

## THÈSE DE DOCTORAT

DISCIPLINE : SANTÉ PUBLIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement par

Dr Jérémie JÉGU

Ancien Assistant Hospitalier Universitaire  
du CHU de Strasbourg

**CANCER ULTÉRIEUR CHEZ LES SURVIVANTS D'UN PREMIER CANCER :  
INCIDENCE ET IMPACT SUR LA SURVIE**

Le 12 mars 2014

### MEMBRES DU JURY

**Rapporteurs :**

Monsieur Damien JOLLY, PU-PH, HDR

Rapporteur externe

Monsieur Florent DE VATHAIRE, DR, HDR

Rapporteur externe

**Examineurs :**

Monsieur Thierry PETIT, PU-PH, HDR

Examineur interne

Monsieur Marc COLONNA, HDR

Examineur externe

**Directeur de thèse :**

Monsieur Michel VELTEN, PU-PH, HDR

Directeur de thèse

## REMERCIEMENTS

---

### **A Monsieur le Professeur Damien JOLLY**

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse.

Veillez recevoir mes plus vifs remerciements et l'expression de mon plus profond respect.

### **A Monsieur Florent DE VATHAIRE**

Je suis très honoré que vous ayez accepté d'évaluer ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements respectueux.

### **A Monsieur le Professeur Thierry PETIT**

Le regard d'un clinicien est d'un grand intérêt pour l'évaluation de ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse considération.

### **A Monsieur Marc COLONNA**

Votre présence dans ce jury est un honneur. Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse gratitude.

### **A Monsieur le Professeur Michel VELTEN**

Merci pour ce que vous m'avez transmis et appris.

Vos conseils judicieux et la précision que vous attachez à chacun de vos travaux ont joué un rôle déterminant dans l'épanouissement de ce projet de thèse.

### **Au Professeur Michel COLEMAN**

Participer à la semaine de formation sur la survie des patients atteints de cancers organisée en 2011 à la London School of Hygiene and Tropical Medicine a été une expérience inoubliable. Je suis très honoré par la perspective d'une prochaine collaboration au sein de votre équipe.

### **A Pascale GROSCLAUDE**

Vous m'avez permis de faire mes premiers pas dans l'épidémiologie des cancers à Toulouse en tant qu'étudiant en Master 2. Je mesure pleinement la chance d'avoir été encadré par vous. Poursuivre la réalisation de projets collaboratifs avec les registres du réseau FRANCIM constitue une grande source de satisfaction.

### **A tous les membres de l'équipe du LESP**

C'est un plaisir de travailler avec vous au quotidien. La convivialité occupe une place importante au sein du laboratoire, et c'est une très bonne chose !

### **Aux internes de santé publique de Strasbourg**

Bravo pour votre dynamisme et pour votre détermination ! Avoir l'occasion de partager des idées avec vous et d'accompagner certains de vos travaux est un vrai plaisir.

## *Cette thèse est dédiée*

*A Florence, Clémence et à notre futur petit garçon*

Avoir fondé une famille est le plus beau des accomplissements.  
Je mesure chaque jour la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés.  
Parcourir la vie ensemble est une source de joie intarissable. Merci !

*A Catherine et Claude*

Merci beaucoup pour toute votre affection et pour l'éducation que vous m'avez proposée.  
Vous avez joué un rôle déterminant dans l'épanouissement de ma vie familiale et professionnelle.

*A Corentin*

Partager des moments avec toi est toujours un grand plaisir. Surmonter les difficultés t'a indiscutablement renforcé. Il ne tient qu'à toi de continuer à faire les bons choix !

*A Paul*

Ton intelligence et ta perspicacité sont remarquables. Un grand merci pour la bienveillance que tu manifeste pour ta « petite » cousine !

*A Odile et Pascal*

Votre gentillesse est toujours au rendez-vous. Vous vous épanouissez pleinement dans votre nouveau rôle de grands parents, et j'en suis ravi !

*A Cécile et Thomas*

Vous avez tout à fait raison d'être satisfaits de ce que vous avez construit ensemble. Bravo !

*A Antoine*

Ta gentillesse et ton calme sont des atouts considérables. Clémence ne s'y est pas trompé, tu comptes beaucoup pour elle.

*A ma famille, et en particulier à mes grands parents qui m'ont tant transmis*

*A mes amis*

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

CIRC	Centre international de Recherche sur le Cancer
E	Nombre de cancers attendu (Expected)
EAR	Excès de Risque Absolu (Excess Absolute Risk)
GRELL	Réunion annuelle des registres de langue latine
INCa	Institut National du Cancer
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IReSP	Institut de Recherche en Santé Publique
LSHTM	London School of Hygiene and Tropical Medicine
O	Nombre de cancers observés (Observed)
SPC	Second Cancer Primitif (Second Primary Cancer)
SEER program	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SIR	Rapport standardisé d'incidence (Standardized Incidence Ratio).
PYR	Personnes-années à risque (Person-Years at Risk)
VADS	Voies aéro-digestives supérieures

## SOMMAIRE

---

<i>INTRODUCTION</i> .....	7
<i>OBJECTIFS</i> .....	12
<i>PARTIE 1 - Étude des tendances au cours de trois décennies du risque de seconds cancers en fonction de la période de diagnostic d'un premier cancer des VADS dans le Bas-Rhin</i>	13
Synthèse.....	14
Article scientifique n°1.....	18
<i>PARTIE 2 - Production des premières estimations de l'incidence des seconds cancers à l'échelle nationale en France (projet K2-France)</i> .....	24
Synthèse.....	25
Article scientifique n°2.....	29
<i>PARTIE 3 - Estimation de la survie des patients atteints d'un cancer des VADS en fonction de la présence ou non d'antécédents de cancer</i> .....	53
Synthèse.....	54
Article scientifique n°3.....	57
<i>CONCLUSIONS</i> .....	80
<i>PERSPECTIVES</i> .....	81
<i>VALORISATION SCIENTIFIQUE</i> .....	86
Publications.....	86
Prix et distinctions.....	86
Communications orales .....	87
Communications affichées.....	88
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	89
<i>LISTE DES ANNEXES</i> .....	92

## INTRODUCTION

L'incidence des cancers a augmenté au cours des dernières décennies à travers le monde (1). Cette évolution s'explique principalement par le vieillissement de la population, par l'amélioration de la performance des outils diagnostiques et par la mise en place d'actions de dépistage. Par ailleurs, les progrès thérapeutiques ont conduit à une augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de cancer (2). Les personnes atteintes d'un premier cancer sont ainsi davantage confrontées au risque d'être atteintes d'un autre cancer au cours de leur vie.

### ***Quelle est l'incidence des seconds cancers en France ?***

L'incidence des cancers ultérieurs chez les personnes atteintes d'un cancer a été étudiée dans plusieurs pays : États-Unis, Angleterre et Pays de Galles, Danemark, Suède, Finlande, Suisse, Italie, Australie et Japon (3–12). Ces travaux, réalisés à partir de données issues des registres des cancers concluent, pour la plupart, à un risque augmenté de nouveau cancer chez ces patients par rapport à la population générale (14% d'augmentation selon les données américaines (3)).

Plusieurs facteurs ont été évoqués pour expliquer cet excès de risque, tels que les habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool), les facteurs de susceptibilité

génétique, les facteurs environnementaux et les effets carcinogènes tardifs des traitements réalisés (radiothérapie, chimiothérapie) (13). Cependant, la contribution de ces facteurs susceptibles de conduire au développement d'un second cancer peut varier d'un pays à l'autre. En effet, la comparaison des résultats obtenus dans le cadre de ces études met en évidence de grandes différences entre les pays. Ainsi, pour un premier cancer donné, le risque de survenue d'un second cancer varie beaucoup d'un pays à l'autre.

Une analyse préliminaire réalisée à partir des données du registre des cancers du Bas-Rhin sur la période 1975-2004 a mis en évidence une augmentation du risque de cancer de 40% chez les personnes atteintes d'un premier cancer par rapport à la population générale (14). De plus, les hommes présentaient un risque nettement plus marqué que les femmes de second cancer, notamment après un premier cancer de la tête et du cou. Ce dernier résultat n'était pas retrouvé de manière aussi prononcée dans les autres études menées à l'étranger sur l'incidence des seconds cancers.

Compte-tenu de l'absence d'estimations à l'échelle nationale de l'incidence des seconds cancers en France, nous avons ainsi décidé de lancer une étude épidémiologique (le projet K2-France) en collaboration avec les registres généraux du réseau français des registres des cancers FRANCIM afin de produire les indicateurs correspondants et d'étudier s'il existe des spécificités propres à notre pays. Ce projet a fait l'objet d'une demande de financement en 2011 auprès de l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP). Le projet K2-France, dont la demande de financement a été retenue, a débuté en mars 2012.



### ***Le risque de second cancer varie-t-il selon la période de diagnostic d'un premier cancer ?***

Par ailleurs, la plupart des facteurs impliqués dans l'augmentation du risque de second cancer ont varié au cours des dernières décennies. On peut évoquer dans ce cadre l'amélioration des techniques de radiothérapie, l'utilisation de nouvelles molécules anticancéreuses, le développement d'actions de lutte contre le tabagisme et la réglementation des expositions professionnelles. Cependant, l'évolution du risque de second cancer en fonction de la période de diagnostic du premier cancer reste aujourd'hui mal connue.

Le registre des cancers du Bas-Rhin, dont l'enregistrement des cas a commencé en 1975, est le seul registre général français disposant de plus de 35 années d'enregistrement de l'incidence des cancers (15). Par ailleurs, les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) constituent une localisation à haut risque de second cancer et sont fréquents dans le Bas-Rhin (1).

Dans l'attente de la réponse de l'IRESP concernant le financement du projet K2-France, nous avons tiré profit de la base de données du registre des cancers du Bas-Rhin, dès la fin de l'année 2011, pour étudier l'évolution sur 30 ans du risque de second cancer après un premier cancer des VADS. Ce travail ayant eu lieu avant le déroulement de l'étude K2-France, la cohérence chronologique des travaux successivement réalisés a été préservée au sein de ce manuscrit de thèse. Celui-ci comporte ainsi une première partie portant sur cette

thématique, suivie d'une deuxième partie consacrée à l'étude K2-France. Une troisième et dernière partie porte sur l'étude de l'impact des seconds cancers sur la survie, dont nous vous proposons à présent quelques éléments de contexte.

### **Quel est l'impact de la survenue d'un second cancer sur la survie des patients atteints de cancer ?**

Concernant l'estimation de la survie, la présence de tumeurs multiples n'est actuellement pas prise en compte dans les grandes études internationales utilisant des données à l'échelle des populations. En effet, il était de pratique courante de faire porter l'analyse exclusivement sur le premier cancer et d'exclure les patients ayant des antécédents de cancer, que ce soit dans les études européennes (EUROCORE-4), américaines (indicateurs produits par le SEER Program) ou le premier volet de l'étude mondiale CONCORD (16–18). De récents travaux ayant souligné le risque de biais lié à l'exclusion des primitifs multiples dans l'estimation de la survie (19,20), tous les cancers primitifs présentés par un même patient sont désormais inclus dans l'estimation de la survie, quel que soit leur ordre d'apparition (cette méthode est entrée en vigueur pour l'analyse de l'étude EUROCORE-5) (21,22). Cependant, aucune de ces stratégies ne permet d'estimer l'impact sur la survie de la survenue d'un second cancer, puisque selon la première méthode, les patients présentant des primitifs multiples sont exclus, et dans l'autre méthode, la survie des patients avec des primitifs multiples est mélangée avec celle des patients sans antécédents de cancer en un seul et même indicateur.

Plusieurs approches faisant appel à des modèles complexes ont été proposées pour étudier l'impact de la survenue d'un second cancer sur la survie des patients atteints d'un premier cancer (23–25), mais il est certain que cette problématique constitue un défi d'ordre méthodologique (choix de la date de début du suivi, utilisation de modèles de risque compétitifs) (25).

Une autre manière de voir les choses est de retourner la problématique, en se plaçant dans le contexte de la pratique clinique, où le praticien établit le pronostic du patient en fonction du type de cancer présenté et des antécédents du patient. Il serait alors question d'étudier, non plus l'impact du second cancer sur la survie du premier cancer, mais la survie des patients ayant un deuxième cancer conditionnellement à leurs antécédents de cancer.

Très peu d'études ont étudié l'impact des antécédents de cancer sur la survie. Dans ces quelques études, seules un nombre limité de combinaisons de localisations étaient considérées : colon-rectum, sein, prostate (24,26–28). D'autres localisations fréquentes telles que les cancers VADS n'ont pas encore été étudiées, alors que ce type de cancer se déclare souvent chez des patients présentant une consommation d'alcool et de tabac importante, constituant un terrain particulièrement à risque de tumeurs multiples.

Dans les suites du Projet K2-France, nous avons mis à profit la base de données de suivi de portée nationale dont nous disposons pour répondre à cette problématique et fournir les premières estimations de la survie des patients avec un cancer des VADS en fonction de leurs antécédents de cancer. Ce travail est rapporté dans la troisième partie de ce manuscrit.

## OBJECTIFS

L'objectif général de ce travail de thèse d'épidémiologie était d'étudier la problématique des seconds cancers, tant sur le plan de l'incidence que de la survie, en utilisant les données issues de registres des cancers français.

Le développement de cette thématique de recherche au sein de notre équipe nous a permis de répondre successivement aux trois objectifs suivants :

- 1) Étudier les tendances au cours de trois décennies du risque de second cancer en fonction de la période de diagnostic d'un premier cancer des VADS dans le Bas-Rhin.
- 2) Produire les premières estimations de l'incidence des seconds cancers à l'échelle nationale en France (projet K2-France).
- 3) Estimer la survie des patients atteints d'un cancer des VADS en fonction de la présence ou non d'antécédents de cancer.

Ce manuscrit résulte de l'assemblage et des travaux scientifiques réalisés dans le cadre de cette Thèse. Chacun des trois objectifs énoncés a conduit à la production d'un article scientifique. Une synthèse est proposée avant chaque article pour en présenter les éléments clés et mettre en exergue la cohérence des travaux réalisés.

**PARTIE 1 - Étude des tendances au cours de trois décennies du risque de seconds cancers en fonction de la période de diagnostic d'un premier cancer des VADS dans le Bas-Rhin**

## Synthèse

Dans l'attente de la décision de l'IRESP concernant le financement du projet K2-France, nous avons commencé par exploiter la base de données du registre des cancers du Bas-Rhin pour étudier l'évolution sur 30 ans du risque de second cancer après un premier cancer des VADS.

Dans le cadre de ce travail, nous avons inclus l'ensemble des patients avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localisé à la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx ou le larynx et diagnostiqués entre 1975 et 2006 dans le Bas-Rhin. Ces patients étaient suivis pendant 10 ans après le diagnostic de leur premier cancer ou jusqu'au 31 décembre 2007. Seuls les nouveaux cancers primitifs survenant dans un site distinct du premier cancer et dans un délai supérieur à 2 mois (correspondant aux cancers métachrones) ont été considérés en tant que seconds cancers primitifs (Second Primary Cancer, SPC).

L'approche par « personnes-années » a été utilisée, permettant de comparer le nombre de SPC effectivement observés lors du suivi au nombre de SPC attendus si les patients avaient présenté le même risque de cancer que la population générale. Deux indicateurs ont été construits : le ratio standardisé d'incidence (Standardized Incidence Ratio, SIR) qui est le rapport entre le nombre de SPC observés et le nombre de SPC attendus et l'excès de risque absolu (Excess Absolute Risk, EAR) qui est la différence entre le taux d'incidence observé et le taux d'incidence attendu de SPC.

L'effet des caractéristiques cliniques des patients sur le risque de SPC a été étudié

dans un premier temps pour l'ensemble des localisations SPC, avant de centrer notre analyse sur le risque de SPC des VADS, de l'œsophage ou du poumon. Les tendances du risque de SPC selon l'année de diagnostic du premier cancer ont été analysées au moyen de modèles multivariés de régression de Poisson ajustés sur le sexe, l'âge au diagnostic du premier cancer, la durée de suivi et le site anatomique de cancer des VADS.

Au total, 6 258 patients avec un premier cancer des VADS ont été inclus. Parmi eux, 1 326 ont présenté un SPC, contre 284 attendus, soit un SIR de 4,7 (Intervalle de Confiance à 95%, IC95%, 4,4-4,9). L'EAR était de 456,2 cas de cancers en excès pour 10 000 personnes-années. Les risques de SPC des VADS, du poumon et de l'œsophage étaient particulièrement augmentés. Les analyses multivariées des tendances du risque de SPC en fonction de l'année de diagnostic du premier cancer ont démontré que l'excès de risque de SPC des VADS et de l'œsophage avait diminué de 53% en trois décennies dans le Bas-Rhin. Cependant, nous avons également montré que le risque de SPC du poumon était resté stable et à un niveau élevé pendant cette même période.

Cette diminution du risque de SPC des VADS et de l'œsophage pourrait s'expliquer par la diminution de la consommation d'alcool et de tabac au cours des dernières décennies en France. En effet, la prévalence du tabagisme chez l'homme adulte est passée de 60% à 38% entre 1975 et 2005, et la consommation d'alcool de 25,0 à 13,7 litres d'alcool pur par personne entre 1961 et 2004.

Il pourrait cependant paraître contradictoire que le risque de SPC du poumon soit resté stable et à un niveau élevé malgré la diminution du tabagisme en France durant cette

période. Ce phénomène pourrait en partie s'expliquer par la modification progressive de la composition des cigarettes au cours des 50 dernières années, avec le développement de cigarettes dites « légères » produisant une fumée présentant une concentration en nicotine et goudron moins importante. Les fumeurs de longue durée ont alors pu adapter leurs comportements en fumant de manière plus intensive et en aspirant plus profondément la fumée produite. Il est donc possible que la modification de la manière de fumer ait contrebalancé la diminution du nombre de cigarettes consommé et ait ainsi contribué à la stabilité du risque de SPC du poumon constatée dans notre étude.

Un des aspects novateurs de ce travail a consisté en l'utilisation de modèles multivariés de régression de Poisson pour l'analyse du risque de second cancer. En effet, ceux-ci ont résulté de l'adaptation des méthodes utilisées pour l'étude de la survie relative (modèles d'excès de risque), en substituant l'événement « décès » par l'événement « second cancer » et en considérant le décès comme une censure. Cette idée nous est venue après que j'aie eu la chance d'assister à la semaine de formation intitulée « Cancer survival : principles, methods and analysis » organisée par le Professeur Michel COLEMAN à la London School of Hygiene and Tropical Medicine en 2011.

Par la suite, nous nous sommes rendu compte que cette méthode, dont les modalités d'application au risque de second cancer ne sont pas explicitées dans la littérature, avait également été employée avec succès par Reulen et al. pour l'étude du risque de second cancer à partir d'une cohorte anglaise de d'enfants survivant à un premier cancer (29,30).

Dans le cadre de ce travail de thèse, ces modèles multivariés ont permis de déterminer l'effet propre de l'année de diagnostic d'un cancer des VADS sur le risque de



second cancer en prenant en compte l'effet de confusion lié au sexe, à l'âge au diagnostic et à la durée de suivi des patients.

Ce travail a fait l'objet de deux communications orales (O1, O2), dont l'originalité a été récompensée par le Prix Enrico Anglesio d'Épidémiologie lors de la réunion annuelle des registres de langue latine (GRELL) à Porto en 2012. Il a été publié par la suite dans la revue internationale Oral Oncology.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Oral Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/oraloncology](http://www.elsevier.com/locate/oraloncology)

## Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer

Jérémie Jégu<sup>a,b,\*</sup>, Florence Binder-Foucard<sup>a,b</sup>, Christian Borel<sup>c</sup>, Michel Velten<sup>a,b,d</sup>

<sup>a</sup> Bas-Rhin Cancer Registry, Department of Epidemiology and Public Health, EA 3430, Faculty of Medicine, University of Strasbourg, 4 rue Kirschleger, 67000 Strasbourg, France

<sup>b</sup> Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France

<sup>c</sup> Department of Medical Oncology, Paul Strauss Comprehensive Cancer Center, 3 rue de la porte de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France

<sup>d</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Paul Strauss Comprehensive Cancer Center, 3 rue de la porte de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 23 March 2012  
Received in revised form 6 June 2012  
Accepted 29 June 2012  
Available online 26 July 2012

#### Keywords:

Head and neck neoplasms  
Neoplasms  
Second primary  
Risk assessment  
Multivariate analysis  
Registries

### SUMMARY

**Objectives:** Patients with a head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) carry a high risk of second primary cancer (SPC). In recent years, a rise in incidence of human papillomavirus (HPV)-associated HNSCC has been recorded. Moreover, tobacco and alcohol consumption levels have changed and major advances have been made in radiation treatment approaches. This raises the question of a modification to the risk of SPC, taking into account variations of patient characteristics related to the HPV-cancer epidemic.

**Materials and methods:** All patients with a first HNSCC diagnosed between 1975 and 2006 in the French Bas-Rhin region were followed up for 10 years. Multivariate Poisson regression models were used to model standardized incidence rates and excess absolute risks (EARs) over years of diagnosis, taking into account confounders such as sex, age, subsite of first HNSCC and follow-up.

**Results:** Among these 6258 patients, 1326 presented with a SPC. High EAR values were observed for SPC of lung, head and neck, and esophagus sites (EAR of 172.8, 159.3 and 72.5 excess cancers per 10,000 person-years, respectively). Multivariate analysis showed that the excess risk of SPC of head and neck ( $P < .001$ ) and esophagus ( $P = .029$ ) sites decreased, with 53% lower EARs values in 2000–2006 compared to 1975–1979. In contrast, the excess risk of SPC of the lung did not change significantly ( $P = .174$ ).

**Conclusions:** Efforts made by public health policy-makers and oncology care providers should be sustained to develop effective smoking cessation interventions, as the excess risk of lung SPC remains high and unchanged.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**PARTIE 2 - Production des premières estimations de l'incidence des seconds cancers à l'échelle nationale en France (projet K2-France)**

## Synthèse

Compte-tenu de l'absence d'estimations générales à l'échelle nationale de l'incidence des seconds cancers en France, avons lancé le projet K2-France en collaboration avec les registres des cancers généraux du réseau FRANCIM. Ce projet, retenu et financé par l'IRESP, a débuté en mars 2012.

L'ensemble des cas de cancers enregistrés par 10 registres couvrant 8 départements français (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Somme et Tarn) entre 1989 et 2004 ont été utilisés dans le cadre de cette étude. Le suivi des patients a été effectué jusqu'au 31 décembre 2007.

Seuls les nouveaux primitifs métachrones (délai supérieur à 2 mois) ont été considérés comme des seconds cancers primitifs (SPC). En effet, il est possible qu'un autre primitif soit diagnostiqué plus ou moins fortuitement dans le cadre du bilan d'extension pré-thérapeutique d'un cancer. Ces deux primitifs sont alors qualifiés de synchrones. Les patients présentant des cancers synchrones sont exclus de l'étude de l'incidence des deuxièmes cancers car, d'une part, il n'est pas possible de déterminer quel primitif est apparu le premier et, d'autre part, ces patients présentent l'événement « deuxième cancer » au début du suivi et ne sont donc nécessairement pas à risque (seul un « troisième cancer » peut survenir, événement non comptabilisé ici). Le délai de 2 mois utilisé est purement arbitraire. Il a été choisi afin de faciliter la comparaison de nos résultats avec ceux produits par Curtis et al. à partir des données du SEER Program (3).

Le risque de SPC survenant dans le même site qu'un premier cancer a été exclu pour

différentes raisons d'ordre méthodologique. L'approche par « personnes-années » (cf. synthèse de partie 1) a été mise en œuvre pour le calcul des SIR et des EAR. Des modèles multivariés de régression de Poisson, tels que décrits précédemment, ont été utilisés pour déterminer l'effet propre des caractéristiques des patients telles que le sexe, l'âge au diagnostic, l'année de diagnostic, le site du premier cancer et le délai de suivi sur le risque de SPC.

L'étude K2-France a ainsi porté sur 289 967 patients atteints d'un premier cancer. Le risque de SPC était augmenté de 36% chez ces patients par rapport à la population générale (SIR=1,36, IC 95% 1,35-1,38). L'excès de risque de SPC était de 39,4 cas de cancers pour 10 000 personnes-années de suivi. Le risque de SPC était très variable selon le sexe, l'âge au diagnostic et le site du premier cancer. En effet, les sites de premiers cancers présentant les risques de SPC les plus élevés étaient ceux liés à la consommation d'alcool et de tabac (VADS, œsophage, larynx, poumons, rein, vessie). Les analyses multivariées ont confirmé que la plupart des caractéristiques des patients restaient associées significativement au risque de SPC.

Les personnes atteintes d'un premier cancer en France présentent donc un risque augmenté de 36% de second cancer par rapport à la population générale. Ce chiffre est élevé par rapport à celui estimé aux États-Unis (SIR=1,14), ce qui peut notamment s'expliquer par une représentation importante des patients avec un premier cancer lié à la consommation d'alcool et de tabac en France, dont le risque de second cancer est particulièrement important. Il apparaît donc nécessaire de poursuivre la lutte contre la

consommation d'alcool et de tabac en France, et de développer des interventions de sevrage alcoolo-tabagiques spécifiques pour les personnes atteintes d'un cancer.

Par ailleurs, le risque de second cancer était très différent selon les caractéristiques des patients. De ce fait, les méthodes d'analyse multivariées utilisées dans le cadre de l'étude K2-France pourront servir à la construction d'un outil de prédiction du risque à destination des patients et des cliniciens afin d'optimiser les stratégies de prévention et de détection précoce des seconds cancers.

Différents points de nature méthodologique sont présentés dans la discussion de l'article (pages 12-14) et dans les sections « analyses secondaires » et « réponses aux observations du comité d'évaluation » du rapport scientifique de l'étude K2-France figurant en annexe (pages 26-33).

Par ailleurs, une analyse secondaire de l'étude K2-France a porté sur l'impact des règles d'enregistrement internationales pour l'estimation de l'incidence sur l'estimation du risque de second cancer (rapporté pages 26-28 du rapport scientifique). Cette analyse, très technique car portant sur les différentes pratiques d'enregistrement des primitifs multiples par les registres, a permis de montrer l'intérêt de l'enregistrement des seconds cancers primitifs d'histologie similaire survenant dans l'organe controlatéral d'un premier cancer (sein, poumon, reins et colon assimilé à un organe pair). Celle-ci fera l'objet d'un article scientifique court et d'une proposition de communication au congrès du GRELL en 2014.

Les résultats principaux de l'étude K2-France ont fait l'objet de l'article présenté ci-après (en révision dans la revue internationale BMC Cancer), et ont été à l'origine de quatre

communications orales (O3 à O6) ainsi que de deux communications affichées (P1 et P2) présentés en annexe. Le protocole et le rapport scientifique de l'étude K2-France sont également joints en annexe

Par ailleurs, plusieurs projets de recherche portant sur des localisations de premier cancer d'intérêt sont actuellement menés à partir de la base de données de l'étude K2-France par différents registres des cancers du réseau FRANCIM en collaboration avec notre équipe. Ce point est repris et détaillé dans la section « Perspectives ».

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France

Jérémy Jégu<sup>1,2,14\*</sup>, Marc Colonna<sup>3,14</sup>, Laetitia Daubisse-Marliac<sup>4,5,14</sup>, Brigitte Trétarre<sup>6,14</sup>, Olivier Ganry<sup>7,14</sup>, Anne-Valérie Guizard<sup>8,14</sup>, Simona Bara<sup>9,14</sup>, Xavier Troussard<sup>10,14</sup>, Véronique Bouvier<sup>11,14</sup>, Anne-Sophie Woronoff<sup>12,14</sup> and Michel Velten<sup>1,2,13,14</sup>

## Abstract

**Background:** Although cancer survivors are known to be at greater risk of developing second primary cancer (SPC), SPC incidence estimates in France are thus far lacking. We used a multivariate approach to compute these estimates and analyzed the effect of patient characteristics (gender, age at diagnosis, first cancer site, year of diagnosis and follow-up) on SPC risk.

**Methods:** Data from ten French population-based cancer registries were used to establish a cohort of all patients diagnosed with a first cancer between 1989 and 2004 and followed up until December 31, 2007. The person-year approach was used to estimate standardized incidence ratios (SIRs) and excess absolute risks (EARs) of metachronous SPC. Multivariate Poisson regression models were then used to model SIRs and EARs separately by gender, adjusting for age, year of diagnosis, follow-up and first cancer site.

**Results:** Among the 289,967 followed-up patients with a first primary cancer, 21,226 developed a SPC. The SIR was of 1.36 (95% CI, 1.35-1.38) and the EAR was of 39.4 excess cancers per 10,000 person-years (95% CI, 37.4-41.3). Among male and female patients, multivariate analyses showed that age, year of diagnosis, follow-up and first cancer site were often independently associated with SIRs and EARs. Moreover, the EAR of SPC remained elevated during patient follow-up.

**Conclusions:** French cancer survivors face a dramatically increased risk of SPC which is probably related to the high rate of tobacco and alcohol consumption in France. Multivariate modeling of SPC risk will facilitate the construction of a tailored prediction tool to optimize SPC prevention and early detection strategies.

**Keywords:** Neoplasms, Second primary, Risk assessment, Multivariate analysis, Registries, France

## Background

Cancer survivors are at greater risk of developing second primary cancer (SPC) as well as other diseases [1]. With improvements of cancer survival due to more frequent early detection and advances in cancer treatments, the cancer survivor population continues to grow, reaching an estimated 28.8 million 5-year survivors worldwide [2], surpassing one million in France [2], while the complete US cancer prevalence was estimated to be 11.9 million in 2008 [3]. Although large population-based studies using

cancer registries data have been carried out in the US, Italy, Sweden, Switzerland, Australia, England and Wales, Denmark, Finland and Japan to assess the risk of SPC detailed by site of first primary cancer [4-14], SPC incidence estimates in France are thus far lacking.

Moreover, as recent research has highlighted the need to better identify high-risk groups in order to target preventive and interventional clinical strategies, improving knowledge about SPC risks among cancer survivors has become an even more topical issue [15]. In previous population-based studies, even if patient characteristics such as gender, age at diagnosis, first cancer site, year of diagnosis and follow-up have been frequently pointed out to be associated with the risk of SPC, the direct effect of each one of these factors on the risk of SPC has not been assessed simultaneously. This is a matter of concern, as clinicians may be misled while

\* Correspondence: jeremie.jegu@unistra.fr

<sup>1</sup>Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, Strasbourg, CEDEX 67085, France

<sup>2</sup>Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, Strasbourg, CEDEX 67091, France

Full list of author information is available at the end of the article



assessing SPC risk of their patients based upon only one of the above-mentioned characteristics, for the simple reason that these characteristics are rarely independent of each other and that confounding is likely to occur. To address this issue, a multivariate analysis of the effects of patient characteristics on SPC risk is indispensable.

The objectives of this study were to compute first SPC incidence estimates in France and to analyze the association between patient characteristics and the risk of SPC, using a multivariate approach.

## Methods

### Data source and management

Data from ten French population-based cancer registries participating in the K2-France nationwide study were used to establish a population-based cohort of all patients presenting with a first cancer diagnosed between 1989 and 2004, excluding non-melanoma skin cancers. Included registries cover eight administrative regions of France (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Somme and Tarn), which comprise six million inhabitants, representing 9.6% of the metropolitan French population. These registries have achieved a high degree of completeness of ascertainment and incidence data are regularly included in the 'Cancer Incidence in Five Continents' monograph series [16]. Since data from these public registries are not publicly available, each registry granted individual permission to use its data for the purposes of this study. The vital status of all patients was updated to December 31, 2007. The proportion of patients lost to follow-up (i.e. alive at some date before December 31, 2007 and with no SPC) was 3.36%.

A SPC was defined as the *first* subsequent primary cancer occurring at least two months ( $\geq 61$  days) after a first cancer. Extensions, recurrences or metastases were not considered as a SPC according to the IACR rules for multiple primary cancers [17]. Computation of the person-years at risk (PYR) for each individual began after two months of follow-up, and ended at the date of SPC diagnosis, last known vital status, death or December 31, 2007, whichever came first. Patients who developed a synchronous second cancer ( $< 61$  days of follow-up) were excluded from this analysis. Data from all available cancer registries were used to determine tumor rank, including data about cancer diagnosed before the 1989–2007 period. Third and subsequent primary cancers were not considered as SPC. Finally, tobacco or alcohol consumption and first cancer treatments were not analyzed because detailed data about these exposures were not available.

The 3rd edition of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3) was used to code invasive tumors [18]. Cancer sites (e.g. head and neck) and subsites (e.g. oral cavity) were defined in accordance with

topography and morphology codes used in the EURO-CARE project [19]. We focused the analyses on the risk of SPC occurring in a different subsite as the first primary cancer.

### Outcomes

The "standard" person-years approach to study SPC incidence was used [4,20]. The number of observed SPC (O) was compared to the number expected (E) if patients with a first cancer had experienced the same cancer rates as the general population without cancer. Therefore, E was computed by multiplying patient PYRs (allocated by gender, attained age, year of follow-up and first cancer region of diagnosis) with corresponding *first* cancer incidence rates estimated from the general population. Age-Period-Cohort models, where age and cohort effects were modeled using smoothing splines, were utilized to provide robust first cancer incidence rate estimates, especially for scarce sites of cancer [21]. This enables a calculation of the observed to expected ratio (O/E ratio), also called standardized incidence ratio (SIR), which can be interpreted as the relative risk of SPC among patients with a first cancer compared with the general population without cancer. Another relevant indicator provided by this method is the Excess Absolute Rate, commonly called Excess Absolute Risk (EAR), which is the absolute number of excess cancer cases per PYR among cancer patients, obtained by subtracting the expected incidence rate of cancer from the observed incidence rate of SPC.

### Analysis strategy

The first stage of the analysis was to provide univariate estimations of SIR and EAR values of SPC by gender, age, year of diagnosis, follow-up and site of first primary cancer (stratified by gender). Then, patient characteristics associated with the risk of SPC were explored, using multivariate Poisson regression models described by Breslow and Day, Dickman et al. and used recently in the field of SPC incidence [20,22–25].

These models, as opposed to standard Cox regression models, enable account to be taken in the analysis of the number of expected cancers in the general population, and thus a direct modeling of the SIR and the EAR. Ratios of SIRs and ratios of EARs are provided by these models. For example, a ratio of SIR of 1.5 for younger patients compared to older patients means that the SIR is 50% higher among younger patients compared to older ones. In other words, the relative risk of SPC among young patients compared to the general population (SIR) is 50% higher than the relative risk of SPC presented by older patients. SIRs and EARs were modeled separately by gender, adjusting for age, year of first cancer diagnosis, follow-up and first cancer site. Finally, estimates of SIR and EAR values by site of first and second cancer were computed in order to point

out which sites deserve special attention during follow-up of cancer survivors.

Byar's accurate approximation to the exact Poisson distribution was used to compute 95% confidence intervals (95% CI) of SIR and EAR values [20]. With respect to Poisson regression models, assumptions were made that the risk of SPC was constant within each follow-up interval, and that the risk of SPC for any two patient subgroups was proportional over follow-up time. All analyses were performed using SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

## Results

### Participation flow

A total of 325,407 patients presented with a first cancer between 1989 and 2004 within the area covered by the cancer registries participating in the K2-France study. During the first two months after first cancer diagnosis, 4,053 (1.2%) patients presented a synchronous SPC, 27,190 (8.4%) died without developing a SPC and 4,197 were lost to follow-up (1.3%). Among the remaining cohort of 289,967 patients, 55.5% were males and the mean age at first cancer diagnosis was 64.2 years (SD 15.0). The median follow-up time was 4.0 years.

### Overall SPC risk, univariate estimates

The risk of SPC was increased in this cohort of cancer survivors. With 21,226 patients (7.3%) presenting a SPC occurring in a different subsite as the first primary cancer, compared to 15,555.59 expected on the basis of the rates estimated from the overall population without cancer, the SIR was of 1.36 (95% CI, 1.35-1.38) and the EAR was of 39.4 excess cancers per 10,000 PYR (95% CI, 37.4-41.3).

Univariate estimates of SPC risk differed greatly across patient characteristics, as reported in Table 1. It is worth noting that, despite similar SIR values among male and female patients, males presented more than twice the excess risk of SPC compared with females (EAR of 58.6 versus 21.7), due to a higher expected cancer risk among males in the general population. In a similar way, although higher relative risks of SPC were reported among young patients (SIR of 2.14 for  $\leq 44$  years-old patients), cancer survivors facing the highest excess risk of SPC were those who developed a first cancer in the age range 45 to 54 years (EAR = 55.8). Finally, the risk of SPC remained elevated during follow-up, with SIR and EAR values of 1.37 and 42.0 for  $\geq 10$  years of follow-up, respectively.

