf et al. 2018). De plus, ce SLT pourrait être facilité par un système de rappels et de rappels d'examens, dont certains sont soumis à de longs intervalles entre eux (p. ex. suivi cardiologique) (Wallace, Thompson et al. 2013). Cet outil pourrait également faciliter la transition du monde pédiatrique au monde adulte (Mulder, van der Pal et al. 2016).

## II-b en France

Des réflexions sont menées depuis plusieurs décennies sur les modalités du suivi à long terme de ces anciens malades devenant adultes mais nécessitant une surveillance médicale à vie en relation avec leur pathologie pédiatrique.

Des dispositifs variés ont été mis en place, selon les ressources médicales locales et les axes prioritaires ; d'autres se structurent progressivement (Berger, El Fayeche et al. 2015, Berger, Casagrande et al. 2017, Demoor-Goldschmidt, Tabone et al. 2018).

Les plus anciens sont à Nantes initialement pour tout patient guéri d'un cancer quel que soit l'âge avant de se focaliser sur les survivants, en Rhône-Alpes-Auvergne et en île de France.

En région Rhône-Alpes-Auvergne, ces consultations se sont adossées aux registres régionaux, registres ARCERRA (Association du Registre des Cancers de l'Enfant en Région Rhône-Alpes). En île de France, une cohorte de patients traités pour une tumeur solide avant 1985 avait été établie dans les années 1990 à des fins de recherche sur les effets carcinogènes de la radiothérapie, cohorte Euro2k étendue par la suite et appelée FCCSS (French Childhood Cancer Survivors Study) par l'unité Inserm 1018 (de Vathaire, Hardiman et al. 1999, Rubino, Adjadj et al. 2003, Guibout, Adjadj et al. 2005, Haddy, Le Deley et al. 2006, Tukenova, Diallo et al. 2010, Tukenova, Guibout et al. 2010, Haddy, Mousannif et al. 2011, Tukenova, Guibout et al. 2011, de Vathaire, El-Fayeche et al. 2012, Allodji, Diallo et al. 2016, El-Fayeche, Haddy et al. 2017, Allodji, Haddy et al. 2019). Les consultations de suivi à long terme ont été mises en place en 2012 et les premières convocations ont intéressé les patients avec un haut risque, essentiellement ceux ayant bénéficié de radiothérapie cérébrale, médiastinale, ou d'anthracyclines.

Avec le plan cancer 2009-2013, plusieurs projets de consultations expérimentales ont été retenus.

- Au centre Oscar-Lambret, Lille, une organisation originale en France a été testée puis mise en place. Il s'agissait d'une démarche active du patient après information proposant une éducation thérapeutique se déclinant en plusieurs étapes commençant par le diagnostic éducatif où étaient abordés l'accès aux soins, les aspects financiers, la reconnaissance de la maladie, le logement, les besoins de formation/d'insertion professionnelle et l'organisation familiale. Par la suite différentes séances étaient programmées, selon un rythme défini conjointement par le patient et l'équipe éducative, en fonction du nombre d'objectifs fixés et de la disponibilité et motivation du patient. L'objectif de cette démarche était d'aider le jeune adulte à comprendre sa maladie et les traitements qu'il a reçus pendant son enfance, de chercher et d'identifier avec lui les modalités de repérage et de gestion des séquelles physiques ou psychologiques à long terme et les complications potentielles des traitements reçus, ainsi que de l'informer des modalités de prévention des seconds cancers. Lors d'une réunion

bimensuelle multi-professionnelle, tous les dossiers des patients inscrits aux séances d'éducation thérapeutique y étaient discutés permettant l'élaboration d'un résumé de l'histoire médicale, la surveillance préconisée. A l'issue des séances un courrier récapitulatif est rédigé et adressé au patient, au médecin traitant ainsi qu'aux différents médecins spécialistes prenant en charge le patient. De plus, il est proposé au patient de garder un contact au long cours (rappel téléphonique ou consultation tous les 5 ans). Cette prise en charge rappelle certains modèles américains ou d'Europe de l'est, les infirmières sont largement associées aux programmes de suivi (>70%).

- Dans la région Aquitaine ou Grand Ouest, l'organisation proposée impliquait le médecin traitant en alternance avec les médecins hospitaliers. Ainsi par exemple, dans la région aquitaine, le Programme Personnalisé de l'Après-Cancer (PPAC) a consisté à partir de 2011 pour chaque enfant/adolescent traité pour une pathologie cancéreuse au CHU de Bordeaux entre 2005 et 2006 à insérer les médecins traitants au moment de l'annonce de la guérison dans le SLT, et en coordination avec les médecins du CHU, leur facilitant l'accès à des avis spécialisés et au plateau technique d'exploration paraclinique et psychosociale en cas de besoin.
- Dans d'autres centres, une consultation de transition était réalisée, parfois conjointement avec un médecin de médecine adulte, et la suite du suivi était assurée en médecine interne (exemple de saint Etienne), en hématologie adulte, ou avec des professionnels (radiothérapeute, chirurgien, hématologue, oncopédiatre) investis dans un centre de lutte contre le cancer (exemple de Nantes).

Dans certaines de ces consultations, était proposé de façon systématique, un entretien avec un(e) psychologue, qui sans poser de diagnostic sur le fonctionnement psychique du patient, propose, souvent dans le cadre d'un entretien unique, de prendre le temps d'entendre et d'explorer leur ressenti personnel (Bagur, Massoubre et al. 2015). Il permettait de dépister une souffrance psychique et de réorienter ensuite vers un professionnel de proximité (Ex de Saint Etienne, Ile de France).

A ces projets s'ajoute l'étude LEA (Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) qui est aujourd'hui étendue à 17 centres d'hématologie pédiatrique de la SFCE (Isfan, Kanold et al. 2012, Berbis, Michel et al. 2013, Girard, Auquier et al. 2013, Alloin, Barlogis et al. 2014, Bernard, Auquier et al. 2014, Berbis, Oudin et al. 2015, Oudin, Auquier et al. 2015, Berbis, Reggio et al. 2016, Bonneau, Berbis et al. 2019, Visentin, Michel et al. 2019) . Il s'agit d'une cohorte ouverte dynamique initiée en 2004 pour évaluer prospectivement l'état de santé à long terme des survivants de leucémie infantile qui avaient été traités après 1980.

Récemment, une enquête menée au premier semestre 2016 auprès des membres de la SFCE, avec un taux de représentativité satisfaisant (70,5% des centres SFCE ayant répondu), faisant suite à une précédente enquête en 2006 a permis de mettre en évidence :

- Un intérêt plus important des chirurgiens et des radiothérapeutes (23% des personnes ayant répondu contre 9% en 2006)
- Une thématique grandissante : dans 87% des villes ayant répondu, au moins une personne a déclaré qu'il existait un temps dédié pour aborder le SLT – 7 programmes de SLT identifiés contre 3 en 2006
- Une problématique connue : 98% des praticiens ayant répondu ont déclaré être au courant des risques d'effets secondaires sur le long terme (79% bien au courant et 19%

approximativement) – 83% des praticiens ont déclaré être en mesure d’assurer ce suivi, dont 33% qui ne sont pas directement impliqués

Malgré ces points très positifs, cette enquête a mis en exergue une inégalité territoriale que l’on devinait et surtout un manque de communication autour de ce sujet. De plus face à cette inégalité territoriale, l’autre problématique concerne le nombre de patients ne répondant pas à l’invitation à une telle consultation (entre 20 % à 57 % selon les études, et malgré des rappels) (Robison, Armstrong et al. 2009, Bagur, Massoubre et al. 2015, Dumas, Berger et al. 2016). Ces patients, qui sont exposés au risque de séquelles mais qui ne font pas l’objet d’un suivi médical, soulèvent des problèmes éthiques, allant de la perte d’opportunité à une insistance déraisonnable (énième relance) de la part des médecins.

L’enquête avait été proposée à tous les praticiens membres de la SFCE en leur suggérant de faire une réponse personnelle et non-groupée par service. Dans 50% des villes où nous disposons de plusieurs réponses (soit 6 villes), les réponses concernant l’existence d’un SLT étaient contradictoires. Cette discordance est en partie expliquée par la définition du SLT qui n’est pas identique pour tous : il commence pour 45% des participants à la fin du traitement, pour 5% à un an de la fin du traitement, pour 43% après 5 ans sans traitement et pour 7% de façon variable dépendant de la maladie

Les obstacles déclarés à la mise en place du SLT sont : le manque de temps de la part des cliniciens (57%), la difficulté de retrouver les anciens patients (26%), le frein et la non-adhérence des adultes concernés (19%), le coût (15%), le manque d’organisation (13%). Ces freins sont ceux habituellement retrouvés dans la littérature avec un taux de non-réponses aux sollicitations de SLT envoyées aux adultes guéris d’un cancer traité durant l’enfance allant de 20% à 57% selon les études et ce malgré les relances.

Les spécialistes les plus souvent impliqués étaient les endocrinologues, les cardiologues et les spécialistes de la fertilité [Figure 3].

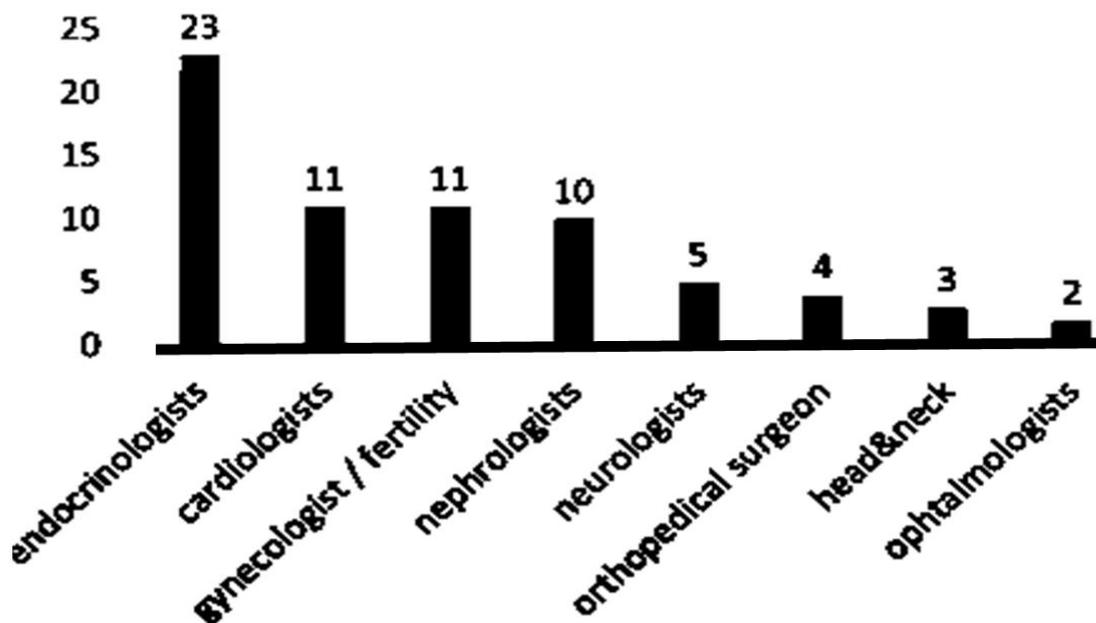


Figure 3. Diagramme en bâtons issu de l’article concernant l’enquête menée en France en 2016, présentant les spécialistes les plus investis dans un réseau pour la prise en charge des patients adultes guéris d’un cancer dans l’enfance

Ainsi en 10 ans des avancées notables ont permis en France de faire évoluer le SLT après traitement d'un cancer durant l'enfance. Si ce suivi est assuré jusqu'à l'âge de 18-20 ans de façon relativement homogène, des progrès restent à faire en terme d'organisation, de communication et de retour d'informations auprès des anciens patients devenus adultes. Des documents ont été élaborés à cet effet (fiches synthétiques, bande dessinée, livret) ainsi que des recommandations de suivi écrites, en français, après chimiothérapie et radiothérapie et sont disponibles sur le site de la SFCE (Achille, Boukheris et al. 2009, Casagranda, Trombert-Paviot et al. 2013, Berger, El Fayech et al. 2015, Demoor-Goldschmidt and Bernier 2015).

L'état des lieux des besoins et des pratiques actuelles conduit au constat d'une grande hétérogénéité du type d'offre de suivi et de soins mais aussi d'un défaut de suivi pour plus de 50% (voire selon certains près de 80%) des personnes qui devraient en bénéficier. L'équité d'accès, en France, au Suivi à Long Terme après cancer sur tout le territoire, est devenue un axe prioritaire, et un souhait sur le plan européen (SIOPe, Pancare) (Skinner and Oeffinger 2013, Brown, Levitt et al. 2015, Hjorth, Haupt et al. 2015, Demoor-Goldschmidt, Tabone et al. 2018, Jankovic, Haupt et al. 2018). L'objectif 8.2 du plan cancer 2014-2019 est de "structurer le suivi de long terme des enfants et adolescents » avec en particulier le besoin de «définir au plan national l'organisation à mettre en place pour assurer un suivi de long terme des patients ». Des réunions sont en cours à l'Institut du Cancer pour mener cette réflexion avec les professionnels de santé et les associations.

Aujourd'hui, la réflexion s'oriente vers une organisation en réseau avec des pôles hospitaliers de référence (coordination, réseau de spécialistes investis et formés, formation et divulgation régulière des mises à jour des recommandations). Il semble en effet important de ne pas surmédicaliser le patient et de le renvoyer vers son médecin traitant, en particulier pour les suivis les plus simples, mais néanmoins, il ne paraît pas justifié de créer sans cesse des modèles de parcours de soin pour différentes population en demandant aux médecins généralistes de se former et d'être à jour des évolutions sur tous les domaines, surtout ici vu le faible pourcentage de leur patientèle concerné. Sur un acte volontaire, les différents professionnels de santé qui le souhaitent et qui sont nécessaires dans le parcours de soin de ces adultes pourraient choisir d'adhérer au réseau et s'engageraient ainsi à maintenir à jour leurs connaissances.

#### IV- Cas particuliers des jeunes adultes

L'épidémiologie des cancers chez ces patients est particulière avec des tumeurs de type « pédiatrique », des tumeurs de « type adulte ». Cela représente plus de 3500 cancers avec une survie à 5 ans qui atteint aujourd'hui presque 82% tout cancer confondu. Par ailleurs, la prise en charge nécessite une spécification en prenant en compte les modifications physiologiques, affectives, et psycho-sociales, ce qui a été souligné lors des plans cancer 2 (2009-2013) et 3 (2014-2019) et qui a permis des structures dédiées. En France, la dénomination « AJA » (Adolescents et Jeune Adultes) fait en général référence aux individus âgés de 15 à 24 ans, parfois jusque <30 ans. La phase « thérapeutique » avec des structures d'aide à la réhabilitation est relativement bien organisée. Il existe assez peu d'études de suivi et de recommandations à la différence de l'après-cancer pédiatrique. Le suivi à long-terme spécifiquement pour ces patients ne fait pas encore l'objet de recommandations nationales. Quelques structures de suivi à long terme pédiatrique augmentent leur étendue d'offre, particulièrement lorsqu'une unité AJA est présente.

## V- Thèse : Travaux menés et Justifications

Ces survivants sont à fort risque de morbidité altérant la qualité de vie et de mortalité. Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi d'étudier un exemple de risque de séquelle illustrant ces deux axes : le risque de second cancer du sein, et le risque d'un trouble de croissance entraînant une petite taille à l'âge adulte.

### IV-a Cancers du sein

Ce choix a été défini en rapport avec la fréquence élevée chez les anciens patients guéris d'un cancer à un jeune âge et associé à une morbi-mortalité élevée.

En effet, il existe chez ces survivants un risque de décès prématuré, 7 à 17 fois plus important par rapport à la population générale, toutes causes confondues. La première cause de mortalité tardive décrite reste la rechute du cancer initial mais viennent ensuite les décès dus à un second cancer, puis liés à des causes cardiaques et/ou pulmonaires (Mertens, Yasui et al. 2001, Moller, Garwicz et al. 2001, Fidler, Reulen et al. 2016, Schindler, Spycher et al. 2016, Fidler, Reulen et al. 2017, Grabow, Kaiser et al. 2018, Bagnasco, Caruso et al. 2019, Bright, Reulen et al. 2019). La première cause de mortalité liée à un second cancer est le cancer du sein chez la femme (Tukenova, Diallo et al. 2010, Castellino, Geiger et al. 2011, Reulen, Frobisher et al. 2011, Dorffel, Riepenhausenl et al. 2015, Turcotte, Whitton et al. 2015, Inskip, Sigurdson et al. 2016, Teepen, van Leeuwen et al. 2017). 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 (Armstrong, Stovall et al. 2010). Dans la FCCSS, au 1<sup>er</sup> juin 2019, nous dénombrions 3470 femmes d'âge moyen 32 ans, et 128 cancers du sein chez 115 femmes, dont 17 *in situ*, après un suivi moyen de 26 ans. Le risque est d'autant plus important qu'une radiothérapie avait été réalisée avant l'âge de 30 ans correspondant à une plus grande radiosensibilité de cet organe à un jeune âge (Preston, Mattsson et al. 2002, van Leeuwen, Klokman et al. 2003). Le risque cumulé est évalué à entre 20 à 35% à 40-45 ans en cas d'irradiation  $\geq 20$  Gy (Bhatia, Robison et al. 1996, Bhatia, Yasui et al. 2003), 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 ou 2 (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 (Wooster, Bignell et al. 1995, Wooster and Stratton 1995, Easton, Steele et al. 1997).

Les travaux concernant les seconds cancers du sein ont été abordés sous différents axes :

- ☒ descriptif,
- ☒ analytique,
- ☒ et en termes de démarches de santé publique.

Nous ne développerons dans le cadre de cette thèse que les principales études et ne présenterons que succinctement les résultats nécessaires de certains travaux associés.

Les études et travaux de cette partie ont été menés en partie sur la cohorte FCCSS, et en partie sur

celle-ci avec ajout d'autres centres.

#### IV-b Risque de petite taille à l'âge adulte

Etudier la taille à l'âge adulte dans le cadre de cette thèse possédait un double intérêt. Premièrement, la taille est décrite comme un élément important en lien avec l'estimation de sa qualité de vie. Les approches sociologiques de la hauteur révèlent qu'il s'agit d'un paramètre important de l'inégalité sociale (Herpin 2005, Antal and Balachandar 2019). Au travail, les hommes de petite taille ont un revenu plus faible même s'ils ne sont pas moins au chômage. Dans l'échantillon français du Panel européen de 2001, après avoir contrôlé le niveau de diplôme, la zone résidentielle et la taille de l'âge étaient positivement corrélés aux responsabilités de supervision. Les hommes plus petits ont moins d'enfants, peut-être aussi parce qu'ils vivent en couple plus tard que les plus grands. D'autre part, la taille étant la résultante de multiples facteurs, modéliser un retentissement sur celle-ci nécessite l'étude de nombreux paramètres, ainsi que les éventuelles interactions entre eux – et vérifier d'un point de vue médical, la plausibilité des facteurs mis en cause (Murata 1972, Dieguez, Page et al. 1988, Teller 1989, Westphal 1995).

L'étude menée pour cette partie a été réalisée sur les données de la cohorte FCCSS.

*Publications en lien avec cette introduction :*

- *Long-term follow-up after childhood cancer in France supported by the SFCE-force and weakness-current state, results of a questionnaire and perspectives. Demoor-Goldschmidt C, Tabone MD, Bernier V, de Vathaire F, Berger C. Br J Radiol. 2018*
- *Paediatric radiation therapy across Europe: A European questionnaire survey supported by the SIOPe, ESTRO, PROS and several national paediatric hematology-oncology societies (NAPHOS). C. Demoor-Goldschmidt, C. Carrie, G. Whitfield, P. Meijnders, K. Dieckmann, B. Timmermann, L. Zaletel, P. Banovic, M. Solak Mekić, Y. Lassen, K. Alexopoulou, J. Giralt, J. Vizkeleti, L. Jarusevicius, B. Ondrova, P. Daly, P. Brandal, G. Janssens, U. Ricardi, R. Dieter-Kortmann; 14390\_PR Annals of Oncology, Volume 28, Issue suppl\_5, 1 September 2017.*

## PARTIE II

### PATIENTS ET METHODES

---

Les travaux menés dans le cadre de cette thèse ont principalement porté sur la cohorte FCCSS (French Childhood Cancer Survivors Study), parfois en y ajoutant les données d'autres centres lorsqu'ils avaient la capacité d'être exhaustifs.

## I- Cohorte FCCSS

### I-a Présentation de la cohorte FCCSS

La FCCSS est coordonnée par les chercheurs de l'Equipe « Cancer & Radiation » du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP) de l'Inserm (Unité1018). L'équipe est implantée sur le site Gustave Roussy.

L'objectif principal de la FCCSS est d'étudier l'ensemble du devenir médical et socioéconomique à long terme des enfants et adolescents guéris d'un cancer. La FCCSS s'intéresse particulièrement :

- à estimer l'incidence des pathologies iatrogènes survenant à long terme après traitement d'une tumeur de l'enfant,
- à identifier et de quantifier les facteurs de risque associés à ces pathologies, afin d'être en mesure de réduire les risques iatrogènes en personnalisant les traitements,
- à identifier des marqueurs précliniques de la progression de ces pathologies, afin d'être en mesure d'améliorer la précocité de leur diagnostic et de leur traitement,
- de mettre en place des consultations de suivi personnalisées et des actions préventives nécessaires

Le contexte dans lequel s'inscrit cette étude de cohorte est caractérisé par la volonté d'approfondir les connaissances sur les conséquences sociologiques et sur la santé, avec un recul suffisant, des traitements anticancéreux reçus pendant l'enfance. La FCCSS fait suite à l'étude Euro2K, qui concernait les enfants (<15 ans) traités entre 1942 et 1986 dans 5 centres français et 3 centres anglais, créée par la même équipe à partir de 1990, et qui avait montré que les survivants d'un cancer de l'enfant sont soumis à une fréquence exceptionnellement importante d'évènements iatrogènes graves (mortalité à long terme, seconds cancers, pathologies cardiaques, pathologies cérébrovasculaires) (Diallo, Lamon et al. 1996, de Vathaire, Hardiman et al. 1999, de Vathaire, Hawkins et al. 1999, Haddy, Le Deley et al. 2006, Alziar, Bonniaud et al. 2009, Diallo, Haddy et al. 2009, Allard, Haddy et al. 2010, Tukenova, Diallo et al. 2010, Tukenova, Guibout et al. 2010, Haddy, Mousannif et al. 2011, Tukenova, Guibout et al. 2011, de Vathaire, El-Fayech et al. 2012, Haddy, El-Fayech et al. 2012, Tukenova, Diallo et al. 2012, Thomas-Teinturier, El Fayech et al. 2013, Haddy, Tartier et al. 2014, de Vathaire, Haddy et al. 2015, de Vathaire, Scwhartz et al. 2015, Dumas, Cailbault et al. 2015, Winther, Kenborg et al. 2015, Allodji, Diallo et al. 2016, Haddy, Diallo et al. 2016, Dumas, Allodji et al. 2017, El-Fayech, Haddy et al. 2017, Allodji, Haddy et al. 2019, Mansouri, Allodji et al. 2019)

Ainsi, la cohorte FCCSS est une étude de suivi multicentrique, en cours, portant sur des survivants d'un cancer pédiatrique solide (incluant les lymphomes) dont le diagnostic a été porté avant l'âge de 21 ans, entre janvier 1945 et décembre 2000. L'étude de cohorte a été réalisée avec l'accord de la CNIL et du comité d'éthique de l'INSERM (Institut national de la recherche médicale et de la santé). Il s'agit d'une base de données avec données de suivi issues des dossiers médicaux (visites de suivi pédiatrique et de suivi à long terme), par accès aux données de l'assurance maladie (SNIIR-AM) (depuis 2006) et au registre des causes de décès (CépiDc), et par réponses aux auto-questionnaires. Le suivi par auto-questionnaire a nécessité au préalable l'obtention des adresses des sujets toujours en vie par consultation du Répertoire national interrégimes des bénéficiaires de l'assurance maladie

(RNIAM). Cet accès au RNIAM a fait l'objet d'une autorisation par Arrêté du 4 mars 2003 paru le 14 mars 2003 au Journal Officiel de la République Française. L'accès au RNIAM est justifié par l'intérêt direct des patients à être informés des risques éventuels encourus à l'âge adulte et des modalités appropriées de suivi médical. L'ensemble des sujets majeurs de la FCCSS seront suivis de façon individuelle par le SNIIR-AM (base DCIR), à l'exception de ceux ayant explicitement refusé leur participation. Cette cohorte comprend actuellement 7670 sujets (159 traités dans la période 1965-1985 à Toulouse, et 75 à Reims, 15 dans la période 1968-1979 à Nice, 1917 dans la période 1969-2000 à l'institut Curie et 5504 dans la période 1956-2000 à l'institut Gustave Roussy).

Cette cohorte est, à ce jour, la seule pour laquelle une estimation des doses de radiothérapie est réalisée. Dans les cohortes américaines, anglaise et des pays nordiques, ces estimations n'ont été faites que pour une sélection de cas et de témoins, ou de manière semi-standardisée.

Dans l'étude concernant le risque de petite taille adulte, seuls les patients traités avant l'âge de 19 ans et ayant renvoyé leur questionnaire ont été inclus [Figure 4].

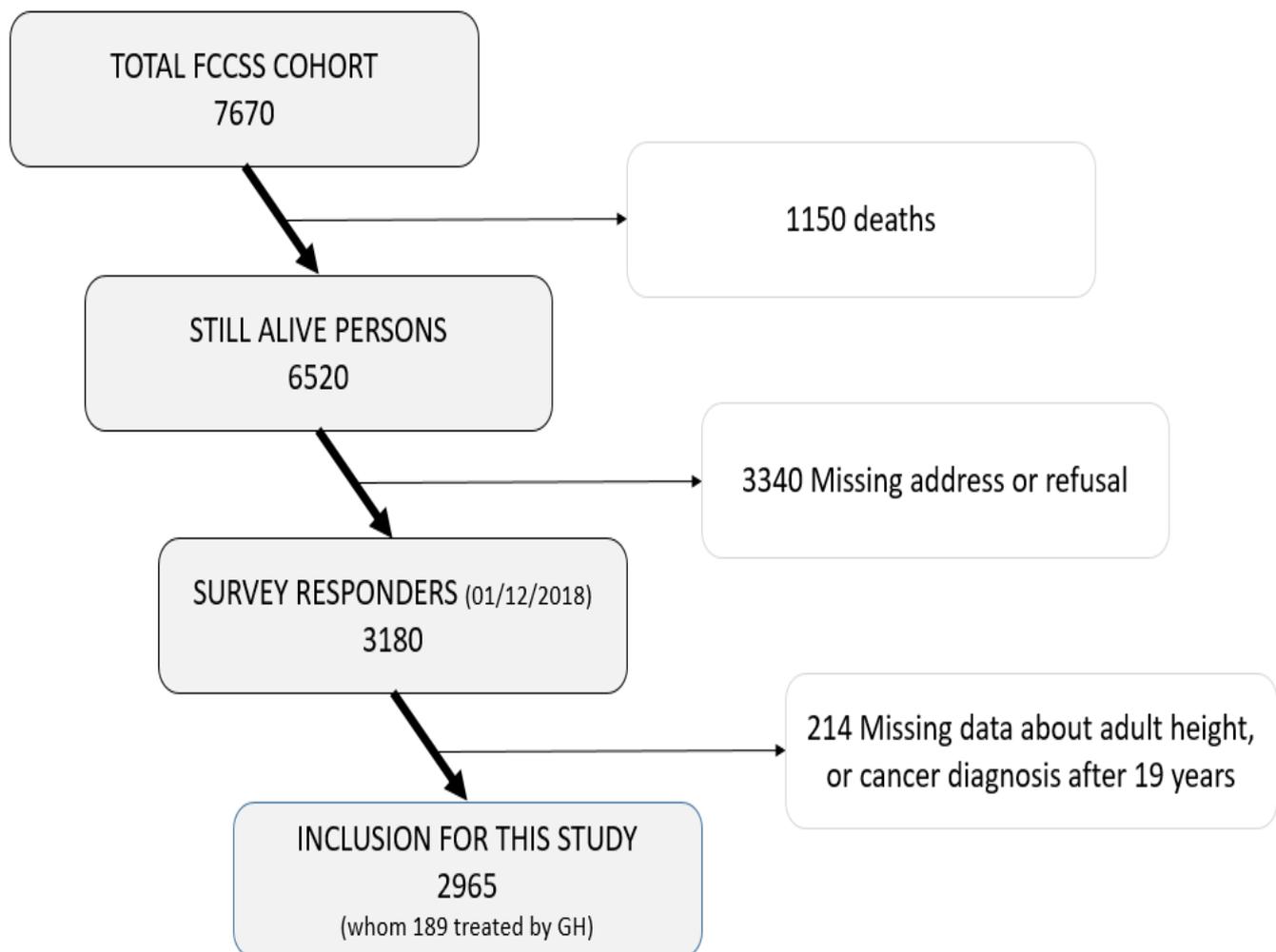


Figure 4. Flow-chart issu de l'étude sur le risque de petite taille illustrant les patients de la FCCSS inclus dans l'étude.

## I-b Variables d'intérêts

### Cancers du sein

Les données concernant les cancers du sein proviennent d'un croisement entre les réponses à l'auto-questionnaire et les données du SNIIR-AM, secondairement validées par retour aux dossiers médicaux, en particulier aux comptes-rendus des analyses anatomopathologiques.

Les cancers du sein controlatéraux ont été inclus dans l'analyse s'ils avaient été diagnostiqués avant l'âge de 51 ans ( $\leq 50$  ans) pour les études concernant les cancers secondaires du sein de la femme jeune.

Les récepteurs aux œstrogènes (ER), les récepteurs à la progestérone (PR) et le statut HER2 ont été définis selon les recommandations internationales. HER2 est le nom plus connu du gène ErbB2, HER2, ou HER2/neu, et signifie human epidermal growth factor receptor 2.

Un résultat positif a été caractérisé par un résultat immunohistochimique de  $\geq 10\%$  pour les récepteurs hormonaux et pour HER2 à 3 +, ou, 2 + et validé secondairement par hybridation in situ en fluorescence montrant l'amplification du gène.

Le statut HER2 n'était disponible que pour les cancers du sein diagnostiqués après 1999 ou 2002, selon les centres. Les cancers du sein triple négatifs ont été définis comme des cancers avec récepteurs hormonaux négatifs (ER et PR) et sans aucune amplification de HER2.

### Petite taille à l'âge adulte

La taille adulte a été obtenue par les réponses à l'auto-questionnaire. Le questionnaire comportait plusieurs questions anthropométriques : taille actuelle, taille à la fin de la croissance, aspect de la silhouette, poids. La variable étudiée était « taille à la fin de la croissance ». Les autres variables ont permis de les croiser pour repérer d'éventuelles réponses aberrantes.

Cette variable « taille adulte » a été ensuite étudiée par rapport aux données de la population générale collectée dans les enquêtes Santé et Protection Sociale (ESPS) de 2012 et 2014. Ces enquêtes sont des enquêtes de référence sur la santé en France. Elles recueillent depuis 1988 des données sur l'état de santé, la couverture maladie, la situation sociale et le recours aux soins d'un échantillon de 8000 ménages ordinaires, soit 22 000 personnes. Elle a lieu tous les deux ans et interroge les mêmes ménages tous les 4 ans. Il s'agit de questionnaires auto-administrés (donc comme dans la FCCSS). Ce choix se justifie :

- en raison de l'accroissement de la stature des Français avec le temps et le fait que les courbes de référence de Sempé et al. n'étaient plus optimales (Sempe 1964, Sempe, Tutin et al. 1964, Masse and Sempe 1967, Sempe, Pédrón et al. 1979, Rolland-Cachera, Bellisle et al. 1989, Scherdel, Botton et al. 2015).

- et sur le fait que les nouvelles courbes de référence depuis le 1<sup>er</sup> avril 2018, nettement au-dessus de celles de Sempé et al. de 1979, ne correspondaient pas à une population d'adultes d'aujourd'hui, mais à des enfants et adolescents en 2017. En effet, elles ont été construites selon une approche « big data » permettant l'analyse de plus de 5 000 000 mesures de poids, taille, périmètres crâniens provenant de 261 000 enfants âgés de 0 à 18 ans en 2017. Ces mesures provenaient de données de 42 médecins tirés au sort sur l'ensemble de la France.

- de plus, dans la cohorte FCCSS et dans les enquêtes ESPS, les données provenaient d'auto-questionnaires, administrés dans des années proches et où l'âge des réponders était proche.

La « petitesse » est définie comme une taille inférieure à deux déviations standards par rapport à la taille moyenne dans la population selon le sexe et correspond à la taille de 2,5% de la population concernée [Figure 5].

### Standard Deviation (Sigma) Measures Degree of Variance from Average

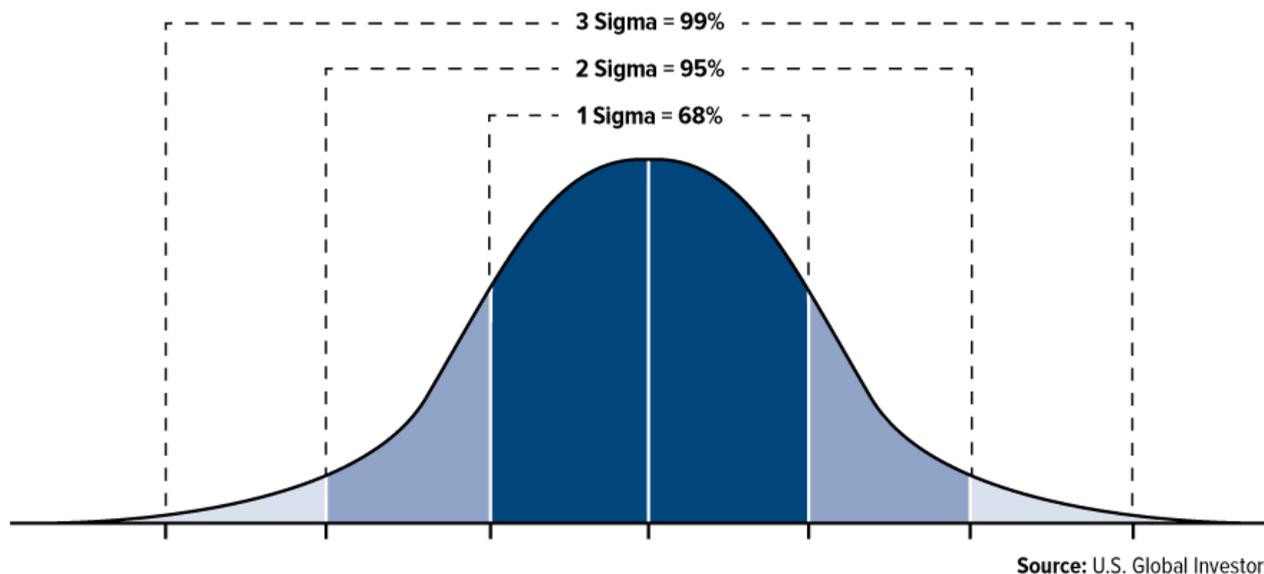


Figure 5. Représentation graphique des déviations standards concernant une distribution normale pour une caractéristique d'une population définie

Dans le travail analysant la taille des patients dans la cohorte FCCSS, nous avons tenu compte dans la définition de la taille moyenne de l'année de naissance.

Petit a alors été défini comme :

$< 0,1282 * \text{année de naissance} - 89,3590$  pour les hommes

$< 0,0606 * \text{année de naissance} + 31,6061$  pour les femmes

Le Z-score a été calculé en faisant la différence entre la valeur déclarée de la taille et la valeur moyenne de la population de référence divisée par la valeur de l'écart type de la population de référence.

### Illustration des étapes réalisées pour proposer la définition de la petitesse – exemple des femmes

Visuellement, sur ces enquêtes, en dehors des valeurs extrêmes, nous pouvions remarquer que plus la personne était jeune, plus la taille était grande, reflétant ainsi deux raisons : la taille diminue avec l'âge, la taille augmente avec l'année de naissance [Figure 6].

Taille moyenne (cm)

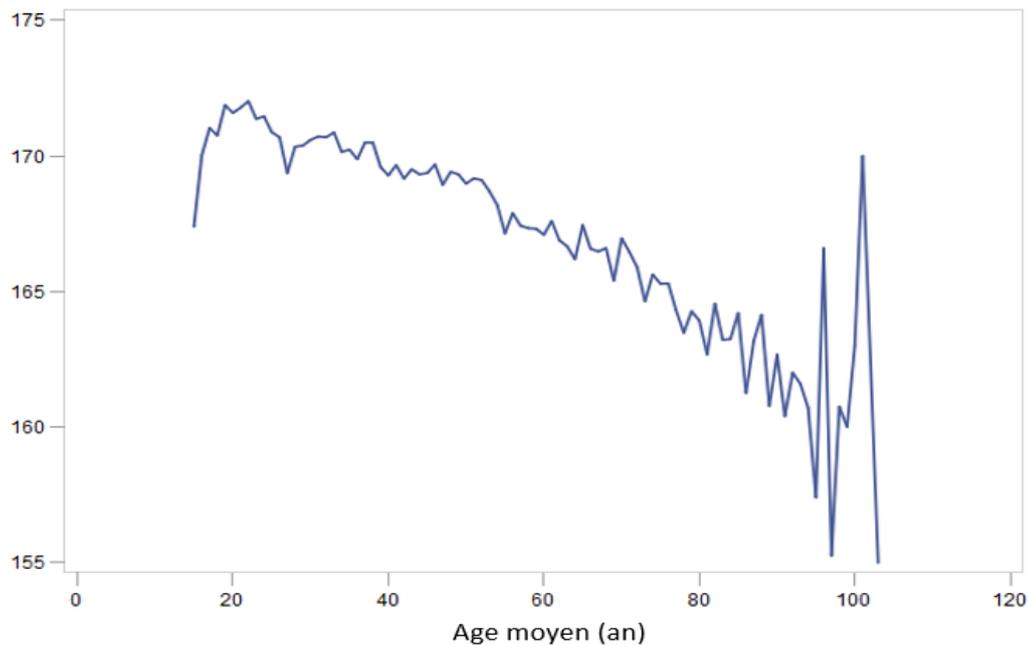


Figure 6. Graphique illustrant la taille moyenne de la population des enquêtes EHIS-ESPS\_2012 et 2014 en fonction de l'âge

Nous avons ensuite vérifié qu'une distribution normale était plausible [Figure 7].

Fréquence

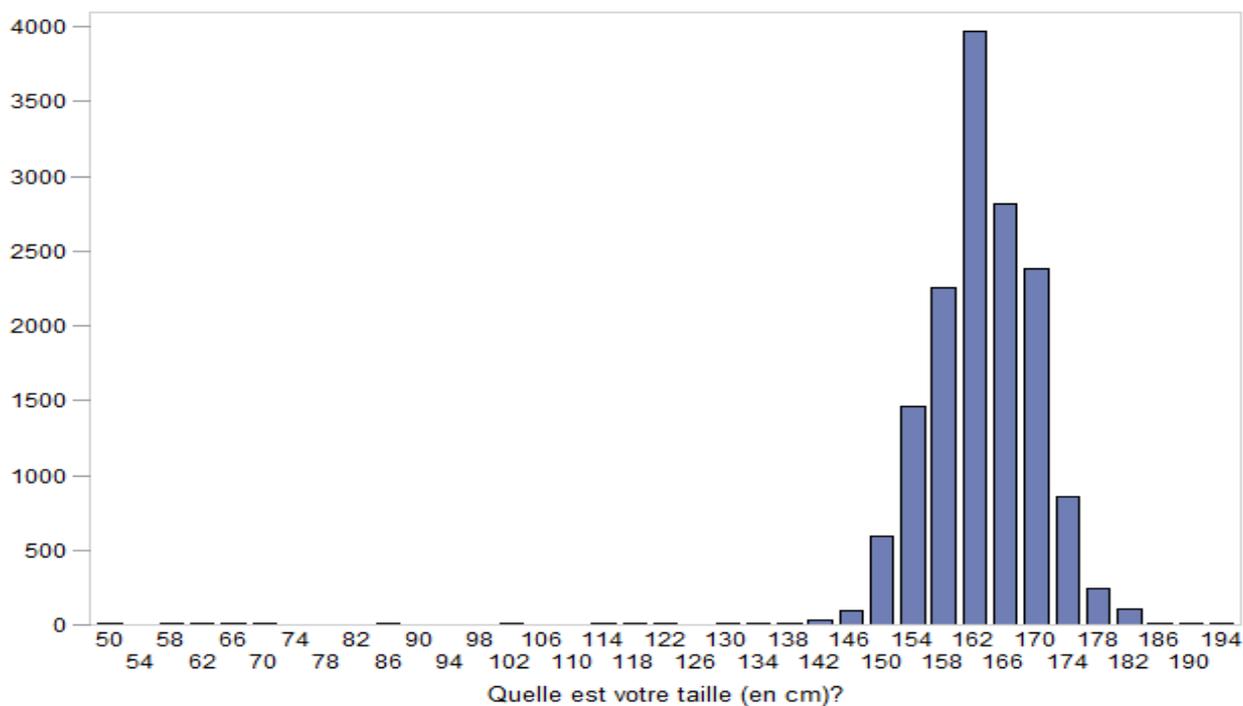


Figure 7. Histogramme représentant la taille des femmes des enquêtes EHIS-ESPS\_2012 et 2014

L'analyse de la distribution de l'âge dans l'enquête a montré un nombre de cas aux âges avancés restreint. Dans l'étude sur la taille dans la cohorte FCCSS, le plus jeune survivant avait 27 et le plus vieux 72 ans, ce qui nous a autorisé à réduire la population contrôle aux âges cibles de la population FCCSS et de diminuer l'écart type car ne prenant plus en compte les plus jeunes et les plus vieux qui étaient soumis à des écarts plus importants dans des tranches d'âge où l'effectif est moindre.

A l'aide d'un modèle linéaire, la taille-cible a été modélisée en fonction de l'âge d'une part [Figure 8] puis de l'année de naissance.

Taille cible (cm) =  $168,05 - 0,11 \times \text{âge (année)}$  avec comme intervalles de confiance pour l'intercept  $[167,56 ; 168,54]$  et pour le paramètre estimé  $[-0,12 ; -0,10]$ .

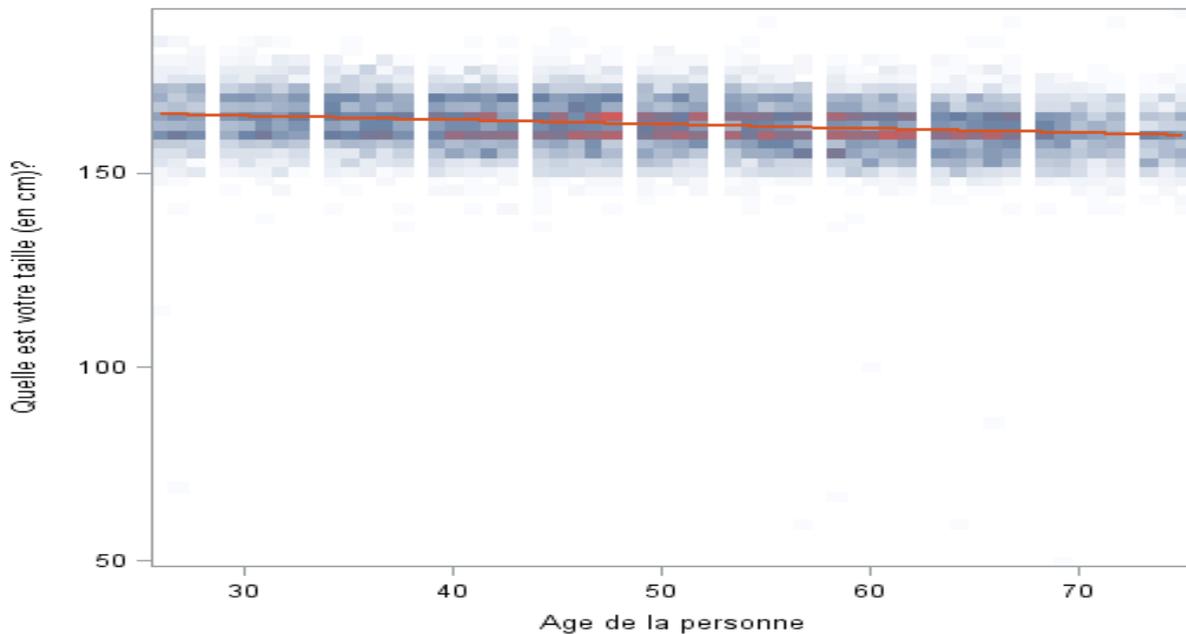


Figure 8. Courbe d'ajustement de la taille en fonction de l'âge chez les femmes des enquêtes EHIS-ESPS\_2012 et 2014

L'hypothèse d'homoscédasticité a été vérifiée à l'aide d'un nuage de points des résidus en fonction des valeurs prédites [Figure 9]. On note un nuage de résidus correctement réparti et symétrique autour de l'axe des abscisses, les conditions du modèle semblent donc vérifiées.

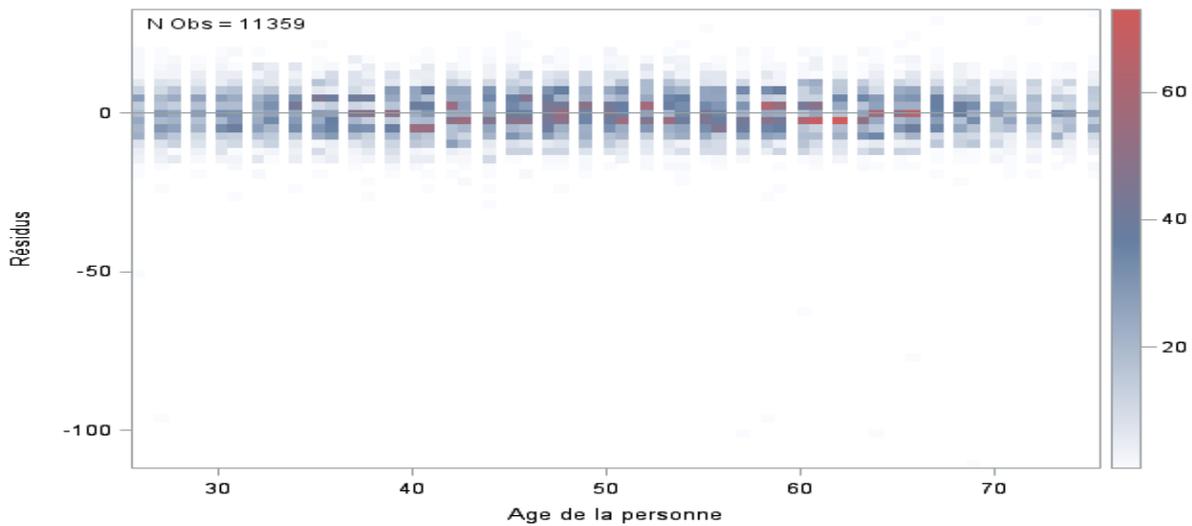


Figure 9. Nuage de point représentant les résidus en fonction des valeurs prédites pour la taille chez les femmes des enquêtes EHIS-ESPS\_2012 et 2014

Le modèle linéaire modélise la moyenne. Or nous cherchions à définir le seuil représentant la taille des 2,5% les plus petits de la population. Le modèle de régression quantile (Wei, Pere et al. 2006, Cade 2011) a donc été utilisé [Figure 10], permettant de proposer comme définition de la petitesse chez les femmes l'équation suivante :

$$< 0,0606 * \text{année de naissance} + 31,6061 \text{ pour les femmes}$$

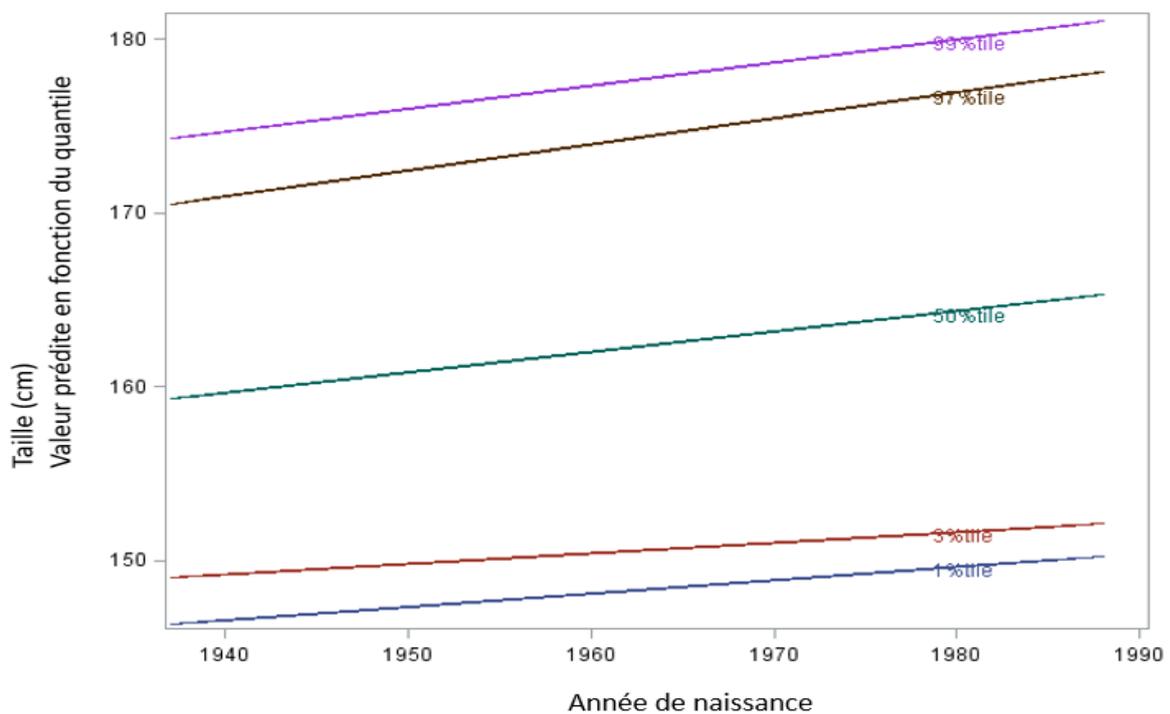


Figure 10 Prédiction de la taille en fonction du quantile et de l'année de naissance chez les femmes des enquêtes EHIS-ESPS\_2012 et 2014

La même démarche a été effectuée chez les hommes et le modèle obtenu a permis de proposer comme définition de la petite taille chez les hommes l'équation suivante :

$$< 0,1282 * \text{année de naissance} - 89,3590 \text{ pour les hommes}$$

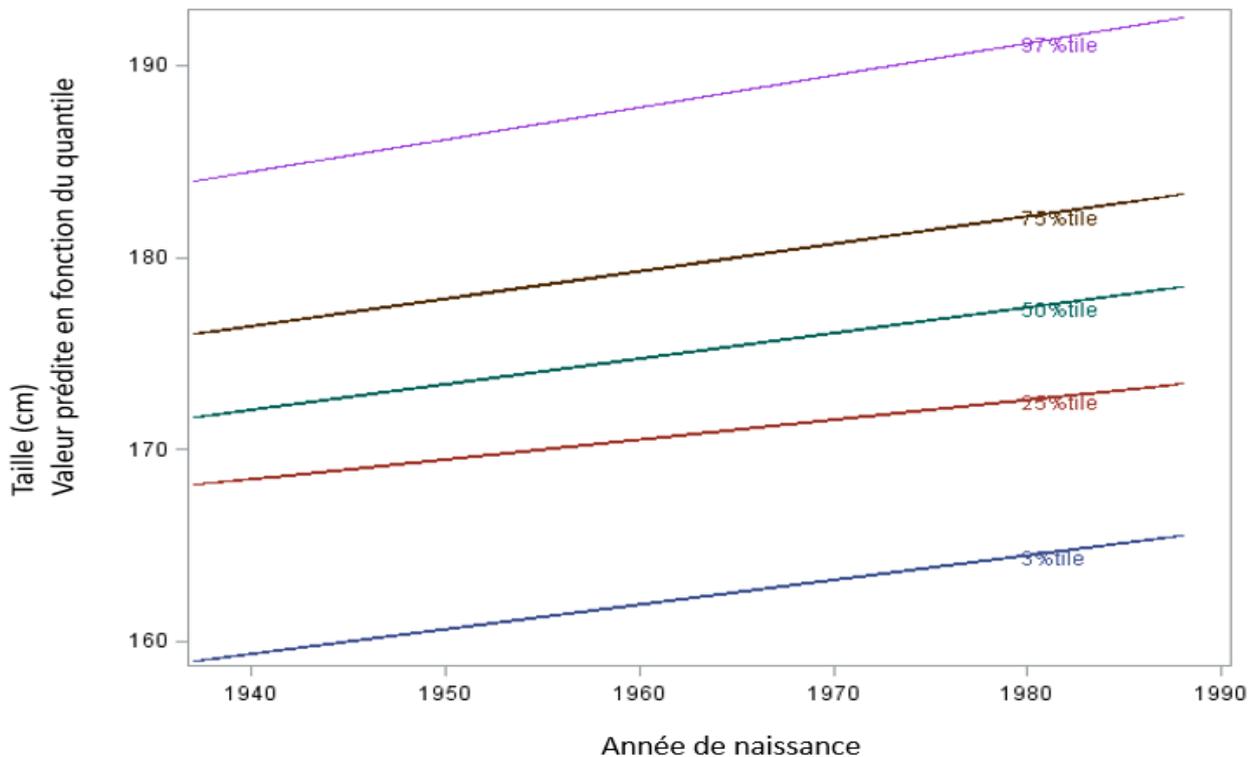


Figure 11. Prédiction de la taille en fonction du quantile et de l'année de naissance chez les hommes des enquêtes EHIS-ESPS\_2012 et 2014

### I-c Données de traitement du cancer pédiatrique

Les informations médicales détaillées concernant le premier cancer (données cliniques, histopathologiques et thérapeutiques) sont issues des dossiers médicaux de chaque patient.

### Chimiothérapie

Les doses des drogues de chimiothérapie utilisées ont été extraites du dossier médical du patient (comprenant des copies des ordonnances médicales, les documents de délivrance des pharmacies hospitalières, les dossiers quotidiens des infirmières). Des données qualitatives binaires (oui/non) ont été recueillies, et ainsi que les doses cumulées de chaque produit cytotoxique (calculées en grammes par mètre carré de surface corporelle). En raison du grand nombre des différentes thérapies utilisées, elles ont été classées en six grandes catégories en fonction de leur mécanisme d'action connu dans les cellules : alkylants, épipodophyllotoxines, anthracyclines, vinca-alcaloïdes, les sels de platine, et les antimétabolites. Basé sur l'hypothèse que tous les agents ont en commun un pouvoir cancérogène

égal, la somme a été calculée sans facteur de pondération. Dans l'étude sur le risque de petite taille, pour les anthracyclines, la dose cumulée a également été calculée en tenant compte des équivalences utilisées dans d'autres cohortes (dose cumulée de doxorubicine = daunorubicine = idarubicine x 3 (CCSS) à 5 (COG) = épirubicine x 0,67 (COG, Dutch CCG later) = mitoxantrone x 2 (Taiwan pediatric oncology group) à 4 (COG). La dose cumulative des médicaments de chimiothérapie a également été examinée selon les protocoles de traitement afin d'éviter les valeurs aberrantes.

## Radiothérapie

Une simple collecte d'informations n'était pas possible et une estimation des doses reçues par différents organes étaient nécessaire. Pour estimer des histogrammes dose-volume par organe, les logiciels de planification nécessitent une image scannographique du patient et un algorithme de calcul prenant en compte les données physiques de l'interaction des rayonnements ionisants avec la matière vivante. Trois problèmes sont alors rencontrés :

- Des traitements anciens pour lesquels la planification n'était pas informatisée comme aujourd'hui, de type 2D (sur radiographies) et non 3D (sur scanner)
- L'absence de scanner corps entier pour les patients considérés datant de l'époque de leur traitement, même pour les plus récents (ce qui n'est pas non plus réalisé dans la pratique clinique habituelle aujourd'hui Figure 12 car exposerait le patient à de faibles doses lors de l'imagerie non nécessaires et dont l'innocuité n'est pas certaine)
- La nécessité d'une estimation de dose en dehors du champ de radiothérapie
- Une évolution au cours du temps des techniques (patients traités entre janvier 1945 et décembre 2000)

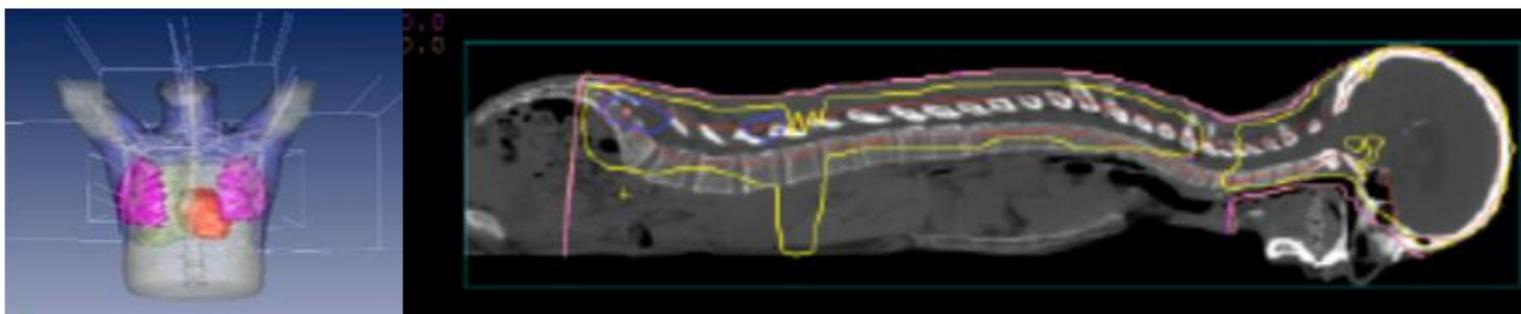


Figure 12. Illustration des images scannographiques (à droite), ou des reconstitutions 3D (à gauche) issues des scanners dosimétriques réalisés pour planifier le traitement de radiothérapie. Que ce soit un champ médiastinal à gauche, ou un traitement grand champ (cranio-spinal) à droite, l'image est tronquée.

