

Second cancers après cancer du sein

M. Espié

Centre des maladies du sein

Second cancer après cancer du sein

- 376 825 patientes diagnostiquées entre 1943 et 2002 ayant au moins survécu un an en Scandinavie
- Moyenne de suivi: 8,9 ans (1-56,8)
- 23 158 deuxième cancer apparu (excepté sein et hémato)
- SIR global = 1,15 (1,14-1,17)
 - Cancer localisé: SIR = 1,14 (1,12-1,17)
 - Cancer locorégional: SIR = 1,17 (1,13-1,22)

Second cancer après cancer du sein

- Les cancers en excès semblent majoritairement liés aux traitements:
 - Radiothérapie: SIR = 1,34 (1,30-1,39)
 - Cancer de l'endomètre: SIR = 1,41 (1,36-1,47)
 - Autres cancers: SIR = 1,09 (1,08-1,11)
- Le risque augmente avec le temps notamment pour les cancers radio-induits: SIR = 2,19 (1,87-2,55) après 30 ans de suivi $p < 0,001$

Second cancer après cancers du sein

- Cancers potentiellement radio-induits: poumons, plèvre, œsophage, os, tissu conjonctif, glandes salivaires et glande thyroïde
- Tamoxifène: cancer de l'endomètre
- BRCA: cancer de l'ovaire (cancer du sein)

Second cancers

| Sites | N | SIR | 1-9 | 10-19 | 20-29 | ≥ 30 |
|---------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| G. salivaires | 84 | 1,35* | 1,18 | 1,75* | 1,09 | 1,31 |
| Œsophage | 343 | 1,44* | 1,16 | 1,59* | 2,52* | 1,93* |
| Poumons | 2104 | 1,25* | 0,97 | 1,51* | 1,87* | 2,18* |
| Plèvre | 40 | 1,42* | 1,05 | 1,44 | 1,89 | 5,60* |
| Thyroïde | 406 | 1,48* | 1,34* | 1,75* | 1,66* | 1,66 |
| Os | 61 | 1,91* | 1,40 | 2,38* | 3,42* | 5,60* |
| Sarcomes | 263 | 1,80* | 1,39* | 2,61* | 2,12* | 1,99 |
| | | | | | | |
| Endomètre | 2526 | 1,41* | 1,48* | 1,34* | 1,23* | 1,02 |

Second cancers

| Sites | N | SIR | 1-9 | 10-19 | 20-29 | ≥ 30 |
|-------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Estomac | 1789 | 1,28* | 1,23* | 1,37* | 1,39* | 1,31* |
| Colon | 3352 | 1,12* | 1,08* | 1,18* | 1,16* | 1,25* |
| Rectum anus | 1598 | 1,13* | 1,12* | 1,13* | 1,24* | 1,03 |
| Foie | 217 | 0,79* | 0,74* | 0,89 | 0,81 | 0,76 |
| Pancréas | 1174 | 1,07* | 0,98 | 1,17* | 1,34* | 1,15 |
| Col utérin | 707 | 0,91* | 0,89* | 0,93 | 1,00 | 0,84 |
| Ovaires | 1967 | 1,38* | 1,28 | 1,59 | 1,44 | 1,46 |
| Reins | 936 | 1,13* | 1,09* | 1,23* | 1,16 | 1,12 |
| Vessie | 945 | 1,07* | 1,06 | 1,07 | 1,13 | 1,16 |
| Mélanomes | 898 | 1,21* | 1,20* | 1,15* | 1,40* | 1,48* |
| SNC | 829 | 1,07* | 1,09* | 1,08 | 0,97 | 0,82 |

Second cancer après cancer du sein

- Le risque décroît avec un âge plus avancé au diagnostic
- Le risque est plus important en cas de cancer du sein diagnostiqué avant 1980: SIR = 1,61 (1,54-1,68) versus 1,08 (1,03-1,14) après (pour les cancers radio-induits)
- À l'inverse le risque est plus important après 1980 pour les cancers de l'endomètre:
 - SIR = 1,56 (1,48-1,65) après 1980
 - SIR = 1,27 (1,20-1,35) avant 1980

Second cancer après cancer du sein

- Le risque en valeur absolue est de 10,3% à 20 ans pour une patiente avec un diagnostic de cancer du sein entre 50 et 64 ans
- Le risque pour les cancers radio-induits est de 1,9%
- Le risque de décéder du cancer du sein pour la même tranche d'âge et sur la même durée était de 32,4% (88,8% avant 40 ans)