Results presented in Table 2 show clearly that the risk of SPC was closely tied to the first cancer site, and that patients with a first tobacco and alcohol-related cancer carried the highest increased risk of SPC. Indeed, male patients carried the highest excess risks of SPC if they were diagnosed with a first cancer of the head and neck

(EAR = 380.0), larynx (EAR = 266.3), oesophagus (EAR = 232.1), bladder (EAR = 121.7), lip (EAR = 74.3), kidney (EAR = 66.4), lung (EAR = 62.0) or a chronic lymphatic leukaemia (EAR = 50.2). Patients with a first prostate or colorectal cancer presented a rather small excess risk of SPC, with respective EAR values of 16.5 and 15.7. With respect to female patients, the highest excess risks of SPC were noted for first cancer of the larynx (EAR = 205.9), head and neck (EAR = 194.8), oesophagus (EAR = 126.5), vagina and vulva (EAR = 46.2) or an acute myeloid leukaemia (EAR = 42.7). Finally, patients with a first breast or colorectal cancer presented somewhat lower excess risks of SPC (EAR = 16.8 and 16.4, respectively).

### Multivariate analyses

Among male and female patients, multivariate analyses showed that age, year of diagnosis, follow-up and first cancer site were often independently associated with SIRs and EARs (Table 3). Compared with the second year of follow-up, the EAR for more than 10 years of follow-up was not significantly changed among males (EAR ratio 0.87 95% IC, 0.71-1.07) but was increased among females (EAR ratio 1.83 95% IC, 1.28-2.62). Interestingly, this trend was hidden (or even slightly inverted among males) when considering SIR values, due to the increase of expected rates of cancer with attained age during patient follow-up. These results also show that patients with a first cancer diagnosed at 55 to 64 years-old presented the highest excess risk of SPC. The risk of SPC varied widely across first cancer sites ( $p < .001$ ) but detailed results are not shown, as the clinical relevance of SIR and EAR ratios across patients with different types of first cancer may be questionable. It should be noted that, although the adjustment on cancer registry showed some heterogeneity between registries ( $p < .001$ ), this adjustment did not upset the results presented in Table 3 (results not shown).

### Estimates by site of first and second cancer

Finally, Tables 4 and 5 detail risk estimates of SPC by site of first and second primary cancer, with significant EAR values superior or equal to 3.0 per 10,000 PYR among males and 2.5 among females.

There were consistent and reciprocal associations between cancer of the head and neck, oesophagus, larynx and lung. Bi-directional risks between lung and bladder cancers were found. Bladder cancers were more frequent after a first head and neck, oesophagus, larynx and kidney cancer.

There were significant associations between cancers of the upper and lower digestive tract (head and neck, oesophagus and colorectum). Among women, there was a bidirectional association between breast and corpus uteri cancers. Among men, patients with a first thyroid cancer presented an increased risk of prostate cancer. There was

**Table 1 Risk of SPC<sup>a</sup> by gender, age, year of first cancer diagnosis and follow-up, France 1989–2004 (N = 289,967)**

	O	E	PYR	SIR	(95% CI)	EAR <sup>b</sup>	(95% CI)
<b>All patients</b>	21,226	15,555.59	1,440,960	1.36	(1.35-1.38)	39.4	(37.4-41.3)
<b>Gender</b>							
Male	14,555	10,514.87	689,115	1.38	(1.36-1.41)	58.6	(55.2-62.1)
Female	6,671	5,040.73	751,845	1.32	(1.29-1.36)	21.7	(19.6-23.8)
<b>Age at first cancer diagnosis</b>							
≤ 44 y	909	424.88	210,515	2.14	(2.00-2.28)	23.0	(20.2-25.9)
45 y-54 y	2,592	1,270.67	236,678	2.04	(1.96-2.12)	55.8	(51.7-60.1)
55 y-64 y	5,284	3,500.56	334,536	1.51	(1.47-1.55)	53.3	(49.1-57.6)
65 y-74 y	7,772	6,235.67	406,356	1.25	(1.22-1.27)	37.8	(33.6-42.1)
≥ 75	4,669	4,123.81	252,874	1.13	(1.10-1.17)	21.6	(16.3-26.9)
<b>Year of first cancer diagnosis</b>							
1989-1994	7,512	5,406.49	517,048	1.39	(1.36-1.42)	40.7	(37.5-44.0)
1995-1999	7,679	5,634.00	520,856	1.36	(1.33-1.39)	39.3	(36.0-42.6)
2000-2004	6,035	4,515.10	403,057	1.34	(1.30-1.37)	37.7	(34.0-41.5)
<b>Follow-up</b>							
≥ 2 m- < 1 y	3,170	2,280.81	213,502	1.39	(1.34-1.44)	41.6	(36.5-46.9)
≥ 1 y- < 2 y	3,034	2,229.98	210,970	1.36	(1.31-1.41)	38.1	(33.0-43.3)
≥ 2 y- < 4 y	4,983	3,665.14	343,730	1.36	(1.32-1.40)	38.3	(34.3-42.4)
≥ 4 y- < 6 y	3,504	2,614.81	241,999	1.34	(1.30-1.39)	36.7	(32.0-41.6)
≥ 6 y- < 8 y	2,522	1,815.96	166,357	1.39	(1.34-1.44)	42.4	(36.6-48.5)
≥ 8 y- < 10 y	1,664	1,239.15	112,267	1.34	(1.28-1.41)	37.8	(30.8-45.1)
≥ 10 y	2,349	1,709.75	152,135	1.37	(1.32-1.43)	42.0	(35.8-48.4)

SPC, second primary cancer; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval; m, months; y, years.

<sup>a</sup>Excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer.

<sup>b</sup>Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

an association between colorectal and bladder cancers in men and between colorectal and corpus uteri cancer in women. Patients with a first urological cancer (bladder, kidney) presented a dramatically increased risk of prostate SPC. Finally, patients presented an increased risk of lung cancer after Hodgkin's lymphoma among males, kidney cancer after testicular cancer, colorectal or bladder cancer after prostate cancer or cervical cancer.

## Discussion

### Main findings of this study

Firstly, French cancer survivors face a 36% increased risk of SPC relative to the overall population without cancer (SIR = 1.36). This risk is markedly high compared with published estimates for Denmark (SIR = 0.91), Italy (0.93), Finland (1.12), US (1.14), Vaud Canton, Switzerland (1.2), Osaka Prefecture, Japan (1.21) and Queensland, Australia (1.27) [4-10]. A strong argument that can be put forward to explain this singular position of France is the particularly high alcohol and tobacco consumption among male adults in France. Indeed, although alcohol consumption decreased in France from 25.0 to 13.7 l of pure alcohol per capita between 1961 and 2004, this consumption remains still high compared with the US consumption level of about 9.4 l per capita over the same period [26]. In addition, estimated age-standardized prevalence of current smoking among male adults was of 36% in 2006 in France,

compared with 25% in the US [27]. Finally, in this cohort of French survivors, tobacco and/or alcohol-related cancer sites accounted for more than 50% of the total excess SPC, compared with 35% in the US, as estimated by the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [4].

Secondly, multivariate analyses showed that most patient characteristics were independently associated with SIRs and EARs, and that the EAR of SPC remained elevated during patient follow-up. Although previous studies stressed the slightly decreasing trend of SIRs with follow-up [4], the elevated level of the EARs of SPC during follow-up has never been clearly identified, due primarily to the concurrent increase of the expected rates of cancer with attained age. The effect of follow-up on SPC risk may be the result of two distinct reverse effects; on the one hand the extension of carcinogen exposure after first cancer diagnosis strengthens the risk of SPC and, on the other hand, the progressive selection through cancer survival of patients with a more favorable morbidity profile lowers the risk of SPC. Pancreatic cancer is an extreme example of this progressive selection of patients through survival, pancreatic cancer survivors being significantly "protected" against SPC compared with the general population without cancer (SIR = 0.67 in our cohort). This may explain the apparent contradictory results observed among men and women in our study as, considering that survival is often worse among men compared to women in France

**Table 2 Risk of SPC<sup>a</sup> by gender and first cancer site, France 1989–2004 (N = 289,967)**

First cancer site	Males (N = 160, 807)						Females (N = 129,160)					
	O	E	PYR	SIR	EAR <sup>b</sup>	(95% CI)	O	E	PYR	SIR	EAR <sup>b</sup>	(95% CI)
Lip	111	80.66	4,081	1.38*	74.3*	(26.1-129.9)	13	8.44	806	1.54	56.6	(-18.9-171.2)
Tongue and lingual tonsil	329	90.84	6,794	3.62*	350.5*	(299.6-405.8)	41	15.99	1,886	2.56*	132.6*	(71.2-210.2)
Oral cavity	536	129.77	10,034	4.13*	404.9*	(360.6-452.0)	83	23.36	2,863	3.55*	208.3*	(149.3-277.8)
Salivary glands	29	20.45	1,480	1.42	57.8	(-7.0-143.3)	14	12.38	1,569	1.13	10.3	(-30.1-70.8)
Oropharynx	550	129.86	10,157	4.24*	413.7*	(369.3-460.9)	52	14.54	1,813	3.58*	206.6*	(134.0-295.9)
Nasopharynx	13	12.90	1,223	1.01	0.8	(-49.0-76.2)	8	3.33	535	2.41*	87.4*	(2.2-232.6)
Hypopharynx	496	129.23	9,334	3.84*	392.9*	(347.2-441.8)	27	4.40	577	6.13*	391.8*	(232.1-604.9)
Head and neck <sup>c</sup>	1,981	509.07	38,731	3.89*	380.0*	(357.8-403.1)	214	62.40	7,781	3.43*	194.8*	(159.2-234.3)
Oesophagus	290	119.03	7,367	2.44*	232.1*	(188.1-280.1)	27	11.27	1,244	2.40*	126.5*	(52.4-225.2)
Stomach	240	233.16	12,773	1.03	5.4	(-17.7-30.7)	87	83.55	8,739	1.04	3.9	(-15.9-27.2)
Small intestine	32	31.37	1,848	1.02	3.4	(-51.4-74.7)	15	15.39	1,716	0.97	-2.3	(-40.8-54.5)
Colorectum	1,996	1,843.60	97,268	1.08*	15.7*	(6.8-24.9)	935	792.53	87,123	1.18*	16.4*	(9.6-23.5)
Colon	1,185	1,060.19	55,504	1.12*	22.5*	(10.5-35.0)	590	491.42	54,649	1.20*	18.0*	(9.5-27.1)
Rectum	810	783.28	41,747	1.03	6.4	(-6.7-20.2)	344	300.88	32,443	1.14*	13.3*	(2.4-25.1)
Liver, primary	135	120.50	6,749	1.12	21.5	(-10.8-58.2)	23	13.82	1,709	1.66*	53.7*	(4.4-121.1)
Gallbladder and biliary tract	30	38.16	1,950	0.79	-41.9	(-91.9-23.9)	31	24.89	2,463	1.25	24.8	(-15.5-77.6)
Pancreas	33	49.39	2,948	0.67*	-55.6*	(-90.5-10.3)	25	23.53	2,730	1.06	5.4	(-27.0-49.0)
Nasal cavities and sinuses	50	42.29	2,430	1.18	31.7	(-21.3-97.2)	3	5.90	650	0.51	-44.5	(-81.4-44.1)
Larynx	853	323.02	19,900	2.64*	266.3*	(238.0-296.1)	58	16.93	1,995	3.43*	205.9*	(135.9-291.0)
Lung, bronchus and trachea	855	599.96	41,161	1.43*	62.0*	(48.3-76.4)	96	72.95	9,446	1.32*	24.4*	(5.1-46.9)
Pleura	8	13.92	776	0.57	-76.2	(-134.9-23.8)	3	2.45	284	1.22	19.3	(-65.1-222.3)
Bone and cartilages	16	11.53	2,306	1.39	19.4	(-10.4-62.7)	11	8.25	2,087	1.33	13.2	(-13.2-54.8)
Soft tissue	67	55.74	4,965	1.20	22.7	(-7.7-59.1)	39	24.00	3,951	1.62*	38.0*	(9.4-74.2)
Melanoma of skin	303	258.43	20,881	1.17*	21.3*	(5.5-38.6)	288	208.83	32,126	1.38*	24.6*	(14.6-35.6)
Breast	52	45.45	2,282	1.14	28.7	(-29.0-99.6)	2,476	1,885.48	351,434	1.31*	16.8*	(14.1-19.6)
Cervix uteri	-	-	-	-	-	-	265	173.92	28,122	1.52*	32.4*	(21.4-44.4)
Corpus uteri	-	-	-	-	-	-	511	370.65	41,147	1.38*	34.1*	(23.6-45.4)
Ovary and uterine adnexa	-	-	-	-	-	-	189	168.03	22,829	1.12	9.2	(-2.2-21.9)
Vagina and vulva	-	-	-	-	-	-	59	39.51	4,219	1.49*	46.2*	(12.8-86.7)
Prostate	3,880	3,500.52	230,582	1.11*	16.5*	(11.2-21.8)	-	-	-	-	-	-
Testis	86	59.42	19,448	1.45*	13.7*	(4.8-24.1)	-	-	-	-	-	-
Penis	43	42.20	2,303	1.02	3.5	(-48.1-68.3)	-	-	-	-	-	-
Bladder	1,192	729.56	38,002	1.63*	121.7*	(104.1-140.0)	99	79.73	7,772	1.24*	24.8*	(0.9-52.5)
Kidney	660	471.41	28,385	1.40*	66.4*	(49.0-84.9)	198	149.07	17,327	1.33*	28.2*	(12.9-45.3)
Melanoma of choroid	23	19.49	1,361	1.18	25.8	(-36.1-110.4)	14	12.84	1,465	1.09	7.9	(-35.4-72.7)
Brain	24	30.03	5,546	0.80	-10.9	(-26.4-10.2)	20	16.84	4,506	1.19	7.0	(-10.3-31.2)
Thyroid gland	88	62.22	7,369	1.41*	35.0*	(11.3-62.7)	244	174.12	31,397	1.40*	22.3*	(12.8-32.6)
Hodgkin's disease	69	40.59	8,338	1.70*	34.1*	(15.7-56.0)	38	22.16	6,930	1.72*	22.9*	(6.8-43.3)
Non-Hodgkin's lymphoma	448	348.23	26,008	1.29*	38.4*	(22.8-55.1)	229	185.26	22,997	1.24*	19.0*	(6.5-32.8)
Multiple myeloma	133	125.42	6,934	1.06	10.9	(-20.3-46.4)	73	66.51	6,946	1.10	9.3	(-13.4-36.4)
Leukaemia	377	323.41	22,217	1.17*	24.1*	(7.4-42.1)	173	130.86	17,269	1.32*	24.4*	(10.0-40.5)
Acute lymphatic leukaemia	4	3.21	3,064	1.25	2.6	(-7.0-23.0)	7	2.91	2,571	2.41	15.9	(-0.4-44.8)

**Table 2 Risk of SPC<sup>a</sup> by gender and first cancer site, France 1989–2004 (N = 289,967) (Continued)**

Chronic lymphatic leukaemia	276	219.48	11,261	1.26*	50.2*	(22.1-80.9)	123	91.97	9,091	1.34*	34.1*	(11.3-60.3)
Acute myeloid leukaemia	21	23.63	2,585	0.89	-10.2	(-41.2-32.8)	23	12.37	2,491	1.86*	42.7*	(8.8-88.9)
Chronic myeloid leukaemia	43	47.36	3,291	0.91	-13.3	(-49.4-32.1)	14	16.78	2,234	0.83	-12.4	(-40.9-30.0)
Other sites <sup>d</sup>	542	412.95	25,949	1.31*	49.7*	(32.5-68.1)	211	186.09	22,084	1.13	11.3	(-1.2-25.1)
<b>All sites<sup>d</sup></b>	<b>14,555</b>	<b>10,514.87</b>	<b>689,115</b>	<b>1.38*</b>	<b>58.6*</b>	<b>(55.2-62.1)</b>	<b>6,671</b>	<b>5,040.73</b>	<b>751,845</b>	<b>1.32*</b>	<b>21.7*</b>	<b>(19.6-23.8)</b>

SPC, second primary cancer; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>Excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer.

<sup>b</sup>Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

<sup>c</sup>Head and neck site includes tongue and lingual tonsil, oral cavity, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx and other oral cavity and pharynx.

<sup>d</sup>Excluding non-melanoma skin cancer.

\*P < .05.

[28], the higher selection of male patients with favorable profile during follow-up may have outweighed the strengthening effect of the extension of carcinogen exposure on the risk of SPC.

#### Patterns of first and second primary cancers

To date, different explanations have been put forward in the literature to explain the specific patterns of first and second primary cancers among cancer survivors. These include high tobacco and/or alcohol consumption, hormonal and nutritional factors, exposure to virus and immunosuppression, genetic predisposition, increased site-specific

medical surveillance, late adverse effects of first cancer treatments and interactions among these factors [4,5,15].

#### High tobacco and/or alcohol consumption

We confirmed consistent and reciprocal associations between cancer of the head and neck, oesophagus, larynx and lung related to high tobacco and alcohol exposure [4,25,29-31]. Other cancers that may be related to a high tobacco and/or alcohol consumption include those of the bladder, lip, stomach, liver, pancreas, kidney, cervix uteri, colon and rectum. According to the concept of “field cancerization”, factors such as an exposure to carcinogens induce a field of mucosa more susceptible to tumor

**Table 3 Multivariate Poisson regression models of SPC risk<sup>a</sup> by gender, France 1989–2004 (N = 289,967)**

		Males (N = 160,807)				Females (N = 129,160)			
		Ratio of SIRs (95% CI)	P	Ratio of EARs (95% CI)	P	Ratio of SIRs (95% CI)	P	Ratio of EARs (95% CI)	P
Age at first cancer diagnosis	≤ 44 y	1.98 (1.78-2.20)	<.001	0.63 (0.54-0.75)	<.001	1.27 (1.15-1.41)	<.001	0.54 (0.40-0.72)	<.001
	45 y-54 y	1.49 (1.41-1.59)		0.93 (0.84-1.04)		1.11 (1.03-1.20)		0.90 (0.72-1.13)	
	<b>55 y-64 y</b>	<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>	
	65 y-74 y	0.86 (0.82-0.89)		0.88 (0.78-1.00)		0.93 (0.87-0.99)		0.89 (0.69-1.14)	
	≥ 75	0.81 (0.77-0.85)		0.67 (0.53-0.84)		0.83 (0.77-0.89)		0.51 (0.32-0.81)	
Year of first cancer diagnosis	<b>1989-1994</b>	<b>1.00 (ref)</b>	.271	<b>1.00 (ref)</b>	.037	<b>1.00 (ref)</b>	.003	<b>1.00 (ref)</b>	<.001
	1995-1999	0.97 (0.93-1.01)		0.88 (0.79-0.97)		1.10 (1.04-1.17)		1.48 (1.19-1.84)	
	2000-2004	0.99 (0.95-1.03)		0.92 (0.82-1.04)		1.10 (1.03-1.18)		1.44 (1.10-1.89)	
Follow-up	≥ 2 m- < 1 y	1.00 (0.95-1.06)	<.001	0.82 (0.71-0.95)	.037	1.05 (0.96-1.16)	.284	0.93 (0.62-1.33)	.006
	≥ 1 y- < 2 y	<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>	
	≥ 2 y- < 4 y	0.99 (0.94-1.05)		1.02 (0.90-1.17)		1.02 (0.94-1.11)		1.03 (0.76-1.40)	
	≥ 4 y- < 6 y	0.96 (0.90-1.01)		0.96 (0.83-1.12)		1.00 (0.92-1.10)		1.07 (0.76-1.49)	
	≥ 6 y- < 8 y	0.95 (0.89-1.01)		1.01 (0.85-1.20)		1.07 (0.97-1.18)		1.41 (1.01-1.97)	
	≥ 8 y- < 10 y	0.90 (0.83-0.97)		0.90 (0.73-1.11)		1.00 (0.90-1.12)		1.31 (0.89-1.94)	
	≥ 10 y	0.82 (0.76-0.88)		0.87 (0.71-1.07)		1.10 (1.00-1.22)		1.83 (1.28-2.62)	
<b>First cancer site</b>		<sup>b</sup>	<.001	<sup>b</sup>	<.001	<sup>b</sup>	<.001	<sup>b</sup>	<.001

SPC, second primary cancer; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval; ref, reference category.

<sup>a</sup>Excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer.

<sup>b</sup>Detailed results not shown.

**Table 4 Risk of SPC by first and second cancer site among male patients, France 1989–2004 (N = 160,807)**

First cancer site	Second cancer site	O	E	PYR	SIR <sup>a</sup>	EAR <sup>a,b</sup>	(95% CI)
<b>Lip</b>	Lung, bronchus and trachea	27	9.52	4,081	2.84	42.8	(20.3-72.9)
	Oesophagus	7	1.79		3.91	12.8	(2.5-31.0)
<b>Head and neck</b>	Lung, bronchus and trachea	663	76.15	38,731	8.71	151.5	(138.7-165.1)
	Head and neck <sup>c</sup>	405	24.54		16.50	98.2	(88.3-108.9)
	Oesophagus	269	13.79		19.51	65.9	(57.8-74.7)
	Larynx	76	10.74		7.07	16.8	(12.7-21.8)
	Colorectum	109	60.09		1.81	12.6	(7.6-18.4)
	Liver, primary	62	17.04		3.64	11.6	(7.9-16.1)
	Bladder	53	24.13		2.20	7.5	(4.0-11.7)
	Kidney	35	17.32		2.02	4.6	(1.8-8.1)
	Pancreas	26	11.03		2.36	3.9	(1.5-7.0)
	Stomach	29	14.27		2.03	3.8	(1.3-7.1)
<b>Oesophagus</b>	Head and neck	92	6.29	7,367	14.63	116.3	(92.1-144.6)
	Lung, bronchus and trachea	71	16.70		4.25	73.7	(52.6-98.9)
	Larynx	16	2.25		7.11	18.7	(9.4-32.2)
	Colorectum	25	14.51		1.72	14.2	(2.3-30.4)
	Stomach	10	3.72		2.69	8.5	(1.5-19.9)
	Bladder	12	5.96		2.01	8.2	(0.3-20.4)
<b>Colorectum</b>	Colorectum <sup>c</sup>	174	119.63	97,268	1.45	5.6	(3.0-8.5)
	Lung, bronchus and trachea	279	240.30		1.16	4.0	(0.7-7.5)
	Bladder	136	104.92		1.30	3.2	(0.9-5.8)
<b>Larynx</b>	Lung, bronchus and trachea	310	44.71	19,900	6.93	133.3	(116.5-151.7)
	Head and neck	138	15.78		8.75	61.4	(50.3-74.0)
	Oesophagus	64	7.59		8.43	28.3	(21.0-37.3)
	Bladder	46	16.25		2.83	15.0	(8.8-22.7)
	Colorectum	62	39.40		1.57	11.4	(4.1-20.1)
	Liver, primary	22	10.72		2.05	5.7	(1.5-11.4)
	Stomach	19	9.27		2.05	4.9	(1.1-10.3)
	Pancreas	14	6.96		2.01	3.5	(0.3-8.3)
<b>Lung, bronchus and trachea</b>	Head and neck	127	31.83	41,162	3.99	23.1	(18.0-29.0)
	Bladder	105	34.29		3.06	17.2	(12.5-22.5)
	Oesophagus	55	15.65		3.51	9.6	(6.3-13.6)
	Colorectum	121	84.25		1.44	8.9	(3.9-14.7)
	Larynx	45	12.08		3.73	8.0	(5.0-11.7)
	Kidney	45	21.47		2.10	5.7	(2.8-9.4)
	Leukaemia	30	16.07		1.87	3.4	(1.0-6.5)
			19	6.22	20,881	3.06	6.1
<b>Melanoma of skin</b>	Leukaemia	19	6.22	20,881	3.06	6.1	(2.5-11.2)
<b>Prostate</b>	Colorectum	830	692.73	230,582	1.20	6.0	(3.5-8.5)
	Bladder	406	291.02		1.40	5.0	(3.3-6.8)
<b>Testis</b>	Kidney	10	2.38	19,448	4.20	3.9	(1.2-8.2)
<b>Bladder</b>	Lung, bronchus and trachea	295	94.45	38,002	3.12	52.8	(44.2-62.2)
	Prostate	398	257.66		1.54	36.9	(26.9-47.7)
	Head and neck	55	27.02		2.04	7.4	(3.8-11.7)

**Table 4 Risk of SPC by first and second cancer site among male patients, France 1989–2004 (N = 160,807) (Continued)**

	Larynx	28	10.96		2.55	4.5	(2.0-7.8)
	Stomach	38	23.71		1.60	3.8	(0.8-7.5)
<b>Kidney</b>	Prostate	269	162.00	28,385	1.66	37.7	(26.7-49.7)
	Bladder	39	24.55		1.59	5.1	(1.1-10.1)
<b>Thyroid gland</b>	Prostate	34	20.08	7,369	1.69	18.9	(4.7-37.2)
	Leukaemia	5	1.50		3.33	4.7	(0.1-13.8)
<b>Hodgkin's disease</b>	Lung, bronchus and trachea	23	5.72	8,338	4.02	20.7	(10.6-34.5)
	Non-Hodgkin's lymphoma	6	1.33		4.50	5.6	(1.0-14.1)
	Oesophagus	4	0.93		4.29	3.7	(0.2-11.2)
<b>Non-Hodgkin's lymphoma</b>	Lung, bronchus and trachea	76	46.84	26,008	1.62	11.2	(5.0-18.6)
	Leukaemia	21	8.50		2.47	4.8	(1.7-9.1)
	Bladder	30	17.70		1.70	4.7	(1.0-9.7)
	Stomach	18	10.21		1.76	3.0	(0.2-7.0)
<b>Chronic lymphatic leukaemia</b>	Lung, bronchus and trachea	56	27.69	11,261	2.02	25.1	(13.0-40.0)
	Colorectum	41	27.78		1.48	11.7	(1.5-24.7)
	Hodgkin's disease	4	0.39		10.26	3.2	(0.6-8.7)

SPC, second primary cancer; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>All P < .05.

<sup>b</sup>Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

<sup>c</sup>SPC occurring in a different subsite as the first primary cancer.

formation and, due to the common conduit connecting the upper aero-digestive tract, this is believed to elevate epithelial cancer risk through the head and neck, lung and oesophagus [31-33]. These associations, although well-recognized in the literature, were strikingly pronounced in our dataset. For instance, among male patients with a head and neck cancer, respective EAR of lung, head and neck and oesophagus SPC were 151.5, 98.2 and 65.9 per 10,000 PYR, while EAR estimates provided by the SEER Program were 59.8, 75.2 and 14.2. These stronger associations may be a consequence of the higher exposure to alcohol (decrease in alcohol consumption from 25.0 to 13.7 l of pure alcohol per capita between 1961 and 2004 in France compared with 9.4 l over the same period in the US) and tobacco (prevalence of current smoking among males of 36% in France, compared with 25% in the US in 2006) in our cohort [26,27].

Although there is growing evidence about the adverse effects of persistent tobacco smoking on SPC risk, treatment effectiveness and survival, up to one-third to one-half of patients continue to smoke after diagnosis or relapse after initial quit attempts, depending on tumor site and duration of follow-up [34]. In particular, among patients with a head and neck cancer, persistent tobacco smoking and alcohol consumption following index cancer diagnosis has been reported to range from 30 to 40% and 34 to 44%, respectively [35]. Continued tobacco smoking and/or alcohol drinking after treatment have been estimated to be responsible for one-third of the SPCs of patients with an index head and neck cancer [36]. Finally, it appears that

cancer diagnosis is underused as a teachable moment for smoking cessation and that more research is needed to empirically test and adapt smoking and alcohol drinking cessation interventions for cancer patients [1,34,37].

#### **Hormonal and nutritional factors**

Identified hormonal-related cancers in the literature include breast, prostate, endometrium, testis, ovary, thyroid and osteosarcoma [38]. In our cohort, we confirmed among women a bidirectional association between breast and corpus uteri [4,9]. Among men, we only found a unidirectional association between thyroid and prostate cancer [4].

Concerning nutritional factors, higher body-mass index (BMI) is strongly associated with oesophageal adenocarcinoma, thyroid, colon and rectum cancers in men, and endometrial, gallbladder, oesophageal adenocarcinoma and renal cancers in women [39]. To date, the main mechanisms proposed to explain these associations involve hormonal systems interlinked through insulin [39]. Although data about BMI were not available, it is likely that overweight and obesity played a role in the associations between cancers of the upper and lower digestive tract (head and neck, oesophagus and colorectum) observed in our cohort, as reported in a previous study among colorectal cancer patients performed in the French region of Isère [40]. Leaving to one side tobacco and alcohol consumption, low intake of fruits and vegetables may also have contributed to the excess risk of SPC observed in the upper and lower digestive tract, as previously reported [4].

**Table 5 Risk of SPC by first and second cancer site among female patients, France 1989–2004 (N = 129,160)**

First cancer site	Second cancer site	O	E	PYR	SIR <sup>a</sup>	EAR <sup>a,b</sup>	(95% CI)
<b>Head and neck</b>	Head and neck <sup>c</sup>	57	0.61	7,781	93.83	72.5	(54.7-94.1)
	Lung, bronchus and trachea	51	2.71		18.81	62.1	(45.3-82.7)
	Oesophagus	20	0.41		49.33	25.2	(15.2-39.2)
	Liver, primary	5	0.69		7.25	5.5	(1.2-14.1)
<b>Oesophagus</b>	Head and neck	10	0.14	1,244	71.04	79.3	(37.4-146.7)
<b>Colorectum</b>	Breast	297	246.36	87,123	1.21	5.8	(2.0-9.9)
	Colorectum <sup>c</sup>	98	67.48		1.45	3.5	(1.4-6.0)
	Corpus uteri	66	41.93		1.57	2.8	(1.0-4.8)
<b>Liver, primary</b>	Lung, bronchus and trachea	5	0.61	1,709	8.13	25.7	(5.8-64.7)
	Non-Hodgkin's lymphoma	3	0.53		5.62	14.4	(0.4-48.2)
	Soft tissue	2	0.06		32.96	11.3	(1.0-41.9)
<b>Larynx</b>	Lung, bronchus and trachea	19	0.74	1,995	25.76	91.5	(53.6-145.0)
	Head and neck	10	0.22		45.47	49.0	(22.9-91.1)
	Oesophagus	3	0.11		26.70	14.5	(2.5-43.4)
	Bladder	3	0.28		10.73	13.6	(1.6-42.5)
<b>Lung, bronchus and trachea</b>	Head and neck	10	0.99	9,446	10.09	9.5	(4.0-18.4)
	Bladder	6	1.18		5.11	5.1	(1.1-12.6)
	Oesophagus	3	0.47		6.41	2.7	(0.1-8.8)
<b>Soft tissue</b>	Ovary and uterine adnexa	4	0.86	3,951	4.68	8.0	(0.6-23.8)
<b>Melanoma of skin</b>	Breast	98	75.05	32,127	1.31	7.1	(1.4-13.8)
	Kidney	15	5.32		2.82	3.0	(1.0-6.0)
<b>Breast</b>	Corpus uteri	358	147.83	351,434	2.42	6.0	(5.0-7.1)
<b>Cervix uteri</b>	Lung, bronchus and trachea	34	7.66	28,122	4.44	9.4	(5.6-14.2)
	Colorectum	40	22.60		1.77	6.2	(2.1-11.3)
	Vagina and vulva	10	1.28		7.82	3.1	(1.2-6.1)
	Leukaemia	12	4.17		2.88	2.8	(0.7-6.0)
	Bladder	10	2.45		4.08	2.7	(0.8-5.7)
<b>Corpus uteri</b>	Breast	174	120.03	41,147	1.45	13.1	(7.1-19.9)
	Colorectum	106	60.33		1.76	11.1	(6.4-16.5)
	Lung, bronchus and trachea	34	17.06		1.99	4.1	(1.6-7.4)
<b>Vagina and vulva</b>	Cervix uteri	6	0.68	4,219	8.87	12.6	(3.6-29.4)
	Bladder	4	0.88		4.53	7.4	(0.5-22.2)
	Head and neck	3	0.47		6.37	6.0	(0.3-19.7)
<b>Kidney</b>	Breast	62	46.58	17,327	1.33	8.9	(0.6-19.0)
	Lung, bronchus and trachea	16	6.61		2.42	5.4	(1.5-11.2)
	Leukaemia	11	4.07		2.70	4.0	(0.8-9.0)
	Thyroid gland	8	2.70		2.96	3.1	(0.4-7.5)
<b>Thyroid gland</b>	Leukaemia	13	3.95	31,397	3.29	2.9	(0.9-5.8)
<b>Hodgkin's disease</b>	Leukaemia	5	0.50	6,930	10.05	6.5	(1.6-16.1)
	Non-Hodgkin's lymphoma	5	0.73		6.89	6.2	(1.3-15.8)
	Lung, bronchus and trachea	4	0.97		4.14	4.4	(0.2-13.4)



**Table 5 Risk of SPC by first and second cancer site among female patients, France 1989–2004 (N = 129,160) (Continued)**

<b>Non-Hodgkin's lymphoma</b>	Stomach	12	5.02	22,997	2.39	3.0	(0.5-6.9)
	Kidney	12	4.99		2.41	3.0	(0.5-6.9)
<b>Chronic lymphatic leukaemia</b>	Breast	41	26.30	9,091	1.56	16.2	(3.4-32.3)
<b>Acute myeloid leukaemia</b>	Ovary and uterine adnexa	3	0.48	2,491	6.26	10.1	(0.5-33.3)

SPC, second primary cancer; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval.

<sup>a</sup>All P < .05.

<sup>b</sup>Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

<sup>c</sup>SPC occurring in a different subsite as the first primary cancer.

### Exposure to virus and immunosuppression

It is established that Epstein-Barr virus, human papilloma virus (HPV), hepatitis C virus, hepatitis B virus, human herpes virus 8 and human T-cell leukemia virus are causative agents of human cancer [41] and may have contributed to certain associations of cancers. For example, in our cohort, 12.5% of colorectal SPCs after a first cervix uteri cancer were anal tumors, which could be a consequence of HPV infections and underlying immunologic defects. Oropharyngeal squamous cell cancer of the lingual and palatine tonsils recorded in our cohort may also be related to HPV infection [42]. Moreover, human immunodeficiency virus or alteration of the regulation and inflammation systems may also have contributed to certain excess cancers observed after first lymphoproliferative tumors [4].

### Genetic predisposition

Cancer survivors with a family history of cancer may be at high risk of SPC, with most common syndromes identified to date including mutations in BRCA1 and BRCA2 genes and Lynch syndrome [15]. Carriers of BRCA1 or BRCA 2 tumor suppressor gene mutations face a high lifetime risk of breast and ovarian cancer, as well as a moderate increase in the risk of pancreatic, uterine body and uterine cervix cancers for BRCA1 [43], and malignant melanoma, pancreatic, stomach, gallbladder and bile duct cancers for BRCA 2 [44]. We retrieved no further evidence of these associations in our population-based cohort, considering that patients with an ovarian cancer did not present a significantly increased risk of SPC, while an association was only found between breast and corpus uteri cancer. This may be explained by the low prevalence of these mutations in the population. Indeed, Malone et al. reported a respective prevalence of 2.4% and 2.3% for mutations of BRCA1 and BRCA2 in a population-based study of breast cancer in white and black American women aged 35 to 64 years [45].

Lynch syndrome, also called hereditary nonpolyposis colorectal cancer, is due to a mutation in one of the DNA-mismatch repair genes and is characterized by the development of cancer of the colorectum, endometrium and, less frequently, cancer of the small bowel, stomach, urinary tract, ovaries and brain [46]. We effectively found an

association between colorectal and bladder cancers in men and between colorectal and corpus uteri cancer in women. However, considering the low prevalence of this syndrome (1-5% of colorectal cancers) [46], it is unlikely that such genetic predispositions have outweighed the impact of tobacco and alcohol, hormonal and nutritional factors.

### Increased site-specific medical surveillance

We confirmed in our cohort that patients with a first urological cancer (bladder, kidney) present an increased risk of prostate SPC [5]. Although some prostate SPC may have been discovered consecutive to a radical cysto-prostatectomy for first bladder cancer treatment, it cannot be excluded that a non-negligible part of these SPC may have been diagnosed through repeated PSA testing during follow-up.

### Late adverse effects of first cancer treatments

Curtis et al. reported that, by contrast to children and young adults, cancer therapy among older adults was not associated with a substantial increase in subsequent cancer risk [4]. Indeed, radiotherapy-associated cancers include a long latency period of at least 5 to 10 years and a tendency to arise within or at the edges of prior treatment fields [15]. Association confirmed in our study include lung cancer after Hodgkin's lymphoma [4,47,48], kidney cancer after testicular cancer [49], colorectal or bladder cancer after prostate cancer [50] or cervical cancer [51]. However, it should be noted that, among US adults, the estimated proportion of SPC attributable to radiotherapy was 8%, which finally suggests that most of them are due to other factors, such as lifestyle or genetics [52].

With respect to chemotherapy-related malignancies, the use of alkylating agents or drugs binding to the enzyme DNA-topoisomerase II may have contributed to subsequent leukemia after Hodgkin's disease in women and non-Hodgkin's lymphoma in men reported in our study [53]. Among breast cancer patients, hormonal therapy (primarily tamoxifen) may have contributed to the increase in the subsequent risk of uterine cancer observed in our cohort [54].

### **Interactions among these factors**

To date, few studies have enlightened the interactions between risk factors of SPC. The International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium reported that simultaneous exposure to tobacco and alcohol involved a greater than multiplicative joint effect on the risk of head and neck cancer [55]. Finally, smoking increases the risk of radiotherapy-related or alkylating agent-related lung SPC in patients treated for a Hodgkin's disease [48,56].