Rappelons brièvement ces points importants concernant l'évolution de la radiothérapie. Les rayonnements utilisés jusque dans les années 1980 environ étaient produits par des sources radioactives (télécobalthérapie). Il s'agissait d'une source de  $^{60}\text{Co}$  enfermée dans un coffrage (plomb ou tungstène) émettant des rayonnements gamma de 1,17 MeV et 1,33 MeV lors de sa désintégration, fixée au bout d'un bras mécanique mobile capable de tourner autour de la table de traitement. Il y avait en plus un système de collimation pour dimensionner la taille du faisceau.

Progressivement, au cours de la 2<sup>ème</sup> moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, les accélérateurs linéaires ont remplacé la télécobalthérapie permettant un choix du type de particules (photons, électrons), de l'énergie (paramètre corrélé à la profondeur à laquelle la dose est déposée), ainsi qu'une réduction de la

pénombre des faisceaux. Par la suite, d'importants développements sont arrivés, tant au niveau mécanique (équipement, technologies embarquées) qu'informatique (systèmes de planification de traitement) sans oublier la gestion du patient (sédation, contention plus performante...), et ceci sans tenir compte des machines encore plus récentes, utilisant parfois des protons.

En radiothérapie 2D, la balistique des faisceaux était déterminée par l'acquisition de radiographies orthogonales (antéro-postérieures et latérales) et *via* les imageries des faisceaux afin d'identifier la position de certains organes sains par rapport au champ d'irradiation [Figure 13].

En radiothérapie 3D, grâce à la tomodensitométrie à rayons X, (imagerie aujourd'hui incontournable dans la planification des traitements [INCa 2011]), des coupes scannographiques transverses du patient montrant à la fois le contour externe et les organes internes sont réalisées et intégrées dans un logiciel informatique (systèmes de planification de traitement (TPS)) pour calculer, après segmentation des organes à risque, des Histogrammes Dose-Volume (HDV) (quantification du volume (en % ou en cm<sup>3</sup>) d'un organe recevant au minimum une certaine dose (en Gy)). Ceci tient compte de l'atténuation des rayons X par les tissus en fonction de leur densité électronique. Cette appellation « organes à risque », OAR, rappelle qu'il existe un risque suite à un traitement par radiothérapie nécessitant une vigilance et des contraintes de dose par organe qu'il ne faut pas dépasser au risque de s'exposer à des insuffisances d'organe majeures ou autres séquelles.

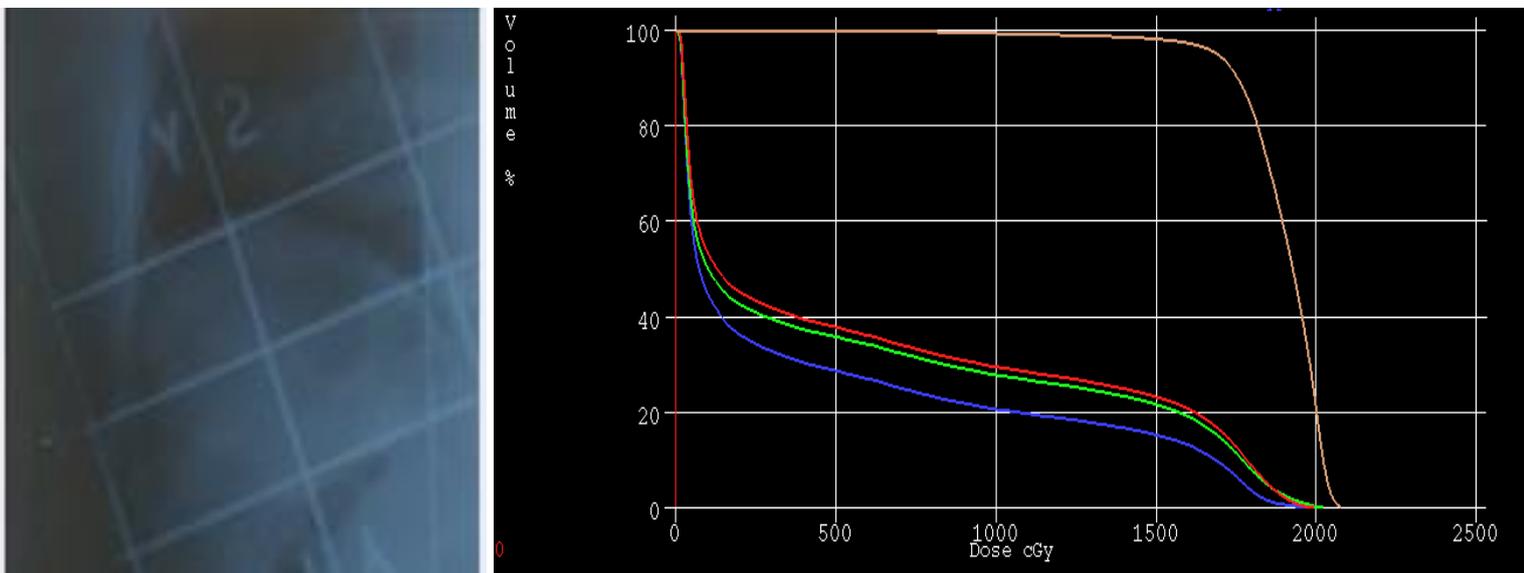


Figure 13. Exemple de planification 2D d'un traitement par radiothérapie à gauche, et d'un histogramme dose-volume issu d'une planification 3D à droite (courbe beige correspondant à l'irradiation du volume cible, les courbes rouge, verte, bleue correspondant à l'irradiation d'organes sains)

La dose de rayonnement reçue par la plupart des organes a été reconstituée par les physiciens de l'équipe U 1018. Pour cela, de nombreux paramètres ont été recueillis et intégrés pour estimer les histogrammes dose volumes, c'est-à-dire les doses reçues par différents organes en fonction de différents pourcentage de volumes de l'organe concerné, dont les principaux sont : le sexe, l'âge, la taille, le poids, les emplacements du(des) volume(s) cible(s), la(les) dose(s) prescrite(s), le nombre de champs, la(les) configurations de champs, la(les) taille(s) des champs, le type de machine de traitement, la balistique des faisceaux (caractéristiques de traitement, incluant le type et les énergies des particules, l'axe des faisceaux, la collimation utilisée...)

Ainsi afin de permettre le calcul d'estimation de dose sur l'ensemble du corps, que ce soit dans le champ, à proximité, ou à distance, chaque patient a été apparié avec une tomographie de substitution numérique prenant en compte la position de traitement et la corpulence du patient si disponible, avec éventuelles d'autres données anatomiques (exemple diamètre médiastinal) (Diallo, Lamon et al. 1996, Ligot, Diallo et al. 1998, Shamsaldin, Grimaud et al. 1998, Haddy, Dondon et al. 2010, Russell, Krul et al. 2017). Il s'agit donc de véritables fantômes numériques mathématiques anthropomorphes provenant d'une collection personnelle de l'U 1018 aux dimensions adaptées à certaines données du dossier patient [Figure 14]. En cas d'absence de données auxologiques, et d'absence de données anatomiques permettant d'évaluer une distance inter organe ou intra organe, l'appariement se faisait par rapport au poids et l'âge du patient.

La nécessité de recourir à des fantômes physiques n'est pas une idée récente. Dès les années 1910, cette notion est apparue, géométriquement simple (parallélépipèdes et cylindriques composées d'eau ou de matériau équivalent-eau) [ICRU 48]. Les fantômes numériques anthropomorphes, c'est à dire tenant compte de l'anatomie humaine sont, par contre, beaucoup plus récents (années 1960) et ont été développés pour la médecine nucléaire puis en radioprotection.

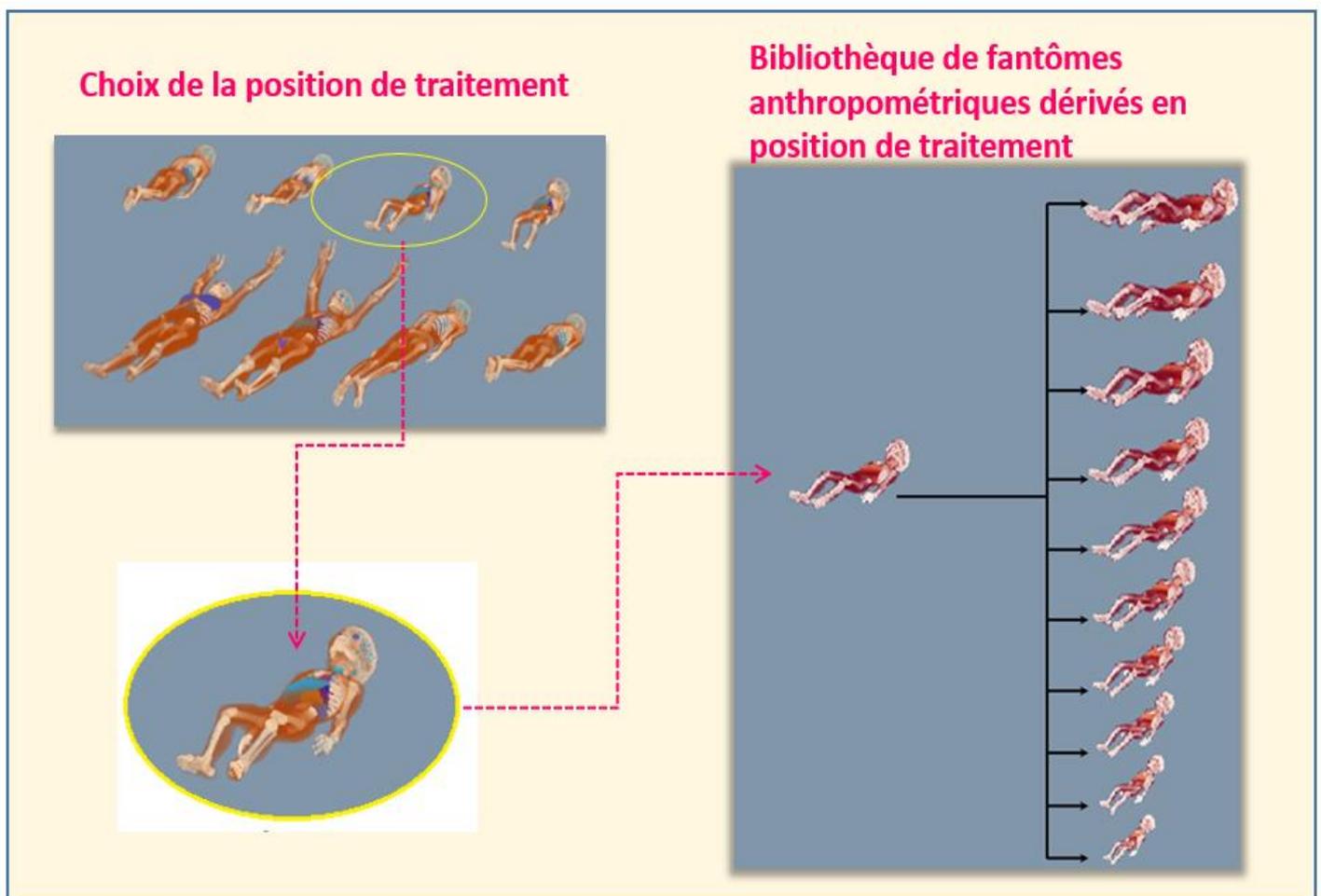


Figure 14. Illustration de l'apport des fantômes anthropométriques pour estimer la dose reçue sur différents organes pour les patients de la FCCSS

Pour le calcul des doses estimées, il a été pris en compte, pour la dose absorbée par voxel :

- en cas d'irradiation avec des photons :
  - o en sommant la dose absorbée par chaque faisceau
  - o et pour chaque faisceau : la distance source-peau, le pourcentage de la dose en profondeur à une profondeur donnée dans le tissu en tenant compte de la taille du champ à la peau, la dose absorbée en regard du faisceau (axe central) selon la profondeur avec la peau du point considéré et la distance hors faisceau qui sépare le point considéré de l'axe du faisceau en tenant compte de la taille du champ.
- en cas d'irradiation avec des électrons :
  - o un calcul issu d'une banque de mesures collectées

L'autre difficulté était liée au fait que les systèmes de planification (TPS) actuels ne permettent pas d'estimer précisément les doses reçues très à distance du champ d'irradiation, qui sont le résultat du rayonnement composé entre autres des photons venant de l'appareil de traitement (photons de fuite traversant le blindage de l'accélérateur, et photons diffusés par les éléments de la tête de l'accélérateur, le « diffusé tête », dont le parcours est dévié en dehors du parcours des photons du faisceau de traitement) (« composante machine »), et des photons diffusés par le corps du patient en dehors du champ de traitement (« diffusé patient »). En effet, plusieurs auteurs ont comparé les estimations de la dose hors champ calculées par les TPS avec, des mesures, et ont trouvé des différences allant jusque 55%... (Cozzi, Buffa et al. 2001, Howell, Scarboro et al. 2010, Howell, Scarboro et al. 2010).

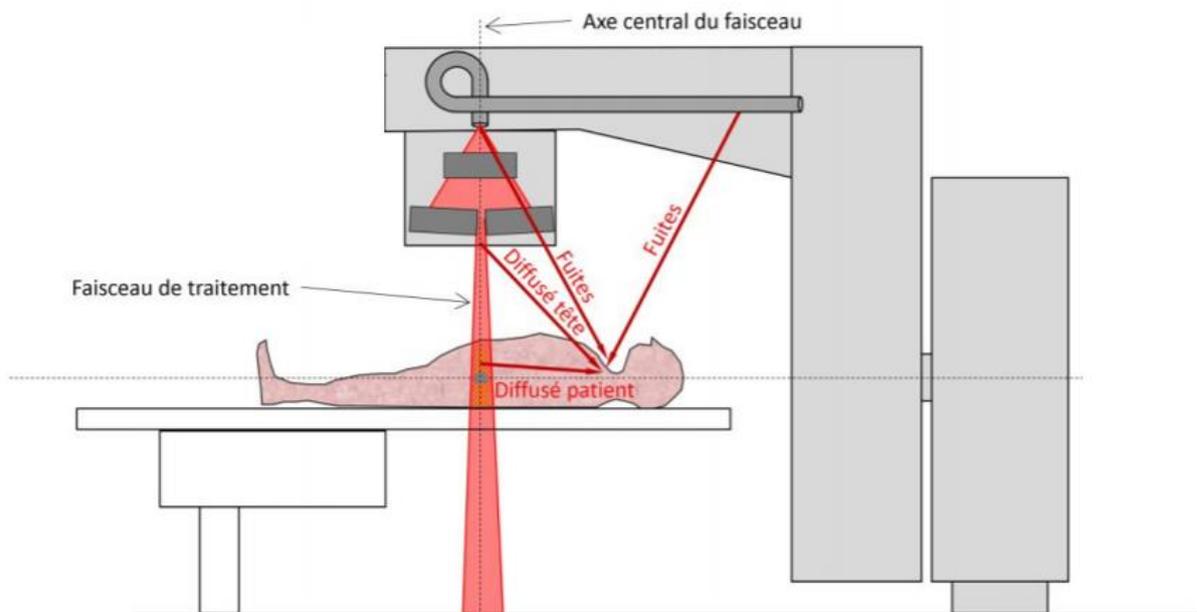


Figure 15. Schéma issu de la thèse de Jérémie Vu Bezin de l'équipe U 1018 illustrant les principales sources contribuant à la dose hors champ en un point donné du corps du patient

Parmi les algorithmes de calcul, on peut schématiser 3 catégories d'algorithmes : (A) les algorithmes basés sur des corrections par rapport à des mesures de base dans l'eau (prenant en compte les composantes primaires et diffusées), (B) ceux basés sur la modélisation des phénomènes physiques

fondamentaux des interactions rayonnement-matière en tenant compte de la morphologie du patient (prenant en compte l'énergie déposée par les photons primaires et le dépôt approximatif d'énergie par les particules secondaires), (C) et ceux basés des simulations de la physique des particules (modélisant les interactions rayonnement-matière en s'affranchissant de nombreuses approximations, modèle royal mais dont le temps de calcul est très lent).

Pour estimer la dose dans le champ, un algorithme de type b a été utilisé pour les photons et issu d'un recueil de données concernant les électrons. Hors champ, l'équipe physique travaillant dans l'unité INSERM U 1018 a réalisé et rassemblé des mesures dans l'eau depuis les années 1980 à cette fin, qui ont ensuite été intégrées au logiciel de calcul [Figure 16](Benadjaoud, Bezin et al. 2012). La validation de ce logiciel a été faite avec la comparaison de mesures sur le fantôme physique Alderson-Rando irradié avec un appareil de télécobalthérapie avec les calculs issus du logiciel (2% d'écart maximum dans le champ et 10% hors champ)(Diallo, Lamon et al. 1996), puis plus récemment lors d'un travail de thèse avec une différence < 7 % (Bezin, Veres et al. 2015).

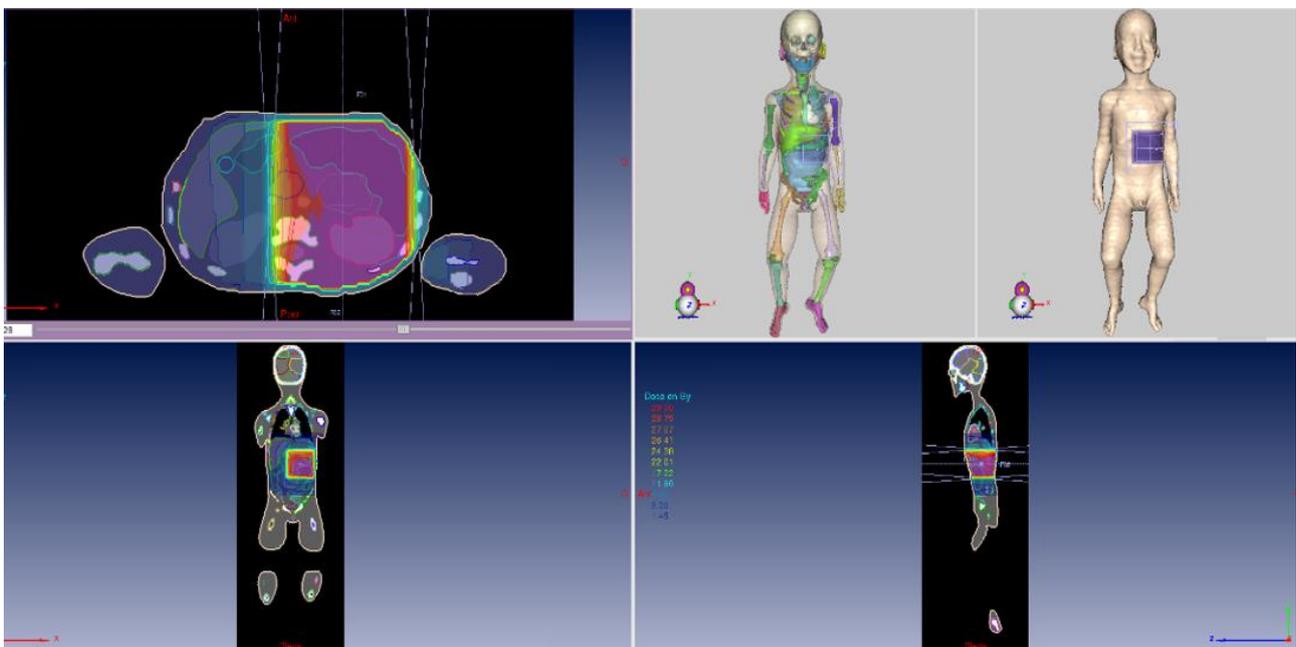


Figure 16. Estimation dosimétrique dans la FCCSS. Exemple d'un néphroblastome, traité par 2 faisceaux antéro-postérieurs

Ainsi, l'équipe de physique de l'unité INSERM 1018 a réalisé différents travaux permettant d'estimer la dose d'irradiation reçue par tout point du corps lors d'un traitement par radiothérapie grâce à la modélisation de l'anatomie des enfants en position de traitement de radiothérapie permettant de simuler les données non incluses dans l'imagerie de préparation de traitement, de modéliser les faisceaux de radiothérapie et ainsi inclure les rayonnements annexes (fuite et diffusé), et enfin de développer des modèles de calcul de dose dans le patient prenant l'ensemble de ces paramètres (Guldner, Haddy et al. 2006, Haddy, Mousannif et al. 2011, de Vathaire, El-Fayech et al. 2012, Allodji, Schwartz et al. 2015, de Vathaire, Haddy et al. 2015, Allodji, Diallo et al. 2016, El-Fayech, Haddy et al. 2017, Mansouri, Allodji et al. 2019).

**Pour les études portant sur le cancer du sein chez la femme**, le but était d'étudier les caractéristiques des cancers du sein survenant chez des jeunes femmes potentiellement radio-induits.

Pour répondre à cet objectif, les données de la FCCSS et les données d'autres centres pouvant apporter des données exhaustives ont été étudiées. Pour toute personne ayant développé un cancer du sein avant l'âge de 50 ans et ayant été traitée à 30 ans ou avant avec de la radiothérapie, les données ont été revues pour estimer la dose reçue sur le sein correspondant.

Pour assurer le caractère potentiellement radio-induit, nous avons inclus toute patiente dont la radiothérapie avait délivré 3 Gy ou plus sur le sein, ou partie du sein. Pour sélectionner les patientes de la FCCSS, une première sélection a concerné les patientes dont l'estimation retrouvait une dose > 1 Gy sur le sein concerné. Les données de ces patientes ont été revues pour vérifier la plausibilité de l'estimation d'un point de vue clinique. Il n'y a pas eu de discordance.

Pour les patients ayant reçu une dose entre 1 et 5 Gy tous les dossiers ont été revus. En cas de discordance, un deuxième avis d'un second radiothérapeute pédiatre a été pris. Deux patientes traitées pour un sarcome d'Ewing thoracique avec des doses estimées au mamelon à 2,19 Gy et 2,28 Gy ont été incluses, ainsi qu'une patiente traitée à 6 mois pour un neuroblastome cervical (22,5 Gy en 25 séances) avec une dose estimée à 1,40 Gy, une patiente traitée pour un rhabdomyosarcome embryonnaire à l'âge de 1 an, avec radiothérapie médiastinale à 15 Gy plus boost de 8 Gy en médiastinale supérieur avec des doses estimées à 1.74 et 1.59, et une traitée pour un lymphome de Hodgkin à l'âge de 15 ans, pubère, avec une radiothérapie de type Y inversé ciblant la rate et le rachis de D10 à L5 à la dose de 40 Gy en 4 séances hebdomadaire de 2,5 Gy par séance aux photons 25 MV avec une dose estimée aux mamelons à 1,5 Gy et 2,3 Gy.

Pour la suite de l'analyse, et pour tenir compte des données provenant des autres centres, les patientes ont été regroupées en 3 groupes en fonction de la dose estimée reçue sur le sein, moins de 10 Gy, 10 à 20 Gy et plus de 20 Gy. Pour les patientes de la FCCSS, lorsque la dose estimée était à  $\pm 1$  Gy du seuil de groupes, les dossiers ont été revus et discutés par les deux radiothérapeutes pédiatres. Ainsi, une patiente traitée pour un lymphome de Hodgkin à 7 ans avec une radiothérapie de type mantelet (40 Gy) prescrit avait une dose estimée à 9,6 Gy, qui a été classé secondairement dans le groupe 10-20 Gy, et une enfant de 2 ans traitée pour un néphroblastome à la dose de 31 Gy avec une dose estimée sur le bourgeon mammaire à 20,82 a été classé secondairement dans le groupe 10-20 Gy.

**Pour l'étude portant sur le risque de petite taille à l'âge adulte**, le risque de déficit en hormone de croissance après 20 Gy reçue sur l'hypophyse est bien décrit dans la littérature, mais peu de données existent concernant les doses plus faibles, ou l'impact des molécules de chimiothérapie. L'hypophyse étant un petit organe, et repéré dans la FCCSS par la selle turcique, nous avons choisi de considérer la dose reçue par 95% de l'hypophyse. Une éventuelle hétérogénéité dans la distribution estimée des doses de rayonnement sur la zone estimée d'être l'hypophyse et à proximité a été prise en compte [Figure 17].

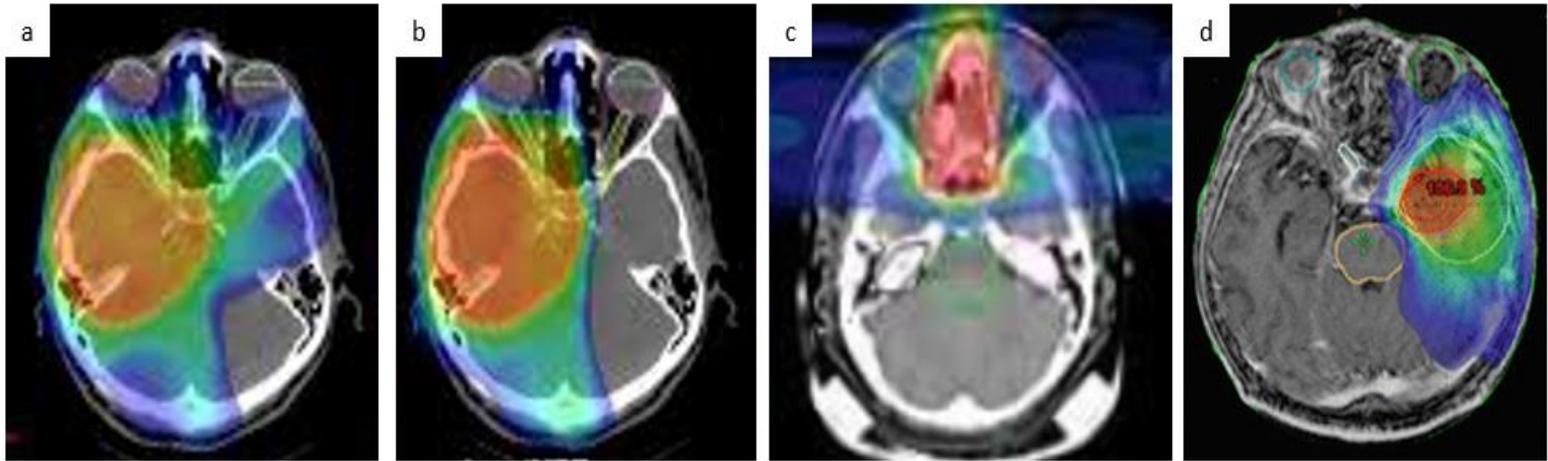


Figure 17. Illustration de l'hétérogénéité de la distribution de dose sur l'hypophyse à partir d'une banque d'images personnelles. a et b - gradient de dose sur des doses fortes. c et d- gradient de doses sur de faibles doses. Gradient de dose décroissant : couleur chaude (rouge) vers couleur froide (bleue) à sans couleur < 1 Gy.

Les cas « a » et « b » de la Figure 17 illustrent des cas de gradients de doses au niveau de l'hypophyse sur des fortes doses. Le cas a ne pose pas de souci car 95% de l'hypophyse est concernée. Dans le cas « b », et dans notre étude, ce gradient de dose peut soit être réel, soit être lié à une mauvaise estimation soit des paramètres de radiothérapie soit de l'anatomie (taille/position) de l'hypophyse. Le cas « d » de la figure montre un gradient sur de faibles doses, avec > 95% du volume de l'hypophyse recevant moins de 1 Gy. Le cas « c » de la figure montre un gradient de dose sur de faibles doses, impactant plus de la moitié de l'hypophyse, avec de très fortes doses à proximité. La question de l'estimation de la réelle dose reçue par l'hypophyse est alors tout à fait licite.

En raison de la petite taille de l'hypophyse, nous avons prévu de considérer la dose reçue par l'ensemble de cet organe, sans faire d'analyse de dose en fonction de différents volumes. Nous avons ainsi prévu de considérer la variable D95%, correspondant à la dose reçue par 95% de l'hypophyse. Néanmoins, en cas d'hétérogénéité de la dose, cette première analyse risquait de méconnaître l'importance de la part de doses plus fortes même si elles n'étaient pas délivrées sur l'ensemble de l'hypophyse. Il était donc important de vérifier que les « petites doses » étaient réellement de petites doses et qu'il ne s'agissait pas d'un biais d'estimation. Une vérification des HDV patient par patient a été effectuée pour les personnes ayant une « petite taille adulte » avec une dose estimée sur 95% de l'hypophyse inférieure à 15 Gy. En cas de fort gradient de dose au niveau de l'hypophyse, la dose estimée la plus élevée a été retenue dans l'analyse. Si à ce stade, il persistait des estimations < 10 Gy pour des « petites » personnes, une recherche de forte dose à proximité immédiate a été faite et les estimations revérifiées à partir des données cliniques ; pour 9 patients, la dose considérée a été manuellement majorée. Cette vérification/correction permet de diminuer le risque de conclure à tort à l'impact de faibles doses mais de sous-estimer l'impact de faibles doses.

Dans un second temps, nous avons contrôlé les résultats dans l'analyse en tenant compte différemment de l'hétérogénéité de la dose sur l'hypophyse et d'une potentielle erreur dans l'estimation de la dose, pour minimiser le risque d'attribuer un faux impact à de faibles doses qui ne seraient en réalité que le reflet d'un biais, mais au risque de sous-estimer l'impact de doses plus faibles. Un score pour qualifier l'hétérogénéité tenant compte d'un impact plus important dans les gradients de dose pour les faibles doses a été calculé ainsi :

$$\text{hétérogénéité de la dose} = \frac{100 * (D_{\text{max}}(\text{hypophyse}) - D_{\text{min}}(\text{hypophyse}))}{D_{\text{median}}(\text{hypophyse})}$$

où D<sub>min</sub>, D<sub>max</sub> et D<sub>median</sub> désignent les valeurs minimale, maximale, et médiane de radiothérapie au niveau de l'hypophyse.

Un score inférieur à 30 reflète une hétérogénéité nulle ou non significative. Le paramètre conservé fut la dose estimée reçue par 95% de l'hypophyse (D95%). Deux cent quarante patients avaient un score modéré (score compris entre 30 et 50) correspondant par exemples à un gradient maximale de 10 Gy pour une dose médiane de 20 Gy, un gradient maximal de 5 Gy pour une dose médiane de 10 Gy, ou à un gradient maximal 1,5 Gy pour une dose médiane de 3 Gy. Dans ces cas-là, nous avons considéré la dose moyenne. Pour 566 patients, le score d'hétérogénéité était supérieur ou égal à 50 et nous avons alors considéré la dose reçue par 5% du volume, soit la dose proche de la dose maximale (D5%) a été prise en compte. Ainsi, il existait, par exemple, 11 patients qui avaient un D95% < 1 Gy avec un score d'hétérogénéité > 100 correspondant à des doses moyennes > 5 Gy, dont 5 à des doses moyennes > 20 Gy. Pour ces patients, la dose prise en compte dans cette étude a alors été la D5% plutôt que la D95%.

### Traitement par hormone de croissance

Cette information provient du croisement entre les réponses aux auto-questionnaires et les données issues des dossiers médicaux des patients.

#### I-d Données sur les séquelles

Les données concernant les pathologies cardiaques secondaires, les insuffisances rénales, les seconds cancers, les pathologies endocriniennes (diabète, hypo/hyper-thyroïdie) proviennent d'un croisement entre les réponses à l'auto-questionnaire et aux données du SNIIR-AM, secondairement validées par retour aux dossiers médicaux. Les données concernant les autres événements tels qu'une puberté précoce, des pyélonéphrites à répétition, une hépatite, une insuffisance pancréatique, une diarrhée chronique ou des problèmes rachidiens proviennent des réponses aux auto-questionnaires.

Plus précisément, concernant la puberté précoce (PP) a été définie à partir des réponses aux questionnaire auto-administrés chez les filles par la survenue avant 10 ans des premières menstruations, et chez les garçons par des changements avant 10 ans de tonalité de la voix ou l'apparition également avant 10 ans des poils faciaux (moustache/barbe).

Dans l'étude concernant le risque de petite taille adulte, les séquelles prises en compte ont été censurées et seules celles survenues avant l'âge de 18 ans ont été retenues, exceptées pour la variable "dialyse pendant l'enfance ou le début de l'âge adulte" qui a été considérée comme pouvant représenter la présence ou l'absence d'insuffisance rénale pendant l'enfance, ainsi que la variable « chirurgie vertébrale pour scoliose ou cyphose » car nous avons estimé qu'un tel événement était dans cette population particulière liée majoritairement à une croissance vertébrale asymétrique.

### I-e Indice de désavantage social, FDep

Par ailleurs, le niveau de désavantage social de chaque patient de la FCCSS a été estimé à partir de l'indice FDep (French deprivation index) par Agnès Dumas, chercheuse dans l'équipe U 1018, à partir des adresses fournies par la CNAMTS. Cet indice écologique a été construit à partir de quatre variables (2 représentant une dimension négative du désavantage social et 2 une dimension positive) : le revenu médian par ménage, le pourcentage de diplômés dans la population de plus de 15 ans, le pourcentage de travailleurs dans la population active et le taux de chômage. L'indice de désavantage social, noté « FDep » a été construit à l'échelle des IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique de résidence, ie ~ ilots d'environ 2000 habitants, nécessite un découpage des communes). L'indice FDep a été défini comme la première composante de l'analyse en composante principale (ACP) de ces quatre variables.

### I-f Taille lors du diagnostic

Cette donnée est issue des dossiers médicaux et a été recueillies soit lors du diagnostic, soit lors de l'instauration du traitement soit par chimiothérapie soit par radiothérapie. Elle a ensuite été étudiée par rapport aux courbes de référence en France jusque 2018, courbes de Sempé rééditées en 1997 concernant la population française en fonction de l'âge et du sexe; une petite taille au diagnostic a été définie comme une taille inférieure à deux déviations standards sous la moyenne pour l'âge et le sexe. Les courbes de Sempé et al avaient été établies à partir de données biométriques et radiologiques de 588 enfants habitant la région parisienne, en bonne santé, suivis de la naissance à l'adolescence à partir de 1953. Ces courbes ont été choisies car correspondant plus à l'année de naissance des patients de la cohorte FCCSS (Winther, Kenborg et al. 2015).

## II- Autres sources de patients pour les études portant sur le cancer du sein chez la femme jeune après traitement par radiothérapie avant 30 ans

D'autres centres capables de fournir des données exhaustives ont été invités à se joindre à la FCCSS pour les études portant sur le cancer du sein après radiothérapie dans l'enfance ou à un jeune âge ( $\leq 30$  ans). Les critères d'inclusion étaient :

- femmes ayant développé un cancer du sein (carcinome) avant l'âge de 51 ans  $\leq 50$  ans,
- avec antécédents de radiothérapie avant l'âge de 31 ans ( $\leq 30$  ans) délivrant au moins 3 Gy ( $\leq 3$  Gy) sur tout ou une partie du sein au cours d'un traitement pour un cancer autre qu'un cancer du sein

Six centres possédant des enregistrements informatisés de données et ainsi capables de constituer une liste exhaustive de patientes répondant aux critères d'inclusion se sont joints à la FCCSS pour participer (10 patientes provenant de l'ICO-Nantes, 2 du centre Léon Bérard, Lyon, 2 du centre Henri Becquerel à Rouen, 11 du centre Paul Strauss à Strasbourg, 5 du centre Alexis Vautrin, Nancy, et 9 de l'Institut Bergonie à Bordeaux). Par ailleurs, une recherche de patients incluables hors FCCSS dans les centres participant a été faite permettant de rajouter 28 patientes.

Les femmes ayant développé un sarcome du sein sans aucune composante épithéliale ( $n = 3$ ) ainsi que 5 femmes présentant un syndrome de prédisposition provenant de ces centres ont été exclues

(mutation constitutionnelle BRCA 1 ou 2, syndrome de Li Fraumeni).

Soixante-sept femmes supplémentaires ont pu ainsi être incluses.

## II-a Données collectées

Les données sur le diagnostic du premier cancer et les traitements reçus ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des établissements concernés en utilisant un protocole standardisé de recueil.

### Estimation de la dose de rayonnement sur les seins<sup>1</sup>

La dose maximale de rayonnement reçue par les seins a été définie comme la dose maximale reçue par au moins 2% du volume du sein, définie comme un cercle de 5 mm de rayon centré sur le mamelon pour les filles prépubères, ou sur la totalité du sein pour les filles pubères, ou adultes [Demoor-Goldschmidt].

Pour les 67 autres patients, deux méthodes distinctes ont été utilisées en fonction des champs de radiothérapie :

- Pour les 60 patientes ayant reçu une irradiation thoracique et les 3 patientes ayant reçu une irradiation corporelle totale, la dose de rayonnement aux seins a été estimée
  - o En cas de données dosimétriques bidimensionnelles : la position du mamelon a été prise en compte : dans le champ ou selon la distance de la bordure du champ et une estimation faite par un binôme physicien-radiothérapeute
  - o En cas de dosimétrie tridimensionnelle, la valeur a été directement récupérée à partir du logiciel de planification, parfois après avoir repéré et contouré le mamelon/sein lorsque ceci n'avait pas été fait au moment du traitement [Figure 18].

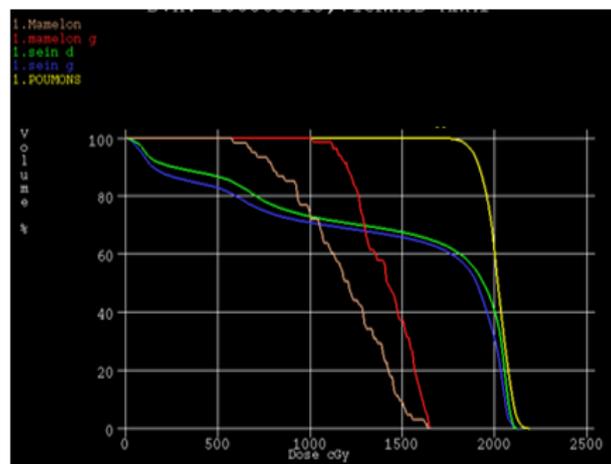
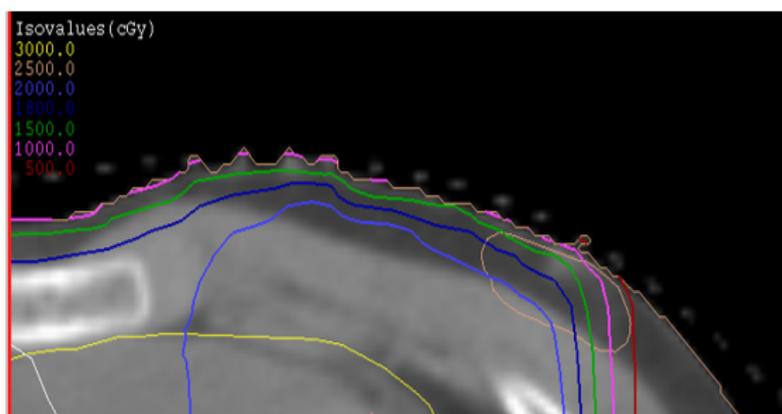


Figure 18. Illustration de la dose reçue sur le sein/bourgeon mammaire pour deux situations avec une dosimétrie tridimensionnelle. A gauche, radiothérapie, 40 Gy, en mantelet pour un lymphome d'hodgkin chez une jeune fille prépubère, nécessité de contourer le mamelon (contour rose saumon). A droite, Histogramme dose-volume d'une irradiation pulmonaire bilatérale (20 Gy) réalisée pour la prise en charge de métastases d'un sarcome d'Ewing chez une jeune fille de 16 ans, pubère. Les courbes représentent en rose le melon droit, en rouge, le mamelon gauche, en vert, le sein droit, en bleu le sein gauche et la zone cible (les deux poumons) en jaune.

<sup>1</sup> Travail réalisé dans le cadre de ma thèse de médecine

- Pour les 4 patients ayant reçu une irradiation abdominale, à défaut d'avoir accès à des imageries scannographiques dans les dossiers patients, nous avons opté pour l'utilisation de scanners de patientes jugées représentatives en termes de variabilité de la position des mamelons par rapport à la taille de l'enfant. Nous avons alors reconstruit la dosimétrie à partir de la description des faisceaux, sur un scanner d'un enfant du même âge et de la même taille [Figure 19].

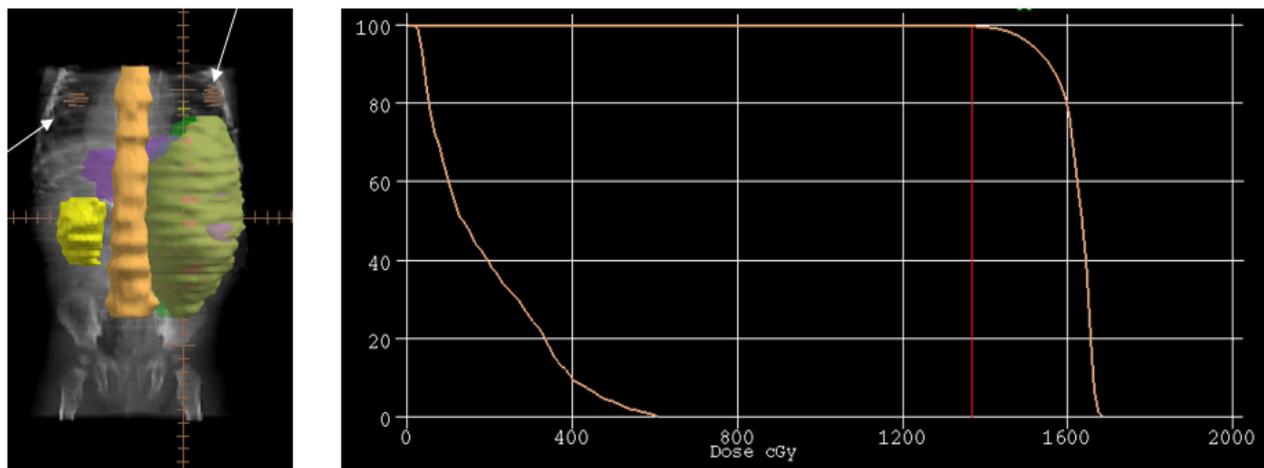


Figure 19. Néphroblastome droit de risque intermédiaire, chez une petite fille de 15 mois : 14,4 Gy sur le lit opératoire (vert), Glandes mammaires dessinées en orangé et fléchées. Histogramme dose-volume illustrant les doses de radiothérapie reçues par le sein gauche (courbe inférieur) et le volume-cible (courbe supérieure).

Ces estimations avaient été préalablement faites au travail réalisé pour cette thèse dans le cadre de ma thèse de docteur en médecine.

Par ailleurs, pour les patients (n = 13) traités avec un traitement hypofractionné, une dose équivalente a été calculée à l'aide du modèle linéaire quadratique.

Si le champ de traitement était asymétrique, la patiente était incluse dans l'étude uniquement si l'on estimait que le cancer du sein s'est développé sur le sein/bourgeon mammaire qui avait reçu 3 Gy ou plus.

### Identification et confirmation du cancer du sein

Tous les cancers du sein (carcinome invasif ou canalaire in situ) ont été confirmés par les comptes-rendus anatomopathologiques. En cas de simple notion dans les dossiers médicaux, sans plus d'information retrouvable, ces cas n'ont pas été inclus. Un retour aux comptes-rendus a été nécessaire car les données HER2, ER et PR n'avaient pas été collectés initialement.

### III- Caractéristiques résumées des sujets inclus dans les travaux de cette thèse

Le tableau ci-dessous présente les caractéristiques des sujets inclus en fonction des différents travaux de cette thèse.

Tableau 1. Tableau résumant les principales caractéristiques des sujets inclus pour les travaux de cette thèse

Caractéristiques <sup>1</sup>	N = 7670	%	Caractéristiques <sup>2</sup>	N=67	%
<b>Sexe</b>					
Masculin	4201	54,8			
Féminin	3469	45,2		67	100
<b>Centre</b>			<b>Centres</b>		
Gustave Roussy, Villejuif	5504	71,8	ICO, Nantes	10	14,93
Curie, Paris	1917	25	Centre Léon Bérard, Lyon	2	2,99
Centre Antoine Godinot, Nice	15	0,2	Centre Paul Strauss, Strasbourg	11	16,42
Centre Jean Godinot, Reims	75	1	Institut Bergonié, Bordeaux	9	13,43
Centre C. Regaud, Toulouse	159	2	Centre Alexis Vautrin, Nancy	5	7,46
			Centre Henri Becquerel, Rouen	2	2,99
			Centres FCCSS sans dosimétrie en 2016	28	41,79
<b>Type de tumeur primitive</b>					
Lymphome d'hodgkin	490	6,4		56	83,58
Lymphome non hodgkinien	790	10,3		6	8,96
Tumeur du système nerveux central	1140	14,9			
Neuroblastome	1036	13,5			
Rétinoblastome	619	8,1			
Tumeur rénal	1138	14,8		1	1,49
Cancer osseux	710	9,3		1	1,49
Tumeur mésoenchymateuse maligne et sarcome extra-osseux	837	10,9			
Tumeur germinale extra-cérébrale	469	6,1		1	1,49
Autres	441	5,7	Leucémie	2	2,99
<b>Age au premier cancer</b>					
Médiane (étendue)	5,2 (0 - 20,6)			19,42 (4,0-30,0)	
<b>Année du diagnostic du 1er cancer</b>					
Médiane (étendue)	1986 (1946-2000)			1982 (1950-1995)	
<b>Suivi</b>					
Médiane (étendue)	24,4 (5,0-67,8)				
<b>Statut vital</b>					
Vivant	6471	84,4			
Décédé	1199	15,6			

<sup>1</sup> Sujets inclus dans toutes les études de cette thèse – <sup>2</sup> sujets inclus dans les études portant sur le cancer du sein chez la femme

#### IV- Méthode

Le détail des méthodes d'analyse seront détaillés précisément pour chaque partie.

Lors des analyses descriptives, les caractéristiques des personnes constituant notre population d'étude ont été décrites, avec des moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives, et des effectifs et fréquences pour les variables qualitatives.

Lorsque des tests statistiques ont été effectués, ils étaient bilatéraux ; le seuil de significativité a été définie classiquement pour un  $p < 0,05$ .

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

## PARTIE III

### SECONDS CANCERS & CANCERS SECONDAIRES DU SEIN

---

# Introduction

## I- Risque de seconds cancers

### I-a Epidémiologie et Vocabulaire

L'amélioration de la survie au cancer a accru l'importance des risques à long terme liés aux traitements, en particulier chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes qui sont plus à risque, notamment en raison d'une espérance de vie plus longue et d'une sensibilité accrue aux traitements. Les tumeurs malignes subséquentes chez les survivants du cancer représentent maintenant 15 à 20 % de tous les diagnostics de cancer dans les registres du cancer. Le risque de second cancer est significativement plus élevé que dans la population générale, entre 3 à 10 fois plus. Même si la fréquence est faible, il s'agit de la principale cause de mortalité à long terme après une rechute. Cette faible fréquence peut être due en partie à des cohortes plutôt jeunes, et peu de données existent sur l'incidence des cancers dans cette population cible lorsqu'un effectif suffisant aura plus de 50 ans, correspondant à une incidence des cancers plus importante dans la population générale. Avec cette limite de cohortes jeunes, les tumeurs secondaires les plus souvent décrites après le traitement du cancer dans l'enfance sont principalement des leucémies et des cancers de la peau, puis les sarcomes des os et des tissus mous, les cancers de la thyroïde, du cerveau et du sein.

Parmi ces autres cancers survenus au fil du temps, les seconds cancers se distinguent des cancers dits secondaires avec une part d'iatrogénicité car liés aux traitements reçus. Un sur risque de tumeur secondaire iatrogène a été observé après la radiothérapie (cancers radio-induits) et après la chimiothérapie. Mais tout second cancer n'est pas obligatoirement un cancer secondaire aux traitements. En effet, les mêmes causes produisant les mêmes effets, la persistance de certains comportements peut évidemment augmenter le risque d'un second cancer chez un patient cancéreux par rapport à la population générale. Par exemple, on sait que l'intoxication tabagique est liée à un risque plus élevé de plusieurs cancers (pulmonaire, ORL, vessie, œsophage...). Par ailleurs, il peut s'agir d'une prédisposition génétique à développer des cancers sans même être dans des groupes de patients à haut risque (comme ceux des mutations BRCA 1 et 2 pour les cancers du sein) ou à très haut risque de cancers multiples (syndrome de Li-Fraumeni).

Ainsi le risque d'un deuxième cancer dépend de plusieurs facteurs comme les antécédents médicaux personnels et les traitements du premier cancer, l'immunosuppression, l'âge, les influences hormonales et environnementales, la prédisposition génétique, les infections.

Par ailleurs, plus le patient vieillit, plus le risque de second cancer augmente [Figure 20].

Nous présenterons ci-après quelques points importants pour remettre dans son contexte nos études, sans chercher l'exhaustivité des études sur le sujet.

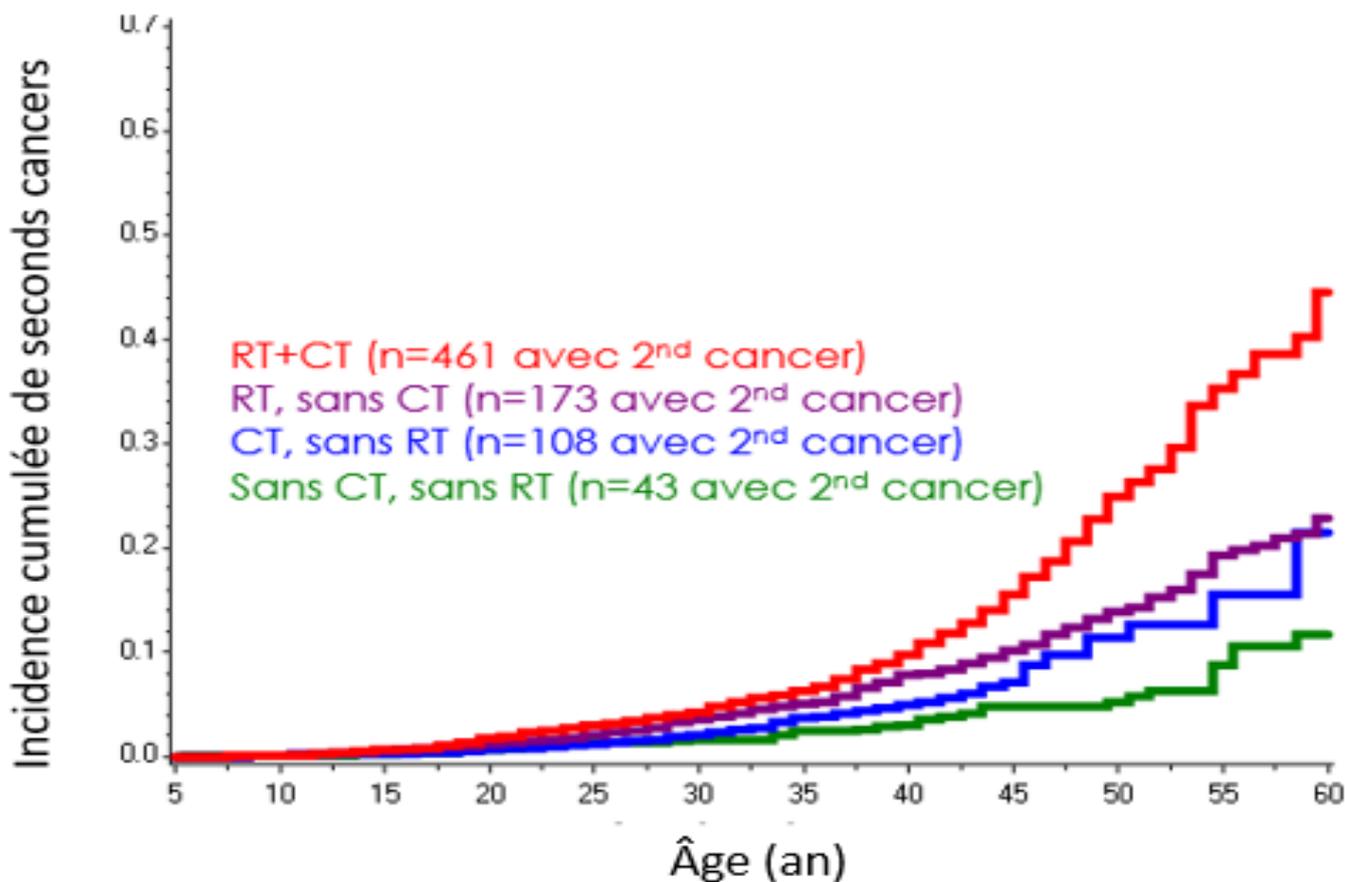


Figure 20. Incidence cumulée de second cancer dans la FCCSS en fonction de l'âge atteint du patient et du traitement reçu (RT = radiothérapie, CT=chimiothérapie)

### I-b Risque de cancers secondaires

#### Chimiothérapie

##### a) Risque leucémogène

Plusieurs molécules de chimiothérapie sont connues pour augmenter le risque de leucémie. Celle-ci survient généralement avec un délai court après la chimiothérapie. C'est le cas par exemple des alkylants connus pour majorer le risque de leucémies 4 à 6 ans après le traitement, principalement de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et qui présentent des caractéristiques cytogénétiques spécifiques (monosomie ou délétion partielle des chromosomes 5 et 7). Le risque est accru par l'utilisation concomitante d'épipodophyllotoxines. D'autres molécules telles que les topoisomérases augmentent le risque de leucémie myéloïde, principalement la LAM4 et la LAM5 avec translocation fréquente du gène MLL. Les translocations équilibrées impliquant les bandes 11q23 et 21q22 sont typiques des LAM secondaires post inhibiteurs d'ADN - topoisomérase II. D'autres classes d'agents antinéoplasiques ont été signalées dans la littérature comme facteur de risque de leucémie, comme les anthracyclines avec également une translocation caractéristique (t (8 ; 21) (p11 ; p13.3).

## b) Risque de cancers solides

Certains agents spécifiques ont été décrits comme augmentant le risque de seconds cancers solides, parfois en potentialisant le risque après radiothérapie, parfois sans radiothérapie, mais ceci de façon moins univoque et avec des résultats contradictoires selon les études. Les molécules principalement en cause sont les agents alkylants et les anthracyclines (sein, sarcome, poumon, estomac, pancréas, cancers digestifs (Kovalchik, Ronckers et al. 2013, de Vathaire, Scwhartz et al. 2015, Henderson, Moskowitz et al. 2016, Teepen, van Leeuwen et al. 2017)).

## Radiothérapie

### a) Petite Histoire

Le risque cancérogène des irradiations est connu depuis l'aube de la radiothérapie. Sans retracer l'histoire de la radiothérapie, rappelons juste, que les rayons X ont été découverts à la fin du XIXe siècle par Wilhelm Röntgen (décembre 1895). Dès l'année suivante, le premier cabinet de radiologie fut ouvert (cabinet de radiologie dentaire d'Otto Walkhoff et Fritz Giesel). Pour un cliché, le temps d'exposition était très long, 25 minutes. Les cas de brûlures furent nombreux mais le lien de causalité fut pas tout de suite établi. En 1897, Antoine Béclère créa le premier laboratoire hospitalier de radiologie créant un véritable engouement car chacun voulait faire photographier son squelette. Les doses restèrent très (trop) fortes pendant longtemps, et les mesures de radioprotection quasi inexistantes... Henri Simon, chargé de prendre les radiographies, y a malheureusement laissé sa vie. Les premiers symptômes dont il souffra commencèrent 2 ans après son début de pratique. Il fut d'abord amputé de la main (qui était constamment en contact avec l'écran fluorescent) avant de souffrir d'un cancer généralisé.