Second cancer après cancer du sein aux Pays-Bas

- 9919 patientes diagnostiquées entre 1972 et 2000 et suivies jusqu'en 2001
- 1928 (13%) second cancers apparus
- SIR = 2,8 (2,6-2,9)
- 115 second cancers pour 10 000 femmes atteintes d'un cancer du sein par an
- Cancer du sein: SIR = 4,1 (3,8-4,4) soit 64 pour 10 000 par an
- Cancer de l'ovaire: SIR = 2 (1,5-2,7) soit 4,5 pour 10 000 par an
- Cancer du colon: SIR = 1,5 (1,1-1,8)

Second cancer après cancer du sein en Isère

- 14 353 cancer diagnostiqués entre 1989 et 1997 (sein, colon, prostate)
- 5 ans de suivi
 - Cancer du sein controlatéral: SIR = 1,7
 - Cancer du rein: SIR = 3,5
 - Leucémies myéloïdes: SIR = 8,3
- Le risque est plus important chez les femmes jeunes

Radiothérapie et second cancer du sein

- Méta-analyse 2005
 - Cancer du sein controlatéral: HR = 1,2
 - Cancer du poumon: HR = 1,6
 - Cancer de l'œsophage: HR = 2,1
 - Sarcomes des parties molles: HR = 2,3
 - Leucémie: HR = 1,7
- Cependant amélioration de la mortalité globale à 15 ans grâce à la radiothérapie

Cancer du colon après cancer du sein

- 23 377 femmes atteintes diagnostiquées entre 1956 et 2006 au Manitoba
- SIR cancer colorectal = 0,96 (0,87-1,06)
- SIR cancer du colon droit = 1,02 (0,87-1,20)
- En cas de tamoxifène: SIR = 1,22 (0,92-1,62)
- Pas de raison de modifier la stratégie de dépistage chez les femmes ayant eu un cancer du sein

Cancer du poumon après cancer du sein

- 271 120 femmes traitées pour un cancer du sein entre 1973 et 1998 (194 981 par mastectomie dont 14% irradiées et 66 560 traitements conservateurs)
- Excès de cancer du poumon après irradiation post mastectomie , pas après traitement conservateur

| Années | mastectomie | | TT conservateur | |
|-----------|-------------|--------|-----------------|--------|
| | homolatéral | contro | homolatéral | contro |
| < 4 ans | 0,70 | 1,01 | 1,08 | 1,08 |
| 5-9 ans | 1,17 | 1,08 | 1,12 | 0,98 |
| 10-14 ans | 2,06* | 1,08 | 0,80 | 1,28 |
| ≥ 15 ans | 2,09* | 1,16 | | |

Sarcomes après cancer du sein données du SEER (18 registres)

- 563 155 femmes atteintes d'un cancer du sein suivies entre 1973 et 2003
- 211 027 (37%) irradiées
- 948 sarcomes apparus à une médiane de 7 ans (1-29)
- En cas de radiothérapie risque majoré:
 - HR = 1,54 (1,3-1,8)
 - Angiosarcome: HR = 7,63 (4,9-11,9)
 - Histiocytofibrome malin: HR = 2,46 (1,6-3,9)

Sarcomes après cancer du sein données du SEER (18 registres)

- Parmi les sarcomes des parties molles 26% se sont développés dans le champs d'irradiation (235/884)
- Le risque en territoire irradié est de
 - HR = 4,1 (3,2-5,4) pour les sarcomes des parties molles
 - HR = 8,97 (5,5-14,6) pour les angiosarcomes
 - HR = 4,99 (2,2-11,4) pour les histiocytobromes malins
 - HR = 2,09 (1,4-3,2) pour les autres sarcomes

Leucémie après cancer du sein

- 3093 patientes de Côte d'or diagnostiquées entre 1982 et 1996
- 10 cas de leucémies aiguës et/ou anémies réfractaires
- Toutes survenues dans les 4 premières années de suivi
- SIR: 28,5 $p < 0,0001$ en cas de radiothérapie + chimiothérapie
- Taux cumulé à 4 ans de 1,12%
- Risque lié à l'utilisation de la mitoxantrone: SIR = 298,2 (61,4- 870,7) risque dose dépendant
- Pas de risque accru significatif avec les autres chimiothérapies (anthracyclines SIR = 11,4 $p = 0,18$)