### **Methodological considerations**

Several methodological aspects of this analysis require special attention. A first questionable point is the 2-month delay used to define metachronous tumors. Although this limit was consistent with the one used in most previous population-based studies of this type [4-7,10], we performed sensitivity analyses using a 6-month delay, which provided very similar results (SIR = 1.35 and EAR = 38.3 versus SIR = 1.36 and EAR = 39.4, as reported in our study).

Secondly, we excluded patients with a synchronous tumor. This is slightly different from the exclusion process of synchronous cancers performed in other studies, where patients with two synchronous cancers could be included, with any subsequent cancer (i.e. third, fourth, ...) being considered as a new primary [4,5]. The impact of the inclusion of patients with synchronous SPC may lead, by an anticipation of prevalence cases during the synchronous period, to:

- on the one hand, a decrease of the number of cases that may have been observed in subsequent follow-up periods or,
- on the other hand, to keeping patients who present a particularly high carcinogenic exposition and thus carry the highest risk of new malignancy.

We repeated our analysis by including the 4,053 patients (1.2%) with synchronous SPC and considered any third cancer developed by these patients as a SPC. We found respective SIR and EAR values of 1.37 and 40.0, which shows that including patients with synchronous cancer may have resulted in an only slight overestimation of the risk of SPC.

A third questionable point may be the consideration of the activity period of cancer registries and its impact on cancer rank determination. Indeed, more recently established registries may wrongly consider some SPC as first cancers if the true first cancer diagnosis date is anterior to the beginning of the registration period. In order to appreciate the direction and the magnitude of this bias, we conducted sensitivity analyses in Bas-Rhin, comparing overall SPC risk estimates obtained over fictional registration periods beginning ten years (1979), five years (1984) and zero years (1989) before the study period 1989–2007. We found that, with respect to the ten-year period, SIRs were

overestimated by 0.1% and 0.6% for the five-year and zero-year periods, respectively. In other words, considering some SPC as first cancers leads to a small overestimation of SPC risk by keeping patients with higher risk of new malignancies evidenced by the presence of two cancers. In our study, almost all cancer registries were established from 1975 to 1983 (i.e. more than five years before 1989), with the exception of Manche cancer registry, set up in 1994. Considering that cases from the Manche cancer registry only represent 7.4% of our cohort, the overall magnitude of this bias is very small.

Fourthly, new malignancies occurring among patients who migrate from their original cancer registry geographic area may not have been recorded. According to census data, the mean annual migration rate out of any French administrative region (called "département") was estimated as 3.1% between 1999 and 2004, decreasing with age from 6.9% to 1.2% for 20–29 and  $\geq 60$  years-old people, respectively [57]. Considering that the mean age at first cancer diagnosis is superior to 60 years in our cohort, it is reasonable to assume that this migration bias, although more significant among young patients, would not upset the overall results presented here. Moreover, a recent study assessing this type of bias among US childhood cancer survivors found no evidence of an out-migration bias in the incidence of SPCs in SEER [58].

Finally, we focused the analyses on the risk of SPC occurring in a different subsite as the first primary cancer, and this for two reasons. First, SPCs arising in the same subsite of non-paired organs are scarce, mainly due to surgical removal of the affected organ [4]. This is a well-known issue while considering prostate cancer survivors, as the high number of expected (E) SPC of the prostate calculated in such an elderly population is largely overestimated compared with the real number of prostate SPC likely to occur among these patients. Second, according to the common set of rules proposed by the International Agency for Research on Cancer (IARC), multiple primaries arising in the same site are only to be recorded when the morphology belongs to different groups [17]. For instance, among breast cancer patients, the number of observed (O) subsequent breast cancers may be underestimated as most of the new malignancies of the breast will not be recorded because of similar morphology. Ultimately, these respective overestimations of E and underestimations of O would both have led to underestimated SIR and EAR values, which rendered it advisable to exclude cancers occurring in the same subsite from SPC risks calculations. It should be noted that such exclusion was also performed in recent studies about SPC incidence performed in the US (an "all excluding same site" estimate of the risk of subsequent cancers is provided) and in the Japanese region of Osaka [4,9].

### Future directions

Considering the dramatically high risk of tobacco and alcohol-related SPC in France, the results of this study will be of immediate use in a public health perspective for the preparation of the third French Cancer Plan. In particular, strengthening the measures to control tobacco and alcohol epidemics in France and promoting research about smoking cessation and alcohol abstinence interventions adapted to cancer survivors should be considered.

The use of multivariate models to analyze SPC incidence with cancer registry data will provide new research perspectives. Indeed, for specific sites of first cancer which present a particularly high risk of SPC identified in this overall analysis, further analyses are in progress in the framework of the K2-France study to provide detailed results about follow-up strategy and etiological research questions.

Furthermore, as there are no individual-specific risk prediction tools akin to those used for selected primary cancers [15], the use of the multivariate approach described in this paper will allow a determination of which clinical characteristics are associated with the risk of SPC for a given site of first cancer, enabling the construction of a tailored risk prediction tool. Such a tool will facilitate SPC individualized risk assessment by clinicians and contribute to the implementation of optimal prevention and early detection strategies.

### Conclusions

French cancer survivors face a dramatically increased risk of SPC which is probably related to the high rate of tobacco and alcohol consumption in France. Multivariate modeling of SPC risk will facilitate the construction of a tailored prediction tool to optimize SPC prevention and early detection strategies.

### Abbreviations

CI: Confidence interval; E: Expected; EAR: Excess absolute risk; IARC: International Agency for Research on Cancer; O: Observed; PYR: Person-years at risk; SEER Program: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; SIR: Standardized incidence ratio; SPC: Second primary cancer.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

### Authors' contribution

JJ and MV conceived the study, participated in its design and coordination and drafted the manuscript. JJ performed the statistical analysis. MC, LDB, BT, OG, AVG, SB, XT, VB, ASW and MV contributed to the acquisition of data and critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgments

This work was supported by the Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) as part of the French Cancer Plan 2009–2013 and was carried out within the context of a four-institute research-program partnership that involved the Institut National du Cancer (INCa), the Institut de Veille Sanitaire (InVS), the French Network of Cancer Registries (FRANCIM) and the Hospices Civils de Lyon. We are grateful to all the pathologists, public hospitals, private hospitals and general practitioners for their contribution.

### Author details

<sup>1</sup>Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, Strasbourg, CEDEX 67085, France. <sup>2</sup>Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, Strasbourg, CEDEX 67091, France. <sup>3</sup>Registre des cancers de l'Isère, CHU de Grenoble, Pavillon E BP 217, Grenoble, CEDEX 9 38043, France. <sup>4</sup>Registre des cancers du Tarn, 1, rue Lavazière, BP 37, Albi cedex 81001, France. <sup>5</sup>Institut Claudius Regaud, 20–24, rue du Pont-Saint-Pierre, Toulouse cedex 31052, France. <sup>6</sup>Registre des tumeurs de l'Hérault, Centre de Recherche, 208 rue des Apothicaires, Montpellier, CEDEX 5 34298, France. <sup>7</sup>Registre des cancers de la Somme, Service Épidémiologie Hygiène et Santé Publique, CHU Nord, Amiens, CEDEX 1 80054, France. <sup>8</sup>Registre général des tumeurs du Calvados, Cancers & Préventions - U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris BP 5026, Caen, CEDEX 05 14076, France. <sup>9</sup>Registre des cancers de la Manche, Centre Hospitalier Public du Cotentin, 46 rue du Val de Saire, Cherbourg-Octeville 50102, France. <sup>10</sup>Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie, Unité Fonctionnelle Hospitalo-Universitaire n° 0350, Centre Hospitalier Universitaire, Avenue de la Côte de Nacre, Caen, CEDEX 14033, France. <sup>11</sup>Registre des tumeurs digestives du Calvados, Cancers & Préventions - U 1086 Inserm, Centre François Baclesse, Avenue du Général Harris BP 5026, Caen, CEDEX 05 14076, France. <sup>12</sup>Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, EA3181, Centre Hospitalier Régional Universitaire Saint-Jacques, Besançon, CEDEX 25030, France. <sup>13</sup>Service d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Paul Strauss, 3 rue de la Porte de l'hôpital, Strasbourg, CEDEX 67065, France. <sup>14</sup>Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse F-31073, France.

Received: 1 July 2013 Accepted: 12 February 2014

Published: 15 February 2014

### References

1. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM: **Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer.** *J Clin Oncol* 2005, **23**:5814–5830.
2. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J: **Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008.** *Int J Cancer* 2013, **132**:1133–1145.
3. Parry C, Kent EE, Mariotto AB, Alfano CM, Rowland JH: **Cancer survivors: a booming population.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, **20**:1996–2005.
4. Curtis R, Ries L, Hacker D, Edwards B, Tucker M, Fraumeni JJ: *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000.* NIH Publ. Bethesda: National Cancer Institute; 2006 [vol. 05–5302].
5. Crocetti E, Buiatti E, Falini P, the Italian Multiple Primary Cancer Working Group: **Multiple primary cancer incidence in Italy.** *Eur J Cancer* 2001, **37**:2449–2456.
6. Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C: **Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974–89.** *Br J Cancer* 1993, **67**:391–395.
7. Storm HH, Lynge E, Osterlind A, Jensen OM: **Multiple primary cancers in Denmark 1943–80; influence of possible underreporting and suggested risk factors.** *Yale J Biol Med* 1986, **59**:547–559.
8. Sankila R, Pukkala E, Teppo L: **Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953–1991.** *Int J Cancer* 1995, **60**:464–470.
9. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H: **Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data.** *Cancer Sci* 2012, **103**:1111–1120.
10. Youlden DR, Baade PD: **The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study.** *BMC Cancer* 2011, **11**:83.
11. Dong C, Hemminki K: **Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996.** *Int J Cancer* 2001, **93**:155–161.
12. Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Giles G: *Second Primary Cancers in Victoria.* Melbourne: Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria; 2009.
13. Heard A, Roder D, Luke C: **Multiple primary cancers of separate organ sites: implications for research and cancer control (Australia).** *Cancer Causes Control* 2005, **16**:475–481.
14. Coleman MP: **Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971–1981.** *Yale J Biol Med* 1986, **59**:517–531.

15. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB: **Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction.** *J Clin Oncol* 2012, **30**:3734–3745.
16. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P: *Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific Publication. Volume 9.* Lyon: IARC; 2007 [*Cancer Incidence in Five Continents*].
17. Working Group Report: **International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition).** *Eur J Cancer Prev* 2005, **14**:307–308.
18. Fritz A, Percy C, Lang A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S: *International Classification of Diseases for Oncology.* 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2008.
19. De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, Crocetti E, Pury P, Knijn A, Coleman M, Capocaccia R: **The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis.** *Eur J Cancer* 2009, **45**:909–930.
20. Breslow NE, Day NE: *Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies.* Lyon, France: IARC Press; 1987 [IARC Scientific Publications, vol. 82].
21. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard A-V, Molinié F, Danzon A, Bara S, Bouvier A-M, Trétarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hédelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadié M, MonnerEAU A, Troussard X, Faviere J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schwartz C, Bovet M, Chérié-Challine L, et al: **Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005.** *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, **56**:159–175.
22. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T: **Regression models for relative survival.** *Stat Med* 2004, **23**:51–64.
23. Reulen RC, Taylor AJ, Winter DL, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, McClanahan FM, Sugden EM, Hawkins MM: **Long-term population-based risks of breast cancer after childhood cancer.** *Int J Cancer* 2008, **123**:2156–2163.
24. Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, Kelly J, Lancashire ER, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Jenkinson HC, Hawkins MM: **Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer.** *JAMA* 2011, **305**:2311–2319.
25. Jégu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M: **Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer.** *Oral Oncol* 2013, **49**:9–14.
26. WHO: *Global Status Report on Alcohol and Health.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
27. WHO: *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing Smoke-Free Environments.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
28. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N: *Survie Des Personnes Atteintes de Cancer En France, 1989–2007.* Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
29. Chuang S-C, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliewer EV, Hemminki K, Weiderpass E, Pukkala E, Tracey E, Friis S, Pompe-Kirn V, Brewster DH, Martos C, Chia K-S, Boffetta P, Brennan P, Hashibe M: **Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: a pooled analysis of 13 cancer registries.** *Int J Cancer* 2008, **123**:2390–2396.
30. Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I: **Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer.** *Cancer Causes Control* 2011, **22**:671–679.
31. Lee K-D, Lu C-H, Chen P-T, Chan CH, Lin J-T, Huang C-E, Chen C-C, Chen M-C: **The incidence and risk of developing a second primary esophageal cancer in patients with oral and pharyngeal carcinoma: a population-based study in Taiwan over a 25 year period.** *BMC Cancer* 2009, **9**:373.
32. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: **Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin.** *Cancer* 1953, **6**:963–968.
33. Ha PK, Califano JA: **The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck.** *Crit Rev Oral Biol Med* 2003, **14**:363–369.
34. Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DJ, Lazev AB, Mehta NV, Reece GP: **Successes and failures of the teachable moment: smoking cessation in cancer patients.** *Cancer* 2006, **106**:17–27.
35. Allison PJ: **Factors associated with smoking and alcohol consumption following treatment for head and neck cancer.** *Oral Oncol* 2001, **37**:513–520.
36. León X, del Prado Venegas M, Orús C, López M, García J, Quer M: **Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study.** *Cancer Causes Control* 2009, **20**:645–652.
37. McBride CM, Ostroff JS: **Teachable moments for promoting smoking cessation: the context of cancer care and survivorship.** *Cancer Control* 2003, **10**:325–333.
38. Henderson BE, Feigelson HS: **Hormonal carcinogenesis.** *Carcinogenesis* 2000, **21**:427–433.
39. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M: **Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.** *Lancet* 2008, **371**:569–578.
40. Cluze C, Delafosse P, Seigneurin A, Colonna M: **Incidence of second cancer within 5 years of diagnosis of a breast, prostate or colorectal cancer: a population-based study.** *Eur J Cancer Prev* 2009, **18**:343–348.
41. Carrillo-Infante C, Abbadessa G, Bagella L, Giordano A: **Viral infections as a cause of cancer (review).** *Int J Oncol* 2007, **30**:1521–1528.
42. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA: **HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic.** *Lancet Oncol* 2010, **11**:781–789.
43. Thompson D, Easton DF: **Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers.** *J Natl Cancer Inst* 2002, **94**:1358–1365.
44. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers: **The breast cancer linkage consortium.** *J Natl Cancer Inst* 1999, **91**:1310–1316.
45. Malone KE, Daling JR, Doody DR, Hsu L, Bernstein L, Coates RJ, Marchbanks PA, Simon MS, McDonald JA, Norman SA, Strom BL, Burkman RT, Ursin G, Deapen D, Weiss LK, Folger S, Madeoy JJ, Friedrichsen DM, Suter NM, Humphrey MC, Spirtas R, Ostrander EA: **Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years.** *Cancer Res* 2006, **66**:8297–8308.
46. Vasen HFA: **Clinical description of the Lynch syndrome [hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)].** *Fam Cancer* 2005, **4**:219–225.
47. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB: **Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years.** *J Clin Oncol* 2002, **20**:3484–3494.
48. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, Joensuu T, Lynch CF, van Leeuwen FE, Holowaty E, Storm H, Glimelius I, Pukkala E, Stovall M, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr, Gilbert E: **Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease.** *J Natl Cancer Inst* 2002, **94**:182–192.
49. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kajiser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD Jr, Dores GM, Gilbert ES: **Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors.** *J Natl Cancer Inst* 2005, **97**:1354–1365.
50. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D: **Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer.** *Cancer* 2006, **107**:991–998.
51. Chaturvedi AK, Engels EA, Gilbert ES, Chen BE, Storm H, Lynch CF, Hall P, Langmark F, Pukkala E, Kajiser M, Andersson M, Fosså SD, Joensuu H, Boice JD, Kleinerman RA, Travis LB: **Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk.** *J Natl Cancer Inst* 2007, **99**:1634–1643.
52. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, Stovall M, Ron E: **Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries.** *Lancet Oncol* 2011, **12**:353–360.
53. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L: **The incidence of secondary leukemias.** *Haematologica* 1999, **84**:937–945.
54. Swerdlow AJ, Jones ME: **Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study.** *J Natl Cancer Inst* 2005, **97**:375–384.
55. Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, et al: **Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009, **18**:541–550.
56. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Hagenbeek A, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Boice JD Jr, Burgers JM, Somers R: **Roles of**

radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87**:1530–1537.

57. Baccaini B: Les flux migratoires interrégionaux en France depuis cinquante ans. *Population* 2007, **62**:143–160.
58. Kovalchik SA, Pfeiffer RM: Re: assessment of impact of outmigration on incidence of second primary neoplasms in childhood cancer survivors estimated from SEER data. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2012, **104**:1517–1518.

doi:10.1186/1471-2407-14-94

**Cite this article as:** Jégu *et al.*: The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France. *BMC Cancer* 2014 **14**:94.

**Submit your next manuscript to BioMed Central  
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



**PARTIE 3 - Estimation de la survie des patients atteints d'un cancer des VADS en fonction de la présence ou non d'antécédents de cancer**

## Synthèse

À ce jour, il n'existe pas d'estimation de la survie des patients atteints d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) en fonction de la présence ou non d'antécédents de cancer, alors que ce type de cancer se déclare souvent chez des personnes présentant un terrain alcool-tabagique important, propice à la présence de tumeurs multiples. Dans les suites du Projet K2-France, nous avons utilisé la base de données de suivi de portée nationale dont nous disposons pour produire ces premiers indicateurs.

L'ensemble des hommes présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou diagnostiqués entre 1989 et 2004 dans l'un des 8 départements pris en compte dans l'étude K2-France (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Somme et Tarn) ont été inclus. Ces patients ont été suivis jusqu'au 31 décembre 2007. Quatre sous-localisations de cancers des VADS ont été distinguées, à savoir les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx. L'analyse a été restreinte aux hommes, compte tenu du faible effectif de femmes présentant ce type de pathologie.

La survie brute à 5 ans a été estimée en utilisant la méthode de Kaplan Meier pour chacune de ces sous-localisations de cancers des VADS selon la présence, ou non, d'antécédents de cancer. Les effets sur la survie brute du sexe, de l'âge lors du diagnostic du cancer des VADS, de la période de diagnostic et de la présence d'antécédents de cancer ont été étudiés en analyse multivariée par des modèles de Cox. Enfin, des estimations de la survie nette ont été réalisées en utilisant l'estimateur de Pohar-Perme afin de permettre la correction du risque de décès observé par le risque de décès attendu en population dans la

perspective de futures comparaisons internationales (31). Les estimations de la survie nette n'ont pas été standardisées sur l'âge compte-tenu de l'imprécision, pour certains antécédents de cancers, des estimations de survie obtenues par classes d'âges.

Les effectifs de patients inclus avec un cancer de la cavité orale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx étaient respectivement de 5 553, 3 646, 3 793 et 4 550 patients. Les estimations de la survie obtenues sans prise en compte des antécédents de cancer étaient très proches de celles produites par le Réseau français des registres de cancers FRANCIM à partir d'un plus grand nombre de registres (32). Par exemple, pour les cancers de la cavité orale, les estimations de la survie brute et de la survie nette obtenue dans notre étude étaient respectivement de 34% et 37%, contre 36% et 39% selon les estimations du réseau FRANCIM.

La proportion de patients présentant un antécédent de cancer variait de 11,0% à 16,8% à selon le site de cancer des VADS considéré. La survie des hommes atteints d'un cancer des VADS est plus ou moins altérée selon la présence, ou non, d'antécédents de cancer. Par exemple, chez les patients avec un cancer de la cavité orale sans antécédent de cancer antérieur, la survie brute à 5 ans est de 36,7%, contre 14,0% en cas d'antécédent de cancer du poumon et 5,9% en cas d'antécédent de cancer de l'œsophage. Les analyses multivariées ajustées sur le sexe, l'âge et l'année de diagnostic du cancer des VADS ont confirmé, que la présence d'antécédents de cancers assombrissait souvent le pronostic de ces patients.

Plus étonnamment, nous avons constaté que la survie brute à 5 ans des patients avec un cancer de l'hypopharynx n'était pas moins bonne chez les patients ayant des antécédents



de cancer de la cavité orale (23,1%) ou du larynx (25,4%) comparé à la survie des patients sans antécédent de cancer (23,5%). Ce résultat a été confirmé en analyse multivariée. Ceci pourrait illustrer l'intérêt de la surveillance rapprochée proposée aux patients traités pour un premier cancer des VADS. En effet, cette surveillance peut avoir contribué à une détection plus précoce des seconds cancers de l'hypopharynx, qui est un site de cancer de diagnostic difficile compte tenu de sa localisation anatomique, et à en améliorer ainsi le pronostic.

Ce travail a ainsi permis, chez les hommes atteints d'un cancer des VADS, la production d'estimations de la survie adaptées à la présence ou non d'antécédents de cancer. Elles permettent aux praticiens de disposer d'une référence plus précise que ce que leur expérience de terrain leur suggère, expérience qui ne peut être acquise qu'au bout de nombreuses années d'exercice, compte tenu de la variété des combinaisons potentielles, et ainsi de pouvoir établir un dialogue fondé sur des résultats objectifs, tant avec les praticiens des autres disciplines concernées par le traitement (chimiothérapeutes, radiothérapeutes et chirurgiens) qu'avec le malade lui-même.

En termes de perspectives, ce travail fait l'objet d'un article en cours de soumission à la revue *Oral Oncology* (ci-après). Contrairement aux deux premiers articles de cette thèse, ce dernier manuscrit n'a pas encore fait l'objet d'une relecture par un comité indépendant. Il est donc possible que ce travail fasse l'objet de modifications d'ici sa publication dans une revue scientifique.

# Survival of patients with head and neck squamous cell carcinoma with respect to history of cancer.

Jérémy Jégu<sup>1,2,17</sup>, Aurélien Belot<sup>3,4</sup>, Christian Borel<sup>5</sup>, Laetitia Daubisse-Marliac<sup>6,7,17</sup>, Brigitte Trétarre<sup>8,17</sup>, Olivier Ganry<sup>9,17</sup>, Anne-Valérie Guizard<sup>10,17</sup>, Simona Bara<sup>11,17</sup>, Xavier Troussard<sup>12,17</sup>, Véronique Bouvier<sup>13,17</sup>, Anne-Sophie Woronoff<sup>14,17</sup>, Marc Colonna<sup>15,17</sup>, Michel Velten<sup>1,2,16,17</sup>

Pages 57 à 79 : article en texte intégral en cours de soumission à une revue scientifique

## Corresponding author

Jérémy Jégu, MD  
Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique,  
Faculté de Médecine, Université de Strasbourg,  
4 rue Kirschleger, 67000 Strasbourg, France  
Phone: +33 (0)3 68 85 40 26  
Fax: +33 (0)3 68 85 31 89  
Email: [jeremie.jegu@unistra.fr](mailto:jeremie.jegu@unistra.fr)

## CONCLUSIONS

L'épidémiologie des seconds cancers est une thématique de recherche particulièrement vaste et passionnante. En effet, celle-ci fait appel à des notions techniques concernant non seulement l'incidence, mais également la prévalence (les personnes effectivement à risque de second cancer) et la survie. De plus, de nombreuses combinaisons de sites et de types histologiques de premiers et de seconds cancers peuvent être envisagées, ce qui rend considérable le nombre de sujets de recherche possibles.

Compte-tenu du nombre croissant de personnes vivant aujourd'hui avec des antécédents de cancer, la nécessité de renforcer les connaissances épidémiologiques en la matière est plus que jamais justifiée. La mise à la disposition des décideurs de santé et des cliniciens d'indicateurs épidémiologiques adaptés contribuera ainsi à guider les personnes dans la vie de l'après-cancer, tant sur le plan des choix thérapeutiques, que de la modification des comportements à risques et de l'amélioration des stratégies de détection précoce des seconds cancers.

Ce travail de thèse, nécessairement orienté compte tenu de l'importance de la thématique, a permis plusieurs avancées significatives. Celles-ci peuvent être résumées dans les trois points suivants :

- 1) L'excès de risque de second cancer des VADS et de l'œsophage a diminué de 53% en trois décennies dans le Bas-Rhin, mais le risque de second cancer du poumon est resté stable et à un niveau élevé.

2) Le risque de second cancer en France est augmenté de 36% chez les patients atteints d'un premier cancer par rapport à la population générale. Ce risque varie fortement en fonction des caractéristiques des individus.

3) La survie des hommes avec un cancer des VADS est plus ou moins altérée selon la présence, ou non, d'antécédents de cancer. Par exemple, chez les patients avec un cancer de la cavité orale sans antécédent de cancer antérieur, la survie brute à 5 ans est de 36,7%, contre 14,0% en cas d'antécédent de cancer du poumon et 5,9% en cas d'antécédent de cancer de l'œsophage.

## **PERSPECTIVES**

Plusieurs perspectives se dégagent de ce travail, tant sur le plan de la recherche épidémiologique que de la recherche clinique. Ces résultats présentent également un intérêt en termes de politiques de santé publique.

### **Recherche épidémiologique**

Plusieurs projets de recherche épidémiologique utilisant la base de données issue de l'étude K2-France sont actuellement en cours. Ces projets sont menés par différents registres des cancers du réseau FRANCIM en étroite collaboration avec notre équipe. Ces travaux, qui portent sur des localisations spécifiques de premier cancer d'intérêt, permettront de mieux expliquer les augmentations du risque de second cancer observées en France.

Liste des projets engagés à ce jour (d'autres sont en cours de préparation) :

- Évolution du risque de second cancer lié au tabac selon l'année de diagnostic d'un premier cancer de la vessie. Projet coordonné par M. Velten et J. Jégu, Registre des cancers du Bas-Rhin.
- Incidence des seconds cancers à la suite d'un diagnostic de Lymphome malin non hodgkinien. Projet coordonné par M. Maynadié et X. Troussard, Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or et Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie.
- Incidence des seconds cancers après un diagnostic de lymphome de Hodgkin. Projet coordonné par A. Monnereau, Registre des hémopathies malignes de Gironde.

Par ailleurs, d'autres projets collaboratifs sur l'étude de l'impact des antécédents de cancer sur la survie des patients atteints de cancer pourraient voir le jour dans les suites du travail réalisé que nous avons réalisé chez les hommes atteints d'un cancer de VADS.

Au niveau international, une homogénéisation des méthodes utilisées pour l'étude du risque de second cancer serait souhaitable afin de produire des résultats plus facilement comparables d'un pays à l'autre. L'existence de grandes bases de données internationales rassemblant des données de suivi des patients atteints de cancer, telle que celle constituée dans le cadre du projet EURO CARE, pourrait représenter une excellente opportunité à cette fin. L'étude d'une base d'une telle ampleur (plus de 21 millions de cas issus de 116 registres des cancers situés dans 30 pays différents pour l'étude EURO CARE-5) permettrait par ailleurs d'identifier certaines associations relevant de combinaisons plus rares de sites de premier et second cancer et d'améliorer la précision des analyses multivariées réalisées.

## Recherche clinique

La prévention et la détection précoce des seconds cancers constituent deux axes d'intervention clinique permettant de réduire certains des risques inhérents à la vie de l'après-cancer.

En ce qui concerne la prévention, il serait intéressant de mettre en place et d'évaluer des interventions visant à l'arrêt de la consommation de tabac et d'alcool adaptées aux patients atteints d'un premier cancer. Les techniques de communication engageante (33) pourraient, en particulier, être mises en œuvre à cette fin chez ces patients. Cette perspective de recherche fait d'ailleurs écho à un appel à projets de la fondation ARC lancé en 2013 et intitulé « Populations à haut risque de cancer : prévention et prise en charge du risque » portant, entre autres, sur la prévention des second cancers primaires. Ceci confirme bien l'intérêt porté aujourd'hui à cette thématique de recherche.

Par ailleurs, la détection précoce des seconds cancers pourrait être facilitée si les cliniciens pouvaient disposer d'un outil de prédiction du risque de second cancer adapté aux caractéristiques des patients. Ceci constitue un projet de recherche actuellement développé au sein de notre équipe et intitulé « *Prédiction du risque de second cancer chez les personnes atteintes d'un premier cancer* ». Ce projet a été retenu pour financement dans le cadre d'une année-recherche.

## **Politiques de santé publique**

Enfin, les résultats de l'étude K2-France ont permis de montrer que le risque de second cancer est particulièrement élevé sur notre territoire. Ce résultat présente un intérêt certain dans le contexte de la préparation du 3<sup>e</sup> Plan cancer. Nous avons en particulier travaillé, tout au long du déroulement du projet K2-France, pour l'identification de la thématique des seconds cancers dans le prochain plan cancer, comme peut en témoigner le poster P2 présenté lors du colloque Registres et Politiques de santé Publique organisé au ministère de la santé en 2012. Par ailleurs, nous sommes en train de finaliser, à la demande de l'INCa, un document de synthèse (plaquette) rassemblant les principaux résultats de l'étude K2-France à l'attention d'un public francophone de non-spécialistes. Un communiqué à destination des associations de patients telles que la Ligue contre le cancer pourra également être transmis à l'occasion de la publication de l'article sur l'étude K2-France. Nous pourrions juger des résultats de ces différents travaux lors des 5<sup>e</sup> rencontres de l'INCa prévues le 4 février 2014, où le plan cancer 3 sera présenté par le président de la République.

Par ailleurs, ce travail de thèse pourrait trouver son prolongement dans la production d'indicateurs actualisés du risque de second cancer en France. Ces indicateurs pourront être produits à partir des données des registres des cancers mis à jour dans le cadre des nouvelles vagues d'études de la survie des patients atteints de cancer en France. La production régulière d'indicateurs sur le risque de second cancer en France contribuera

ainsi à la surveillance des cancers sur notre territoire, en complémentarité avec les indicateurs traditionnels tels que l'incidence, la survie et la prévalence.

### **Mobilité internationale et projet professionnel**

Les différents travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont suscité l'intérêt du Professeur Michel COLEMAN, directeur du « Cancer Survival Group » à la London School of Hygiene and Tropical Medicine. Il est envisagé que j'effectue une mobilité internationale de 12 mois au sein de son équipe à Londres, ce qui permettra de développer des collaborations internationales dans ce domaine. Celles-ci trouveront une continuité, à mon retour en France, dans le cadre de travaux de recherche au sein du réseau français des registres des cancers FRANCIM.



## VALORISATION SCIENTIFIQUE

### Publications

**Article n°1. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer.**

J. Jégu, F. Binder-Foucard, C. Borel, M. Velten.

*Oral Oncology. 2013 Jan;49(1):9-14.*

**Article n°2. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France.**

J. Jégu, M. Colonna, L. Daubisse-Marliac, B. Trétarre, O. Ganry, A.V. Guizard, S. Bara, X. Troussard, V. Bouvier, A.S. Woronoff, M. Velten.

*Article en cours de révisions dans la revue BMC Cancer.*

**Article n°3. Survival of patients with head and neck squamous cell carcinoma with respect to history of cancer.**

J. Jégu, A. Belot, C. Borel, L. Daubisse-Marliac, B. Trétarre, O. Ganry, A.-V. Guizard, S. Bara, X. Troussard, V. Bouvier, A.-S. Woronoff, M. Colonna, M. Velten.

*Article en cours de soumission.*

### Prix et distinctions

**Prix Enrico Anglesio d'Épidémiologie.**

Prix international récompensant le travail scientifique intitulé "Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer in Bas-Rhin". 37th Meeting of the Group for Epidemiology and Registration of Cancer of Latin Language Countries (GRELL), May 2012, Porto, Portugal

## Communications orales

*Les diaporamas présentés figurent en annexe*

### **O1. Second primary cancers among head and neck cancer survivors.**

J. Jégu, F. Binder-Foucard, M. Velten. 5e forum du Cancéropôle Grand-Est, novembre 2011, Strasbourg, France

### **O2. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer in Bas-Rhin.**

J. Jégu, F. Binder-Foucard, M. Velten. 37th Meeting of the Group for Epidemiology and Registration of Cancer of Latin Language Countries (GRELL), May 2012, Porto, Portugal

### **O3. Risque de deuxième cancer en France : premiers résultats de l'étude Survie K2 ORL.**

J. Jégu, P. Grosclaude, M. Colonna, A.-V. Guizard, A.-S. Woronoff, M. Velten. 5e Congrès international de l'ADELF-EPITER, septembre 2012, Bruxelles, Belgique

### **O4. Second primary cancers in France: effect of patient characteristics on second primary cancer risk.**

J. Jégu, M. Colonna, L. Daubisse-Marliac, B. Trétarre, O. Ganry, A.V. Guizard, S. Bara, X. Troussard, V. Bouvier, A.S. Woronoff, M. Velten. 38th Meeting of the Group for Epidemiology and Registration of Cancer of Latin Language Countries (GRELL), May 2013, Syracuse, Italia

### **O5. The Survie K2 ORL Project: overall results.**

J. Jégu, M. Colonna, L. Daubisse-Marliac, B. Trétarre, O. Ganry, A.V. Guizard, S. Bara, X. Troussard, V. Bouvier, A.S. Woronoff, M. Velten. 2013 InterLymph Symposium, June 24-26, Dijon, France

### **O6. Second primary cancers in France: effect of patient characteristics on second primary cancer risk.**

J. Jégu, M. Colonna, L. Daubisse-Marliac, B. Trétarre, O. Ganry, A.V. Guizard, S. Bara, X. Troussard, V. Bouvier, A.S. Woronoff, M. Velten. International Association of Cancer Registries (IACR) Conference 2013, October 22-24, Buenos Aires, Argentina

## **Communications affichées**

*Les posters présentés lors de ces manifestations figurent également en annexe.*

### **P1. Factors associated with the risk of second primary cancer: Results of the Survie K2 ORL study.**

J. Jégu, B. Trétarre, B. Lapôtre-Ledoux, S. Bara, A.-V. Guizard, V. Bouvier, X. Troussard, P. Delafosse, L. Daubisse-Marliac, A.-S. Woronoff, M. Velten. 6e forum du Cancéropôle du Grand-Est, novembre 2012, Strasbourg, France

### **P2. Intérêt des registres pour l'estimation du risque de deuxième cancer : le projet Survie K2 ORL.**

J. Jégu, M. Velten, les registres des cancers du groupe de travail Survie K2 ORL, FRANCIM. Colloque registres et politiques de santé publique, décembre 2012, Paris, France

## BIBLIOGRAPHIE

*Les références citées ci-dessous ne concernent que les documents cités dans la partie rédigée en français de ce manuscrit de thèse.*

*Les références utilisées dans les trois articles scientifiques sont citées dans la section « Bibliography » de l'article correspondant et ne sont donc pas nécessairement reprises dans la liste ci-dessous.*

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific Publication. Lyon: IARC; 2007.
2. Ganz PA. A teachable moment for oncologists: cancer survivors, 10 million strong and growing! J. Clin. Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5458–60.
3. Curtis R, Ries L, Hacker D, Edwards B, Tucker M, Fraumeni JJ. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. NIH Publ. Bethesda: National Cancer Institute; 2006.
4. Crocetti E, Buiatti E, Falini P, the Italian Multiple Primary Cancer Working Group. Multiple primary cancer incidence in Italy. Eur. J. Cancer. 2001 Dec;37(18):2449–56.
5. Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. Br. J. Cancer. 1993 Feb;67(2):391–5.
6. Storm HH, Lynge E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80; influence of possible underreporting and suggested risk factors. Yale J Biol Med. 1986 Oct;59(5):547–59.
7. Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953-1991. Int. J. Cancer. 1995 Feb 8;60(4):464–70.
8. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. Cancer Sci. 2012 Jun;103(6):1111–20.
9. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. Int. J. Cancer. 2001 Jul 15;93(2):155–61.
10. Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Giles G. Second Primary Cancers in Victoria. Melbourne: Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria; 2009 Aug.
11. Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981.

Yale J Biol Med. 1986 Oct;59(5):517–31.

12. Youlten DR, Baade PD. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2011;11:83.
13. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. 2006 Jan 4;15–25.
14. Jégu J, Velten M. Second Primary Cancers in Bas-Rhin. Caen, France; 2011. p. 92–3.
15. INVS. Coordonnées des registres des cancers [Internet]. [cited 2014 Jan 10]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/coordonnees.htm>
16. De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, et al. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur. J. Cancer*. 2009 Apr;45(6):909–30.
17. Gloeckler Ries. Cancer Survival Among Adults - US SEER Program, 1988-2001 - SEER Publications [Internet]. SEER Survival Monograph. 2010 [cited 2010 Dec 2]. Available from: <http://seer.cancer.gov/publications/survival/>
18. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):730–56.
19. Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, Carrani E, Soerjomataram I, Grande E, et al. Multiple tumours in survival estimates. *Eur. J. Cancer*. 2009 Apr;45(6):1080–94.
20. Brenner H, Hakulinen T. Patients with previous cancer should not be excluded in international comparative cancer survival studies. *Int. J. Cancer*. 2007 Nov 15;121(10):2274–8.
21. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Jan 10]; Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70546-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70546-1/abstract)
22. FRANCIM. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. 2013.
23. Rosso S, Terracini L, Ricceri F, Zanetti R. Multiple primary tumours: incidence estimation in the presence of competing risks. *Popul Health Metr*. 2009;7:5.
24. Heinävaara S, Hakulinen T. Parametric mixture model for analysing relative survival of patients with multiple cancers. *J Cancer Epidemiol Prev*. 2002;7(3):147–53.
25. Rosso S, Ricceri F, Terracini L, Zanetti R. Methodological issues in estimating survival in

patients with multiple primary cancers: an application to women with breast cancer as a first tumour. *Emerg Themes Epidemiol.* 2009;6:2.