La découverte de Röntgen suscita de nombreuses expériences, pas toutes scientifiques. Les rayons X ont été, par exemple, utilisés à des fins multiples : dans les fêtes foraines où on exploitait le phénomène de fluorescence, dans les magasins où l'on étudiait l'adaptation d'une chaussure au pied des clients grâce au rayonnement... Les premières mesures de protection sont arrivées dès 1910. Mais ce n'est que dans les années 20, que la dangerosité des irradiations est prise au sérieux suite au scandale dit des Radium Girls. Une entreprise, l'US Radium Corporation, fabriquait des horloges avec quelques microgrammes de radium sur les aiguilles, afin d'être visibles de nuit. Les employées, principalement des femmes, devaient utiliser un pinceau pour appliquer le radium sur les aiguilles, et leur contremaître les encourageait à mouiller le bout du pinceau avec leur bouche. Certaines en avaient également appliqué volontairement sur elles-mêmes pour des effets cosmétiques... Effet stochastique ? Non pas du tout... effet déterministe<sup>2</sup> plutôt et malheureusement... Plusieurs employées tombèrent malades... Le procès permit de mettre en lumière la dangerosité des radiations. Les premières recommandations portant sur les « rayonnements ionisants » furent émis lors du premier « Congrès international de radiologie » en 1925.

---

<sup>2</sup> Les effets déterministes par opposition aux effets stochastiques se produisent de manière certaine. Ce sont donc des effets à seuil, qui se déclarent souvent précocément (délai compris entre quelques jours et quelques mois) et dont la gravité augmente avec la dose absorbée. La dose létale 50 % (DL50), absorbée pour l'organisme entier, et pour laquelle la probabilité de décéder soixante jours après l'exposition, sans traitement médical, est de 50 % est égale à 4,5 Gy.

Ce n'est qu'à la fin du XXe siècle que les radiothérapeutes oncologues ont pris conscience que, dans certains cas et certaines conditions, leur patient pouvait développer un second cancer lié au traitement préalablement reçu plusieurs années auparavant de radiothérapie.

Par la suite, avec les années, on diminuait la durée des examens et les quantités d'irradiation administrées. Mais de nos jours encore, l'utilisation des rayons X ne se limite pas au seul domaine de la médecine : les services de sécurité les utilisent pour examiner le contenu des valises ou des conteneurs aériens et maritimes sur écran. Les policiers les exploitent afin d'analyser les fibres textiles et les peintures se trouvant sur le lieu d'un sinistre. L'industrie agroalimentaire les utilise pour détecter les corps étrangers dans les produits finis. En cristallographie, on peut identifier divers cristaux à l'aide de la diffraction des rayons X. Enfin, depuis peu, il est possible d'étudier des fossiles piégés à l'intérieur d'un matériau (type ambre) et d'en voir des coupes virtuelles.

De nombreux facteurs modifient le risque de cancers radio-induits et sont développés ci-dessous.

## b) Âge

L'âge est l'un des paramètres principaux à considérer lorsqu'on étudie ce risque et par conséquent le premier cité ici. Ceci est établi depuis l'analyse des survivants des bombes atomiques japonaises (Preston, Shimizu et al. 2003). Les enfants sont considérés comme étant cinq<sup>3</sup> à six<sup>4</sup> fois plus sensibles que les adultes [ICRP recommandations international commission 1991 ; (Harding 1991, Hall 2006)]. Plusieurs facteurs expliquent ce sur-risque : un être en croissance et donc des cellules en multiplication, une longévité plus grande, plus grande fréquence d'affections génétiques d'hypersensibilité aux cancers et aux radiations (ICRP 79) (1998), pourcentage de corps exposé plus importante que chez l'adulte en raison des différences de taille et un risque plus grand qu'un même faisceau, en tenant compte du diffusé, irradie plus un enfant [Figure 19, Figure 15] (Hall 2006).

L'étude de Berrington de Gonzalez, publié en 2011, et souvent cité, a étudié le risque de cancer secondaire sur 647 672 patientes atteintes d'un cancer (oral et pharynx/ glandes salivaires/ rectum/ anus/ larynx/ poumon/ tissu mou/ sein féminin/ col de l'utérus/ endomètre/ prostate/ testicules/ œil et orbite/ cerveau et SNC/thyroïde) traité de 1973 à 2002 avec un suivi moyen court de 12 ans (Berrington de Gonzalez, Curtis et al. 2011). L'âge des patients était de 20 ans ou plus ; 60 271 (9 %) ont développé un deuxième cancer solide. Les risques relatifs (RR) de deuxième cancer chez les patients traités par radiothérapie par rapport aux patients non traités par radiothérapie ont été estimés par régression de Poisson ajustée en fonction de l'âge au moment du diagnostic, de l'âge atteint, du stade, du sexe et de l'année du diagnostic. Seuls 8% de ces cas pouvaient être attribués à la radiothérapie. Le risque relatif augmentait avec le jeune âge au moment du traitement, la taille des champs de traitement plus vastes, le temps écoulé depuis le diagnostic. En outre, les risques imputables étaient plus élevés pour les organes situés à l'intérieur des champs. Cette étude montre bien que dans un premier temps, le risque de second cancer est probablement plus lié aux mêmes facteurs de risque que le premier, et peu lié aux thérapeutiques.

---

<sup>3</sup> Publication 60 de la commission internationale de protection radiologique

<sup>4</sup> Rapport du National Cancer Institute (NCI) de 2006

Le facteur « âge » est retrouvé dans toutes les cohortes (de Vathaire, Hawkins et al. 1999, Inskip, Sigurdson et al. 2016, Teepen, van Leeuwen et al. 2017, Ju, Moon et al. 2018).

### c) Dose

Inskip et son équipe ont revu les relations dose-effets carcinologiques sur 12 268 survivants à 5 ans de cancers pédiatriques, et ont retrouvé que le modèle linéaire était cohérent sur des étendues de dose allant de 0 à 50 Gy, sauf pour la thyroïde où il existe une inflexion du risque au-delà de 15-20 Gy, pouvant s'expliquer s'un point de vue biologique par une mort cellulaire plus qu'une transformation (Inskip, Sigurdson et al. 2016). Tous les organes n'ont pas la même radiosensibilité et la pente varie selon les organes. Par ailleurs, d'autres facteurs influencent cette relation comme la chimiothérapie sur les faibles doses de radiothérapie et le risque de cancer de la thyroïde, une ménopause précoce (secondaire à une chimiothérapie ou à une radiothérapie) diminue le risque de cancer du sein. Par ailleurs, il convient de tenir compte du type d'exposition ; la dose cumulée seule ne suffit pas. Ce n'est pas la même chose d'avoir été exposé à de fortes doses en quelques fractions de secondes (accident nucléaire), à un traitement par radiothérapie ou à une exposition, même répétée, à des examens de radiologie.

### d) Taille du champ

L'analyse détaillée de la base de données internationales sur la maladie de Hodgkin a apporté la preuve de l'importance de ce paramètre. Ces connaissances ont largement contribué aux évolutions de protocole de traitement des lymphomes de Hodgkin, passant d'un champ en mantelet à un champ limité aux aires ganglionnaires atteintes (IFRT) puis plus récemment aux uniques ganglions atteints (INRT) [Figure 21].

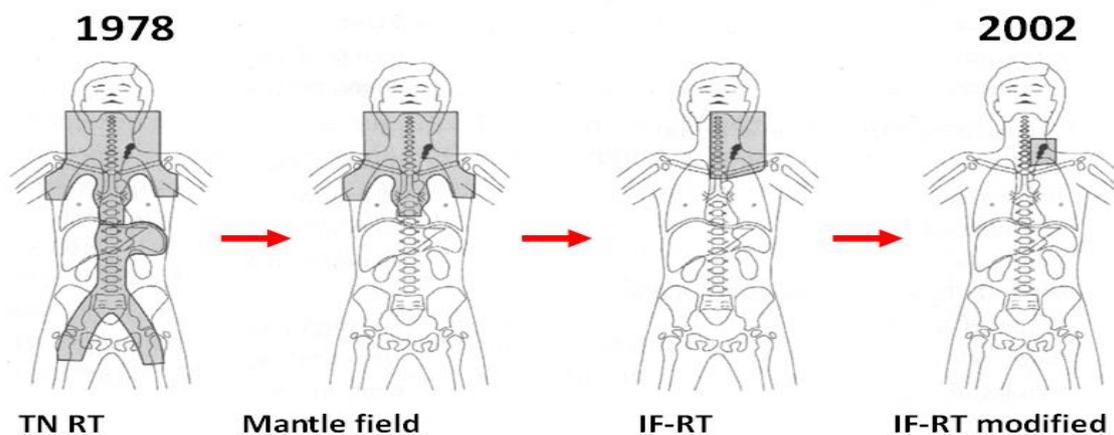


Figure 21. Evolution des champs de radiothérapie pour le traitement des lymphomes de Hodgkin entre 1978 et 2002

### e) Sensibilité des organes

A dose et à âge égaux, la pente des relations dose-effets n'est pas la même selon les organes, montrant

une sensibilité au rayonnement différente selon les organes irradiés (Ng and Shuryak 2015, Inskip, Sigurdson et al. 2016).

#### f) Influence de l'environnement

L'influence de l'environnement est majeure, d'où les recommandations importantes en matière d'éducation des survivants et des rappels de bonne hygiène de vie. Ainsi par exemple, une étude cas-témoins, sur 227 patients qui ont eu un lymphome de Hodgkin puis un cancer du poumon et 455 survivants d'un lymphome de Hodgkin sans cancer du poumon portant sur le risque de cancer du poumon après lymphome de Hodgkin, a montré que les effets de la radiothérapie et de la chimiothérapie étaient additifs, alors que l'interaction de la radiation et du tabagisme était multiplicative (Gilbert, Stovall et al. 2003).

#### g) En conclusion

Il est primordial de rappeler que les cancers sont une maladie grave et mortelle justifiant des thérapeutiques lourdes. Les objectifs actuels visent à améliorer la survie, et diminuer le risque de séquelles sans mettre en jeu le risque vital. Il convient également de rappeler que des conduites à risque surajoutés ont plutôt un effet multiplicatif qu'additif. D'autre part, tout cancer survenant après une radiothérapie n'est pas obligatoirement secondaire à celle-ci. Des caractéristiques histologiques ou des véritables signatures spécifiques seraient nécessaires pour mieux classer le second cancer de cancer secondaire ou iatrogène.

Néanmoins, il est important d'identifier et de déterminer le risque de deuxième tumeur pour les survivants du cancer, en tenant compte des différents traitements, comme la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie.... En outre, des données sont nécessaires sur les risques éventuels liés aux nouvelles classes d'agents anticancéreux.

Concernant la radiothérapie, les principaux facteurs à prendre en compte sont l'âge du patient, la sensibilité des organes concernés, les doses/volumes reçus par ces organes.

En fonction de l'âge, le type de cancer secondaire varie, ainsi que l'ampleur des risques, la période de latence, les facteurs de risque associés et d'influences modificatrices. Les différences de sensibilité des tissus /organes dépendent du stade de développement et du degré de maturité des tissus, du microenvironnement, de l'âge atteint et de facteurs liés au mode de vie.

## II- Risque de cancers secondaires du sein

### II-a Epidémiologie

L'incidence cumulée du cancer du sein va de 13 à 20% en fonction de l'âge lors du traitement, de la dose de radiothérapie reçue sur les seins, d'une éventuelle ménopause précoce... à l'âge de 45-50 ans après radiothérapie dans l'enfance et de 35% à 50 ans après lymphome d'Hodgkin traité par radiothérapie, ce qui est quatre fois plus élevée que dans la population générale et similaire aux femmes ayant une mutation constitutionnelle BRCA (Bhatia, Yasui et al. 2003, Kenney, Yasui et al. 2004, Taylor, Winter et al. 2007, Moskowitz, Chou et al. 2014).

Le risque relatif (RR) de cancer du sein secondaire commence à devenir significatif 5 ans après la radiothérapie, et surtout après un recul de 8 ans. Hors personnes semblant prédisposées (syndrome familial, mutation somatique mise en évidence), l'incidence cumulée augmente à partir de 25 ans et ce durant toute la vie. Le délai médian entre les 2 cancers, retrouvé dans la plupart des études est de 15 ans et 75% des tumeurs apparaissent entre 10 et 25 ans (Metayer, Lynch et al. 2000, Bhatia, Yasui et al. 2003, Kenney, Yasui et al. 2004, Taylor, Winter et al. 2007, Henderson, Amsterdam et al. 2010, Swerdlow, Cooke et al. 2012, Moskowitz, Chou et al. 2014, Schaapveld, Aleman et al. 2015).

### II-b Impact des différents traitements sur la cancérogenèse mammaire

Le risque de cancer du sein chez ces survivantes semble être multifactoriel, combinant les facteurs constitutionnels incluant une éventuelle prédisposition génétique ou une éventuelle hypersensibilité à certaines thérapeutiques oncologiques, les facteurs environnementaux, l'exposition à la radiothérapie et à la chimiothérapie (Hill, Gilbert et al. 2005).

### Chimiothérapie

**Après revue de la littérature, aucune molécule n'entraînerait avec certitude** (preuve de niveau A) un risque de cancer secondaire du sein. Il existerait potentiellement un surcroît de risque pour les patientes ayant reçu :

- de hautes doses d'anthracycline (> 250 mg/m<sup>2</sup>) principalement chez les survivantes de sarcomes et de leucémies survenus pendant l'enfance (Lange, Takashima et al. 2014, Henderson, Moskowitz et al. 2016, Teepen, van Leeuwen et al. 2017, Ehrhardt, Howell et al. 2019), ou,
- d'alkylants (Cyclophosphamide dose équivalente > 18 000 mg/m<sup>2</sup>), lien retrouvé dans une seule étude (Henderson, Moskowitz et al. 2016),

Une hypothèse explicative serait une interaction gène-anthracycline. Plus récemment, Ehrhardt et al. ont montré que le traitement avec des anthracyclines à forte dose ( $\geq 250$  mg / m<sup>2</sup>) était associé à un risque accru de cancer du sein chez les survivantes ne présentant pas de mutations prédisposantes et ne recevant pas de radiothérapie thoracique. Ceci n'a pas été retrouvé dans notre cohorte française FCCSS<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> Résultats présentés au congrès NASLCCC 2019

Concernant les alkylants, une seule étude a retrouvé cette famille d'antineoplasique comme augmentant le risque alors que deux ne l'ont pas retrouvé. Néanmoins lorsque les alkylants ont été utilisés chez une jeune fille de 21 ans ou plus, cela semble diminuer le risque de cancer du sein post radiothérapie (Travis, Hill et al. 2003, van Leeuwen, Klokman et al. 2003, Travis, Hill et al. 2005, De Bruin, Sparidans et al. 2009, Swerdlow, Cooke et al. 2012, Schaapveld, Aleman et al. 2015, Krul, Opstal-van Winden et al. 2017).

## Radiothérapie

**Une diminution du risque est également notée dans le cas d'une radiothérapie pelvienne (> 5Gy sur les ovaires), ce qui induit également une ménopause précoce (Hill, Gilbert et al. 2005, Krul, Opstal-van Winden et al. 2017, Moskowitz, Chou et al. 2017).**

### a) Dose

**L'impact de la dose semble a priori le plus important et le plus facile à mettre en évidence. Plus la dose augmente, plus le risque augmente également** (Janjan and Zellmer 1992, Bhatia, Robison et al. 1996, Clemons, Loijens et al. 2000, Travis, Hill et al. 2003, Travis, Hill et al. 2005, Inskip, Robison et al. 2009). Néanmoins des données récentes manquent pour pouvoir déterminer une valeur seuil de dose reçue sur le sein en fonction du volume du sein irradié, donnée importante aujourd'hui avec les appareils modernes de radiothérapie permettant d'épargner tout ou partie du tissu sein en donnant des objectifs dose/volume à respecter par organe. La plupart des études, anciennes, raisonne sur des doses prescrites et non reçues. Cet axe d'approche ne permet pas de conclure sur des seuils précis. En effet, par exemple, sur une prescription type mantelet à 40 Gy, il existe un large gradient de dose sur le sein allant de 3 à 42 Gy reçus par la glande mammaire [Figure 18]. D'autres études, moins nombreuses, ont analysé la dose où s'est développée le second cancer, dans le cadre d'une analyse cas-témoin en incluant le développement mammaire selon une courbe générale, ou en recalculant grâce à l'aide d'un logiciel et d'un fantôme la dose sous mamelonnaire.

Dans l'étude d'Inskip publiée en 2009, une relation linéaire du risque en fonction de la dose a été montrée dès 4 Gy, avec un excès de risque de 0,36/Gy. Cette étude portait 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 (Inskip, Robison et al. 2009). Dans Euro2k puis la FCCSS, après avoir estimé les doses de 2701 patients sur différents organes, dont le mamelon et en tenant compte du développement pubertaire moyen à un âge donné, le seuil de 5 Gy était retrouvé comme associé à un risque relatif significatif (Guibout, Adjadj et al. 2005, Tukenova, Diallo et al. 2010).

### b) Fractionnement et dose par séance

**Il semblerait qu'à doses égales, plus le fractionnement est important, moindre est le risque,** mais, très peu de données sont disponibles dans la littérature. Dans Euro2K portant 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 (Guibout, Adjadj et al. 2005). L'étude de Svahn-

Tapper portant sur 196 tumeurs secondaires retrouve les mêmes conclusions (Svahn-Tapper, Garwicz et al. 2006).

### c) Volume irradié

**Plus le champ d'irradiation est grand, plus le risque est important** (1998, Travis, Hill et al. 2003, Travis, Hill et al. 2005, De Bruin, Sparidans et al. 2009, Lange, Takashima et al. 2014, Moskowitz, Chou et al. 2014, Schaapveld, Aleman et al. 2015, Krul, Opstal-van Winden et al. 2017, Journy, Mansouri et al. 2019). Ceci a été bien étudié dans le cas des lymphomes de Hodgkin, ou dans le cas d'irradiation bipulmonaire avec des doses moins importantes (Lange, Takashima et al. 2014). Ainsi par exemple, le taux d'incidence ajusté sur la dose n'était pas différent après une radiothérapie de type mantelet ou une irradiation bipulmonaire (1,8 [CI 95% : 0,9-3,7] mais plus important qu'après une irradiation médiastinale seule (3,8 [CI 95% : 1,6-7,2] (Moskowitz, Chou et al. 2014).

### d) Age lors de la radiothérapie

**Le risque de cancer du sein augmente avec le jeune âge de la patiente lors du traitement** (Alm El-Din, Hughes et al. 2009, Henderson, Amsterdam et al. 2010, Veit-Rubin, Rapiti et al. 2012, Mulder, Kremer et al. 2013, Moskowitz, Chou et al. 2014, Schellong, Riepenhausen et al. 2014). 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. Néanmoins le risque reste significatif pour les jeunes adultes, traités pour un premier cancer entre 18 et 30 ans.

**D'autres périodes de la vie semblent majorer le risque : lors d'une grossesse ou le premier mois qui suit** (Chen, Lee et al. 2004), **ou, autour de la puberté** (Inskip, Robison et al. 2009). Ceci est concordant avec les données de la FCCSS ou le risque ajusté était de 1,6 [1,1-2,3] lorsque le traitement avait été réalisé entre 11 et 14 ans<sup>6</sup>.

## II-c Conclusion sur les facteurs de risque de cancers secondaires du sein

Après irradiation thoracique/médiastinale, l'incidence cumulée est très élevée et semblable aux porteurs de mutations constitutionnelles BRCA1/2 pour lesquels un programme de dépistage national existe.

Les facteurs à prendre en compte pour établir le niveau de risque pour le patient sont concernant la radiothérapie :

- La dose reçue par le sein/bourgeon mammaire (augmentation du risque avec la dose de radiothérapie)
- La taille du champ (augmentation du risque avec la taille du champ)
- Le statut hormonal (diminution du risque de cancer du sein en cas de ménopause précoce)<sup>7</sup>
- L'âge lors du traitement par radiothérapie : avant 30 ans (augmentation du risque avec le jeune âge ou lors de périodes spécifiques (puberté, grossesse)

---

<sup>6</sup> Résultats présentés au congrès NASLCCC 2019

<sup>7</sup> Il n'existe pas d'argument montrant qu'un traitement substitutif de la ménopause modifierait le risque de cancer du sein dans cette population.

La littérature suggère par ailleurs :

- un impact des traitements par anthracyclines à fortes doses et à moindre niveau d'évidence par alkylants à fortes doses même en l'absence de radiothérapie
- un risque accru en cas de chimio-radiothérapie

*Publications en lien avec cette introduction :*

- *Review of risk factors of secondary cancers among cancer survivors.* Demoor-Goldschmidt C, de Vathaire F. *Br J Radiol* 2018
- *Risk of subsequent colorectal cancers after a solid tumor in childhood: Effects of radiation therapy and chemotherapy.* Allodji RS, Haddy N, Vu-Bezin G, Dumas A, Fresneau B, Mansouri I, Demoor-Goldschmidt C, El-Fayech C, Pacquement H, Munzer M, Bondiau PY, Berchery D, Oberlin O, Rubino C, Diallo I, de Vathaire F. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct 21:e27495. doi:10.1002/pbc.27495. [Epub ahead of print]
- *Volume effects of radiotherapy on the risk of second primary cancers: A systematic review of clinical and epidemiological studies.* Journy N, Mansouri I, Allodji RS, Demoor-Goldschmidt C, Ghazi D, Haddy N, Rubino C, Veres C, Zrafi WS, Rivera S, Diallo I, De Vathaire F. *Radiother Oncol*. 2018 ct 10. pii: S0167-8140(18)33500-X. doi: 10.1016/j.radonc.2018.09.017. [Epub ahead of print]

# Cancers secondaires du sein chez la femme jeune

## I – Caractéristiques cliniques et diagnostiques

### I- Objectifs et Contexte

Les objectifs de cette étude étaient de décrire les caractéristiques cliniques des CSS et le mode de diagnostic chez les jeunes femmes (c'est-à-dire avant l'âge du dépistage national) en France qui avaient déjà reçue une radiothérapie pour un cancer dans les trois premières décennies.

En France, une précédente étude avait été réalisée par Cutuli et al. chez les survivantes de lymphome de Hodgkin (Cutuli, Dhermain et al. 1997, Cutuli, Borel et al. 2001, Cutuli, Kanoun et al. 2012). En 2001, le nombre de cancers diagnostiqués au stade T0T1 était 44% (49/133) contre 54% (116/214) en 2010, de façon similaire le nombre de cancers T3T4 est passé de 18% à 6%. Seulement 3 patientes avait été traitées pour le LH à un jeune âge, et 34% avaient été traitées à l'adolescence ou lorsqu'elles avaient moins de 20 ans.

A l'heure des recommandations de dépistage, il nous paraissait important de décrire la situation actuelle afin de voir s'il était légitime de proposer un programme de dépistage pour les survivantes de cancers solides survenant à un jeune âge.

### II- Patients et Méthode de la recherche

Les patientes provenaient de 9 centres français dont 3 issus de la FCCSS (partie Euro2K) [confère chapitre patients et méthodes].

L'objectif était d'étudier les caractéristiques des cancers du sein secondaires (post radiothérapie) survenant avant l'âge du dépistage organisé (soit avant 50 ans).

Les critères d'inclusion pour constituer la cohorte étaient donc :

- patiente ayant été traitée avant ou à l'âge de 30 ans ( $\leq 30$  ans),
- pour une pathologie carcinologique autre que mammaire,
- et ayant été traitée par radiothérapie délivrant plus de 3 Gy ( $\geq 3$  Gy) sur tout ou partie de la glande mammaire, du bourgeon mammaire ou de l'aire axillaire, et,
- qui a développé un cancer du sein dans un 2<sup>nd</sup> temps, avant ou à l'âge de 50 ans ( $\leq 50$  ans).

Tout cancer controlatéral survenant avant 51 ans a également été inclus dans l'analyse.

Le logiciel statistique utilisé était SAS v. 9.4.

### III- Méthode statistique

Des statistiques descriptives et comparatives (test du chi carré ou test exact de Fisher) ont été utilisées pour décrire la cohorte. Une valeur  $p \leq 0,05$  était considérée comme significative.

Le délai entre deux cancers correspond au délai entre les deux diagnostics.

Par définition, vue la constitution de la cohorte, il n'y a pas eu de comparaison entre les femmes avec radiothérapie ou sans, ni de recherche de facteurs exposant au risque de cancer du sein

### IV- Résultats

#### Caractéristiques du cancer initial

Cent quatre femmes âgées de 50 ans ou moins et ayant développées 121 cancers du sein ont été incluses ; 67 provenant des 5 centres et 37 de la cohorte Euro2k. L'âge moyen lors du diagnostic du premier cancer était de 16,3 ans (extrêmes: 0,6 et 30,6 ans). Le type de premier cancer le plus fréquent était le lymphome de Hodgkin (71% ; 62% en excluant les patientes traitées entre l'âge de 20 et 30 ans ; 41% en ne considérant que les patientes traitées à 15 ans ou avant). Le cancer initial avait été traité entre 1950 et 1995 avec une dose totale  $\geq 3$  Gy sur au moins une partie du sein, en 6 à 27 séances réparties sur 3 jours à 6 semaines. La majorité des patientes ont reçu une radiothérapie du médiastin avec une dose prescrite comprise entre 9 et 50 Gy, et un fractionnement médian de 1,8 Gy / séance (1,6–3,6). Cinq patients ont reçu une irradiation corporelle totale bifractionnée à la dose de 12 Gy. Pour neuf patientes (six néphroblastomes, deux LH et un mésoenchymome de la rate), le champ d'irradiation était abdominal.

#### Caractéristiques des cancers du sein secondaires (CSS)

L'âge moyen lors du diagnostic du premier CSS était de 37,3 ans [extrêmes: 23,5–50,3 ans] [Tableau 2]. L'année médiane du diagnostic du CSS était 2002 [extrêmes : 1977-2010]. L'intervalle moyen entre le cancer initial et le diagnostic de CSS était de 20,6 ans [IC 95%: 13,6–27,6]. Parmi les 12 jeunes filles dont le champ de radiothérapie était préférentiellement unilatéral, une seule a présenté un cancer du sein du côté le moins concerné par la radiothérapie. Dix-sept femmes (16,3%) ont eu un cancer du sein bilatéral; pour sept, la maladie était synchrone et pour dix, elle était métachrone, avec un délai médian entre les deux de 5,9 ans [extrêmes: 3,3–7,9].

Pour cinq patientes ayant développé un CSS avec un délai inférieur à 10 ans après la radiothérapie, l'âge moyen du diagnostic du premier cancer était de 25,1 ans [extrêmes: 14,6–29,9]; quatre de ces patientes ont reçu une radiothérapie du médiastin à 40 Gy pour un LH et la cinquième une radiothérapie pulmonaire bilatérale.

Les CSS étaient principalement situés dans le quadrant supéro-externe (50%). Parmi les 121 CSS, les données histologiques manquaient pour cinq cas de SBC. Il y avait 10 carcinomes canaux *in situ* (8%) (CCis) avec une taille moyenne de 17,4 mm ; deux de ces cancers étaient des cancers

controlatéraux synchrones et un était un cancer métachrone découvert lors du dépistage. La majorité des CSS étaient invasifs, 93 (89,4%) étaient des carcinomes canaux infiltrants (CCI). Le CSS (le premier chronologiquement en cas d'atteinte bilatérale) a été diagnostiqué au stade symptomatique dans 88,3% des cas devant des douleurs, une masse, un écoulement ou une rétraction cutanée; 21,2% des femmes avaient bénéficié d'une surveillance sénologique avant le diagnostic de CBS, soit clinique (4,8%), soit par mammographie annuelle / biennale (15,4%), soit par échographie semestrielle et mammographie annuelle chez une patiente à risque élevé (50 Gy au médiastin et trois cas indexés dans sa famille). Une seule de ces patientes dépistées a été diagnostiquée dans l'intervalle qui sépare deux examens biennaux. L'existence d'un suivi sénologique était lié à un effet centre allant de 0% à 100% des femmes (moyenne «31%») et un effet temps (14% avant 1985, 9% [1985-1994], 20% [1995-2004], 52% à partir de 2005).

Tableau 2. Description clinique et histologique du cancer du sein survenant chez les survivantes d'un cancer pédiatriques ou de l'adulte jeune et ayant eu un traitement par radiothérapie.

	Cancer du Sein Secondaire	
	Nombre	%
Age lors du 1er CSS		
Moyenne, année	37,3	
Intervalle de confiance 95%	30,3–43,3	
Atteinte controlatérale	17	16,7
Synchrone	7	8,9
Métachrone	10	6,9
<b>Histologie</b>	<b>121</b>	
Carcinome canalaire <i>in situ</i>	10	8,3
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	97	80,2
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	2	1,7
Carcinome infiltrant mixte (CLI+CCI)	4	3,3
Autres	8	6,6
<b>Données concernant les carcinomes invasifs 104</b>		
Taille / pT		
≤10 mm	30	28,8
11–≤20 mm	26	25,0
21–≤50 mm	24	23,1
>50 mm	10	9,6
Inconnue	14	13,5
T4	7	6,7
Statut ganglionnaire		
pN0	68	65,4
pN1	32	30,8
Inconnu	4	3,8
Métastases au diagnostic	1	1,0

<b>Cancer du Sein Secondaire</b>	
<b>Nombre</b>	<b>%</b>
CSS cancer secondaire du sein	

Au moment du diagnostic, pour 7,8% des patients, la mammographie n'était pas informative; 4,8% des femmes ont eu une imagerie par résonance magnétique (IRM). Un cancer de taille inférieure à 10 mm a été diagnostiqué chez 30,0% des femmes suivies contre 22,5% chez les autres ( $p = 0,56$ ). Il n'y avait pas non plus de différence en appariant avec l'année du diagnostic mais il existait une différence significative en terme de taille moyenne au diagnostic (25,06 mm chez les femmes n'ayant pas eu de suivi contre 12,09 mm chez celles en ayant eu un,  $p=0,01$ ). Le statut ganglionnaire était positif chez 20,0% des femmes suivies par rapport à 36,6% des autres ( $p = 0,19$ ) [Tableau 2].

Tableau 3. Comparaison des caractéristiques concernant le premier cancer ou le cancer secondaire du sein entre les femmes qui bénéficiaient ou non d'un suivi sénologique.

	<b>Femmes avec un dépistage N = 22</b>	<b>Femmes sans dépistage N = 82</b>	<b>p</b>
Année moyenne du diagnostic du premier cancer	1979	1978	
Âge moyen lors du premier cancer / écart-type	18,2 / 7,7	15,4 / 7,6	0,14
Pourcentage de patients avec une dose reçue estimée $\geq 20$ Gy sur les seins	72,7 (16)	76,8 (63)	0,69
Type du premier cancer			
Lymphome (LH / autres, sauf lymphome lymphoblastique traité avec ICT)	17 (16/1)	60 (56/4)	0.70
Néphroblastome	4 (1)	6 (3)	
Neuroblastome	0	4	
Leucémie ou lymphome lymphoblastique (traité avec ICT)	0	3	
Autres	1	9	
Année moyenne du diagnostic du premier CSS	1992	1992	
Âge moyen lors du 1 <sup>er</sup> CSS / écart-type	40,0 / 6,1	36,3 / 6,1	0,003
Pourcentage de carcinome <i>in situ</i>	9,1 (2)	7,3 (6)	0,68
Pourcentage de carcinome invasif	90,9 (20)	89,0 (73)	1
Pourcentage de cancer invasif < 10 mm	30,0 (6/20)	22,5 (16/71)	0,56
Pourcentage d'atteinte ganglionnaire	20,0 (4/20)	36,6 (26/71)	0,19

N= nombre ; Gy = Gray ; LH = lymphome de Hodgkin ; ICT = irradiation corporelle en totalité, CSS = cancer secondaire du sein

## V- Discussion

Dans notre étude portant sur 104 femmes ayant eu un cancer du sein avant 51 ans et ayant un

antécédent de radiothérapie avant 30 ans exposant la glande mammaire à des doses supérieures à 3 Gy, seulement 21,2% avaient déjà eu un suivi spécifique sénologique. Contrairement aux 253 patientes nord-américaines qui ont eu un cancer du sein entre 1980 et 2006 après un lymphome d'Hodgkin, dans l'étude d'Elkin et al (Elkin, Klem et al. 2011), les CSS de notre étude étaient rarement diagnostiquées au cours du dépistage, mais généralement au stade symptomatique (88,3%). Aucune patiente n'avait bénéficié d'un dépistage par IRM.

Les CSS ont été diagnostiquées à partir de l'âge de 25 ans (sauf un cas à 16 ans), avec un âge moyen de 37 ans. Le délai moyen était de 20,6 ans, et ce délai semble se raccourcir chez les patientes plus âgées et ayant reçu une dose plus importante de radiothérapie. Les CSS étaient généralement des carcinomes canaux infiltrants situés dans le quadrant externe supérieur, ce qui est identique à ceux de la population générale. Une caractéristique spécifique des CSS est le fort taux d'atteinte bilatérale: 16% dans notre cohorte avant l'âge de 50 ans, ce qui est moindre que dans les autres cohortes (~30%) mais qui peut s'expliquer par le fait que nous n'avons recensé que les cancers survenant à moins de 51 ans.

Le stade du cancer du sein diagnostiqué chez les femmes dépistées n'était pas significativement moindre que celui des autres femmes, alors que ce n'était pas le cas dans l'étude d'Elkin où les femmes post lymphome d'Hodgkin avaient majoritairement bénéficié d'un dépistage et pour lesquelles le stade était plus petit (Elkin, Klem et al. 2011). Il y avait néanmoins dans notre série une taille tumorale au diagnostic significativement plus petite. Cette absence de différence en terme de stade TNM peut s'expliquer par un suivi qui n'était pas optimal, clinique uniquement pour 24% des femmes dépistées, et pour les autres un suivi qui était soit annuel soit biennal, et sans aucun suivi IRM, alors qu'il s'agissait de femmes jeunes. Par ailleurs, comme les études précédentes, celle-ci souligne que, sans programme national, les recommandations de dépistage, adressées à ces femmes, ne sont pas suivies (Oeffinger and Bhatia 2009, Oeffinger, Ford et al. 2009, Rosenberg, Moskowitz et al. 2015).

Il n'existe pas d'étude qui ont validé qu'un dépistage permettait un meilleur pronostic dans cette population spécifique. Le dépistage est recommandé par extrapolation des études menées dans la population générale ou chez les femmes à haut risque montrant qu'un dépistage permet un diagnostic plus tôt et une moindre mortalité (Oeffinger, Fontham et al. 2015, Nelson, Fu et al. 2016, Nelson, Pappas et al. 2016). Les sociétés savantes s'accordent sur le fait qu'un dépistage chez les femmes ayant reçu 10 Gy ou plus à un jeune âge contrebalance les potentiels effets négatifs (anxiété, sur-diagnostic, faux positifs, fausse réassurance potentielle en cas de faux négatifs) dans l'espoir de réduire les risques de morbidité et de mortalité liés au cancer du sein (Mulder, Kremer et al. 2013). Mais cet objectif ne peut être atteint que s'il y a une adhésion des patientes concernées.

**En conclusion** de cette première étude, nos résultats sont similaires à ceux d'autres pays et soulignent la nécessité d'un programme national pour assurer un accès égal au dépistage du cancer du sein pour toutes les femmes à haut risque, et non uniquement lié à un contexte génétique.

*Publications en lien avec cette introduction :*

• *Clinical and diagnosis characteristics of breast cancers in women with a history of radiotherapy in the first 30 years of life: A French multicentre cohort study.* C. Demoor-Goldschmidt, S. Supiot, O. Oberlin, S. Helfre, C. Vigneron, V. Brillaud-Meflah, V. Bernier, A. Laprie, A. Ducassou, L. Claude, M.A. Mahé, F. de Vathaire. *Radiotherapy and Oncology* 2017, Volume 124 , Issue 2 , 200-3

## II – Caractéristiques anatomopathologiques

### I- Objectifs et contexte

À ce jour, peu de publications ont étudié les caractéristiques histologiques du cancer secondaire du sein (CSS). La plupart des études n'ont concernées que les survivants du lymphome de Hodgkin (LH) et ont rapporté essentiellement le statut des récepteurs hormonaux et que très rarement le statut HER2. En France, Cutuli et al., sur une série de 189 femmes traitées pour un LH à un âge moyen de 25 ans (allant de 7 à 67 ans, 3 enfants, 34,4% de moins de 20 ans), ont retrouvé sur les 164 cancers infiltrants évaluables (dont l'âge au diagnostic n'était pas précisé) 43% de stade nucléaire SBR II et 39% SBR III, - sur les 149 évaluables pour les récepteurs hormonaux, 58,4% de RE positif, 51,4% de RP positif, et un statut rarement HER2+ (21%, 5/41 évaluables) (Cutuli, Dhermain et al. 1997, Cutuli, Borel et al. 2001, Cutuli, Kanoun et al. 2012). Dans l'étude de 2001, les auteurs concluaient en ayant l'impression que ces cancers secondaires semblaient avoir 2 profils : l'un très agressif, et l'autre, plus indolent, survenant après un délai plus long.

Un suivi et un dépistage précoce du cancer du sein sont recommandés par les sociétés savantes nationales et internationales. Néanmoins, ces recommandations, comme montrées dans l'introduction et dans le travail précédent ne semblent pas suivies en France. Afin de proposer un programme spécifique pour promouvoir ce suivi, il semblait important de caractériser ces seconds cancers. En effet, en termes d'incidence, le risque chez les femmes jeunes se rapproche des femmes qui ont une mutation constitutionnelle BRCA. Un dépistage débutant aux mêmes âges et avec les mêmes moyens semble intéressant. Mais quelle est la fréquence optimale du suivi ?

Il était important d'étudier les caractéristiques histologiques de ces cancers afin de proposer des recommandations de suivi et de les argumenter. Le travail réalisé visait à caractériser les sous-types histologiques de CSS et d'analyser s'il existait certains facteurs liés au traitement du premier cancer plus fréquemment associés à certains sous-types spécifiques.

### II- Patients et Méthode de la recherche

Les patientes provenaient de 9 centres français dont 3 issus de la base de données de la FCCSS constituée pour ce travail des 3172 survivants provenant de la partie française de la cohorte Euro2K à laquelle s'ajoutent les 3860 patients traités à l'Institut Gustave Roussy entre 1986 et 2000 [confère chapitre patients et méthodes].

L'objectif était d'étudier les caractéristiques des cancers du sein secondaires (post radiothérapie) survenant avant l'âge du dépistage organisé (soit avant 50 ans).

Les critères d'inclusion pour constituer la cohorte étaient donc les mêmes que précédemment, à savoir :

- patiente ayant été traitée avant ou à l'âge de 30 ans ( $\leq 30$  ans),
- pour une pathologie carcinologique autre que mammaire,
- et ayant été traitée par radiothérapie délivrant plus de 3 Gy ( $\geq 3$  Gy) sur tout ou partie de la glande mammaire, du bourgeon mammaire ou de l'aire axillaire, et,
- qui a développé un cancer du sein dans un 2<sup>nd</sup> temps, avant ou à l'âge de 50 ans ( $\leq 50$  ans).

Tout cancer controlatéral survenant avant 51 ans a également été inclus dans l'analyse. Les femmes ayant développé un sarcome du sein sans aucune composante épithéliale (n = 3) ont été exclues. Cinq femmes présentant un syndrome de prédisposition ont également été exclues (mutation constitutionnelle BRCA 1 ou 2, syndrome de Li Fraumeni).

### III- Méthode statistique

Le délai d'apparition a été défini comme le délai entre le diagnostic du cancer primitif et le diagnostic du cancer du sein.

La dose a été analysée en tant que variable ordinale en raison des limites d'une estimation rétrospective de la dose et de l'hétérogénéité des méthodes d'estimation selon la provenance des femmes (FCCSS ou autre centre) ou en tant que variable binaire (supérieure ou inférieure à 20 Gy).

Les comparaisons ont été réalisées en utilisant les tests du chi deux, ou, pour de petits échantillons, du test de Fisher. Lorsque des mesures d'association ont été recherchées, une régression logistique a été effectuée lorsqu'il s'agissait de variables qualitatives, ou avec une régression linéaire lorsqu'il s'agissait d'étudier les associations possibles avec les variables quantitatives. Tous les tests ont été considérés comme significatifs lorsque  $p \leq 0,05$ . Une analyse multivariée utilisant la sélection ascendante par étapes a été réalisée lorsque plusieurs facteurs étaient significatifs dans l'analyse univariée. La décision de conserver une variable dans le modèle était basée sur la signification clinique (par exemple, l'âge du cancer du sein) ou statistique ( $p < 0,5$ ). Pour éviter les données corrélées, seuls les premiers CSS ont été pris en compte lorsque les données de deux CSS développées chez le même patient étaient disponibles.

Les données manquantes concernaient les cancers du sein métachrones controlatéraux ou des données plus anciennes (avant 2000-2001, le statut HER2 n'était pas recherché). Il n'a pas été réalisé de méthodes d'imputation.

Le logiciel statistique utilisé était SAS v. 9.4 et XLSTAT.

### IV- Résultats

#### Caractéristiques du premier cancer

Cent-vingt-et-une patientes ont été incluses dans l'étude, ayant développé un total de 141 CSS entre 1977 et 2015, survenant avant l'âge de 51 ans ( $\leq 50$  ans) [Tableau 4]. Les premiers cancers ont été diagnostiqués entre 1950 et 2000, à des âges compris entre 0,5 et 30,6 ans (moyenne 15,3 ans) et étaient pour la plupart des LH (63% des cas).

Tableau 4. Caractéristiques liés au premier cancer des patientes diagnostiquées secondairement avec un cancer du sein avant l'âge de 51 ans (n = 121 patients).

Caractéristiques	Patients nombre (%)
<b>Année du diagnostic du premier cancer</b>	
≤1980	62 (51,2)
1981–1990	48 (29,7)
1991–1995	11 (9,1)
<b>Age lors du premier cancer</b>	
<1 an	2 (1,7)
[1–5] ans	15 (12,4)
[5–10] ans	9 (7,4)
[10–15] ans	33 (27,3)
[15–20] ans	32 (26,4)
≥20 ans	30 (24,8)
<b>Type du premier cancer</b>	
Lymphome d'Hodgkin	76 (62,8)
Néphroblastome	17 (14,0)
Lymphome non hodgkinien	7 (5,8)
Neuroblastome	3 (2,5)
Sarcome	8 (6,6)
Leucémie aigüe, lymphome lymphoblastique	4 (3,3)
Thyroïde / carcinome tête et cou	2 (1,7)
Médulloblastome	1 (0,8)
Autre	3 (2,5)
<b>Chimiothérapie</b>	
Non	20 (16,5)
Oui	96 (79,3)
données manquantes	5 (4,1)
<b>Chirurgie</b>	
Non	83 (68,6)
Oui	38 (31,4)
<b>Détails concernant la radiothérapie</b>	
Age lors de la radiothérapie	
< 9 ans	26 (21,5)
9-13 ans	20 (16,5)
> 13 ans	75 (62,0)
Radiothérapie 6 mois: avant, pendant ou pendant une grossesse	3 (2,5)

<b>Caractéristiques</b>	<b>Patients nombre (%)</b>
<b>Champ</b>	
Supradiaphragmatique (médiastinal, pulmonaire, aire axillaire)	99 (81,8)
Irradiation corporelle en totalité	5 (4,1)
Abdominal	16 (13,2)
Craniospinal	1 (0,8)
Dose maximale estimée reçue sur le tissu mammaire où s'est secondairement développé un cancer du sein secondaire (Gy)	
<10	17 (14,0)
[10–20]	19 (15,7)
≥20	85 (70,2)

La dose prescrite de radiothérapie était en moyenne de 37 Gy (étendue : 10–45 Gy), administrée en 6 à 27 fractions avec un fractionnement de 1,8 Gy (étendue : 1,6 -3,6) et un étalement de 3 jours à 6 semaines. La dose reçue par les seins était souvent supérieure à 20 Gy (69%). Cinq patientes avaient reçu une irradiation corporelle totale et 16 patientes avaient reçu une irradiation abdominale (pour le traitement de 11 néphroblastomes, 2 LH, 1 LNH, 1 neuroblastome et 1 mésenchymome splénique). Parmi les patientes, 79% avaient également reçu une chimiothérapie (dont 52% avec anthracycline).

#### Caractéristiques des cancers du sein secondaires, CSS

Le CSS a été diagnostiqué à un âge moyen de 38 ans [écart type : 6 ans], 16% avant 31 ans, après un délai moyen d'apparition de 22 ans (écart type : 8 ans) [Tableau 5]. Vingt femmes ont présenté une maladie bilatérale avant l'âge de 50 ans (16%), 11 de façon synchrone et 9 de façon métachrone avec une médiane de 6,0 ans (étendue : 3,3–7,9) entre les 2 CSS. Les CSS se situaient principalement dans le quadrant supéro-externe (36%) ; 9,2% étaient multifocales.

Tableau 5. Caractéristiques des cancers du sein et comparaison entre ceux avec phénotype triple négatif et ceux sans.

Caractéristiques temporelles	Années Médiane (étendue) [écart-type]	
Intervalle entre le 1 <sup>er</sup> cancer et le 1 <sup>er</sup> CSS	21,0 (3,0–48,0) [8,2]	
Age lors du 1 <sup>er</sup> CSS	38,0 (25,0–50,5) [6,2]	
Age lors du diagnostic du 1 <sup>er</sup> CSS	2003 (1977–2014)	
Caractéristiques des CSS	Nombre (pourcentage)	Comparaison de cette caractéristique entre les CSS triple négatifs ou non <i>p</i> -value
Bilatéralité	20 (16,5)	
Synchrone	11 (55,0)	
Métachrone	9 (45,0)	
Type histologique		
Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCis)	11 (7,8)	
Comportant du carcinome canalaire infiltrant (CCI)	125 (88,7)	
Comportant du carcinome lobulaire infiltrant (CLI)	7 (5,0)	
Carcinome médullaire	2 (1,4)	
Cancers infiltrants ( <i>n</i> = 130)		
Taille ( <i>n</i> * : 120)		0,97
T <sub>1</sub>	67 (55,8)	
T <sub>2</sub>	35 (29,2)	
T <sub>3</sub>	11 (9,2)	
T <sub>4</sub>	7 (5,8)	
Envahissement ganglionnaire au diagnostic ( <i>n</i> * = 114)		0,89
Oui	37, (32,5)	
Non	77 (67,5)	
Grade nucléaire SBR ( <i>n</i> * = 106)		<b>0,03</b>
I	25 (23,6)	
II	40 (37,7)	
III	41 (38,7)	<b>0,0081 (III vs I, II)</b>
Statut des récepteurs hormonaux ( <i>n</i> * = 102)		NC
RE + RP+	65 (63,7)	
RE – RP–	30 (29,4)	
RE + RP–	7 (6,9)	
Statut HER2 ( <i>n</i> * = 65)		NC
HER2+	2 (3,1)	
HER2–	63 (96,9)	

Caractéristiques des CSS	Nombre (pourcentage)	Comparaison de cette caractéristique entre les CSS triple négatifs ou non <i>p</i> -value
Phénotype triple négatif ( <i>n</i> * = 65)		NC
Oui	19 (29,2)	
Non	46 (70,8)	
Emboles ( <i>n</i> * = 67)		0,32
Oui	20 (29,9)	
Non	47 (70,1)	
Comportant du CCis associé ( <i>n</i> * = 97)		0,07
Oui	54 (55,7)	
Non	43 (44,3)	

*n*\* Nombre de données disponibles ; CSS Cancer du Sein Secondaire ; grade SBR grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson ; RE Récepteurs à l'Œstrogène ; RP Récepteurs à la Progestérone ; NC Non Calculable par définition

Sur les 141 cas de CSS, 11 (7,8%) étaient des carcinomes canauxiers *in situ* d'une taille moyenne de 20 mm (étendue : 2–55 mm). Pour 4 femmes, il s'agissait d'une atteinte controlatérale (2 synchrones et 2 métachrones) et dans le cadre d'un suivi sénologique pour 36% [Tableau 5]. L'année moyenne du diagnostic était 2000 (étendue 1990-2009), l'âge moyen était de 38 ans (étendue 28 à 44 ans).

Les 130 autres (92%), étaient des carcinomes invasifs diagnostiqués en moyenne en 1999 (étendue 1975-2010) à un âge moyen de 37 ans (étendue 16-50 ans) dans le cadre d'un suivi sénologique dans 20%. Il s'agissait dans 93% (121) carcinomes canauxiers invasifs (CCI) (dont 2 avec des caractéristiques mucineuses), 2,3% (3) des carcinomes lobulaires invasifs (CLI), 3,1% (4) mixtes (CCI+CLI) et 1,5% (*n* = 2) carcinomes médullaires [Tableau 5]. Parmi les 114 CSS, sans tenir compte des CSS controlatéraux, 20 (17,5%) étaient de stade T3, 32,1% avaient des ganglions positifs et 3/121 (2,5%) patients avaient une métastase au moment du diagnostic. Sur les 62 T1 SBC, 28 (45,2%) étaient T1a ou T1b.

Le score nucléaire histopronostique (score SBR) était de grade III pour 39% des CSS. Le statut hormonal a été évalué dans 102/130 (78,5%) des CSS infiltrant, 70% exprimaient ER (ER +) et 64% exprimaient PR (PR +). Le statut HER2 a été déterminé pour 65 CSS (44 après lymphome de Hodgkin, 7 après néphroblastome, 5 après leucémie aiguë ou lymphome lymphoblastique, 3 après lymphome non hodgkinien, 3 après sarcome, 3 après d'autres types de cancer) ; 3% surexprimaient. HER2 (HER2+) et dans 29% des cas, cela s'associait à des récepteurs hormonaux négatifs. Une composante *in situ* associée était présente dans 55% des CSS infiltrants. Un envahissement invasion lympho-vasculaire était présent dans 30% des cas.

Tous les cancers du sein avec un phénotype triple négatif ont été observés chez des patientes guéries d'un LH qui avait été diagnostiqué à un âge moyen de 20 ans (étendue de 6 à 29 ans). Les tissus mammaires avaient tous reçu, sauf dans un cas, des doses égales ou supérieures à 20 Gy. Par ailleurs, le traitement incluait rarement des anthracyclines (4/17). Une amplification de HER2 a été notée dans 3 cas ; les caractéristiques des traitements pour le premier cancer étaient identiques (post LH, 2/3 sans anthracyclines, dose reçue par le tissu mammaire  $\geq$  20 Gy).

## Recherche de lien associatif entre les caractéristiques des CSS et le traitement du premier cancer

En ce qui concerne le statut *in situ* ou invasif, il n'y avait pas de différence entre l'âge du premier diagnostic de cancer ( $p = 0,4$ ) et la dose de radiothérapie reçue par le tissu mammaire avant l'âge de 30 ans ( $p = 0,7$ ), ni de variation dans le temps.

L'envahissement ganglionnaire dépendait de la taille de la tumeur, plus le stade T était important, plus haut était le risque qu'il y ait un envahissement ganglionnaire ; sans lien avec la dose reçue par le tissu mammaire lors de l'antécédent de radiothérapie. Comparativement aux T1, le RR était de : 2,4 [95% IC (0,9-6,5)] pour les T2, 15,6 [95% IC (3,6–66,5)] pour les T3 et 86,1 [IC 95% (3,7–1985)] pour les T4.

Un score nucléaire élevé a été fréquemment retrouvé dans les CSS triple négatifs, témoins d'une forte agressivité ; 79% des CSS triple négatifs avaient un score histopronostique de III, ( $p < 0,05$ ), (RR : 5,99 [IC 95% 1,32-38,39]). Après comparaison des différentes variables liées au premier cancer, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les cancers de score SBR III et les autres.

Après ajustement sur l'âge lors du diagnostic du CSS, les facteurs associés d'un point de vue statistique avec un phénotype triple négatif étaient : un âge avancé lors du premier cancer (âge moyen au premier cancer 14,6 [IC 95% 12,6 – 16,6] ans pour les cancers du sein non triple négatifs contre 20,4 [IC 95% 17,7 – 23,1] ans pour ceux triple négatifs, Figure 22) , une dose plus importante de radiothérapie sur le tissu mammaire (dose maximale reçue  $\geq 20$  Gy), un traitement par chimiothérapie sans anthracycline [Tableau 6]. En effet, 94% des CSS triple négatifs se sont développés dans des tissus ayant précédemment reçu au moins 20 Gy. En analyse multivariée, un traitement sans anthracycline ne ressortait plus. Ce modèle n'est pas présenté ici car n'est pas informatif, ne comportant alors plus qu'une variable. En effet, les patients majeurs au diagnostic étaient tous des patients post LH, et avaient tous reçus plus de 20 Gy sur le tissu mammaire, créant ainsi une corrélation forte entre les variables « âge au premier cancer » et « dose reçue par le tissu mammaire », empêchant d'inclure ces deux paramètres dans un même modèle. Par ailleurs, en tenant compte de l'âge lors du cancer du sein, plus le délai augmente, moindre est le risque de cancer triple négatif (RR (par année supplémentaire dans le délai): 0,86 [IC 95% 0,77-0,97]).

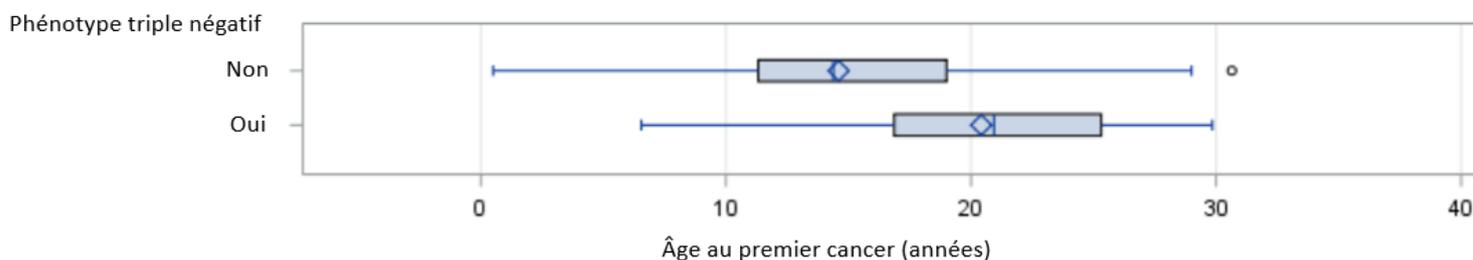


Figure 22. Image illustrant le lien entre l'âge au premier cancer et le phénotype triple négatif,  $p=0,0009$

Avoir des antécédents familiaux de cancer des seins/ovaires, des antécédents d'autres cancers secondaires, avoir reçu une chimiothérapie, ou l'âge au moment du diagnostic du CSS, n'étaient pas des variables spécifiquement liées avec des caractéristiques des CSS.

Tableau 6. Analyse univariée étudiant les facteurs de risque de développer une tumeur triple négative ou récepteurs hormonaux négatifs par rapport à des phénotypes différents (non triple négatif ou avec au moins un récepteur, œstrogène ou progestérone positif)

Risqué étudié	Phénotype triple négatif (29.2% = 19/65)		Récepteurs hormonaux négatifs (29.4% = 30/102)	
	Analyse univariée RR (IC 95%)	<i>p</i>	Analyse univariée RR (IC 95%)	<i>p</i>
Age au premier cancer (par an)	1.16 (1.05–1.29)	<b>0.0036</b>	1.09 (1.02–1.16)	<b>0.01</b>
Dose max ≥ 20 Gy reçue sur le sein concerné	11.47 (1.55–515.41)	<b>0.007</b>	5.48 (1.52–19.74)	<b>0.009</b>
Champ incluant le pelvis	1.16 (0.40–3.40)	0.78	0.97 (0.77–1.23)	0.81
Chimiothérapie	0.43 (0.09–2.18)	0.31	1.01 (0.29–3.52)	0.99
Anthracyclines	0.20 (0.06–0.73)	<b>0.015</b>	0.38 (0.15–1.00)	<b>0.05</b>
Age lors du CSS (par an)	1.03 (0.94–1.13)	0.49	0.96 (0.90–1.04)	0.31
Année de diagnostic du CSS (par an)	1.00 (1.00–1.00)	0.17	1.00 (1.00–1.00)	0.23

RR Risque relatif, IC Intervalle de confiance, dose max dose maximale, Gy Gray, CSS cancer du sein secondaire

## V- Discussion

À notre connaissance, cette étude était la première, et reste la seule, à examiner l'association entre les caractéristiques histologiques des cancers du sein secondaires et les caractéristiques concernant la radiothérapie réalisée dans le cadre du traitement d'un premier cancer de l'enfant ou du jeune adulte. Notre principale constatation est que les CSS invasifs se développant dans un tissu mammaire préalablement irradié sont plus d'une fois sur quatre (29%) triple négatif (c.-à-d. récepteurs aux œstrogènes et progestérone négatifs, sans amplification de HER2). Le cancer du sein de la femme jeune (souvent défini comme âgée de moins de 35 ou 40 ans) est un facteur de risque bien connu des cancers du sein agressifs. Mais le phénotype triple négatif n'était retrouvé que dans 13,4% des cancers du sein de femmes âgées de moins de 40 ans au centre René Huguenin entre 1980 et 2008 (Mouret-Fourme E 2010). Une fréquence similaire avait été retrouvée dans une autre étude portant sur 51 survivants de LH chez lesquels 39% se sont révélés être triple négatif (Horst, Hancock et al. 2014).