Leucémie après cancer du sein

- Petit excès :
 - SIR = 1,7 (1,6-1,8) , EAR : 9,05/100 000/an
 - LAM, SIR = 1,75 (1,6-1,9), EAR: 5/100 000/an
 - LAL, SIR = 2,01 (1,5-2,6), EAR: 0,62/100 000/an
 - LMC, SIR = 1,74 (1,5-2), EAR: 2,06/100 000/an
- L'excès de risque persiste jusqu'à 25 ans après le traitement
- Le cyclophosphamide pour des doses cumulées > à 20-30 g est plus leucémogène
- Si Facteurs de Croissance Hématopoiétiques, HR = 2,14 (1,12-4,08)

Tamoxifène et second cancer

- 2729 patientes en Suède
- Médiane de suivi de 9 ans
- Réduction du cancer du sein controlatéral
 $p = 0,008$
- Cancer de l'endomètre RR = 4,1 (1,9-8,9)
- Cancer colorectal RR = 1,9 (1,1-3,3)
- Cancer de l'estomac RR = 3,2 (0,9-11,7)

Cancer de l'endomètre et tamoxifène

- Méta analyse de l'EBCTCG (Lancet 1998):
 - Incidence: RR= 2,58 p< 0,00001
 - Élévation de la mortalité par cancer de l'endomètre: p= 0,0008
- « overview » des essais de chimioprévention (Lancet 2003)
 - RR = 2,4 (1,5-4) chimioprévention
 - RR = 3,4 (1,8-6,4) essais adjuvants
- RR = 4,1 après 50 ans

Cancer du sein controlatéral

- Le risque de développer un cancer du sein controlatéral est de 0,5 à 1% par an
- Il tend à diminuer dans les séries récentes en raison des traitements adjuvants (hormonothérapie, chimiothérapie)
- Une femme atteinte a un risque multiplié par 2 à 6 de développer un cancer du sein controlatéral par rapport au risque qu'à une femme de développer un premier cancer du sein

Cancer du sein controlatéral facteurs de risque (1)

- Âge au premier cancer:
 - Espérance de vie plus longue?
 - Histoire familiale?
- Cancer lobulaire:
 - Risque x 2?
 - Résultats hétérogènes
- Traitements du premier cancer:
 - Risque majoré par la radiothérapie
 - Risque diminué par la chimiothérapie et le tamoxifène

Cancer du sein controlatéral facteurs de risque (2)

- Vie génitale, parité, poids, antécédents de maladie bénigne des seins, alcool, cigarettes...: résultats contradictoires
- Pas d'association retrouvée avec la contraception orale
- Autres cancers : colon, endomètre, ovaires, thyroïde, mélanome...?

Cancer du sein controlatéral aux Pays-Bas

- 45 229 patientes opérées entre 1989 et 2002
- Médiane de suivi: 5,8 ans
- 624 cancers du sein controlatéraux simultanés
- 1477 cancers du sein controlatéraux secondaires
- Incidence de 0,4% par an : 5,9% à 15 ans
- SIR: 11,4 avant 35 ans, 1,5 au delà de 60 ans
- l'hormonothérapie et la chimiothérapie réduisent ce risque (HR = 0,58 IC: 0,48-0,69 et HR = 0,73 IC: 0,60-0,90)
- Survie moins bonne: HR = 1,44 (1,33-1,56)

Cancer du sein controlatéral aux Pays-Bas

- 7221 patientes de moins de 71 ans traitées pour des cancers du sein de stade I à III entre 1970 et 1986 en Hollande
- 13,8 ans de médiane de suivi: 503 cancers controlatéral apparus: SIR = 2,91 excès de 46,1/10 000/an
- Délai médian: 7,7 ans (1-23)
- Risque à 10 ans: 6,5%, à 20 ans: 12,3%, à 30 ans: 17,1%

Cancer du sein controlatéral aux Pays-Bas

- Le risque lié à la radiothérapie varie avec l'âge
 - < 35 ans HR = 1,78 (0,85-3,72)
 - 35-44 ans HR = 1,25 (0,83-1,88)
 - \geq 45 ans HR = 1,09 (0,82-1,45)
- Le risque est majoré en cas d'antécédents familiaux: HR = 2,4 (1,67-3,44)
- Le risque est accru en cas de traitement conservateur
- Tendence à une diminution du risque en cas de chimiothérapie ce d'autant que la femme est jeune : HR = 0,85 (0,66-1,10) avant 35 ans HR = 0,67 (0,28-1,57)

Risque de cancer du sein controlatéral après cancer in situ

- 4198 patientes diagnostiquées entre 1975 et 1998 au Connecticut
 - Si CIC : risque à 5 ans : 4,3% (3,6-5) , risque à 10 ans: 6,8% (5,5-8,2)
 - Risque x par 3,35 par rapport à une femme non atteinte mais identique à celui d'une patiente avec un CCI
 - Si CLIS : risque à 5 ans: 11,9% (9,5-14,3), risque à 10 ans: 13,9% (11-16,8)
 - Risque multiplié par 2,6 en cas de CLIS