26. Sankila R, Hakulinen T. Survival of patients with colorectal carcinoma: effect of prior breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998 Jan 7;90(1):63–5.
27. Heinävaara S, Teppo L, Hakulinen T. Cancer-specific survival of patients with multiple cancers: an application to patients with multiple breast cancers. *Stat Med.* 2002 Nov 15;21(21):3183–95.
28. Heinävaara S, Sankila R, Storm H, Langmark F, Hakulinen T. Relative survival of patients with prostate cancer as a first or subsequent tumor--a Nordic collaborative study. *Cancer Causes Control.* 2002 Nov;13(9):797–806.
29. Reulen RC, Taylor AJ, Winter DL, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, et al. Long-term population-based risks of breast cancer after childhood cancer. *Int. J. Cancer.* 2008 Nov 1;123(9):2156–63.
30. Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, Kelly J, Lancashire ER, Stiller CA, et al. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. *JAMA.* 2011 Jun 8;305(22):2311–9.
31. Perme MP, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. *Biometrics.* 2012 Mar;68(1):113–20.
32. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007.* Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2013.
33. INCA. Les changements de comportements à risque de cancer - Actualités - Institut National Du Cancer [Internet]. 2012 [cited 2014 Jan 14]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7262-le-changement-des-comportements-a-risque-de-cancer>

## **LISTE DES ANNEXES**

### **Documents relatifs au projet K2-France :**

- Protocole
- Rapport scientifique

### **Diaporamas présentés en communication orale**

- O1 : Forum du Cancéropôle Grand-Est, novembre 2011, Strasbourg, France
- O2 : 37th Meeting of the GRELL, May 2012, Porto, Portugal
- O3 : 5<sup>e</sup> Congrès international de l'ADELF-EPITER, septembre 2012, Bruxelles, Belgique
- O4 : 38<sup>th</sup> Meeting of the GRELL, May 2013, Syracuse, Italia
- O5 : InterLymph Symposium, June 2013, Dijon, France
- O6 : IACR Conference 2013, October, Buenos Aires, Argentina

### **Posters**

- P1 : 6<sup>e</sup> forum du Cancéropôle du Grand-Est, novembre 2012, Strasbourg, France
- P2 : Colloque registres et politiques de santé publique, décembre 2012, Paris, France

### **Récapitulatif des formations validées lors de la thèse**



Institut de Recherche en Santé Publique



[www.iresp.net](http://www.iresp.net)

## Soutien à des analyses secondaires de données recueillies dans le cadre de grandes études épidémiologiques en cancérologie

Dossier de candidature 2011

Ce dossier doit être envoyé

avant le 10 juin 2011 (midi) par mail à [iresp@iresp.net](mailto:iresp@iresp.net)

---

**Pièces à envoyer pour un dépôt de candidature**  
disponibles sur le site de l'IRESP [www.iresp.net](http://www.iresp.net)

1. Le dossier de candidature (ce document) qui comporte le projet de recherche
2. Le formulaire budget en format excel (formulaire Budget AAP cancer 2011)

---

### Instructions pour l'envoi des documents :

- Les annexes doivent être intégrées au projet de recherche et ne pas figurer sur des documents séparés.
- Le fichier word ne doit pas excéder 2 Mo (compresser les éventuelles figures).
- Ne pas envoyer de documents pdf.
- Pour le formulaire budget (excel), envoyer un fichier par année de financement demandée
- Dans le formulaire budget, n'indiquer que les équipes qui demandent un financement.
- Titre des documents : Nom-du-responsable-dossier.doc, Nom-du-responsable-budget-annee1.xls.

---

**Renseignements administratifs :** Céline Callewaere  
01 44 23 63 68  
[iresp@iresp.net](mailto:iresp@iresp.net)



## Appel à projets cancer 2011

### 1. FICHE RECAPITULATIVE DU PROJET

**Titre du projet** (en français, en minuscules) :

Risque de cancer ultérieur chez les survivants d'un premier cancer en France.

**Acronyme** (le cas échéant) :

K2-France

**Equipes impliquées dans le projet :**

*Il ne s'agit pas d'équipes au sens administratif mais d'équipes créées pour répondre à l'appel à projets*

Equipe n°	Nom du responsable principal de l'équipe	Titre (CR, DR, MCU, MCA, PU, PA, Post-doc, autre)	Nom du laboratoire / de l'équipe	Adresse
1	<b>VELTEN</b>	PU-PH	EA3430, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique	Faculté de médecine, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg CEDEX, France
2				
3				
4				
5				

**Responsable principal du projet**

**Budget demandé (€): 75 883**

**62 962 € Aide finale accordée par l'IRESP**

**Durée du projet (mois) : 12 mois**

## Appel à projets cancer 2011

**Résumé** (structuré de la façon suivante : contexte, objectifs, méthodes, perspectives)

### Contexte

L'incidence des cancers a augmenté au cours des dernières décennies à travers le monde. Par ailleurs, les progrès thérapeutiques ont conduit à une augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de cancer. Cependant, ces patients sont également de plus en plus à risque de développer un autre cancer au cours de leur vie.

L'incidence des cancers ultérieurs chez les survivants d'un premier cancer a été étudiée dans plusieurs pays à partir de données issues des registres des cancers. Cependant, la comparaison des résultats obtenus dans le cadre de ces études met en évidence de grandes différences entre les pays.

Une analyse préliminaire réalisée à partir des données du registre des cancers du Bas-Rhin montre qu'il existe une augmentation du risque de cancer de 40% chez les survivants d'un premier cancer par rapport à la population générale. À ce jour, aucune analyse générale de l'incidence des deuxièmes cancers en France n'a été effectuée, alors que les données nécessaires sont actuellement disponibles.

### Objectif

Étudier l'incidence des deuxièmes cancers primitifs en France à partir des données des registres des cancers actuellement disponibles.

### Méthodes

Dans le cadre de ce travail mené en collaboration, nous utiliserons les données issues des registres généraux du réseau FRANCIM disposant de données de suivi sur la période allant de 1989 à 2004. Les registres des cancers impliqués dans ce projet sont les suivants : Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Manche, Somme et Tarn.

L'incidence observée des deuxièmes cancers sera comparée à l'incidence attendue, en tenant compte, notamment, de l'âge, du sexe et de la période de diagnostic selon le principe de la standardisation indirecte. Cette méthode permet de comparer le nombre de cas attendu (A) si les survivants d'un premier cancer présentaient le même risque de cancer que la population générale au nombre de cas effectivement observés (O) lors du suivi de ces patients. Plusieurs indicateurs seront construits : le rapport O/A, l'excès de risque absolu de nouveau cancer, et l'incidence cumulée de survenue d'un deuxième cancer au cours du suivi.

### Perspectives

Le nombre de survivants d'un premier cancer est en augmentation en France. Il est important de pouvoir disposer d'informations concernant le risque, pour ces patients, d'être atteints d'un deuxième cancer au cours de leur vie.

L'identification des localisations de deuxième cancer les plus fréquentes et des facteurs individuels qui leur sont associés seront particulièrement utiles pour les cliniciens. En effet, ces informations permettront d'orienter le choix des stratégies de surveillance et de prévention à mettre en place chez les patients qui ont présenté un premier cancer.

### 2. ÉTUDE A PARTIR DE LAQUELLE SERA RÉALISÉE L'ANALYSE SECONDAIRE

#### Nom de l'étude et acronyme le cas échéant

Incidence des cancers en France et survie des patients atteints de cancer - Réseau FRANCIM

#### Type d'étude (cohorte, étude transversale, étude cas-témoin, registre, ...)

Registre

#### Equipe en charge de l'étude

Nom du responsable	<b>FRANCIM-HCL-InVS-INCa</b>
Prénom du responsable	
Laboratoire ou équipe de rattachement	Base de données commune administrée conjointement par le réseau FRANCIM, les Hospices Civils de Lyon, l'Institut National de Veille Sanitaire et l'Institut National du Cancer
Adresse	
Mail	
Téléphone	

#### Publications liées à cette étude

*Sélection de travaux récents menés par le réseau FRANCIM sur l'incidence et la survie des cancers :*

Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, Rolland P, Astoul P, Bara S, Brochard P, Danzon A, Delafosse P, Grosclaude P, Guizard AV, Imbernon E, Lapôtre-Ledoux B, Ligier K, Molinié F, Pairon JC, Sauleau EA, Trétarre B, Velten M, Bossard N, Goldberg M, Launoy G, Galateau-Sallé F. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer*. 2010 Jan 1;126(1):232-8.

Bouvier AM, Remontet L, Hédélec G, Launoy G, Jooste V, Grosclaude P, Belot A, Lacour B, Estève J, Bossard N, Faivre J; Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). Conditional relative survival of cancer patients and conditional probability of death: a French National Database analysis. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4616-24.

Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCORE Working Group. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):931-91. Epub 2009 Jan 24.

Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, Colonna M, Grande E, Grosclaude P, Vercelli M; EUROCORE Working Group. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):1006-16. Epub 2008 Dec 31.

## Appel à projets cancer 2011

Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinié F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Trétarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hédelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadié M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schwartz C, Bovet M, Chérié-Challine L, Estève J, Remontet L, Velten M. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008 ;56 :159-75.

Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinie F, Cherie-Challine L, Grosclaude P; FRANCIM Network. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002. Breast.2008;17:289-92.

Lepage C, Remontet L, Launoy G, Trétarre B, Grosclaude P, Colonna M, Velten M, Buemi A, Danzon A, Molinie F, Maarouf N, Bossard N, Bouvier AM, Faivre J; the French network of cancer registries (FRANCIM). Trends in incidence of digestive cancers in France. Eur J Cancer Prev. 2008;17:13-17.

Colonna M, Danzon A, Delafosse P, Mitton N, Bara S, Bouvier AM, Ganry O, Guizard AV, Launoy G, Molinie F, Sauleau EA, Schwartz C, Velten M, Grosclaude P. Cancer prevalence in France: Time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. Eur J Cancer. 2008; 44:115-22.

Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier A.M, Guizard A.V, Tretarre B, Launoy G, Colonna M, Danzon A, Molinie F, Troussard X, Bourdon-Raverdy N, Carli P.M, Jaffré A, Bessaguet C, Sauleau E, Schwartz C, Arveux P, Maynadié M, Grosclaude P, Estève J, Faivre J. Survival of cancer patients in France : a population-based study from the Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). Eur J Cancer 2007;43:149-160.

Desandes E, Lacour B, Sommelet D, Danzon A, Delafosse P, Grosclaude P, Mace-Lesec'h J, Maarouf N, Marr A, Raverdy-Bourdon N, Tretarre B, Velten M, Brugieres L. Cancer survival among adolescents in France. Eur J Cancer 2006;42:403-409.

Tretarre B, Remontet L, Menegoz F, Mace-Lesec'h J, Grosclaude P, Buemi A, Guizard AV, Velten M, Arveux P, Peng J, Jouglu E, Laffargue F, Daures JP. Les cancers de l'ovaire : incidence et mortalité en France. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005;34:154-161.

Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buemi A, Tretarre B, Velten M, Dancourt V, Menegoz F, Guizard AV, Mace-Lesec'h J, Peng J, Bercelli P, Arveux P, Esteve J, Faivre J. Incidence of gastrointestinal cancers in France. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:877-881.

Desandes E, Lacour B, Sommelet D, Buemi A, Danzon A, Delafosse P, Grosclaude P, Mace-Lesec'h J, Raverdy-Bourdon N, Tretarre B, Velten M, Brugieres L. Cancer incidence among adolescents in France. Pediatr Blood Cancer 2004;43:742-748.

Signature électronique du  
responsable de l'étude

**Étude collaborative  
FRANCIM-HCL-InVS-INCa**


## Appel à projets cancer 2011

### 3. ÉQUIPES DU PROJET

#### ÉQUIPE N°1

##### 1) Responsable principal du projet

Nom	<b>VELTEN</b>
Prénom	<b>Michel</b>
Date de naissance	<b>28/11/1961</b>
Organisme d'appartenance	<b>Registre des cancers du Bas-Rhin – Faculté de médecine – Université de Strasbourg Centre Paul Strauss (CLCC) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg</b>
Laboratoire ou équipe de rattachement	EA 3430, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique
Adresse	Faculté de médecine, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg CEDEX, France
Mail	<a href="mailto:michel.velten@unistra.fr">michel.velten@unistra.fr</a>
Téléphone	03 68 85 31 95
Fax	03 68 85 31 89

Signature électronique du responsable principal du projet	
---	--

##### 2) Membres de l'équipe n°1 impliqués dans le projet (y compris le responsable principal du projet)


*Il ne s'agit pas de l'équipe au sens administratif mais de l'équipe créée pour répondre à l'appel à projets*

Nom, prénom *	Titre (CR, DR, MCU, MCA, PU, PA, Post-doc, doctorant, ITA)**	discipline	% du temps de recherche consacré au projet ***
<b>VELTEN, Michel</b>	<b>PU-PH</b>	Epidémiologie	30%
JÉGU, Jérémie	<b>Doctorant, AHU</b>	Epidémiologie	100%
<u>À recruter</u>		<u>Statisticien</u>	<u>100%</u>

\* **souligner** lorsqu'un financement de salaire / vacances est demandé pour cette personne ; mentionner également le personnel temporaire (niveau et fonction) dont le recrutement est envisagé

\*\* Ne pas indiquer dans ce tableau les assistants administratifs ni les M1 et M2.

\*\*\* C'est le % de leur temps de recherche dévolu à cette recherche. Indiquer si ce n'est pas sur la durée totale du projet. Minimum 30%

Signature électronique du responsable du laboratoire	
--	---

## Appel à projets cancer 2011

### 3) Renseignements sur la personne ou l'organisme juridiquement compétent pour signer la convention de subventionnement pour l'équipe n°1 (exemple : administration déléguée régionale, présidence d'université, direction d'hôpital)

Nom et prénom du responsable administratif et financier: Professeur Alain BERETZ  
Fonction : Président de l'université de Strasbourg  
Adresse : 4 rue Blaise Pascal CS 90032 67081 STRASBOURG CEDEX  
Mail : president@unistra.fr  
Téléphone : 03 / 03 68 85 31 95  
N° de SIRET ou de SIREN : 130 005 457 00010  
Code APE : 8542Z  
Coordonnées bancaires de l'établissement : FR 76 1007 1670 0000 0010 0620 018

#### Publications du responsable principal du projet (limitées à 10 publications)

Ligier K, Belot A, Launoy G, Velten M, Bossard N, Iwaz J, Righini CA, Delafosse P, Guizard AV; the network Francim. Descriptive epidemiology of upper aerodigestive tract cancers in France: Incidence over 1980-2005 and projection to 2010. *Oral Oncol.* 2011;47:302-307.

Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinié F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Trétarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hédelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadié M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schwartz C, Bovet M, Chérié-Challine L, Estève J, Remontet L, Velten M. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008;56:159-75.

Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, Guizard AV, Tretarre B, Launoy G, Colonna M, Danzon A, Molinie F, Troussard X, Bourdon-Raverdy N, Carli PM, Jaffre A, Bessaguet C, Sauleau E, Schwartz C, Arveux P, Maynadié M, Grosclaude P, Esteve J, Faivre J. Survival of cancer patients in France: A population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer.* 2007;43:149-160.

Alzahouri K, Velten M, Arveux P, Woronoff-Lemsi MC, Jolly D, Guillemin F. Pathways for definitive diagnosis of solitary pulmonary nodule: a multicentre study in 18 French districts. *BMC Cancer.* 2008;8:93.

Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Bremond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, Tunon de Lara C, Avril A, Lorimier G, Fondrinier E, Houvenaeghel G, Avigdor S. Prospective Multicentric Randomized Study Comparing Periareolar and Peritumoral Injection of Radiotracer and Blue Dye for the Detection of Sentinel Lymph Node in Breast Sparing Procedures: FRANSENODE Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3664-9.

Uhry Z, Colonna M, Remontet L, Grosclaude P, Carré N, Couris C, Velten M. Estimating infra-national and national thyroid cancer incidence in France from cancer registries data and national hospital discharge database. *Eur J Epidemiol.* 2007;22:607-614.

Colonna M, Danzon A, Delafosse P, Mitton N, Bara S, Bouvier AM, Ganry O, Guizard AV, Launoy G, Molinie F, Sauleau EA, Schwartz C, Velten M, Grosclaude P. Cancer prevalence in France: Time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer.* 2008; 44:115-22.

Gatta G, Zigon G, Buemi A, Coebergh JW, Colonna M, Contiero P, Denis L, Grosclaude P, Guizard AV, Sanchez-Perez MJ, Plesko I, Ondrusova M, Rachtan J, Valdagni R, Velten M, Vercelli M, Berrino F. Prostate cancer treatment in Europe at the end of 1990s. *Acta Oncologica,* 2009, 1-7.

Bouvier AM, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Damhuis R, Willem Coebergh J, Crocetti E, Crosignani P, Gafa L, Launoy G, Martinez-Garcia C, Plesko I, Pompe-Kirn V, Rachtan J, Velten M, Vercelli M, Zwierko M, Esteve J, Faivre J. What reasons lie behind long-term survival differences for gastric cancer within Europe? *Eur J Cancer.* 2010;46:1086-92.

## Appel à projets cancer 2011

### Publications des autres membres de l'équipe n°1 (limitées à 15 publications)

J. Jégu, P. Soler, A. Gallini, JL Montastruc, M. Lapeyre-Mestre. Slow-release oral morphine for opiate maintenance treatment: a systematic review. British Journal of Clinical Pharmacology. Br J Clin Pharmacol. 2011 Jun;71(6):832-43.

C Farah, C Bulai Livideanu, J Jégu, C Paul, R Viraben, L Lamant, K Delavigne, D Adoue, G Laurent, O Beyne Rauzy. Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2010, Feb 25

Jégu J, Tretarre B, Velten M, Guizard AV, Danzon A, Buemi A, Colonna M, Kadi-Hanifi AM, Ganry O, Molinie F, Bara S, Rebillard X, Grosclaude P. Le cancer de la prostate en France en 2001 : état des pratiques et facteurs associés à la réalisation d'une prostatectomie totale. Progrès en Urologie, Volume 20, Issue 1, January 2010, Pages 56-64

Giugliani C, Gault N, Fares V, Jégu J, Trolli SE, Biga J, Vidal-Trecan G. Evolution of patients' complaints in a French University Hospital: is there a contribution of a law regarding patients' rights? BMC Health Services Research - 2009 Aug 6;9(1):141.

Jégu J, Tretarre B, Grosclaude P, Rebillard X, Bataille V, Malavaud B, Iborra F, Salama G, Rischmann P, Villers A. État des lieux et facteurs de participation à l'étude européenne ERSPC de dépistage randomisé du cancer de la prostate par dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique : départements français du Tarn et de l'Hérault. Progrès en Urologie, Volume 19, Issue 7, July 2009, Pages 487-498

J. Knörr, F. Accadbled, J. Jégu, A. Abid, J. Sales de Gauzy, J.P. Cahuzac. Behavior of the first cuneiform in the surgical correction of metatarsus adductus. Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Volume 52, Issue 2, April 2008, Pages 84-93

J. Jégu, V. Bongard, M. Cournot, J.-B. Ruidavets, J. Fourcade, J.-P. Becq, J. Tricoire, J.-P. Cambou, J.-J. Bolzan, L. Villa-Touchon, J. Ferrières. Expérience et acquisitions d'une journée de dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire. Archives des Maladies du Coeur pratique Volume 2007, Issue 161, October 2007, Pages 24-28

J. Jégu, V. Schwoebel, C. Sagnes-Raffy, MC Delmas, Groupe de travail sur la surveillance de l'asthme en Midi-Pyrénées. Tendances des hospitalisations et des recours aux urgences pour asthme aigu en région Mid-Pyrénées, France, 1991 à 2004. BEH n°20; 27 mai 2007.

### CV court du responsable principal du projet

## Appel à projets cancer 2011

### **Michel VELTEN**

- 1989 Diplôme d'études approfondies Statistique et santé, Université de Paris XI
- 1990 Doctorat en médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg
- 1991 Ancien interne des hôpitaux universitaires de Strasbourg - DES Santé publique
- 2001 Doctorat d'université, Université Louis Pasteur, Strasbourg, discipline : Santé publique
- 2002 Maître de conférences des universités-praticien hospitalier en épidémiologie, économie de la santé et prévention
- 2008 Habilitation à diriger des recherches, Université Louis Pasteur, Strasbourg
- 2009 Professeur des universités - praticien hospitalier en épidémiologie, économie de la santé et prévention

### Fonctions hospitalières

Chef de service, Service d'épidémiologie et de biostatistique – Centre Paul Strauss – Strasbourg.

### Fonctions universitaires

Directeur du Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique – EA 3430 – Faculté de médecine – Université de Strasbourg. Registre des cancers du Bas-Rhin. Registre des cardiopathies ischémiques du Bas-Rhin.



### 4. DESCRIPTION DU PROJET

*Cette section est à compléter par le responsable principal du projet.*

**Contenu du document :**

- Objectifs et contexte du projet de recherche
- Méthodes (description précise du projet et de l'étude sur laquelle il se base, des modalités d'accès et d'utilisation et des questions relatives à la confidentialité des données)
- Résultats attendus et leur exploitation
- Calendrier des réalisations

**Longueur du document maximum 10 pages**

*Des annexes peuvent être ajoutées à la suite du projet sans restriction du nombre de pages.*

*Il conviendra de faire apparaître dans la formulation des problématiques de recherche, la maîtrise de l'état de la question et la bonne connaissance des données récentes de la littérature.*

*Le projet peut être rédigé en français ou en anglais.*

---

#### **Objectif et contexte**

L'incidence des cancers a augmenté au cours des dernières décennies à travers le monde (1). Cette évolution s'explique par le vieillissement de la population, par l'amélioration de la performance des outils diagnostiques et par la mise en place de campagnes de dépistage. Par ailleurs, les progrès thérapeutiques ont conduit à une augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de cancer (2). Cependant, les patients atteints d'un premier cancer sont également de plus en plus à risque de développer un autre cancer au cours de leur vie.

L'incidence des cancers ultérieurs chez les survivants d'un premier cancer a été étudiée dans plusieurs pays à partir de données issues des registres des cancers : États-Unis, Royaume-Uni, Danemark, Suède, Finlande, Suisse, Italie, Australie et Japon (3)(4)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13). Ces travaux concluent pour la plupart à un risque augmenté de nouveau cancer chez ces patients par rapport à la population générale (14% d'augmentation selon les données américaines (3)). Plusieurs facteurs ont été évoqués pour expliquer cet excès de risque, comme les facteurs de susceptibilité génétique, les habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool), les facteurs environnementaux et les effets carcinogènes tardifs des traitements réalisés (radiothérapie, chimiothérapie) (14).

Ces facteurs susceptibles de conduire au développement d'un deuxième cancer ne sont cependant pas constants d'un pays à l'autre. En effet, la comparaison des résultats obtenus dans le cadre de ces études en population met en évidence de grandes différences entre les pays. Ainsi, pour une localisation de premier cancer donnée, le risque de survenue d'un deuxième cancer, mais également la localisation du deuxième cancer présenté varie beaucoup d'un pays à l'autre.

## Appel à projets cancer 2011

Une analyse préliminaire réalisée à partir des données du registre des cancers du Bas-Rhin sur la période 1975-2004 a mis en évidence une augmentation du risque de cancer de 40% chez les survivants d'un premier cancer par rapport à la population générale (15). De plus, les hommes présentaient un risque nettement plus marqué que les femmes de deuxième cancer, notamment après un premier cancer de la cavité buccale et du pharynx. Ce dernier résultat n'était pas retrouvé de manière aussi prononcée dans les études menées à l'étranger sur l'incidence des deuxièmes cancers.

Aucune donnée générale sur l'incidence des deuxièmes cancers en France n'est disponible à ce jour. Il serait ainsi très intéressant de réaliser ce type d'analyse à partir des données des registres des cancers français. Ceci permettrait de disposer d'estimation du risque de deuxième cancer en France et de déterminer s'il existe des spécificités propres à notre territoire. Les données nécessaires pour la réalisation de ce travail sont actuellement disponibles. Il n'est pas nécessaire de recourir à des données supplémentaires.

### Objectif principal

Etudier l'incidence des deuxièmes cancers primitifs en France à partir des données des registres des cancers actuellement disponibles.

### Objectifs secondaires

- Déterminer si les règles d'enregistrement internationales pour l'estimation de l'incidence peuvent entraîner des difficultés d'estimation de l'incidence des deuxièmes cancers et, le cas échéant, étudier quels moyens de correction pourraient être utilisés.
- Etudier dans quelle mesure la prise en compte, à tort, de certains deuxièmes cancers comme premier cancer par manque de recul de certains registres risquerait d'impacter les résultats obtenus.
- Evaluer pour quelles types de localisation de cancer il serait souhaitable de recourir à des méthodes plus fines de modélisation des taux d'incidence de référence (méthode de lissage, utilisation de splines).

### **Méthodes**

#### Source de données initiale

Le réseau FRANCIM qui regroupe l'ensemble des registres français des cancers a mis en œuvre un projet d'observatoire des principales pathologies cancéreuses en France, de façon à fournir aux autorités sanitaires les éléments nécessaires à une politique efficace de prise en charge des cancers. Il fournit des données d'incidence et de survie du cancer en France, grâce à l'activité d'enregistrement de plus de vingt registres à travers la France. L'ensemble des données d'incidence et de survie est centralisée au sein d'une base de données commune située aux Hospices Civils de Lyon, et administrée conjointement depuis 2005 par le réseau FRANCIM, les Hospices Civils de Lyon et l'Institut National de Veille Sanitaire.

## Appel à projets cancer 2011

Dans le cadre de ce travail, nous utiliserons les données issues des registres généraux du réseau FRANCIM disposant de données de suivi sur la période allant de 1989 à 2004. En effet, l'étude de l'incidence des deuxièmes cancers suppose, d'une part, la collecte de données sur l'ensemble des localisations de cancer (activité propre des registres généraux), et d'autre part la présence des données de suivi afin de reconstituer le devenir des patients survivant à un premier cancer. Les registres des cancers impliqués dans ce projet sont les suivants : Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Manche, Somme et Tarn.

Les données de population sont celles déjà mise à la disposition des registres du réseau FRANCIM par le Service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon afin de permettre à ces derniers de disposer de données homogènes, sur la base des données fournies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Ces données sont une estimation du nombre de « survivants » d'âge révolu au 1er janvier de chaque année, par sexe. Elles seront déclinées par département et par année de 1989 à 2004.

### Classification / contrôle des données

Les données d'incidence enregistrées au niveau de la base commune sont validées selon une procédure fournie par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). La topographie et la morphologie des tumeurs sont codées selon la Classification Internationale des Maladies Oncologie - 3ème révision (CIM-O-3). Les règles suivantes appliquées pour l'estimation des données d'incidence seront également applicables dans le cadre de ce travail: 1) Seuls les cancers présentant un comportement invasif seront considérés 2) Pour les tumeurs solides, toutes les morphologies sont incluses, à l'exception des morphologies de type hématologique 3) Les cancers de la peau autres que les mélanomes sont exclus, en raison de la non exhaustivité de leur enregistrement.

Plusieurs regroupement de localisations de cancer en termes de topographie/morphologie codés selon la CIM-O-3 seront utilisés afin d'obtenir des résultats comparables avec ceux produits par le SEER program (3), tout en restant cohérent avec les regroupements adoptés à l'échelle nationale (16) et Européenne (17) (Annexe 1).

### Modalités d'accès et d'utilisation et questions relatives à la confidentialité des données

L'ensemble des données d'incidence et de survie est centralisée dans la base de données commune du réseau FRANCIM, hébergée par le Service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon.

La liste des variables nécessaires à la réalisation de cette étude et qui feront l'objet d'une extraction de la base commune est présenté en annexe (Annexe 2).

## Appel à projets cancer 2011

La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) dans sa délibération n° 03-053 du 27 novembre 2003 portant adoption d'une recommandation relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre par les registres du cancer a précisé que « les registres du cancer doivent disposer de données individuelles qui permettent d'éliminer les doubles enregistrements, de rassembler et de vérifier sur un patient déterminé les renseignements obtenus, de suivre, cas par cas, l'évolution d'une pathologie ou d'une thérapeutique et de réaliser, le cas échéant, des enquêtes complémentaires». L'étude de l'incidence des deuxièmes cancers nécessite de pouvoir rattacher l'appartenance des différents cancers enregistrés dans la base au même sujet afin de déterminer le rang de survenue du cancer. La base de données commune comporte à cette fin un numéro d'ordre unique par sujet.

### Plan d'analyse

#### **Méthode d'estimation de l'incidence des deuxièmes cancers**

L'incidence des deuxièmes cancers chez les survivants d'un premier cancer sera estimée par la méthode de standardisation indirecte classiquement employée dans ce type d'étude (18). Cette méthode permet de comparer le nombre de cas attendu (A) si les survivants d'un premier cancer présentaient le même risque de cancer que la population générale au nombre de cas effectivement observés (O) lors du suivi de ces patients.

Sera ici considéré comme « deuxième cancer » le premier cancer primitif survenant dans un délai supérieur à deux mois après le diagnostic du premier cancer. Les règles du CIRC concernant les nouveaux cancers primitifs seront appliquées : sera considéré comme nouveau cancer primitif tout cancer présentant soit une topographie différente du premier cancer, soit comportant une morphologie différente si la topographie est identique (ainsi les primitifs métachrone présentant la même topographie/morphologie que le premier cancer ne sont pas considérés en tant que deuxième primitif).

Dans un premier temps, les taux d'incidence de référence des premiers cancers seront calculés dans la population générale en rapportant le nombre de cas de premier cancer en population sur l'effectif correspondant. Ces taux de référence seront calculés pour chaque registre, par sexe, par classe d'âge, par année d'incidence et par type de localisation de cancer.

Le nombre de personnes-temps à risque (PTR) chez les survivants d'un premier cancer sera dénombré en utilisant les données de suivi issues des registres. Le nombre de PTR sera défini de la manière suivante :  $PTR = \text{Date de diagnostic du deuxième primitif ou Date de décès ou Date de point fixée au 31/12/2004} - (\text{Date du diagnostic du premier primitif} + 2 \text{ mois})$ . En effet, les tumeurs synchrones survenant dans un délai inférieur à deux mois n'étant pas pris en compte, il est nécessaire de soustraire au décompte des PTR la période de deux mois ayant suivi le diagnostic du premier cancer. Le nombre de PTR sera calculé pour chaque registre, par sexe, classe d'âge, année de suivi et localisation de premier cancer.

Le produit du nombre de PTR par les taux d'incidence correspondants permettra d'obtenir le nombre de cas attendus A. Ce nombre de cas sera comparé au nombre de cas effectivement observé au cours du

## Appel à projets cancer 2011

suivi O. Plusieurs indicateurs seront alors construits : le rapport O/A, l'excès de risque absolu de nouveau cancer et l'incidence cumulée de survenue d'un deuxième cancer au cours du suivi. Ces indicateurs pourront être déclinés par sexe, par classe d'âge, par délais de survenue du deuxième cancer, par période d'incidence du premier cancer, par localisation du premier cancer et enfin par localisation de deuxième cancer pour un type de premier cancer donné.

La significativité du rapport O/A sera testé en faisant l'hypothèse que le nombre de cas observé suit une distribution de Poisson et qu'aucune variation n'est associée au nombre de cas attendus. La distribution exacte de la loi de Poisson sera utilisée pour calculer un intervalle de confiance à 95% des rapports O/A obtenus. L'analyse de données sera réalisée en utilisant le logiciel SAS version 9.2.

### Difficultés inhérentes aux règles d'enregistrement des cancers

Les registres des cancers des Français suivent les règles du Centre international de Recherche sur le Cancer. Ces règles permettent d'homogénéiser les techniques d'enregistrement afin de faciliter les comparaisons entre pays des données d'incidence et de mortalité fournies par les registres.

Cependant, ces règles n'ont pas été initialement conçues pour l'étude de l'incidence des deuxièmes cancers, et certaines situations pourraient se révéler délicates. Si l'on prend l'exemple des organes pairs, les règles d'enregistrement du CIRC recommandent de rattacher les primitifs métachrones survenant dans l'organe controlatéral au premier cancer si la morphologie est similaire. Ainsi, si l'on considère le cas des patientes présentant un premier cancer du sein, la grande majorité des cancers survenant dans le sein controlatéral ne seront pas comptés dans l'estimation de l'incidence car les morphologies sont très semblables pour ces cancers. Les cancers du sein étant particulièrement fréquents chez la femme, cela risquerait de biaiser (sous-estimer) le nombre de cas observé de deuxième cancer et donc le rapport O/A chez ces patientes. Ce type de situation pourrait également se présenter pour les autres organes pairs.

Étant donné que les bases de données de certains registres des cancers (dont le Bas-Rhin) présentent des informations sur les cas de cancer controlatéraux pour les premiers primitifs survenant dans des organes pairs, une analyse détaillée de ces situations permettra d'étudier pour quel type de localisation et par quels moyens un redressement des estimations pourrait être réalisé.

D'autre part, les registres dont l'enregistrement des cas a débuté peu de temps avant 1989 sont davantage exposés au risque de considérer certains deuxième cancer comme premier cancer si la date d'incidence du premier cancer effectif était inférieure à la date de création du registre. L'ampleur de ce phénomène et les conséquences éventuelles sur les résultats estimés seront étudiés ici. Les variations de résultats obtenus en fonction de l'exclusion ou non de ces patients seront évaluées.

Enfin, il est possible l'estimation des taux d'incidence de référence soient instables pour des localisations de cancer peu fréquentes. L'utilisation de techniques de modélisation plus avancées sont

## Appel à projets cancer 2011

envisageables afin de limiter l'amplitude de ces variations d'une année à l'autre (techniques de lissage). Les estimations obtenues selon ces différentes méthodes seront comparées afin de déterminer dans quel cas de figure l'utilisation de ces techniques est souhaitable.

### Résultats attendus

Le nombre de survivants d'un premier cancer est en augmentation en France. Il est important de pouvoir disposer d'informations concernant le risque, pour ces patients, d'être atteints d'un deuxième cancer au cours de leur vie.

A cette fin, outre la publication d'articles scientifiques dans une revue scientifique internationale, ce projet vise à la production d'un ouvrage détaillé en français. Chacun des chapitres de cet ouvrage sera consacré à un type de localisation de premier cancer donné et détaillera les estimations obtenues du risque de deuxième cancer par localisation de ce dernier. L'interprétation des résultats sera enrichie d'une revue des derniers développements de la littérature sur le sujet.

L'identification des localisations de deuxième cancer les plus fréquentes et des facteurs individuels qui leur sont associés seront particulièrement utiles pour les cliniciens. En effet, ces informations permettront d'orienter le choix des stratégies de surveillance et de prévention à mettre en place chez les patients qui ont présenté un premier cancer.

### Calendrier des réalisations

Ce projet est un travail mené en collaboration par le réseau FRANCIM et ses partenaires. Ce projet est réalisable dans un délai réduit compte tenu de la disponibilité des données et de l'existence d'une étude préliminaire effectuée à partir des données du registre des cancers du Bas-Rhin. Aucune donnée complémentaire n'est nécessaire à la réalisation de cette analyse secondaire.

- Janvier 2012 : Exportation de la base de données des registres généraux participants.
- Février 2012 - Juin 2012 : Contrôle des données et production des tables d'indicateurs par localisation de premier cancer.
- Juillet 2012 - Décembre 2012 : Rédaction et soumission par le registre du Bas-Rhin d'un article dans une revue scientifique internationale.

## Appel à projets cancer 2011

### Bibliographie

1. Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific Publication. IARC; 2007.
2. Ganz PA. A teachable moment for oncologists: cancer survivors, 10 million strong and growing! *J. Clin. Oncol.* 2005 août 20;23(24):5458-5460.
3. Curtis R, Freedman D, Ron E, Ries L, Hacker D, Edwards B, et al. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. NIH Publ. Bethesda: National Cancer Institute; 2006.
4. Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. *Yale J Biol Med.* 1986 oct;59(5):517-531.
5. Storm HH, Lynge E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80; influence of possible underreporting and suggested risk factors. *Yale J Biol Med.* 1986 oct;59(5):547-559.
6. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int. J. Cancer.* 2001 juill 15;93(2):155-161.
7. Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953-1991. *Int. J. Cancer.* 1995 févr 8;60(4):464-470.
8. Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *Br. J. Cancer.* 1993 févr;67(2):391-395.
9. Buiatti E, Crocetti E, Acciai S, Gafà L, Falcini F, Milandri C, et al. Incidence of second primary cancers in three Italian population-based cancer registries. *Eur. J. Cancer.* 1997 oct;33(11):1829-1834.
10. Crocetti E, Buiatti E, Falini P. Multiple primary cancer incidence in Italy. *Eur. J. Cancer.* 2001 déc;37(18):2449-2456.
11. Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Giles G. Second Primary Cancers in Victoria. Melbourne: Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria; 2009.
12. Youlden D, Baade P. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2011;11(1):83.
13. Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, Hiyama T, Kitagawa T, Kinoshita N. Incidence of second primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risks. *Jpn. J. Cancer Res.* 1994 avr;85(4):339-345.
14. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006 janv 4;98(1):15-25.
15. Jégu J, Velten M. Second Primary Cancers in Bas-Rhin. Dans: XXXVI GRELL Meeting. Caen, France: 2011. p. 92-93.
16. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008 juin;56(3):159-175.
17. De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, et al. The EURO-CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur. J. Cancer.* 2009 avr;45(6):909-930.