Le statut histopronostique élevé et le statut triple négatif étaient associés de manière significative, 19% des cancers infiltrants avaient un score histopronostique III associé à un phénotype triple négatif (11/57 avec données disponibles). Ces résultats concordent avec ceux d'autres séries publiées suggérant qu'un fort pourcentage des CSS, c'est-à-dire un pourcentage plus important que celui attendu dans la population générale de même âge, présente des caractéristiques agressives. Ni le statut

histopronostique, ni le phénotype triple négatif n'étaient associées avec le stade TNM du CSS. Comme dans la population générale, le statut N+ était lié au stade T du CSS.

Le phénotype triple négatif a été retrouvé préférentiellement chez les patientes les plus âgées lors du premier cancer, ou celles ayant été exposée à des doses plus importantes reçues par le tissu mammaire, ce qui est en accord avec l'étude cas-contrôle de Castiglioni et al., qui indiquait un taux de 52% de tumeurs triple négatives si la radiothérapie avait été administrée 4 ans ou plus après la puberté, contre 6% pour les survivantes traitées avant la puberté ( $p < 0,0001$ ) (Castiglioni, Terenziani et al. 2007). Néanmoins, Horst et al. ont observé des taux similaires de tumeurs triple négatives chez des patients irradiés avant (38%) et après (41%) l'âge de 30 ans, mais cette étude n'a pas fait d'étude en sous-groupe à l'intérieur du groupe « moins de 30 ans » (Horst, Hancock et al. 2014). Lorsque Horst et al. ont comparé les sous-types invasifs de CSS chez les survivantes de LH avec une cohorte de patients atteints d'un cancer du sein sporadique du même âge, ils ont également constaté que les CSS étaient plus susceptibles d'être triples négatifs (39 vs 14%,  $p = 0,0003$ ). Dans une autre étude portant sur 2 645 survivantes de plus de 5 ans de LH diagnostiqués avant l'âge de 35 ans, 166 CSS ont été relevés, et comparés avec les cancers du sein sporadiques dans la population générale (Dores, Anderson et al. 2010). Les auteurs ont constaté qu'après un traitement par radiothérapie, le risque de CSS avec récepteurs hormonaux (RH) négatifs augmentait de plus de neuf fois [Ratio d'incidence standardisée (SIR) 9.31] et de près de cinq fois pour les cancers RH positifs (SIR 4.96). Le SIR des cancers triple négatifs augmentait avec le temps et doublait presque après 15 ans (RR 1.99, SD 1.30–3.02). Dans les analyses multivariées ajustées en fonction de l'âge et du temps, le risque de CSS triple négatif était toujours significatif,  $p = 0,008$ , avec en parallèle, une incidence moindre de ce type de cancers avec l'âge avançant dans la population générale. Dans une 3<sup>ème</sup> étude similaire portant sur une cohorte de 7355 femmes traitées pour un LH entre 1973 et 2009 à un âge compris entre 10 et 39 ans enregistrées dans 12 registres américains, le SIR d'avoir un cancer du sein ER- était de 5,78 [IC95% 4,82-6,86] et de 6,41 [IC 95% 5,19-7,84] après radiothérapie ; les SIR n'étaient pas significativement différents, mais les champs et doses de radiothérapie n'étaient pas analysées (Withrow, Morton et al. 2018). Dans une 4<sup>ème</sup> étude sur les survivantes du cancer chez l'enfant de la cohorte américaine, CCSS, dont le principal objectif était d'étudier la relation entre l'exposition aux hormones et le risque de cancer du sein: sur les 195 femmes atteintes de CSS, 112 avaient été diagnostiquées avant l'âge de 40 ans, 102/126 avaient des RE+, 83/126 avaient des RP+ et 24/126 étaient négatifs pour le récepteur de l'œstrogène (19,0%) (données manquantes pour 69 CSS) (Moskowitz, Chou et al. 2017). Les auteurs ont analysé différentes variables (champ et dose de radiothérapie, âge au diagnostic du 1<sup>er</sup> cancer chez l'enfant, exposition aux anthracyclines) liées aux statuts des RH des CSS. Ils ont constaté que la proportion de femmes ayant reçu plus de 14 000 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide était significativement plus élevée dans le groupe de cas de CSS sans RE + et que, dans ce groupe, la proportion de femmes dont le champ de radiothérapie comprenait des ovaires était plus élevée. Dans notre cohorte, nous n'avons pas retrouvé d'impact d'une radiothérapie pelvienne. Dans la cohorte française post LH et sans limite d'âge pour le LH, 35% des cancers du sein (sur 149 évaluables) n'exprimaient pas les récepteurs hormonaux, et 79% (sur les 41 évaluables) ne surexprimaient pas HER2 (Cutuli, Borel et al. 2001). Des analyses multivariées n'étaient pas possibles en raison de facteurs liés en univariés fortement corrélés (âge, type de tumeur primitive, dose reçue). D'autres études seront nécessaires pour préciser l'impact des caractéristiques thérapeutiques du premier cancer sur le statut triple négatif du cancer du sein.

Les autres caractéristiques généralement décrites dans les études portant sur les CSS sont également retrouvées dans notre cohorte. Premièrement, nous avons retrouvé un risque élevé de maladie bilatérale (16%). Ce risque devrait diminuer dans les années futures en lien avec la diminution de la

taille des champs, et des traitements de type « INRT » ou « IFRT » visant à ne traiter que les ganglions ou les aires ganglionnaires initialement atteintes, pouvant plus fréquemment conduire à des champs asymétriques par rapport au traitement de type « mantelet ». Deuxièmement, les CSS étaient fréquemment situés dans les quadrants externes du sein, et étaient de type carcinome canalaire infiltrant.

Notre critère d'inclusion dans l'étude excluent évidemment la comparaison des effets d'un rayonnement à très faible dose, voire aucun, avec une dose de rayonnement élevée. Afin de limiter d'éventuels biais liés aux éventuels cancers du sein, fréquemment agressifs et de phénotype triple négatif, dans un contexte de prédisposition familiale de type BRCA, nous avons exclu les patientes présentant un syndrome de prédisposition connue. Néanmoins, toutes les patientes n'ont pas été testées avant l'inclusion et certaines pouvaient donc être porteuses. Des études fondamentales sont en cours pour identifier des profils spécifiques. Les CSS après irradiation étaient corrélés à un profil de gène d'instabilité chromosomique (Broeks, Russell et al. 2000), et certaines délétions similaires avec celles trouvées dans les cancers du sein avec mutation constitutionnelle BRCA 1 / BRCA 2 (Behjati, Gundem et al. 2016).

En conclusion, ce travail fournit un large aperçu des caractéristiques pathologiques du CSS survenant après un cancer pédiatrique ou de l'adulte jeune traité par radiothérapie. Notre étude définit deux types de tumeurs secondaires du sein: d'une part, un grand nombre de tumeurs très agressives, plus que ce qui aurait été attendu dans la population générale de même âge, avec un score SBR élevé, souvent couplé à un phénotype triple négatif et d'autres caractéristiques histologiques défavorables, et d'autre part des CSS plus indolents, survenant après un délai plus long. Davantage de recherches épidémiologiques et fondamentales sont nécessaires pour élucider les mécanismes de la cancérogenèse des CSS et pour trouver des stratégies de prévention et des traitements appropriés.

*Publications en lien avec cette introduction :*

• *Clinical and histological features of second breast cancers following radiotherapy for childhood and young adult malignancy. Demoor-Goldschmidt C, Supiot S, Mahé MA, Oberlin O, Allodji R, Haddy N, Helfre S, Vigneron C, Brillaud-Meflah V, Bernier B, Laprie A, Ducassou A, Claude L, Diallo I, de Vathaire F. Br J Radiol. 2018*

# Cancers secondaires du sein dans la cohorte FCCSS

## Comparaison entre les cancers du sein survenant chez la femme et chez l'homme

### I- Introduction

Nous avons souhaité clore l'analyse des cancers du sein chez les survivants d'un cancer à un jeune âge par l'étude de ce phénomène chez les hommes. En effet, comme nous l'avons vu, les cancers du sein chez les survivantes de cancer pédiatriques ou post lymphome de hodgkin font l'objet de nombreux articles dans la littérature même s'il reste des éléments d'ombre. Dans la population générale, les cancers du sein chez l'homme sont une pathologie rare et ils représentent moins de 1% des cancers (Hill, Khamis et al. 2005, Bagnera, Campanino et al. 2008, Anderson, Jatoi et al. 2010, Ly, Forman et al. 2013, Kwong, Chau et al. 2014, Lautrup, Thorup et al. 2018). En France, sur la période 1988-2002, l'incidence estimée à partir des registres du cancer était de 0,7 pour 100 000 personnes-années (Ly, Forman et al. 2013). Une étude de cohorte comprenant 459 846 femmes et 2665 hommes diagnostiqués avec un cancer du sein au Danemark, en Finlande, en Suisse, en Norvège, à Singapour et en Suède a rapporté des taux d'incidence standardisés mondiaux de 66,7 pour 100 000 années-personnes chez les femmes et de 0,40 pour 100 personnes-années chez les hommes (Miao, Verkooijen et al. 2011). Aux États-Unis, selon la base de données de surveillance et d'épidémiologie du NCI, entre 1973 et 2005, le taux d'incidence normalisé selon l'âge était plus de 100 fois inférieur chez les hommes que chez les femmes (1,1 contre 142,7 pour 100 000 années-personnes) (Anderson, Jatoi et al. 2010).

Le risque de cancer du sein chez l'homme augmente avec l'âge et survient principalement après l'âge de 60 ans, avec un pic aux alentours de 70 ans alors que le pic est plutôt bimodal chez les femmes : un vers 52 ans et un vers 70 ans (Hill, Khamis et al. 2005, Anderson, Jatoi et al. 2010, Kwong, Chau et al. 2014, Lautrup, Thorup et al. 2018).

Certains facteurs de risque ont été identifiés :

- des facteurs génétiques (antécédents familiaux de cancer du sein ou mutation constitutionnelle du gène BRCA représentant environ 15% des cancers du sein de l'homme),
- des maladies qui diminuent le taux d'androgènes et augmentent le taux d'œstrogènes (syndrome de Klinefelter, cirrhose)
- un antécédent personnel d'irradiation.

Quelques études ont été retrouvées portant sur le suivi d'hommes traités par radioscopie, radiothérapie à faible dose [3-23 Gy] pour un élargissement du thymus ou une gynécomastie mais nous n'avons pas retrouvé de données concernant les survivants d'un cancer de l'enfant. Dans la cohorte de Cutuli et al. post LH, sur 119 personnes développant 133 cancers du sein, 2 personnes étaient des hommes (Cutuli, Borel et al. 2001).

L'étude réalisée ici dans la FCCSS avait pour but de répondre aux cliniciens sur le risque de cancer du sein chez les hommes guéris d'un cancer dans l'enfance et l'éventuelle nécessité d'un suivi.

## II- Patients et Méthode de la recherche

Pour cette étude, nous avons pris l'ensemble des données analysables de la FCCSS en janvier 2017, c'est-à-dire les données de 7019 survivants à 5 ans d'un cancer traité dans l'enfance avant l'année 2000 comprenant 3162 sujets issus de la cohorte Euro2k traités avant 1985, 3857 sujets traités à l'Institut Gustave Roussy entre 1986 et 2000, ou traités avant 1986 et qui étaient âgées de 16 à 20 ans et qui n'étaient donc pas inclus dans la cohorte Euro2K.

## III- Méthode statistique

Il s'agit d'une étude essentiellement descriptive, en rapport avec le faible nombre de cas, associant quelques comparaisons entre les femmes et les hommes utilisant le test de Mann-Whitney.

Le terme « délai » correspond au délai entre le diagnostic du premier cancer et du cancer du sein. Le logiciel statistique utilisé était SAS version 9.4.

## IV- Résultats

L'âge au moment du diagnostic du cancer pédiatrique était presque identique entre les garçons et les filles, soit respectivement 6,6 ans (avec un écart-type de 5,3) et 6,7 ans (écart-type 5,4) ans. Les traitements du premier cancer comprenaient de la chimiothérapie pour 75 % (76 % chez les femmes et 74 % chez les hommes) et de la radiothérapie pour 59 % (60 % chez les femmes et 59 % chez les hommes) [Tableau 7].

Après un suivi médian de 20 ans, l'âge moyen des hommes et des femmes n'était pas significativement différent, respectivement 25,7 ans (écart-type 12,6) et 27,5 ans (écart-type 12,8). Quatre cancers du sein chez 4 hommes ont été diagnostiqués chez 3893 hommes, comparativement à 101 cancers du sein chez 99 femmes (12 femmes ont eu des cancers bilatéraux dans un délai moyen de 4 ans allant de 0 à 8 ans) chez 3126 femmes.

Chez les hommes, l'incidence cumulée du cancer du sein était de 0,2 % (95 % IC : 0,01 % à 0,4 %) 30 ans après le diagnostic de cancer et de 0,7 % (95 % IC : 0,2 % à 2,8 %) 50 ans après, alors que chez les femmes cette incidence était respectivement de 4,4 % (95 % IC : 3,4 % à 5,7 %) et 13,8 % (95 % IC : 10 % à 18,8 %).

Tableau 7. Caractéristiques générales de 7019 survivants du cancer chez l'enfant au cours des cinq années précédentes

	Hommes		Femmes	
	Cancers du sein	Cohorte	Cancers du sein	Cohorte
Nombre de patients	4	3893	99	3126
Année lors du traitement: moyenne (étendue)	1972 (1966-1945)	1984 (1948-2000)	1978 (1954-2000)	1984 (1946-2000)
Âge lors du 1 <sup>er</sup> cancer: moyenne (étendue), années	10 (0-14)	6 (0-20)	11 (0-19)	6 (0-20)
Suivi: moyenne (étendue), années	27 (24-42)	25 (5-67)	26 (9-56)	25 (5-66)
Âge lors du cancer du sein (ou de fin de suivi) : moyenne (étendue), années	40 (33-43)	32 (5-75)	36 (16-66)	33 (5-76)
<b>Type du premier cancer</b>				
Lymphome d'Hodgkin	1	325	25	198
Lymphome Non-Hodgkinien	0	526	9	229
Néphroblastome	0	527	23	504
Neuroblastome	0	485	5	447
Sarcome osseux	1	378	16	282
Sarcomes des tissus mous	0	465	8	361
Tumeur cérébrale	1	683	1	518
Autre	1	532	12	588
<b>Type de traitement lors du 1<sup>er</sup> cancer</b>				
Ni CT ni RT	0	391	6	376
CT sans RT	0	1215	11	913
RT sans CT	0	564	14	488
RT et CT	4	1723	68	1349
Chirurgie	1	3053	73	2582
<b>Dose moyenne aux seins</b> (calculée que si RT), Gy	12 (2-27)	3.7 (0-58)	12 (0-37)	3.8 (0-63)
<b>Agents de chimiothérapie</b>				
Alkylants	3	2192	47	1653
Antimétabolites	1	816	21	458
Vinca-alcaloïdes	3	2313	52	1774
Anthracyclines	1	1497	35	1069
Epipodophylotoxines	0	682	7	539

CT = chimiothérapie; RT = radiothérapie

Les quatre MBC étaient des carcinomes canauxiers invasifs avec des récepteurs aux œstrogènes positifs, et trois d'entre eux avaient des récepteurs de progestérone positifs. Sur les 101 cancers du sein chez la femme, 14 étaient des carcinomes in situ et 97 des carcinomes invasifs, parmi lesquels 68 avaient des récepteurs aux œstrogènes positifs (19 valeurs manquantes) et 60 avaient des

récepteurs de progestérone positifs (21 valeurs manquantes). Parmi les cancers du sein survenant chez l'homme, 2 étaient de grade nucléaire III (SBR) et un de grade I. Les données manquaient pour le quatrième. Parmi les cas de cancers du sein invasifs chez la femme, 28 étaient de grade nucléaire III [Tableau 8].

Les quatre hommes concernés avaient tous été traités durant leur enfance par chimiothérapie et radiothérapie. Les cancers étaient un lymphome de Hodgkin, un médulloblastome, un mésoenchymome malin du foie, et un neuroblastome [Tableau 8]. Aucun cancer du sein ne s'était déclaré chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie alors que chez les femmes, 9 n'avaient pas été traitées par radiothérapie. Les facteurs de risque connus autres que la radiothérapie qui pourraient expliquer le développement d'un cancer du sein ont été recherchés : aucun des quatre hommes n'avait une maladie qui aurait pu mettre en cause un éventuel hyperœstrogénisme, aucun d'eux n'avait d'antécédents médicaux familiaux de cancer du sein. Un des patients avait par contre une histoire familiale chargée de cancers adultes. Des mutations constitutionnelles des gènes BRCA et p53 ont été recherchées chez un des quatre hommes et les résultats étaient négatifs.

Tableau 8. Données descriptives sur les seconds cancers du sein survenus chez les hommes guéris de cancers pédiatriques dans la cohorte FCCSS.

	<b>Patient A</b>	<b>Patient B</b>	<b>Patient C</b>	<b>Patient D</b>
Âge au 1er cancer, années	0,51	7,49	13,95	14,44
Type du 1 <sup>er</sup> cancer	Neuroblastome	Lymphome d'Hodgkin	Mésenchymome malin du foie	Médulloblastome
Chimiothérapie	Cyclophosphamide (413 mg/m <sup>2</sup> )	Vinblastine (305 mg/m <sup>2</sup> )	Cyclophosphamide (1601 mg/m <sup>2</sup> ), Procarbazine (2775 mg/m <sup>2</sup> ), Vincristine (14 mg/m <sup>2</sup> )	Cyclophosphamide (1800 mg/m <sup>2</sup> ), Procarbazine (450 mg/m <sup>2</sup> ), stéroïdes, Vincristine (8 mg/m <sup>2</sup> ), Méthotrexate (30 mg/m <sup>2</sup> ), Hydrea (1500 mg/m <sup>2</sup> )
Dose estimée reçue par le sein concerné par le cancer, Gy				
Dose moyenne	2,0	16,4	28,2	1,98
Dose maximale (D5%)	2,3	23,6	38,1	2,3
Dose minimale (D95%)	1,9	11,2	26,6	1,4
Âge lors du cancer du sein, années	43	34	38	42
Type de cancer du sein	SBRI, RE+, RP- HER2-	pT2N0 RE+, RP+	pT2N1 SBRIII, RE+, RP+	pT2N2 SBRIII, RE+, RP+
Histoire familiale de cancers	Non	Oui (cancer du foie chez le grand-père)	Non	Oui (côté paternel: leucémies, cancers solides)
Recherche d'une mutation génétique constitutionnelle	Non	Oui, résultats négatifs	Non	Non

D5% dose reçue par 5% du volume du tissu/organe considéré, D95% dose reçue par 95% du volume du tissu/organe considéré, SBR grade nucléaire histopronostique de Scarff Blood Richardson, RE récepteur à l'œstrogène, RP récepteur à la progestérone

## V- Discussion et perspectives

Même en actualisant les données mi-juin 2019, le cancer du sein reste rare chez les hommes guéris d'un cancer dans l'enfance, avec toujours 4 cas chez 3927 hommes contre 115 femmes concernées (et 128 cancers dont 17 *in situ*) sur 3131 femmes. Ceci est similaire à une étude portant sur les patients guéris d'un lymphome de hodgkin portant sur 3905 personnes traitées entre 15 et 50 ans dans laquelle 183 cancers du sein ont été diagnostiqués chez 1698 femmes et 4 chez 2207 hommes (Swerdlow, Cooke et al. 2012).

D'un point de vue descriptif, le type histologique était un carcinome canalaire invasif, comme principalement dans la population générale (Fentiman 2016). Habituellement, les cancers du sein chez l'homme sont ER-positifs, HER2-négatifs et de faible grade nucléaire (Giordano, Buzdar et al. 2002, Anderson, Jatoi et al. 2010, Gomez-Raposo, Zambrana Tevar et al. 2010, Fentiman 2016, Giordano 2018). Dans notre série, l'ensemble des cas étaient ER positifs, avec pour deux sur trois (car pour un les données étaient manquantes) un grade nucléaire élevé, faisant suspecter une certaine agressivité de ces cancers, comme ce qui a été décrit dans plusieurs études chez les femmes (Gaffney, Hemmersmeier et al. 2001, Janov, Tulecke et al. 2001, Castiglioni, Terenziani et al. 2007, Veit-Rubin, Rapiti et al. 2012, Horst, Hancock et al. 2014).

L'âge de survenu d'un second cancer du sein dans notre cohorte ne semble pas différent entre les hommes et les femmes, à la différence de ce qui avait été observé chez les survivants de bombes atomiques, où les seconds cancers diagnostiqués chez les hommes étaient en moyenne 7 ans plus tard que celui chez les femmes (Little and McElvenny 2017, Giordano 2018).

Vu le faible nombre de cas dans notre série, nous ne pouvions analyser statistiquement les facteurs de risque ; nous pouvons simplement observer que tous les hommes qui ont développé un deuxième cancer du sein ont reçu une radiothérapie pendant leur enfance, et que ceci est un facteur de risque reconnu. En raison de sa faible incidence, peu d'études ont évalué les risques post irradiation. Une étude américaine a collecté 227 cas faisant suite à des rayonnements ionisants (antécédents d'exposition à des rayonnements médicaux diagnostiques ou thérapeutiques) et a comparé les données avec 300 témoins (Thomas, Rosenblatt et al. 1994). Les auteurs ont conclu que le risque augmentait en fonction de la dose et du nombre d'exams radiologiques, mais qu'il diminuait avec le temps après 3-4 décennies. L'une des principales limites de cette étude est qu'elle est fondée sur des entrevues personnelles et que les doses de rayonnement reçues n'ont pu être estimées, de sorte qu'il n'a pas été possible de définir un seuil de risque. Sur une cohorte de 4 880 hommes survivants de la bombe atomique, neuf cas ont été recensés (taux brut = 1,8 pour 100 000 années-personnes) et trois cas parmi les personnes de la cohorte qui n'étaient pas dans la ville au moment des explosions (taux brut = 0,5 pour 100 000 années-personnes) (Little, De Vathaire et al. 1998). Plus récemment, une nouvelle publication sur ces survivants a révélé un excès de risque relatif ajusté en fonction de l'effet de l'âge atteint et de l'âge à l'exposition plus élevé chez les hommes exposés que chez les femmes exposées (9,48 Sv-1 (IC 95 % : 0,38-154,90) contre 1,86 Sv-1 (IC 95 % : 1,36-2,46) chez les femmes) (Little and McElvenny 2017). Il en résulte un risque relatif associé aux rayonnements beaucoup plus élevé pour les hommes que pour les femmes, avec un risque absolu de cancer du sein plus faible pour les hommes que pour les femmes.

Dans cette cohorte de survivants des bombes atomiques, un seul patient a reçu un diagnostic avant l'âge de 50 ans. L'importance de l'âge doit être prise en compte dans l'analyse de nos résultats car, malgré un suivi de longue durée (médiane de 20 ans), notre cohorte reste assez jeune (âge moyen chez les hommes de 25,7 ans) et seulement 190 hommes de notre cohorte sont âgés de 50 ans ou plus.

En ce qui concerne la susceptibilité génétique, les mutations BRCA ou le syndrome de Li-Fraumeni sont décrits comme augmentant le risque. Dans une cohorte de 50 hommes atteints d'un cancer du sein qui n'ont pas été sélectionnés pour des antécédents familiaux, l'ADN natif a été analysé et 14 % ont présenté une mutation BRCA2 (Couch, Farid et al. 1996). Le risque cumulatif estimé chez les hommes présentant une mutation constitutionnelle du gène BRCA2 varie entre 6,2 % et 6,9 % pour des âges atteints entre 70 et 80 ans (Easton, Steele et al. 1997, Thompson, Easton et al. 2001). Dans notre cohorte, l'une des principales limites est que nous n'avons pas d'analyses génétiques pour les quatre hommes et que l'hyperœstrogénisme n'a pas été biologiquement recherché même s'il n'existait aucun signe clinique. Néanmoins, il n'avait pas été retrouvé d'histoire familiale typique faisant évoquer un spectre BCRA ou de Li-Fraumeni (sauf peut-être chez un patient, mais les données concernant l'âge des membres de la famille atteints de cancer n'étaient pas disponibles).

## VI- Conclusion et perspectives

En conclusion, le cancer du sein chez l'homme est une maladie extrêmement rare, même dans une cohorte de survivants du cancer infantile. La radiothérapie a été décrite comme un facteur de risque de cancer du sein chez les femmes et chez les hommes. Le dépistage du cancer du sein est recommandé pour les femmes, mais à ce stade, nous ne pouvons pas recommander une procédure de dépistage actif à tous les hommes qui ont des antécédents de radiothérapie, en raison de la rareté. Le dépistage individuel devrait éventuellement faire l'objet d'une discussion dans le cas d'un autre facteur de risque connu comme l'hyperœstrogénisme, une prédisposition familiale, une mutation constitutionnelle soupçonnée comme le gène BRCA ou une mutation p53 d'autant plus s'il y a eu une radiothérapie. Néanmoins, les praticiens doivent être conscients de ce risque et des examens doivent être prescrits rapidement en cas de symptômes suspects.

*Publications en lien avec cette étude :*

- *Secondary Breast Cancers in Childhood Cancer Male Survivors – Characteristics and Risks. Demoor-Goldschmidt C, Allodji RS, Jackson A et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018*

## Discussions et Conclusion

### concernant les études portant sur les cancers du sein survenant chez les patients guéris d'un premier cancer dans l'enfance ou dans les 3 premières décennies permettant de proposer un programme de dépistage

#### Rappel concernant le risque de CSS

Les études portant sur l'incidence cumulée du cancer du sein secondaire après radiothérapie dans l'enfance ou chez un adulte jeune ont montré qu'elle était d'environ **13 à 33% à 40-45 ans**, selon la dose reçue par le sein, par rapport à un risque sur une vie dans la population générale de 11 à 12%. Cette augmentation du risque dépend principalement et de manière linéaire de la dose de radiothérapie reçue par le tissu mammaire. La forme de la relation dose-réponse est modifiée par l'âge au moment de l'exposition et par une ménopause précoce. Le risque est plus élevé avec une dose élevée de radiothérapie délivrée à un jeune âge, mais reste significatif après une dose de rayonnement modérée (3 à 10 Gy).

Le risque cumulé de cancer du sein après une irradiation médiastinale supérieure à 20 Gy est similaire à celui observé chez les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle de type BRCA2: environ 35% à 40 ans. L'**âge médian** rapporté dans les études lors du diagnostic de CSS est **de 35 ans**.

#### Caractéristiques des CSS chez les femmes en France

Par ailleurs, par rapport aux cancers du sein primitifs sporadiques, une **atteinte bilatérale** est fréquente (~30% - ~16% dans nos études mais en ne prenant en compte que les CSS survenant avant l'âge de 51 ans).

Les analyses descriptives retrouvent une fréquence plus élevée de **caractéristiques agressives** de ces CCS par rapport à ce qui est décrit dans des cohortes de femmes de même âge dans la population générale (39% de grade SBR III, 29% de cancers triple négatifs). Même si la plupart des CSS ne présentent pas ces caractères agressifs, ces éléments sont en faveur d'un dépistage annuel, comme pour les femmes à haut risque (du fait d'une histoire familiale ou de l'existence d'un syndrome prédisposant).

Nos études suggèrent un risque plus important de cancer agressif lorsque la radiothérapie a été réalisée chez l'adulte jeune avec un délai de développement du cancer du sein plus court. D'autres études sont nécessaires en raison du nombre de données manquantes dans notre cohorte particulièrement concernant le statut HER2. Néanmoins cette observation va dans le sens des recommandations nationales et internationales visant à ne pas débuter un dépistage du cancer du sein avant l'âge de 25 ans même si le délai avec la radiothérapie est bien plus important que 8 ans (ex néphroblastome traité à 4 ans, ou sarcome traité à 11 ans). Commencer trop tôt risquerait d'avoir une adhésion moindre des survivantes (lassitude, essoufflement,...) au moment de la période la plus à sur-risque (entre 30 et 50 ans).

Sur 104 femmes diagnostiquées pour un CSS entre 1977 et 2010, moins d'une sur cinq bénéficiait d'un suivi – et lorsque celui-ci était réalisé, il n'était jamais réalisé par IRM, et pour moins d'une sur dix annuellement. Ceci est concordant avec l'enquête menée auprès des professionnels, montrant un **manque dans le suivi des recommandations de dépistage du cancer du sein**, comme à l'international en l'absence de programme dédié.

## Caractéristiques des CSS chez les hommes en France

**Concernant les hommes, le risque relatif ou l'excès de risque** après radiothérapie est **très important** mais **l'incidence reste très faible** (4 cas sur 3893 – incidence cumulée 30 ans après le premier cancer 0,2 % (95 % IC : 0,01 % à 0,4 %)), ce qui d'un point de vue de santé publique **ne justifie pas le dépistage massif** dans cette population d'hommes guéris d'un cancer dans l'enfance traité par radiothérapie.

## Intérêts d'un dépistage, et d'une organisation dans le cadre d'un programme

### 1- Selon l'OMS

Selon la définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « le dépistage consiste à identifier de manière présomptive à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le partage entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic. Les personnes pour lesquelles les résultats sont positifs ou douteux doivent être orientées vers leur médecin pour vérification du diagnostic et, si besoin est, pour la mise en place d'un traitement. ». Cette démarche s'inscrit dans la médecine préventive.

De nouveau selon la même organisation (OMS), les 10 critères pour un dépistage organisé sont :

- La maladie étudiée doit présenter un problème majeur de santé publique
- L'histoire naturelle de la maladie doit être connue
- Une technique diagnostique doit permettre de visualiser le stade précoce de la maladie
- Les résultats du traitement à un stade précoce de la maladie doivent être supérieurs à ceux obtenus à un stade avancé
- La sensibilité et la spécificité du test de dépistage doivent être optimales
- Le test de dépistage doit être acceptable pour la population
- Les moyens pour le diagnostic et le traitement des anomalies découvertes dans le cadre du dépistage doivent être acceptables
- Le test de dépistage doit pouvoir être répété à intervalle régulier si nécessaire
- Les nuisances physiques et psychologiques engendrées par le dépistage doivent être inférieures aux bénéfices attendus
- Le coût économique d'un programme de dépistage doit être compensé par les bénéfices attendus

## 2- Concernant le CSS

Postulat 1 - Aujourd'hui, il n'existe pas de mesure (que ce soit hygiène de vie ou thérapeutique) permettant d'annuler le sur-risque de cancer du sein après radiothérapie irradiant le tissu mammaire avant l'âge de 30 ans.

Postulat 2 – En dehors des avancées thérapeutiques, le diagnostic précoce du cancer du sein permet d'améliorer le pronostic vital de ce cancer, en raison de sa forte corrélation au stade de la tumeur au moment du diagnostic.

Les objectifs d'un dépistage du cancer du sein est donc de détecter le cancer au tout début de son développement, d'éviter les traitements lourds, d'augmenter les chances de guérison.

L'organisation dans le cadre d'un programme est de réduire les inégalités d'accès au dépistage, en le proposant systématiquement à l'ensemble d'une population cible, avec une stratégie clairement définie (tranches d'âges, fréquences, procédures).

Par ailleurs, un programme s'appuie sur une équipe responsable de sa gestion, ce qui permet, entre autres, son évaluation.

Au total, un dépistage du cancer du sein dans le cadre d'un programme national, devrait permettre un impact supérieur au dépistage individuel, en particulier en termes de taux de participation, d'amélioration de l'équité et d'amélioration des connaissances scientifiques sur cette problématique.

### Rappel des recommandations internationales

Le dépistage est recommandé après un délai minimal de 8 ans avec la radiothérapie et un âge minimal de 25 ans (les deux conditions doivent être remplies). Il n'y a pas de données précises concernant l'âge où le dépistage pourrait s'arrêter. Quelques études suggèrent que même après 60 ans, le sur-risque par rapport à la population générale reste significatif.

Concernant les moyens du dépistage et la fréquence, il n'existe pas d'étude randomisée dans cette population spécifique. Les recommandations sont issues d'étude épidémiologique et de comparaison avec les programmes de dépistage dans d'autres populations. L'essence même du dépistage n'est pas prouvée, et la validation de la nécessité d'un dépistage est tirée des conclusions sur le dépistage dans la population générale ou dans des populations de femmes à haut risque associant une incidence élevée justifiant un dépistage de masse dans une population définie et une amélioration des résultats en cas de dépistage (qui peuvent être amélioration de la survie, diminution de la morbidité, qualité de vie). Concernant les moyens d'imagerie, de nombreuses discussions et analyses/projections... ont eu lieu concernant le risque lié aux irradiations supplémentaires apportées par d'éventuelles mammographies répétées – d'autant plus si le dépistage débute tôt, avec un rythme annuel et chez des femmes ayant eu un antécédent d'irradiation et potentiellement des cellules plus sensibles que la population générale aux irradiations supplémentaires apportées par des examens d'imagerie.

Les recommandations vont dans le sens d'une surveillance par IRM lorsque ce moyen est disponible, ou non contre-indiquée pour le sujet. Néanmoins, il est maintenant clairement établi que l'administration de différents agents de contraste à base de gadolinium entraîne une accumulation résiduelle de cette substance dans le cerveau. Ce qui reste inconnu est la signification clinique, le cas échéant, de cette observation.

La fréquence de la surveillance est un équilibre qu'il faut trouver entre le risque de ne pas dépister un éventuel cancer du sein à un stade très précoce (si ce n'est pas le cas, l'intérêt du dépistage serait alors remis en cause) au risque d'un fardeau trop lourds pour les femmes, ou de complications éventuelles liées au nombre trop important d'imagerie (examens irradiant, examens avec injection de gadolinium,...). N'oublions pas, *primum non nocere*.

Au total, les experts s'accordent sur le fait que pour les patientes traitées avec radiothérapie exposant à 10 Gy ou plus le tissu mammaire, les avantages du dépistage sont supérieurs aux inconvénients. Une surveillance annuelle couplant mammographie et IRM est recommandée à partir de l'âge de 25 ans ou plus et après un délai de 8 ans ou plus par IRM ± mammographie, et ce jusqu'au moins un âge de 60 ans [Tableau 9].

Tableau 9. Tableau résumant les recommandations concernant le dépistage du cancer du sein chez les survivantes d'un cancer traité dans les 3 premières décennies et dont le traitement comportait de la radiothérapie

	<b>Sexe féminin</b>	
	Radiothérapie $\leq 30$ ans $\geq 10$ Gy tissu mammaire	
	Age $\geq 25^*$ ans et délai avec la radiothérapie $\geq 8$ ans	
	Dépistage annuel Basé sur IRM Mammographie en plus recommandée à partir de l'âge de 30 ans (1 incidence oblique)	

\* 30 ans selon l'HAS, en France, dans son rapport de février 2015

# Dépistage du Cancer du Sein après Radiothérapie reçue avant l'âge de 30 ans

## Etude de faisabilité d'un dépistage national

### I- Présentation du protocole de recherche / DeNaCaPST

L'étude DeNaCaPST, Dépistage du Cancer du Sein et de la Thyroïde Post-radiothérapie, est une étude non interventionnelle visant à promouvoir le dépistage national du cancer de la thyroïde et du cancer du sein chez les survivants d'un cancer dans l'enfance ou de l'adulte jeune [Figure 23]. Elle vise à étudier la faisabilité de ce dépistage en France, dans le parcours de soins du patient. Le but éthique de la démarche étant d'offrir à toutes les femmes vivant en France, à risque égal, un dépistage égal, en rapport avec le dépistage organisé pour les femmes ayant une mutation constitutionnelle BRCA.



Figure 23. Logo du programme français DeNaCaPST, Dépistage National des Cancers Post-traitement carcinologique reçu dans l'enfance du Sein et de la Thyroïde - Base de Données DENACAPST

Le critère d'évaluation principal consiste à évaluer le pourcentage de patients qui participeront au programme parmi les personnes à risque repérées dans les cohortes ou dans les centres avec un objectif de  $\geq 70\%$ . Les critères d'évaluation secondaires visent à analyser :

- la faisabilité et l'efficacité: participation, conformité, nombre de cas détectés, faux positifs, faux négatifs, observance et adhésion dans le temps au programme
- les éventuels effets secondaires: faux positifs, impact psychologique
- les résultats: incidence, caractéristiques des cancers
- les coûts

Des enquêtes spécifiques sont également prévues au près des investigateurs afin de mieux comprendre les difficultés rencontrées, les freins au dépistage...

L'ensemble de l'évaluation des critères permettra de juger de la faisabilité et de l'efficacité du dépistage national du cancer du sein et de la thyroïde chez les adultes guéris d'un cancer dans l'enfance, des coûts et d'apporter des connaissances sur les cancers secondaires du sein et de la thyroïde.

Concernant le dépistage du cancer du sein, l'ensemble des critères analysés est listé ci-dessous :

**\* évaluation du programme de dépistage**

-nombre de femmes dépistées - taux d'IRM positives avant bilan complémentaire -taux de bilan positif avant biopsie -pourcentage d'examen clinique anormaux alors que le bilan d'imagerie était jugé normal -taux d'examen de dépistage positif – valeur prédictive positive des examens de dépistage -taux de bilans de diagnostic histo-pathologique suite à un bilan de dépistage positif -taux de biopsies (rapporté au nombre de femmes dépistées) (dans les 9 mois suivant l'IRM douteuse ou suspecte, que celle-ci ait été réalisée au décours immédiat de l'IRM ou après un contrôle à 6 mois) - taux de biopsies bénignes (rapporté au nombre de femmes dépistées) -nombre de carcinomes canaux *in situ* -nombre de cancers de type inconnu (caractère *in situ* ou invasif non renseigné) - nombre de cancers invasifs  $\leq 10$  mm -nombre de cancers invasifs de taille inconnue -nombre de cancers invasifs N- -nombre de cancers invasifs N- et  $\leq 10$  mm -nombre de cancers métastatiques - nombre de cancers diagnostiqués suite au dépistage (carcinomes *in situ* lobulaires stricts et cancers de l'intervalle non comptabilisés) -taux de cancers diagnostiqués suite au dépistage (rapporté au nombre de femmes dépistées) -taux de cancers diagnostiqués dans les cohortes FCCSS et LEA chez des femmes n'ayant pas bénéficié du dépistage (perdus de vue, refus de participation, ou autre cause...) (données fournies par la mise à jour de la base des données de la cohorte à la fin de l'étude de dépistage) -et précision pour ces cancers du nombre de cancers invasifs  $\leq 10$  mm, nombre de cancers invasifs de taille inconnue, nombre de cancers invasifs sans atteinte ganglionnaire, nombre de cancers invasifs sans atteinte ganglionnaire et  $\leq 10$  mm

**\* évaluation de la faisabilité**

-nombre de refus de participation rapporté au nombre de femmes venues à la consultation -nombre de femmes interrompant le dépistage -analyse annuelle des questionnaires envoyés aux investigateurs

**\* analyse descriptive et comparative**

-analyse descriptive des caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers du sein diagnostiqués et comparative par rapport aux cancers diagnostiqués chez les femmes des cohortes FCCSS et LEA non incluses dans DeNaCaPST -analyse descriptive de la prise en charge des cancers du sein

Des analyses globales et par région seront réalisées qui permettront de mettre en exergue les freins à la réalisation de ce dépistage.

Par ailleurs, seront analysés les :

- **Aspects psychosociaux**

Un questionnaire spécifique est adressé à l'ensemble des patients sollicités pour identifier les facteurs psychosociaux liés à la participation au dépistage et à son adhésion dans le temps.

En effet, le succès de toute adhésion à un programme de dépistage dépend principalement de facteurs comportementaux liés à la perception des risques, à la confiance dans le soin, à la motivation, aux bénéfices et obstacles perçus. Ces cinq dimensions sont recueillies au travers d'items dérivés du health belief model (Carpenter 2010) et de l'échelle de représentation négative de la mammographie développée par Rakowski (Rakowski, Andersen et al. 1997, Rakowski, Clark et al. 1997). La pratique du dépistage est également très liée à l'origine socioéconomique des personnes, ainsi qu'à leur genre. Sont également recueillis leur genre, leur niveau d'étude, leur situation professionnelle (en activité ou non), le renoncement à des soins au cours de l'année écoulée pour raisons financières – ainsi que

des items relatifs: à la santé perçue - aux comportements de santé (consultation auprès d'un médecin généraliste, d'un gynécologue et pratique du frottis pour les femmes) - à la durée de l'allaitement, pour les femmes concernées - aux examens passés de dépistage du cancer du sein ou de la thyroïde - à la consommation de tabac et à l'activité physique.

### - Impacts économiques

Les critères étudiés sont le coût global d'un programme de dépistage précoce ainsi que le coût par cancer du sein détecté.

## II- Le programme en détail

DeNaCaPST est une étude non interventionnelle qui teste la faisabilité d'un dépistage national du cancer de la thyroïde et du cancer du sein chez les survivants d'un cancer pédiatrique ou du jeune adulte concernant le suivi et la conformité aux recommandations internationales. Ce programme est coordonné par l'unité INSERM 1018 en collaboration avec le comité de suivi à long terme de la SFCE et le groupe français des radiooncologues pédiatres-oncologues (GFRP). Il est financé par la fondation ARC (Association pour la recherche contre le cancer).

Le protocole final et ses modifications ont été approuvés par la CNIL, le CCTIRS (Comité consultatif pour le traitement des informations issues de la recherche dans le domaine de la santé) et le comité d'éthique de l'Inserm. Les survivants inclus ont reçu des informations et des consentements oraux et écrits ont été obtenus avant leur inclusion.

### Population concernée

Les critères d'inclusion sont présents dans le Tableau 10 auxquels il faut rajouter avoir eu une consultation de suivi à long terme décrivant un plan personnalisé de l'après-cancer, et, avoir recueilli le consentement éclairé signé du patient.

Tableau 10. Tableau décrivant les caractéristiques de la population concernée par le programme DeNaCaPST

	Dépistage du cancer du sein	Dépistage du cancer de la thyroïde
Population cible	Personnes majeures françaises Traitées pour un cancer ou une hémopathie maligne Avant l'âge de 30 ans Avec un recul $\geq 5$ ans sans traitement	
Critère sélectif pour l'inclusion en lien avec le traitement reçu	Radiothérapie ayant délivré $\geq 10$ Gy sur le sein (V10 Gy $\geq 5\%$ ) ou le bourgeon mammaire (V10 Gy $\geq 100\%$ )	Radiothérapie ayant délivré $\geq 3$ Gy sur la thyroïde (V3 Gy $\geq 100\%$ )
Début du dépistage	Après un délai $\geq 8$ ans avec la radiothérapie	Après un délai $\geq 5$ ans avec la radiothérapie
Sexe et âge des personnes à l'inclusion	Femme $\geq 25$ ans	Femme et homme $\geq 18$ ans

Un amendement a ensuite été réalisé permettant d'assouplir les critères d'inclusion car il était difficile d'avoir une estimation précise de la dose reçue par le tissu mammaire, ce qui conduisait à ne pas pouvoir inclure les patientes les plus anciennement traitées, et qui sont aujourd'hui le plus à risque (en raison principalement de l'âge atteint aujourd'hui, et concernant entre autres le lymphome de Hodgkin, avec des traitements souvent plus irradiant, que ce soit en terme de dose et de taille de champ [Figure 21]) [Tableau 11]. Ainsi, si les données précises de radiothérapie ne sont pas disponibles, l'incluabilité des patients est possible si les critères suivants sont présents

Tableau 11. Critères d'inclusion dans le programme DeNaCaPST en l'absence de données dosimétriques précises.

Possible dépistage sans donnée dosimétrique précise	Dépistage sein	Dépistage thyroïde
Irradiation fosse postérieure $\geq 40$ Gy	Non	Oui, sauf avis contraire des radiothérapeutes locaux
Mantelet $\geq 30$ Gy Avec ou sans irradiation sous-diaphragmatique	Oui	Oui si au moins une aire cervicale ou sus-claviculaire incluse
Mantelet 20 à 29 Gy Avec ou sans irradiation sous-diaphragmatique	Oui si jeune fille pubère lors radiothérapie	Oui si au moins une aire cervicale ou sus-claviculaire incluse
Irradiation crano-spinale – jonction mobile, photons	Oui si jeune fille pubère lors radiothérapie Sinon, avis radiothérapeute local nécessaire	oui
Encéphale prophylactique jusque la 2 <sup>ème</sup> vertèbre cervicale	non	Non si radiothérapie supérieure à l'âge de 4 ans – en dessous, avis radiothérapeute local.
Radiothérapie thymus, côte, poumon	oui	Estimation nécessaire

*En pratique*, sont principalement concernées les femmes ayant bénéficié d'une radiothérapie thoracique / médiastinale ou une irradiation corporelle en totalité (ICT) (hors ICT 2 Gy). Une attention devra être portée pour les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie axillaire, cervicale, abdominale si le champ se terminait à moins de 4 cm du sein ou du bourgeon mammaire (situé à hauteur de t4 en général). Concernant la radiothérapie de l'abdomen, cela pourrait concerner essentiellement les filles âgées de moins de 4 ans lors du traitement par radiothérapie (mesurant en général moins d'un mètre). Une attention devra être également portée pour les patients ayant bénéficié d'une irradiation crano-spinale. Ne sont pas concernées *a priori*, les patientes ayant bénéficié de radiothérapie orl, cérébrale ou de radiothérapie métabolique.

Les critères d'exclusion sont :

- espérance de vie < 10 ans en raison d'une autre pathologie
- patiente traitée par mastectomie bilatérale, ou
- patiente en cours de traitement pour un cancer du sein, ou
- patiente traitée initialement par radiothérapie pour un cancer du sein
- patiente en suivi régulier dans le cadre d'une susceptibilité génétique (ex li Fraumeni)
- personne placée sous sauvegarde de justice

En cas de contre-indication aux examens de dépistage recommandés, les patientes peuvent néanmoins être incluses dans la base DeNaCaPST. Les modalités de dépistage et les raisons de la contre-indication seront précisées (exemples : contre-indications à l'IRM, ou clairance créatinine < 30 ml pour une injection de produit de contraste, ou grossesse pour une mammographie.) Les femmes enceintes, sous tutelle ou curatelle ne sont pas exclues.

*Nota bene : si antécédent de mastectomie bilatérale ou de cancers du sein bilatéraux, si ces femmes sont incluables pour le suivi thyroïdien, elles peuvent être incluses dans DeNaCaPST*  
*Si antécédent d'un second cancer du sein unilatéral et femme incluable par ailleurs dans DeNaCaPST, un tel antécédent n'est pas un critère d'exclusion.*

## Méthode d'investigation retenue et modalités d'organisation

Il était initialement prévu que le dépistage soit proposé au cours d'une consultation de suivi à long terme, par les établissements de soins participant au projet. Une aide pouvait être apportée par la participation des cohortes de suivi à long terme, permettant de retrouver les personnes concernées, par un screening selon les critères d'incluabilité. Par la suite, un amendement a été réalisé permettant aux médecins libéraux des patients de participer (médecin traitant, gynécologue, endocrinologue...). Une notice d'information est remise aux patients et leur consentement écrit est recueilli.

Pour le patient, d'un point de vue personnel, la seule chose qui change pour lui, est de répondre à un questionnaire au début et à la fin de l'étude. Par ailleurs, avec les développements futurs, en participant au programme, il pourra recevoir des messages de rappel, s'il le souhaite pour ne pas oublier de faire ses/son examen(s) de dépistage et d'accéder à son dossier médical en ligne. Concernant sa prise en charge médicale, il s'agit de ce qu'il devrait lui être proposé, en respectant les recommandations.

Une solution informatique, sous la forme d'un site internet, sans besoin de téléchargement, pour gérer le programme a été adoptée avec pour objectifs :

- L'augmentation de la participation, grâce à un suivi optimisé (invitations, relances)
- Dématérialisation complète des flux de suivi
- Partage des informations entre les parties prenantes du dépistage (individu, médecin, radiologue, etc.). Point important en lien avec la particularité des survivants, entre monde pédiatrique détenteur des connaissances initiales, parfois du suivi ou de sa coordination, et des médecins d'adultes)
- Coordination entre les acteurs. Améliorer la coordination des soins, c'est favoriser une prise en charge pluriprofessionnelle et personnalisée du patient.
- Place prépondérante donnée à l'individu, surtout prochainement, avec le développement d'une application « patient », permettant un accès direct à son dossier, et la gestion des relances

Le serveur adopté est certifié "hébergeur de données de santé à caractère personnel" (HDS) et membre de l'association française des hébergeurs de données de santé à caractère personnel (AFHADS). Il respecte les règles de conformité induites par le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

Cette organisation informatique permet de couvrir l'ensemble des besoins pour un dépistage. Un module administrateur permet d'importer des données massives déjà collectées dans des bases de données de suivi, gérer le côté très administratif/informatique de l'application proposée aux utilisateurs (gestion des utilisateurs et de leurs droits en fonction des catégories, adaptation et développement selon les besoins notés des utilisateurs...), de vérifier et valider l'éligibilité des personnes soumises au dépistage et d'analyser/monitorer le programme. En effet, à partir du logiciel, une base de données (non directement identifiante) peut être exportée pour être analysé par un programme statistique classique. Un module médical permet de suivre son patient et éventuellement de partager/adresser le patient pour son suivi. Ce module comprend les antécédents du patient sur un plan oncologique, gynécologique et thyroïdien, le plan personnalisé de suivi à long terme en fonction des antécédents ainsi que la partie suivi, qui concerne le dépistage (programmation, relances des médecins en charge du suivi puis prochainement du patient s'il le souhaite, résultats). Cette partie médicales est non anonymisée et se comporte comme un logiciel classique de soins pour chaque médecin [Figure 24].



Figure 24. Figure illustrant la page d'accueil, côté médecin, de la solution informatique permettant de gérer le programme de dépistage

Une souplesse d'organisation était nécessaire aux vues des multiples organisations de suivi à long terme de ces adultes sur le territoire. Ce logiciel permet de s'adapter à ces structurations différentes. Nous avons, par ailleurs, souhaité en lien avec l'évolution des pratiques, le besoin d'autonomiser l'individu à la gestion de sa propre santé, et de réduire les coûts, une solution technologique qui permettait de répondre à ces besoins et qui serait capable d'évoluer dans le temps.

### Nature des données collectées

Les données collectées sont de deux natures :

- 
- Données rétrospectives : ces données sont récoltées de manière indirecte à partir des éléments du dossier médical clinique des patients complété des dossiers spécifiques.

Variables indispensables : date de naissance sous la forme mois/année, sexe, diagnostic et date de la

pathologie maligne < 30 ans et stade, traitement de chimiothérapie administrée (dose cumulée par drogue), antécédent de radiothérapie majorant le risque de cancer secondaire du sein, antécédent de radiothérapie majorant le risque de cancer secondaire de la thyroïde, date du (des) traitement(s) de radiothérapie, traitement par chirurgie (si oui quel type et quand), rechute (si oui date et type de traitement), ovariectomie uni/bilatérale, antécédent de radiothérapie pelvienne

Variabes complémentaires : dose recalculée a posteriori de la dose de radiothérapie reçu sur le sein et notée en dose équivalente selon un normo-fractionnement, dose recalculée a posteriori de la dose de radiothérapie reçu sur la thyroïde et notée en dose équivalente selon un normo-fractionnement, dose recalculée a posteriori de la dose de radiothérapie reçu sur les ovaires et notée en dose équivalente selon un normo-fractionnement, antécédent de grossesse (si oui combien et dates d'accouchement), antécédent d'allaitement (si oui combien de temps), antécédents de cancers du sein dans les apparentés du premier degré (si oui qui et à quel âge), antécédents de cancers de la thyroïde chez les apparentés du premier degré (si oui qui et à quel âge), ménopause précoce (âge), traitement hormonal substitutif (<3 ans, [3-9] ans, > 10 ans).

- Données prospectives – concernent le dépistage

Date et type d'examen / Résultats de l'examen : nodules, micro-calcifications, normalité, masse, ganglions suspects, classification Ti ou Bi-RAD / Conclusion de l'examen : examen histologique à prévoir – autre examen à prévoir – surveillance à poursuivre –

En cas de cancer diagnostiqué : type histologique, stade TNM, pour le sein : statut HER2, RE, RP, % de la composante in situ associée, présence ou non d'embolies veineux, d'embolies vasculaires / Séquence thérapeutique proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire / Séquence thérapeutique réalisée

Les données relatives au mode de vie, niveau de formation, situation familiale, adresse sous la forme non identifiante (rue/commune) et au ressenti du dépistage seront recueillies dans le cadre de l'analyse socio-psychologique (remise des auto-questionnaires). Ces données sont nécessaires pour analyser les freins et les forces à l'adhésion aux recommandations, dans un but futur d'améliorer l'adhésion au suivi et de cibler les démarches de sensibilisation afin de permettre à risque égal un dépistage égal. L'auto-questionnaire est proposé en version papier actuellement et retranscrit secondairement par l'équipe incluant le sujet dans l'étude. Il pourra être rempli directement par le sujet lorsque l'application patient sera opérationnelle.

### III- Aperçus de quelques outils pratiques mis en place

A partir des données enregistrées sous la forme de questionnaire dans le logiciel informatique, un document résumé peut être généré et adressé au patient ainsi qu'à ses médecins permettant d'aider le survivant à être acteur de sa santé, et d'aider dans la gestion de la coordination du suivi à long terme [Figure 25].

**RECAPITULATIF**

IDENTITE DU PATIENT	
NOM USUEL	ESSAI MARS
NOM MARITAL	
PRENOM	MARS
DATE DE NAISSANCE	10/08/1980
AGE ACTUEL	36
VILLE DE RESIDENCE	ANGERS
CENTRE INCLUSEUR	ANGERS
MEDICIN INCLUSEUR	Cancaer
MEDICIN EN CHARGE DU SUIVI	

ANTECEDENTS CARCINOLOGIQUES					
ANTECEDENTS DE CANCER					
DATE DIAG	HISTOLOGIE	SIÈGE	T	N	M
	ENNS	BASIN			

TRAITEMENTS				
DATE DIAG	TRAITEMENTS	DATE ET CHIRURGIE REALISEE	DATE PREMIER CHIMIO, PROTOCOL 52 ET DOSAGES	OU THERAPE COLEEC
	Publithérapie, Chimiothérapie, Chirurgie	prothèse totale hanche droite	10/02/2012 ATA	

RECAPITULATIF DES CHIMIOTHERAPIES			
MOLECULES	DOSES CURIALES	UNITÉ	
A	10	mg/m <sup>2</sup>	
X	15	mg/m <sup>2</sup>	
+	20	mg/m <sup>2</sup>	

RADIOTHERAPIE					
DATE DEBUT	DATE FIN	NBR SEANCE S	CHAMP DE PRESCRIPTION	DOSE	TYPE DE RADIOTHERAPIE
10/08/1980	20/08/1980	7	POUMONS	20	2D conformacionnel

AUTRES ELEMENTS EN LIEN AVEC LES TRAITEMENTS RECUS			
Antécédents de transfusion	Préservation de la fertilité	Existence d'une prothèse	Statut immunologique / vasculaire

**PLAN PERSONNALISE DE SUIVI**

Suivi par :	Identifiant :	TPH168	
NOM : ESSAI MARS Nom marital :	PRENOM : MARS	AGE : 36	Date de naissance : 10/08/1980
PROPOSITION DU PLAN PERSONNALISE DE SUIVI			
EXAMEN	RENDEZ-VOUS A PRENDRE POUR	A RENOUELER	
Echographie cardiaque		Tous les 5 an(s)	
Bilan sérologique complet: Examen clinique mammaire + IRM + mammographie +/-échographie mammaire	Mars 2017	Tous les 1 an(s)	
Echographie thyroïdienne + examen clinique thyroïdien	Mars 2017	Tous les 2 an(s)	
Examen clinique	Mars 2017	Tous les 1 an(s)	

Figure 25. Aperçus des données médicales visualisables par le patient, le récapitulatif de l'histoire oncologique à gauche, le plan personnalisé de l'après cancer à droite.

#### IV- Communication / Sensibilisation des professionnels et des patients

De nombreuses démarches de communication/sensibilisation ont été réalisées. Tout d'abord auprès des professionnels pour garantir une organisation et une possibilité d'effectuer le dépistage avant qu'ils soient sollicités par les patients, puis dans un second temps directement auprès du grand public Figure 26 ou en essayant de toucher les personnes concernées de façon plus proche, *via* les associations. Tous les médias ont été utilisés : communications orales, articles (anglais ou français, de spécialité ou générique), posters, page internet et liens connexes, réseaux sociaux.

En effet, le dépistage ne peut être efficace que s'il est adopté par un fort pourcentage des personnes concernées par le risque. En matière de prévention et de dépistage des cancers, des recommandations de pratiques sont formulées par les sociétés savantes, reprises par les institutions sanitaires. Elles doivent ensuite être transformées pour informer et convaincre les publics destinataires (professionnels et population cible). Ce n'est qu'après appropriation des recommandations que le dépistage peut réellement commencer.