Cancer du sein controlatéral et antécédents familiaux

- 234 patientes avec un cancer du sein bilatéral appariées à 424 patientes avec un cancer unilatéral
- Risque augmenté surtout en cas d'antécédent familial au premier degré (RR = 1,86*)
- Le risque semble plus important en cas de sœur atteinte plutôt qu'en cas de mère
- RR = 1,29 (mère), RR = 2,56* (sœur)
- RR = 5,27 si mère + sœur

Cancer du sein controlatéral et antécédents familiaux

- Étude de cohorte de 4660 femmes atteintes entre 1980 et 1982, **136 cancers controlatéraux apparus**
- Risque augmenté en cas d'antécédent familial: **RR = 1,91 (1,22-1,99)** , en cas de biopsie pour maladie bénigne: RR = 1,69 (1,13-2,53) et de cancer lobulaire : RR = 1,96 (1,17-3,27)
- Risque réduit si chimiothérapie RR = 0,56 (0,33-0,96)

Bernstein, Am J Epidemiol 1992; 136: 925 -948

Cancer du sein controlatéral et antécédents familiaux

| Antécédents | RR | IC |
|-----------------------|------|-----------|
| 1 ^{er} degré | 1,91 | 1,22-2,99 |
| Mère | 1,35 | 0,76-2,41 |
| Mère avant 46 ans | 2,35 | 1,02-5,43 |
| Sœur | 2,91 | 1,51-5,62 |
| Sœur avant 46 ans | 3,36 | 1,62-6,98 |
| Mère, bilatéral | 2,55 | 1,02-6,35 |

Cancer du sein controlatéral et antécédents familiaux

- I. Étude cas témoins au Danemark, cohorte de 56 540 femmes suivies de 1943 à 1978 dont 529 avec un cancer du sein bilatéral
 - RR en cas d'antécédent familial = 1,44 (0,89-2,34)
- II. Étude cas témoins aux USA, cohorte de 41 109 femmes suivies entre 1935 et 1982 dont 655 avec un cancer du sein bilatéral
 - RR en cas d'antécédent familial = 1,8

Cancer du sein controlatéral, âge et antécédents familiaux

- 201 patientes de moins de 36 ans dont 29 avec un antécédent chez la mère ou la sœur avant 50 ans, ou un antécédent de cancer l'ovaire
- RR de cancer controlatéral = 5,7 (p : 0,04)

Chabner, J Clin Oncol 1998; 16: 2045-2051

BRCA1

- Gène cloné en 1994
- Localisé en 17q21, gène de grande taille: 100 000 paires de bases
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque de 50% de développer un cancer à l'âge de 50 ans et de 80% à 70 ans en cas de mutation authentifiée
- Risque majoré de cancer de l'ovaire: 40% à 70 ans, de cancer du colon (x 4) et de cancer de la prostate (x 3)

BRCA2

- Gène cloné en 1995
- Localisé sur le chromosome 13 q12-13
- BRCA2 est deux fois plus grand que BRCA1 (>200 000 paires de bases)
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque de cancer du sein de l'ordre de 60%
- Risque de cancer de l'ovaire de l'ordre de 25%, risque majoré de cancer de la prostate et du pancréas

BRCA1: estimation du risque de cancer du sein controlatéral

- En cas de premier cancer du sein diagnostiqué avant 60 ans le risque estimé de cancer du sein controlatéral est de 48% à l'âge de 50 ans et de 64% à l'âge de 70 ans

D. Ford, Lancet 1994; 343: 692-695

Cancer du sein controlatéral BRCA1 et âge

- 164 patientes avec une mutation BRCA1 authentifiée
- 10 ans de suivi
- 24% de risque à 5 ans et 34% à 10 ans
- 40% des patientes dont le premier cancer du sein a été diagnostiqué avant 50 ans ont développé un cancer du sein controlatéral versus 12% chez les patientes de plus de 40 ans ($p = 0,02$)
- Aucun cancer controlatéral apparu chez les femmes de plus de 60 ans

Cancer du sein controlatéral BRCA1 et âge

| Âge au premier cancer | Cancers controlatéraux | Incidence annuelle |
|-----------------------|------------------------|--------------------|
| ≤ 40 | 19 | 4,5% (2,9-7,1) |
| 41-50 | 17 | 6,3% (3,7-10,1) |
| 51-60 | 3 | 1,6% (0,4-4,8) |
| > 60 | 0 | 0 (0-6,6) |