## Appel à projets cancer 2011

18. Curtis RE, Ries LA. Methods. Dans: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Tucker P, Ries LA, Hacker D, et al., editors. New malignancies among cancer survivors: SEER Program Cancer Registries,. Bethesda: National Cancer Institute; 2006. p. 9-14.

### Annexe 1 – Regroupements de topographie/morphologie (CIM-O-3)

Site	Topographie <sup>1</sup>	Morphologie <sup>2</sup>
Tous cancers <sup>3</sup>	Toutes	Toutes
<b>Tête et cou</b>	C01-C06, C09-C14	Toutes
Lèvre	C00	Toutes
Langue	C019-C029	Toutes
Cavité orale	C03-C06	Toutes
Glandes salivaires *	C079-C089	Toutes
Oropharynx	C09-C10	Toutes
Nasopharynx	C11	Toutes
Hypopharynx	C129, C13	Toutes
<b>Organes digestifs</b>	C15-C26	Toutes
Œsophage	C15	Toutes
Estomac	C16	Toutes
Intestin grêle	C17	Toutes
Colon-rectum	C18, C19, C20, C21, C260	Toutes
Colon	C18	Toutes
Rectum	C19, C20, C21	Toutes
Foie	C22	Toutes
Vésicule biliaire	C23, C24	Toutes
Pancréas	C25	Toutes
<b>Système respiratoire et organes intra thoraciques</b>	C30-C39	Toutes
Nez, Cavité nasale, oreilles	C30, C31	Toutes
Larynx	C32	Toutes
Poumon, bronches, trachée	C339, C34	Exclusion 9050-9055
<b>Sein</b>	C500-C509	Toutes
<b>Organes génitaux féminins</b>	C51-C57	Toutes
Col de l'utérus	C53	Toutes
Corps utérin	C54	Toutes
Ovaire et autres annexes utérines	C569, C570-C574, C577	Toutes
Vagin et vulve	C51, C529, C578, C579	Toutes
<b>Organes génitaux masculin</b>	C60-C63	Toutes
Prostate	C619	Toutes
Testicule	C62	Toutes
Pénis	C60, C63	Toutes
<b>Voies urinaires</b>	C64-C68	Toutes
Vessie	C67	Toutes
Rein et autres localisations urologiques	C64-C66, C68	Toutes
Os, articulations	C40-C41	Toutes
Tissus mous (avec le cœur)	C380, C47, C49	Toutes
Mélanome de la peau	C440-C449	8720-8790
Œil et annexes	C69	Toutes
Cerveau et Encéphale	C71	Exclusion 9530-9539
Thyroïde	C73	Toutes
Maladie de Hodgkin	Toutes	9650-9667 9590-9596 9670-9671 9673 9675 9678-9680 9684 9687 9689-9691 9695 9698-9702 9705 9708-9709 9714-9719 9727-9729 9827 9823
Lymphome non Hodgkinien	Exclusion C420 C421 C424	9731-9732 9734 9733 9742 9800-9946
Myélome multiple	Toutes	9731-9732 9734
<b>Leucémie</b>	Toutes	9733 9742 9800-9946
L. Aigue lymphocytaire (tt)	Toutes	9826 9835-9837
L. Chronique lymphocytaire	C420, C421, C424	9823
L. Aigue myéloïde	Toutes	9840 9861 9866 9867 9870-9874 9891 9895-9897 9910 9920 9931
L. Chronique myéloïde	Toutes	9863 9875 9876 9945 9946

1 Les tumeurs hématologiques forment des sites spécifiques et sont exclues des tumeurs solides

2 Seuls les cancers infiltrants sont inclus (/3)

3 Les cancers de la peau, autres que les mélanomes sont exclus



### Annexe 2 – Liste des variables nécessaires

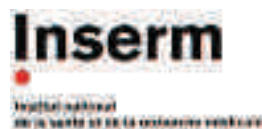
- Identifiant tumeur
- Registre
- Identifiant patient
- Sexe
- Date de naissance
- Date de diagnostic de la tumeur
- Topographie
- Morphologie
- Tumeurs infiltrantes multiples d'un même organe
- Comportement de la tumeur
- Date des dernières nouvelles
- Statut aux dernières nouvelles (vivant/décédé/perdu de vue)

Appel à recherche 2011 IReSP « Soutien à des analyses secondaires de données recueillies dans le cadre de grandes études épidémiologiques en cancérologie »

# Risque de cancer ultérieur chez les survivants d'un premier cancer en France (K2-France)

**Pr Michel VELTEN**

*Rapport scientifique final*



## **Coordination du projet**

### **Pr Michel VELTEN**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Responsable scientifique du registre des cancers du Bas-Rhin et Directeur du Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, EA3430, Faculté de médecine, Université de Strasbourg - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Centre Paul Strauss, Strasbourg.*

### **Dr Jérémie JÉGU**

*Assistant Hospitalo-Universitaire - Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, EA3430, Faculté de médecine, Université de Strasbourg - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.*

*Contact : Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, Faculté de médecine, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg CEDEX. Tel : 03.68.85.31.95.*

*Mail : [michel.velten@unistra.fr](mailto:michel.velten@unistra.fr) - Site internet : <http://epidemie.unistra.fr/>*

## **Partenaires**

Pour le réseau FRANCIM (réseau français des registres des cancers), les registres du groupe de travail K2-France :

- Registre des cancers du Bas-Rhin
- Registre général des tumeurs du Calvados
- Registre des tumeurs digestives du Calvados
- Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie
- Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort
- Registre des tumeurs de l'Hérault
- Registre des cancers de l'Isère
- Registre des cancers de la Manche
- Registre des cancers de la Somme
- Registre des cancers du Tarn

Ce projet est mené en collaboration avec le Service de biostatistique des hospices civils de Lyon.

## **Source des données**

Les analyses sont réalisées à partir de la base de données commune administrée conjointement par le réseau FRANCIM, les Hospices Civils de Lyon, l'Institut National de Veille Sanitaire et l'Institut National du Cancer.

## Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Résumé.....	5
1. Contexte .....	7
2. Objectifs.....	9
2.1 Objectif principal .....	9
2.2 Objectifs secondaires.....	9
3. Méthodes .....	10
3.1 Sources de données.....	10
3.2 Classification / contrôle des données.....	12
3.3 Modalités d'accès et d'utilisation et confidentialité des données.....	12
3.4 Plan d'analyse .....	13
3.4.1 Approche par « personnes-années ».....	13
3.4.2 Analyses multivariées .....	14
4. Déroulement de l'étude .....	16
5. Résultats .....	18
5.1. Analyse principale.....	18
5.1.1. Analyse principale : estimation de l'incidence des seconds cancers en France.....	18
5.2.2. Analyse principale : conclusions et perspectives.....	25
5.2 Analyses secondaires.....	26
5.2.1 Impact des règles d'enregistrement internationales pour l'estimation de l'incidence sur l'estimation du risque de second cancer.....	26
5.2.2 Prise en compte à tort de seconds cancers en tant que premiers cancers par manque de recul des registres.....	29
5.2.2 Recours à des modélisations fines des taux d'incidence de référence .....	30
6. Réponses aux observations du comité d'évaluation.....	32
6.1. Synthèse des évaluations .....	32
6.2. Réponses.....	33
6. Valorisation.....	35
6.1 Article scientifique .....	35
6.2 Communications orales et affichées .....	35
6.2.1 Communications orales .....	36
6.2.2 Communications affichées.....	37
7. Perspectives.....	38
Bibliographie .....	39
Liste des annexes.....	42

## Liste des abréviations

SCP	Second Cancer Primitif (Second Primary Cancer)
SIR	Rapport standardisé d'incidence (Standardized Incidence Ratio)
EAR	Excès de Risque Absolu (Excess Absolut Risk)
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
O	Nombre de cancers observés (Observed)
E	Nombre de cancers attendu (Expected)
PYR	Personnes-années à risque (Person-Years at Risk)
CIRC	Centre international de Recherche sur le Cancer
SEER program	Surveillance, Epidemiology and End Results Program

## Résumé

### Contexte

Le nombre de personnes vivant après le diagnostic d'un cancer est en augmentation. Plusieurs études épidémiologiques en population menées à partir des données de registres des cancers ont montré que ces patients sont confrontés à un risque augmenté de second cancer par rapport à la population générale. Cependant, aucune étude de ce type n'a encore été réalisée en France.

### Objectifs

Produire les premières estimations à grande échelle de l'incidence des seconds cancers en France.

### Méthodes

L'étude K2-France porte sur les données issues de 10 registres des cancers du réseau français des registres des cancers FRANCIM. L'ensemble des cas de premiers cancers diagnostiqués entre 1989 et 2004 et suivis jusqu'en 2007 ont été inclus. L'incidence des seconds cancers a été étudiée en calculant le ratio standardisé d'incidence (SIR) et de l'excès de risque absolu. Des analyses multivariées par régression de Poisson des SIR et des EAR obtenus ont été effectuées afin de déterminer l'influence propre des caractéristiques cliniques des patients sur le risque de second cancer.

### Principaux résultats

Au total, 289 967 patients ont été suivis dans le cadre de ce travail, dont 21 226 (7,3%) ont présenté un second cancer dans un site différent de leur premier cancer. Le SIR était de 1,36 (IC95% 1,35-1,38) et l'EAR de 39,4 cas en excès pour 10 000 personnes-années (IC95% 37,4-41,3). Le risque de second cancer était très différent en fonction des caractéristiques cliniques des patients telles que le sexe, l'âge au diagnostic et le site du premier cancer. Les patients atteints d'un premier cancer lié à la consommation d'alcool ou de tabac présentaient les risques de seconds cancers les plus élevés. La modélisation des SIR et EAR en analyse multivariée a confirmé ces résultats.

### Discussion et perspectives

Les personnes atteintes d'un premier cancer en France présentent un risque augmenté de 36% de second cancer par rapport à la population générale. Ce chiffre est élevé par rapport à celui estimé aux États-Unis (SIR=1.14), ce qui peut notamment s'expliquer par une représentation importante des patients avec un premier cancer lié à la consommation d'alcool et de tabac en France, dont le risque de second cancer est particulièrement important. Il apparaît donc nécessaire de

poursuivre la lutte contre la consommation d'alcool et de tabac en France, et de développer des interventions de sevrage alcoolo-tabagiques spécifiques pour les personnes atteintes d'un cancer.

Par ailleurs, le risque de second cancer était très différent selon les caractéristiques cliniques des patients. De ce fait, les méthodes d'analyse multivariées utilisées dans le cadre de l'étude K2-France pourront servir à la construction d'un outil de prédiction du risque à destination des patients et des cliniciens afin d'optimiser les stratégies de prévention et de détection précoce des second cancers.

Enfin, plusieurs projets de recherche épidémiologique portant sur différentes localisations de premier cancer d'intérêt sont actuellement menés par différents registres du réseau FRANCIM en partenariat avec le registre des cancers du Bas-Rhin. Cette étroite collaboration entre registres a pour but d'accélérer la production puis la publication de résultats permettant de mieux comprendre, pour certaines localisations de premier cancer, les raisons de l'augmentation du risque de second cancer en France.

## **Valorisation**

Les résultats de l'analyse principale de l'étude K2-France ont été valorisés sous la forme d'un article scientifique en cours de révision dans la revue BMC Cancer, de quatre communications orales dans des congrès de dimension internationale et de deux communications affichées.

## 1. Contexte

L'incidence des cancers a augmenté au cours des dernières décennies à travers le monde (1). Cette évolution s'explique principalement par le vieillissement de la population, par l'amélioration de la performance des outils diagnostiques et par la mise en place de campagnes de dépistage. Par ailleurs, les progrès thérapeutiques ont conduit à une augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de cancer (2). Les patients atteints d'un premier cancer sont ainsi davantage confrontés au risque de développer un autre cancer au cours de leur vie.

L'incidence des cancers ultérieurs chez les survivants d'un premier cancer a été étudiée dans plusieurs pays à partir de données issues des registres des cancers : États-Unis, Angleterre et Pays de Galles, Danemark, Suède, Finlande, Suisse, Italie, Australie et Japon (3–12). Ces travaux concluent, pour la plupart, à un risque augmenté de nouveau cancer chez ces patients par rapport à la population générale (14% d'augmentation selon les données américaines (3)). Plusieurs facteurs ont été évoqués pour expliquer cet excès de risque, comme les facteurs de susceptibilité génétique, les habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool), les facteurs environnementaux et les effets carcinogènes tardifs des traitements réalisés (radiothérapie, chimiothérapie) (13).

Ces facteurs susceptibles de conduire au développement d'un second cancer ne sont cependant pas constants d'un pays à l'autre. En effet, la comparaison des résultats obtenus dans le cadre de ces études en population met en évidence de grandes différences entre les pays. Ainsi, pour un premier cancer donné, le risque de survenue d'un second cancer et le site anatomique de celui-ci varient beaucoup d'un pays à l'autre.

Une analyse préliminaire réalisée à partir des données du registre des cancers du Bas-Rhin sur la période 1975-2004 a mis en évidence une augmentation du risque de cancer de 40% chez les survivants d'un premier cancer par rapport à la population générale (14). De plus, les hommes présentaient un risque nettement plus



marqué que les femmes de second cancer, notamment après un premier cancer de la tête et du cou. Ce dernier résultat n'était pas retrouvé de manière aussi prononcée dans les études menées à l'étranger sur l'incidence des seconds cancers.

Dans ce contexte, le projet K2-France a été lancé afin de réaliser les premières estimations générales de l'incidence des seconds cancers en France et de déterminer s'il existe des spécificités propres à notre territoire.

Ce projet, mené à partir des données des registres des cancers collectées dans le cadre de l'analyse de la survie des personnes atteintes d'un cancer en France 1989-2007 (15), a été retenu et soutenu par l'IReSP à l'occasion de l'appel à recherche « Soutien à des analyses secondaires de données recueillies dans le cadre de grandes études épidémiologiques en cancérologie » lancé en 2011.

## **2. Objectifs**

### **2.1 Objectif principal**

Produire les premières estimations à grande échelle de l'incidence des seconds cancers en France à partir des données du réseau français des registres des cancers FRANCIM.

### **2.2 Objectifs secondaires**

- Déterminer si les règles d'enregistrement internationales pour l'estimation de l'incidence peuvent entraîner des difficultés d'estimation de l'incidence des seconds cancers et, le cas échéant, étudier quels moyens de correction pourraient être utilisés.
- Etudier dans quelle mesure la prise en compte, à tort, de certains seconds cancers comme premier cancer par manque de recul de certains registres risquerait d'impacter les résultats obtenus.
- Evaluer pour quelles types de localisations de cancer il serait souhaitable de recourir à des méthodes plus fines de modélisation des taux d'incidence de référence (méthode de lissage, utilisation de splines).

## 3. Méthodes

### 3.1 Sources de données

Le réseau FRANCIM qui regroupe l'ensemble des registres français des cancers a mis en œuvre un projet d'observatoire des principales pathologies cancéreuses en France, de façon à fournir aux autorités sanitaires les éléments nécessaires à une politique efficace de prise en charge des cancers. Il fournit des données d'incidence et de survie du cancer en France, grâce à l'activité d'enregistrement de plus de vingt registres à travers la France. L'ensemble des données d'incidence et de survie est centralisée au sein d'une base de données commune administrée conjointement par le réseau FRANCIM, les Hospices Civils de Lyon, l'Institut National de Veille Sanitaire et l'Institut National du Cancer.

Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé les données issues des registres généraux du réseau FRANCIM disposant d'informations concernant les cas de cancer diagnostiqués entre 1989 à 2004 avec un suivi jusqu'en 2007. En effet, l'étude de l'incidence des seconds cancers suppose, d'une part, la collecte de données sur l'ensemble des localisations de cancer (activité propre des registres généraux), et, d'autre part, la présence des données de suivi afin de reconstituer le devenir des patients. Les 9 registres des cancers généraux initialement impliqués dans ce projet étaient les suivants : Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Manche, Somme et Tarn.

Bien que le registre général du Haut-Rhin ait été inclus initialement dans ce projet, la fréquence plus importante des données manquantes concernant le suivi des patients (>4%) nous a conduit à ne pas conserver les données issues de ce registre pour la suite des analyses.

Comme les départements du Calvados et de la Manche disposent de registres des cancers spécialisés assurant l'enregistrement de localisations de cancer spécifiques, nous avons également eu recours aux données issues du registre des tumeurs digestives du Calvados et du registre des hémopathies malignes de Basse-

Normandie afin d'obtenir des informations sur l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués dans ces deux départements.

En définitive, l'étude K2-France a rassemblé les données issues de 10 registres des cancers (8 registres généraux et 2 registres spécialisés) couvrant 8 départements français.

Nous avons travaillé pour l'analyse principale à partir d'un export des données de la base commune du réseau des registres de cancers FRANCIM hébergée par le service de Biostatistiques des Hospices Civils de Lyon. Il est à noter que ces données ont été également utilisées pour l'analyse de la survie des personnes atteintes d'un cancer en France sur la période 1989-2007 (15–18).

Par ailleurs, nous avons eu recours, pour les analyses secondaires, à des exports de données provenant directement des bases des registres participants. Ces données nous ont permis d'effectuer des estimations du risque de cancer survenant dans le même site que le premier pour les organes pairs. En effet, les règles du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) ne recommandant l'enregistrement des seconds cancers survenant dans un site identique qu'en cas d'histologie différente (20), ces données ne figurent pas dans la base commune du réseau FRANCIM.

Les données de population utilisées correspondaient à celles mise à la disposition des registres du réseau FRANCIM par le Service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon sur la base des données fournies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Ces données sont une estimation du nombre de « survivants » d'âge révolu au 1<sup>er</sup> janvier de chaque année, par sexe. Elles sont déclinées par département et par année de 1975 à 2029.

## **3.2 Classification / contrôle des données**

Les données d'incidence enregistrées au niveau de la base commune ont été validées selon une procédure fournie par le CIRC. La topographie et la morphologie des tumeurs ont été codées selon la Classification Internationale des Maladies pour l'oncologie – 3<sup>e</sup> révision (21). Seuls les cancers présentant un comportement invasif ont été inclus. Les cancers de la peau autres que les mélanomes et les lymphomes cutanés ont été exclus, en raison de la non-exhaustivité de leur enregistrement. Les regroupements des localisations de cancers par topographie et morphologie définis dans le cadre de l'étude EURO CARE-4 ont été utilisés ici (22).

## **3.3 Modalités d'accès et d'utilisation et confidentialité des données**

Les données d'incidence et de survie sont centralisées dans la base de données commune du réseau FRANCIM, hébergée par le Service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon.

La Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) dans sa délibération n° 03-053 du 27 novembre 2003 portant adoption d'une recommandation relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre par les registres du cancer a précisé que « les registres du cancer doivent disposer de données individuelles qui permettent d'éliminer les doubles enregistrements, de rassembler et de vérifier sur un patient déterminé les renseignements obtenus, de suivre, cas par cas, l'évolution d'une pathologie ou d'une thérapeutique et de réaliser, le cas échéant, des enquêtes complémentaires ». L'étude de l'incidence des seconds cancers, qui nécessite de pouvoir rattacher l'appartenance des différents cancers enregistrés dans la base au même sujet afin de déterminer le rang de la tumeur, s'inscrit dans ce cadre réglementaire. Les données transmises par les registres aux hospices civils de Lyon ne sont pas nominatives. Ces données, non nominatives, ont été utilisées dans l'étude K2-France.

### 3.4 Plan d'analyse

A été considéré ici comme « second cancer primitif » (Second Primary Cancer, SCP) le premier cancer primitif survenant dans un délai supérieur à deux mois ( $\geq 61$  jours) après le diagnostic du premier cancer. Les patients présentant des cancers synchrones (survenant dans un délai inférieur à deux mois) ont été exclus de l'analyse. Ce délai a été choisi afin de faciliter la comparaison avec les résultats des études étrangères, notamment l'étude américaine, dans laquelle Curtis et al. ont utilisé un délai de deux mois pour la définition des seconds cancers synchrones (3).

#### 3.4.1 Approche par « personnes-années »

L'incidence des SCP a été estimée en utilisant « l'approche par personnes-années » classiquement employée dans ce type d'étude (standardisation indirecte) (3). Cette méthode permet de comparer le nombre de cas attendu (Expected, E) si les survivants d'un premier cancer présentaient le même risque de cancer que la population générale au nombre de cas effectivement observés (Observed, O) lors du suivi de ces patients.

Dans un premier temps, les taux d'incidence de référence des premiers cancers ont été calculés dans la population générale en rapportant le nombre de cas de premier cancer en population aux personnes-années correspondantes. Ces taux ont été modélisés à l'aide de modèles âge-période-cohorte en utilisant des fonctions spline de lissage pour les composants « âge » et « cohorte » en accord avec les méthodes utilisées pour l'estimation nationale de l'incidence des cancers en France (23). Des taux d'incidence de référence ont ainsi pu être obtenus par département, sexe, classe d'âge de 5 ans, périodes de 5 années d'incidence et site de cancer.

Le nombre de personnes-temps à risque (PYR) chez les survivants d'un premier cancer a été dénombré en utilisant les données de suivi issues des registres.

Le nombre de PYR a été défini de la manière suivante :

$$\text{PYR} = \text{Date de diagnostic du second primitif ou Date de décès ou Date de point fixée au 31/12/2007} - (\text{Date du diagnostic du premier primitif} + 2 \text{ mois}).$$

Comme les tumeurs synchrones survenant dans un délai inférieur à deux mois n'étaient pas pris en compte, il était nécessaire de soustraire du décompte des PYR la période de deux mois ayant suivi le diagnostic du premier cancer.

Le produit du nombre de PTR par les taux d'incidence correspondants a permis d'obtenir le nombre de cas attendus E. Ce nombre de cas a été comparé au nombre de cas effectivement observé au cours du suivi O. Plusieurs indicateurs ont ensuite été construits : le rapport O/E ou ratio standardisé d'incidence (SIR) et l'excès de risque absolu (EAR). Le SIR peut s'interpréter comme le risque relatif de second cancer chez les personnes atteintes d'un premier cancer par rapport à la population générale. L'EAR correspond, quand à lui, à la différence entre les taux observés et attendus de cancer et s'exprime généralement en nombre de cas en excès pour 10 000 personnes-années à risque. L'EAR permet de rendre compte de l'écart absolu entre la fréquence des cancers chez les sujets atteints d'un premier cancer et cette fréquence chez les sujets indemnes de tout cancer, les localisations de cancer rares conduisant à des valeurs d'EAR plus réduites.

Dans le cadre de l'analyse globale de l'étude K2-France, nous avons exclu le risque de second cancer survenant dans un site identique au premier. En effet, selon les règles d'enregistrement du CIRC, la plupart des seconds cancers survenant dans le même site que le premier cancer ne sont pas enregistrés pour cause d'histologie voisine. Ceci aurait conduit à une sous-estimation du SIR et de l'EAR par sous-estimation du nombre de cas observés.

La significativité du rapport O/A a été testée en faisant l'hypothèse que le nombre de cas observé suit une distribution de Poisson et qu'aucune variation n'était associée au nombre de cas attendus. L'approximation robuste de la loi de Poisson de Byar a été utilisée pour déterminer un intervalle de confiance à 95% des SIR et EAR.

### **3.4.2 Analyses multivariées**

En plus de l'analyse classique par personnes-années, des modèles de régression de Poisson multivariée ont été utilisés pour modéliser les SIR et les EAR (24–26). Ces modèles ont permis de déterminer l'effet propre des caractéristiques

des patients (âge, sexe, année de diagnostic, suivi, site de 1<sup>er</sup> cancer) sur le risque de second cancer. Ces méthodes n'avaient jusqu'alors pas été utilisées dans le cadre des précédentes études publiées sur le risque global de second cancer à partir des données de registres des cancers. **L'étude en analyse multivariée de l'influence des caractéristiques de patients sur les SIR et les EAR constitue ainsi un aspect original de ce travail.**

L'analyse des données a été réalisée en utilisant le logiciel SAS version 9.2.

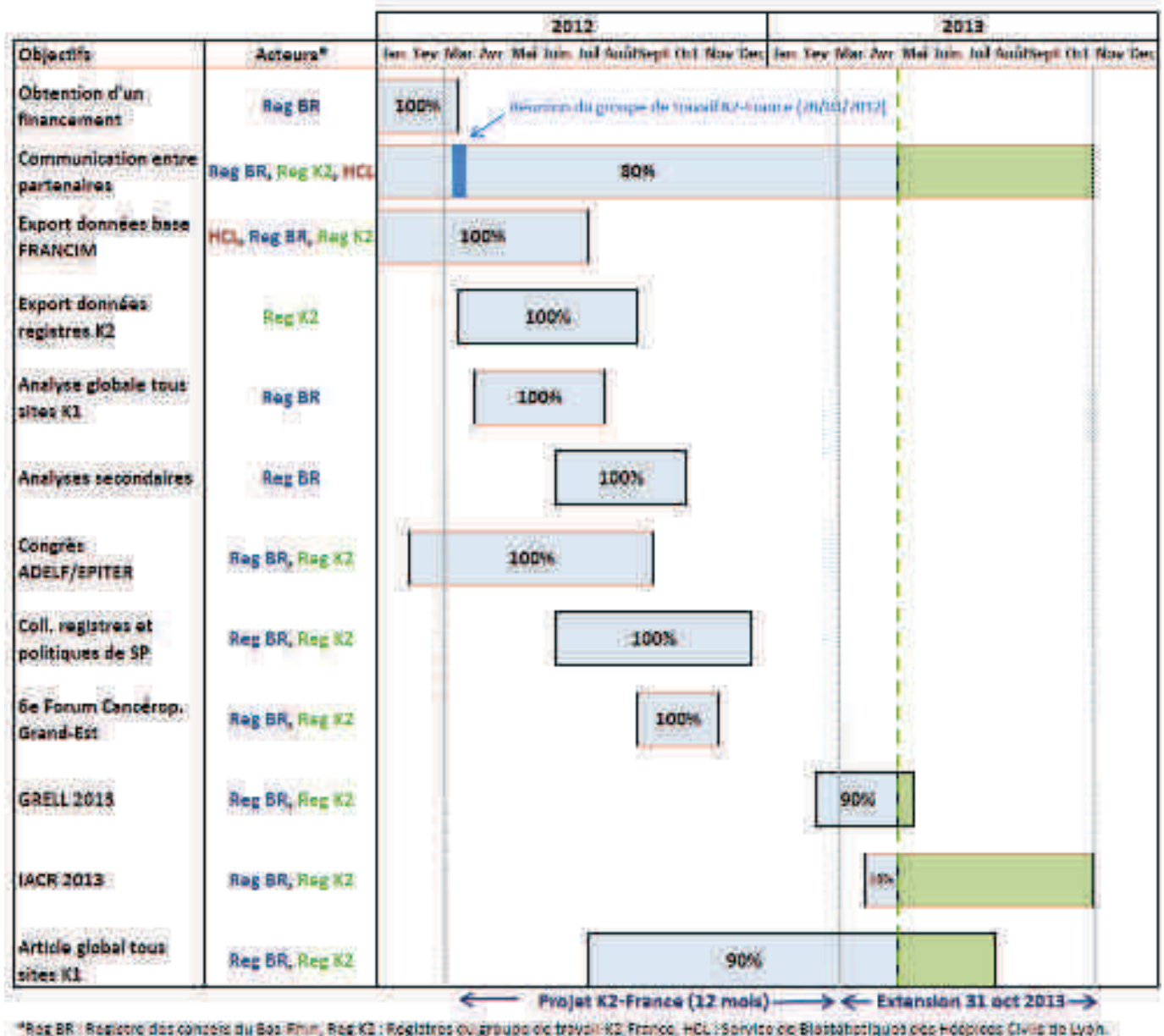


## 4. Déroulement de l'étude

Débutée le 01/03/2012, cette étude était initialement planifiée sur une durée de 12 mois et devait se terminer le 01/03/2013.

Cependant, le projet K2-France a été prolongé jusqu'au 31/10/2013 afin de permettre la valorisation des résultats obtenus en communication orale lors de la conférence de l'Association internationale des registres des cancers (IACR) qui aura lieu du 21 au 24 octobre 2013.

L'organigramme ci-dessous résume les différentes étapes du projet :



Une réunion de coordination a été réalisée le 20 mars 2012 à Paris avec les différents partenaires du groupe de travail K2-France. Cette réunion s'est articulée en deux temps :

1) Présentation du projet : objectifs, méthodes, stratégie d'analyse et état d'avancement.

2) Table ronde invitant les représentants des registres à intervenir sur les points méthodologiques à considérer en vue de la réalisation d'une estimation adéquate du risque de second cancer en France.

Le diaporama présenté lors de cette réunion ainsi que le compte-rendu figurent en annexe (annexes 2.1 et 2.2).

L'export des données de la base de commune FRANCIM en vue de l'analyse principale a été transmis par le service de biostatistiques des Hospices Civils de Lyon le 13 avril 2012. Les exports de données réalisés directement à partir des bases des registres en vue des analyses secondaires ont été progressivement envoyés au registre du Bas-Rhin au cours de l'année 2012.

Compte-tenu de la difficulté rencontrée pour le recrutement d'un ingénieur biostatisticien ayant les compétences souhaitées, l'intégralité du travail de gestion de données et d'analyse statistique planifié dans le cadre de ce projet a été réalisée par l'équipe du registre des cancers du Bas-Rhin d'avril à mars 2013.

La valorisation des résultats a débuté en juillet 2012 avec l'écriture d'un article scientifique rapportant les résultats de l'analyse globale du risque de second cancer en France, dont le processus de publication est en cours de finalisation (annexe 3).

Par ailleurs, les résultats de ce travail ont été présentés lors de plusieurs manifestations scientifiques, à partir du mois de septembre 2012. Le détail de ces différentes communications figure dans la section « 6. Valorisation » ci-après (annexes 4.1.1 à 4.6.2).

## 5. Résultats

### 5.1. Analyse principale

#### 5.1.1. Analyse principale : estimation de l'incidence des seconds cancers en France

En plus de l'article scientifique présenté en annexe, voici un résumé des résultats marquants de ce travail.

Un total de 289 967 patients ont été suivis dans l'étude K2-France. L'âge moyen au diagnostic du premier cancer était de 64,2 ans (déviations standard 15,0) et la durée de suivi médian était de 4 ans. Parmi ces patients, 21 226 (7,3%) ont présenté un second cancer survenant dans un site différent du premier cancer.

Le nombre de cas observé (21 226) était nettement supérieur à celui attendu si ces patients avaient présenté le même risque que la population générale (15 556). Le SIR était de 1,36 (IC95% 1,35-1,38) et l'EAR de 39,4 cas de cancer en excès pour 10 000 personnes-années (IC95% 37,4-41,3). Le "risque relatif" de second cancer était ainsi augmenté de 36% chez ces patients par rapport à la population générale.

Le risque de second cancer variait beaucoup selon les caractéristiques des patients. Selon les résultats présentés ci-dessous (tables 1 et 2 de l'article en annexe) :

- Les hommes présentaient un risque de second cancer supérieur à celui des femmes, notamment en terme d'EAR (la différence sur les SIR est moins perceptible du fait du risque plus élevé de cancer chez les hommes en population générale).
- Les patients d'âge jeune ( $\leq 44$  ans et 45-54 ans) présentaient le risque de second cancer le plus important, ce risque diminuant ensuite avec l'avancée en âge.

- Il n'y avait pas de variation considérable du risque de second cancer en fonction de l'année de diagnostic du premier cancer.

- Le risque de second cancer était important dès les premières années suivant le diagnostic du premier cancer et restait élevé et stable au cours du suivi.

<b>Table 1.</b> Risk of SPC <sup>a</sup> by gender, age, year of first cancer diagnosis and follow-up, France 1989-2004 (N=289,967)								
		<b>O</b>	<b>E</b>	<b>PYR</b>	<b>SIR</b>	<b>(95% CI)</b>	<b>EAR<sup>b</sup></b>	<b>(95% CI)</b>
<b>All patients</b>		21,226	15,555.59	1,440,960	1.36	(1.35-1.38)	39.4	(37.4-41.3)
<b>Gender</b>	<b>Male</b>	<b>14,555</b>	<b>10,514.87</b>	<b>689,115</b>	<b>1.38</b>	<b>(1.36-1.41)</b>	<b>58.6</b>	<b>(55.2-62.1)</b>
	<b>Female</b>	6,671	5,040.73	751,845	1.32	(1.29-1.36)	21.7	(19.6-23.8)
<b>Age at first cancer diagnosis</b>	<b>≤44 y</b>	<b>909</b>	<b>424.88</b>	<b>210,515</b>	<b>2.14</b>	<b>(2.00-2.28)</b>	<b>23.0</b>	<b>(20.2-25.9)</b>
	<b>45 y-54 y</b>	<b>2,592</b>	<b>1,270.67</b>	<b>236,678</b>	<b>2.04</b>	<b>(1.96-2.12)</b>	<b>55.8</b>	<b>(51.7-60.1)</b>
	55 y-64 y	5,284	3,500.56	334,536	1.51	(1.47-1.55)	53.3	(49.1-57.6)
	65 y-74 y	7,772	6,235.67	406,356	1.25	(1.22-1.27)	37.8	(33.6-42.1)
	≥75	4,669	4,123.81	252,874	1.13	(1.10-1.17)	21.6	(16.3-26.9)
<b>Year of first cancer diagnosis</b>	1989-1994	7,512	5,406.49	517,048	1.39	(1.36-1.42)	40.7	(37.5-44.0)
	1995-1999	7,679	5,634.00	520,856	1.36	(1.33-1.39)	39.3	(36.0-42.6)
	2000-2004	6,035	4,515.10	403,057	1.34	(1.30-1.37)	37.7	(34.0-41.5)
<b>Follow-up</b>	≥2 m-<1 y	3,170	2,280.81	213,502	1.39	(1.34-1.44)	41.6	(36.5-46.9)
	≥1 y-<2 y	3,034	2,229.98	210,970	1.36	(1.31-1.41)	38.1	(33.0-43.3)
	≥2 y-<4 y	4,983	3,665.14	343,730	1.36	(1.32-1.40)	38.3	(34.3-42.4)
	≥4 y-<6 y	3,504	2,614.81	241,999	1.34	(1.30-1.39)	36.7	(32.0-41.6)
	≥6 y-<8 y	2,522	1,815.96	166,357	1.39	(1.34-1.44)	42.4	(36.6-48.5)
	≥8 y-<10 y	1,664	1,239.15	112,267	1.34	(1.28-1.41)	37.8	(30.8-45.1)
	≥10 y	2,349	1,709.75	152,135	1.37	(1.32-1.43)	42.0	(35.8-48.4)

SPC, second primary cancer; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval; m, months; y, years.

<sup>a</sup> Excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer.

<sup>b</sup> Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

Le risque de second cancer variait considérablement selon le site du premier cancer. En effet, les patient(e)s atteint(e)s d'un premier cancer lié à la consommation d'alcool et de tabac (tels que les cancers de la tête et du cou, de l'œsophage, du larynx, du poumon, de la vessie, du rein) présentaient les risques de second cancer les plus élevés. En ce qui concerne les localisations de cancers fréquentes telles que le côlon, le sein et la prostate, les patients concernés ne présentaient qu'une augmentation modeste du risque de second cancer.