Figure 26. Posters pour sensibiliser le public directement concerné au programme DeNaCaPST – l'illustration de droite ne concerne que le dépistage du cancer de la thyroïde, puisqu'il s'agit d'un homme

## V- Premiers résultats : étude qualitative sur l'organisation du programme DeNaCaPST à un an.

### V-a Méthode

Les données concernant l'organisation ont été collectées à partir du logiciel dédié. De plus, un questionnaire en ligne a été envoyé aux différents centres et une réponse par centre a été collectée entre 12 et 18 mois après le début du programme, soit entre décembre 2018 et juin 2019. Avant ces questionnaires, des entretiens ont été menés auprès de tous les députés participants. Cela a conduit à des modifications du programme.

L'analyse descriptive a été réalisée à l'aide du logiciel statistique XLSTAT.

### V-b Résultats : Obstacles au dépistage du cancer du sein et de la thyroïde dans le système de santé

Dix-sept mois après le démarrage du programme, il concerne 20 centres répartis dans 19 villes, dont un territoire d'outre-mer et couvre 11/13 régions (aucun centre en Corse ni en Région Centre) [Figure 27]. Au moment de cette analyse, deux centres ont été ouverts il y a 12 mois ou plus, et quatre récemment (depuis 0 à 4 mois) ; tous les centres ou hôpitaux ouverts sont des centres SFCE et ont donné la priorité à l'inclusion des survivants du cancer pédiatrique, sauf pour un où les services

d'hématologie adulte et d'endocrinologie adultes sont également investigateurs. Dix centres, 52,6% ont inclus un patient et plus ; une ville a déclaré ne pas continuer à cause d'un manque d'outils pour réaliser correctement cette étude, qui a besoin de plus de temps pour trouver et inviter pour ce dépistage les survivants de cancer pédiatrique ou de cancers de l'adulte jeune.

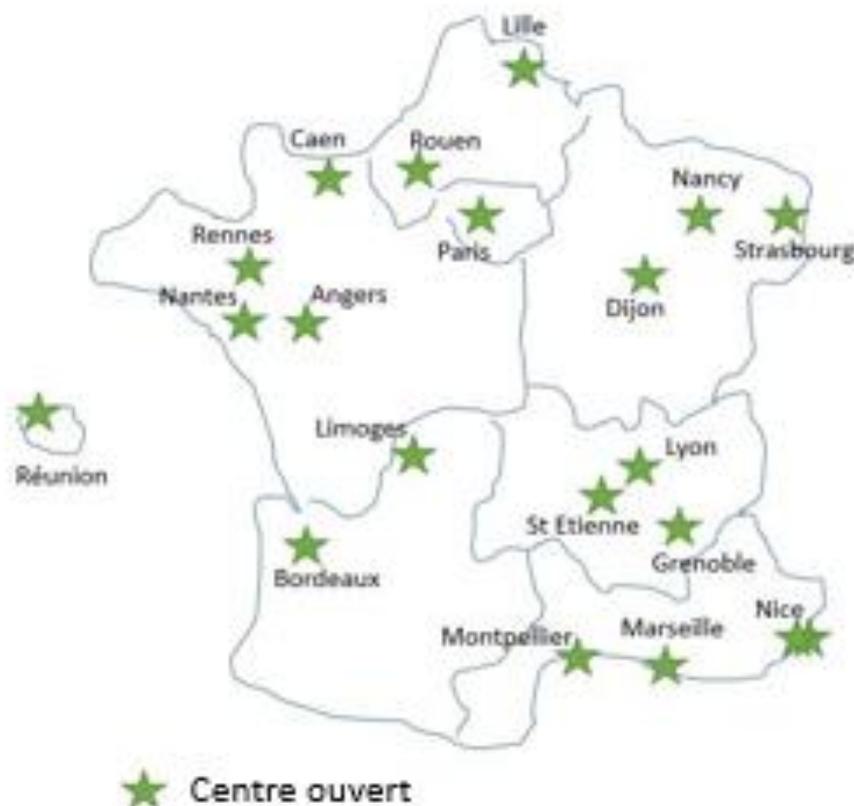


Figure 27. Centres ouverts pour le programme DeNaCaPST 17 mois après son lancement, juin 2019

Dans 73,7% (14/19) des centres, l'inclusion des patients est organisée par les oncologues pédiatres, dans 42,1% (8/19) des centres par les radiothérapeutes oncologues et dans 21,1% (4/19) des centres par les médecins pour adultes (gynécologue, endocrinologue, médecin interne).

Les questionnaires concernant les organisations ont été remplis par 15 centres sur les 18 invitée (2 n'ont pas été sollicités car le début officiel de leur participation était très récent (délai entre 0 et 2 semaines lors de cette enquête).

### *Prescrire le dépistage*

Le principal obstacle à l'inclusion soulevé était la difficulté d'établir la liste des personnes à risque : sur une échelle de 1 (pas difficile) à 5 (très difficile), 87,5% des centres ont donné un score de 3 à 5. En fait et pour l'instant, dans 33,3% des centres, les investigateurs ont prévu de proposer le programme DeNaCaPST aux patients venant en consultation sans chercher les anciens patients à risque et perdus de vue.

Les autres principaux obstacles soulevés par la moitié des centres étaient la difficulté de trouver l'état vital des patients répertoriés comme à risque avant de les inviter à une consultation SLT, de trouver leur nouvelle adresse lorsque le patient a déménagé et la manière d'organiser le suivi après une première consultation SLT dédiée. Dans 44,9% des centres qui ont invité d'anciens patients perdus de vue, les professionnels ont répondu que le refus éventuel des survivants de venir à une telle consultation après avoir été sollicités n'était pas un problème majeur pour inclure les patients et dans 66,7% des centres, les professionnels n'ont pas expérimenté de refus de leur patient de participer au programme DeNaCaPST (22,2% rarement le cas et 11,1% une fois sur deux) mais tous les professionnels ont répondu que tous leurs patients avaient accepté le dépistage.

Concernant chaque dépistage individuellement, dans 87,5% des cas, prescrire un dépistage du cancer de la thyroïde ne constituait pas un frein au programme. L'examen de dépistage est simple à prescrire et peut se faire aisément dans un cabinet de radiologie. Concernant le dépistage du cancer du sein, dans 35,7% des cas, le réseau de professionnels nécessaire pour l'organiser et l'effectuer dans cette population spécifique existait déjà et a été officiellement créé pour ce programme dans les autres villes ; 50% des centres interrogés ont également répondu que le dépistage, en soi, du cancer du sein n'était pas un frein pour inclure les survivantes alors que, respectivement pour 12,5% et 37,5%, il était un obstacle moyen et élevé.

Selon les professionnels, la participation au dépistage dans le cadre d'une étude impliquant le remplissage des formulaires et des questionnaires n'est pas le principal obstacle même si 50% des villes déclarent que cela prend un temps modéré à trop long (note de 3 à 5 sur une échelle de 5) par opposition à la recherche de patients à risque, l'invitation, la consultation et le suivi. Les principales données manquantes nécessaires au dépistage des patientes à risque ou au remplissage des données requises dans l'étude étaient l'estimation de la dose reçue d'irradiation sur la thyroïde ou sur les bourgeons ou seins mammaires.

### *Réaliser le suivi des patients*

En ce qui concerne le suivi prospectif et les dépistages en cours, 71,4% des villes ont déclaré qu'elles continueraient à voir leurs survivants et pour les autres un autre médecin (médecine d'adulte) sera impliqué (50% ont déclaré la participation d'un médecin hospitalier et 50% la participation du médecin généraliste) mais pour 80% des médecins interrogés ils n'ont pas de manière formelle d'organisation qui dépend en réalité du patient [Figure 28].

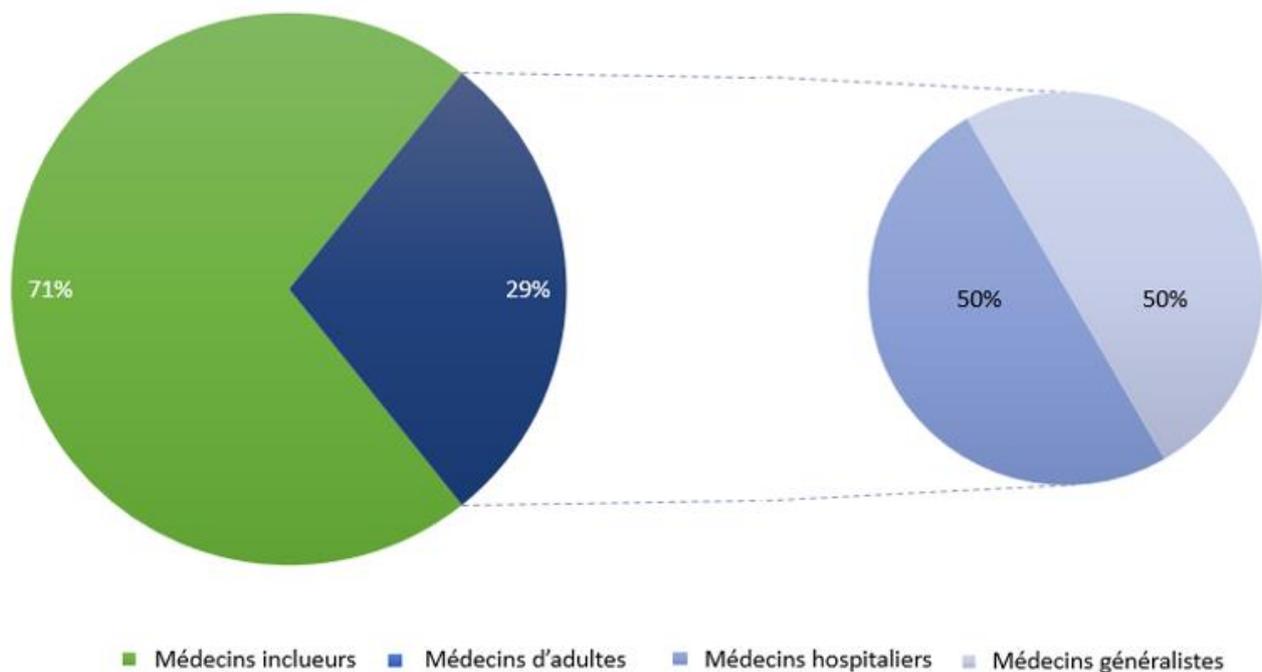


Figure 28. Figure illustrant l'organisation des personnes en charge du dépistage après l'inclusion des patients

### Freins à l'inclusion concernant les centres ouverts avec 0 patient d'inclus

Pour les dix centres qui n'ont pas commencé à inclure de patients, 6 ont répondu au questionnaire. Le principal obstacle était le manque de temps humain pour organiser ce dépistage (recherche les patients concernées, les convoquer, les voir en consultation, les orienter, les suivre...) et non pas directement un problème financier. Par ailleurs, l'autre obstacle principal mis en évidence est l'absence réelle d'un réseau de professionnels impliqués pour effectuer le dépistage (66,7 % des cas).

### Outil informatique mis en place

Dans le programme DeNaCaPST, un logiciel médical a été développé dans le but d'aider les professionnels, de permettre le partage des informations médicales des patients par plusieurs médecins. A ce jour, l'utilisateur principal est le médecin qui inclut le patient [Figure 29].

Parmi les centres où des patients ont été inclus, les fonctionnalités suivantes ont été unanimement trouvées utiles :

- créer le résumé de l'historique du cancer de leurs patients (« très » 66,7% - « modéré » 33,3%)
- créer le plan de suivi personnalisé à long terme (« très » 50% - « modéré » 50%)

Concernant les perspectives concernant ce logiciel, développées avec un groupe de médecins, de chercheurs et d'associations de patients, incluant des rappels personnels au médecin traitant et aux survivants (s'ils le souhaitent), un accès dédié pour les survivants permettant de consulter leurs informations médicales :

- 57,1% des 14 médecins qui ont participé à cette enquête ont trouvé que c'était une perspective importante et intéressante
- 28,6% ont répondu qu'ils n'avaient pas le temps d'utiliser cet outil.

Les autres n'avaient pas d'opinion particulière.

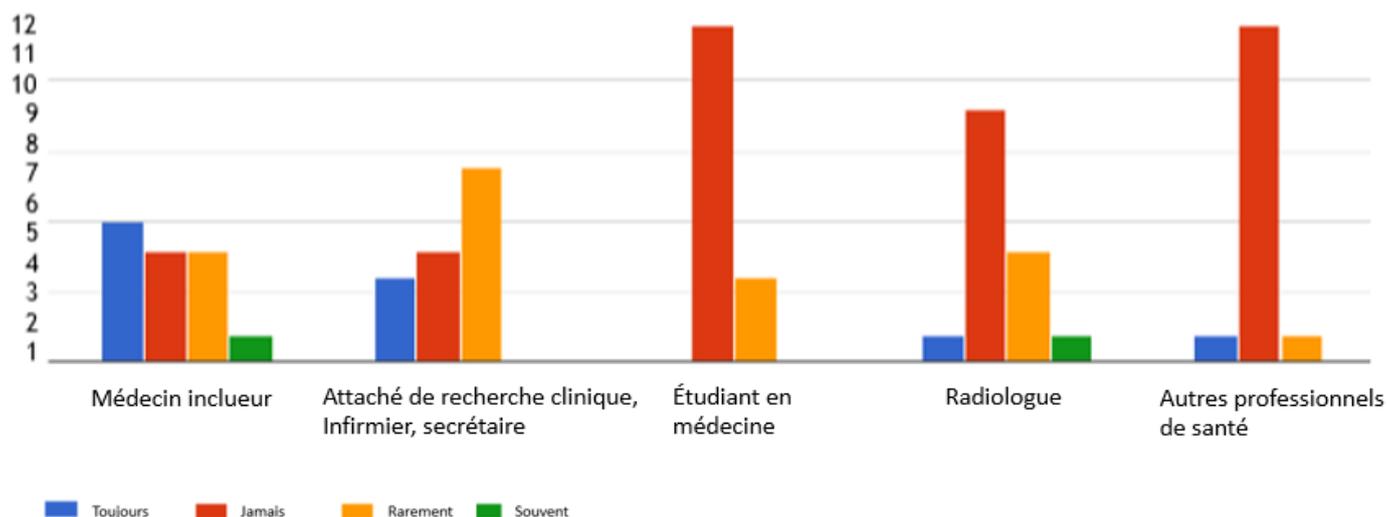


Figure 29. Profils des personnes utilisant le logiciel développé dans le cadre du programme DeNaCaPST à 17 mois de sa mise en service

### V-c Discussion

Dix-sept mois après l'ouverture du premier centre dans le programme DeNaCaPST, nous remarquons un engouement des centres à participer, avec une couverture géographique satisfaisante. Les investigateurs interrogés et participant au programme ont estimé que le dépistage du cancer du sein et de la thyroïde était faisable et acceptable même si la consultation est longue et ravive les craintes. Néanmoins, la courbe d'inclusion est faible et plusieurs freins ont pu être mis en exergue lors de cette enquête :

- une difficulté d'organiser ce suivi même ciblé alors que les centres ne sont pas tous organisés sur la gestion du suivi à long terme de ces patients
- des professionnels de la santé sous-dotés en ressources pour entreprendre ces consultations, (2) la difficulté de déterminer quels survivants avaient besoin des dépistages

Le dépistage du cancer du sein illustre parfaitement la problématique du suivi à long terme des adultes guéris d'un cancer dans l'enfance souvent, en France, orchestré par les pédiatres car il s'adresse à des jeunes femmes adultes (minimum 25 ans), concernent un suivi peu habituel pour des pédiatres (palpation sénologique) et est en lien avec des données de radiothérapie nécessitant régulièrement un avis d'un radiothérapeute pour estimer la dose reçue. Dans certains centres, le service de radiothérapie est centre inclueur, ce qui pourrait enlever les 2 obstacles concernant la palpation sénologique et l'estimation des doses de radiothérapie, mais comme pour les oncologues/hématologues pédiatres, le problème majeur est alors le temps disponible pour ces survivants dont le nombre est continuellement croissant et la poursuite de la prise en charge des nouveaux patients.

Cette analyse a également pu mettre en relief une insuffisance de communication car 17 mois après l'ouverture du premier centre, seuls des patients traités pour un cancer pédiatrique ont été inclus et qu'un seul service d'hématologie adulte est ouvert.

Outre le problème organisationnel, retrouver les anciens patients n'est pas facile. Une des problématiques rencontrées est le déménagement des patients, le changement de nom. Pour tenter de palier à ces difficultés, des stratégies de communication au plus proche du patient ont été menées, notamment la communication orale lors de conférences scientifiques populaires et la communication via des associations (sites Web, réseaux sociaux). Par ailleurs, des communications professionnelles (articles, informations par le biais de journaux d'actualité médicale, lettres d'information, courriers et présentations lors de conférences) ont également été établies pour sensibiliser les professionnels au risque de cancer secondaire, en particulier le cancer du sein et de la thyroïde. Une adresse électronique a été créée pour répondre et éventuellement diriger les patients vers un centre participant (denacapst@inserm.fr). Un amendement a été proposé et accepté 13 mois après son début, permettant à tout médecin (exerçant dans le libéral ou hospitalier) de demander directement l'inclusion d'un patient s'il / elle est à risque. Avec ce même objectif, des alliances sont recherchées avec des bases de données déjà existantes, comme avec la base de données française Pedia-RT, qui est une base de données qui enregistre de manière prospective toutes les radiothérapies réalisées chez l'enfant depuis 2012, afin qu'un email automatique soit généré chaque année à l'intention des radiothérapeutes pédiatriques répertoriés pour sensibiliser les professionnels à recontacter leurs patients éligibles au programme DeNaCaPST.

Une autre difficulté majeure consistait à estimer la dose reçue sur les organes à risque chez les anciens patients. Pour cette raison, un consensus a été proposé par le GFRP (Groupe Français des Radiothérapeutes Pédiatres) pour aider à promouvoir ce dépistage, ce qui s'est soldé par un amendement concernant les critères d'inclusion permettant l'inclusion sans données dosimétriques précises en cas de certains traitements de radiothérapie typiques, selon la dose prescrite, le champ et le stade pubertaire, pour le sein, de la patiente [Tableau 11].

Les professionnels et les associations de patients poursuivent leurs travaux en vue de développer une interface patient centrée sur l'utilisateur pour le logiciel, ce qui aiderait à rendre les survivants plus autonomes et plus responsables de leur santé. Beaucoup de survivants souhaitent avoir accès à leurs propres dossiers médicaux (van de Poll-Franse and van Eenbergen 2008). Oeffinger et al. ont montré dans une étude centrée sur les survivants du lymphome hodgkinien de l'enfance qu'un plan de soins adressé par e-mail augmentait les taux auto déclarés de dépistage par mammographie et échocardiographie (Oeffinger, Hudson et al. 2011). Un résumé disponible sur le Web associé à un plan de soins personnalisé pour le suivi à long terme accessibles par différents professionnels médicaux et les survivants a déjà été testé et peut servir de moyen de communication efficace pour la coordination des soins (Blaauwbroek, Barf et al. 2012, Oeffinger, Ford et al. 2019).

Dans une revue récente de la littérature, mais ne portant que sur 2 articles, les services électroniques comprenant le plan personnalisé de suivi et ceux permettant l'auto-déclaration des résultats par les patients, constituaient les deux composantes principales de l'autonomisation des survivants (Kuijpers, Groen et al. 2013, Groen, Kuijpers et al. 2015). Disposer d'un résumé complet et d'un plan de suivi constitue la base pour promouvoir un SLT approprié et personnalisé, les praticiens utilisateurs du logiciel ont tous reconnu que cela était facilité pour les patients inclus dans le programme DeNaCaPST (Horowitz, Fordis et al. 2009, Poplack, Fordis et al. 2014, Berger, El Fayech et al. 2015,

Volerman 2015, Gramatges, Bonaduce de Nigris et al. 2018, Haupt, Essiaf et al. 2018, Song and Fish 2018).

## VI- Avis des premiers patients et comparaison avec les données de la littérature

Les questionnaires initiaux des 30 premiers patients ont été analysés afin de voir s'il existait un frein au dépistage, côté patient afin d'éventuellement de proposer des solutions pour les lever. Dans ce questionnaire, existaient 5 affirmations ayant trait à leurs connaissances sur le dépistage du cancer, en général :

- Si je suis examiné(e) par un médecin régulièrement, il est inutile de faire un examen de dépistage du cancer
- Il est d'autant plus facile de guérir un cancer qu'on le découvre tôt
- Le dépistage du cancer conduit souvent à des traitements inutiles
- Dans le cadre du dépistage du cancer, quand deux examens de suite sont négatifs, il est inutile d'en faire d'autres
- Faire un dépistage régulier du cancer permet de réduire les risques d'en mourir

Il leur était demandé leur avis : tout à fait d'accord, plutôt d'accord, plutôt pas d'accord, pas d'accord du tout, pas d'avis – d'où pouvait être tiré un score de connaissance sur le dépistage évalué sur 20. La moyenne était à 15,6 avec un écart-type de 2,0 allant de 11 à 18. Les principales sources d'erreur concernaient la première affirmation 1 (moyenne de 1,9/4), nécessitant probablement quelques réexplications sur les moyens de dépistage. La plupart (66,7%) étaient au courant d'un risque plus important que la population générale [Figure 30]. Ici, comme ailleurs, les survivants disent manquer d'informations sur leur santé sur le long terme. Des efforts futurs pour adapter l'information sur les effets tardifs potentiels, les modes de vie sains et les soins de suivi pourraient aider à répondre aux besoins d'information non satisfaits et des projets français sont en cours pour répondre à cette demande (Nelson and Meeske 2005, Zebrack 2009, 2014, Mellblom, Korsvold et al. 2015, Howard, Goddard et al. 2016, Vetsch, Fardell et al. 2017, Kelada, Wakefield et al. 2019).

Concernant le risque de non-adhérence dans le temps, 13,9% ont déclaré ne probablement plus refaire d'examen de dépistage, dont 80% en raison du temps que cela prend et de l'éloignement géographique. Sur le plan de la tolérance psychologique, 41,7% disent que cela éveille en eux des angoisses (il s'agissait pour 26,7% d'entre eux de personnes qui estimaient avoir le même risque de cancer que les personnes de la population générale) et 86,1% des survivants sont rassurés après avoir passé les examens de dépistage, dont 81,8% de ceux qui se savaient à plus haut risque que la population générale. Ces résultats ont été jugés acceptables par les comités de patients. Dans la population générale, une revue de la littérature portant sur 54 études dans 14 pays indique que le dépistage par mammographie ne semble pas créer d'anxiété chez les femmes qui obtiennent un résultat clair après une mammographie et sont suivies dans le cadre d'un programme (Brett, Bankhead et al. 2005).

Lors d'une enquête auprès de survivants américains, le taux d'adhésion au dépistage du cancer du sein n'était que de 46,2% (Nathan, Ness et al. 2010). Lors d'une étude randomisée, une intervention par mail + appel téléphonique a permis de doubler le taux d'adhésion aux mammographies (33,1% versus 17,6%), sans différence significative concernant l'IRM (Oeffinger, Ford et al. 2019). Les auteurs suggèrent qu'un frein serait le coût dans cette étude américaine. Une revue récente de la littérature montre que l'adhésion aux surveillances recommandées était la plus faible pour le dépistage du cancer colorectal (11,5 à 30,0%), suivi de la surveillance cardiologique (22,3 à 48,1%)

et pour le cancer du sein (37,0 à 56,5%) (Zabih, Kahane et al. 2019). Des facteurs tels que l'amélioration de la communication médecin-patient, l'engagement du système de santé et la réception d'informations ont été systématiquement associés à des taux de surveillance plus élevés. La perception erronée de la susceptibilité à un cancer du sein comme conséquence d'un traitement reçu de nombreuses années plus tôt est probablement l'un des facteurs déterminants du faible taux d'adhérence dans les études et est un levier accessible aux interventions. Ici, le soutien des associations d'anciens patients et la communication directe par leur intermédiaire pourra être une aide très utile pour sensibiliser les patients concernés<sup>8</sup>, ainsi que les projets d'information récemment débutés<sup>9</sup>.

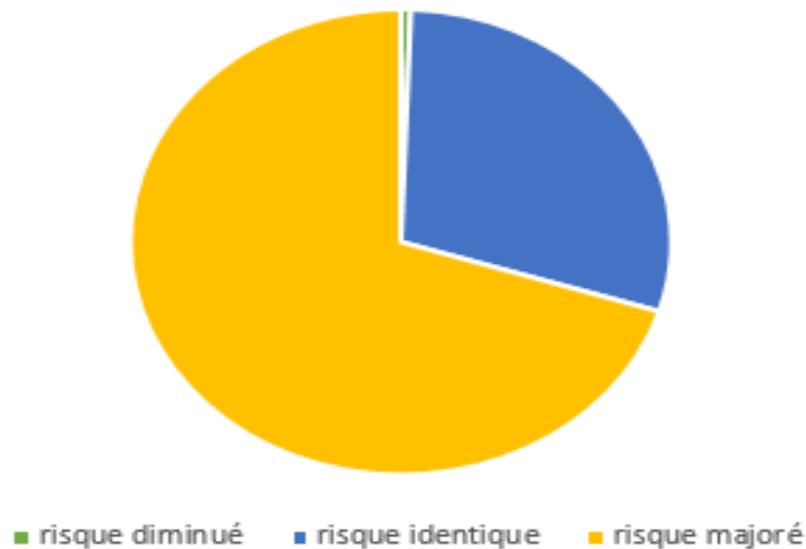


Figure 30 Auto-évaluation par les survivants du risque de développer un second cancer par rapport à la population générale

Concernant leur santé, 98,9% avaient vu leur médecin traitant dans les 12 mois précédents le questionnaire et 8,3% ont dû renoncer à des soins pour des raisons financières. Concernant l'hygiène de vie, et être acteur de sa santé, 47,2% déclarent manger le plus souvent possible ou tous les jours 5 fruits et légumes par jour, 61,1% déclarent faire au moins 30 minutes d'activité physique et d'affilé/semaine et 83,3% ne fument pas ou plus.

Une revue récente de la littérature a retrouvé que malgré le risque de complications tardives sur leur santé, on retrouve chez les survivants de cancer pédiatrique le même pourcentage, ou légèrement inférieur, de comportements à risque (Brinkman, Ness et al. 2018, Brinkman, Recklitis et al. 2018, Dixon, Bjornard et al. 2018).

## VII- Conclusion

En conclusion, les dépistages du cancer du sein (et de la thyroïde) semblent réalisables et acceptables, que ce soit du point de vue des professionnels investigateurs que des survivants même s'il s'agit d'un

<sup>8</sup> <http://asso-onestla.fr/> ; <https://lesaguerris.org/notre-sante/programme-de-prevention-denacapst/>

<sup>9</sup> <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-resultats/Pediatrie-2017>

moment angoissant avant, mais plutôt rassurant après. Bien que la vitesse initiale d'inclusion soit lente et que la couverture géographique reste sous-optimale, des amendements ont été réalisés, des adaptations du logiciel sont en cours et grâce à des coopérations avec d'autres bases cela devrait permettre plusieurs améliorations.

*Publications en lien avec cette étude :*

- *Healthcare system barriers of breast and thyroid screening for childhood and young adulthood cancer survivors in France A qualitative study of the DeNaCaPST programme at one year. . Demoor-Goldschmidt C, et al. submission*
- *Dépistage du cancer du sein et de la thyroïde chez les adultes guéris d'un cancer dans l'enfance. Etude française DeNaCaPST]. Demoor-Goldschmidt C, Doutriaux-Dumoulin I. Imagerie de la femme 2017 (27) 302-4.*
- *A French national breast and thyroid cancer screening programme for survivors of childhood, adolescent and young adult (CAYA) cancers - DeNaCaPST programme. Demoor-Goldschmidt C, Druï D, Doutriaux I, Michel G, Auquier P, Dumas A, Berger C, Bernier V, Bohrer S, Bondiau PY, Filhon B, Fresneau B, Freycon C, Stefan D, Helfre S, Jackson A, Kerr C, Laprie A, Leseur J, Mahé MA, Oudot C, Pluchard C, Proust S, Sudour-Bonnange H, Vigneron C, Lassau N, Schlumberger M, Conter CF, de Vathaire F. BMC Cancer. 2017 May 12;17(1):326.*

## PARTIE IV

### RISQUE DE PETITE TAILLE A L'AGE ADULTE

---

## I- Introduction

Une des particularités des cancers chez l'enfant est la survenue de celui-ci chez un être en pleine croissance. Un événement relativement fréquent décrit dans la littérature est l'impact du traitement oncologiques sur la croissance. La croissance étant un phénomène multifactoriel (génétiques, nutritionnels, psychosociaux, d'exposition à des toxiques ou des médicaments, environnementaux, de morbidité, hormonaux...), une analyse de nombreux paramètres est nécessaire.

L'effet néfaste direct de la radiothérapie sur la croissance osseuse a été décrite rapidement après son utilisation (Parker and Berry 1976). L'action directe sur les os n'est pas la seule explication (Eifel, Donaldson et al. 1995). En effet, les patients souffrant de troubles hormonaux (déficits en hormone de croissance ou hormone thyroïdienne, puberté précoce) sont à haut risque de petite taille adulte, comme les survivants de tumeur cérébrale ou les enfants souffrant de leucémie traités par entre autres une radiothérapie cérébrale. Les molécules de chimiothérapie ont également été retrouvées comme facteur causal de moindre croissance dans plusieurs études chez des survivants de cancer pédiatrique traités sans radiothérapie (Vandecruys, Dhooge et al. 2013). Une des explications possibles est via un effet perturbateur sur l'axe hormonal de l'hormone de croissance (Growth Hormon, GH). A l'inverse, d'autres chercheurs ont rapporté que la néphrectomie améliore la croissance par une plus grande sécrétion d'IGF1 par le rein controlatéral (Blijdorp, van den Heuvel-Eibrink et al. 2013).

Malgré de nombreuses données dans la littérature sur les conséquences staturales, aucune étude n'avait analysé de façon précise l'impact des différents traitements, en prenant également en considération les caractéristiques cliniques des enfants et leur pathologie. Quelques études avaient analysé ce risque, mais principalement sur de petites cohortes (Costin 1988, Talvensaaari, Knip et al. 1996, Schmiegelow, Lassen et al. 2000, Chemaitilly, Boulad et al. 2007, Clement, Meeteren et al. 2014, Cohen, Gordon et al. 2014, Chemaitilly, Li et al. 2015, Chemaitilly, Armstrong et al. 2016, Pietila, Makiperna et al. 2017) ou avec des données peu précises concernant la radiothérapie, souvent considérée comme une variable dichotomique, ou décrite par le type de champ (crânien, spinal, cranio-spinal, total) (Sklar, Mertens et al. 1993, Willman, Cox et al. 1994, 2013, Knijnenburg, Raemaekers et al. 2013).

Par ailleurs, selon l'âge lors du cancer, la croissance peut être affectée par des effets secondaires du traitement survenant pendant l'enfance comme des infections à répétition, une insuffisance d'organes (cœur, rein, foie...), une malabsorption...

Outre le fait que la taille reflète l'état de santé d'une personne, la taille de l'homme aurait une influence sur ses diplômes et son travail, et donc sur sa qualité de vie (Herpin 2005, Antal and Balachandar 2019). En moyenne les hommes plus petits sont moins diplômés et font des études moins longues. Si on regarde de plus près, les cadres supérieurs sont ainsi en moyenne plus grand de 3 cm par rapport aux ouvriers ou aux employés. Est-ce la cause ou la conséquence ? Car la taille est également fonction de l'alimentation reçue, et du niveau socio-économique.

La taille est également retrouvée déterminante dans la vie sociale. Plus l'homme est petit, moins il est en couple. Ainsi seulement 66% des hommes de moins de 1,70 m âgés de 40 à 49 ans sont en couple quand 78% de ceux du même âge de plus de 1,80m sont en ménage avec leur conjoint. De nouveau cause ou conséquence ? Est-ce directement lié à la taille ou la taille est-elle un reflet du niveau de vie et attire davantage ?

Néanmoins, certains des plus grands hommes de l'histoire n'étaient pas spécialement grands... Ainsi Deng Xiaoping dirigeant de la Chine et à la tête d'un pays comptant plus de 1,14 milliards d'habitants ne mesurait que 150 cm, ou la reine Victoria régnant sur les 15 anciens royaumes de l'Empire britannique ne mesurait que 152 cm, ou en France, le président Nicolas Sarkozy ne mesurait que 165 cm, et sans être exhaustif, nous citerons également le président Benito Juarez qui mesurait 137 cm.

Par ailleurs, à la suite d'une recherche portée sur les différentes mesures de tailles des êtres humains, on constate que d'un bout à l'autre de la planète l'homme évolue. Cette évolution de la morphologie humaine aux travers des temps modernes se traduit par un gain de 10 cm de taille en moyenne (11 chez les hommes, 8 chez les femmes) en un siècle en France. L'IFTH (Institut Français Textile - Habillement) a mené de mars 2003 à fin 2004 une enquête permettant de relever les mensurations de 15 000 volontaires (de 5 à 70 ans) grâce à 2 cabines d'imagerie 3D. L'étude a été effectuée principalement dans 5 enseignes. La taille moyenne mesurée chez les femmes était de 162,5 cm et de 175,6 cm chez les hommes. Une inégalité géographique avait également été mise en évidence avec des tailles plus grandes pour les hommes et les femmes dans le Nord-Est (respectivement 176,4 cm et 163,1 cm) que dans les autres régions (175,6 cm et 162,5 cm).

Cette évolution de la taille de l'homme en fonction de son année de naissance justifiait de tenir compte dans notre étude de l'augmentation de la taille des êtres humains au fur et à mesure des années afin de diminuer au maximum les biais entre traitement de radiothérapie (dose délivrée et année du traitement) et année de naissance. La population témoin devait donc être une population « générale » actuelle, et dont la méthode de recueil de données morphologiques étaient semblables (auto-déclaration) en raison d'un certain écart avec les valeurs réelles, du fait des arrondis et de la tendance de certains individus à se grandir légèrement ou à se retirer quelques kilogrammes.

L'objectif de la présente étude était d'estimer, dans une vaste cohorte de survivants d'un cancer pédiatrique, l'influence de différents déterminants sur le risque d'une petite taille adulte (PTA), dont la taille au diagnostic, les données de traitement, ainsi que les effets secondaires apparus avant la fin de la croissance.

## II- Patients et Méthode de la recherche

L'étude a été menée sur la cohorte FCCSS dont le flow chart a été présenté au début de cette thèse [Figure 4]. La population contrôle est celle des enquêtes EHIS-ESPS\_2012, EHIS-ESPS\_2014 qui comprenaient 11 359 femmes et 10 226 hommes âgés de 26 à 75 ans.

Des doses de chimiothérapie cumulées adaptées à la surface corporelle du patient au moment de l'administration ont été utilisées pour examiner la relation dose-réponse lorsque cela était justifié. La lomustine a ensuite été classée en doses nulle (= 0), faible (<300 mg / m<sup>2</sup>), moyenne ([300-600] mg / m<sup>2</sup>) et élevée (> 600 mg / m<sup>2</sup>).

## III- Méthodes statistiques

Dans les analyses statistiques, nous avons utilisé la "petite taille adulte (PTA)" telle que définie ci-dessus comme variable dépendante dans le groupe non traité par GH. Lorsque nous avons considéré l'ensemble de la cohorte, la variable d'intérêt était alors une variable composite associant le fait d'avoir été traité pendant l'enfance par l'hormone de croissance (GH) et/ou d'avoir une PTA.

Lors de la comparaison des personnes non incluses dans l'étude à celles incluses, les caractéristiques des personnes n'ayant pas répondu au questionnaire ont été comparées aux caractéristiques des personnes incluses dans l'étude à l'aide du test de Chi-2 pour les variables qualitatives, et du test de

Student pour les variables quantitatives, quand les conditions d'application de ces tests étaient vérifiées. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux.

Pour l'analyse univariée, ont été examinés les facteurs possibles de risque de petite taille à l'âge adulte sur la base de la littérature et des connaissances cliniques : infections répétées représentées par des pyélonéphrites répétitives, hépatites, insuffisance cardiaque, insuffisance pancréatique, hyper et hypothyroïdie, diabète, deuxième et troisième cancers. La variable dialyse a été prise en compte pour représenter l'insuffisance rénale pendant l'enfance. Si des séquelles étaient associées de façon significative à la PTA, des données sur le traitement ont été recherchées pour expliquer ce lien et pour les ajouter au risque final du modèle, si elles n'étaient pas déjà présentes.

Concernant la chimiothérapie, une analyse globale dichotomique puis par classe (agents alkylants, anti-métabolites, anthracyclines, topoisomérase II, vinca-alcaloïdes, inhibiteurs de la formation du fuseau, nitrosurées, inhibiteurs de la synthèse des bases, autres) a été faite. En cas de lien retrouvé en étude monovariée, une relation dose-effet a été recherchée. Par ailleurs, l'effet de la chimiothérapie à hautes doses et celui de certaines molécules ont été recherchés lorsqu'elles avaient déjà été décrites dans la littérature comme facteur causal.

Concernant la radiothérapie, elle a d'abord été considérée comme une variable dichotomique. Puis une analyse tenant compte du volume irradié et de la dose reçue a été faite sur une sélection d'organes clés connus comme impactant la croissance dans la population générale ou en lien avec certaines séquelles ressorties comme liées avec le risque de petite taille en analyse univariée (ovaires/testicules, hypophyse, thyroïde, rein, rachis, fémur, cœur). Par ailleurs, la notion de champ d'irradiation et de variables liées a été prise en compte avant intégration dans le modèle multivarié.

Les facteurs jouant un rôle sur le risque de PTA a été évalué à l'aide d'un modèle logistique. Ce modèle a été choisi car l'évènement étudié était une variable binaire sans utiliser un modèle multivarié à risques proportionnels de Cox avec l'âge atteint comme échelle de temps, comme c'est souvent le cas lors de l'analyse de la survenue d'un risque, comme dans le cancer du sein, car pour la taille, l'espace-temps est une donnée finie, et que l'objectif n'était pas d'étudier l'âge auquel la taille adulte était atteint. Les facteurs associés à un risque accru de PTA dans les analyses univariées avec un  $p < 0,20$  ont été inclus dans les analyses multivariées s'ils n'étaient pas des variables colinéaires. Les modèles ont été ajustés en fonction du score de déprivation sociale, du sexe et de l'année civile du diagnostic du cancer chez l'enfant. Le risque de première espèce consenti était fixé à 5% (bilatéral). Une procédure de sélection pas à pas descendante manuelle a été réalisée afin de ne conserver dans le modèle final que les variables associées de façon significative ( $p < 0,05$ ) à la survenue d'une petite TA. Les termes d'interaction du modèle étaient les premiers à être supprimés (au seuil de 0,05). Les variables entraînant une variation relative des RR du facteur d'exposition principal  $> 10\%$  étaient considérées comme un facteur de confusion et gardées dans le modèle. Le test de Hosmer et Lemeshow était réalisé sur les modèles obtenus pour tester l'hypothèse nulle d'adéquation du modèle ( $p > 0,05$ ) avant de conserver le modèle.

Afin d'éviter d'inclure des variables fortement corrélées dans le modèle, nous n'avons pas inclus les variables de traitement et les variables de séquelles cliniques dans le même modèle. Différents modèles ont été testés et conservés correspondant à différents choix de forme sous laquelle la variable radiothérapie a été introduite (telle que recueillie ou après transformation) d'une part, et des modèles considérant des variables « traitements » ou des variables « cliniques ».

## Gestion des données manquantes

Dans la cohorte excluant les personnes traitées par GH, l'existence d'une petite taille au diagnostic était une variable manquante dans 28,60% et dans la cohorte complète dans 28,95%. Le fait d'être manquant n'était pas en lien avec la PTA (cohorte excluant les personnes traitées par GH  $p=0,87$  - cohorte totale  $p=0,36$ ) ; ni n'était en lien avec le fait d'avoir eu ou non un traitement par radiothérapie ( $p \geq 0,05$ ). Les données manquantes étaient de type manquantes au hasard (MAR), c'est-à-dire liées à certaines variables explicatives du modèle mais pas liées à la petite TA. La structure était monotone (une seule variable avec des données manquantes). Dans une précédente étude, nous avons comparé nos résultats avec une méthode d'imputation multiple puis avons synthétisé les résultats du modèle multivariée sur jeux de données imputées en utilisant les règles de Rubin. Les résultats ne différaient pas significativement.

## IV- Résultats

*Un total de 2965 SSC ont été inclus dans l'étude, dont 189 ont été traités par GH pendant l'enfance [Figure 4, Tableau 12]. La principale différence entre les sujets inclus et ceux ne l'étant pas concernait le type de premier cancer, et par conséquent les paramètres en découlant, avec une sous-représentativité des patients traités pour une tumeur cérébrale ou un rétinoblastome inclus dans l'étude.*

Tableau 12. Comparaison des caractéristiques des personnes de la FCCSS incluses/ non incluses – avec/sans GH dans l'étude sur la petite taille adulte

	FEMMES		p*	HOMMES		p*	GH <sup>1</sup>		p***
	Incluses / Sans traitement par GH (nombre)	Non incluses (nombre)		Inclus Sans traitement par GH (nombre)	Non inclus (nombre)		Hommes	Femmes	
<b>Nombre</b>	1385	1999		1391	2706		104	85	
<b>Age au diagnostic</b>									
Moyen (années)	6,1	6,3	<b>0,2</b>	6,1	6,3	<b>0,3</b>	6,1	5,4	<b>0,002</b>
Ecart-type (années)	5,5	5,4		5,2	5,3		5,3	4,6	
	N <sup>1</sup>	N <sup>1</sup>	<b>p**</b>	N <sup>1</sup>	N <sup>1</sup>	<b>p**</b>			
<b>Premier cancer</b>									
<b>Type</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>
Néphroblastome	304	254		270	296		1	1	
Tumeur cérébrale	235	270		169	347		6	10	
Neuroblastome	200	217		343	501		13	6	
Lymphome	159	180		153	314		9	4	
Sarcome des tissus mous	130	179		148	239		2	1	
Rétinoblastome	108	341		105	478		55	51	
Tumeur germinale	106	130		85	111		4	4	
Sarcome osseux	22	28		8	14		0	0	
Thyroïde	55	231		63	254		9	7	
Autre	66	150		47	171		5	1	
<b>Rechute</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>
Oui	114	299		98	438		11	22	
Non	1271	1700		1293	2268		93	63	
<b>Radiothérapie</b>			<b>0,51</b>			<b>0,02</b>			<b>&lt;0,0001</b>
Oui	725	1094		720	1483		100	78	
Non	660	886		671	1242		4	7	
<b>Chimiothérapie</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>0,05</b>			<b>0,04</b>
Oui	1075	1362		1112	1996		76	55	
Non	310	618		279	729		28	30	
<b>Greffe de cellules souches</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>0,001</b>
Oui	42	140		33	172		5	10	
Non	1343	1859		1358	2534		99	75	

	FEMMES		p*	HOMMES		p*	GH <sup>1</sup>		p***
	Inclus / Sans traitement par GH (nombre)	Non inclus (nombre)		Inclus Sans traitement par GH (nombre)	Non inclus (nombre)		Hommes	Femmes	
<b>Chirurgie</b>									
Néphrectomie			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>
Oui	328	267		292	343		1	2	
Non	1057	1713		1099	2382		103	83	
Thyroïdectomie			0,24			0,82			<b>&lt;0,0001</b>
Oui	17	72		7	37		0	0	
Non	1368	1908		1384	2688		104	85	
Amputation fémorale			0,14			0,59			<b>&lt;0,0001</b>
Oui	25	51		21	47		1	0	
Non	1360	1929		1369	2679		103	85	
<b>Détails thérapeutiques</b>									
Busulfan									<b>0,001</b>
Oui	30	74		26	86		3	9	
Non	1355	1906		1365	2639		101	76	
Lomustine									<b>&lt;0,0001</b>
0 mg/m <sup>2</sup>	1342	1935		1328	2629		83	69	
<300 mg/m <sup>2</sup>	14	20		31	36		2	2	
≥300 mg/m <sup>2</sup>	29	25		32	60		19	14	
Hypophyse									<b>&lt;0,0001</b>
Dose moyenne	3,5	6,7		4,5	7,5		32,4	27,2	
Déviation standard	10,1	15,1		12,3	16,3		16,5	23,5	

<sup>1</sup> taille adulte 164,03 ± 9,63 cm pour les hommes (p<0,0001) et 153,89 ± 10,26 cm pour les femmes (p<0,0001) – 21 (11,11%) avaient une petite taille au diagnostic (p=0;0008); \*Test de Student ; \*\*, Test du chi<sup>2</sup> ou test exact de Fisher; \*\*\*, comparaison entre les survivants traités par GH et ceux sans

## Patients non traités par GH

### Analyse descriptive

Les 2 776 survivants non traités par GH ont atteint une taille adulte moyenne inférieure de 17 % par rapport à la taille moyenne de la population française de même sexe, âge et année civile ; 9,2 % (254/2776) avaient une PTA, sans différence significative entre les sexes ( $p=0,8$ ) [Erreur ! Source u renvoi introuvable., Figure 31]. Au total, 8,6 % (165/1919 données disponibles) avaient une petite taille au moment du diagnostic, définie comme étant inférieure à 2 écart-types ou plus de la taille prévue chez les enfants de la population générale ajustée selon l'âge et le sexe, cette proportion étant de 19,3 % parmi les 254 patients qui avaient une PTA [Erreur ! Source du renvoi introuvable.].

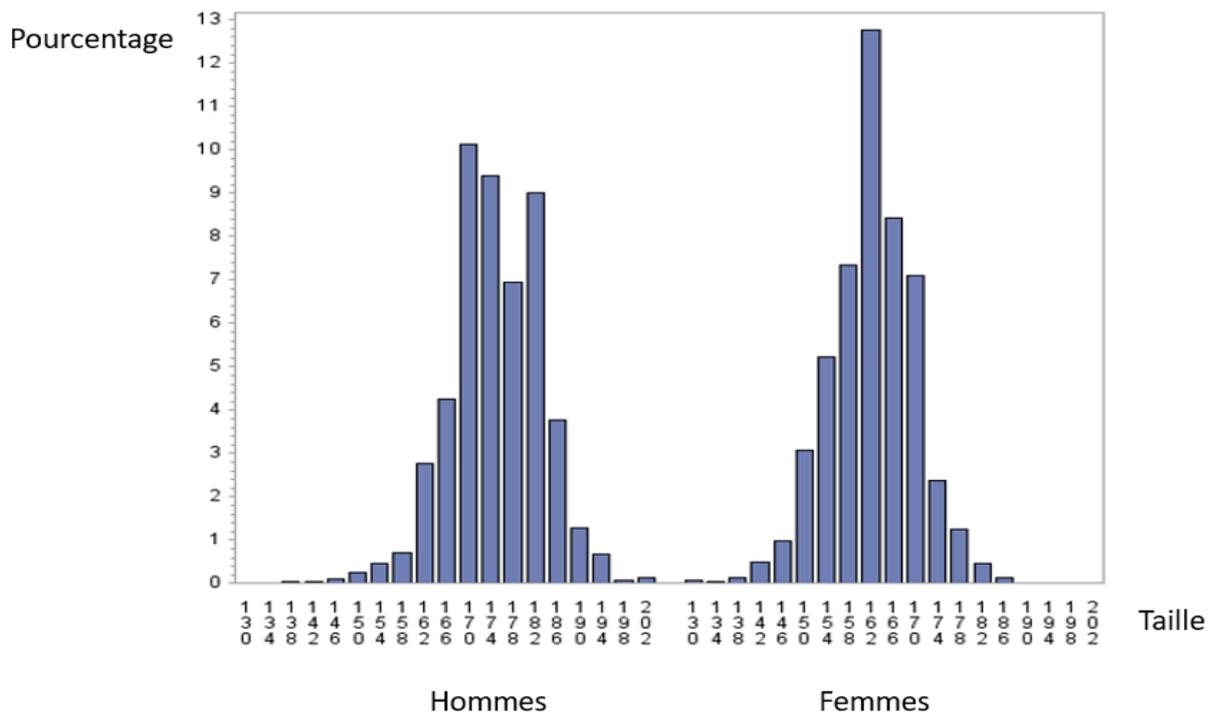


Figure 31. Diagramme en bâtons illustrant la répartition des tailles des sujets de la FCCSS inclus dans l'étude sur la petite taille adulte en fonction du sexe.

La perception des personnes sur un éventuel problème de croissance pendant l'enfance, l'adolescence n'est pas strictement corrélée avec leur taille finale à l'âge adulte. En effet, dans le groupe non traité par GH, 36,59 % des personnes avec une PTA ont déclaré ne pas avoir eu un problème de croissance et 11,89% des personnes sans PTA ont déclaré avoir eu un tel problème.

### Analyse univariée

Dans l'analyse univariée, un jeune âge au moment du diagnostic ( $p<0,0001$ ), et les deux types de cancers suivants : une tumeur cérébrale ( $p<0,0001$ ) ou un neuroblastome ( $p=0,0019$ ), étaient des variables significativement liées au risque de PTA, ceci comparativement aux tumeurs malignes germinales extra crâniennes (qui sont les pathologies dont les patients étaient le moins concernés par ce risque) comme représenté schématiquement sur la Figure 32.

Tableau 13. Caractéristiques des sujets de la FCCSS non traités par GH inclus dans l'étude portant sur le risque de petite taille adulte en fonction du sexe

	Femmes			Hommes			p* cohorte entière °
	PTA	sans PTA	p*	PTA	sans PTA	p*	
N <sup>1</sup>	129	1256		125	1266		2776
<b>Âge au diagnostic</b>							
Moyenne	4,8	6,9	<b>&lt;0,001</b>	5,4	6,7	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,0001</b>
SD <sup>2</sup>	4,1	5,4		4,6	5,4		
<b>Taille actuelle</b>							
Moyenne	147,3	163,1	<b>&lt;0,001</b>	158,8	175,9	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
SD <sup>2</sup>	4,3	6,3		4,9	6,8		
<b>Ecart type taille/ Population française</b>		-0,23				-0,11	
	N <sup>1</sup>	N <sup>1</sup>	p**	N <sup>1</sup>	N <sup>1</sup>	p**	p**
<b>Premier cancer</b>							
<b>Nature<sup>2</sup></b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Néphroblastome	27	277		18	252		
Cerveau	31	77		35	73		
Neuroblastome	32	203		24	145		
Lymphome	9	191		24	319		
Sarcome des tissus mous	7	152		5	148		
Rétinoblastome	6	49		3	60		
Tumeur des cellules germinales	5	101		5	80		
Sarcome osseux	8	122		9	139		
Thyroïde	1	21		0	8		
Autre	3	63		2	42		
<b>Rechute</b>			0,40			0,81	0,63
Oui	13	101		8	90		
Non	112	1136		112	1148		
<b>Radiothérapie</b>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Oui	106	619		92	628		
Non	23	637		33	638		
<b>Chimiothérapie</b>			0,58			0,10	0,11
Oui	103	972		107	1005		
Non	26	284		18	261		
<b>Greffe de cellules souches</b>			0,30			<b>0,03</b>	<b>0,01</b>
Oui	6	108		9	104		
Non	36	982		33	990		
sans RT spinale ni hypophysaire <sup>5</sup>			1			<b>0,04</b>	0,14
Oui	3	111		6	107		
Non	27	991		21	1002		
<b>Chirurgie</b>							
Néphrectomie			0,16			0,33	0,72
Oui	37	291		22	270		
Non	92	965		103	996		
Thyroïdectomie			0,39			1	0,16
Oui	0	17		0	7		
Non	129	1239		125	1259		
Amputation du fémur			0,16			0,44	0,80
Oui	0	25		3	19		
Non	129	1231		122	1247		
<b>Complications osseuses</b>							
Boiterie intermittente			0,73			0,47	0,44
Oui	5	57		5	70		
Non	124	1199		120	1196		
Boiterie permanente			0,12			0,18	<b>0,04</b> <sup>8</sup>
Oui	12	73		13	90		
Non	117	1183		112	1176		
Corset (actuel ou historique) <sup>2</sup>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>0,004</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Oui	32	148		19	98		
Non	97	1108		106	1168		

	Femmes		p*	Hommes		p*	p* cohorte entière°
	PTA	sans PTA		PTA	sans PTA		
Chirurgie pour scoliose / kyphose <sup>2</sup>			<b>&lt;0,0001</b>			<b>0,01</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Oui	16	29		7	21		
Non	113	1227		118	1245		
Problème rachidien sans vertèbre RT <sup>3</sup>			0,80			0,79	0,71
Oui	11	99		10	93		
Non	118	1157		115	1173		
<b>Séquelles secondaires (&lt;18 ans)<sup>4</sup></b>							
Insuffisance cardiaque			<b>0,02</b>			0,36	<b>0,02</b>
Oui	5	13		2	12		
Non	124	1243		123	1254		
Dialyse (actuelle ou passée)			<b>0,002</b>			1,00	<b>0,03</b>
Oui	7	14		1	13		
Non	122	1242		124	1253		
Diarrhée chronique			0,92			0,45	0,69
Oui	6	61		6	45		
Non	123	1195		119	1221		
Insuffisance pancréatique			0,44			0,38	0,27
Oui	1	5		1	4		
Non	128	1251		124	1262		
Hypothyroïdie			0,17			<b>0,0002</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Oui	6	33		8	12		
Non	123	1223		117	1254		
Hyperthyroïdie			0,51			0,33	1
Oui	1	26		2	11		
Non	128	1230		123	1255		
Hypothyroïdie sans irradiation vertébrale ni radiation pituitaire <sup>5</sup>			1			<b>0,01</b>	0,12
Oui	1	14		3	3		
Non	128	1242		122	1263		
Diabète <sup>6</sup>			0,18			1	0,25
Oui	7	37		3	31		
Non	122	1219		122	1235		
Hépatite			<b>0,02</b>			1	<b>0,09</b>
Oui	8	30		3	34		
Non	121	1226		122	1232		
Pyélonéphrite récurrente			0,71			1	0,51
Oui	1	21		0	7		
Non	128	1235		125	1259		
Deuxième cancer <sup>7</sup>			0,25			0,80	0,29
Oui	8	51		5	44		
Non	121	1205		120	1222		

° Comparaison petit, pas petit - \*Test de Student - \*\*, chi<sup>2</sup>-test ou test exact de Fisher - <sup>1</sup>, nombre - <sup>2</sup>,écart-type ; <sup>3</sup>, problèmes vertébraux définis comme une boiterie ou un corset permanent ou une chirurgie pour scoliose ou cyphose et si radiothérapie (D20%>10Gy < 2 vertèbres) ; <sup>4</sup>, sauf pour dialyse : aucune limite d'âge pour inclure tous les survivants atteints d'insuffisance rénale ; <sup>5</sup>, hypothyroïdisme sans antécédent d'irradiation cranio-spinale ou d'irradiation spinale seule ou de traitement par radiothérapie comprenant l'hypophyse (D50%<3Gy) ; <sup>6</sup>, diabète dont 1 fille avait besoin d'insuline avant 18 ans ; <sup>7</sup>, dont 4 garçons et 9 filles développent un troisième cancer avant 18 ans ; <sup>8</sup>, p=0,61 en ce qui concerne la boiterie permanente sans irradiation vertébrale définie comme sans irradiation vertébrale ou D20%>10Gy < 2 vertèbres

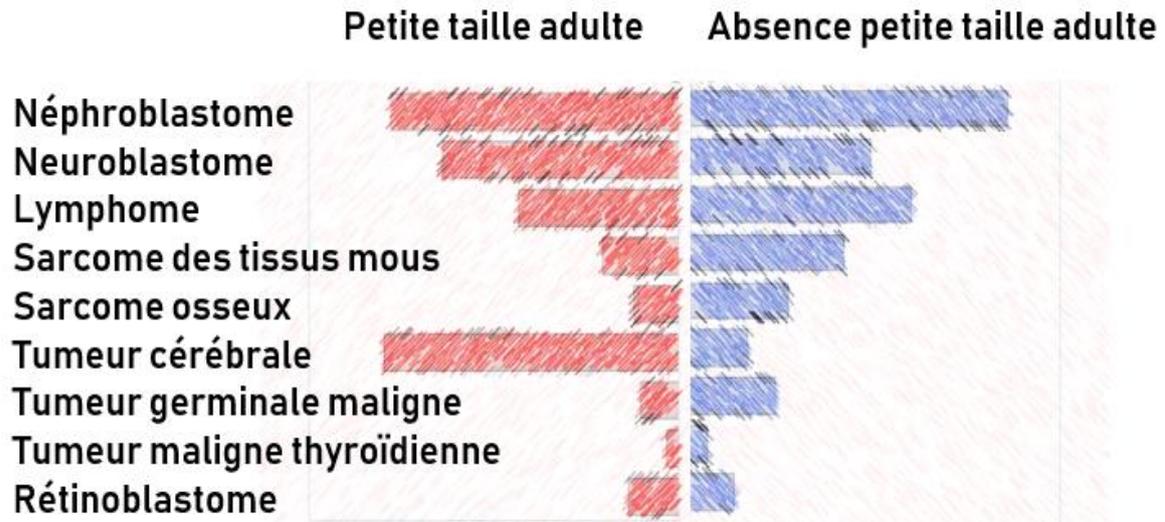


Figure 32. Figure schématique visuelle représentant la distribution des types de premier cancer en fonction de la taille adulte

Deux paramètres principaux et indépendants caractérisant le traitement par radiothérapie étaient significativement liés avec le risque de PTA : la dose de radiothérapie reçue par l'hypophyse et le nombre de vertèbres concernés par une radiothérapie.