Cancer du sein controlatéral et BRCA2

- 28 patientes BRCA2 appariées à 112 patientes non mutées
- 52% de survie à 5 ans dans les deux groupes
- 74% versus 75% de survie globale
- 25% de cancer du sein controlatéral en cas de mutation ce qui est 5 fois plus que chez les témoins (p = 0,002)
- À 5 ans le taux de cancer du sein controlatéral est de 12% versus 2% (= 0,02)

Cancer du sein controlatéral et BRCA1/2

- 2020 patientes avec un cancer du sein unilatéral de 1996 à 2008 (données du consortium allemand) parmi 978 familles avec mutation, étude rétrospective
- Risque cumulé de survenue d'un cancer du sein controlatéral à 25 ans: 47,4% (38,8-56%)
- En cas de mutation BRCA1, RR = 1,6 (1,2-2,3) par rapport à BRCA2
- L'âge jeune majore le risque: au bout de 25 ans, 62,9% des patientes qui ont eu un cancer du sein avant 40 ans développeront un cancer du sein controlatéral contre 19,6% si le diagnostic initial a été fait après 50 ans

BRCA, cancer du sein controlatéral

| Auteurs/année | N | KS contro à 10 ans | IC |
|---------------|-----|--------------------|-----------|
| Metcalfe 2004 | 491 | 29,5% | 20,6-38,3 |
| Pierce 2006 | 71 | 26% | 22-30 |
| Graeser 2009 | 978 | 16,6% | 13,3-19,9 |

Risques estimés différents liés à des problèmes méthodologiques et à des biais de recrutement

Second cancers après cancer du sein chez l'homme

- 3409 hommes atteints (données de registres) 426 second cancers apparus (12,5%)
- 34% de cancers en excès:
 - Intestin grêle : SIR = 4,95 (1,37-12,7)
 - Rectum: SIR = 1,78 (1,20-2,54)
 - Pancréas: SIR = 1,93 (1,14-3,05)
 - Peau (sauf mélanome) SIR = 1,65 (1,16-2,29)
 - Prostate: SIR = 1,61 (1,34-1,96)
 - Système lymphohématopoïétique: SIR = 1,63 (1,12-2,19)

Second cancers après cancer du sein chez l'homme

- Une partie de ces cancers sont probablement liés à une mutation BRCA2 ± BRCA1 (cancer du pancréas, cancer de la prostate)
- Le risque de cancer du sein controlatéral est fortement augmenté
 - SIR = 30 (15-52) le risque est plus important si le premier cancer est survenu avant 50 ans (SIR = 110)

Syndrome de Li et Fraumeni

- Mutation de P53
 - Cancer du sein à un âge très jeune
 - Sarcomes
 - Cancer du SNC
 - Lymphomes, leucémies
 - corticosurrénales
 - Cancer colorectal, du pancréas?

Maladie de Cowden

- Maladie autosomique dominante liée à la mutation du gène PTEN sur le chromosome 10
- PTEN = gène suppressif de tumeur jouant un rôle dans le contrôle de la prolifération, de la migration cellulaire et de l'apoptose
- Maladie des hamartomes multiples
- 25 à 50% de risque de développer un cancer du sein (en moyenne entre 38 et 46 ans)
fréquents cancers du sein bilatéraux

Maladie de Cowden

- Risque de développer un cancer de la thyroïde: 3 à 10% au cours de la vie (<1% dans la population générale)
- Risque accru de cancer de l'endomètre: 5 à 10% (2,5% dans la population générale)
- Cancer du rein, du colon, de mélanomes???
- Macrocéphalie, maladie de Lhermitte Duclos, (gangliocytome du cervelet)
- Malformations génito-urinaires
- Retard mental
- Hamartomes gastro-intestinaux, polypes...

Rechutes locales ou 2^{ème} cancer?

- Globalement 10% de rechutes locales à 10 ans
- Mais
 - Âge: < 35 versus > 65: HR = 9,24 (3,74-22,81)
 - Composante intra-canalair extensiv: HR = 2,52 (1,26-5,00)
 - Emboles vasculaires: (p< 0,01)
- Deuxième cancer: si histologie différente, si rechute tardive, si survenue de la rechute dans un autre quadrant?

Conclusion

- En dehors des formes familiales (BRCA, P 53, PTEN...) il n'y a pas d'excès de second cancer liés au cancer du sein en dehors du cancer du sein controlatéral et des rechutes locales
- La majorité des second cancers sont liés à la thérapeutique



**JE VOUS
REMERCIE**