**Table 2. Risk of SPC<sup>a</sup> by gender and first cancer site, France 1989-2004 (N=289,967)**

First cancer site	Males (N=160,807)						Females (N=129,160)					
	O	E	PYR	SIR	EAR <sup>b</sup>	(95% CI)	O	E	PYR	SIR	EAR <sup>b</sup>	(95% CI)
Lip	111	80.66	4,081	1.38*	74.3*	(26.1-129.9)	13	8.44	806	1.54	56.6	(-18.9-171.2)
Tongue and lingual tonsil	329	90.84	6,794	3.62*	350.5*	(299.6-405.8)	41	15.99	1,886	2.56*	132.6*	(71.2-210.2)
Oral cavity	536	129.77	10,034	4.13*	404.9*	(360.6-452.0)	83	23.36	2,863	3.55*	208.3*	(149.3-277.8)
Salivary glands	29	20.45	1,480	1.42	57.8	(-7.0-143.3)	14	12.38	1,569	1.13	10.3	(-30.1-70.8)
Oropharynx	550	129.86	10,157	4.24*	413.7*	(369.3-460.9)	52	14.54	1,813	3.58*	206.6*	(134.0-295.9)
Nasopharynx	13	12.90	1,223	1.01	0.8	(-49.0-76.2)	8	3.33	535	2.41*	87.4*	(2.2-232.6)
Hypopharynx	496	129.23	9,334	3.84*	392.9*	(347.2-441.8)	27	4.40	577	6.13*	391.8*	(232.1-604.9)
<b>Head and neck<sup>c</sup></b>	<b>1,981</b>	<b>509.07</b>	<b>38,731</b>	<b>3.89*</b>	<b>380.0*</b>	<b>(357.8-403.1)</b>	<b>214</b>	<b>62.40</b>	<b>7,781</b>	<b>3.43*</b>	<b>194.8*</b>	<b>(159.2-234.3)</b>
<b>Oesophagus</b>	<b>290</b>	<b>119.03</b>	<b>7,367</b>	<b>2.44*</b>	<b>232.1*</b>	<b>(188.1-280.1)</b>	<b>27</b>	<b>11.27</b>	<b>1,244</b>	<b>2.40*</b>	<b>126.5*</b>	<b>(52.4-225.2)</b>
Stomach	240	233.16	12,773	1.03	5.4	(-17.7-30.7)	87	83.55	8,739	1.04	3.9	(-15.9-27.2)
Small intestine	32	31.37	1,848	1.02	3.4	(-51.4-74.7)	15	15.39	1,716	0.97	-2.3	(-40.8-54.5)
Colorectum	1,996	1,843.60	97,268	1.08*	15.7*	(6.8-24.9)	935	792.53	87,123	1.18*	16.4*	(9.6-23.5)
<b>Colon</b>	<b>1,185</b>	<b>1,060.19</b>	<b>55,504</b>	<b>1.12*</b>	<b>22.5*</b>	<b>(10.5-35.0)</b>	<b>590</b>	<b>491.42</b>	<b>54,649</b>	<b>1.20*</b>	<b>18.0*</b>	<b>(9.5-27.1)</b>
Rectum	810	783.28	41,747	1.03	6.4	(-6.7-20.2)	344	300.88	32,443	1.14*	13.3*	(2.4-25.1)
Liver, primary	135	120.50	6,749	1.12	21.5	(-10.8-58.2)	23	13.82	1,709	1.66*	53.7*	(4.4-121.1)
Gallbladder and biliary tract	30	38.16	1,950	0.79	-41.9	(-91.9-23.9)	31	24.89	2,463	1.25	24.8	(-15.5-77.6)
Pancreas	33	49.39	2,948	0.67*	-55.6*	(-90.5--10.3)	25	23.53	2,730	1.06	5.4	(-27.0-49.0)
Nasal cavities and sinuses	50	42.29	2,430	1.18	31.7	(-21.3-97.2)	3	5.90	650	0.51	-44.5	(-81.4-44.1)
<b>Larynx</b>	<b>853</b>	<b>323.02</b>	<b>19,900</b>	<b>2.64*</b>	<b>266.3*</b>	<b>(238.0-296.1)</b>	<b>58</b>	<b>16.93</b>	<b>1,995</b>	<b>3.43*</b>	<b>205.9*</b>	<b>(135.9-291.0)</b>
<b>Lung, bronchus and trachea</b>	<b>855</b>	<b>599.96</b>	<b>41,161</b>	<b>1.43*</b>	<b>62.0*</b>	<b>(48.3-76.4)</b>	<b>96</b>	<b>72.95</b>	<b>9,446</b>	<b>1.32*</b>	<b>24.4*</b>	<b>(5.1-46.9)</b>
Pleura	8	13.92	776	0.57	-76.2	(-134.9-23.8)	3	2.45	284	1.22	19.3	(-65.1-222.3)
Bone and cartilages	16	11.53	2,306	1.39	19.4	(-10.4-62.7)	11	8.25	2,087	1.33	13.2	(-13.2-54.8)
Soft tissue	67	55.74	4,965	1.20	22.7	(-7.7-59.1)	39	24.00	3,951	1.62*	38.0*	(9.4-74.2)
Melanoma of skin	303	258.43	20,881	1.17*	21.3*	(5.5-38.6)	288	208.83	32,126	1.38*	24.6*	(14.6-35.6)
<b>Breast</b>	<b>52</b>	<b>45.45</b>	<b>2,282</b>	<b>1.14</b>	<b>28.7</b>	<b>(-29.0-99.6)</b>	<b>2,476</b>	<b>1,885.48</b>	<b>351,434</b>	<b>1.31*</b>	<b>16.8*</b>	<b>(14.1-19.6)</b>
Cervix uteri	-	-	-	-	-	-	265	173.92	28,122	1.52*	32.4*	(21.4-44.4)
Corpus uteri	-	-	-	-	-	-	511	370.65	41,147	1.38*	34.1*	(23.6-45.4)
Ovary and uterine adnexa	-	-	-	-	-	-	189	168.03	22,829	1.12	9.2	(-2.2-21.9)
Vagina and vulva	-	-	-	-	-	-	59	39.51	4,219	1.49*	46.2*	(12.8-86.7)
<b>Prostate</b>	<b>3,880</b>	<b>3,500.52</b>	<b>230,582</b>	<b>1.11*</b>	<b>16.5*</b>	<b>(11.2-21.8)</b>	-	-	-	-	-	-
Testis	86	59.42	19,448	1.45*	13.7*	(4.8-24.1)	-	-	-	-	-	-
Penis	43	42.20	2,303	1.02	3.5	(-48.1-68.3)	-	-	-	-	-	-
<b>Bladder</b>	<b>1,192</b>	<b>729.56</b>	<b>38,002</b>	<b>1.63*</b>	<b>121.7*</b>	<b>(104.1-140.0)</b>	<b>99</b>	<b>79.73</b>	<b>7,772</b>	<b>1.24*</b>	<b>24.8*</b>	<b>(0.9-52.5)</b>
<b>Kidney</b>	<b>660</b>	<b>471.41</b>	<b>28,385</b>	<b>1.40*</b>	<b>66.4*</b>	<b>(49.0-84.9)</b>	<b>198</b>	<b>149.07</b>	<b>17,327</b>	<b>1.33*</b>	<b>28.2*</b>	<b>(12.9-45.3)</b>
Melanoma of choroid	23	19.49	1,361	1.18	25.8	(-36.1-110.4)	14	12.84	1,465	1.09	7.9	(-35.4-72.7)
Brain	24	30.03	5,546	0.80	-10.9	(-26.4-10.2)	20	16.84	4,506	1.19	7.0	(-10.3-31.2)
Thyroid gland	88	62.22	7,369	1.41*	35.0*	(11.3-62.7)	244	174.12	31,397	1.40*	22.3*	(12.8-32.6)
Hodgkin's disease	69	40.59	8,338	1.70*	34.1*	(15.7-56.0)	38	22.16	6,930	1.72*	22.9*	(6.8-43.3)
Non-Hodgkin's lymphoma	448	348.23	26,008	1.29*	38.4*	(22.8-55.1)	229	185.26	22,997	1.24*	19.0*	(6.5-32.8)
Multiple myeloma	133	125.42	6,934	1.06	10.9	(-20.3-46.4)	73	66.51	6,946	1.10	9.3	(-13.4-36.4)
Leukaemia	377	323.41	22,217	1.17*	24.1*	(7.4-42.1)	173	130.86	17,269	1.32*	24.4*	(10.0-40.5)
Acute lymphatic leukaemia	4	3.21	3,064	1.25	2.6	(-7.0-23.0)	7	2.91	2,571	2.41	15.9	(-0.4-44.8)
Chronic lymphatic leukaemia	276	219.48	11,261	1.26*	50.2*	(22.1-80.9)	123	91.97	9,091	1.34*	34.1*	(11.3-60.3)
Acute myeloid leukaemia	21	23.63	2,585	0.89	-10.2	(-41.2-32.8)	23	12.37	2,491	1.86*	42.7*	(8.8-88.9)
Chronic myeloid leukaemia	43	47.36	3,291	0.91	-13.3	(-49.4-32.1)	14	16.78	2,234	0.83	-12.4	(-40.9-30.0)
Other sites <sup>d</sup>	542	412.95	25,949	1.31*	49.7*	(32.5-68.1)	211	186.09	22,084	1.13	11.3	(-1.2-25.1)
<b>All sites<sup>d</sup></b>	<b>14,555</b>	<b>10,514.87</b>	<b>689,115</b>	<b>1.38*</b>	<b>58.6*</b>	<b>(55.2-62.1)</b>	<b>6,671</b>	<b>5,040.73</b>	<b>751,845</b>	<b>1.32*</b>	<b>21.7*</b>	<b>(19.6-23.8)</b>

SPC, second primary cancer; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval.

<sup>a</sup> Excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer.

<sup>b</sup> Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

<sup>c</sup> Head and neck site includes tongue and lingual tonsil, oral cavity, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx and other oral cavity and pharynx.

<sup>d</sup> Excluding non-melanoma skin cancer.

\* P<.05.

Les résultats des analyses multivariées par régression de Poisson des SIR et EAR ont montré que le risque de second cancer restait associé de manière significative à la plupart des caractéristiques des patients.

La table 3 ci-dessous synthétise ces résultats, en présentant des ratios de SIR et des ratios d'EAR (un ratio à 1 signifie que le risque de second cancer dans la catégorie étudiée est le même que celui de la catégorie de référence) :

- Chez les hommes comme chez les femmes, l'âge au diagnostic du premier cancer et le site du premier cancer restaient très associés au risque de second cancer.

- L'effet de l'année de diagnostic était variable en fonction du sexe et de l'indicateur étudié (SIR ou EAR).

- Le risque de second cancer restait à un niveau élevé au cours du suivi, avec une légère tendance à la diminution des SIR chez les hommes, qui n'était pas retrouvée chez les femmes.

	Males (N=160,807)				Females (N=129,160)			
	Ratio of SIRs (95% CI)	P	Ratio of EARs (95% CI)	P	Ratio of SIRs (95% CI)	P	Ratio of EARs (95% CI)	P
<b>Age at first cancer diagnosis</b>								
≤44 y	1.98 (1.78-2.20)	<.001	0.63 (0.54-0.75)	<.001	1.27 (1.15-1.41)	<.001	0.54 (0.40-0.72)	<.001
45 y-54 y	1.49 (1.41-1.59)		0.93 (0.84-1.04)		1.11 (1.03-1.20)		0.90 (0.72-1.13)	
<b>55 y-64 y</b>	<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>	
65 y-74 y	0.86 (0.82-0.89)		0.88 (0.78-1.00)		0.93 (0.87-0.99)		0.89 (0.69-1.14)	
≥75	0.81 (0.77-0.85)		0.67 (0.53-0.84)		0.83 (0.77-0.89)		0.51 (0.32-0.81)	
<b>Year of first cancer diagnosis</b>								
<b>1989-1994</b>	<b>1.00 (ref)</b>	.271	<b>1.00 (ref)</b>	.037	<b>1.00 (ref)</b>	.003	<b>1.00 (ref)</b>	<.001
1995-1999	0.97 (0.93-1.01)		0.88 (0.79-0.97)		1.10 (1.04-1.17)		1.48 (1.19-1.84)	
<b>2000-2004</b>	<b>0.99 (0.95-1.03)</b>		<b>0.92 (0.82-1.04)</b>		<b>1.10 (1.03-1.18)</b>		<b>1.44 (1.10-1.89)</b>	
<b>Follow-up</b>								
≥2 m-<1 y	1.00 (0.95-1.06)	<.001	0.82 (0.71-0.95)	.037	1.05 (0.96-1.16)	.284	0.93 (0.62-1.33)	.006
<b>≥1 y-&lt;2 y</b>	<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>	
≥2 y-<4 y	0.99 (0.94-1.05)		1.02 (0.90-1.17)		1.02 (0.94-1.11)		1.03 (0.76-1.40)	
≥4 y-<6 y	0.96 (0.90-1.01)		0.96 (0.83-1.12)		1.00 (0.92-1.10)		1.07 (0.76-1.49)	
≥6 y-<8 y	0.95 (0.89-1.01)		1.01 (0.85-1.20)		1.07 (0.97-1.18)		1.41 (1.01-1.97)	
≥8 y-<10 y	0.90 (0.83-0.97)		0.90 (0.73-1.11)		1.00 (0.90-1.12)		1.31 (0.89-1.94)	
≥10 y	0.82 (0.76-0.88)		0.87 (0.71-1.07)		1.10 (1.00-1.22)		1.83 (1.28-2.62)	
<b>First cancer site</b>	<sup>b</sup>	<.001	<sup>b</sup>	<.001	<sup>b</sup>	<.001	<sup>b</sup>	<.001

SPC, second primary cancer; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval; ref, reference category.  
<sup>a</sup> Excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer.  
<sup>b</sup> Detailed results not shown.

Finalement, les tables 4 et 5 présentées ci-après montrent, par sexe et par site de premier cancer, quelles sont les localisations de second cancer les plus à risque par rapport à la population générale.

Ces combinaisons de premier et de second cancer peuvent s'expliquer par l'existence de facteurs étiologiques partagés tels que les facteurs de prédisposition génétique, les habitudes de vie (consommation d'alcool et de tabac, obésité), des facteurs exogènes (infection par le VIH, par le HPV) et les effets indésirables à long terme des traitements réalisés dans le cadre du premier cancer (radiothérapie, chimiothérapie).

La discussion de l'article en annexe détaille les différentes combinaisons de premier et de second cancer retrouvées dans le cadre de l'étude K2-France au regard des associations précédemment identifiées et documentées dans la littérature.

**Table 4.** Risk of SPC by first and second cancer site among male patients, France 1989-2004 (N=160,807)

First cancer site	Second cancer site	O	E	PYR	SIR <sup>a</sup>	EAR <sup>a,b</sup>	(95% CI)
<b>Lip</b>	Lung, bronchus and trachea	27	9.52	4,081	2.84	42.8	(20.3-72.9)
	Oesophagus	7	1.79		3.91	12.8	(2.5-31.0)
<b>Head and neck</b>	Lung, bronchus and trachea	663	76.15	38,731	8.71	151.5	(138.7-165.1)
	Head and neck <sup>c</sup>	405	24.54		16.50	98.2	(88.3-108.9)
	Oesophagus	269	13.79		19.51	65.9	(57.8-74.7)
	Larynx	76	10.74		7.07	16.8	(12.7-21.8)
	Colorectum	109	60.09		1.81	12.6	(7.6-18.4)
	Liver, primary	62	17.04		3.64	11.6	(7.9-16.1)
	Bladder	53	24.13		2.20	7.5	(4.0-11.7)
	Kidney	35	17.32		2.02	4.6	(1.8-8.1)
	Pancreas	26	11.03		2.36	3.9	(1.5-7.0)
	Stomach	29	14.27		2.03	3.8	(1.3-7.1)
<b>Oesophagus</b>	Head and neck	92	6.29	7,367	14.63	116.3	(92.1-144.6)
	Lung, bronchus and trachea	71	16.70		4.25	73.7	(52.6-98.9)
	Larynx	16	2.25		7.11	18.7	(9.4-32.2)
	Colorectum	25	14.51		1.72	14.2	(2.3-30.4)
	Stomach	10	3.72		2.69	8.5	(1.5-19.9)
	Bladder	12	5.96		2.01	8.2	(0.3-20.4)
<b>Colorectum</b>	Colorectum <sup>c</sup>	174	119.63	97,268	1.45	5.6	(3.0-8.5)
	Lung, bronchus and trachea	279	240.30		1.16	4.0	(0.7-7.5)
	Bladder	136	104.92		1.30	3.2	(0.9-5.8)
<b>Larynx</b>	Lung, bronchus and trachea	310	44.71	19,900	6.93	133.3	(116.5-151.7)
	Head and neck	138	15.78		8.75	61.4	(50.3-74.0)
	Oesophagus	64	7.59		8.43	28.3	(21.0-37.3)
	Bladder	46	16.25		2.83	15.0	(8.8-22.7)
	Colorectum	62	39.40		1.57	11.4	(4.1-20.1)
	Liver, primary	22	10.72		2.05	5.7	(1.5-11.4)
	Stomach	19	9.27		2.05	4.9	(1.1-10.3)
	Pancreas	14	6.96		2.01	3.5	(0.3-8.3)
<b>Lung, bronchus and trachea</b>	Head and neck	127	31.83	41,162	3.99	23.1	(18.0-29.0)
	Bladder	105	34.29		3.06	17.2	(12.5-22.5)
	Oesophagus	55	15.65		3.51	9.6	(6.3-13.6)
	Colorectum	121	84.25		1.44	8.9	(3.9-14.7)
	Larynx	45	12.08		3.73	8.0	(5.0-11.7)
	Kidney	45	21.47		2.10	5.7	(2.8-9.4)
	Leukaemia	30	16.07		1.87	3.4	(1.0-6.5)
<b>Melanoma of skin</b>	Leukaemia	19	6.22	20,881	3.06	6.1	(2.5-11.2)
<b>Prostate</b>	Colorectum	830	692.73	230,582	1.20	6.0	(3.5-8.5)
	Bladder	406	291.02		1.40	5.0	(3.3-6.8)
<b>Testis</b>	Kidney	10	2.38	19,448	4.20	3.9	(1.2-8.2)
<b>Bladder</b>	Lung, bronchus and trachea	295	94.45	38,002	3.12	52.8	(44.2-62.2)
	Prostate	398	257.66		1.54	36.9	(26.9-47.7)
	Head and neck	55	27.02		2.04	7.4	(3.8-11.7)
	Larynx	28	10.96		2.55	4.5	(2.0-7.8)
	Stomach	38	23.71		1.60	3.8	(0.8-7.5)
<b>Kidney</b>	Prostate	269	162.00	28,385	1.66	37.7	(26.7-49.7)
	Bladder	39	24.55		1.59	5.1	(1.1-10.1)
<b>Thyroid gland</b>	Prostate	34	20.08	7,369	1.69	18.9	(4.7-37.2)
	Leukaemia	5	1.50		3.33	4.7	(0.1-13.8)
<b>Hodgkin's disease</b>	Lung, bronchus and trachea	23	5.72	8,338	4.02	20.7	(10.6-34.5)
	Non-Hodgkin's lymphoma	6	1.33		4.50	5.6	(1.0-14.1)
	Oesophagus	4	0.93		4.29	3.7	(0.2-11.2)
<b>Non-Hodgkin's lymphoma</b>	Lung, bronchus and trachea	76	46.84	26,008	1.62	11.2	(5.0-18.6)
	Leukaemia	21	8.50		2.47	4.8	(1.7-9.1)
	Bladder	30	17.70		1.70	4.7	(1.0-9.7)
	Stomach	18	10.21		1.76	3.0	(0.2-7.0)
<b>Chronic lymphatic leukaemia</b>	Lung, bronchus and trachea	56	27.69	11,261	2.02	25.1	(13.0-40.0)
	Colorectum	41	27.78		1.48	11.7	(1.5-24.7)
	Hodgkin's disease	4	0.39		10.26	3.2	(0.6-8.7)

SPC, second primary cancer; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval.

<sup>a</sup> All P<.05.

<sup>b</sup> Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

<sup>c</sup> SPC occurring in a different subsite as the first primary cancer.



**Table 5.** Risk of SPC by first and second cancer site among female patients, France 1989-2004 (N=129,160)

First cancer site	Second cancer site	O	E	PYR	SIR <sup>a</sup>	EAR <sup>a,b</sup>	(95% CI)
<b>Head and neck</b>	Head and neck <sup>c</sup>	57	0.61	7,781	93.83	72.5	(54.7-94.1)
	Lung, bronchus and trachea	51	2.71		18.81	62.1	(45.3-82.7)
	Oesophagus	20	0.41		49.33	25.2	(15.2-39.2)
	Liver, primary	5	0.69		7.25	5.5	(1.2-14.1)
<b>Oesophagus</b>	Head and neck	10	0.14	1,244	71.04	79.3	(37.4-146.7)
<b>Colorectum</b>	Breast	297	246.36	87,123	1.21	5.8	(2.0-9.9)
	Colorectum <sup>c</sup>	98	67.48		1.45	3.5	(1.4-6.0)
	Corpus uteri	66	41.93		1.57	2.8	(1.0-4.8)
<b>Liver, primary</b>	Lung, bronchus and trachea	5	0.61	1,709	8.13	25.7	(5.8-64.7)
	Non-Hodgkin's lymphoma	3	0.53		5.62	14.4	(0.4-48.2)
	Soft tissue	2	0.06		32.96	11.3	(1.0-41.9)
<b>Larynx</b>	Lung, bronchus and trachea	19	0.74	1,995	25.76	91.5	(53.6-145.0)
	Head and neck	10	0.22		45.47	49.0	(22.9-91.1)
	Oesophagus	3	0.11		26.70	14.5	(2.5-43.4)
	Bladder	3	0.28		10.73	13.6	(1.6-42.5)
<b>Lung, bronchus and trachea</b>	Head and neck	10	0.99	9,446	10.09	9.5	(4.0-18.4)
	Bladder	6	1.18		5.11	5.1	(1.1-12.6)
	Oesophagus	3	0.47		6.41	2.7	(0.1-8.8)
<b>Soft tissue</b>	Ovary and uterine adnexa	4	0.86	3,951	4.68	8.0	(0.6-23.8)
<b>Melanoma of skin</b>	Breast	98	75.05	32,127	1.31	7.1	(1.4-13.8)
	Kidney	15	5.32		2.82	3.0	(1.0-6.0)
<b>Breast</b>	Corpus uteri	358	147.83	351,434	2.42	6.0	(5.0-7.1)
<b>Cervix uteri</b>	Lung, bronchus and trachea	34	7.66	28,122	4.44	9.4	(5.6-14.2)
	Colorectum	40	22.60		1.77	6.2	(2.1-11.3)
	Vagina and vulva	10	1.28		7.82	3.1	(1.2-6.1)
	Leukaemia	12	4.17		2.88	2.8	(0.7-6.0)
	Bladder	10	2.45		4.08	2.7	(0.8-5.7)
<b>Corpus uteri</b>	Breast	174	120.03	41,147	1.45	13.1	(7.1-19.9)
	Colorectum	106	60.33		1.76	11.1	(6.4-16.5)
	Lung, bronchus and trachea	34	17.06		1.99	4.1	(1.6-7.4)
<b>Vagina and vulva</b>	Cervix uteri	6	0.68	4,219	8.87	12.6	(3.6-29.4)
	Bladder	4	0.88		4.53	7.4	(0.5-22.2)
	Head and neck	3	0.47		6.37	6.0	(0.3-19.7)
<b>Kidney</b>	Breast	62	46.58	17,327	1.33	8.9	(0.6-19.0)
	Lung, bronchus and trachea	16	6.61		2.42	5.4	(1.5-11.2)
	Leukaemia	11	4.07		2.70	4.0	(0.8-9.0)
	Thyroid gland	8	2.70		2.96	3.1	(0.4-7.5)
<b>Thyroid gland</b>	Leukaemia	13	3.95	31,397	3.29	2.9	(0.9-5.8)
<b>Hodgkin's disease</b>	Leukaemia	5	0.50	6,930	10.05	6.5	(1.6-16.1)
	Non-Hodgkin's lymphoma	5	0.73		6.89	6.2	(1.3-15.8)
	Lung, bronchus and trachea	4	0.97		4.14	4.4	(0.2-13.4)
<b>Non-Hodgkin's lymphoma</b>	Stomach	12	5.02	22,997	2.39	3.0	(0.5-6.9)
	Kidney	12	4.99		2.41	3.0	(0.5-6.9)
<b>Chronic lymphatic leukaemia</b>	Breast	41	26.30	9,091	1.56	16.2	(3.4-32.3)
<b>Acute myeloid leukaemia</b>	Ovary and uterine adnexa	3	0.48	2,491	6.26	10.1	(0.5-33.3)

SPC, second primary cancer; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval.

<sup>a</sup> All P<.05.

<sup>b</sup> Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

<sup>c</sup> SPC occurring in a different subsite as the first primary cancer.

## 5.2.2. Analyse principale : conclusions et perspectives

Les personnes atteintes d'un premier cancer en France présentent un risque augmenté de 36% de second cancer par rapport à la population générale. Ce chiffre est élevé par rapport à celui estimé aux États-Unis (SIR=1,14) (3), ce qui peut notamment s'expliquer par une représentation importante des patients avec un premier cancer lié à la consommation d'alcool et de tabac en France dont le risque de second cancer est particulièrement important. Il apparaît donc nécessaire de poursuivre la lutte contre la consommation d'alcool et de tabac en France, et de développer des interventions de sevrage alcoolo-tabagiques spécifiques aux personnes atteintes d'un cancer.

Par ailleurs, le risque de second cancer était très différent selon les caractéristiques cliniques des patients. De ce fait, les méthodes d'analyse multivariées utilisées dans le cadre de l'étude K2-France pourront servir à la construction d'un outil de prédiction du risque à destination des patients et des cliniciens afin d'optimiser les stratégies de prévention et de détection précoce des seconds cancers.

Enfin, plusieurs projets de recherche épidémiologique portant sur différentes localisations de premier cancer d'intérêt sont actuellement menés par différents registres du réseau FRANCIM en partenariat avec le registre des cancers du Bas-Rhin. Cette étroite collaboration entre registres a pour but d'accélérer la production puis la publication de résultats obtenus à partir de l'exploitation de cette base de données afin de mieux comprendre les raisons de l'augmentation du risque de second cancer en France.

## 5.2 Analyses secondaires

### 5.2.1 Impact des règles d'enregistrement internationales pour l'estimation de l'incidence sur l'estimation du risque de second cancer

Les registres des cancers des français suivent les règles du CIRC. Ces règles permettent d'homogénéiser les techniques d'enregistrement afin de faciliter les comparaisons entre pays des données d'incidence et de mortalité fournies par les registres. Cependant, ces règles n'ont pas été initialement conçues pour l'étude de l'incidence des seconds cancers, et certaines situations se révèlent délicates.

Si l'on prend l'exemple des organes pairs, les règles d'enregistrement du CIRC recommandent de rattacher les primitifs métachrones survenant dans l'organe controlatéral au premier cancer si la morphologie est similaire. Ainsi, si l'on considère les patientes présentant un premier cancer du sein, la grande majorité des cancers survenant dans le sein controlatéral ne sont pas comptés dans l'estimation de l'incidence car les morphologies sont très semblables pour ces cancers. Les cancers du sein étant particulièrement fréquents chez la femme, cela risquerait de biaiser (sous-estimer) le nombre de cas observés de second cancer. Le SIR de second cancer tous sites confondus serait ainsi sous-estimé chez ces patientes. Ce type de situation peut également se présenter pour les autres organes pairs.

Dans le cadre de l'analyse principale du projet K2-France, nous avons exclu le risque de second cancer survenant dans le même site que le premier afin de ne pas biaiser les estimations produites.

Cependant, pour les organes pairs tels que le sein, le poumon, le rein et le côlon (segmenté en colon ascendant, transverse et descendant), la menace d'un second cancer de l'organe controlatéral constitue une réalité clinique. Il était donc nécessaire de compléter les estimations fournies dans le cadre de l'analyse principale de l'étude K2-France. Des estimations complémentaires ont été produites à partir de données de certains registres qui recueillent des informations sur les cas de seconds cancers survenant dans un même site qu'un premier cancer.

Les estimations obtenues sont rapportées dans le tableau ci-dessous pour chaque organe « pair ». Dans cette analyse, deux méthodes d'enregistrement et de traitement des données sont comparées :

- La méthode « IARC » pour laquelle le risque de second cancer survenant dans le même site que le premier est exclu à cause de l'absence d'enregistrement des seconds cancers d'histologie similaire. Cette méthode correspond à celle utilisée dans l'analyse principale de l'étude K2-France réalisée à partir de la base commune Francim construite suivant les règles d'enregistrement de l'IARC.

- La méthode « registres » pour laquelle les seconds cancers survenant dans le même site sont pris en compte, même si leur histologie est similaire. Ces estimations ont été réalisées à partir des exports des bases de données des registres qui pratiquent ces règles d'enregistrement, avant l'application des critères d'exclusion de l'IACR pour transmission à la base commune Francim.

Il est intéressant de constater que, pour chacune des localisations étudiées, le risque de second cancer était augmenté de manière importante dans l'organe controlatéral. Par rapport à la population générale, le risque relatif de second cancer (SIR) de l'organe controlatéral atteignait ainsi la valeur de 6,01 après un premier cancer du poumon, 5,22 après un cancer du rein. Pour les cancers du côlon et du sein, les valeurs des risques relatifs étaient respectivement de 1,99 et 1,69.

On peut également constater que la prise en compte de ces cancers dans l'estimation globale du risque de second cancer (tous sites confondus) fait varier l'estimation obtenue. Pour le poumon, par exemple, le fait d'exclure le risque de second cancer du poumon entraîne une sous-estimation du risque global de second cancer, le SIR passant de 2,13 à 1,48, ce qui correspond à une différence de 29%. Cette différence d'estimation du SIR global tous site de seconds cancers confondus était de 18% pour le rein, 10% pour le sein et 9% pour le colon.

**Table 6.** Risk of SPC arising in the same site as a first primary cancer of paired organs, by first cancer site and type of registration method, K2-France study cancer registries<sup>a</sup>, 1989-2004

First cancer site	Second cancer site	Registration method <sup>b</sup>	n	O	E	PYR	SIR	EAR <sup>e</sup>
Colon <sup>a</sup>	Colon	Registries	6,602	105	52.85	34,598	1.99	15.1
		IARC <sup>c</sup>	6,682	0	0.00	35,485	-	-
	All sites <sup>d</sup>	Registries	6,602	681	565.60	34,598	1.20	33.4
		IARC <sup>c</sup>	6,682	574	527.83	35,485	1.09	13.0
Lung, bronchus and trachea <sup>a</sup>	Lung, bronchus and trachea	Registries	5,491	129	21.42	11,368	6.02	94.6
		IARC <sup>c</sup>	5,571	0	0.00	11,750	-	-
	All sites <sup>d</sup>	Registries	5,491	392	184.10	11,368	2.13	182.9
		IARC <sup>c</sup>	5,571	250	168.97	11,750	1.48	69.0
Breast <sup>a</sup>	Breast	Registries	32,658	1166	690.41	239,506	1.69	19.9
		IARC <sup>c</sup>	33,194	0	0.00	248,117	-	-
	All sites <sup>d</sup>	Registries	32,658	2954	2046.77	239,506	1.44	37.9
		IARC <sup>c</sup>	33,194	1831	1411.11	248,117	1.30	16.9
Kidney <sup>a</sup>	Kidney	Registries	2,826	43	8.23	15,779	5.22	22.0
		IARC <sup>c</sup>	2,857	0	0.00	16,234	-	-
	All sites <sup>d</sup>	Registries	2,826	375	234.68	15,779	1.60	88.9
		IARC <sup>c</sup>	2,857	304	233.90	16,234	1.30	43.2

SPC, second primary cancer; n, number of followed patients; O, Observed; E, Expected; PYR, person-years at risk; SIR, standardized incidence ratio; EAR, excess absolute risk; CI, confidence interval.

a Cancer registries contribution depended on first cancer site - **Colon:** Bas-Rhin, Tarn; **Lung, bronchus and trachea:** Bas-Rhin; **Breast:** Bas-Rhin, Doubs, Isère, Somme, Tarn; **Kidney:** Bas-Rhin, Tarn.

b The "Registries" registration method corresponds to a crude version of cancer registries databases before exclusion of SPC with similar site and histology, while the "IARC" one was constituted following the IARC registration rules for multiple primary cancers.

c SPC occurring in the same site as the first primary cancer were excluded from SPC risk calculation.

d Excluding non-melanoma skin cancer.

e Number of excess cancers per 10,000 person-years at risk.

Ces résultats montrent que le risque de second cancer dans l'organe controlatéral est augmenté par rapport à la population générale. Ainsi, la non-prise en compte de ces tumeurs dans les études épidémiologiques menées à partir des données de registres suivant les règles d'enregistrement de l'IARC conduit à une sous-estimation du risque global de second cancer chez ces patients.

En perspective, ces résultats montrent l'intérêt d'enregistrer de manière systématique ces seconds cancers survenant dans les organes pairs. Ceci permettra d'harmoniser, ce faisant, les pratiques des registres en la matière.

Les résultats de ce travail complémentaire font l'objet d'un article court (short report) qui est en cours de finalisation.

### **5.2.2 Prise en compte à tort de seconds cancers en tant que premiers cancers par manque de recul des registres**

Les registres dont l'enregistrement des cas a débuté peu de temps avant 1989 sont davantage exposés au risque de considérer, à tort, certains seconds cancers en tant que premier cancer si la date d'incidence du premier cancer est antérieure à la date de création du registre.

L'ampleur de ce phénomène et les conséquences éventuelles sur les résultats estimés ont fait l'objet d'une analyse de sensibilité rapportée dans la discussion de l'article en annexe. Dans ce cadre, nous avons estimé, à partir des données du registre des cancers du Bas-Rhin dont la première année d'enregistrement remonte à 1975, les résultats que nous aurions obtenus si le recul avait été de 10 ans, 5 ans ou 0 années avant 1989, qui constitue la première année d'inclusion des cas dans l'étude K2-France.

Les résultats sont présentés dans la table ci-dessous. On constate que l'inclusion, à tort, de seconds cancers en tant que premier cancer conduit à une légère surestimation des SIR et EAR. En effet, cela s'explique par la non-exclusion de patients présentant un profil particulièrement à risque de cancer, comment peut en témoigner la présence de deux cancers chez ces patients.

L'amplitude de ce biais reste cependant très réduite. En effet, la différence n'est que de 0,6% pour le SIR et de 2,3 cas en excès pour 10 000 personnes-années pour l'EAR en cas de recul nul par rapport à un recul de 10 ans. Il est à noter que la plupart des registres de l'étude K2-France disposent de 5 ans de recul, avec des périodes d'enregistrement débutant entre 1975 à 1983. Seul le registre de la Manche n'entre pas dans ce cadre avec une période d'enregistrement débutant en 1994. Cependant, comme ce registre contribue à 7,4% des cas de la cohorte K2-France, l'amplitude de ce biais lié au manque de recul est faible.

<b>Table 7.</b> Analyse de sensibilité : étude de l'impact de l'ancienneté des registres sur l'estimation du risque de second cancer			
<b>Recul par rapport à 1989</b>	<b>10 ans (1979)</b>	<b>5 ans (1984)</b>	<b>0 années (1989)</b>
SIR global	1,4525	1,4541	1,4606
Variation de l'estimation par rapport à 10 ans	-	+0,1%	+0,6%
EAR global (/ 10 000 PYR)	51,1	51,4	52,3
Variation de l'estimation par rapport à 10 ans	-	+0,6%	+2,3%

### 5.2.2 Recours à des modélisations fines des taux d'incidence de référence

Comme indiqué dans la section méthode de ce manuscrit, les taux d'incidence de référence des premiers cancers ont été modélisés à l'aide de modèles âge-période-cohorte en utilisant des fonctions spline de lissage pour les composants « âge » et « cohorte » en accord avec les méthodes utilisées pour l'estimation nationale de l'incidence des cancers en France (23). Cette méthode est particulièrement intéressante pour les localisations de cancers rares, où le nombre de cas de cancers peut varier de façon importante d'une année à l'autre, ce qui peut conduire à une certaine instabilité des taux d'incidence estimés par département, sexe, classe d'âge de 5 ans et période de 5 années d'incidence.

Ce lissage été utilisé pour la quasi-totalité des localisations de premier cancer, à l'exception des cancers de la prostate. En effet la diffusion progressive de l'usage du dosage du PSA a conduit à d'importantes modifications des taux d'incidence spécifiques du cancer de la prostate par âge en fonction des années. Cet effet variable de l'âge en fonction de la période de diagnostic ne pouvant pas être capté de manière satisfaisant par la forme d'une fonction spline unique, nous avons décidé

de ne pas recourir à un lissage des taux d'incidence pour cette localisation. Compte-tenu du nombre important de cas de cancers diagnostiqués chaque année pour cette localisation, l'utilisation des taux d'incidence directement observés sans modélisation préalable semble tout à fait robuste en l'état.



## 6. Réponses aux observations du comité d'évaluation

### 6.1. Synthèse des évaluations

#### Annexe 1

*« Le projet déposé, visant à évaluer sur la base de 8 registres des cancers français le risque de cancer ultérieur chez les survivants d'un premier cancer en France, est en pleine adéquation avec la thématique soutenue dans cet appel à recherches.*

*Les objectifs sont clairs. L'objectif principal est de faire un état des lieux des risques de cancer ultérieur chez les survivants d'un premier cancer en France (épidémiologie descriptive). Les objectifs secondaires sont plus d'ordre méthodologique et contribueront à évaluer l'impact des modes d'enregistrement des tumeurs sur les indicateurs estimés.*

*Les méthodes statistiques sont clairement présentées et vont permettre de répondre aux objectifs de l'étude. Néanmoins, il n'est pas clairement exposé la façon dont les sujets perdus de vue seront traités dans cette analyse. Les biais potentiels liés aux perdus de vue ne peuvent-être évalués avec les données fournies ici.*

*En travaillant sur la base de 8 registres des cancers en France, la base de données devrait permettre de répondre aux objectifs fixés. Néanmoins, il aurait été souhaitable de connaître, même grossièrement avec un intervalle, la taille de la population étudiée dans cette étude. Le projet présente un caractère innovant, même s'il repose sur une méthodologie utilisée depuis longtemps, car il permettra pour la première fois d'avoir des estimations pour la France de l'incidence des cancers secondaires chez l'adulte. Ces données seront obtenues à partir de registres qui ne couvrent qu'une partie de la population française (env. 15%), mais aucun enregistrement national ne permet à l'heure actuelle d'avoir des données plus fines. »*

## 6.2. Réponses

Dans le cadre de l'étude K2-France, nous avons effectivement utilisé l'approche « par personnes-années », qui est semblable à celle proposée dans les autres travaux de ce type à partir des données de registres des cancers. Cependant, l'analyse multivariée de l'influence des caractéristiques des patients sur les SIR et les EAR constitue un aspect tout à fait original de ce travail, ce qui ouvre de nouvelles perspectives de recherche dans l'optique de mieux comprendre les facteurs associés au risque de second cancer chez les personnes atteintes d'un premier cancer.