Une irradiation crânienne délivrant moins de 10 Gy, [10 ; 20[ Gy, [20 ; 40[ Gy et  $\geq 40$  Gy à l'hypophyse était associée à une PTA dans respectivement 7,2 %, 27,1 %, 30,6 % et 41,3 % des cas. L'autre paramètre jouant un rôle était l'irradiation de la colonne vertébrale, le volume irradié étant le facteur clé plutôt que la dose, quelle que soit la dose seuil ou l'âge lors du traitement ; un volume de 7 vertèbres ou plus augmentaient le risque de PTA d'un facteur de 1,67 à 2,61 selon les modèles par rapport aux patients sans radiothérapie vertébrale [Tableau 14].

Sur 216 patients atteints de tumeurs cérébrales qui n'ont pas reçu de radiothérapie, 35 avaient une PTA (RR=1,3[0,45 ; 3,7], p=0,60). En analyse univariée, aucune chirurgie (thyroïdectomie, la néphrectomie ou l'amputation d'une jambe) n'était une variable liée avec la PTA [**Erreur ! Source u renvoi introuvable.**].

Tableau 14. Comparaisons des doses estimées reçues par plusieurs organes présélectionnés respectivement chez les petits, et les non-petits dans la cohorte FCCSS, partie étude sur la taille adulte

Organes	PTA	Sans PTA	p*
<b>Rein</b>			
Dose moyenne (Gy)	8,2	4,1	<0,0001
Écart-type	10,1	7,9	
<b>Thyroïde</b>			
Dose moyenne (Gy)	6,3	2,7	<0,0001
Écart-type	11,2	7,3	
<b>Testis (hommes)</b>			
Dose moyenne (Gy)	1,0	0,9	0,73
Écart-type	4,3	2,2	
<b>Ovaire (femmes)</b>			
Dose moyenne (Gy)	6,1	3,5	0,001
Écart-type	9,5	8,3	
<b>Hypophyse</b>			
Dose moyenne (Gy)	12,0	3,2	<0,0001
Écart-type	18,4	9,9	
<b>Irradiation vertébrale</b>			
Nombre de vertèbres irradiées telles que D90%>15 Gy	6,38	2,07	<0,0001
Écart-type	7,77	4,26	
Variable	Risque relatif (Intervalle de confiance 95%)		
<b>Rein</b>			
D95% ≥ 15 Gy, sur au moins 1 rein	1,65 (1,15-2,36)		
D95% ≥ 15 Gy, sur au moins 1 rein avec < 4 vertèbres irradiées (D20%>10Gy), et sans irradiation hypophysaire (D50%<3Gy)	1,35 (0,52-3,45)		
<b>Thyroïde</b>			
D50% ≥ 1 Gy	2,87 (2,21-3,73)		
D50% ≥ 1 Gy, avec < 4 vertèbres irradiées (D20%>10Gy), et sans irradiation hypophysaire (D50%<3Gy)	0,48 (0,12-1,99)		
<b>Ovaire (femmes)</b>			
D50% ≥ 1 Gy, sur au moins 1 ovaire	2,46 (1,70-3,55)		
D50% ≥ 1 Gy, sur au moins 1 ovaire avec < 4 vertèbres irradiées (D20%>10Gy), et sans irradiation pituitaire (D50%<3Gy)	0,96 (0,41-2,27)		
<b>Hypophyse</b>			
D95 ]0-1[ Gy	2,33 (1,68-3,23)		
D95 ]1-5[ Gy	2,37 (1,37-4,10)		
D95 ]5-10[ Gy	3,62 (1,56-8,41)		
D95 ]10-20[ Gy	3,81 (1,85-7,82)		
D95 ]20-30[ Gy	4,64 (2,59-8,30)		
D95 ≥ 30 Gy	12,88 (8,20-20,23)		
<b>L'irradiation vertébrale</b>			
<b>D90&gt;10 Gy</b>			
1-3 vertèbres	1,33 (0,70-2,53)		
4-6 vertèbres	1,25 (0,77-2,03)		
7-25 vertèbres	1,67 (1,20-2,32)		
<b>D90&gt;15 Gy</b>			
1-3 vertèbres	0,73 (0,35-1,51)		
4-6 vertèbres	1,13 (0,69-1,86)		
7-25 vertèbres	1,98 (1,39-2,82)		
<b>D90&gt;20 Gy</b>			
1-3 vertèbres	1,27 (0,72-2,26)		
4-6 vertèbres	1,30 (0,73-2,30)		
7-25 vertèbres	2,61 (1,73-3,94)		

**Impact des paramètres de radiothérapie tenant compte de la dose hypophysaire et du champ vertébral**

<b>Variabiles finales utilisées pour définir la radiothérapie</b>	<b>Risque relatif (Intervalle de confiance 95%)</b>
Pas de SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95% < 1 Gy	2,12 (1,63-2,76)
Pas de SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95% [1-5[ Gy	2,08 (1,28-3,38)
Pas de SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95% [5-20[ Gy	2,94 (2,03-4,25)
Pas de SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95% [20-40[ Gy	5,78 (4,42-7,56)
Pas de SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95 ≥ 40 Gy	10,29 (7,61-13,91)
SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95% < 1 Gy	4,25 (3,63-4,98)
SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95% [1-20[ Gy	5,45 (4,35- 6,82)
SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95% [20-40[ Gy	10,76 (8,67-13,35)
SVF <sup>1</sup> + irradiation hypophysaire D95% ≥ 40 Gy	28,80 (21,70-38,23)

**Impact des paramètres de radiothérapie tenant compte de la dose hypophysaire et du champ vertébral**

<b>Caractéristiques détaillées</b>	<b>Risque relatif (Intervalle de confiance 95%)</b>
Pas de radiothérapie	1
Irradiation hypophysaire avec < 4 vertèbres irradiées (D20%>10Gy)	
D95% < 1 Gy	1,48 (0,89-2,47)
D95% [1-5[ Gy	2,13 (1,11-4,09)
D95% [5-20[ Gy	3,91 (2,36-6,48)
D95% [20-40[ Gy	9,69 (6,19-15,19)
D95 ≥ 40 Gy	17,25 (11,03-26,97)
Champ vertébral significatif (SVF) <sup>1</sup> +- irradiation hypophysaire	
D95% < 5 Gy	4,12 (3,56-4,75)
D95% [5-20[ Gy	22,16 (14,37-34,16)
D95% [20-40[ Gy	10,76 (8,67-13,35)
D95% ≥ 40 Gy	28,80 (21,70-38,23)
Autre champ vertébral +- irradiation hypophysaire:	
D95% < 1 Gy	2,47 (2,20 -2,78)
D95% [1-5[ Gy	2,01 (1,47-2,76)
D95% [5-20[ Gy	2,26 (1,72-2,97)
D95% [20-40[ Gy	4,60 (3,79-5,57)
D95 ≥ 40 Gy	7,00 (5,42-9,02)

\*, Test de Student ; <sup>1</sup>, SVF (significant vertebral field) Champ vertébral significatif défini comme ≥7 vertèbres recevant chacune D90% ≥ 15 Gy

La chimiothérapie, lorsqu'elle était considérée comme une variable dichotomique n'était pas significativement liée au risque de PTA [Tableau 13]. En regardant pas classe, les agents alkylants étaient associés à la PTA (p = 0,005), tandis que les anthracyclines étaient associées de manière significative à l'absence de PTA (p = 0,003) [Tableau 15]. Plus précisément, une association avec la PTA a été trouvée pour cinq agents alkylants (BCNU, lomustine, melphalan, busulfan et procarbazine). Parmi les 2776 survivants, la dose cumulée de lomustine était en moyenne de 59,0 mg / m<sup>2</sup> [IC 95%, 35,0; 83,0] chez les adultes avec une PTA, contre 11,2 mg/m<sup>2</sup> [IC 95%, 8,3; 14,1] pour les autres. Un conditionnement sans radiothérapie pour une greffe de cellules souches n'était pas significativement associé à un risque d'une PTA (n = 57; 56,14% avec le busulfan, 84,12% avec le melphalan) (RR = 1,9 [0,96; 3,8], p = 0,07). L'administration d'une dose élevée de méthotrexate (n = 327) n'a pas été associée, non plus, à un risque accru d'une PTA (p = 0,5).

Tableau 15. Analyse univariée concernant les variables de chimiothérapie dans la cohorte FCCSS, étude sur la petite taille à l'âge adulte

Type de chimiothérapie	PTA (nombre de survivants / % correspondant % dans le groupe PTA)	Sans PTA (nombre de survivants / % correspondant % dans le groupe sans PTA)	p <sup>1</sup> (analyse dichotomique)	p <sup>2</sup> (analyse quantitative)
<b>Epipodophyllotoxines</b>	54 (15,65)	372 (14,20)	0,47	0,81
<b>Anthracyclines</b>	110 (31,88)	1054 (40,23)	<b>0,003</b>	<b>0,03<sup>5,6</sup> / 0,09<sup>7,6</sup></b>
<b>Agents anti microtubule<sup>3</sup></b>	230 (66,67)	1657 (63,24)	0,21	0,22
<b>Antimétabolites</b>	69 (20,00)	498 (19,01)	0,66	<b>0,04<sup>6</sup></b>
<b>Agents alkylant<sup>4</sup></b>	219 (63,48)	1456 (55,57)	<b>0,005</b>	<b>0,003<sup>6</sup></b>
CDDP	43 (12,46)	266 (10,15)	0,19	
Carboplatine	33 (9,57)	202 (7,71)	0,23	
BCNU	18 (5,22)	69 (2,63)	<b>0,008</b>	<b>0,04</b>
Lomustine	56 (16,23)	88 (3,36)	<b>&lt;0,0001</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Melphalan	16 (4,64)	76 (2,90)	<b>0,08</b>	0,19
Busulfan	16 (4,64)	52 (1,98)	<b>0,002</b>	<b>0,05</b>
Dacarbazine	4 (1,16)	72 (2,75)	0,08	<b>0,02<sup>6</sup></b>
Procarbazine	47 (13,62)	205 (7,82)	<b>0,003</b>	0,49
Caryolysine	15 (4,35)	115 (4,39)	0,97	
Cyclophosphamide	136 (39,42)	1059 (40,42)	0,72	
Holoxan	18 (5,22)	256 (9,39)	<b>0,01</b>	<b>&lt;0,001<sup>6</sup></b>

<sup>1</sup>, chi2 ou test exact de Fisher, analyse dichotomique ; <sup>2</sup>, test de Student, analyse quantitative, dose cumulative mg/m<sup>2</sup> ; <sup>3</sup>, alcaloïdes vinca et taxanes ; <sup>4</sup>, médicaments individuellement analysés lorsque pris par > 20 patients ; <sup>5</sup>, dose cumulative absolue ; <sup>6</sup>, doses inférieures dans le groupe sans PTA ; <sup>7</sup>, formules suivantes utilisées pour convertir en équivalent doxorubicine : daunorubicine : dose totale\*0,5, épirubicine\*0,67, mitoxantrone\*0,4

Le busulfan et le melphalan n'étaient pas des variables corrélées (77,94 % des patients traités par le busulfan ont également reçu du melphalan et 43,62 % des patients traités par le melphalan ont également reçu du busulfan). Ce n'était pas non plus le cas du CCNU avec le busulfan (seulement 2,08 % des patients traités par le CCNU ont également reçu du busulfan et 4,41 % de ceux traités le busulfan). Le CCNU a été utilisé pour traiter 106 enfants pour des tumeurs cérébrales, des lymphomes et des neuroblastomes ; 79/106 (74,5 % dont 12,7 % avec une PTA) n'ont pas reçu de traitement par radiothérapie cérébrale ou comprenant un champ vertébral significatif tel que décrit plus haut [

Tableau 16]. Le busulfan a été utilisé pour traiter 56 patients atteints de neuroblastome, d'ostéosarcome, de tumeurs cérébrales, de lymphomes et de deux cancers rares.

Tableau 16. Caractéristiques des patients de la FCCSS traités avec de la lomustine (CCNU) et ceux traités avec du busulfan

<b>CCNU = lomustine</b>			
	<b>CCNU = 0 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>0 &lt; CCNU &lt; 300 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>CCNU &gt; 300 mg/m<sup>2</sup></b>
PTA	289/2822 (10,24%)	4/49 (8,16%)	52/94 (55,32%)
Type du premier cancer			
Lymphome	493 (87,72%)	38 (6,76%)	31 (5,52%)
Tumeur cérébrale	257 (79,57%)	10 (3,10%)	56 (17,34%)
Neuroblastome	415 (98,81%)	1 (0,24%)	4 (0,95%)
Rétinoblastome	131 (97,76%)	0	3 (2,24%)
Radiothérapie	1544/2822 (54,71%)	14/49 (28,57%)	65/94 (69,15%)
<b>Après exclusion des patients qui ont reçu <math>\geq</math> 5 Gy sur 95% de l'hypophyse</b>			
Radiothérapie	1157/2430 (47,61%)	2/37 (5,41%)	5/34 (4,71%)
Z-score < 0	1204/2410 (49,96%)	20/37 (54,05%)	21/30 (70,00%)
Age moyen au diagnostic (déviat. standard 95%)	6,30 (5,37)	8,49 (3,44)	8,13 (4,24)
Petite taille au diagnostic	223/2410 (9,25%)	2/37 (5,41%)	3/30 (10,00%)
<b>Busulfan</b>			
	<b>Busulfan</b>	<b>No busulfan</b>	
Type du premier cancer			
Neuroblastome	34 (8,10%)	386 (91,90%)	
Sarcome osseux	13 (4,63%)	268 (95,37%)	
Tumeur cérébrale	13 (4,02%)	310 (95,98%)	
Lymphome	5 (0,89%)	557 (99,11%)	
Néphroblastome	1 (0,17%)	574 (99,83%)	
Cancer rare	2 (1,72%)	114 (98,28%)	
Radiothérapie	36/68 (52,94%)	1587/2897 (54,78%)	
<b>Après exclusion des patients qui ont reçu <math>\geq</math> 5 Gy sur 95% de l'hypophyse</b>			
Radiothérapie	19/50 (38%)	1119/2427 (46,11%)	
Z-score < 0	29/50 (58,00%)	1216/2427 (50,10%)	
Age moyen au diagnostic (déviat. standard 95%)	4,94 (4,55)	6,39 (5,36)	
Petite taille au diagnostic	5/50 (10,00%)	223/2427 (61,52%)	

L'insuffisance cardiaque ( $p = 0,02$ ), l'insuffisance rénale ( $p = 0,03$ ) et l'hypothyroïdie ( $p < 0,0001$ ) avant l'âge de 19 ans ont été associées à un risque plus élevé d'une PTA, mais après ajustement des paramètres de radiothérapie, seule persistait l'impact de l'insuffisance rénale ( $p = 0,04$ ).

La puberté précoce auto déclarée ( $n=342$ ) ainsi que la puberté précoce auto déclarée après exclusion de ceux ayant déclaré avoir reçu un traitement freinateur de la puberté ( $n=240$ ) étaient associées à un risque accru de PTA (dans les deux cas,  $p < 0,0001$ ), indépendamment du sexe ( $p < 0,0001$ ) ; 5,6% (19/342) ont déclaré avoir connu une puberté précoce avant ou lors du diagnostic du cancer. La puberté précoce était associée aux tumeurs cérébrales (22,69 % des tumeurs cérébrales), suivies des tumeurs des cellules germinales (13,61 %) et des sarcomes des tissus mous (13,46 %). Dans l'analyse multivariée, ni l'irradiation des ovaires ou des testicules, ni le CCNU ou le busulfan n'ont été trouvés comme facteur de risque de puberté précoce survenant après le cancer (respectivement,  $p=0,56$ ,  $p=0,70$  et  $p=0,12$ ) à la différence de la dose reçue par l'hypophyse avec un risque augmentant avec la dose reçue ( $p < 0,0001$ ).

### Analyse multivariée

Dans les analyses multivariées, deux modèles ont été réalisés : l'un avec des données de traitement et l'autre avec des variables cliniques, tous deux ajustés selon l'année de traitement, le sexe et l'indice de privation français. Dans les deux modèles, 2 caractéristiques propres aux sujets étaient

significatives et se maintenaient dans chaque modèle :

- être jeune au moment du cancer,
- être petit (< 2DS) au moment du diagnostic

La puberté précoce au moment du cancer n'était pas associée à une PTA ( $p=0,59$ ).

Dans le premier modèle prenant en compte les données de traitement, les paramètres significatifs étaient les suivants :

- radiothérapie,
- CCNU à des doses > 300 mg/m<sup>2</sup> (avec un effet de relation de dose),
- busulfan.

La variable "dialyse" pour les patients sans irradiation rénale significative n'a pas été incluse dans le modèle car elle ne concernait que 6 patients.

Les paramètres pertinents pour la radiothérapie étaient la dose de rayonnement à l'hypophyse et le volume des vertèbres irradiées [Tableau 17], le rôle de ce dernier paramètre augmentant le risque d'un facteur 1,3 à 2,4 pour une irradiation comparable de l'hypophyse. Une autre version de ce modèle précisait les caractéristiques de la radiothérapie pour les personnes traitées par radiothérapie mais qui ne comprenait ni un champ vertébral significatif (*id est* incluant 7 vertèbres ou plus) et ni un champ irradiant l'hypophyse à une dose > 1 Gy, en décrivant la dose reçue par les reins ou les ovaires. Ces facteurs étaient importants mais n'ont pas modifié la performance du modèle [Tableau 17, modèles 1bis, 1ter]. Pour les sujets qui ont reçu une dose plus élevée sur l'hypophyse, entre 1 et 5 Gy, et sans champ vertébral significatif, ces recherches n'ont pas été réalisées car il n'y avait pas de sujet rentrant dans cette situation avec une irradiation ovarienne ou rénale telle que définie dans les modèles 1bis ou 1ter. En cas d'irradiation cranio-spinale, il n'y avait pas de différence sur le risque de PTA en fonction de la dose reçue par le rein ou les ovaires (par exemple : pourcentage d'irradiation rénale avec augmentation de la dose d'hypophyse respectivement pour petite et non petite : 63,16%, 0%, 25,00%, 38,46% - 66,16%, 34,48%, 35,48%, 70,00%).

Le CCNU n'était pas une variable corrélée avec d'autres variables quantitatives incluses dans le modèle, ni un facteur modulateur (même si on pouvait observer une légère tendance pour le traitement avec < 5 Gy reçu par 95% de l'hypophyse et sans champ vertébral significatif tel que défini dans le modèle ( $p=0,14$  versus  $p=0,47$ ) ; c'est-à-dire qu'il n'y avait pas d'ajustement du CCNU par rapport à une autre variable quantitative (type dose de radiothérapie) par une relation affine obtenue par régression linéaire (confère les coefficients de corrélation de Pearson qui sont tous significatifs ou les VIF (Facteur d'Inflation de la Variance) qui sont tous proches de 1, ce qui est en faveur d'un modèle robuste, sans multicollinéarité [Tableau 18].

Dans le second type de modèle prenant en compte les informations cliniques, les séquelles significatives étaient [Tableau 17, modèle 2] :

- une scoliose (directement lié au cancer ou séquelle de ses thérapeutiques),
- une dialyse,
- une hypothyroïdie dans l'enfance (directement lié au cancer ou séquelle de ses thérapeutiques),
- une puberté précoce (directement lié au cancer ou séquelle de ses thérapeutiques),
- insuffisance cardiaque

Tableau 17. Modèles de régression logistique multivariée associés à la petite taille adulte dans la cohorte FCCSS après exclusion des patients traités par GH, ajustés sur l'année de traitement, le sexe et l'index de déprivation sociale Fdep09; FFCC, étude PTA.

Variables	RR <sup>1</sup>	95%IC <sup>2</sup>	p	RR <sup>1</sup>	95%IC <sup>2</sup>	P
Cohorte sans les patients traités par GH						
MODELE 1 AUC <sup>3</sup> = 0,824				MODELE 1 bis / 1 ter AUC <sup>3</sup> = 0,820 / 0,822		
Age au diagnostic (an)	0,91	0,88	0,95	<0,0001		
Petite taille au diagnostic (<-2 DS <sup>4</sup> )	6,74	4,61	9,86	<0,0001		
CCNU						
< 300 mg/m <sup>2</sup> versus 0	0,30	0,04	2,42	0,26		
[300-600[ mg/m <sup>2</sup>	4,21	1,61	11,01	<b>0,003</b>		
≥ 600 mg/m <sup>2</sup>	9,12	2,75	30,24	<b>0,0003</b>		
Busulfan	4,53	2,10	9,77	<b>0,0001</b>		
Radiothérapie / versus sans radiothérapie						
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% < 1 Gy	1,96	1,26	3,06	<b>0,003</b>		
Modèle 1bis avec irradiation du rein (≥ 10 Gy on 95% ≥ 1 rein)				2,92	1,48	5,79
Sans irradiation du rein				1,78	1,11	2,85
Modèle 1ter avec irradiation des ovaires				3,39	1,77	6,52
Sans irradiation des ovaires				1,66	1,03	2,69
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [1-5[ Gy	3,10	1,43	6,73	<b>0,004</b>		
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [5-20[ Gy	4,24	1,98	9,06	<b>0,0002</b>		
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [20-40[ Gy	10,16	5,18	19,94	<0,0001		
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95 ≥ 40 Gy	19,48	8,73	43,48	<0,0001		
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% < 1 Gy	4,62	2,77	7,72	<0,0001		
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [1-20[	6,80	3,17	14,61	<0,0001		
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [20-40[ Gy	13,25	6,00	29,26	<0,0001		
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% ≥ 40 Gy	47,36	15,37	145,91	<0,0001		
MODELE 2 <sup>2</sup> / clinique AUC = 0,756						
Age au diagnostic (an)	0,92	0,89	0,96	<0,0001		
Petite taille au diagnostic (<-2SD)	6,37	4,38	9,26	<0,0001		
Dialyse	2,27	0,93	5,53	<b>0,07</b>		
Hypothyroïdie	3,97	2,00	7,90	<0,0001		
Puberté précoce	2,37	1,66	3,41	<0,0001		
Scoliose	4,54	2,49	8,27	<0,0001		
Insuffisance cardiaque	2,79	1,11	7,03	<b>0,03</b>		

<sup>1</sup>, RR, risque relatif ; <sup>2</sup>, IC, intervalle de confiance ; <sup>3</sup>, AUC, area under curve, aire sous la courbe ; <sup>4</sup>, DS, déviation standard ; <sup>5</sup>, SVF, significatif vertebral field, champ vertébral significatif, défini comme ≥7 vertèbres avec pour chacune D90% > 15 Gy

Tableau 18. Analyse de corrélation et colinéarité entre les paramètres significatifs des modèles proposés lors des analyses multivariées ; étude sur la petite taille adulte dans la FCCSS

Coefficient de corrélation de Pearson et son p						
	Z-score	Nombre de vertèbres irradiées (D90 > 15)	Dose moyenne hypophyse	Âge au moment du diagnostic	Dose cumulée de lomustine	Nombre de médicaments
Z-score	1					
Nombre de vertèbres irradiées (D90 > 15)	-0,28	1				
Dose moyenne hypophyse	-0,30	0,41	1			
Age au diagnostic	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1		
Dose cumulée de lomustine	0,10	0,91	0,08	0,03	1	
Nombre de médicaments	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,11	0,13	1
	-0,24	0,31	0,29	0,12	<0,0001	
	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
	-0,01	0,03	-0,03			
	0,51	0,06	0,06			
Facteurs d'inflation de la variance						
			1,28			
			1,28			
			1,02			
			1,18			
			1,01			
Répartition busulfan / melphalan / lomustine						
			Busulfan (parmi PTA)	Melphalan (parmi PTA)	Lomustine (parmi PTA)	
			100	58,02 (83,33)	1,87 (0)	
			83,93 (83,33)	100	1,87 (4,17)	
			3,57 (0)	2,47 (8,33)	100	
Répartition de la puberté précoce selon les types de cancer						
			% de tumeurs cérébrales	% de tumeurs germinales extra-crâniennes	% de sarcomes des tissus mous	
			22,69	13,61	13,46	

### Analyse de sensibilité

En limitant l'analyse aux 2 477 patients qui n'ont reçu aucune radiothérapie (n = 1 343) ou moins de 5 Gy sur l'hypophyse et moins de 15 Gy sur 90 % des 7 vertèbres (n = 1 134), les mêmes facteurs analysables (radiothérapie, CCNU, busulfan, petite taille au diagnostic, jeune âge) augmentent significativement le risque de PTA (n = 131). Lors de cette analyse, le CCNU était représenté sous une forme distincte dans 2 classes pour avoir au moins 30 patients par groupe. Traitée pour une tumeur cérébrale, la radiothérapie sur un rein ou sur les gonades n'était pas significative, ni liée à une des variables introduites dans le modèle [Tableau 19, modèles 3 et 4]. Le busulfan a été associé à une hypothyroïdie (p = 0,04), mais le CCNU à une dose > 300 mg/m<sup>2</sup> n'a pas été associé à une hypothyroïdie, ni à une puberté précoce (p = 0,29).

Le modèle a ensuite été testé pour prédire tout problème de croissance défini par un Z-score négatif (<-0,5) et était bien ajusté [Tableau 19, modèle5].

Tableau 19. Analyses de sensibilité des variables incluses dans les modèles de prédiction d'une PTA

Restriction sur les 2477 patients qui n'ont pas été traités avec de la radiothérapie (n=1343) ou qui ont reçu <5 Gy sur l'hypophyse et sans SVF <sup>5</sup> (n=1134)				
MODELE 3a AUC <sup>3</sup> = 0,771			MODELE 3b / 3c AUC <sup>3</sup> = 0,755 / 0,78	
Variabes	RR <sup>1</sup> (IC <sup>2</sup> 95%)	p	RR <sup>1</sup> (IC <sup>2</sup> 95%)	p
Age au diagnostic (années)	0,95 (0,91-0,99)	<b>0,01</b>		
Petite taille au diagnostic (<-2DS <sup>4</sup> )	7,96 (4,95-12,80)	<b>&lt;0,0001</b>		
Lomustine (≥ 300 mg/m <sup>2</sup> )	4,54 (1,41-14,57)	<b>0,008</b>		
Busulfan	5,82 (2,46-13,75)	<b>&lt;0,0001</b>		
Radiothérapie / versus pas de radiothérapie				
Hypophyse D95% < 1 Gy	2,28 (1,44-3,60)	<b>0,0004</b>		
Hypophyse D95% [1-5[ Gy	3,12 (1,44-6,77)	<b>0,004</b>		
Modèle 3b avec irradiation rénale (D95% ≥ 15 Gy ≥ 1 rein)			2,10 (1,17-3,76)	<b>0,01</b>
Modèle 3c avec irradiation ovarienne (D95% ≥ 3 Gy ≥ 1 ovaire)			3,78 (1,86-7,66)	<b>0,002</b>
<b>MODEL 4 / clinique</b> AUC <sup>3</sup> = 0,755				
Age au diagnostic (années)	0,96 (0,92-1,00)	<b>0,04</b>		
Petite taille au diagnostic (<-2SDS <sup>4</sup> )	7,83 (4,85-12,65)	<b>&lt;0,0001</b>		
Dialyse	3,19 (1,09-9,34)	<b>0,03</b>		
Hypothyroïdie	5,73 (1,81-18,17)	<b>0,003</b>		
Puberté précoce	2,05 (1,20-3,49)	<b>0,009</b>		
Scoliose	7,24 (3,35-15,67)	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>Variable d'intérêt : Z-score négatif (&lt;-0,5) / cohorte sans GH</b>				
<b>MODELE 5</b>				
Age au diagnostic (années)	0,98 (0,96-0,99)	<b>0,01</b>		
Petite taille au diagnostic (<-2SDS <sup>4</sup> )	6,26 (4,52-8,65)	<b>&lt;0,0001</b>		
Lomustine				
< 300 mg/m <sup>2</sup> versus 0	1,50 (0,76-2,95)	<b>0,24</b>		
300—600 mg/m <sup>2</sup>	2,66 (1,29-5,51)	<b>0,0008</b>		
> 600 mg/m <sup>2</sup>	5,45 (1,42-20,86)	<b>0,01</b>		
Busulfan	2,96 (1,65 -5,33)	<b>0,0003</b>		
Radiothérapie / versus pas de radiothérapie				
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [1-5[ Gy	1,66 (1,31-2,09)	<b>&lt;0,0001</b>		
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [5-20[ Gy	1,97 (1,40-2,77)	<b>&lt;0,0001</b>		
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [20-40[ Gy	3,50 (2,16-5,69)	<b>&lt;0,0001</b>		
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% ≥ 40 Gy	6,74 (3,31-13,73)	<b>&lt;0,0001</b>		
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% < 1 Gy	2,64 (1,91-3,66)	<b>&lt;0,0001</b>		
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [1-20[ Gy	2,92 (1,70-5,02)	<b>0,0001</b>		
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [20-40[ Gy	3,71 (1,94-7,11)	<b>&lt;0,0001</b>		
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% ≥ 40 Gy	19,94 (4,40-90,31)	<b>0,0001</b>		

<sup>1</sup>, RR, risque relatif ; <sup>2</sup>, IC, intervalle de confiance ; <sup>3</sup>, AUC, area under curve, aire sous la courbe ; <sup>4</sup>, DS, déviation standard ; <sup>5</sup>, SVF, significant vertebral field, champ vertébral significatif, défini comme ≥7 vertèbres avec pour chacune D90% > 15 Gy

## Ensemble de la cohorte (avec ou sans GH)

### *Analyse des facteurs de risque prédictifs d'avoir reçu un traitement par GH pendant l'enfance*

Au total, 190 survivants ont été traités par GH. Ils avaient été plus fréquemment traités pour des tumeurs cérébrales que ceux qui n'en avaient pas reçus (56,1 % contre 7,8 %) et avaient reçu une dose de rayonnement plus élevée à l'hypophyse (30,0 Gy +/- 16,8 contre 4,0 +/- 11,2,  $p < 0,0001$ ) [Tableau 12]. Dans l'analyse multivariée, avoir été traité pour une tumeur cérébrale même sans radiothérapie ( $p = 0,004$ ) était une variable significative, ainsi que le CCNU  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) à la différence du busulfan [Tableau 20 modèle 6]. Dans cette analyse, seule la variable de radiothérapie concernant l'irradiation cérébrale a été retenue, le champ vertébral n'ayant pas de lien avec une insuffisance antéhypophysaire.

Tableau 20. Modèles de régression logistique multivariée associés à un traitement par GH dans l'enfance dans la cohorte FCCSS après exclusion des patients traités par GH, ajustés sur l'année de traitement, le sexe et l'index de déprivation sociale Fdep09; FFCC, étude PTA.

Cohorte entière (avec et sans GH <sup>5</sup> )		
MODELE 6 / variable d'intérêt = traitement par GH <sup>5</sup>		
AUC <sup>3</sup> = 0.793		
Variabiles	RR <sup>1</sup> (IC <sup>2</sup> 95%)	p
Age au diagnostic (années)	0.91 (0.88-0.93)	<0.0001
Petite taille au diagnostic (<-2DS <sup>4</sup> )	2.21 (1.42-3.75)	0.0007
Lomustine ( $\geq 300$ mg/m <sup>2</sup> versus < 300 mg/m <sup>2</sup> ou sans)	7.98 (3.45-18.46)	<0.0001
Radiothérapie / versus no radiothérapie		
hypophyse D95% < 5 Gy	10.12 (4.66-21.95)	<0.0001
hypophyse D95% [5-20[ Gy	64.14 (27.50-149.60)	<0.0001
hypophyse D95% $\geq 20$ Gy	124.31 (55.16-275.16)	<0.0001
Tumeur cérébrale non traitée par radiothérapie	5.51 (1.10-27.64)	0.04

<sup>1</sup>, RR, risque relatif ; <sup>2</sup>, IC, intervalle de confiance ; <sup>3</sup>, AUC, area under curve, aire sous la courbe ; <sup>4</sup>, DS, déviation standard ; <sup>5</sup>, GH, Growth Hormon, hormone de croissance

### *Analyse des facteurs de risque prédictifs d'avoir reçu un traitement par GH pendant l'enfance et/ou d'avoir une petite taille à l'âge adulte*

Dans un modèle multivarié réalisé sur l'ensemble de la cohorte et étudiant le risque « d'avoir été traité par GH et/ou d'avoir une PTA » (risque GH/PTA), les mêmes variables incluses dans le modèle 1 étaient significativement liée à ce risque [Tableau 21, modèle 7]. Des précisions ont pu être apportées concernant l'impact de la radiothérapie en fonction de l'âge. Le facteur de risque le plus important était une irradiation hypophysaire  $\geq 20$  Gy avant l'âge de huit ans [Tableau 21, modèle 8]. Chez les enfants de plus de huit ans, le risque « d'avoir été traité par GH et/ou d'avoir une PTA » après la radiothérapie n'était pas significatif si l'hypophyse recevait moins de 1 Gy (respectivement,  $p = 0,16$

et  $p = 0,12$ ), quelle que soit l'étendue du champ (avec ou sans champ vertébral significatif). Lorsque la dose hypophysaire était supérieure à 1 Gy, le risque « d'avoir été traité par GH et/ou d'avoir une PTA » était de 1,42 à 5,22 fois plus élevé si la radiothérapie avait été réalisée avant l'âge de huit ans. Seuls 34,58% des patients dont l'hypophyse avait reçu  $\geq 40$  Gy ne présentaient pas de PTA, ni n'avaient été traités par GH. Pour ceux qui avaient reçu plus de 40 Gy sur 95% de l'hypophyse et qui avaient été traités par GH et/ou qui ont une PTA, l'âge moyen au diagnostic était 7,27 ans [IC 95% 6,45-8,10] par rapport au groupe « sans PTA, et sans traitement par GH » où l'âge moyen était 9,05 ans [IC 95% 7,54-10,57],  $p = 0,04$ . Le CCNU à une dose  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> et le busulfan ont été conservés dans le modèle final. Le CCNU et le busulfan n'étaient pas des facteurs d'interaction significatifs, mais on a observé une tendance d'interaction positive pour le busulfan avec tous les traitements de radiothérapie ( $p=0,09$ ). Comme l'ajout de ces interactions n'avait pas modifié l'ajustement du modèle ni le risque relatif calculé, nous ne les avons finalement pas conservés dans le modèle final.

Tableau 21. Modèles de régression logistique multivariée associés « à la petite taille adulte et/ou un traitement par GH pendant l'enfance » dans la cohorte FCCSS après exclusion des patients traités par GH, ajustés sur l'année de traitement, le sexe et l'index de déprivation sociale Fdep09; FFCC, étude PTA.

<b>MODELE 7 / variable d'intérêt "antécédent d'un traitement par GH<sup>6</sup> pendant l'enfance et/ou petite taille à l'âge adulte"</b>		
<b>AUC<sup>3</sup>=0,863</b>		
<b>Variabiles</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Age au diagnostic (années)	0,89 (0,86-0,92)	<0,0001
Petite taille au diagnostic (<-2DS <sup>4</sup> )	5,84 (4,15-8,22)	<0,0001
Tumeur cérébrale non traitée par radiothérapie	3,84 (1,34-10,96)	<b>0,006</b>
Lomustine		
< 300 mg/m <sup>2</sup> versus 0	0,48 (0,14-1,64)	<b>0,24</b>
[300-600[ mg/m <sup>2</sup>	3,38 (1,45-7,90)	<b>0,005</b>
≥ 600 mg/m <sup>2</sup>	9,45 (3,30-27,05)	<0,0001
Busulfan	3,81 (1,93-7,55)	<b>0,0001</b>
Radiothérapie / versus pas de radiothérapie		
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% < 1 Gy	2,33 (1,55-3,53)	<0,0001
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [1-5[ Gy	5,61 (3,02-10,40)	<0,0001
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [5-20[ Gy	15,88 (9,44-26,71)	<0,0001
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [20-40[ Gy	27,74 (16,37-47,01)	<0,0001
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% ≥ 40 Gy	54,33 (29,02-101,72)	<0,0001
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% < 1 Gy	4,74 (2,90-7,76)	<0,0001
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [1-20[	11,76 (6,04-22,87)	<0,0001
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [20-40[ Gy	41,04 (22,27-75,62)	<0,0001
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% ≥ 40 Gy	102,85 (40,80-259,31)	<0,0001
<b>MODELE 8 / variable d'intérêt "antécédent d'un traitement par GH<sup>6</sup> pendant l'enfance et/ou petite taille à l'âge adulte"</b>		
<b>AUC<sup>3</sup>=0,865</b>		
Age au diagnostic (années)	0,94 (0,90-0,98)	<b>0,005</b>
Petite taille au diagnostic (<-2DS <sup>4</sup> )	6,41 (4,53-9,06)	<0,0001
Tumeur cérébrale non traitée par radiothérapie	3,87 (1,37-10,96)	<b>0,01</b>
Lomustine		
< 300 mg/m <sup>2</sup> versus 0	0,41 (0,12-1,47)	0,17
[300-600[ mg/m <sup>2</sup>	2,87 (1,22-6,74)	<b>0,02</b>
≥ 600 mg/m <sup>2</sup>	8,85 (3,05-25,68)	<0,0001
Busulfan	3,76 (1,90-7,45)	<b>0,0001</b>
Radiothérapie / versus pas de radiothérapie		
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% < 1Gy + < 8 ans au diagnostic	2,56 (1,64-4,00)	<0,0001
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% < 1Gy + ≥ 8 ans au diagnostic	1,76 (0,81-3,82)	0,16
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse [1-20[Gy + < 8 ans au diagnostic	10,75 (6,50-17,78)	<0,0001
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [1-20[Gy + ≥ 8 ans au diagnostic	7,52 (3,77-14,98)	<0,0001
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% ≥ 20Gy + < 8 ans au diagnostic	48,43 (27,97-83,87)	<0,0001
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% ≥ 20Gy + ≥ 8 ans au diagnostic	18,22 (9,36-35,5)	<0,0001
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% < 1Gy + < 8 ans au diagnostic	5,55 (3,27-9,40)	<0,0001
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% < 1Gy + ≥ 8 ans au diagnostic	2,45 (0,78-7,68)	0,12
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [1-20[Gy + < 8 ans au diagnostic	25,53 (9,55-58,02)	<0,0001
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [1-20[Gy + ≥ 8 ans au diagnostic	4,89 (1,86-12,86)	<b>0,001</b>
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% ≥ 20Gy + < 8 ans au diagnostic	78,79 (36,38-170,66)	<0,0001
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% ≥ 20Gy + ≥ 8 ans au diagnostic	30,80 (15,13-62,71)	<0,0001

<sup>1</sup>, RR, risque relatif ; <sup>2</sup>, IC, intervalle de confiance ; <sup>3</sup>, AUC, area under curve, aire sous la courbe ; <sup>4</sup>, DS, déviation standard ; <sup>5</sup>, SVF, significant vertebral field, champ vertébral significatif, défini comme ≥7 vertèbres avec pour chacune D90% > 15 Gy ; <sup>6</sup>, GH, Growth Hormon, hormone de croissance

### Analyse de sensibilité

La lomustine était souvent utilisée dans le cadre des traitements des tumeurs cérébrales, ce qui pourrait être un biais dans l'analyse du lien de la variable « lomustine » avec le risque de PTA car comme, cela a été montré plus haut, le risque de PTA est très fortement liée à une irradiation de l'hypophyse à haute dose (traitement potentiel des tumeurs cérébrales) et également lié directement à certaines tumeurs cérébrales, qui peuvent envahir l'hypophyse et être responsable d'un déficit hormonal. Dans ce cadre, nous avons testé le modèle sur l'ensemble de la cohorte, après avoir exclus les patients traités pour une tumeur cérébrale ainsi que ceux qui avaient reçu une radiothérapie exposant l'hypophyse à des doses supérieures à 5 Gy ou des radiothérapies avec un champ vertébral significatif. Même dans cette situation, la lomustine  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> demeurait un facteur de risque significatif en analyse multivariée [Tableau 22, modèle 9].

Une dernière analyse a été effectuée pour vérifier la stabilité des facteurs mis en cause tout en se rappelant que concernant les variables de radiothérapie il s'agissait d'une estimation de la dose recalculée *a posteriori* mais selon une méthode homogène et stable pour tous les patients à partir des données dosimétriques récupérées dans les dossiers des patients [Tableau 22, modèle 10]. Néanmoins, l'impact de la dose reçue par l'hypophyse étant majeure et cet organe étant petit, nous avons refait l'analyse en tenant compte de la distribution de doses à proximité de la selle turcique, et en calculant un facteur d'hétérogénéité, au risque de sous-évaluer l'impact de doses faibles reçues par l'hypophyse. Nous avons alors défini la dose reçue par l'hypophyse en sélectionnant la dose reçue par la majeure partie du volume hypophysaire (dose minimale) en l'absence d'hétérogénéité mais en prenant en compte une dose plus forte (la dose reçue que par 5% du volume) en cas d'hétérogénéité importante [confère le chapitre méthodes de cette thèse]. Les mêmes variables sont restées significatives, avec des estimations similaires des risques relatifs. La principale modification était dans l'estimation des risques relatifs concernant les paramètres de radiothérapie qui ont été très augmentées à partir du moment où l'hypophyse avait reçu plus de 1 Gy, ce qui majore le lien de causalité entre des doses de radiothérapie faibles, dès 1 Gy, reçues sur l'hypophyse.

Tableau 22. Analyses de sensibilité - Modèles de régression logistique multivariée associés « à la petite taille adulte et/ou un traitement par GH pendant l'enfance » dans la cohorte FCCSS après exclusion des patients traités par GH, ajustés sur l'année de traitement, le sexe et l'index de déprivation sociale Fdep09; FFCC, étude PTA.

<b>Restriction sur les 2146 patients non traités pour une tumeur cérébrale et qui n'ont pas reçu de traitement de radiothérapie, ou avec une radiothérapie irradiant l'hypophyse &lt; 5 Gy et sans SVF<sup>5</sup></b>			
<b>MODELE 9 / variable d'intérêt "antécédent d'un traitement par GH<sup>6</sup> pendant l'enfance et/ou petite taille à l'âge adulte"</b>			
<b>AUC<sup>3</sup>=0,801</b>			
<b>Variab</b>	<b>RR<sup>1</sup> (IC<sup>2</sup> 95%)</b>	<b>p</b>	
Age au diagnostic (années)	0,95 (0,91-0,99)	<b>0,0009</b>	
Petite taille au diagnostic (<-2DS <sup>4</sup> )	6,85 (4,36-10,75)	<b>&lt;0,0001</b>	
Lomustine (≥ 300 mg/m <sup>2</sup> )	4,95 (1,66-14,76)	<b>0,004</b>	
Busulfan	7,28 (3,42-15,50)	<b>&lt;0,0001</b>	
Radiothérapie / versus pas de radiothérapie			
Hypophyse D95% < 1 Gy	2,25 (1,51-3,36)	<b>&lt;0,0001</b>	
Hypophyse D95% [1-5[ Gy	4,42 (2,18-8,96)	<b>&lt;0,0001</b>	
<b>En prenant en compte dans l'estimation de la dose, l'hétérogénéité possible de la distribution de dose au niveau de l'hypophyse, avec h=100*(dose maximale/hypophyse - dose minimale/hypophyse)/dose médiane/hypophyse - si h ≤ 30 alors dose hypophyse = D95%, if 30&lt;h&lt;50 alors dose hypophyse = D50%, if h&gt; 50 alors dose hypophyse = D5%</b>			
<b>MODELE 10 / variable d'intérêt "antécédent d'un traitement par GH<sup>6</sup> pendant l'enfance et/ou petite taille à l'âge adulte"</b>			
<b>AUC<sup>3</sup>=0,863</b>			
<b>Variab</b>	<b>RR<sup>1</sup> (IC<sup>2</sup> 95%)</b>	<b>Rappel RR<sup>1</sup> (IC<sup>2</sup> 95%) Modèle 7</b>	<b>p</b>
Age au diagnostic (années)	0,90 (0,87-0,94)	0,89 (0,86-0,92)	<b>&lt;0,0001</b>
Petite taille au diagnostic (<-2DS <sup>4</sup> )	6,23 (4,39-8,83]	5,84 (4,15-8,22)	<b>&lt;0,0001</b>
Tumeur cérébrale non traitée par radiothérapie	5,75 (1,34-24,71)	3,84 (1,34-10,96)	<b>0,001</b>
Lomustine			
< 300 mg/m <sup>2</sup> versus 0	1,07 (0,27-4,17)	0,48 (0,14-1,64)	<b>0,62</b>
[300-600[ mg/m <sup>2</sup>	5,08 (2,24-11,68)	3,38 (1,45-7,90)	<b>0,0002</b>
≥ 600 mg/m <sup>2</sup>	15,72 (5,71-43,25)	9,45 (3,30-27,05)	<b>&lt;0,0001</b>
Busulfan	4,66 (2,09-10;40)	3,81 (1,93-7,55)	<b>0,001</b>
Radiothérapie / versus pas de radiothérapie			
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% < 1 Gy	1,83 (1,09-3,07)	2,33 (1,55-3,53)	<b>0,004</b>
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [1-5[ Gy	2,76 (1,09-6,95)	5,61 (3,02-10,40)	<b>0,05</b>
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [5-20[ Gy	4,86 (2,16-10,96)	15,88 (9,44-26,71)	<b>&lt;0,0001</b>
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95% [20-40[ Gy	7,61 (4,03-14,36)	27,74 (16,37-47,01)	<b>&lt;0,0001</b>
Pas de SVF <sup>5</sup> et hypophyse D95 ≥ 40 Gy	7,31 (3,80-14,06)	54,33 (29,02-101,72)	<b>&lt;0,0001</b>
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% < 1 Gy	4,68 (2,56-8,58)	4,74 (2,90-7,76)	<b>&lt;0,0001</b>
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [1-20[	6,92 (3,12-15,36)	11,76 (6,04-22,87)	<b>&lt;0,0001</b>
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% [20-40[ Gy	16,39 (7,83-34,33)	41,04 (22,27-75,62)	<b>&lt;0,0001</b>
SVF <sup>5</sup> + hypophyse D95% ≥ 40 Gy	36,00 (16,76-77,34)	102,85 (40,80-259,31)	<b>&lt;0,0001</b>

<sup>1</sup>, RR, risque relatif ; <sup>2</sup>, IC, intervalle de confiance ; <sup>3</sup>, AUC, area under curve, aire sous la courbe ; <sup>4</sup>, DS, déviation standard ; <sup>5</sup>, SVF, significant vertebral field, champ vertébral significatif, défini comme ≥7 vertèbres avec pour chacune D90% > 15 Gy ; <sup>6</sup>, GH, Growth Hormon, hormone de croissance

## V- Discussion

Sur cette population importante portant sur 2965 survivants français traité pour tout type de cancers pédiatrique solide ou de lymphomes, dont 190 sujets qui avaient été traités par GH pendant l'enfance ou l'adolescence, nous avons rapporté, dans des ordres de grandeur similaire aux autres cohortes, une petite taille finale pour 9,15% des survivants (Knijnenburg, Mulder et al. 2013, Chemaitilly and Sklar 2018). De même que de précédentes études, nous avons constaté que le jeune âge au moment du traitement, un retard de croissance au moment du diagnostic et un traitement par radiothérapie augmentent le risque de PTA. De plus, nous avons confirmé que plus la dose sur l'hypophyse augmentait, plus le risque de PTA était élevé et plus la taille adulte était petite, et nous avons estimé, pour la première fois sur une grande cohorte, la relation entre la dose de radiation reçue à cet organe et le risque de PTA. Néanmoins, dans l'ensemble de la cohorte, après 40 Gy sur l'hypophyse, 53,66 % des SCC n'ont pas eu de problème de croissance (c'est-à-dire ni traitement par GH ni PTA). Nous avons également confirmé l'impact direct d'une irradiation d'un grand volume vertébral alors que l'irradiation d'une jambe ne s'est pas avérée être un facteur de risque significatif de PTA. Nous avons pu préciser la définition d'un champ vertébral significativement impactant la croissance au risque d'avoir une PTA (c'est-à-dire une taille inférieure à 2 dérivations standards) : 7 vertèbres recevant 15 Gy (champ défini précisément dans notre cohorte comme un champ irradiant  $\geq 7$  vertèbres dont chacune avait été irradiée telle que  $D_{90\%} \geq 15$  Gy) ; en accord avec la littérature, le volume irradié étant le facteur clé plutôt que la dose.

**De façon novatrice**, nous avons constaté un risque accru de PTA avec un traitement comprenant du CCNU (lomustine) à des doses  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> ainsi qu'avec du busulfan – sans impact des anthracyclines, contrairement à Knijnenburg et al. mais qui avaient décrit la radiothérapie uniquement par le champ d'irradiation et n'avait pas étudié la relation dose-effet avec la dose de radiation reçue à l'hypophyse et aux vertèbres (Knijnenburg, Raemaekers et al. 2013). Les alkylants n'étaient pas significatifs dans leur cohorte, mais ils n'avaient pas analysé l'impact spécifique du CCNU, ni du busulfan.

Le CCNU était souvent utilisé pour les tumeurs cérébrales, mais même après avoir exclu ces types de cancers dans l'analyse, le CCNU  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> était toujours un facteur significatif dans l'analyse multivariée, ou associé dans toute la cohorte au risque d'avoir été traité par GH.

A notre connaissance, c'est la première fois que le busulfan et le CCNU à des doses  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup>, avec un effet de relation de dose, sont associés à un retard de croissance. Une précédente étude réalisée sur des rats a montré qu'après CCNU, il y avait une perturbation de la fonction neurosécrétoire du système hypothalamo-hypophysaire (Pietrzak 1990). D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'impact du CCNU et étudier la physiopathologie, en particulier chez l'homme. Le CCNU est un nitrosurée et de par sa lipophilie et sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique pourrait avoir un impact direct sur l'hypophyse (Walker and Hilton 1976, Ziegler, Magrath et al. 1976). D'autres potentiels facteurs confondants n'ont pu être analysés (métastases cérébrales, déjà déficit en GH chez ces patients, radiosensibilité accrue...) Pour étudier la radiosensibilité, et en particulier son effet sur les petites doses, il manque ici des données précises : délai entre le traitement par CCNU et l'irradiation, et les estimations de doses physiques devraient être converties en dose équivalente de fractions de 2 Gy (EQD2) car la dose fractionnée est un déterminant important des effets tardifs (Cohen, Rovelli et al. 1999, Fowler 2010, van Dijk, van Os et al. 2014). Or dans nos données des

doses faibles estimées (< 5 Gy) étaient des doses en bordure de champ ou à distance du champ (particulièrement pour les doses < 1 Gy) et donc des doses par fraction très faibles (bien inférieur à 1,5 Gy / fraction).

Le busulfan a été décrit comme augmentant les séquelles dues à la radiothérapie (Seddon, Cassoni et al. 2005, Bolling, Dirksen et al. 2009) et comme étant un facteur de risque d'hypothyroïdie (Izaki, Goto et al. 2007). Ces actions pourraient être des hypothèses expliquant la relation trouvée entre busulfan et PTA. Dans notre étude, le busulfan était associé à une hypothyroïdie qui n'était pas secondaire à la radiothérapie, mais en regardant plus en détail, tous ces patients ont été traités pour un neuroblastome et pourraient avoir reçu des scintigraphies/thérapie MIBG qui pourraient être un biais (mais des données précises sur ces examens manquaient) (Picco, Garaventa et al. 1993, van Santen, de Kraker et al. 2002). L'acide rétinoïque, utilisé dans le neuroblastome, a été décrit comme un facteur de risque de diminution de la taille finale en raison de la fermeture prématurée de la plaque de croissance épiphysaire, ce qui peut être un biais de confusion car nous n'avions pas les données concernant le traitement par acide rétinoïque (Hobbie, Mostoufi et al. 2011). Dans le dernier modèle, le busulfan semble interagir avec les variables de la radiothérapie, ce qui pourrait expliquer un rôle de radiosensibilité.

Le busulfan et le CCNU sont connus pour être des facteurs de risque de dysfonctionnement hormonal testiculaire/ovarien, ce qui peut être une cause de problème de croissance (Dahlgren, Holm et al. 1972, Afify, Shaw et al. 2000).

Par ailleurs, dans la cohorte entière, la variable «tumeurs cérébrales », même en ne considérant que celles non traitées par radiothérapie, était une variable significativement liée au risque « de PTA et/ou d'un traitement par GH pendant l'enfance ». Cela peut être par un effet direct de l'hydrocéphalie sur l'axe hypothalamus/hypophyse (Merchant, Rose et al. 2011), une neurofibromatose de type 1, comme parfois associé aux gliomes optiques, augmentant le risque de PTA en raison d'un pic plus faible de GH à la puberté, ou d'une puberté précoce (Antal and Balachandar 2019).

Comme la croissance est influencée simultanément par plusieurs hormones (GH, hormones thyroïdiennes et stéroïdes sexuels), nous avons proposé un modèle "clinique". Les séquelles graves comme l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale entraînant le besoin de dialyse (Andre, Bourquard et al. 2003, Oliveira, Siviero-Miachon et al. 2008), des problèmes rachidiens sévères (Riseborough, Grabias et al. 1976, Wallace, Shalet et al. 1990, Laverdiere, Cheung et al. 2005) et les séquelles endocriniennes comme la puberté précoce (Noorda, Somers et al. 2001), l'hypothyroïdie (Chow, Liu et al. 2013, Geurten, Geurten et al. 2019) jouent probablement un rôle dans le risque de PTA et/ou d'avoir été traité par GH, associés aux faits d'être petit et jeune au diagnostic du cancer. Dans cette étude, nous avons tenu compte de l'année de naissance et du fait que la population française avait une taille adulte grandissante, avec souvent des enfants plus grands que leurs parents. Néanmoins, cette approche ne tient pas compte de terrains génétiques particuliers qui aurait favorisé une PTA, où les mensurations des parents auraient été nécessaires et auraient permis d'améliorer les performances des modèles pour prédire le risque de PTA (aire sous la courbe des modèles). Il n'y a cependant pas de raisons pour que ces facteurs non contrôlés aient introduit un biais dans nos résultats de part une corrélation avec les facteurs de risque que nous avons étudiés

Malgré ces quelques biais de confusion que nous n'avons pas pu complètement éliminés, l'un des points forts de notre étude est l'estimation des histogrammes de dose/volume sur différents organes après reconstruction sur fantômes des traitements de radiothérapie à partir des données collectées dans les dossiers médicaux - avec vérification secondaire de la distribution globale des doses dans la tête pour diminuer l'impact de petites doses potentielles qui pourraient être dues à une sous-estimation de la dose due à une erreur d'estimation de la situation hypophysaire et/ou à une dose plus élevée à proximité immédiate. Deux points viennent renforcer nos résultats concernant le lien entre la radiothérapie, même à faible dose sur l'hypophyse et la PTA :

- Une seconde analyse réalisée en modifiant la façon de définir la dose reçue par l'hypophyse en tenant davantage compte de la possibilité d'une hétérogénéité de la dose et d'une dose plus importante à proximité a été réalisée – au risque de sous évaluer l'impact de faibles doses. Même dans ce modèle (modèle 10), un impact a été retrouvé dès des doses  $> 1$  Gy et principalement après 5 Gy
- Comme nous n'avons pas converti en EQD2, les petites doses reçues par l'hypophyse n'étaient pas un champ direct sur l'hypophyse mais un champ autour, c'est-à-dire des doses délivrées par de faibles doses par fraction – ce qui a plutôt tendance à diminuer les effets secondaires – et lorsque traduites en EQD2, les doses physiques sont alors minorées. Nous avons constaté que de faibles doses reçues par l'hypophyse ( $D_{95} \% > 5$  Gy), même à faible dose par fraction ( $< 2$  Gy), constituait un facteur de risque important dans l'analyse multivariée.

Dans la publication de Merchant et al, une irradiation de l'hypophyse de 16,1 Gy en dose moyenne conduit à 50% de risque de déficit en GH, ce qui signifie que des doses plus faibles augmentent très probablement encore ce risque (Merchant, Rose et al. 2011).