L'absence d'informations quant à la migration de certains patients en dehors de la zone couverte par les registres peut constituer un biais dans ce type d'étude. Ce point est discuté en tant que limite dans l'article en annexe. En effet, les cas de seconds cancers survenant chez les migrants ne sont pas enregistrés lorsque ces patients ne résident plus dans le département qu'ils habitaient à la date du diagnostic de leur premier cancer.

Cependant, les registres n'étant pas supposés enregistrer les cas de cancers de personnes n'habitant plus dans la zone géographique dont ils ont la charge, le problème vient principalement, dans le cadre de notre étude, d'une absence de censure des personnes-temps à risque à la date de migration des patients. Cela conduit à une surestimation du nombre de cas attendus et donc à une sous-estimation des SIR et des EAR.

Ce biais aurait pu être neutralisé en censurant les personnes-temps à risque à la date de migration, mais ce type d'information n'est pas disponible en routine dans les bases de données des registres. Plusieurs solutions ont été discutées afin de tenter d'apporter une réponse à cette problématique, notamment via la collecte d'informations sur la présence effective ou non des patients dans les différents départements par l'étude des listes électorales. Cette proposition s'est cependant heurtée à plusieurs obstacles, notamment en termes de faisabilité (disponibilité partielle des listes électorales) et de coût (nécessité de recherche individuelle des cas non retrouvés par contact avec les médecins traitants).

Toutefois, d'après les données de l'INSEE issues du recensement, la moyenne annuelle du taux de migration hors département était estimée à 3,1% entre

1999 et 2004 (27). Ce taux était de 6,9% chez les 20-29 ans et diminuait avec l'avancée en âge pour atteindre 1,2% chez les personnes de 60 ans ou plus. Étant donné que l'âge moyen des personnes incluses dans cette étude était supérieur à 60 ans (64,2 ans), il est raisonnable de penser que ce biais lié à la migration des patients, bien que plus important chez les adultes jeunes, n'a pas considérablement impacté les résultats présentés.

Enfin, une étude récente menée à partir de plusieurs bases de données de cohortes américaines de patients atteints d'un premier cancer dans l'enfance n'a pas mis en évidence de biais significatif concernant les estimations du risque de second cancer produites par le SEER program lié à la migration de certains patients en dehors de leur zone de résidence (28).

L'étude K2-France a porté sur 289 967 patients atteints d'un premier cancer diagnostiqué entre 1989 et 2004 dans 8 départements français. Cette zone couvre six millions d'habitants, ce qui représente 9,6% de la population française métropolitaine. Bien que ce travail suppose que le risque de second cancer estimé à partir de cette cohorte soit représentatif de celui de la population française dans son ensemble, il n'existe pas, à ce jour, en France de données permettant de fournir des estimations avec un degré de représentativité plus élevé.

A l'avenir, la mise à jour des données de suivi des sujets enregistrés dans les registres dans le cadre de l'étude de la survie des patients atteints de cancer en France permettra de disposer d'une période d'étude plus étendue et d'inclure davantage de registres généraux. Cette perspective permettra d'améliorer encore la représentativité.

## **6. Valorisation**

Les résultats de l'analyse principale de l'étude K2-France ont été valorisés sous la forme d'un article scientifique, de quatre communications orales dans des congrès de dimension internationale et de deux communications affichées.

### **6.1 Article scientifique**

Les résultats de l'analyse globale de l'étude K2-France sont valorisés par un article scientifique dont le processus de publication est en cours de révision dans la revue BMC Cancer. Le manuscrit correspondant figure en annexe (annexe 3).

*Jégu J, Colonna M, Daubisse-Marliac L, Trétarre B, Ganry O, Guizard A-V, Bara S, Troussard X, Bouvier V, Woronoff A-S, Velten M. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France. Article en cours de révision dans la revue BMC Cancer.*

### **6.2 Communications orales et affichées**

Les résultats produits ont permis la réalisation de communications orales ou affichées lors des manifestations suivantes : 5<sup>e</sup> Congrès international d'Épidémiologie ADELFF/EPITER, (septembre 2012, Bruxelles), 6<sup>e</sup> Forum du Cancéropôle du Grand-Est (novembre 2012, Strasbourg), Colloque Registres et Politiques de Santé Publique (décembre 2012, Paris), 38<sup>e</sup> Réunion du Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine - GRELL (mai 2013, Syracuse), 2<sup>e</sup> Journée d'Épidémiologie des Hémopathies Malignes lors du Symposium InterLymph (Juin 2013, Dijon), 35<sup>e</sup> Conférence de l'Association internationale des registres des cancers - IACR (octobre 2013, Buenos Aires).

## 6.2.1 Communications orales

- J. Jégu, P. Grosclaude, M. Colonna, A.-V. Guizard, A.-S. Woronoff, M. Velten. Risque de deuxième cancer en France : premiers résultats de l'étude K2-France. V<sup>e</sup> Congrès international d'Épidémiologie ADELFF/EPITER, 12-14 septembre 2012, Bruxelles. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2012;60:S64  
*Annexes 4.1.1 (résumé) et 4.1.2 (diaporama).*
- J. Jégu, M. Colonna, L. Daubisse-Marliac, B. Trétarre, O. Ganry, A.-V. Guizard, S. Bara, X. Troussard, V. Bouvier, A.-S. Woronoff, M. Velten. Second primary cancers in France: effect of patient characteristics on second primary cancer risk. 38th Meeting of the Group for Epidemiology and Registration of Cancer of Latin Language Countries (GRELL), May 2013, Syracuse, Italia.  
*Annexe 4.4.1 (résumé) et 4.4.2 (diaporama).*
- J. Jégu, K2-France Project. 2<sup>e</sup> Journée d'Epidémiologie des Hémopathies Malignes - Symposium InterLymph, juin 2013, Dijon.  
*Annexe 4.5.1 (résumé) et 4.5.2 (diaporama)*
- J. Jégu, M. Colonna, L. Daubisse-Marliac, B. Trétarre, O. Ganry, A.-V. Guizard, S. Bara, X. Troussard, V. Bouvier, A.-S. Woronoff, M. Velten. Second primary cancers in France: effect of patient characteristics on second primary cancer risk. 35<sup>e</sup> Conférence de l'Association internationale des registres des cancers – IACR, octobre 2013, Buenos Aires.  
*Annexe 4.6.1 (résumé) et 4.6.2 (diaporama)*

## 6.2.2 Communications affichées

- J. Jégu, B. Trétarre, B. Lapôtre-Ledoux, A. Buemi, S. Bara, A.-V. Guizard, V. Bouvier, X. Troussard, P. Delafosse, L. Daubisse-Marliac, A.-S. Woronoff, M. Velten. Factors associated with the risk of second primary cancer: results of the K2-France study. 6e Forum du Cancéropôle du Grand-Est, 13-14 novembre 2012, Strasbourg.  
*Annexes 4.2.1 (résumé) et 4.2.2 (poster).*
- J. Jégu, M. Velten, pour Francim, les registres des cancers du groupe de travail K2-France. Intérêt des registres pour l'estimation du risque de deuxième cancer: le projet K2-France. Colloque Registres et Politiques de Santé Publique, 6-7 décembre 2012, Paris.  
*Annexes 4.3.1 (résumé) et 4.3.2 (poster).*

## 7. Perspectives

La poursuite du processus de publication de l'article global de cette étude est en cours. Un article sous format court (short report) sur l'estimation du risque de second cancer survenant dans le même site qu'un premier cancer des organes pairs est en cours de finalisation. Par ailleurs, plusieurs projets de recherche menés à partir de la base de données K2-France sont actuellement engagés :

- Évolution du risque de second cancer lié au tabac selon l'année de diagnostic d'un premier cancer de la vessie. Projet coordonné par M. Velten et J. Jégu, Registre des cancers du Bas-Rhin.
- Prédiction du risque de second cancer chez les personnes atteintes d'un premier cancer. Projet coordonné par M. Velten et J. Jégu, Registre des cancers du Bas-Rhin.
- Incidence des seconds cancers à la suite d'un diagnostic de Lymphome malin non hodgkinien. Projet coordonné par M. Maynadié et X. Troussard, Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or et Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie.
- Incidence des seconds cancers après un diagnostic de lymphome de Hodgkin. Projet coordonné par A. Monnereau, Registre des hémopathies malignes de Gironde.

Il est à noter que ces projets bénéficient du traitement des données et des programmes d'analyse-types établis dans le cadre de l'analyse principale du projet K2-France par le registre du Bas-Rhin (calcul des taux d'incidence de référence, estimation des personnes-temps à risque, calcul des ratios standardisés d'incidence et des excès de risque absolu de second cancer, programmes permettant de réaliser les analyses multivariées). Ceci permet de garantir l'homogénéité de la méthode utilisée, quel que soit le-sous groupe étudié. Cette étroite collaboration entre registres a pour but d'accélérer la production puis la publication de résultats permettant de mieux comprendre, pour certaines localisations de premier cancer, les raisons de l'augmentation du risque de second cancer en France.

## Bibliographie

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific Publication. Lyon: IARC; 2007.
2. Ganz PA. A teachable moment for oncologists: cancer survivors, 10 million strong and growing! *J. Clin. Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5458–60.
3. Curtis R, Ries L, Hacker D, Edwards B, Tucker M, Fraumeni JJ. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. NIH Publ. Bethesda: National Cancer Institute; 2006.
4. Crocetti E, Buiatti E, Falini P, the Italian Multiple Primary Cancer Working Group. Multiple primary cancer incidence in Italy. *Eur. J. Cancer.* 2001 Dec;37(18):2449–56.
5. Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *Br. J. Cancer.* 1993 Feb;67(2):391–5.
6. Storm HH, Lynge E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80; influence of possible underreporting and suggested risk factors. *Yale J Biol Med.* 1986 Oct;59(5):547–59.
7. Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953-1991. *Int. J. Cancer.* 1995 Feb 8;60(4):464–70.
8. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2012 Jun;103(6):1111–20.
9. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int. J. Cancer.* 2001 Jul 15;93(2):155–61.
10. Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Giles G. Second Primary Cancers in Victoria. Melbourne: Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria; 2009 Aug.
11. Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. *Yale J Biol Med.* 1986 Oct;59(5):517–31.
12. Youlden DR, Baade PD. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2011;11:83.
13. Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship-genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. 2006 Jan 4;15–25.



14. Jégu J, Velten M. Second Primary Cancers in Bas-Rhin. Caen, France; 2011. p. 92–3.
15. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2013.
16. Jooste V, Grosclaude P, Remontet L, Launoy G, Baldi I, Molinié F, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of solid cancers in France. *International Journal of Cancer*. 2013;132(10):2370–7.
17. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *International Journal of Cancer*. 2013;132(10):2378–87.
18. Roche L, Danieli C, Belot A, Grosclaude P, Bouvier A-M, Velten M, et al. Cancer net survival on registry data: Use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *Int. J. Cancer*. 2012 Sep 10;
19. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of haematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. 2012 Oct 3;
20. IARC, IACR, ENCR. International rules for multiple cancers (ICD-O Third Edition) [Internet]. Lyon, France: World Health Organisation; 2004. Available from: [http://www.iacr.com.fr/MPrules\\_July2004.pdf](http://www.iacr.com.fr/MPrules_July2004.pdf)
21. Fritz A, Percy C, Lang A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. International classification of diseases for oncology. Third edition. Geneva: World Health Organization; 2008.
22. De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, et al. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur. J. Cancer*. 2009 Apr;45(6):909–30.
23. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3):159–75.
24. Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC Press. Lyon, France; 1987.
25. Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat Med*. 2004 Jan 15;23(1):51–64.
26. Jégu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2013 Jan;49(1):9–14.

27. Baccaïni B. Les flux migratoires interrégionaux en France depuis cinquante ans. *Population*. 2007;62:143–60.
28. Kovalchik SA, Pfeiffer RM. Re: Assessment of Impact of Outmigration on Incidence of Second Primary Neoplasms in Childhood Cancer Survivors Estimated From SEER Data. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2012 Mar 10;104(19):1517–8.

## Second primary cancer among head and neck cancer survivors

Jérémie Jégu<sup>1,2</sup>, Florence Binder-Foucard<sup>1,2</sup>, Michel Velten<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Bas-Rhin Cancer Registry, Department of Epidemiology and Public Health, EA 3430, Faculty of Medicine, University of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Department of Epidemiology and Biostatistics, Paul Strauss Comprehensive Cancer Center, Strasbourg, France

5<sup>ème</sup> forum du Cancéropôle du Grand-Est, Strasbourg 2011



1



The number of people living with a cancer is increasing

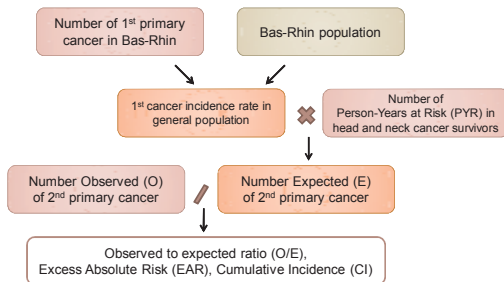
- More and more cancer survivors face the risk of developing a new primary cancer
- Risk of new cancer in cancer survivors is superior to the risk in general population<sup>1</sup>
- In Bas-Rhin, men with first head and neck cancer are strongly at risk to develop new cancers<sup>2</sup>

Objective: To assess the incidence of second primary cancer among head and neck cancer survivors in Bas-Rhin, France

2

## Methods

- Population: men with 1<sup>st</sup> primary head and neck cancer (oral cavity, pharynx) diagnosed between 1975 and 2004 in Bas-Rhin
- 2<sup>nd</sup> primary cancer: 1<sup>st</sup> subsequent primary cancer > 2 months after 1<sup>st</sup> cancer diag.
- Indirect standardization method<sup>1,3</sup>



3

## Results

5,608 male patients with 1<sup>st</sup> head and neck cancer

↓ 17,126 PYR

1,189 2<sup>nd</sup> primary cancer Observed (219 Expected)

- Head and neck cancer survivors had a 5.4 relative risk of developing a new cancer compared to the general population (O/E=5.4, 95%CI 5.1-5.8)
- The Excess Absolute Risk was of 566 additional cancer cases per 10,000 PYR
- 18.6% of these patients developed a 2<sup>nd</sup> primary cancer by 10 years of follow-up

4

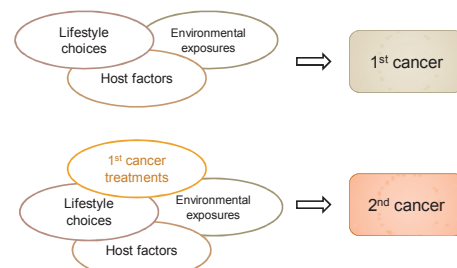
- By 2<sup>nd</sup> primary cancer site:

2 <sup>nd</sup> primary cancer site	Observed	Expected	O/E (95%CI)	EAR
Head and neck	378	20	18.9 (17.0-20.9)	209
Lung, bronchus	364	37	9.8 (8.9-10.9)	191
Esophagus	165	7	23.6 (20.1-27.5)	92
Prostate	46	43	1.1 (0.8-1.4)	2
Large Bowel	46	29	1.6 (1.2-2.1)	10
Liver	30	8	3.8 (2.5-5.4)	13
Urinary bladder	17	12	1.4 (0.8-2.3)	3
Kidney, other urinary tract	15	9	1.7 (0.9-2.8)	4

- 10-years cumulative incidence: head and neck 5.9%, lung and bronchus 6.0%, esophagus 2.7%

## Discussion

- How to explain the excess risk of cancer in cancer survivors ? <sup>4</sup>

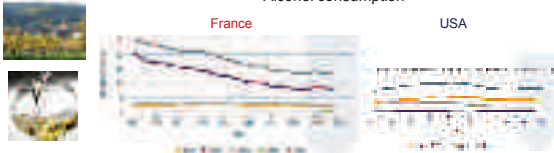


6

2 <sup>nd</sup> primary cancer site	O/E Bas-Rhin	O/E USA (5)	EAR Bas-Rhin	EAR USA (5)
Head and neck	18.90	17.73	209	96
Lung, bronchus	9.84	3.79	191	92
Esophagus	23.57	13.9	92	33

- Alcohol consumption<sup>6</sup>

France USA



- Tobacco consumption (Smoking prevalence in men in 2006)  
France 36% USA 25%

- Late adverse effects of treatments ?

5% of second cancers may be related to radiotherapy in head and neck cancer survivors in the USA<sup>9</sup>

7

## Conclusions

- Head and neck cancer survivors are strikingly at high risk to develop new tobacco and alcohol related cancers in Bas-Rhin
- Prevention strategies should be strengthened
  - Promoting smoking cessation and moderate alcohol consumption in general population
  - Lifestyle change interventions among patients with a first head and neck cancer
- Better understanding of the excess risk of second cancer is required to help clinicians and patients
  - Choice of treatment
  - Prevention strategies
  - Clinical follow-up
- Extension of this analysis to other French cancer registries  
IRESP, INSERM, INCA funding: "Risque de cancer ultérieur chez les survivants d'un premier cancer en France (K2-France)"

8

## Acknowledgments

### Cancer registry staff

Julie BOUQUET	Ozlem KILCI
Eveline CHAUMONT	Fatima LAAMRANI
Sylvie COLLE	Catherine LEGLAYE
Cécile DUFOUR	Andréi MELNIKOV
Aurélia GRYZKA	Brigitte PAULEN
Evelyne HUGEL	Evelyne RAPP
Evelyne KEIME	Souhila SAHAOUI
Meheni KHELLAF	

### Local partners

Private and public hospitals  
Pathologists  
General Practitioners

### Institutional partners



Contact - [jeremie.legu@unistra.fr](mailto:jeremie.legu@unistra.fr)

9

## Bibliography


- Curtis R, Freedman D, Ron E, Ries L, Hacker D, Edwards B, et al. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. NIH Publ. Bethesda: National Cancer Institute; 2006.
- Jégu J, Velten M. Second Primary Cancers in Bas-Rhin. In: XXXVI GRELL Meeting. Caen, France; 2011. p. 92-93.
- Breslow N, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Press. Lyon, France: 1987.
- Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship—genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. J. Natl. Cancer Inst. 2006;Jan 4;98(1):15-25.
- Brown M, McCarron P, Freedman M. New malignancies following cancer of the Buccal Cavity and Pharynx. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Tucker P, Ries LA, Hacker D, et al., editors. New malignancies among cancer survivors: SEER Program Cancer Registries. Bethesda: National Cancer Institute; 2006. p. 15-56.
- Global Status Report on Alcohol and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009
- de Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. Lancet Oncol. 2011 Apr;12(4):353-60.

10


### Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer in Bas-Rhin

Jérémie Jégu<sup>1,2</sup>, Florence Binder-Foucard<sup>1,2,3</sup>, Michel Velten<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Bas-Rhin Cancer Registry, Department of Epidemiology and Public Health, EA 3430, Faculty of Medicine, University of Strasbourg, Strasbourg, France  
<sup>2</sup>Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France  
<sup>3</sup>Department of Epidemiology and Biostatistics, Paul Strauss Comprehensive Cancer Center, Strasbourg, France



Porto GRELL meeting, 2012



## Context

- 635,000 new head and neck cancers occurred worldwide in 2008 (95,500 in Europe)
- Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a type of cancer strongly associated with tobacco and alcohol consumption
- Patients with a HNSCC carry a high risk of second primary cancer (SPC): head and neck, esophagus, lung and bronchus
- However, tobacco and alcohol consumption, radiation treatment techniques and patients characteristics changed (HPV)

➔ Did the risk of SPC change over past decades ?

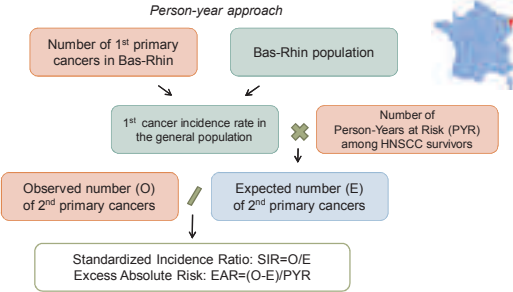
**Objective:** to study the trends over three decades of the risk of SPC among patients with a HNSCC in Bas-Rhin, France

Ferlay et al., 2008; Ferlay et al., 2012; Chuang et al., 2008; Curtis et al., 2006; Morris et al., 2011

## Methods

- Patients with a 1<sup>st</sup> HNSCC (oral cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx) diagnosed between 1975 and 2006 in Bas-Rhin, France
- Followed up to 10 years or until December 31<sup>st</sup>, 2006
- SPC: 1<sup>st</sup> subsequent primary cancer > 2 months after 1<sup>st</sup> HNSCC diagnosis

*Person-year approach*



Standardized Incidence Ratio: SIR=O/E  
 Excess Absolute Risk: EAR=(O-E)/PYR

## Multivariate approach

**Poisson regression models:**

$$\text{SIR} : \log(O_j) = \log(E_j) + \alpha + x\beta$$

$$\text{EAR} : \log(O_j - E_j) = \log(\text{PYR}_j) + \alpha' + x\beta'$$

Individual follow-up data are split into follow-up time-bands j

x is a covariate vector including intervals of follow-up time and other covariates

➔ This allows to assess the effect of year of 1<sup>st</sup> cancer diagnosis, taking into account potential confounders (sex, age, subsite of HNSCC...)

Breslow and Day, 1987; Dickman et al., 2004; Reulen et al., 2008; Reulen et al., 2011

## Results

6,258 patients with a 1<sup>st</sup> HNSCC

↓ 22,840 PYR

1,326 SPC Observed (284 Expected)

- HNSCC survivors presented a 4.7 higher risk of SPC SIR = 4.7 (95% CI: 4.4-4.9)
- EAR of 456.2 excess cancers per 10,000 PYR
- Highest EARs values were observed for SPC of
  - Lung and bronchus: 172.8
  - Head and neck: 159.3
  - Esophagus: 72.5

- Patient characteristics changed over years of 1<sup>st</sup> HNSCC diagnosis

Year of index HNSCC diagnosis	1975-1979 (%)	1980-1984 (%)	1985-1989 (%)	1990-1994 (%)	1995-1999 (%)	2000-2006 (%)	$\chi^2$ test (P)	
Sex	Male	94.6	93.6	92.1	91.3	88.8	84.3	<.001
	Female	5.4	6.4	7.9	8.7	11.2	15.7	
Age at index HNSCC diagnosis	≤49 y	29.5	25.4	21.1	22.1	22.8	18.8	<.001
	50 y - 59 y	31.8	41.2	42.5	34.5	31.3	34.4	
	60 y - 69 y	24.9	21.5	24.4	32.0	30.7	26.1	
	≥70 y	13.8	11.9	12.0	11.4	15.2	20.7	
Subsite of index HNSCC	Oral cavity	34.2	38.7	36.1	34.5	34.5	34.9	<.001
	Oropharynx	17.8	18.6	18.8	19.7	21.1	22.9	
	Hypopharynx	20.7	22.2	23.4	22.5	25.4	22.4	
	Larynx	27.3	20.5	21.7	23.3	19.0	19.8	

- Univariate analyses showed that estimated SIRs and EARs differed over year of HNSCC diagnosis, age, sex, HNSCC subsite and follow-up

➔ A multivariate approach was advisable

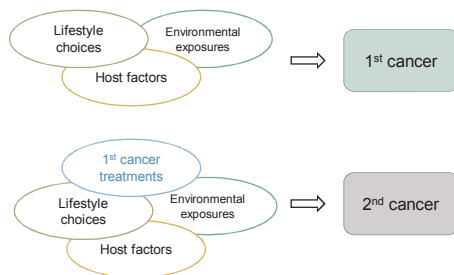
## Multivariate analyses

All SPC sites		Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P
Sex	Male	1.00 (ref)	<.001	1.00	<.001
	Female	0.57		0.58	
Age at index HNSCC diagnosis	≤49 y	1.00 (ref)	.014	1.00	.053
	50 y - 59 y	1.12		1.04	
	60 y - 69 y	1.28		1.03	
	≥70 y	1.04		0.68	
Subsite of index HNSCC	Oral cavity	1.00 (ref)	<.001	1.00	<.001
	Oropharynx	0.99		0.99	
	Hypopharynx	1.01		1.02	
	Larynx	0.68		0.56	
Year of index HNSCC diagnosis	1975 - 1979	1.00 (ref)	.001	1.00	.013
	1980 - 1984	1.15		1.12	
	1985 - 1989	1.29		1.26	
	1990 - 1994	1.25		1.20	
	1995 - 1999	1.10		1.02	
2000 - 2006		0.85		0.80	
Follow-up	2 m - <1 y	1.00 (ref)	.005	1.00	.002
	1 y - <5 y	1.25		1.03	
	5 y - ≤10 y	1.10		0.77	

SPC site	Lung, bronchus		HNSCC		Esophagus		
	Ratio of EARs	P	Ratio of EARs	P	Ratio of EARs	P	
Sex	Male	1.00	<.001	1.00	.016	1.00	.118
	Female	0.45		0.59		0.60	
Age at index HNSCC diagnosis	≤49 y	1.00	.268	1.00	<.001	1.00	.107
	50 y - 59 y	1.23		0.95		1.01	
	60 y - 69 y	1.33		0.71		0.93	
	≥70 y	1.12		0.36		0.42	
Subsite of index HNSCC	Oral cavity	1.00	.002	1.00	<.001	1.00	.015
	Oropharynx	1.13		0.95		0.95	
	Hypopharynx	1.47		0.77		1.10	
	Larynx	0.81		0.45		0.52	
Year of index HNSCC diagnosis	1975 - 1979	1.00	.174	1.00	<.001	1.00	.029
	1980 - 1984	1.18		1.40		1.29	
	1985 - 1989	1.45		1.35		1.37	
	1990 - 1994	1.62		1.10		0.82	
	1995 - 1999	1.41		0.76		1.08	
2000 - 2006		1.35		0.47		0.47	
Follow-up	2 m - <1 y	1.00	.004	1.00	.352	1.00	.023
	1 y - <5 y	1.13		0.98		1.06	
	5 y - ≤10 y	0.73		0.83		0.62	

EARs of SPC of head and neck and esophagus sites decreased by 53%, but the EAR of lung SPC remained high and unchanged

## Discussion



Travis et al, 2006

2 <sup>nd</sup> primary cancer site	EAR Bas-Rhin	EAR USA
Head and neck	159	96
Lung, bronchus	173	92
Esophagus	73	33

Alcohol consumption

France USA



Tobacco consumption (Smoking prevalence in men in 2006)

France 36% USA 25%

Late adverse effects of treatments ?

5% of second cancers may be related to radiotherapy in head and neck cancer survivors in the USA

HPV virus ?

Curtis et al, 2006; WHO, 2009; WHO, 2011; de Gonzalez et al, 2011; Morris et al, 2011

## Conclusions

- Poisson regression models: a newsworthy approach to model SPC risks on the basis of cancer registry data
- Excess risks of SPC of head and neck and esophagus sites decreased in Bas-Rhin by 53% over past decades
- ... but the risk of lung SPC remains high and unchanged
- Further developments within the framework of the K2-France project

### Cancer registry staff

Julie BOUQUET	Meheni KHELLAF
Éveline CHAUMONT	Fatima LAAMRANI
Anna COLSON	Catherine LEGLAYE
Sylvie COLLE	André MELNIKOV
Cécile DUFOUR	Brigitte PAULEN
Aurélia GRYCZKA	Evelyne RAPP
Evelyne HUGEL	Souhila SAHAOUI

### Local partners

Private and public hospitals  
Pathologists  
General Practitioners

and the Cancéropôle du Grand-Est for his financial support

LESP web site: <http://epidemi.unistra.fr/>

Contact - [jeremie.jegu@unistra.fr](mailto:jeremie.jegu@unistra.fr)

### Acknowledgments



## Bibliography

- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC Press, Lyon, France; 1987
- Chuang S-C, Scelo G, Tonita JM, Tamayo S, Jonasson JG, Kilelew EV, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int. J. Cancer*. 2009 Nov 15;123(10):2390-6.
- Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hackler DG, Edwards BK, et al. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. NIH Publ. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006
- Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat Med*. 2004 Jan 15;23(1):51-64.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Internet]*. IARC CancerBase No. 10. 2010
- Ferlay J, Parkin DM, Steljarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur. J. Cancer*. 2010 Mar;46(4):765-81.
- de Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2011 Apr;12(4):353-360.
- Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control*. 2011 May;22(5):671-9.
- Reulen RC, Taylor AJ, Winter DL, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, et al. Long-term population-based risks of breast cancer after childhood cancer. *Int. J. Cancer*. 2008 Nov 1;123(9):2156-63.
- Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, Kelly J, Lancashire ER, Stiller CA, et al. Long-term Risks of Subsequent Primary Neoplasms Among Survivors of Childhood Cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2011 Jun 8;305(23):2311-2319.
- Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship—genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J. Natl. Cancer Inst*. 2006 Jan 4;98(1):15-25.
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009
- WHO. *Global Status Report on Alcohol and Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.

# XXXVII Riunione del Gruppo per l'Epidemiologia e la Registrazione del Cancro nei Paesi di Lingua Latina

Porto, 16-18 maggio 2012, VII Edizione



## PREMIO ENRICO ANGLESI

*Per un lavoro scientifico presentato nel corso della Riunione*

**Vincitore dell'edizione 2012**

*Jérome JÉGU*

*Il Presidente del GREL*

*Dr. Ana Miranda*

*Il Presidente della Giuria*

*Dr. Stefano Rosso*



### Factors associated with the risk of second primary cancer First results of the K2-France study

Jérémie Jégu<sup>1,2,8</sup>, Pascale Grosclaude<sup>4,8</sup>, Marc Colonna<sup>5,8</sup>, Anne-Valérie Guizard<sup>6,8</sup>, Anne-Sophie Woronoff<sup>7,8</sup>, Michel Velten<sup>1,2,3,8</sup>

1 Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, EA3430, Université de Strasbourg  
 2 Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
 3 Service d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Paul Straus, Strasbourg  
 4 Registre des cancers du Tarn, Albi  
 5 Registre des cancers de l'Isère, CHU de Grenoble  
 6 Registre général des tumeurs du Calvados, Centre François Baclesse, Caen  
 7 Registre des cancers du Doubs, CHU Saint Jacques, Besançon  
 8 Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse

V<sup>e</sup> Congrès international d'Epidémiologie  
ADELF/EPITER, Bruxelles 2012

### Context

- 28.8 million of 5-years cancer survivors estimated worldwide in 2008
- Cancer survivors are at greater risk for developing secondary primary cancer (SPC)
- Patient characteristics (sex, age, first cancer site...) have been pointed out to be associated with the risk of SPC
- ... but these characteristics are rarely independent: confounding is likely to occur
  - A multivariate approach is required
- The K2-France study: a nationwide collaborative project gathering data from 11 cancer registries which aims to provide first estimates of SPC risk in France

**Objective:** to study associations between patient characteristics and the risk of SPC among French cancer survivors using a multivariate approach

*Bray et al 2012, Demark-Wahnefried et al 2005, Curtis et al 2006,*

### Methods

- Patients with a 1<sup>st</sup> cancer diagnosed between 1989 and 2004 in the K2-France study covered area (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Manche, Somme and Tarn)
- Follow-up until December 31<sup>st</sup>, 2007
- SPC: 1<sup>st</sup> subsequent primary cancer > 2 months after 1<sup>st</sup> cancer diagnosis, occurring in a different subsite as the first primary

"The person-year approach"

Standardized Incidence Ratio: SIR=O/E  
Excess Absolute Risk: EAR= O/PYR - E/PYR

### Multivariate approach

**Poisson regression models:**

$$\text{SIR: } \log(O_j) = \log(E_j) + \alpha + x\beta$$

$$\text{EAR: } \log(O_j - E_j) = \log(\text{PYR}_j) + \alpha' + x\beta'$$

Individual follow-up data are split into follow-up time-bands j

x is a covariate vector including intervals of follow-up time and other covariates

This allows to assess the proper influence of each patient characteristics (sex, age, year of diagnosis, first cancer site, follow-up) on the risk of SPC

*Breslow and Day, 1987; Dickman et al, 2004; Reulen et al, 2008; Reulen et al, 2011; Jégu et al 2012*

### Results

331,486 patients with a 1<sup>st</sup> cancer

1,645,476 PYR (Median follow-up: 3.9 years)

24,855 SPC Observed (17,716 Expected)

(excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer)

- Cancer survivors presented a 40% higher risk of SPC  
SIR = 1.40 (95% CI: 1.39-1.42)
- EAR of 43.4 excess cancers per 10,000 PYR

### Univariate analyses

	SIR		EAR	
	Males	Females	Males	Females
Sex				
Male	1.40	61.4		
Female	1.41	26.8		
Age at first cancer diagnosis				
≤39 y	2.43	17.5		
40 y-49 y	2.65	57.4		
50 y-59 y	1.91	65.9		
60 y-69 y	1.43	54.4		
70 y-79 y	1.17	28.8		
≥80 y	1.00	0.8		
Year of first cancer diagnosis				
1989-1994	1.42	44.3		
1995-1999	1.39	42.2		
2000-2004	1.39	43.6		
Follow-up				
2 m-<1 y	1.31	33.2		
1 y-<2 y	1.39	41.1		
2 y-<4 y	1.39	41.7		
4 y-<6 y	1.40	42.4		
6 y-<8 y	1.42	45.7		
8 y-<10 y	1.43	47.3		
≥10 y	1.54	61.1		
First cancer site (only main sites are presented)				
Head and neck	3.98	378.5	3.52	199.8
Oesophagus	2.55	242.4	2.24	112.9
Colorectum	1.10	18.7	1.22	20.1
Larynx	2.64	260.5	3.39	200.8
Lung, bronchus and trachea	1.47	66.8	1.28	21.6
Breast	1.20	40.1	1.41	21.6
Prostate	1.11	16.2	-	-
Bladder	1.58	111.3	1.28	28.9
Kidney	1.43	71.1	1.40	34.3

SIRs and EARs values differed over sex, age, follow-up and first cancer site

A multivariate approach was necessary to study factors associated with the risk of SPC

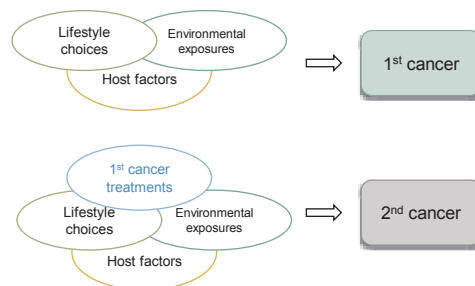
## Multivariate analyses

	Males				Females			
	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P
<b>Age at first cancer diagnosis</b>								
≤39 y	2.13	<.001	0.28	<.001	1.61	<.001	0.49	<.001
40 y-49 y	2.35		0.91		1.32		0.87	
50 y-59 y	1.33		0.95		1.13		1.00	
60 y-69 y	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
70 y-79 y	0.85		0.69		0.87		0.71	
≥80 y	0.75		0.19		0.76		0.24	
<b>Year of first cancer diagnosis</b>								
1989-1994	1.00 (ref)	<.001	1.00 (ref)	.213	1.00 (ref)	<.001	1.00 (ref)	<.001
1995-1999	1.00		0.95		1.09		1.34	
2000-2004	1.08		1.04		1.13		1.44	
<b>Follow-up</b>								
2 m- $<1$ y	1.00 (ref)	.002	1.00 (ref)	<.001	1.00 (ref)	.003	1.00 (ref)	<.001
1 y- $<2$ y	1.07		1.38		1.02		1.13	
2 y- $<4$ y	1.06		1.42		1.01		1.19	
4 y- $<6$ y	1.04		1.41		1.03		1.40	
6 y- $<8$ y	1.02		1.47		1.05		1.64	
8 y- $<10$ y	1.00		1.47		1.03		1.77	
≥10 y	0.95		1.56		1.19		2.84	

\* First cancer site adjustment (results not shown)

The excess risk of SPC increased with follow-up of cancer patients

## Discussion



Travis et al., 2006

## Conclusions

- 1) French cancer survivors face a high risk of new malignancies
- 2) The excess risk of second cancer increases with follow-up
- 3) A personalized clinical surveillance based upon patient characteristics is required to allow optimal:
  - Second cancer prevention
  - Early detection strategies

- EAR increased with follow-up, taking into account age at diagnosis, year of diagnosis and first cancer site

	Males				Females			
	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P
<b>Follow-up</b>								
2 m- $<1$ y	1.00 (ref)	.002	1.00 (ref)	<.001	1.00 (ref)	.003	1.00 (ref)	<.001
1 y- $<2$ y	1.07		1.38		1.02		1.13	
2 y- $<4$ y	1.06		1.42		1.01		1.19	
4 y- $<6$ y	1.04		1.41		1.03		1.40	
6 y- $<8$ y	1.02		1.47		1.05		1.64	
8 y- $<10$ y	1.00		1.47		1.03		1.77	
≥10 y	0.95		1.56		1.19		2.84	

The high carcinogen exposure profile of cancer survivors may reach a full carcinogenic potential with aging

SPC risk constitute a growing threat among cancer survivors

- SPC risk is associated with most of patient characteristics: usual cancer incidence rates calculated with overall population data are not appropriate

Necessity to base SPC risk assessment on patient characteristics

## Conclusions

- 1) French cancer survivors face a high risk of new malignancies
- 2) The excess risk of second cancer increases with follow-up
- 3) A personalized clinical surveillance based upon patient characteristics is required to allow optimal:
  - Second cancer prevention
  - Early detection strategies



### K2-France project cancer registries teams:

Registre des cancers du Bas-Rhin  
 Registre général des tumeurs du Calvados  
 Registre des tumeurs digestives du Calvados  
 Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie  
 Registre des cancers du Doubs  
 Registre des cancers du Haut-Rhin  
 Registre des cancers de l'Hérault  
 Registre des cancers de l'Isère  
 Registre des cancers de la Manche  
 Registre des cancers de la Somme  
 Registre des cancers du Tam

With the collaboration of:  
 Service de biostatistique, hospices civils de Lyon

This work was supported by the "Institut de Recherche en Santé Publique" (IRSP) in the framework of the French Cancer Plan 2009-2013

LESP website: <http://epidemo.unistra.fr/> Contact - [jeremie.jeau@unistra.fr](mailto:jeremie.jeau@unistra.fr)

### Acknowledgments



## Bibliography (1)

- Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International journal of cancer. Journal international du cancer* [Internet].
- Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5814-30.
- Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000.* NIH Publ. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2006
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies.* IARC Press. Lyon, France. 1987
- Dickman PW, Stoggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat Med.* 2004 Jan 15;23(1):51-64.
- Reulen RC, Taylor AJ, Winter DL, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, et al. Long-term population-based risks of breast cancer after childhood cancer. *Int. J. Cancer.* 2008 Nov 1;123(9):2156-63.
- Reulen RC, Frobisher C, Winter DL, Kelly J, Lancashire ER, Stiller CA, et al. Long-term Risks of Subsequent Primary Neoplasms Among Survivors of Childhood Cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2011 Jun 8;305(22):2311-2319.
- Jégu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncology* [Internet]. [cited 2012 Jul 26];(0). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136883751200228X>
- Travis LB, Rabkin CS, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, et al. Cancer survivorship—genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006 Jan 4;98(1):15-25.