Pour vérifier l'impact direct des faibles doses, particulièrement celles en-dessous de 5 Gy sur l'hypophyse, nous avons regardé l'impact du champ rénal et du champ ovarien. Les deux paramètres étaient importants. Avec une irradiation rénale, le risque de PTA était plus élevé. Ceci pourrait s'expliquer par un déficit tubulaire, une action hormonale, telle qu'une diminution du taux d'IGF1 (Blijdorp, van den Heuvel-Eibrink et al. 2013), ou représenté une irradiation digestive, et potentiellement une malabsorption même si la diarrhée chronique n'était pas une séquelle significative. Ainsi concernant les paramètres de radiothérapie, notre étude a apporté des précisions sur l'impact de l'irradiation osseuse. Le paramètre principal est la dose reçue par l'hypophyse ; mais si elle était associée à une irradiation vertébrale grand champ, le risque de PTA doublait. Comme d'autres auteurs, nous avons constaté qu'une dose plus faible que celle habituellement décrite (c.-à-d.  $< 20$  Gy) sur l'hypophyse augmentait le risque de PTA (Rappaport, Brauner et al. 1982, Leiper, Stanhope et al. 1987, Rappaport and Brauner 1989, Cicognani, Pasini et al. 2003). Littley et al ont décrit que le premier déficit antéhypophysaire à survenir est le déficit en hormone de croissance, ce qui suggère différentes radiosensibilités des différentes lignées cellulaires hypophysaires (Littley, Shalet et al. 1989). Plusieurs études suggèrent que le risque augmente avec une dose plus élevée sur l'hypophyse mais aussi que de petites doses (12 Gy) peuvent affecter le fonctionnement de l'hypophyse (Costin 1988, Willi, Cooke et al. 1992, Constine, Woolf et al. 1993, Sklar, Mertens et al. 1993, Thomas, Stanhope et al. 1993, Liesner, Leiper et al. 1994, Talvensaari, Lanning et al. 1994, Huma, Boulad et al. 1995, Schmiegelow, Lassen et al. 2000, Gurney, Ness et al. 2003, Darzy, Pezzoli et al. 2007, Felicetti, Manicone et al. 2011, Knijnenburg, Raemaekers et al. 2013, Pietila, Makiperna et al. 2017, Chemaitilly and Sklar 2019, van Iersel, Li et al. 2019). L'impact de l'irradiation sur l'hypophyse

pourrait varier en fonction de la dose : à moyenne/forte dose, la sécrétion de GH est souvent insuffisante, alors que des doses plus faibles (<20 Gy) peuvent être associées à une diminution de la libération de GH ou à une puberté précoce, particulièrement chez les femmes. Dans un essai prospectif réalisé sur 25 enfants traités pour des tumeurs cérébrales primaires nécessitant uniquement une radiothérapie focale (délivrant une dose moyenne < 10 Gy pour 11), Merchant et al. ont trouvé que le pic maximal de GH pouvait être prédit par la formule suivante (Merchant, Rose et al. 2011) : 
$$GH(t=0-12 \text{ mois}) = \text{Exp}[\ln(\text{BasalGH}) - (0.00058 * \text{Volume de l'hypothalamus recevant 0-20 Gy} + 0,00106 * \text{Volume de l'hypothalamus recevant 20-40 Gy} + 0,00156 * \text{Volume de l'hypothalamus recevant 40-60 Gy}) \times \text{temps après irradiation (0-12 mois)}].$$

Ce résultat montre un impact significatif de la dose < 20 Gy reçue par l'hypothalamus et que l'effet le plus important sur la baisse du pic de GH était pour une dose supérieure.

Dans notre étude, nous avons trouvé une corrélation entre une puberté précoce et un retard de croissance. En tenant compte de l'ensemble des facteurs étudiés dans notre étude, une tumeur cérébrale restait, par elle-même associée de façon significative à un risque de PTA, ce qui suggère soit un impact direct de la tumeur elle-même sur l'hypophyse ou sur d'autres fonctions endocriniennes, telle qu'une puberté précoce comme rapportée dans la littérature, soit qu'il reste des facteurs liés au traitement que nous n'avons pas réussi à prendre en compte correctement. Un âge plus jeune au moment de la radiothérapie est habituellement plus fréquemment associé à de multiples insuffisances en hormones hypophysaires, ce qui suggère une plus grande vulnérabilité mais en cas de puberté précoce, cela peut initialement passer inaperçue, en raison d'une croissance accélérée sous le fait de la puberté, ce qui la rend « normalisée » pour l'âge pendant quelques temps. Les cliniciens doivent être conscients qu'une puberté précoce peut au début masquer un déficit en hormone de croissance et contribuer à retarder le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire et le traitement des patients.

## VI- Conclusion

En conclusion, les problèmes de croissance ne sont pas rares chez les enfants/adultes survivants d'un cancer pédiatrique. Comme dans la population générale, les causes sont multifactorielles et peuvent être liées à des caractéristiques du sujet lors du diagnostic, à la maladie elle-même et ses traitements, ou à d'autres séquelles importantes (puberté précoce, l'hypothyroïdie, la scoliose, dialyse, insuffisance cardiaque).

Le jeune âge et la petite taille déjà au moment du diagnostic, ainsi que les tumeurs cérébrales et les traitements de radiothérapie sont déjà des facteurs de risque connus. L'irradiation de l'hypophyse est le principal facteur de risque, augmentant avec la dose. L'ajout d'un grand champ vertébral ( $\geq 7$  vertèbres) doublait le risque – mais quels que soit la dose et le champ, un traitement par radiothérapie augmente significativement le risque de PTA.

Nos résultats suggèrent de nouvelles données qui doivent être confirmées dans de futures études :

- l'impact d'une faible dose d'irradiation reçue par l'hypophyse,
- l'impact du CCNU à une dose  $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup> et du busulfan.

Quel que soit le champ de radiothérapie, l'hypophyse doit être considérée comme un véritable organe à risque et si possible la dose doit être réduite au minimum, sans compromettre la guérison.

Tout survivant traité par radiothérapie devrait faire l'objet d'une surveillance de la croissance et de la puberté pendant l'enfance/adolescence, ainsi qu'en cas de traitement comportant du CCNU  $\geq$  300 mg/m<sup>2</sup> ou du busulfan. Ces données ajoutées aux données de la littérature suggèrent de rechercher un déficit en hormone de croissance en cas d'irradiation supérieure à 10 Gy sur 95% de l'hypophyse ou supérieure à 16 Gy sur 50% de son volume.

#### *Remerciements*

*Nous remercions particulièrement les coordonnateurs des études EHIS-ESPS\_2012 et EHIS-ESPS\_2014 qui ont fourni les données pour le groupe témoin.*

#### *Publications en lien avec cette étude :*

- *Risk factors for Small Adult Height in Childhood Cancer Survivors. Demoor-Goldschmidt C, et al. submission*

# PARTIE V

## CONCLUSION GENERALE

---

Le cancer de l'enfant reste une maladie mortelle nécessitant des traitements lourds qui actuellement permettent d'obtenir des taux de survie à 5 ans supérieurs à 80%, même si ce pourcentage n'est pas homogène selon les diagnostics. Le suivi à distance de ces traitements, passé la crainte de la récurrence, est nécessaire et les termes clés de ce suivi sont prévention, surveillance, intervention, coordination. Ceci nécessite l'information des personnes concernées pour qu'elles puissent être elles-mêmes acteurs de leur santé. Cela permet une meilleure adhésion et diminuer leur sensation de subir, de devoir se soumettre à cette surveillance...

Le suivi des cohortes de suivi est nécessaire pour permettre de colliger ces informations importantes permettant d'améliorer les protocoles des nouveaux patients diagnostiqués et de diminuer le risque d'effets secondaires lorsque c'est possible ou de mieux les anticiper, d'adapter les recommandations de suivi sur le moyen et le long terme en fonction des nouvelles connaissances scientifiques. Ceci ne peut se faire que grâce à ces grandes cohortes en raison du délai parfois important observé entre l'exposition et la conséquence. Les études épidémiologiques trouvent ici toute leur place et sont en constant échange avec les cliniciens. Des alliances nouées entre plusieurs cohortes de différents pays permettent d'améliorer la puissance des résultats. Ces études contribuent à la réflexion pour assurer la continuité des soins basée sur la connaissance des besoins spécifiques et personnalisés en fonction des traitements reçus et de leurs caractéristiques (dont l'âge lors du traitement) de chaque adulte guéri d'un cancer à un jeune âge.

L'étude FCCSS est une de ces grandes cohortes internationales mise en place pour analyser des effets à long terme, sous tous ses aspects, aussi bien médicaux que sociaux, psychologiques et économiques. Elle vise à identifier et quantifier les effets à long terme, ainsi que leurs facteurs de risque. Quantifier est nécessaire, comme illustré avec le risque de cancer du sein chez l'homme où l'excès de risque relatif est majeur mais l'incidence étant très faible, une intervention de dépistage de masse n'est pas justifiée. Cette étude a également pour but d'identifier les susceptibilités individuelles d'ordre génétique pouvant influencer la survenue d'effets à long terme. Cette partie n'est actuellement qu'au stade de collecte biologique (prélèvement de salive/sang) et ne pouvait être incluse dans les études analytiques mais permettra de préciser les modèles de prédiction, et secondairement de préciser les critères d'inclusion pour telle ou telle intervention de santé publique. La FCCSS participe également à des projets de recherche européens, tels que Pancare SurFup qui est un consortium de 16 institutions européennes dans 11 pays. Parmi les études menées, certaines concernent le risque de seconds cancers. Mais les connaissances même liées à des interventions de santé publique après identification des personnes les plus à risque ne suffisent pas à améliorer rapidement l'état de santé de ces sujets. C'est ce que nous avons vu avec l'exemple du programme de dépistage du cancer du sein. Les cliniciens sont confrontés à des problématiques organisationnelles d'une part pour assurer la permanence de la prise en charge en raison, entre autres, de :

- La temporalité de l'exposition aux facteurs de risque
- La temporalité où s'expriment les risques
- Du nombre croissant des personnes concernées et de la complexité des traitements reçus nécessitant des connaissances spécifiques

L'autre difficulté est liée à la difficulté d'établir une liste des personnes concernées, de les contacter pour les informer et leur proposer un suivi adapté, sensibiliser les plus anciens patients pas toujours au courant précisément de leurs antécédents médicaux et encore moins des risques sur leur santé. Ceci

a justifié l'autorisation en Conseil d'Etat en 2014 pour la recherche des adresses postales au travers du Répertoire National Inter-régimes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (RNIAM) illustrant parfaitement ce double enjeu : cohorte au service des scientifiques, cohorte au service des patients. Mais ce contact direct n'est possible que pour les personnes incluses à ce jour dans la FCCSS. « Participer à une recherche épidémiologique, c'est également avoir l'opportunité plus rapide d'améliorer sa santé ». Or tous les centres ne participent pas et ne peuvent avoir accès, des années après, aux adresses actualisées des anciens patients lorsqu'ils ont déménagé, créant ainsi un nombre de perdus de vue important.

Le programme DeNaCaPST illustre parfaitement le problème rencontré pour la prise en charge de ces adultes. Des freins ont été identifiés, des amendements ont été réalisés pour essayer de les lever, mais le temps de réaction est long. Le programme a évolué permettant d'être au plus proches des intervenants quelle que soit la zone géographique, à la demande des praticiens et des anciens patients. La consultation en télé médecine pour coordonner ce suivi est rendue possible, de même que l'inclusion par les médecins libéraux. Des moyens financiers supplémentaires ont été recherchés et obtenus, mais malgré tout la vitesse d'inclusion reste bien en dessous de ce qui avait été projeté. Une des principales raisons est l'absence de maillage et de réseaux pour organiser ce suivi, la non-envie d'un certain nombre d'anciens patients d'avoir un suivi malgré la connaissance du risque, et le nombre important de perdus de vue potentiellement non au courant des risques.

Par ailleurs, on voit avec l'analyse sur la petite taille résultante à l'âge adulte, que les effets peuvent être plurifactoriels, parfois avec des interactions complexes et à ce jour qui restent mal élucidés. Les patients peuvent être guéris, sans pathologie somatique séquellaire, souffrir, être mal intégré socialement, avoir une baisse de l'estime de soi... Etre petit n'est pas mortel, ni une pathologie en soi, mais peut être très mal vécu par les anciens patients, comme une cicatrice du passé. Le suivi à long terme nécessite une approche globale, par un professionnel de santé formé et compétent, une écoute active et attentive.

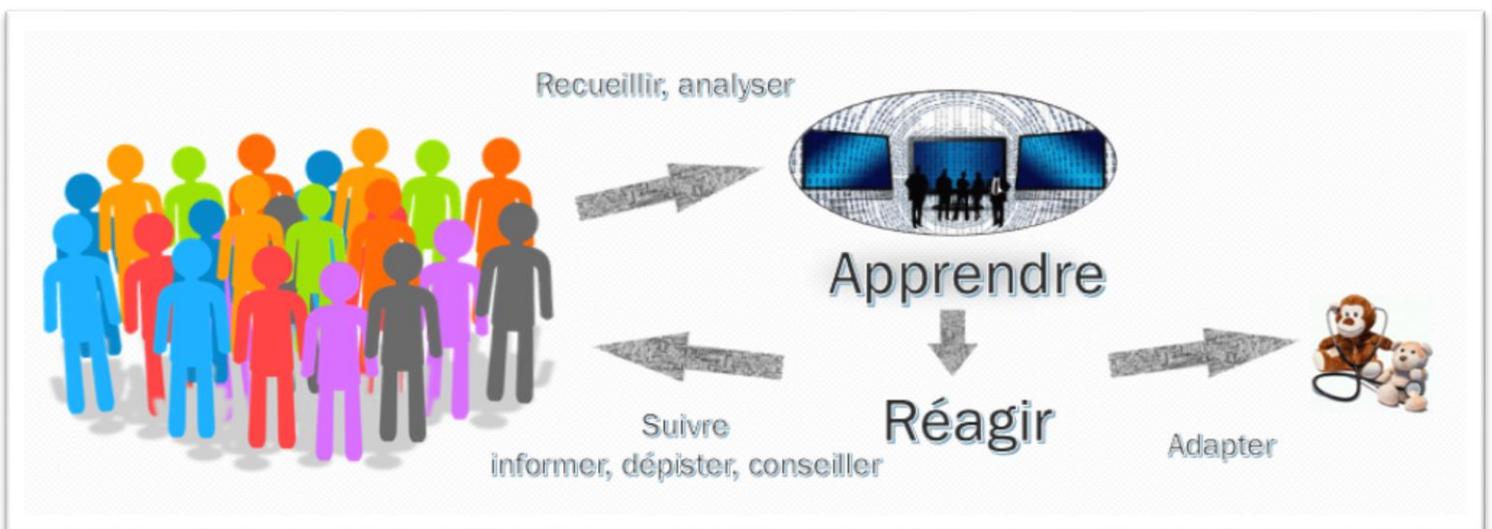


Figure 33. Enjeux du travail au sein d'une cohorte épidémiologique



Figure 34 Verbatim d'anciens patients traités pour un cancer durant l'enfance – propos recueillis de témoignages lors de journées d'informations, en consultations, sur des forums en accès public sur internet

C'est sur ces verbatims, recueillis lors de journées d'informations, en consultations, au près d'associations, sur des forums, que je conclurai cette thèse, et ces 4 années de travaux, illustrant parfaitement les regards croisés d'un médecin thérapeute, d'un médecin chercheur, d'un médecin de santé publique s'inscrivant dans la médecine préventive.

# BIBLIOGRAPHIE

---

(1998). "Genetic susceptibility to cancer. ICRP publication 79. Approved by the Commission in May 1997. International Commission on Radiological Protection." Ann ICRP **28**(1-2): 1-157.

(2013). Interventions for the Prevention or Management of Childhood Obesity: A Review of the Clinical Evidence. Ottawa (ON).

(2014). Oncotype DX in Women and Men with ER-Positive, HER2-Negative Early Stage Breast Cancer who are Lymph Node Negative: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa (ON).

Achille, M., H. Boukheris, B. Caillou, M. Talbot, F. de Vathaire, L. Sabatier, C. Desmaze, M. Schlumberger and J. C. Soria (2009). "Expression of cell cycle biomarkers and telomere length in papillary thyroid carcinoma: a comparative study between radiation-associated and spontaneous cancers." Am J Clin Oncol **32**(1): 1-8.

Afify, Z., P. J. Shaw, A. Clavano-Harding and C. T. Cowell (2000). "Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide." Bone Marrow Transplant **25**(10): 1087-1092.

Ahn, E., H. J. Park, H. J. Baek, P. H. Hwang, Y. H. Lee, B. K. Park, Y. S. Kim, H. Y. Shim, D. Shin, H. K. Yang, J. H. Park and K. D. Park (2017). "Awareness about past diagnosis and treatment history: nationwide survey of childhood cancer survivors and their parents." Jpn J Clin Oncol **47**(10): 962-968.

Allard, A., N. Haddy, M. C. Le Deley, C. Rubino, M. Lassalle, A. Samsaldin, E. Quiniou, A. Chompret, D. Lefkopoulos, I. Diallo and F. de Vathaire (2010). "Role of radiation dose in the risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood treated between 1980 and 1999." Int J Radiat Oncol Biol Phys **78**(5): 1474-1482.

Allodji, R. S., I. Diallo, C. El-Fayech, A. Kahlouche, A. Dumas, B. Schwartz, O. Oberlin, M. A. Benadjaoud, M. Labbe, A. Jackson, J. Bullet, C. Rubino, N. Haddy and F. De Vathaire (2016). "Association of Radiation Dose to the Eyes With the Risk for Cataract After Nonretinoblastoma Solid Cancers in Childhood." JAMA Ophthalmol **134**(4): 390-397.

Allodji, R. S., N. Haddy, G. Vu-Bezin, A. Dumas, B. Fresneau, I. Mansouri, C. Demoor-Goldschmidt, C. El-Fayech, H. Pacquement, M. Munzer, P. Y. Bondiau, D. Berchery, O. Oberlin, C. Rubino, I. Diallo and F. de Vathaire (2019). "Risk of subsequent colorectal cancers after a solid tumor in childhood: Effects of radiation therapy and chemotherapy." Pediatr Blood Cancer **66**(2): e27495.

Allodji, R. S., B. Schwartz, C. Veres, N. Haddy, C. Rubino, M. C. Le Deley, M. Labbe, F. Diop, A. Jackson, F. Dayet, A. Benabdennebi, D. Llanas, J. Vu Bezin, J. Chavaudra, D. Lefkopoulos, E. Deutsch, O. Oberlin, F. de Vathaire and I. Diallo (2015). "Risk of Subsequent Leukemia After a Solid Tumor in Childhood: Impact of Bone Marrow Radiation Therapy and Chemotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **93**(3): 658-667.

Alloin, A. L., V. Barlogis, P. Auquier, A. Contet, M. Poiree, F. Demeocq, I. Herrmann, V. Villes, Y. Bertrand, D. Plantaz, J. Kanold, P. Chastagner, H. Chambost, N. Sirvent and G. Michel (2014). "Prevalence and risk factors of cataract after chemotherapy with or without central nervous system irradiation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: an LEA study." Br J Haematol **164**(1): 94-100.

Alm El-Din, M. A., K. S. Hughes, D. M. Finkelstein, K. A. Betts, T. I. Yock, N. J. Tarbell, A. C. Aisenberg and A. G. Taghian (2009). "Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter." Int J Radiat Oncol Biol Phys **73**(1): 69-74.

Alziar, I., G. Bonniaud, D. Couanet, J. B. Ruaud, C. Vicente, G. Giordana, O. Ben-Harrath, J. C. Diaz, P. Grandjean, H. Kafrouni, J. Chavaudra, D. Lefkopoulos, F. de Vathaire and I. Diallo (2009). "Individual radiation therapy patient whole-body phantoms for peripheral dose evaluations: method and specific software." Phys Med Biol **54**(17): N375-383.

Anderson, W. F., I. Jatoi, J. Tse and P. S. Rosenberg (2010). "Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer." J Clin Oncol **28**(2): 232-239.

Andre, J. L., R. Bourquard, F. Guillemin, M. J. Krier and S. Briancon (2003). "Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone." Pediatr Nephrol **18**(7): 685-691.

Antal, Z. and S. Balachandar (2019). "Growth Disturbances in Childhood Cancer Survivors." Horm Res Paediatr **91**(2): 83-92.

Antal, Z. and S. Balachandar (2019). "Growth Disturbances in Childhood Cancer Survivors." Horm Res Paediatr: 1-10.

Armstrong, G. T., M. Stovall and L. L. Robison (2010). "Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study." Radiat Res **174**(6): 840-850.

Aziz, N. M., K. C. Oeffinger, S. Brooks and A. J. Turoff (2006). "Comprehensive long-term follow-up programs for pediatric cancer survivors." Cancer **107**(4): 841-848.

Bagnasco, F., S. Caruso, A. Andreano, M. G. Valsecchi, M. Jankovic, A. Biondi, L. Miligi, C. Casella, M. Terenziani, M. Massimino, C. Sacerdote, V. Morsellino, G. Erminio, A. Garaventa, M. Faraci, C. Micalizzi, M. L. Garre, M. Pillon, G. Basso, E. Biasin, F. Fagioli, R. Rondelli, A. Pession, F. Locatelli, N. Santoro, P. Indolfi, G. Palumbo, G. Russo, F. Verzegnassi, C. Favre, M. Zecca, R. Mura, P. D'Angelo, C. Cano, J. Byrne, R. Haupt and O.-A. Registry (2019). "Late mortality and causes of death among 5-year survivors of childhood cancer diagnosed in the period 1960-1999 and registered in the Italian Off-Therapy Registry." Eur J Cancer **110**: 86-97.

Bagnera, S., P. Campanino, F. Barisone, G. Mariscotti and G. Gandini (2008). "Imaging, histology and hormonal features of five cases of male breast cancer observed in a single year: comparison with the literature." Radiol Med **113**(8): 1096-1109.

Bagur, J., C. Massoubre, L. Casagrande, C. Faure-Contier, B. Trombert-Paviot and C. Berger (2015). "Psychiatric disorders in 130 survivors of childhood cancer: preliminary results of a semi-standardized interview." Pediatr Blood Cancer **62**(5): 847-853.

Behjati, S., G. Gundem, D. C. Wedge, N. D. Roberts, P. S. Tarpey, S. L. Cooke, P. Van Loo, L. B. Alexandrov, M. Ramakrishna, H. Davies, S. Nik-Zainal, C. Hardy, C. Latimer, K. M. Raine, L. Stebbings, A. Menzies, D. Jones, R. Shepherd, A. P. Butler, J. W. Teague, M. Jorgensen, B. Khatri, N. Pillay, A. Shlien, P. A. Futreal, C. Badie, I. P. Group, U. McDermott, G. S. Bova, A. L. Richardson, A. M. Flanagan, M. R. Stratton and P. J. Campbell (2016). "Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies." Nat Commun **7**: 12605.

Benadjaoud, M. A., J. Bezin, A. Veres, D. Lefkopoulos, J. Chavaudra, A. Bridier, F. de Vathaire and I. Diallo (2012). "A multi-plane source model for out-of-field head scatter dose calculations in external beam photon therapy." Phys Med Biol **57**(22): 7725-7739.

Berbis, J., G. Michel, P. Chastagner, N. Sirvent, F. Demeocq, D. Plantaz, V. Barlogis, A. Contet, M. Poiree, J. Kanold, C. Galambrun, K. Baumstarck, H. Chambost and P. Auquier (2013). "A French cohort of childhood leukemia survivors: impact of hematopoietic stem cell transplantation on health status and quality of life." Biol Blood Marrow Transplant **19**(7): 1065-1072.

Berbis, J., C. Oudin, M. Alessandrini, C. Vercasson, V. Barlogis, H. Chambost, G. Michel and P. Auquier (2015). "Quality of life in minor siblings of childhood leukemia survivors, long-term after diagnosis: A LEA study (for Leucemies de l'Enfant et de l'Adolescent--childhood and adolescent leukemia)." *Psychooncology* **24**(6): 661-668.

Berbis, J., C. Reggio, G. Michel, P. Chastagner, Y. Bertrand, J. Kanold, N. Sirvent, D. Plantaz, A. Baruchel, M. D. Tabone, F. Garnier, M. P. Lehucher-Michel and P. Auquier (2016). "Employment in French young adult survivors of childhood leukemia: an LEA study (for Leucemies de l'Enfant et de l'Adolescent-childhood and adolescent leukemia)." *J Cancer Surviv* **10**(6): 1058-1066.

Berger, C., L. Casagrande, C. Faure-Conter, C. Freycon, F. Isfan, A. Robles, B. Trombert-Paviot, I. Guichard, I. Durieu and P. Cathebras (2017). "Long-Term Follow-up Consultation After Childhood Cancer in the Rhone-Alpes Region of France: Feedback From Adult Survivors and Their General Practitioners." *J Adolesc Young Adult Oncol* **6**(4): 524-534.

Berger, C., C. El Fayeche, H. Pacquement, C. Demoor-Goldschmidt, S. Ducassou, S. Ansoforlo and A. S. Defachelles (2015). "[Objectives and organization for the long-term follow-up after childhood cancer]." *Bulletin du cancer* **102**(7-8): 579-585.

Berger, C., C. El Fayeche, H. Pacquement, C. Demoor-Goldschmidt, S. Ducassou, S. Ansoforlo and A. S. Defachelles (2015). "[Objectives and organization for the long-term follow-up after childhood cancer]." *Bull Cancer* **102**(7-8): 579-585.

Bernard, F., P. Auquier, I. Herrmann, A. Contet, M. Poiree, F. Demeocq, D. Plantaz, C. Galambrun, V. Barlogis, J. Berbis, F. Garnier, N. Sirvent, J. Kanold, P. Chastagner, H. Chambost and G. Michel (2014). "Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study." *Bone Marrow Transplant* **49**(5): 709-716.

Berrington de Gonzalez, A., R. E. Curtis, S. F. Kry, E. Gilbert, S. Lamart, C. D. Berg, M. Stovall and E. Ron (2011). "Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries." *The Lancet. Oncology* **12**(4): 353-360.

Bezin, J. V., A. Veres, D. Lefkopoulos, J. Chavaudra, E. Deutsch, F. de Vathaire and I. Diallo (2015). "Field size dependent mapping of medical linear accelerator radiation leakage." *Phys Med Biol* **60**(5): 2103-2106.

Bhakta, N., Q. Liu, K. K. Ness, M. Baassiri, H. Eissa, F. Yeo, W. Chemaitilly, M. J. Ehrhardt, J. Bass, M. W. Bishop, K. Shelton, L. Lu, S. Huang, Z. Li, E. Caron, J. Lanctot, C. Howell, T. Folse, V. Joshi, D. M. Green, D. A. Mulrooney, G. T. Armstrong, K. R. Krull, T. M. Brinkman, R. B. Khan, D. K. Srivastava, M. M. Hudson, Y. Yasui and L. L. Robison (2017). "The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE)." *Lancet* **390**(10112): 2569-2582.

Bhatia, S., L. L. Robison, O. Oberlin, M. Greenberg, G. Bunin, F. Fossati-Bellani and A. T. Meadows (1996). "Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease." *N Engl J Med* **334**(12): 745-751.

Bhatia, S., Y. Yasui, L. L. Robison, J. M. Birch, M. K. Bogue, L. Diller, C. DeLaat, F. Fossati-Bellani, E. Morgan, O. Oberlin, G. Reaman, F. B. Ruymann, J. Tersak, A. T. Meadows and G. Late Effects Study (2003). "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* **21**(23): 4386-4394.

Blaauwbroek, R., H. A. Barf, K. H. Groenier, L. C. Kremer, K. van der Meer, W. J. Tissing and A. Postma (2012). "Family doctor-driven follow-up for adult childhood cancer survivors supported by a web-based survivor care plan." *J Cancer Surviv* **6**(2): 163-171.

Blijdorp, K., M. M. van den Heuvel-Eibrink, R. Pieters, S. M. Pluijm, A. Wagner, H. Segers, A. J. van der Lely and S. J. Neggers (2013). "Final height and IGF1 in adult survivors of Wilms tumour." *Eur J Endocrinol* **169**(4): 445-451.

Bolling, T., U. Dirksen, A. Ranft, I. Ernst, H. Jurgens and N. Willich (2009). "Radiation toxicity following busulfan/melphalan high-dose chemotherapy in the EURO-EWING-99-trial: review of GPOH data." *Strahlenther Onkol* **185 Suppl 2**: 21-22.

Bonneau, J., J. Berbis, G. Michel, C. Vercasson, Y. Bertrand, S. Ansoborlo, J. H. Dalle, A. Baruchel, M. D. Tabone, C. Paillard, A. Contet, M. Poiree, N. Sirvent, S. Thouvenin, J. Kanold, C. Freycon, P. Saultier, P. Auquier and V. Gandemer (2019). "Adolescence and Socioeconomic Factors: Key Factors in the Long-Term Impact of Leukemia on Scholastic Performance-A LEA Study." *J Pediatr* **205**: 168-175 e162.

Brenner, H., A. Gondos and D. Pulte (2008). "Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients." *Blood* **111**(6): 2977-2983.

Brett, J., C. Bankhead, B. Henderson, E. Watson and J. Austoker (2005). "The psychological impact of mammographic screening. A systematic review." *Psychooncology* **14**(11): 917-938.

Bright, C. J., R. C. Reulen, D. L. Winter, D. P. Stark, M. G. McCabe, A. B. Edgar, C. Frobisher and M. M. Hawkins (2019). "Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study." *Lancet Oncol* **20**(4): 531-545.

Brinkman, T. M., K. K. Ness, Z. Li, I. C. Huang, K. R. Krull, A. Gajjar, T. E. Merchant, J. L. Klosky, R. E. Partin, I. Tønning Olsson, F. Boop, P. Klimo, Jr., W. Chemaitilly, R. B. Khan, D. Srivastava, L. L. Robison, M. M. Hudson and G. T. Armstrong (2018). "Attainment of Functional and Social Independence in Adult Survivors of Pediatric CNS Tumors: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study." *J Clin Oncol* **36**(27): 2762-2769.

Brinkman, T. M., C. J. Recklitis, G. Michel, M. A. Grootenhuis and J. L. Klosky (2018). "Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature." *J Clin Oncol* **36**(21): 2190-2197.

Broeks, A., N. S. Russell, A. N. Floore, J. H. Urbanus, E. C. Dahler, T. V. M. B. van, A. Hagenbeek, E. M. Noordijk, M. A. Crommelin, F. E. van Leeuwen and T. V. L. J. van (2000). "Increased risk of breast cancer following irradiation for Hodgkin's disease is not a result of ATM germline mutations." *Int J Radiat Biol* **76**(5): 693-698.

Brown, M. C., G. A. Levitt, E. Frey, E. Bardi, R. Haupt, L. Hjorth, L. Kremer, C. E. Kuehni, C. Lettner, R. L. Mulder, G. Michel and R. Skinner (2015). "The views of European clinicians on guidelines for long-term follow-up of childhood cancer survivors." *Pediatric blood & cancer* **62**(2): 322-328.

Cade, B. S. (2011). "Estimating equivalence with quantile regression." *Ecol Appl* **21**(1): 281-289.

Carpenter, C. J. (2010). "A meta-analysis of the effectiveness of health belief model variables in predicting behavior." *Health Commun* **25**(8): 661-669.

Casagranda, L., B. Trombert-Paviot, C. Faure-Conter, Y. Bertrand, D. Plantaz and C. Berger (2013). "Self-reported and record-collected late effects in long-term survivors of childhood cancer: a population-based cohort study of the childhood cancer registry of the Rhone-Alpes region (ARCERRA)." *Pediatr Hematol Oncol* **30**(3): 195-207.

Castellino, S. M., A. M. Geiger, A. C. Mertens, W. M. Leisenring, J. A. Tooze, P. Goodman, M. Stovall, L. L. Robison and M. M. Hudson (2011). "Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." *Blood* **117**(6): 1806-1816.

Castiglioni, F., M. Terenziani, M. L. Carcangiu, R. Miliano, P. Aiello, L. Bertola, T. Triulzi, P. Gasparini, T. Camerini, G. Sozzi, F. Fossati-Bellani, S. Menard and E. Tagliabue (2007). "Radiation effects on development of HER2-positive breast carcinomas." *Clin Cancer Res* **13**(1): 46-51.

Chao, C., L. Xu, E. Bell, R. Cooper and L. Mueller (2016). "Long-term Health Outcomes in Survivors of Childhood Cancer Diagnosed Between 1990 and 2000 in a Large US Integrated Health Care System." *J Pediatr Hematol Oncol* **38**(2): 123-130.

Chemaitilly, W., G. T. Armstrong, A. Gajjar and M. M. Hudson (2016). "Hypothalamic-Pituitary Axis Dysfunction in Survivors of Childhood CNS Tumors: Importance of Systematic Follow-Up and Early Endocrine Consultation." *J Clin Oncol* **34**(36): 4315-4319.

Chemaitilly, W., F. Boulad, G. Heller, N. A. Kernan, T. N. Small, R. J. O'Reilly and C. A. Sklar (2007). "Final height in pediatric patients after hyperfractionated total body irradiation and stem cell transplantation." *Bone Marrow Transplant* **40**(1): 29-35.

Chemaitilly, W., Z. Li, S. Huang, K. K. Ness, K. L. Clark, D. M. Green, N. Barnes, G. T. Armstrong, M. J. Krasin, D. K. Srivastava, C. H. Pui, T. E. Merchant, L. E. Kun, A. Gajjar, M. M. Hudson, L. L. Robison and C. A. Sklar (2015). "Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study." *J Clin Oncol* **33**(5): 492-500.

Chemaitilly, W. and C. A. Sklar (2018). "Childhood Cancer Treatments and Associated Endocrine Late Effects: A Concise Guide for the Pediatric Endocrinologist." *Horm Res Paediatr*: 1-9.

Chemaitilly, W. and C. A. Sklar (2019). "Childhood Cancer Treatments and Associated Endocrine Late Effects: A Concise Guide for the Pediatric Endocrinologist." *Horm Res Paediatr* **91**(2): 74-82.

Chen, J., R. J. Lee, A. Tsodikov, L. Smith and D. K. Gaffney (2004). "Does radiotherapy around the time of pregnancy for Hodgkin's disease modify the risk of breast cancer?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **58**(5): 1474-1479.

Chow, E. J., W. Liu, K. Srivastava, W. M. Leisenring, R. J. Hayashi, C. A. Sklar, M. Stovall, L. L. Robison and K. S. Baker (2013). "Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: a childhood cancer survivor study report." *Pediatr Blood Cancer* **60**(1): 110-115.

Christen, S., J. Vetsch, L. Mader, S. Dehler, D. Korol, C. Kuehni, C. S. Rueegg and G. Michel (2016). "Preferences for the organization of long-term follow-up in adolescent and young adult cancer survivors." *Support Care Cancer* **24**(8): 3425-3436.

Cicognani, A., A. Pasini, A. Pession, P. Pirazzoli, R. Burnelli, E. Barbieri, L. Mazzanti and E. Cacciari (2003). "Gonadal function and pubertal development after treatment of a childhood malignancy." *J Pediatr Endocrinol Metab* **16 Suppl 2**: 321-326.

Clement, S. C., A. Y. Meeteren, L. C. Kremer, A. S. van Trotsenburg, H. N. Caron and H. M. van Santen (2014). "High prevalence of early hypothalamic-pituitary damage in childhood brain tumor survivors: need for standardized follow-up programs." *Pediatr Blood Cancer* **61**(12): 2285-2289.

Clemons, M., L. Loijens and P. Goss (2000). "Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease." *Cancer Treat Rev* **26**(4): 291-302.

Cohen, A., A. Rovelli, B. Bakker, C. Uderzo, M. T. van Lint, H. Esperou, A. Gaiero, A. D. Leiper, R. Dopfer, J. Y. Cahn, F. Merlo, H. J. Kolb and G. Socie (1999). "Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT." *Blood* **93**(12): 4109-4115.

Cohen, L. E., J. H. Gordon, E. Y. Popovsky, S. Gunawardene, E. Duffey-Lind, L. E. Lehmann and L. R. Diller (2014). "Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: high incidence of endocrine and growth problems." *Bone Marrow Transplant* **49**(4): 502-508.

Constine, L. S., P. D. Woolf, D. Cann, G. Mick, K. McCormick, R. F. Raubertas and P. Rubin (1993). "Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors." *N Engl J Med* **328**(2): 87-94.

Costin, G. (1988). "Effects of low-dose cranial radiation on growth hormone secretory dynamics and hypothalamic-pituitary function." *Am J Dis Child* **142**(8): 847-852.

Couch, F. J., L. M. Farid, M. L. DeShano, S. V. Tavtigian, K. Calzone, L. Campeau, Y. Peng, B. Bogden, Q. Chen, S. Neuhausen, D. Shattuck-Eidens, A. K. Godwin, M. Daly, D. M. Radford, S. Sedlacek, J. Rommens, J. Simard, J. Garber, S. Merajver and B. L. Weber (1996). "BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families." *Nat Genet* **13**(1): 123-125.

Cox, C. L., L. Zhu, R. P. Ojha, C. Li, D. K. Srivastava, B. B. Riley, M. M. Hudson and L. L. Robison (2016). "The unmet emotional, care/support, and informational needs of adult survivors of pediatric malignancies." *J Cancer Surviv* **10**(4): 743-758.

Cozzi, L., F. M. Buffa and A. Fogliata (2001). "Dosimetric features of linac head and phantom scattered radiation outside the clinical photon beam: experimental measurements and comparison with treatment planning system calculations." *Radiother Oncol* **58**(2): 193-200.

Cutuli, B., C. Borel, F. Dhermain, S. M. Magrini, T. H. Wasserman, J. A. Bogart, M. Provencio, B. de Lafontan, A. de la Rochefordiere, E. Cellai, Y. Graic, P. Kerbrat, C. Alzieu, E. Teissier, J. M. Dilhuydy, H. Mignotte and M. Velten (2001). "Breast cancer occurred after treatment for Hodgkin's disease: analysis of 133 cases." *Radiother Oncol* **59**(3): 247-255.

Cutuli, B., F. Dhermain, C. Borel, A. de Larocheferdiere, Y. Graic, B. de Lafontan, J. M. Dilhuydy, H. Mignotte, E. Tessier, J. Tortochaux, T. N'Guyen, P. Bey, A. Le Mevel-Le Pourhiet, M. Velten and R. Arriagada (1997). "Breast cancer in patients treated for Hodgkin's disease: clinical and pathological analysis of 76 cases in 63 patients." *Eur J Cancer* **33**(14): 2315-2320.

Cutuli, B., S. Kanoun, C. Tunon De Lara, M. Baron, L. Livi, C. Levy, C. Cohen-Solal-Lenir, A. Lesur, P. Kerbrat, M. Provencio, L. Gonzague-Casabianca, A. Mege, C. Lemanski, C. Delva, S. Lancrenon and M. Velten (2012). "Breast cancer occurred after Hodgkin's disease: clinico-pathological features, treatments and outcome: analysis of 214 cases." *Crit Rev Oncol Hematol* **81**(1): 29-37.

Dahlgren, S., G. Holm, N. Svanborg and R. Watz (1972). "Clinical and morphological side-effects of busulfan (Myleran) treatment." *Acta Med Scand* **192**(1-2): 129-135.

Darzy, K. H., S. S. Pezzoli, M. O. Thorner and S. M. Shalet (2007). "Cranial irradiation and growth hormone neurosecretory dysfunction: a critical appraisal." *J Clin Endocrinol Metab* **92**(5): 1666-1672.

De Bruin, M. L., J. Sparidans, M. B. van't Veer, E. M. Noordijk, M. W. Louwman, J. M. Zijlstra, H. van den Berg, N. S. Russell, A. Broeks, M. H. Baaijens, B. M. Aleman and F. E. van Leeuwen (2009). "Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes." *J Clin Oncol* **27**(26): 4239-4246.

de Vathaire, F., C. El-Fayech, F. F. Ben Ayed, N. Haddy, C. Guibout, D. Winter, C. Thomas-Teinturier, C. Veres, A. Jackson, H. Pacquement, M. Schlumberger, M. Hawkins, I. Diallo and O. Oberlin (2012). "Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study." *Lancet Oncol* **13**(10): 1002-1010.

de Vathaire, F., N. Haddy, R. S. Allodji, M. Hawkins, C. Guibout, C. El-Fayech, C. Teinturier, O. Oberlin, H. Pacquement, F. Diop, A. Kalhouche, M. Benadjaoud, D. Winter, A. Jackson, G. Bezin Mai-Quynh, A. Benabdennebi, D. Llanas, C. Veres, M. Munzer, T. D. Nguyen, P. Y. Bondiau, D. Berchery, A. Laprie, E. Deutsch, D. Lefkopoulos, M. Schlumberger, I. Diallo and C. Rubino (2015). "Thyroid Radiation Dose and Other Risk Factors of Thyroid Carcinoma Following Childhood Cancer." *J Clin Endocrinol Metab* **100**(11): 4282-4290.

de Vathaire, F., C. Hardiman, A. Shamsaldin, S. Campbell, E. Grimaud, M. Hawkins, M. Raquin, O. Oberlin, I. Diallo, J. M. Zucker, X. Panis, J. L. Lagrange, N. Daly-Schweitzer, J. Lemerle, J. Chavaudra, M. Schlumberger and C. Bonaiti (1999). "Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood." *Arch Intern Med* **159**(22): 2713-2719.

de Vathaire, F., M. Hawkins, S. Campbell, O. Oberlin, M. A. Raquin, J. Y. Schlienger, A. Shamsaldin, I. Diallo, J. Bell, E. Grimaud, C. Hardiman, J. L. Lagrange, N. Daly-Schweitzer, X. Panis, J. M. Zucker, H. Sancho-Garnier, F. Eschwege, J. Chavaudra and J. Lemerle (1999). "Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment." *Br J Cancer* **79**(11-12): 1884-1893.

de Vathaire, F., B. Scwhartz, C. El-Fayech, R. S. Allodji, B. Escudier, M. Hawkins, I. Diallo and N. Haddy (2015). "Risk of a Second Kidney Carcinoma Following Childhood Cancer: Role of Chemotherapy and Radiation Dose to Kidneys." *J Urol* **194**(5): 1390-1395.

Demoor-Goldschmidt, C. and V. Bernier (2015). "[Towards an improvement of the quality of life after radiotherapy in children]." *Bull Cancer* **102**(7-8): 674-683.

Demoor-Goldschmidt, C., M. D. Tabone, V. Bernier, F. de Vathaire and C. Berger (2018). "Long-term follow-up after childhood cancer in France supported by the SFCE-force and weakness-current state, results of a questionnaire and perspectives." *Br J Radiol* **91**(1084): 20170819.

Diallo, I., N. Haddy, E. Adjadj, A. Samand, E. Quiniou, J. Chavaudra, I. Alziar, N. Perret, S. Guerin, D. Lefkopoulos and F. de Vathaire (2009). "Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **74**(3): 876-883.

Diallo, I., A. Lamon, A. Shamsaldin, E. Grimaud, F. de Vathaire and J. Chavaudra (1996). "Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the target volume per patient treated with external beam radiotherapy." *Radiother Oncol* **38**(3): 269-271.

Dieguez, C., M. D. Page, J. R. Peters and M. F. Scanlon (1988). "Growth hormone and its modulation." *J R Coll Physicians Lond* **22**(2): 84-91.

Dixon, S. B., K. L. Bjornard, N. M. Alberts, G. T. Armstrong, T. M. Brinkman, W. Chemaitilly, M. J. Ehrhardt, I. Fernandez-Pineda, L. M. Force, T. M. Gibson, D. M. Green, C. R. Howell, S. C. Kaste, A. C. Kirchhoff, J. L. Klosky, K. R. Krull, J. T. Lucas, Jr., D. A. Mulrooney, K. K. Ness, C. L. Wilson, Y. Yasui, L. L. Robison and M. M. Hudson (2018). "Factors influencing risk-based care of the childhood cancer survivor in the 21st century." *CA Cancer J Clin* **68**(2): 133-152.

Dores, G. M., W. F. Anderson, L. E. Beane Freeman, J. F. Fraumeni, Jr. and R. E. Curtis (2010). "Risk of breast cancer according to clinicopathologic features among long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy." *Br J Cancer* **103**(7): 1081-1084.

Dorffel, W., M. Riepenhausen, H. Luders, J. Bramswig and G. Schellong (2015). "Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence." *Deutsches Arzteblatt international* **112**(18): 320-327, i.

Dumas, A., R. Allodji, B. Fresneau, D. Valteau-Couanet, C. El-Fayech, H. Pacquement, A. Laprie, T. D. Nguyen, P. Y. Bondiau, I. Diallo, C. Guibout, C. Rubino, N. Haddy, O. Oberlin, G. Vassal and F. de Vathaire (2017). "The right to be forgotten: a change in access to insurance and loans after childhood cancer?" *J Cancer Surviv* **11**(4): 431-437.

Dumas, A., C. Berger, P. Auquier, G. Michel, B. Fresneau, R. Setcheou Allodji, N. Haddy, C. Rubino, G. Vassal, D. Valteau-Couanet, S. Thouvenin-Doulet, L. Casagrande, H. Pacquement, C. El-Fayech, O. Oberlin, C. Guibout and F. de Vathaire (2016). "Educational and occupational outcomes of childhood cancer survivors 30 years after diagnosis: a French cohort study." *Br J Cancer* **114**(9): 1060-1068.

Dumas, A., I. Cailbault, C. Perrey, O. Oberlin, F. De Vathaire and P. Amiel (2015). "Educational trajectories after childhood cancer: When illness experience matters." *Soc Sci Med* **135**: 67-74.

Easton, D. F., L. Steele, P. Fields, W. Ormiston, D. Averill, P. A. Daly, R. McManus, S. L. Neuhausen, D. Ford, R. Wooster, L. A. Cannon-Albright, M. R. Stratton and D. E. Goldgar (1997). "Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13." *American journal of human genetics* **61**(1): 120-128.

Ehrhardt, M. J., C. R. Howell, K. Hale, M. J. Baassiri, C. Rodriguez, C. L. Wilson, S. S. Joshi, T. C. Lemond, S. Shope, R. M. Howell, Z. Wang, D. Srivastava, D. A. Mulrooney, J. Zhang, L. L. Robison, K. K. Ness and M. M. Hudson (2019). "Subsequent Breast Cancer in Female Childhood Cancer Survivors in the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE)." *J Clin Oncol* **37**(19): 1647-1656.

Eifel, P. J., S. S. Donaldson and P. R. Thomas (1995). "Response of growing bone to irradiation: a proposed late effects scoring system." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **31**(5): 1301-1307.

El-Fayech, C., N. Haddy, R. S. Allodji, C. Veres, F. Diop, A. Kahlouche, D. Llanas, A. Jackson, C. Rubino, C. Guibout, H. Pacquement, O. Oberlin, C. Thomas-Teinturier, P. Y. Scarabin, J. Chavaudra, D. Lefkopoulos, M. Giroud, Y. Bejot, V. Bernier, C. Carrie, I. Diallo and F. de Vathaire (2017). "Cerebrovascular Diseases in Childhood Cancer Survivors: Role of the Radiation Dose to Willis Circle Arteries." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **97**(2): 278-286.

Elkin, E. B., M. L. Klem, A. M. Gonzales, N. M. Ishill, D. Hodgson, A. K. Ng, L. B. Marks, J. Weidhaas, G. M. Freedman, R. C. Miller, L. S. Constine, S. Myrehaug and J. Yahalom (2011). "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* **29**(18): 2466-2473.

Essig, S., R. Skinner, N. X. von der Weid, C. E. Kuehni and G. Michel (2012). "Follow-up programs for childhood cancer survivors in Europe: a questionnaire survey." *PLoS One* **7**(12): e53201.

Felicetti, F., R. Manicone, A. Corrias, C. Manieri, E. Biasin, I. Bini, G. Boccuzzi and E. Brignardello (2011). "Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution." J Cancer Res Clin Oncol **137**(9): 1343-1348.

Fentiman, I. S. (2016). "Male breast cancer is not congruent with the female disease." Crit Rev Oncol Hematol **101**: 119-124.

Fidler, M. M., R. C. Reulen, K. Henson, J. Kelly, D. Cutter, G. A. Levitt, C. Frobisher, D. L. Winter, M. M. Hawkins and G. British Childhood Cancer Survivor Study Steering (2017). "Population-Based Long-Term Cardiac-Specific Mortality Among 34 489 Five-Year Survivors of Childhood Cancer in Great Britain." Circulation **135**(10): 951-963.

Fidler, M. M., R. C. Reulen, D. L. Winter, J. Kelly, H. C. Jenkinson, R. Skinner, C. Frobisher, M. M. Hawkins and G. British Childhood Cancer Survivor Study Steering (2016). "Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study." BMJ **354**: i4351.

Fowler, J. F. (2010). "21 years of biologically effective dose." Br J Radiol **83**(991): 554-568.

Frederick, N. N., S. L. Bober, L. Berwick, M. Tower and L. B. Kenney (2017). "Preparing childhood cancer survivors for transition to adult care: The young adult perspective." Pediatr Blood Cancer **64**(10).

Gaffney, D. K., J. Hemmersmeier, J. Holden, J. Marshall, L. M. Smith, V. Avizonis, T. Tran and S. L. Neuhausen (2001). "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 **49**(2): 539-546.

Geurten, C., M. Geurten, C. Hoyoux and M. C. Lebrethon (2019). "Endocrine consequences of neuroblastoma treatment in children: 20 years' experience of a single center." J Pediatr Endocrinol Metab **32**(4): 347-354.

Gibson, F. and L. Soanes (2001). "Long-term follow-up following childhood cancer: maximising the contribution from nursing." Eur J Cancer **37**(15): 1859-1866; discussion 1866-1858.

Gilbert, E. S., M. Stovall, M. Gospodarowicz, F. E. Van Leeuwen, M. Andersson, B. Glimelius, T. Joensuu, C. F. Lynch, R. E. Curtis, E. Holowaty, H. Storm, E. Pukkala, M. B. van't Veer, J. F. Fraumeni, J. D. Boice, Jr., E. A. Clarke and L. B. Travis (2003). "Lung cancer after treatment for Hodgkin's disease: focus on radiation effects." Radiat Res **159**(2): 161-173.

Giordano, S. H. (2018). "Breast Cancer in Men." N Engl J Med **378**(24): 2311-2320.

Giordano, S. H. (2018). "Breast Cancer in Men." N Engl J Med **379**(14): 1385-1386.

Giordano, S. H., A. U. Buzdar and G. N. Hortobagyi (2002). "Breast cancer in men." Ann Intern Med **137**(8): 678-687.

Girard, P., P. Auquier, V. Barlogis, A. Contet, M. Poiree, F. Demeocq, J. Berbis, I. Herrmann, V. Villes, N. Sirvent, J. Kanold, P. Chastagner, H. Chambost, D. Plantaz and G. Michel (2013). "Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood." Haematologica **98**(7): 1089-1097.

Glaser, A., G. Levitt, P. Morris, J. Tapp, F. Gibson, Children and U. K. Young People workstream of the National Cancer Survivor Initiative (2013). "Enhanced quality and productivity of long-term aftercare of cancer in young people." Arch Dis Child **98**(10): 818-824.

Gomez-Raposo, C., F. Zambrana Tevar, M. Sereno Moyano, M. Lopez Gomez and E. Casado (2010). "Male breast cancer." Cancer Treat Rev **36**(6): 451-457.

Grabow, D., M. Kaiser, L. Hjorth, J. Byrne, D. Alessi, R. S. Allodji, F. Bagnasco, E. Bardi, A. Bautz, C. J. Bright, F. de Vathaire, E. A. M. Feijen, S. Garwicz, O. Hagberg, R. Haupt, M. M. Hawkins, Z. Jakab, L. C. M. Kremer, C. E. Kuehni, R. Kuonen, P. M. Lahteenmaki, R. C. Reulen, C. M. Ronckers, C. Sacerdote, G. Vu-Bezin, F. Wesenberg, T. Wiebe, D. L. Winter, J. F. Winther, L. Z. Zaletel, P. Kaatsch and C. PanCareSurFup (2018). "The PanCareSurFup cohort of 83,333 five-year survivors of childhood cancer: a cohort from 12 European countries." Eur J Epidemiol **33**(3): 335-349.

Gramatges, M. M., F. Bonaduce de Nigris, J. King, M. E. Horowitz, M. Fordis and D. G. Poplack (2018). "Improving Childhood Cancer Survivor Care Through Web-Based Platforms." Oncology (Williston Park) **32**(1): e1-e10.

Groen, W. G., W. Kuijpers, H. S. Oldenburg, M. W. Wouters, N. K. Aaronson and W. H. van Harten (2015). "Empowerment of Cancer Survivors Through Information Technology: An Integrative Review." J Med Internet Res **17**(11): e270.

Guibout, C., E. Adjadj, C. Rubino, A. Shamsaldin, E. Grimaud, M. Hawkins, M. C. Mathieu, O. Oberlin, J. M. Zucker, X. Panis, J. L. Lagrange, N. Daly-Schveitzer, J. Chavaudra and F. de Vathaire (2005). "Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood." J Clin Oncol **23**(1): 197-204.

Guldner, L., N. Haddy, F. Pein, I. Diallo, A. Shamsaldin, M. Dahan, J. Lebidois, P. Merlet, E. Villain, D. Sidi, O. Sakiroglu, O. Hartmann, D. Leftakopoulos and F. de Vathaire (2006). "Radiation dose and long term risk of cardiac pathology following radiotherapy and anthracyclin for a childhood cancer." Radiother Oncol **81**(1): 47-56.

Gurney, J. G., K. K. Ness, M. Stovall, S. Wolden, J. A. Punyko, J. P. Neglia, A. C. Mertens, R. J. Packer, L. L. Robison and C. A. Sklar (2003). "Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study." J Clin Endocrinol Metab **88**(10): 4731-4739.

Haddy, N., S. Diallo, C. El-Fayech, B. Schwartz, F. Pein, M. Hawkins, C. Veres, O. Oberlin, C. Guibout, H. Pacquement, M. Munzer, T. D. N'Guyen, P. Y. Bondiau, D. Berchery, A. Laprie, P. Y. Scarabin, X. Jouven, A. Bridier, S. Koscielny, E. Deutsch, I. Diallo and F. de Vathaire (2016). "Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study." Circulation **133**(1): 31-38.

Haddy, N., M. G. Dondon, C. Paoletti, C. Rubino, A. Mousannif, A. Shamsaldin, F. Doyon, M. Labbe, C. Robert, M. F. Avril, R. Demars, F. Molinie, D. Lefkopoulos, I. Diallo and F. de Vathaire (2010). "Breast cancer following radiotherapy for a hemangioma during childhood." Cancer Causes Control **21**(11): 1807-1816.

Haddy, N., C. El-Fayech, C. Guibout, E. Adjadj, C. Thomas-Teinturier, O. Oberlin, C. Veres, H. Pacquement, A. Jackson, M. Munzer, T. D. N'Guyen, P. Y. Bondiau, D. Berchery, A. Laprie, A. Bridier, D. Lefkopoulos, M. Schlumberger, C. Rubino, I. Diallo and F. de Vathaire (2012). "Thyroid adenomas after solid cancer in childhood." Int J Radiat Oncol Biol Phys **84**(2): e209-215.

Haddy, N., M. C. Le Deley, A. Samand, I. Diallo, S. Guerin, C. Guibout, O. Oberlin, M. Hawkins, J. M. Zucker and F. de Vathaire (2006). "Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood." Eur J Cancer **42**(16): 2757-2764.

Haddy, N., A. Mousannif, M. Tukenova, C. Guibout, J. Grill, F. Dhermain, H. Pacquement, O. Oberlin, C. El-Fayech, C. Rubino, C. Thomas-Teinturier, M. C. Le-Deley, M. Hawkins, D. Winter, J. Chavaudra, I. Diallo and F. de Vathaire (2011). "Relationship between the brain radiation dose

for the treatment of childhood cancer and the risk of long-term cerebrovascular mortality." Brain **134**(Pt 5): 1362-1372.

Haddy, N., L. Tartier, S. Koscielny, E. Adjadj, C. Rubino, L. Brugieres, H. Pacquement, I. Diallo, F. de Vathaire, D. Averbeck, J. Hall and S. Benhamou (2014). "Repair of ionizing radiation-induced DNA damage and risk of second cancer in childhood cancer survivors." Carcinogenesis **35**(8): 1745-1749.

Hall, E. J. (2006). "The inaugural Frank Ellis Lecture--iatrogenic cancer: the impact of intensity-modulated radiotherapy." Clin Oncol (R Coll Radiol) **18**(4): 277-282.

Hall, E. J. (2006). "Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers." Int J Radiat Oncol Biol Phys **65**(1): 1-7.

Harding, K. (1991). "ICRP 60 and future legislation." Nucl Med Commun **12**(9): 753-755.

Haupt, R., S. Essiaf, C. Dellacasa, C. M. Ronckers, S. Caruso, E. Sugden, L. Zdravec Zaletel, M. Muraca, V. Morsellino, A. Kienesberger, A. Blondeel, D. Saraceno, M. Ortali, L. C. M. Kremer, R. Skinner, J. Roganovic, F. Bagnasco, G. A. Levitt, M. De Rosa, M. Schrappe, L. Hjorth, R. Ladenstein, E. W. G. PanCareSurFup and G. ExPo-r-Net Working (2018). "The 'Survivorship Passport' for childhood cancer survivors." Eur J Cancer **102**: 69-81.

Henderson, T. O., A. Amsterdam, S. Bhatia, M. M. Hudson, A. T. Meadows, J. P. Neglia, L. R. Diller, L. S. Constine, R. A. Smith, M. C. Mahoney, E. A. Morris, L. L. Montgomery, W. Landier, S. M. Smith, L. L. Robison and K. C. Oeffinger (2010). "Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer." Ann Intern Med **152**(7): 444-455; W144-454.

Henderson, T. O., C. S. Moskowitz, J. F. Chou, A. R. Bradbury, J. P. Neglia, C. T. Dang, K. Onel, D. Novetsky Friedman, S. Bhatia, L. C. Strong, M. Stovall, L. B. Kenney, D. Barnea, E. Lorenzi, S. Hammond, W. M. Leisenring, L. L. Robison, G. T. Armstrong, L. R. Diller and K. C. Oeffinger (2016). "Breast Cancer Risk in Childhood Cancer Survivors Without a History of Chest Radiotherapy: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study." J Clin Oncol **34**(9): 910-918.

Herpin, N. (2005). "Love, careers, and heights in France, 2001." Econ Hum Biol **3**(3): 420-449.

Hill, D. A., E. Gilbert, G. M. Dores, M. Gospodarowicz, F. E. van Leeuwen, E. Holowaty, B. Glimelius, M. Andersson, T. Wiklund, C. F. Lynch, M. Van't Veer, H. Storm, E. Pukkala, M. Stovall, R. E. Curtis, J. M. Allan, J. D. Boice and L. B. Travis (2005). "Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma: modification by other risk factors." Blood **106**(10): 3358-3365.

Hill, T. D., H. J. Khamis, J. E. Tyczynski and H. J. Berkel (2005). "Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival." Ann Epidemiol **15**(10): 773-780.

Hjorth, L., R. Haupt, R. Skinner, D. Grabow, J. Byrne, S. Karner, G. Levitt, G. Michel, H. van der Pal, E. Bardi, J. D. Beck, F. de Vathaire, S. Essig, E. Frey, S. Garwicz, M. Hawkins, Z. Jakab, M. Jankovic, B. Kazanowska, T. Kepak, L. Kremer, H. Lackner, E. Sugden, M. Terenziani, L. Z. Zaletel and P. Kaatsch (2015). "Survivorship after childhood cancer: PanCare: a European Network to promote optimal long-term care." European journal of cancer **51**(10): 1203-1211.

Hjorth, L., R. Haupt, R. Skinner, D. Grabow, J. Byrne, S. Karner, G. Levitt, G. Michel, H. van der Pal, E. Bardi, J. D. Beck, F. de Vathaire, S. Essig, E. Frey, S. Garwicz, M. Hawkins, Z. Jakab, M. Jankovic, B. Kazanowska, T. Kepak, L. Kremer, H. Lackner, E. Sugden, M. Terenziani, L. Z.

Zaletel, P. Kaatsch and N. PanCare (2015). "Survivorship after childhood cancer: PanCare: a European Network to promote optimal long-term care." *Eur J Cancer* **51**(10): 1203-1211.

Hobbie, W. L., S. M. Mostoufi, C. A. Carlson, D. Gruccio and J. P. Ginsberg (2011). "Prevalence of advanced bone age in a cohort of patients who received cis-retinoic acid for high-risk neuroblastoma." *Pediatr Blood Cancer* **56**(3): 474-476.

Horowitz, M. E., M. Fordis, S. Krause, J. McKellar and D. G. Poplack (2009). "Passport for care: implementing the survivorship care plan." *Journal of oncology practice* **5**(3): 110-112.

Horst, K. C., S. L. Hancock, G. Ognibene, C. Chen, R. H. Advani, S. A. Rosenberg, S. S. Donaldson and R. T. Hoppe (2014). "Histologic subtypes of breast cancer following radiotherapy for Hodgkin lymphoma." *Ann Oncol* **25**(4): 848-851.

Howard, A. F., K. Goddard, J. Tan de Bibiana, S. Pritchard, R. Olson and A. Kazanjian (2016). "Adult childhood cancer survivors' narratives of managing their health: the unexpected and the unresolved." *J Cancer Surviv* **10**(4): 711-725.

Howell, R. M., S. B. Scarborough, S. F. Kry and D. Z. Yaldo (2010). "Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system." *Phys Med Biol* **55**(23): 6999-7008.

Howell, R. M., S. B. Scarborough, P. J. Taddei, S. Krishnan, S. F. Kry and W. D. Newhauser (2010). "Methodology for determining doses to in-field, out-of-field and partially in-field organs for late effects studies in photon radiotherapy." *Phys Med Biol* **55**(23): 7009-7023.

Hudson, M. M., A. C. Mertens, Y. Yasui, W. Hobbie, H. Chen, J. G. Gurney, M. Yeazel, C. J. Recklitis, N. Marina, L. R. Robison, K. C. Oeffinger and I. Childhood Cancer Survivor Study (2003). "Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." *JAMA* **290**(12): 1583-1592.

Huma, Z., F. Boulad, P. Black, G. Heller and C. Sklar (1995). "Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia." *Blood* **86**(2): 819-824.

Inskip, P. D., L. L. Robison, M. Stovall, S. A. Smith, S. Hammond, A. C. Mertens, J. A. Whitton, L. Diller, L. Kenney, S. S. Donaldson, A. T. Meadows and J. P. Neglia (2009). "Radiation dose and breast cancer risk in the childhood cancer survivor study." *J Clin Oncol* **27**(24): 3901-3907.

Inskip, P. D., A. J. Sigurdson, L. Veiga, P. Bhatti, C. Ronckers, P. Rajaraman, H. Boukheris, M. Stovall, S. Smith, S. Hammond, T. O. Henderson, T. C. Watt, A. C. Mertens, W. Leisenring, K. Stratton, J. Whitton, S. S. Donaldson, G. T. Armstrong, L. L. Robison and J. P. Neglia (2016). "Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **94**(4): 800-807.

Isfan, F., J. Kanold, E. Merlin, A. Contet, N. Sirvent, E. Rochette, M. Poiree, D. Terral, H. Carla-Malpuech, R. Reynaud, B. Pereira, P. Chastagner, M. C. Simeoni, P. Auquier, G. Michel and F. Demeocq (2012). "Growth hormone treatment impact on growth rate and final height of patients who received HSCT with TBI or/and cranial irradiation in childhood: a report from the French Leukaemia Long-Term Follow-Up Study (LEA)." *Bone Marrow Transplant* **47**(5): 684-693.

Izaki, S., H. Goto, K. Okuda, M. Matsuda, Y. Watanabe, K. Fujioka, N. Hanzawa, H. Sumita, H. Takahashi, S. Goto, S. Kai, H. Sekiguchi, T. Funabiki, H. Sasaki, K. Ikuta and S. Yokota (2007). "Long-term follow-up of busulfan, etoposide, and nimustine hydrochloride (ACNU) or melphalan as conditioning regimens for childhood acute leukemia and lymphoma." *Int J Hematol* **86**(3): 253-260.

Jain, J., B. Qorri and M. R. Szewczuk (2019). "The crucial role of primary care providers in the long-term follow-up of adult survivors of childhood cancer." Cancer Manag Res **11**: 3411-3418.

Janjan, N. A. and D. L. Zellmer (1992). "Calculated risk of breast cancer following mantle irradiation determined by measured dose." Cancer Detect Prev **16**(5-6): 273-282.

Jankovic, M., R. Haupt, J. J. Spinetta, J. D. Beck, J. Byrne, G. Calaminus, H. Lackner, A. Biondi, K. Oeffinger, M. Hudson, R. Skinner, G. Reaman, H. van der Pal, L. Kremer, J. den Hartogh, G. Michel, E. Frey, E. Bardi, M. Hawkins, K. Rizvi, M. Terenziani, M. G. Valsecchi, G. Bode, M. Jenney, F. de Vathaire, S. Garwicz, G. A. Levitt, D. Grabow, C. E. Kuehni, M. Schrappe, L. Hjorth and P. participants in (2018). "Long-term survivors of childhood cancer: cure and care-the Erice Statement (2006) revised after 10 years (2016)." J Cancer Surviv **12**(5): 647-650.

Janov, A. J., M. Tulecke, A. O'Neill, S. Lester, P. M. Mauch, J. Harris, S. J. Schnitt and C. L. Shapiro (2001). "Clinical and pathologic features of breast cancers in women treated for Hodgkin's disease: a case-control study." Breast J **7**(1): 46-52.

Journy, N., I. Mansouri, R. S. Allodji, C. Demoor-Goldschmidt, D. Ghazi, N. Haddy, C. Rubino, C. Veres, W. S. Zrafi, S. Rivera, I. Diallo and F. De Vathaire (2019). "Volume effects of radiotherapy on the risk of second primary cancers: A systematic review of clinical and epidemiological studies." Radiother Oncol **131**: 150-159.

Ju, H. Y., E. K. Moon, J. Lim, B. K. Park, H. Y. Shin, Y. J. Won and H. J. Park (2018). "Second malignant neoplasms after childhood cancer: A nationwide population-based study in Korea." PLoS One **13**(11): e0207243.

Keats, M. R., K. Shea, L. Parker, S. A. Stewart, A. Flanders and M. Bernstein (2019). "After Childhood Cancer: a Qualitative Study of Family Physician, Parent/Guardian, and Survivor Information Needs and Perspectives on Long-Term Follow-up and Survivorship Care Plans." J Cancer Educ **34**(4): 638-646.

Kelada, L., C. E. Wakefield, L. C. Heathcote, T. Jaaniste, C. Signorelli, J. E. Fardell, M. Donoghoe, M. C. McCarthy, M. Gabriel, R. J. Cohn and A. s. s. group (2019). "Perceived cancer-related pain and fatigue, information needs, and fear of cancer recurrence among adult survivors of childhood cancer." Patient Educ Couns.

Kenney, L. B., Y. Yasui, P. D. Inskip, S. Hammond, J. P. Neglia, A. C. Mertens, A. T. Meadows, D. Friedman, L. L. Robison and L. Diller (2004). "Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." Ann Intern Med **141**(8): 590-597.

Knijnenburg, S. L., R. L. Mulder, A. Y. Schouten-Van Meeteren, A. Bokenkamp, H. Blufpand, E. van Dulmen-den Broeder, M. A. Veening, L. C. Kremer and M. W. Jaspers (2013). "Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer." Cochrane Database Syst Rev(10): CD008944.

Knijnenburg, S. L., S. Raemaekers, H. van den Berg, I. W. van Dijk, J. A. Lieverst, H. J. van der Pal, M. W. Jaspers, H. N. Caron, L. C. Kremer and H. M. van Santen (2013). "Final height in survivors of childhood cancer compared with Height Standard Deviation Scores at diagnosis." Ann Oncol **24**(4): 1119-1126.

Kovalchik, S. A., C. M. Ronckers, L. H. Veiga, A. J. Sigurdson, P. D. Inskip, F. de Vathaire, C. A. Sklar, S. S. Donaldson, H. Anderson, P. Bhatti, S. Hammond, W. M. Leisenring, A. C. Mertens, S. A. Smith, M. Stovall, M. A. Tucker, R. E. Weathers, L. L. Robison and R. M. Pfeiffer (2013). "Absolute risk prediction of second primary thyroid cancer among 5-year survivors of childhood cancer." J Clin Oncol **31**(1): 119-127.

Kremer, L. C., R. L. Mulder, K. C. Oeffinger, S. Bhatia, W. Landier, G. Levitt, L. S. Constine, W. H. Wallace, H. N. Caron, S. H. Armenian, R. Skinner, M. M. Hudson and G. International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization (2013). "A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group." *Pediatr Blood Cancer* **60**(4): 543-549.

Krul, I. M., A. W. J. Opstal-van Winden, B. M. P. Aleman, C. P. M. Janus, A. M. van Eggermond, M. L. De Bruin, M. Hauptmann, A. D. G. Krol, M. Schaapveld, A. Broeks, K. R. Kooijman, S. Fase, M. L. Lybeert, J. M. Zijlstra, R. W. M. van der Maazen, A. Kesminiene, I. Diallo, F. de Vathaire, N. S. Russell and F. E. van Leeuwen (2017). "Breast Cancer Risk After Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Influence of Gonadal Hormone Exposure." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **99**(4): 843-853.

Kuijpers, W., W. G. Groen, N. K. Aaronson and W. H. van Harten (2013). "A systematic review of web-based interventions for patient empowerment and physical activity in chronic diseases: relevance for cancer survivors." *J Med Internet Res* **15**(2): e37.

Kwong, A., W. W. Chau, O. W. Mang, C. H. Wong, D. T. Suen, R. Leung, K. Wong, A. Lee, C. Shea, E. Morse, G. Hong Kong Breast Cancer Research and S. C. Law (2014). "Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer in Hong Kong, Southern China: 1997-2006." *Ann Surg Oncol* **21**(4): 1246-1253.

Lacour, B., S. Goujon, S. Guissou, A. Guyot-Goubin, S. Desmee, E. Desandes and J. Clavel (2014). "Childhood cancer survival in France, 2000-2008." *Eur J Cancer Prev* **23**(5): 449-457.

Landier, W., S. Bhatia, D. A. Eshelman, K. J. Forte, T. Sweeney, A. L. Hester, J. Darling, F. D. Armstrong, J. Blatt, L. S. Constine, C. R. Freeman, D. L. Friedman, D. M. Green, N. Marina, A. T. Meadows, J. P. Neglia, K. C. Oeffinger, L. L. Robison, K. S. Ruccione, C. A. Sklar and M. M. Hudson (2004). "Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline." *J Clin Oncol* **22**(24): 4979-4990.

Lange, J. M., J. R. Takashima, S. M. Peterson, J. A. Kalapurakal, D. M. Green and N. E. Breslow (2014). "Breast cancer in female survivors of Wilms tumor: a report from the national Wilms tumor late effects study." *Cancer* **120**(23): 3722-3730.

Langer, T., D. Grabow, D. Steinmann, B. Wormann and G. Calaminus (2017). "Late Effects and Long-Term Follow-Up after Cancer in Childhood." *Oncol Res Treat* **40**(12): 746-750.

Lautrup, M. D., S. S. Thorup, V. Jensen, S. Bokmand, K. Haugaard, I. Hoejris, A. B. Jylling, H. Joernsgaard, G. Lelkaitis, M. H. Oldenburg, G. M. Qvamme, K. Soe and P. Christiansen (2018). "Male breast cancer: a nation-wide population-based comparison with female breast cancer." *Acta Oncol* **57**(5): 613-621.

Laverdiere, C., N. K. Cheung, B. H. Kushner, K. Kramer, S. Modak, M. P. LaQuaglia, S. Wolden, K. K. Ness, J. G. Gurney and C. A. Sklar (2005). "Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma." *Pediatr Blood Cancer* **45**(3): 324-332.

Leiper, A. D., R. Stanhope, P. Kitching and J. M. Chessells (1987). "Precocious and premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia." *Arch Dis Child* **62**(11): 1107-1112.

Lie, H. C., A. V. Mellblom, M. Brekke, A. Finset, S. D. Fossa, C. E. Kiserud, E. Ruud and J. H. Loge (2017). "Experiences with late effects-related care and preferences for long-term follow-up care among adult survivors of childhood lymphoma." Support Care Cancer **25**(8): 2445-2454.

Liesner, R. J., A. D. Leiper, I. M. Hann and J. M. Chessells (1994). "Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood." J Clin Oncol **12**(5): 916-924.

Ligot, L., I. Diallo, A. Shamsaldin, J. Chavaudra, C. BonaIti-Pellie and F. de Vathaire (1998). "Individualized phantom based on CT slices and auxological data (ICTA) for dose estimations following radiotherapy for skin haemangioma in childhood." Radiother Oncol **49**(3): 279-285.

Little, M. P., F. De Vathaire, M. W. Charles, M. M. Hawkins and C. R. Muirhead (1998). "Variations with time and age in the risks of solid cancer incidence after radiation exposure in childhood." Stat Med **17**(12): 1341-1355.

Little, M. P. and D. M. McElvenny (2017). "Male Breast Cancer Incidence and Mortality Risk in the Japanese Atomic Bomb Survivors - Differences in Excess Relative and Absolute Risk from Female Breast Cancer." Environ Health Perspect **125**(2): 223-229.

Littley, M. D., S. M. Shalet, C. G. Beardwell, E. L. Robinson and M. L. Sutton (1989). "Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent." Clin Endocrinol (Oxf) **31**(3): 363-373.

Lorenzi, M., A. J. McMillan, L. S. Siegel, B. D. Zumbo, V. Glickman, J. J. Spinelli, K. J. Goddard, S. L. Pritchard, P. C. Rogers and M. L. McBride (2009). "Educational outcomes among survivors of childhood cancer in British Columbia, Canada: report of the Childhood/Adolescent/Young Adult Cancer Survivors (CAYACS) Program." Cancer **115**(10): 2234-2245.

Ly, D., D. Forman, J. Ferlay, L. A. Brinton and M. B. Cook (2013). "An international comparison of male and female breast cancer incidence rates." Int J Cancer **132**(8): 1918-1926.

Mansouri, I., R. S. Allodji, C. Hill, C. El-Fayech, F. Pein, S. Diallo, B. Schwartz, G. Vu-Bezin, C. Veres, V. Souchart, A. Dumas, S. Bolle, C. Thomas-Teinturier, H. Pacquement, M. Munzer, P. Y. Bondiaou, D. Berchery, B. Fresneau, O. Oberlin, I. Diallo, F. De Vathaire and N. Haddy (2019). "The role of irradiated heart and left ventricular volumes in heart failure occurrence after childhood cancer." Eur J Heart Fail **21**(4): 509-518.

Masse, N. and M. Sempe (1967). "[Somatic growth and development of French children and adolescents. Summary of our knowledge and suggestions for surveys]." Pediatric **22**(5): 593-607.

Meadows, A. T. (1991). "Follow-up and care of childhood cancer survivors." Hosp Pract (Off Ed) **26**(2): 99-102, 105-108.

Mellblom, A. V., L. Korsvold, A. Finset, J. Loge, E. Ruud and H. C. Lie (2015). "Providing Information About Late Effects During Routine Follow-Up Consultations Between Pediatric Oncologists and Adolescent Survivors: A Video-Based, Observational Study." J Adolesc Young Adult Oncol **4**(4): 200-208.

Merchant, T. E., S. R. Rose, C. Bosley, S. Wu, X. Xiong and R. H. Lustig (2011). "Growth hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumors." J Clin Oncol **29**(36): 4776-4780.

Mertens, A. C., Y. Yasui, J. P. Neglia, J. D. Potter, M. E. Nesbit, Jr., K. Ruccione, W. A. Smithson and L. L. Robison (2001). "Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study." J Clin Oncol **19**(13): 3163-3172.

Metayer, C., C. F. Lynch, E. A. Clarke, B. Glimelius, H. Storm, E. Pukkala, T. Joensuu, F. E. van Leeuwen, M. B. van't Veer, R. E. Curtis, E. J. Holowaty, M. Andersson, T. Wiklund, M.

Gospodarowicz and L. B. Travis (2000). "Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence." *J Clin Oncol* **18**(12): 2435-2443.

Miao, H., H. M. Verkooijen, K. S. Chia, C. Bouchardy, E. Pukkala, S. Laroningen, L. Mellekjaer, K. Czene and M. Hartman (2011). "Incidence and outcome of male breast cancer: an international population-based study." *J Clin Oncol* **29**(33): 4381-4386.

Michel, G., M. E. Gianinazzi, C. Eiser, E. Bergstraesser, J. Vetsch, N. von der Weid, C. E. Kuehni and G. Swiss Paediatric Oncology (2016). "Preferences for long-term follow-up care in childhood cancer survivors." *Eur J Cancer Care (Engl)* **25**(6): 1024-1033.

Michel, G., R. L. Mulder, H. J. H. van der Pal, R. Skinner, E. Bardi, M. C. Brown, J. Vetsch, E. Frey, R. Windsor, L. C. M. Kremer and G. Levitt (2019). "Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCareSurFup Guidelines Working Group." *J Cancer Surviv*.

Moller, T. R., S. Garwicz, L. Barlow, J. F. Winther, E. Glatte, G. Olafsdottir, J. H. Olsen, R. Perfekt, A. Ritvanen, R. Sankila, H. Tulinius, R. Association of the Nordic Cancer, H. Nordic Society for Pediatric and Oncology (2001). "Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries." *J Clin Oncol* **19**(13): 3173-3181.

Moskowitz, C. S., J. F. Chou, C. A. Sklar, D. Barnea, C. M. Ronckers, D. N. Friedman, J. P. Neglia, L. Turcotte, R. M. Howell, T. O. Henderson, G. T. Armstrong, W. M. Leisenring, L. L. Robison, F. E. van Leeuwen, M. C. Pike and K. C. Oeffinger (2017). "Radiation-associated breast cancer and gonadal hormone exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study." *Br J Cancer* **117**(2): 290-299.

Moskowitz, C. S., J. F. Chou, S. L. Wolden, J. L. Bernstein, J. Malhotra, D. Novetsky Friedman, N. Z. Mubdi, W. M. Leisenring, M. Stovall, S. Hammond, S. A. Smith, T. O. Henderson, J. D. Boice, M. M. Hudson, L. R. Diller, S. Bhatia, L. B. Kenney, J. P. Neglia, C. B. Begg, L. L. Robison and K. C. Oeffinger (2014). "Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer." *J Clin Oncol* **32**(21): 2217-2223.

Mouret-Fourme E, s., D., jouanneau, L., lerebours, F., hacène, K., guérard, A., noguès, C (2010). "[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* **32**: 42-55.

Mulder, R. L., L. C. Kremer, M. M. Hudson, S. Bhatia, W. Landier, G. Levitt, L. S. Constone, W. H. Wallace, F. E. van Leeuwen, C. M. Ronckers, T. O. Henderson, M. Dwyer, R. Skinner, K. C. Oeffinger and G. International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization (2013). "Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group." *Lancet Oncol* **14**(13): e621-629.

Mulder, R. L., H. J. H. van der Pal, G. A. Levitt, R. Skinner, L. C. M. Kremer, M. C. Brown, E. Bardi, R. Windsor, G. Michel and E. Frey (2016). "Transition guidelines: An important step in the future care for childhood cancer survivors. A comprehensive definition as groundwork." *Eur J Cancer* **54**: 64-68.

Murata, M. (1972). "[Short stature and cell growth]." *Horumon To Rinsho* **20**(4): 291-296.

Nandakumar, B. S., J. E. Fardell, C. E. Wakefield, C. Signorelli, J. K. McLoone, J. Skeen, A. M. Maguire, R. J. Cohn and A. S. S. Group (2018). "Attitudes and experiences of childhood cancer survivors transitioning from pediatric care to adult care." *Support Care Cancer* **26**(8): 2743-2750.

Nathan, P. C., K. K. Ness, M. C. Mahoney, Z. Li, M. M. Hudson, J. S. Ford, W. Landier, M. Stovall, G. T. Armstrong, T. O. Henderson, L. L. Robison and K. C. Oeffinger (2010). "Screening and surveillance for second malignant neoplasms in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study." *Ann Intern Med* **153**(7): 442-451.

Nelson, H. D., R. Fu, A. Cantor, M. Pappas, M. Daeges and L. Humphrey (2016). "Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation." *Ann Intern Med* **164**(4): 244-255.

Nelson, H. D., M. Pappas, A. Cantor, J. Griffin, M. Daeges and L. Humphrey (2016). "Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation." *Ann Intern Med* **164**(4): 256-267.

Nelson, M. B. and K. Meeske (2005). "Recognizing health risks in childhood cancer survivors." *J Am Acad Nurse Pract* **17**(3): 96-103.

Ng, J. and I. Shuryak (2015). "Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives." *Cancer Manag Res* **7**: 1-11.

Noorda, E. M., R. Somers, F. E. van Leeuwen, T. Vulsma, H. Behrendt and G. Dutch Late Effects Study (2001). "Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors." *Eur J Cancer* **37**(5): 605-612.

Oeffinger, K. C. and S. Bhatia (2009). "Second primary cancers in survivors of childhood cancer." *Lancet* **374**(9700): 1484-1485.

Oeffinger, K. C., D. A. Eshelman, G. E. Tomlinson and G. R. Buchanan (1998). "Programs for adult survivors of childhood cancer." *J Clin Oncol* **16**(8): 2864-2867.

Oeffinger, K. C., E. T. Fontham, R. Etzioni, A. Herzig, J. S. Michaelson, Y. C. Shih, L. C. Walter, T. R. Church, C. R. Flowers, S. J. LaMonte, A. M. Wolf, C. DeSantis, J. Lortet-Tieulent, K. Andrews, D. Manassaram-Baptiste, D. Saslow, R. A. Smith, O. W. Brawley, R. Wender and S. American Cancer (2015). "Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society." *JAMA* **314**(15): 1599-1614.

Oeffinger, K. C., J. S. Ford, C. S. Moskowitz, J. F. Chou, T. O. Henderson, M. M. Hudson, L. Diller, A. McDonald, J. Ford, N. Z. Mubdi, D. Rinehart, C. Vukadinovich, T. M. Gibson, N. Anderson, E. B. Elkin, K. Garrett, M. Rebull, W. Leisenring, L. L. Robison and G. T. Armstrong (2019). "Promoting Breast Cancer Surveillance: The EMPOWER Study, a Randomized Clinical Trial in the Childhood Cancer Survivor Study." *J Clin Oncol* **37**(24): 2131-2140.

Oeffinger, K. C., J. S. Ford, C. S. Moskowitz, L. R. Diller, M. M. Hudson, J. F. Chou, S. M. Smith, A. C. Mertens, T. O. Henderson, D. L. Friedman, W. M. Leisenring and L. L. Robison (2009). "Breast cancer surveillance practices among women previously treated with chest radiation for a childhood cancer." *JAMA* **301**(4): 404-414.

Oeffinger, K. C., M. M. Hudson, A. C. Mertens, S. M. Smith, P. A. Mitby, D. A. Eshelman-Kent, J. S. Ford, J. K. Jones, S. Kamani and L. L. Robison (2011). "Increasing rates of breast cancer and cardiac surveillance among high-risk survivors of childhood Hodgkin lymphoma following a mailed, one-page survivorship care plan." *Pediatr Blood Cancer* **56**(5): 818-824.

Oeffinger, K. C., A. C. Mertens, C. A. Sklar, T. Kawashima, M. M. Hudson, A. T. Meadows, D. L. Friedman, N. Marina, W. Hobbie, N. S. Kadan-Lottick, C. L. Schwartz, W. Leisenring, L. L. Robison and S. Childhood Cancer Survivor (2006). "Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer." *N Engl J Med* **355**(15): 1572-1582.

Oliveira, J. C., A. A. Siviero-Miachon, A. M. Spinola-Castro, V. M. Belangero and G. Guerra-Junior (2008). "[Short stature in chronic kidney disease: physiopathology and treatment with growth hormone]." Arq Bras Endocrinol Metabol **52**(5): 783-791.

Oudin, C., P. Auquier, Y. Bertrand, A. Contet, J. Kanold, N. Sirvent, S. Thouvenin, M. D. Tabone, P. Lutz, S. Ducassou, D. Plantaz, J. H. Dalle, V. Gandemer, S. Beliard, J. Berbis, C. Vercasson, V. Barlogis, A. Baruchel, G. Leverger and G. Michel (2015). "Metabolic syndrome in adults who received hematopoietic stem cell transplantation for acute childhood leukemia: an LEA study." Bone Marrow Transplant **50**(11): 1438-1444.

Parker, R. G. and H. C. Berry (1976). "Late effects of therapeutic irradiation on the skeleton and bone marrow." Cancer **37**(2 Suppl): 1162-1171.

Petersson-Ahrholt, M., T. Wiebe, L. Hjorth, T. Relander and H. M. Linge (2019). "Development and Implementation of Survivorship Tools to Enable Medical Follow-Up After Childhood Cancer Treatment in Southern Sweden." JCO Clin Cancer Inform **3**: 1-6.

Picco, P., A. Garaventa, F. Claudiani, L. Garibaldi and C. Borrone (1993). "Primary hypothyroidism and 131I-MIBG therapy in neuroblastoma." Lancet **342**(8862): 57.

Pietila, S., A. Makiperna, A. M. Koivisto and H. L. Lenko (2017). "Growth impairment and gonadal axis abnormalities are common in survivors of paediatric brain tumours." Acta Paediatr **106**(10): 1684-1693.

Pietrzak, M. (1990). "[The influence of CCNU (lomustine) on the neurosecretion of hypothalamic nuclei and the neurohypophysis during early stages of extrauterine development of the rat]." Neuropatol Pol **28**(1-2): 83-91.

Poplack, D. G., M. Fordis, W. Landier, S. Bhatia, M. M. Hudson and M. E. Horowitz (2014). "Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care." Nat Rev Clin Oncol **11**(12): 740-750.

Prasad, P. K., T. Bowles and D. L. Friedman (2010). "Is there a role for a specialized follow-up clinic for survivors of pediatric cancer?" Cancer Treat Rev **36**(4): 372-376.

Preston, D. L., A. Mattsson, E. Holmberg, R. Shore, N. G. Hildreth and J. D. Boice, Jr. (2002). "Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts." Radiat Res **158**(2): 220-235.

Preston, D. L., Y. Shimizu, D. A. Pierce, A. Suyama and K. Mabuchi (2003). "Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997." Radiat Res **160**(4): 381-407.

Psihogios, A. M., L. A. Schwartz, J. A. Deatrck, E. S. Ver Hoeve, L. M. Anderson, E. C. Wartman and D. Szalda (2019). "Preferences for cancer survivorship care among adolescents and young adults who experienced healthcare transitions and their parents." J Cancer Surviv **13**(4): 620-631.

Rakowski, W., M. R. Andersen, A. M. Stoddard, N. Urban, B. K. Rimer, D. S. Lane, S. A. Fox and M. E. Costanza (1997). "Confirmatory analysis of opinions regarding the pros and cons of mammography." Health Psychol **16**(5): 433-441.

Rakowski, W., M. A. Clark, D. N. Pearlman, B. Ehrich, B. K. Rimer, M. G. Goldstein, C. E. Dube and H. Woolverton, 3rd (1997). "Integrating pros and cons for mammography and Pap testing: extending the construct of decisional balance to two behaviors." Prev Med **26**(5 Pt 1): 664-673.

Rappaport, R. and R. Brauner (1989). "Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation." Pediatr Res **25**(6): 561-567.

Rappaport, R., R. Brauner, P. Czernichow, E. Thibaud, D. Renier, J. M. Zucker and J. Lemerle (1982). "Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors." *J Clin Endocrinol Metab* **54**(6): 1164-1168.

Reulen, R. C., C. Frobisher, D. L. Winter, J. Kelly, E. R. Lancashire, C. A. Stiller, K. Pritchard-Jones, H. C. Jenkinson, M. M. Hawkins and G. British Childhood Cancer Survivor Study Steering (2011). "Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer." *JAMA* **305**(22): 2311-2319.

Reynolds, K., M. Spavor, Y. Brandelli, C. Kwok, Y. Li, M. Disciglio, L. E. Carlson, F. Schulte, R. Anderson, P. Grundy and J. Giese-Davis (2019). "A comparison of two models of follow-up care for adult survivors of childhood cancer." *J Cancer Surviv* **13**(4): 547-557.

Riseborough, E. J., S. L. Grabias, R. I. Burton and N. Jaffe (1976). "Skeletal alterations following irradiation for Wilms' tumor: with particular reference to scoliosis and kyphosis." *J Bone Joint Surg Am* **58**(4): 526-536.

Robison, L. L., G. T. Armstrong, J. D. Boice, E. J. Chow, S. M. Davies, S. S. Donaldson, D. M. Green, S. Hammond, A. T. Meadows, A. C. Mertens, J. J. Mulvihill, P. C. Nathan, J. P. Neglia, R. J. Packer, P. Rajaraman, C. A. Sklar, M. Stovall, L. C. Strong, Y. Yasui and L. K. Zeltzer (2009). "The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research." *J Clin Oncol* **27**(14): 2308-2318.

Rolland-Cachera, M. F., F. Bellisle and M. Sempe (1989). "The prediction in boys and girls of the weight/height index and various skinfold measurements in adults: a two-decade follow-up study." *Int J Obes* **13**(3): 305-311.

Rosenberg, S. M., C. S. Moskowitz, J. S. Ford, T. O. Henderson, A. L. Frazier, L. R. Diller, M. M. Hudson, A. L. Stanton, J. F. Chou, S. Smith, W. M. Leisenring, A. C. Mertens, C. L. Cox, P. C. Nathan, K. R. Krull, L. L. Robison and K. C. Oeffinger (2015). "Health care utilization, lifestyle, and emotional factors and mammography practices in the Childhood Cancer Survivor Study." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **24**(11): 1699-1706.

Rubino, C., E. Adjadj, S. Guerin, C. Guibout, A. Shamsaldin, M. G. Dondon, D. Valteau-Couanet, O. Hartmann, M. Hawkins and F. de Vathaire (2003). "Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment." *Int J Cancer* **107**(5): 791-796.

Rueegg, C. S., M. E. Gianinazzi, J. Rischewski, M. Beck Popovic, N. X. von der Weid, G. Michel and C. E. Kuehni (2013). "Health-related quality of life in survivors of childhood cancer: the role of chronic health problems." *J Cancer Surviv* **7**(4): 511-522.

Russell, N. S., I. M. Krul, A. M. van Eggermond, B. M. P. Aleman, R. Cooke, S. Kuiper, S. D. Allen, M. G. Wallis, D. Llanas, I. Diallo, F. de Vathaire, S. A. Smith, M. Hauptmann, A. Broeks, A. J. Swerdlow and F. E. Van Leeuwen (2017). "Retrospective methods to estimate radiation dose at the site of breast cancer development after Hodgkin lymphoma radiotherapy." *Clin Transl Radiat Oncol* **7**: 20-27.

Sadak, K. T., D. Szalda, B. R. Lindgren, K. E. Kinahan, D. Eshelman-Kent, L. A. Schwartz, T. Henderson and D. R. Freyer (2019). "Transitional care practices, services, and delivery in childhood cancer survivor programs: A survey study of U.S. survivorship providers." *Pediatr Blood Cancer* **66**(8): e27793.

Schaapveld, M., B. M. Aleman, A. M. van Eggermond, C. P. Janus, A. D. Krol, R. W. van der Maazen, J. Roesink, J. M. Raemaekers, J. P. de Boer, J. M. Zijlstra, G. W. van Imhoff, E. J. Petersen, P. M. Poortmans, M. Beijert, M. L. Lybeert, I. Mulder, O. Visser, M. W. Louwman, I. M.

Krull, P. J. Lugtenburg and F. E. van Leeuwen (2015). "Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma." *N Engl J Med* **373**(26): 2499-2511.

Schellong, G., M. Riepenhausen, K. Ehlert, J. Bramswig, W. Dorffel, D. German Working Group on the Long-Term Sequelae of Hodgkin's, R. K. Schmutzler, K. Rhiem, U. Bick, B. German Consortium for Hereditary and C. Ovarian (2014). "Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence--an observational study with up to 33-year follow-up." *Dtsch Arztebl Int* **111**(1-2): 3-9.

Scherdel, P., J. Botton, M. F. Rolland-Cachera, J. Leger, F. Pele, P. Y. Ancel, C. Simon, K. Castetbon, B. Salanave, H. Thibault, S. Lioret, S. Peneau, G. Gusto, M. A. Charles and B. Heude (2015). "Should the WHO growth charts be used in France?" *PLoS One* **10**(3): e0120806.

Schindler, M., B. D. Spycher, R. A. Ammann, M. Ansari, G. Michel, C. E. Kuehni and G. Swiss Paediatric Oncology (2016). "Cause-specific long-term mortality in survivors of childhood cancer in Switzerland: A population-based study." *Int J Cancer* **139**(2): 322-333.

Schmiegelow, M., S. Lassen, H. S. Poulsen, U. Feldt-Rasmussen, K. Schmiegelow, H. Hertz and J. Muller (2000). "Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study." *Clin Endocrinol (Oxf)* **53**(2): 191-197.

Seddon, B. M., A. M. Cassoni, M. J. Galloway, J. H. Rees and J. S. Whelan (2005). "Fatal radiation myelopathy after high-dose busulfan and melphalan chemotherapy and radiotherapy for Ewing's sarcoma: a review of the literature and implications for practice." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **17**(5): 385-390.

Sempe, M. (1964). "[Supervision of Growth in Children. Practical References]." *Concours Med* **43**: 1-52.

Sempe, M., G. Pédrón and M. P. Roy-Pernot (1979). "[Auxologie méthode et séquences]. Théraplix."

Sempe, M., C. Tutin and N. P. Masse (1964). "[Child Growth from 0 to 7 Years of Age. (Measurements of Children of the Paris Area from 1953 to 1962)]." *Arch Fr Pediatr* **21**: 111-134.

Shamsaldin, A., E. Grimaud, C. Hardiman, I. Diallo, F. de-Vathaire and J. Chavaudra (1998). "Dose distribution throughout the body from radiotherapy for Hodgkin's disease in childhood." *Radiother Oncol* **49**(1): 85-90.

Signorelli, C., C. E. Wakefield, K. A. Johnston, J. E. Fardell, M. E. Brierley, E. Thornton-Benko, T. Foreman, K. Webber, W. H. Wallace and R. J. Cohn (2018). "'Re-engage' pilot study protocol: a nurse-led eHealth intervention to re-engage, educate and empower childhood cancer survivors." *BMJ Open* **8**(4): e022269.

Signorelli, C., C. E. Wakefield, J. K. McLoone, J. E. Fardell, R. A. Lawrence, M. Osborn, J. Truscott, H. Tapp, R. J. Cohn and A. S. S. Group (2017). "Models of childhood cancer survivorship care in Australia and New Zealand: Strengths and challenges." *Asia Pac J Clin Oncol* **13**(6): 407-415.

Skinner, R. and K. C. Oeffinger (2013). "Developing international consensus for late effects screening and guidance." *Curr Opin Support Palliat Care* **7**(3): 303-308.

Sklar, C., A. Mertens, A. Walter, D. Mitchell, M. Nesbit, M. O'Leary, R. Hutchinson, A. Meadows and L. Robison (1993). "Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation." *J Pediatr* **123**(1): 59-64.

Song, A. and J. D. Fish (2018). "Caring for survivors of childhood cancer: it takes a village." Curr Opin Pediatr **30**(6): 864-873.

Svahn-Tapper, G., S. Garwicz, H. Anderson, A. Shamsaldin, F. De Vathaire, J. H. Olsen, H. Dollner, H. Hertz, G. Jonmundsson, F. Langmark, M. Lanning, R. Sankila, H. Tulinius and T. Moller (2006). "Radiation dose and relapse are predictors for development of second malignant solid tumors after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the five Nordic countries." Acta Oncol **45**(4): 438-448.

Swerdlow, A. J., R. Cooke, A. Bates, D. Cunningham, S. J. Falk, D. Gilson, B. W. Hancock, S. J. Harris, A. Horwich, P. J. Hoskin, D. C. Linch, T. A. Lister, H. H. Lucraft, J. A. Radford, A. M. Stevens, I. Syndikus and M. V. Williams (2012). "Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study." J Clin Oncol **30**(22): 2745-2752.

Szalda, D., L. Pierce, W. Hobbie, J. P. Ginsberg, L. Brumley, M. Wasik, Y. Li and L. A. Schwartz (2016). "Engagement and experience with cancer-related follow-up care among young adult survivors of childhood cancer after transfer to adult care." J Cancer Surviv **10**(2): 342-350.

Talvensaari, K. K., M. Knip, P. Lanning and M. Lanning (1996). "Clinical characteristics and factors affecting growth in long-term survivors of cancer." Med Pediatr Oncol **26**(3): 166-172.

Talvensaari, K. K., M. Lanning, E. Paakko, P. Tapanainen and M. Knip (1994). "Pituitary size assessed with magnetic resonance imaging as a measure of growth hormone secretion in long term survivors of childhood cancer." J Clin Endocrinol Metab **79**(4): 1122-1127.

Taylor, A. J., D. L. Winter, C. A. Stiller, M. Murphy and M. M. Hawkins (2007). "Risk of breast cancer in female survivors of childhood Hodgkin's disease in Britain: a population-based study." Int J Cancer **120**(2): 384-391.

Teepen, J. C., F. E. van Leeuwen, W. J. Tissing, E. van Dulmen-den Broeder, M. M. van den Heuvel-Eibrink, H. J. van der Pal, J. J. Loonen, D. Bresters, B. Versluys, S. Neggers, M. W. M. Jaspers, M. Hauptmann, M. van der Heiden-van der Loo, O. Visser, L. C. M. Kremer and C. M. Ronckers (2017). "Long-Term Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology **35**(20): 2288-2298.

Teepen, J. C., F. E. van Leeuwen, W. J. Tissing, E. van Dulmen-den Broeder, M. M. van den Heuvel-Eibrink, H. J. van der Pal, J. J. Loonen, D. Bresters, B. Versluys, S. Neggers, M. W. M. Jaspers, M. Hauptmann, M. van der Heiden-van der Loo, O. Visser, L. C. M. Kremer, C. M. Ronckers and D. L. S. Group (2017). "Long-Term Risk of Subsequent Malignant Neoplasms After Treatment of Childhood Cancer in the DCOG LATER Study Cohort: Role of Chemotherapy." J Clin Oncol **35**(20): 2288-2298.

Teller, W. M. (1989). "[Growth disorders. Recommendations for a practice-oriented classification]." Monatsschr Kinderheilkd **137**(2): 67-72.

Thomas-Teinturier, C., C. El Fayech, O. Oberlin, H. Pacquement, N. Haddy, M. Labbe, C. Veres, C. Guibout, I. Diallo and F. De Vathaire (2013). "Age at menopause and its influencing factors in a cohort of survivors of childhood cancer: earlier but rarely premature." Hum Reprod **28**(2): 488-495.

Thomas, B. C., R. Stanhope, P. N. Plowman and A. D. Leiper (1993). "Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation." Eur J Pediatr **152**(11): 888-892.

Thomas, D. B., K. Rosenblatt, L. M. Jimenez, A. McTiernan, H. Stalsberg, A. Stemhagen, W. D. Thompson, M. G. Curnen, W. Satariano, D. F. Austin and et al. (1994). "Ionizing radiation and breast cancer in men (United States)." Cancer Causes Control **5**(1): 9-14.

Thompson, D., D. Easton and C. Breast Cancer Linkage (2001). "Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers." Am J Hum Genet **68**(2): 410-419.

Travis, L. B., D. Hill, G. M. Dores, M. Gospodarowicz, F. E. van Leeuwen, E. Holowaty, B. Glimelius, M. Andersson, E. Pukkala, C. F. Lynch, D. Pee, S. A. Smith, M. B. Van't Veer, T. Joensuu, H. Storm, M. Stovall, J. D. Boice, Jr., E. Gilbert and M. H. Gail (2005). "Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma." J Natl Cancer Inst **97**(19): 1428-1437.

Travis, L. B., D. A. Hill, G. M. Dores, M. Gospodarowicz, F. E. van Leeuwen, E. Holowaty, B. Glimelius, M. Andersson, T. Wiklund, C. F. Lynch, M. B. Van't Veer, I. Glimelius, H. Storm, E. Pukkala, M. Stovall, R. Curtis, J. D. Boice, Jr. and E. Gilbert (2003). "Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease." JAMA **290**(4): 465-475.

Trombert-Paviot, B., D. Frappaz, L. Casagrande, D. Plantaz, Y. Bertrand, J. L. Stephan, C. Berger and F. Freycon (2008). "[Long term mortality of five-year survivors of childhood cancer in Rhone-Alpes region]." Rev Epidemiol Sante Publique **56**(6): 383-390.

Tukenova, M., I. Diallo, H. Anderson, M. Hawkins, S. Garwicz, R. Sankila, C. El Fayeche, D. Winter, C. Rubino, E. Adjadj, N. Haddy, O. Oberlin, T. Moller, F. Langmark, L. Tryggvadottir, H. Pacquement, G. Svahn-Tapper and F. de Vathaire (2012). "Second malignant neoplasms in digestive organs after childhood cancer: a cohort-nested case-control study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **82**(3): e383-390.

Tukenova, M., I. Diallo, M. Hawkins, C. Guibout, E. Quiniou, H. Pacquement, F. Dhermain, A. Shamsaldin, O. Oberlin and F. de Vathaire (2010). "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 **19**(3): 707-715.

Tukenova, M., I. Diallo, M. Hawkins, C. Guibout, E. Quiniou, H. Pacquement, F. Dhermain, A. Shamsaldin, O. Oberlin and F. de Vathaire (2010). "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 epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology **19**(3): 707-715.

Tukenova, M., C. Guibout, M. Hawkins, E. Quiniou, A. Mousannif, H. Pacquement, D. Winter, A. Bridier, D. Lefkopoulos, O. Oberlin, I. Diallo and F. de Vathaire (2011). "Radiation therapy and late mortality from second sarcoma, carcinoma, and hematological malignancies after a solid cancer in childhood." Int J Radiat Oncol Biol Phys **80**(2): 339-346.

Tukenova, M., C. Guibout, O. Oberlin, F. Doyon, A. Mousannif, N. Haddy, S. Guerin, H. Pacquement, A. Aouba, M. Hawkins, D. Winter, J. Bourhis, D. Lefkopoulos, I. Diallo and F. de Vathaire (2010). "Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer." J Clin Oncol **28**(8): 1308-1315.

Turcotte, L. M., J. A. Whitton, D. L. Friedman, S. Hammond, G. T. Armstrong, W. Leisenring, L. L. Robison and J. P. Neglia (2015). "Risk of Subsequent Neoplasms During the Fifth and Sixth Decades of Life in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort." J Clin Oncol **33**(31): 3568-3575.

van de Poll-Franse, L. V. and M. C. van Eenbergen (2008). "Internet use by cancer survivors: current use and future wishes." Support Care Cancer **16**(10): 1189-1195.

van Dijk, I. W., R. M. van Os, J. B. van de Kamer, N. A. Franken, H. J. van der Pal, C. C. Koning, H. N. Caron, C. M. Ronckers and L. C. Kremer (2014). "The use of equivalent radiation dose in the evaluation of late effects after childhood cancer treatment." J Cancer Surviv **8**(4): 638-646.

van Iersel, L., Z. Li, D. K. Srivastava, T. M. Brinkman, K. L. Bjornard, C. L. Wilson, D. M. Green, T. E. Merchant, C. H. Pui, R. M. Howell, S. A. Smith, G. T. Armstrong, M. M. Hudson, L. L. Robison, K. K. Ness, A. Gajjar, K. R. Krull, C. A. Sklar, H. M. van Santen and W. Chemaitilly (2019). "Hypothalamic-Pituitary Disorders in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Risk Factors and Long-Term Health Outcomes." J Clin Endocrinol Metab.

van Leeuwen, F. E., W. J. Klokman, M. Stovall, E. C. Dahler, M. B. van't Veer, E. M. Noordijk, M. A. Crommelin, B. M. Aleman, A. Broeks, M. Gospodarowicz, L. B. Travis and N. S. Russell (2003). "Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease." J Natl Cancer Inst **95**(13): 971-980.

van Santen, H. M., J. de Kraker, B. L. van Eck, J. J. de Vijlder and T. Vulsma (2002). "High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (131)I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma." Cancer **94**(7): 2081-2089.

Vandecruys, E., C. Dhooge, M. Craen, Y. Benoit and J. De Schepper (2013). "Longitudinal linear growth and final height is impaired in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after treatment without cranial irradiation." J Pediatr **163**(1): 268-273.

Veit-Rubin, N., E. Rapiti, M. Usel, S. Benhamou, V. Vinh-Hung, G. Vlastos and C. Bouchardy (2012). "Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma." Oncologist **17**(6): 783-791.

Vetsch, J., J. E. Fardell, C. E. Wakefield, C. Signorelli, G. Michel, J. K. McLoone, T. Walwyn, H. Tapp, J. Truscott, R. J. Cohn and A. s. s. group (2017). "'Forewarned and forearmed': Long-term childhood cancer survivors' and parents' information needs and implications for survivorship models of care." Patient Educ Couns **100**(2): 355-363.

Vetsch, J., C. S. Rueegg, L. Mader, E. Bergstraesser, J. Rischewski, C. E. Kuehni, G. Michel and G. Swiss Paediatric Oncology (2016). "Follow-up care of young childhood cancer survivors: attendance and parental involvement." Support Care Cancer **24**(7): 3127-3138.

Visentin, S., G. Michel, C. Oudin, B. Cousin, B. Gaborit, I. Abdesselam, M. Maraninchi, M. Nowicki, R. Valero, M. Guye, M. Bernard, P. Auquier, H. Chambost, M. C. Alessi and S. Beliard (2019). "Lipodystrophy-like features after total body irradiation among survivors of childhood acute leukemia." Endocr Connect.

Volerman, A. (2015). "Primary Care of the Childhood Cancer Survivor." Med Clin North Am **99**(5): 1059-1073.

Walker, M. D. and J. Hilton (1976). "Nitrosourea pharmacodynamics in relation to the central nervous system." Cancer Treat Rep **60**(6): 725-728.

Wallace, W. H., A. Blacklay, C. Eiser, H. Davies, M. Hawkins, G. A. Levitt, M. E. Jenney and G. Late Effects Committee of the United Kingdom Children's Cancer Study (2001). "Developing strategies for long term follow up of survivors of childhood cancer." BMJ **323**(7307): 271-274.

Wallace, W. H., S. M. Shalet, P. H. Morris-Jones, R. Swindell and H. R. Gattamaneni (1990). "Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for a Wilms' tumor." Med Pediatr Oncol **18**(6): 441-446.

Wallace, W. H., L. Thompson, R. A. Anderson and G. Guideline Development (2013). "Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance." BMJ **346**: f1190.

Wei, Y., A. Pere, R. Koenker and X. He (2006). "Quantile regression methods for reference growth charts." Stat Med **25**(8): 1369-1382.

Westphal, O. (1995). "Normal growth and growth disorders in children." Acta Odontol Scand **53**(3): 174-178.

Willi, S. M., K. Cooke, J. Goldwein, C. S. August, J. S. Olshan and T. Moshang, Jr. (1992). "Growth in children after bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma compared with growth after transplantation for leukemia or aplastic anemia." J Pediatr **120**(5): 726-732.

Willman, K. Y., R. S. Cox and S. S. Donaldson (1994). "Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease." Int J Radiat Oncol Biol Phys **28**(1): 85-92.

Winther, J. F., L. Kenborg, J. Byrne, L. Hjorth, P. Kaatsch, L. C. Kremer, C. E. Kuehni, P. Auquier, G. Michel, F. de Vathaire, R. Haupt, R. Skinner, L. M. Madanat-Harjuoja, L. Tryggvadottir, F. Wesenberg, R. C. Reulen, D. Grabow, C. M. Ronckers, E. van Dulmen-den Broeder, M. M. van den Heuvel-Eibrink, M. Schindler, J. Berbis, A. S. Holmqvist, T. Gudmundsdottir, S. de Fine Licht, T. G. Bonnesen, P. H. Asdahl, A. Bautz, A. K. Kristoffersen, L. Himmerslev, H. Hasle, J. H. Olsen and M. M. Hawkins (2015). "Childhood cancer survivor cohorts in Europe." Acta Oncol **54**(5): 655-668.

Withrow, D. R., L. M. Morton, R. E. Curtis, S. J. Schonfeld and A. Berrington de Gonzalez (2018). "Association of Treatment for Hodgkin Lymphoma With Estrogen Receptor Status of Subsequent Breast Cancers." JAMA Oncol **4**(3): 414-416.

Wooster, R., G. Bignell, J. Lancaster, S. Swift, S. Seal, J. Mangion, N. Collins, S. Gregory, C. Gumbs and G. Micklem (1995). "Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2." Nature **378**(6559): 789-792.

Wooster, R. and M. R. Stratton (1995). "Breast cancer susceptibility: a complex disease unravels." Trends Genet **11**(1): 3-5.

Zabih, V., A. Kahane, N. E. O'Neill, N. Ivers and P. C. Nathan (2019). "Interventions to improve adherence to surveillance guidelines in survivors of childhood cancer: a systematic review." J Cancer Surviv.

Zebrack, B. (2009). "Information and service needs for young adult cancer survivors." Support Care Cancer **17**(4): 349-357.

Ziegler, J. L., I. T. Magrath and A. Z. Bluming (1976). "Management of Burkitt's lymphoma involving the central nervous system." Afr J Med Med Sci **5**(2): 121-124.





**Titre :** Effets iatrogènes à long terme de la radiothérapie dans l'enfance : prédiction de risque et dépistage

**Mots clés :** Suivi à long terme, Survivants de cancers pédiatriques, Radiothérapie, Chimiothérapie, Cancer du sein secondaire, Petite taille adulte

**Résumé :**

Contexte : De nos jours, la survie à 5 ans des enfants atteints d'un cancer dépasse les 80% en France, ce qui correspond à plus de 50 000 adultes guéris d'un cancer pédiatrique, mais la prévalence des complications à long terme dépasse 60% après un suivi de 30 ans. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à deux problèmes de santé distincts : l'un grave et mortel, qui est le risque de cancer secondaire du sein – l'autre, morbide, altérant la qualité de vie et multifactoriel, qui est le risque d'une petite taille à l'âge adulte.

Méthodes : L'approche fut différente, essentiellement descriptive avec une analyse de terrain, puis interventionnelle avec la mise en place d'un programme national de dépistage dans une population ciblée pour le cancer du sein secondaire – et analytique avec élaboration d'un modèle de prédiction du risque pour le risque d'une petite taille à l'âge adulte. La population étudiée fut en majeure partie celle de la cohorte française FCCSS, qui sont des adultes guéris d'un cancer pédiatrique solide et traités avant 2000, à laquelle se sont associés quelques centres pour la partie sur le cancer du sein.

Résultats : Peu de femmes guéries d'un cancer dans l'enfance et dont le traitement comportait entre autres de la radiothérapie bénéficiaient d'un dépistage (21,2% et 15,4% avec des examens radiologiques). Une proportion importante de carcinomes infiltrants étaient agressifs avec

29% de tumeurs triple négatives. Sur un plan interventionnel, le programme DeNaCaPST a débuté il y a 18 mois et a été confronté au problème du suivi, et de la transition de ces adultes guéris.

Concernant le risque de petite taille adulte, nous avons pu préciser que de faibles doses de radiothérapie reçues par l'hypophyse étaient un facteur de risque significatif, que ce risque augmentait avec la dose, qu'un grand champ sur la colonne était également un paramètre important. Être petit et être jeune au diagnostic du cancer pédiatrique étaient deux facteurs de risque supplémentaires. Par ailleurs, nous avons découvert l'impact de deux molécules de chimiothérapie de la famille des alkylants : le busulfan et la lomustine.

Conclusion : Les cancers du sein secondaires rappellent ceux survenant chez les femmes ayant une mutation constitutionnelle BRCA (âge de survenue, incidence cumulée à 50 ans, agressivité des cancers, taux de bilatéralité), ce qui a justifié l'élaboration d'un programme national, inspiré de celui pour les femmes à haut risque du fait d'une mutation génétique pour que « à risque égale, un dépistage égal ». Le réseau de prise en charge nécessaire se met progressivement en place, nécessitant plusieurs amendements au programme. Concernant le risque de petite taille à l'âge adulte, d'autres études sont nécessaires pour confirmer nos découvertes.

**Title :** Long-term iatrogenic effects of radiation therapy in childhood: risk prediction and screening

**Keywords :** Long-term follow-up, Childhood cancer survivors, Radiotherapy, Chemotherapy, Secondary breast cancer, Small adult height

**Abstract:** Background: Today, the five-year survival rate of children with cancer in France is over 80%, which corresponds to more than 50,000 adults cured of pediatric cancer, but the prevalence of long-term complications exceeds 60% after a 30-year follow-up. In this thesis, we focused on two distinct health problems: one serious and fatal, which is the risk of secondary breast cancer - the other morbid, affecting quality of life and multifactorial, which is the risk of a small height in adulthood.

Methods: The approach was different, essentially descriptive with field analysis, followed by intervention with the implementation of a national screening program in a targeted population for secondary breast cancer - and analytical with the development of a risk prediction model for small height risk in adulthood. The population studied was mainly that of the French FCCSS cohort, which are adults cured of childhood solid cancer and treated before 2000, with which some centres have joined for the breast cancer part.

Results: Few women cured of childhood cancer and whose treatment included radiotherapy were screened (21.2% and 15.4% with radiological examinations). A significant proportion of infiltrating carcinomas were aggressive with

29% of triple negative tumors. On an intervention level, the DeNaCaPST program began 18 months ago and faced the problem of follow-up and transition of these survivors.

Concerning the risk of small adult size, we were able to specify that low doses of radiotherapy received by the pituitary gland were a significant risk factor that this risk increased with the dose, that a large field on the spine was also an important parameter. Being small and being young at diagnostic of childhood cancer were two additional risk factors. In addition, we discovered the impact of two chemotherapy molecules from the alkylant family: busulfan and lomustine.

Conclusion: Secondary breast cancers are reminiscent of those occurring in women with a BRCA constitutional mutation (age of onset, cumulative incidence at 50 years, aggressiveness of cancers, bilaterality rate), which justified the development of a national program, inspired by that for women at high risk due to a genetic mutation so that "equal risk, equal screening". The necessary care network is gradually being set up, requiring several amendments to the program. Regarding the risk of small height in adulthood, further studies are needed to confirm our findings.