## Bibliography (2)

- Crocetti E, Buiatti E, Falini P. Multiple primary cancer incidence in Italy. *Eur. J. Cancer.* 2001 Dec;37(18):2449-56.
- Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int. J. Cancer.* 2001 Jul 15;93(2):155-61.
- Lewi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *Br. J. Cancer.* 1993 Feb;67(2):391-5.
- Youlten D, Baade P. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2011;11(1):83.
- Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. *Yale J Biol Med.* 1986 Oct;59(5):517-31.
- Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Giles G. *Second Primary Cancers in Victoria.* Melbourne: Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria; 2009 Aug.
- Storm HH, Lynge E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80; influence of possible underreporting and suggested risk factors. *Yale J Biol Med.* 1986 Oct;59(5):547-59.
- Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2012 Jun;103(6):1111-20.
- Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953-1991. *Int. J. Cancer.* 1995 Feb 8;60(4):464-70.

découverts par DO avaient un meilleur pronostic que les cancers diagnostiqués cliniquement sur les deux périodes. Le DI était associé à un meilleur pronostic que le DO entre 1996 et 2002, mais cette différence n'était plus observée après 2003.

**Discussion et conclusion.**— La mise en place du DO en Laine-Atlantique est concomitante à une augmentation d'incidence des cancers de stade précoce. Depuis l'instauration des nouvelles modalités de DO, les cancers découverts par DO ont des caractéristiques proches des cancers découverts par DI.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2012.06.071>

### C3-7

#### Le repérage de la macrosomie fœtale en anténatal a-t-il un intérêt médical ?

F. Vendrelli<sup>1,2</sup>, O. Rivière<sup>3</sup>, G. Hébert<sup>4</sup>

<sup>1</sup> CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup> Audipog, Lyon, France

<sup>3</sup> Inserm, UMR 936, Pichet, France

**Introduction.**— Notre étude avait pour objectif principal de déterminer, parmi les enfants nés macrosomiques (sup ou = à 4000 g) si le repérage anténatal de la macrosomie permettait de réduire la survenue de complications néonatales. L'objectif secondaire était d'évaluer, si le repérage anténatal de la macrosomie réduisait la survenue d'un Apgar bas à 5 min, d'un traumatisme néonatal, et de lésions périnéales chez le bébé.

**Méthodes.**— Cette cohorte historique ( $n = 11584$  issus de la base Audipog) a inclus les femmes ayant un fœtus unique en présentation céphalique, à terme. Parmi les enfants nés macrosomiques, nous avons comparé ceux ayant été identifiés comme macrosomique in utero ( $n = 1211$ ) versus ceux ne l'ayant pas été ( $n = 13473$ ). Le critère de jugement principal a été une variable composite (césariennation en salle de naissance, décès en salle d'accouchement ou dans le post-partum immédiat ou transferts en réanimation néonatale). Les résultats ont été exprimés en risques relatifs bruts et Odds ratio ajustés.

**Résultats.**— Le poids de naissance moyen dans la cohorte était de  $4229 \text{ g} \pm 219$ . Le risque ajusté pour notre critère de jugement principal a été de  $1,15$  (95 % IC :  $0,89-1,50$ ) (0,8 versus 8,5 %). Le risque de lésions traumatiques néonatales était plus élevé en cas de macrosomie repérée in utero (aOR :  $1,80$  ; 95 % IC :  $1,34-2,42$ ). On ne retrouvait pas de différence concernant les lésions périnéales dans les deux groupes.

**Discussion et conclusion.**— Parmi les enfants nés macrosomiques, le repérage de la macrosomie in utero ne permet pas d'améliorer les indicateurs néonataux ou la morbidité maternelle.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2012.06.072>

## Session C4—Épidémiologie des cancers—1

### C4-1

#### Étude de cohorte du risque de cancer dans une population traitée par insuline glargine en France

J.-P. Fugère<sup>1</sup>, P.-O. Bosille<sup>2</sup>, P. Rioual<sup>3</sup>, A. Weil<sup>4</sup>, F. Alla<sup>5</sup>, H. Allémann<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Caîssse nationale de l'assurance maladie, Paris, France

**Introduction.**— L'objectif principal de cette étude était d'estimer en France la relation entre l'utilisation de l'insuline glargine et le risque de cancer, en particulier cancer du sein, chez les patients diabétiques de type 2.

**Méthodes.**— Étude de cohorte historique à partir des données exhaustives du régime général de l'assurance maladie (Sniiram) croisées avec les données nationales du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), incluant les diabétiques de type 2 débutant en 2007-2009 un traitement par insuline basale (lente ou intermédiaire). Les Hazard Ratios (HR) ont été estimés à partir de modèles de Cox pour les associations entre le type d'insuline basale et le risque de tout cancer, de cancer du sein ou de sept autres localisations.

**Résultats.**— Pour les 70027 patients inclus, le suivi médian était de 3,67, 2,75 et 2,83 ans chez les patients exposés à l'insuline glargine, l'insuline d'obérimin et

l'insuline humaine respectivement. Les taux d'incidence bruts pour tout cancer dans le groupe insuline glargine comparé aux autres utilisateurs d'insuline basale étaient de 1622 et 1613 pour 100 000 personnes-années respectivement. Aucune association significative n'a été observée entre l'exposition à l'insuline glargine et l'incidence globale de cancer (HR ajusté = 0,97, IC 95 % 0,83-1,07), de cancer du sein (HR ajusté = 1,08, IC 95 % 0,72-1,62) ou des sept autres localisations étudiées.

**Discussion et conclusion.**— Dans une cohorte à l'échelle nationale de patients diabétiques de type 2 nouvellement traités par insuline basale, aucune augmentation du risque de cancer n'a été observée chez les utilisateurs d'insuline glargine comparés aux autres utilisateurs d'insuline basale.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2012.06.073>

### C4-2

#### Risque de deuxième cancer en France : premiers résultats de l'étude K2-France

J. Jégou<sup>1,2,3</sup>, P. Groscheide<sup>4,5</sup>, M. Cosanna<sup>6,7</sup>, A.-V. Guizard<sup>8,9</sup>,

A.-S. Woronoff<sup>10</sup>, M. Velten<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup> Régistre des cancers du Bas-Rhin, laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA 4433, faculté de médecine, université de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Service de santé publique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Francim : réseau français des registres de cancer Toulouse, France

<sup>4</sup> Régistre des cancers du Tarn, Albi, France

<sup>5</sup> Régistre des cancers de l'Isère, CHU de Grenoble, Grenoble, France

<sup>6</sup> Régistre des cancers du Calvados, centre François Baclesse, Caen, France

<sup>7</sup> Régistre des cancers du Doubs, CHU Saint-Jacques, Besançon, France

<sup>8</sup> Service d'épidémiologie et de biostatistique, centre Paul Strauss, Strasbourg, France

**Introduction.**— Au cours des dernières décennies, les progrès thérapeutiques ont conduit à une augmentation de la survie des patients atteints de cancer. Bien que l'incidence des deuxième cancers ait été étudiée dans plusieurs pays, aucune analyse générale de l'incidence des deuxième cancers en France n'a été effectuée à ce jour.

**Méthodes.**— L'analyse réalisée dans le cadre de l'étude K2-France a porté sur l'ensemble des cas de premier et de deuxième cancer primitif, diagnostiqués entre 1989 et 2004 dans les départements couverts par neuf registres généraux du réseau Francim. Selon la méthode de standardisation indirecte, le nombre de cas observés (O) de deuxième cancer survenant dans un délai supérieur à deux mois a été comparé au nombre de cas attendu (A) si les survivants d'un premier cancer présentaient le même risque de cancer que la population générale. Plusieurs indicateurs ont été construits : le rapport O/A, l'excès de risque absolu et l'incidence cumulée de survenue d'un deuxième cancer.

**Résultats.**— L'étude K2-France a bénéficié du soutien de l'Inserm pour l'année 2012. Les premiers résultats en seront présentés à l'occasion du V<sup>e</sup> Congrès international d'épidémiologie Adelf-Epiet à Bruxelles.

**Discussion et conclusion.**— Le nombre de survivants d'un premier cancer est en augmentation. Il est important de pouvoir disposer d'informations concernant le risque, pour ces patients, d'être atteints d'un deuxième cancer au cours de leur vie. L'identification des localisations de deuxième cancer les plus fréquentes et des facteurs individuels qui leur sont associés permettront d'orienter le choix des stratégies de surveillance et de prévention à mettre en place chez ces patients.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2012.06.074>

### C4-3

#### Étude d'incidence des cancers éligibles pour une hadronthérapie : méthodologie

S. Pécina<sup>1</sup>, F. Pommier<sup>2</sup>, Y. Hu<sup>3</sup>, M.-H. Duron<sup>4</sup>, J. Balosso<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> CCS-Estrie, Lyon, France

<sup>2</sup> Centre régional de lutte contre le cancer Léon-Bérard, Lyon, France

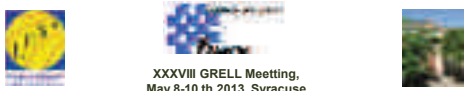
<sup>3</sup> Université Joseph Fourier de Grenoble, Grenoble, France

**Introduction.**— L'hadronthérapie est une modalité innovante de radiothérapie qui utilise des faisceaux de protons ou d'ions carbone pour détruire certaines

## Second primary cancers in France: effect of patient characteristics on second primary cancer risk

Jérémie J gu<sup>1,2,4</sup>, Marc Colonna<sup>4</sup>, Laetitia Daubisse-Marliac<sup>4</sup>, Brigitte Trétarre<sup>4</sup>, Olivier Ganny<sup>4</sup>, Anne-Valérie Guizard<sup>4</sup>, Simona Bara<sup>4</sup>, Xavier Troussard<sup>4</sup>, Véronique Bouvier<sup>4</sup>, Anne-Sophie Woronoff<sup>4</sup>, Michel Velten<sup>1,2,3,4</sup>

(1) Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Epidemiologie et de Santé Publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg, France.  
 (2) Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.  
 (3) Service d'epidemiologie et de biostatistique, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France.  
 (4) Francim : Réseau franais des registres des cancers, Toulouse, France.



XXXVIII GRELL Meeting,  
May 8-10 th 2013, Syracuse

## Context

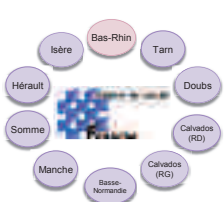
- Cancer survivors are at greater risk of developing second primary cancer (SPC)
  - But SPC incidence estimates in France are lacking so far
- Patient characteristics (gender, age at diagnosis, first cancer site, follow-up...) are associated with the risk of SPC
  - The direct effect of each one of these factors on the risk of SPC has not been assessed simultaneously

**Objective:** To provide first SPC incidence estimates in France and to analyze the effect of patient characteristics on SPC risk using a multivariate approach

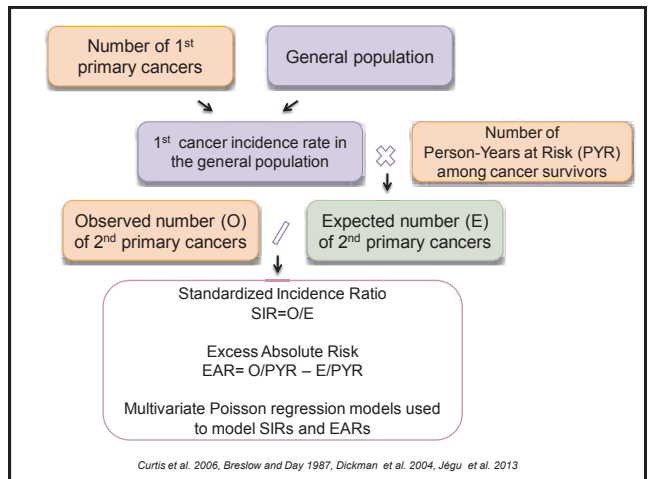
*Demark-Wahnefriedet et al. 2005, Wood et al. 2012*

## Methods

- The K2-France study:** a nationwide collaborative project gathering data from 10 cancer registries
- Patients with a 1<sup>st</sup> cancer diagnosed between 1989 and 2004
- Follow-up until December 31<sup>st</sup>, 2007
- SPC: 1<sup>st</sup> subsequent primary cancer > 2 months after 1<sup>st</sup> cancer diagnosis, in a different subsite as the first primary



3



## Results

289,967 patients with a 1<sup>st</sup> cancer

1.4 million PYR  
(Median follow-up: 4 years)


21,226 SPC Observed  
(15,555 Expected)

*(excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer)*

- Cancer survivors presented a **36% higher risk of SPC**  
SIR =1.36 (95% CI: 1.35-1.38)
- EAR of 39.4 excess cancers per 10,000 PYR

## Univariate analyses

	SIR		EAR	
	Males	Females	Males	Females
<b>Gender</b>				
Male	1.38	58.6		
Female	1.32	21.7		
<b>Age at first cancer diagnosis</b>				
≤44 y	2.14	23.0		
45 y-54 y	2.04	55.8		
55 y-64 y	1.51	53.3		
65 y-74 y	1.25	37.8		
≥75 y	1.13	21.6		
<b>Year of first cancer diagnosis</b>				
1989-1994	1.39	40.7		
1995-1999	1.36	39.3		
2000-2004	1.34	37.7		
<b>Follow-up</b>				
2 m-<1 y	1.39	41.6		
1 y-<2 y	1.36	38.1		
2 y-<4 y	1.36	38.3		
4 y-<6 y	1.34	36.7		
6 y-<8 y	1.39	42.4		
8 y-<10 y	1.34	37.8		
≥10 y	1.37	42.0		
<b>First cancer site (only main sites are presented)</b>				
Head and neck	3.89	380.0	3.43	194.8
Oesophagus	2.44	232.1	2.40	126.5
Colorectum	1.08	15.7	1.18	16.4
Larynx	2.64	266.3	3.43	205.9
Lung, bronchus and trachea	1.43	62.0	1.32	24.4
Breast	1.14	28.7	1.31	16.8
Prostate	1.11	16.5	-	-
Bladder	1.63	121.7	1.24	24.8
Kidney	1.40	66.4	1.33	28.2



SIRs and EARs differed across patient characteristics

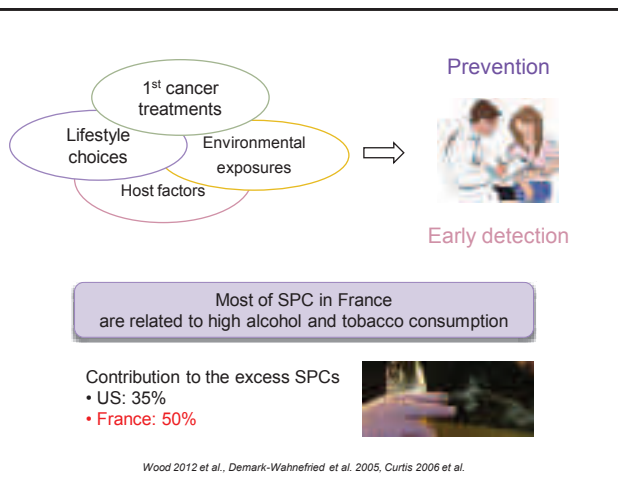
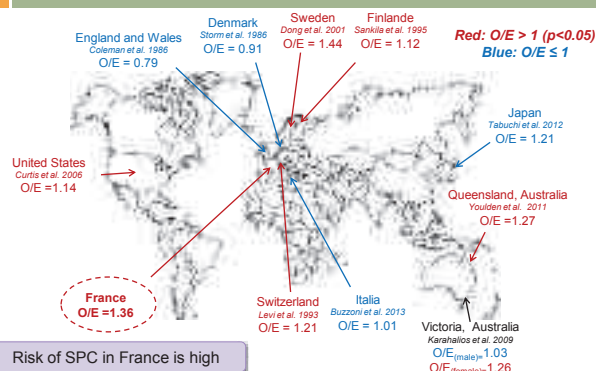
## Multivariate analyses

	Males				Females			
	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P
<b>Age at first cancer diagnosis</b>								
≤44 y	1.98	<0.001	0.61	<0.001	1.27	<0.001	0.54	<0.001
45 y-54 y	1.49		0.93		1.11		0.90	
55 y-64 y	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
65 y-74 y	0.86		0.88		0.93		0.89	
≥75	0.81		0.67		0.83		0.51	
<b>Year of first cancer diagnosis</b>								
1989-1994	1.00 (ref)	0.271	1.00 (ref)	0.037	1.00 (ref)	0.003	1.00 (ref)	<0.001
1995-1999	0.97		0.88		1.10		1.48	
2000-2004	0.99		0.92		1.10		1.44	
<b>Follow-up</b>								
≥2 m-1 y	1.00	<0.001	0.82	0.037	1.05	0.284	0.93	0.006
≥1 y-2 y	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
≥2 y-4 y	0.99		1.02		1.02		1.03	
≥4 y-6 y	0.96		0.96		1.00		1.07	
≥6 y-8 y	0.95		1.01		1.07		1.41	
≥8 y-10 y	0.90		0.90		1.00		1.31	
≥10 y	0.82		0.87		1.10		1.83	
<b>* First cancer site</b> <i>(Detailed results not shown)</i>		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001

Most of patient characteristics were independently associated with SIRs and EARs

7

## Discussion



## Future directions

### 1. Public health policies

3<sup>rd</sup> French Cancer Plan preparation

### 2. Clinical perspective

Multivariate approach: construction of a tailored risk prediction tool

### 3. Research

Specific analyses by site of first cancer



**K2-France project cancer registries teams:**

Registre des cancers du Bas-Rhin  
Registre général des tumeurs du Calvados  
Registre des tumeurs digestives du Calvados  
Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie  
Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort  
Registre des tumeurs de l'Hérault  
Registre des cancers de l'Isère  
Registre des cancers de la Manche  
Registre des cancers de la Somme  
Registre des cancers du Tarn  
With the collaboration of:  
Service de biostatistique, hospices civils de Lyon

We are grateful to all the Pathologists, Public hospitals, Private hospitals and General Practitioners for their contribution

This work was supported by the "Institut de Recherche en Santé Publique" (IReSP) in the framework of the French Cancer Plan 2009-2013

LESP website: <http://epidemiologie.unistra.fr/> Contact - [jeremie.jegu@unistra.fr](mailto:jeremie.jegu@unistra.fr)

### Acknowledgments

## Bibliography (1)

- Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Press. Lyon, France. 1987
- Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. *Yale J Biol Med.* 1986 Oct;59(5):517-31.
- Buzzoni C, Crocetti E, Bonelli L, Casella C, Castaing M, Cercato MC, Dal Maso L, Ferretti S, Giacomini A, Giorgetti S, Pannozzo F, Petrucci S, Ramazzotti V, Ravaoli A, Tognazzo S, Tumino R, Vercelli M; and Airtum Working Group. Incidence of second primary cancers in Italy. GRELL meeting 2013, Syracuse
- Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. *NIH Publ.* Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2006
- Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5814-30.
- Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat Med.* 2004 Jan 15;23(1):51-64.
- Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int. J. Cancer.* 2001 Jul 15;93(2):155-61.

## *Bibliography (2)*

Jégu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2013;49(1):9–14

Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Giles G. Second Primary Cancers in Victoria. Melbourne: Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria; 2009 Aug.

Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *Br. J. Cancer*. 1993 Feb;67(2):391–5.

Storm HH, Lynge E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80: influence of possible underreporting and suggested risk factors. *Yale J Biol Med*. 1986 Oct;59(5):547–59.

Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953-1991. *Int. J. Cancer*. 1995 Feb 8;60(4):464–70

Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci*. 2012 Jun;103(6):1111–20.

Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second Malignant Neoplasms: Assessment and Strategies for Risk Reduction. *J. Clin. Oncol*.

Youlden D, Baade P. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2011;11(1):83.

## The K2-France Project: overall results

Jérémie Jégu<sup>1,2,4</sup>, Marc Colonna<sup>4</sup>, Laetitia Daubisse-Marliac<sup>4</sup>, Brigitte Trétarre<sup>4</sup>, Olivier Ganny<sup>4</sup>, Anne-Valérie Guizard<sup>4</sup>, Simona Bara<sup>4</sup>, Xavier Troussard<sup>4</sup>, Véronique Bouvier<sup>4</sup>, Anne-Sophie Woronoff<sup>4</sup>, Michel Velten<sup>1,2,3,4</sup>

(1) Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg, France.  
 (2) Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.  
 (3) Service d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France.  
 (4) Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse, France.



2013 InterLymph Symposium, June 24-26, Dijon, France

## Context

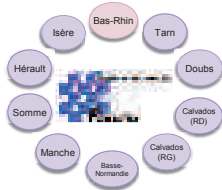
1. Cancer survivors are at greater risk of developing second primary cancer (SPC)
  - ➔ But SPC incidence estimates in France are lacking thus far
2. Patient characteristics (gender, age at diagnosis, first cancer site, follow-up...) are associated with the risk of SPC
  - ➔ The direct effect of each one of these factors on the risk of SPC has not been assessed simultaneously

**Objective:** To provide first SPC incidence estimates in France and to analyze the effect of patient characteristics on SPC risk using a multivariate approach

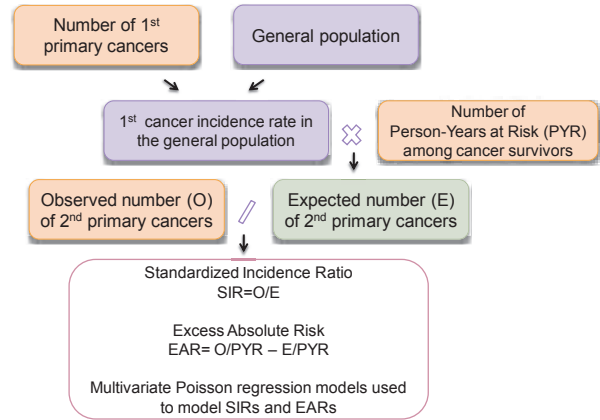
*Demark-Wahnefried et al. 2005, Wood et al. 2012*

## Methods

- **The K2-France study:** a nationwide collaborative project gathering data from 10 cancer registries
- Patients with a 1<sup>st</sup> cancer diagnosed between 1989 and 2004
- Follow-up until December 31<sup>st</sup>, 2007
- SPC: 1<sup>st</sup> subsequent primary cancer > 2 months after 1<sup>st</sup> cancer diagnosis, in a different subsite as the first primary



3



*Curtis et al. 2006, Breslow and Day 1987, Dickman et al. 2004, Jégu et al. 2013*

## Results

289,967 patients with a 1<sup>st</sup> cancer



1.4 million PYR  
(Median follow-up: 4 years)

21,226 SPC Observed  
(15,555 Expected)

(excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer)

- Cancer survivors presented a **36% higher risk of SPC**  
SIR =1.36 (95% CI: 1.35-1.38)
- EAR of 39.4 excess cancers per 10,000 PYR

## Univariate analyses

	SIR		EAR	
	Males	Females	Males	Females
<b>Gender</b>				
Male	1.38	58.6		
Female	1.32	21.7		
<b>Age at first cancer diagnosis</b>				
≤44 y	2.14	23.0		
45 y-54 y	2.04	55.8		
55 y-64 y	1.51	53.3		
65 y-74 y	1.25	37.8		
≥75 y	1.13	21.6		
<b>Year of first cancer diagnosis</b>				
1989-1994	1.39	40.7		
1995-1999	1.36	39.3		
2000-2004	1.34	37.7		
<b>Follow-up</b>				
2 m-<1 y	1.39	41.6		
1 y-<2 y	1.36	38.1		
2 y-<4 y	1.36	38.3		
4 y-<6 y	1.34	36.7		
6 y-<8 y	1.39	42.4		
8 y-<10 y	1.34	37.8		
≥10 y	1.37	42.0		
<b>First cancer site</b>				
Head and neck	3.89	380.0	3.43	194.8
Oesophagus	2.44	232.1	2.40	126.5
Colorectum	1.08	15.7	1.18	16.4
Larynx	2.64	266.3	3.43	205.9
Lung, bronchus and trachea	1.43	62.0	1.32	24.4
Breast	1.14	28.7	1.31	16.8
Prostate	1.11	16.5	-	-
Bladder	1.63	121.7	1.24	24.8
Kidney	1.40	66.4	1.33	28.2



SIRs and EARs differed across patient characteristics



## Multivariate analyses

	Males				Females			
	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P
<b>Age at first cancer diagnosis</b>								
≤44 y	1.98	<0.001	0.61	<0.001	1.27	<0.001	0.54	<0.001
45 y-54 y	1.49		0.93		1.11		0.90	
55 y-64 y	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
65 y-74 y	0.86		0.88		0.93		0.89	
≥75	0.81		0.67		0.83		0.51	
<b>Year of first cancer diagnosis</b>								
1989-1994	1.00 (ref)	0.271	1.00 (ref)	0.037	1.00 (ref)	0.003	1.00 (ref)	<0.001
1995-1999	0.97		0.88		1.10		1.48	
2000-2004	0.99		0.92		1.10		1.44	
<b>Follow-up</b>								
≥2 m-1 y	1.00	<0.001	0.82	0.037	1.05	0.284	0.93	0.006
≥1 y-2 y	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
≥2 y-4 y	0.99		1.02		1.02		1.03	
≥4 y-6 y	0.96		0.96		1.00		1.07	
≥6 y-8 y	0.95		1.01		1.07		1.41	
≥8 y-10 y	0.90		0.90		1.00		1.31	
≥10 y	0.82		0.87		1.10		1.83	
<b>* First cancer site</b> <i>(Detailed results not shown)</i>		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001

Most of patient characteristics were independently associated with SIRs and EARs

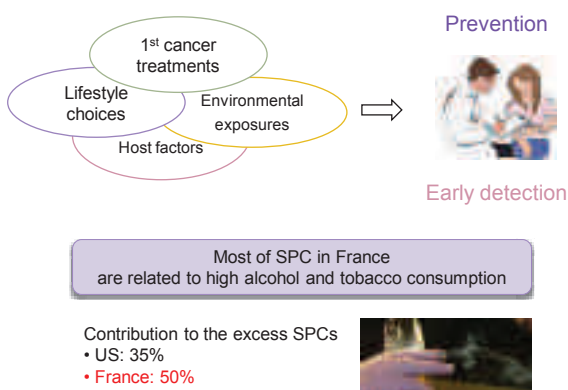
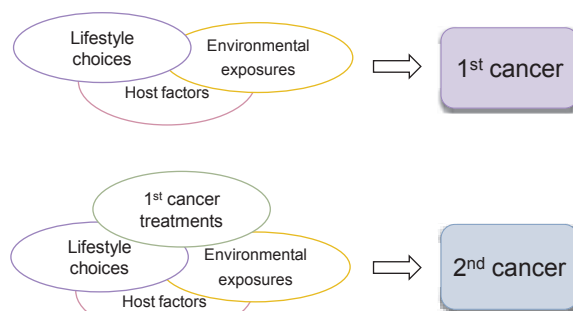
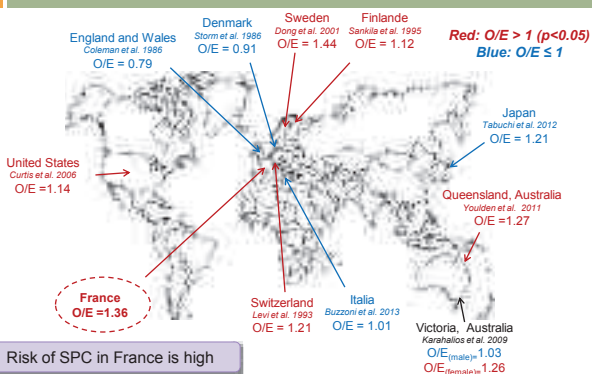
7

## Overview of SPC risk after hematological malignancies

First cancer site	Males		Females	
	SIR	EAR	SIR	EAR
<b>Hodgkin's disease</b>	1.70*	34.1*	1.72*	22.9*
<b>Non-Hodgkin's lymphoma</b>	1.29*	38.4*	1.24*	19.0*
Multiple myeloma	1.06	10.9	1.10	9.3
<b>Leukaemia</b>	1.17*	24.1*	1.32*	24.4*
Acute lymphatic leukaemia	1.25	2.6	2.41	15.9
<b>Chronic lymphatic leukaemia</b>	1.26*	50.2*	1.34*	34.1*
<b>Acute myeloid leukaemia</b>	0.89	-10.2	1.86*	42.7*
Chronic myeloid leukaemia	0.91	-13.3	0.83	-12.4

\* p < 0.05

## Discussion



Wood et al. 2012, Demark-Wahnefried et al. 2005, Curtis 2006 et al.

## Future directions

1. Public health policies  
3rd French Cancer Plan preparation

2. Clinical perspective  
Multivariate approach: construction of a tailored risk prediction tool

3. Research  
Specific analyses by site of first cancer



**K2-France project cancer registries teams:**

Registre des cancers du Bas-Rhin  
 Registre général des tumeurs du Calvados  
 Registre des tumeurs digestives du Calvados  
 Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie  
 Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort  
 Registre des tumeurs de l'Hérault  
 Registre des cancers de l'Isère  
 Registre des cancers de la Manche  
 Registre des cancers de la Somme  
 Registre des cancers du Tarn  
 With the collaboration of:  
 Service de biostatistique, hospices civils de Lyon

We are grateful to all the Pathologists, Public hospitals, Private hospitals and General Practitioners for their contribution

This work was supported by the "Institut de Recherche en Santé Publique" (IReSP) in the framework of the French Cancer Plan 2009-2013

LESP website: <http://epidemiologie.unistra.fr> Contact - [jeremie.jegu@unistra.fr](mailto:jeremie.jegu@unistra.fr)

**Acknowledgments**



**Bibliography (1)**

Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies*. IARC Press. Lyon, France. 1987

Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. *Yale J Biol Med.* 1986 Oct;59(5):517-31.

Buzzoni C, Crocetti E, Bonelli L, Casella C, Castaing M, Cercato MC, Dal Maso L, Ferretti S, Giacomini A, Giorgetti S, Pannozzo F, Petrucci S, Ramazzotti V, Ravaoli A, Tognazzo S, Tumino R, Vercelli M; and Airtum Working Group. Incidence of second primary cancers in Italy. GRELL meeting 2013, Syracuse

Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. NIH Publ. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2006

Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5814-30.

Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat Med.* 2004 Jan 15;23(1):51-64.

Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int. J. Cancer.* 2001 Jul 15;93(2):155-61.

**Bibliography (2)**

Jégu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncology.* 2013;49(1):9-14

Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Giles G. *Second Primary Cancers in Victoria*. Melbourne: Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria; 2009 Aug.

Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *Br. J. Cancer.* 1993 Feb;67(2):391-5.

Storm HH, Lyng E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80; influence of possible underreporting and suggested risk factors. *Yale J Biol Med.* 1986 Oct;59(5):547-59.

Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953-1991. *Int. J. Cancer.* 1995 Feb 8;60(4):464-70

Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci.* 2012 Jun;103(6):1111-20.


Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. *Second Malignant Neoplasms: Assessment and Strategies for Risk Reduction*. *J. Clin. Oncol.*

Youlden D, Baade P. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2011;11(1):83.

## Second primary cancers in France: effect of patient characteristics on second primary cancer risk

Jérémie Jégu<sup>1,2,4</sup>, Marc Colonna<sup>4</sup>, Laetitia Daubisse-Marliac<sup>4</sup>, Brigitte Trétarre<sup>4</sup>, Olivier Ganry<sup>4</sup>, Anne-Valérie Guizard<sup>4</sup>, Simona Bara<sup>4</sup>, Xavier Troussard<sup>4</sup>, Véronique Bouvier<sup>4</sup>, Anne-Sophie Woronoff<sup>4</sup>, Michel Velten<sup>1,2,3,4</sup>

(1) Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, EA3430, FMTS, Université de Strasbourg, France.  
 (2) Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France.  
 (3) Service d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France.  
 (4) Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse, France.



**IACR Conference 2013,  
Buenos Aires, Argentina**

## Context


- Cancer survivors are at greater risk of developing second primary cancer (SPC)
  - But SPC incidence estimates in France are lacking so far
- Patient characteristics (gender, age at diagnosis, first cancer site, follow-up...) are associated with the risk of SPC
  - The direct effect of each one of these factors on the risk of SPC has not been assessed simultaneously

**Objective:** To provide first SPC incidence estimates in France and to analyze the effect of patient characteristics on SPC risk using a multivariate approach

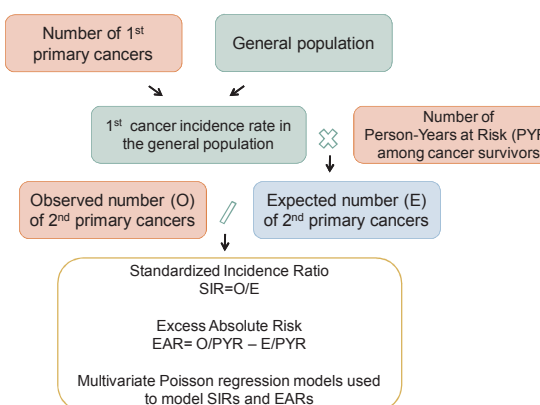
*Demark-Wahnefeld et al. 2005, Wood et al. 2012*

## Methods

- The K2-France study:** a nationwide collaborative project gathering data from 10 cancer registries
- Patients with a 1<sup>st</sup> cancer diagnosed between 1989 and 2004
- Follow-up until December 31<sup>st</sup>, 2007
- SPC: 1<sup>st</sup> subsequent primary cancer > 2 months after 1<sup>st</sup> cancer diagnosis, in a different subsite as the first primary



3



*Curtis et al. 2006, Breslow and Day 1987, Dickman et al. 2004, Jégu et al. 2013*

## Results

289,967 patients with a 1<sup>st</sup> cancer

↓ 1.4 million PYR (Median follow-up: 4 years)

21,226 SPC Observed (15,555 Expected)

*(excluding SPC occurring in the same subsite as the first primary cancer)*


- Cancer survivors presented a **36% higher risk of SPC**  
SIR = 1.36 (95% CI: 1.35-1.38)
- EAR of 39.4 excess cancers per 10,000 PYR

## Univariate analyses

	SIR		EAR	
	Males	Females	Males	Females
<b>Gender</b>				
Male	1.38	58.6		
Female	1.32	21.7		
<b>Age at first cancer diagnosis</b>				
≤44 y	2.14	23.0		
45 y-54 y	2.04	55.8		
55 y-64 y	1.51	53.3		
65 y-74 y	1.25	37.8		
≥75 y	1.13	21.6		
<b>Year of first cancer diagnosis</b>				
1989-1994	1.39	40.7		
1995-1999	1.36	39.3		
2000-2004	1.34	37.7		
<b>Follow-up</b>				
2 m-<1 y	1.39	41.6		
1 y-<2 y	1.36	38.1		
2 y-<4 y	1.36	38.3		
4 y-<6 y	1.34	36.7		
6 y-<8 y	1.39	42.4		
8 y-<10 y	1.34	37.8		
≥10 y	1.37	42.0		

First cancer site (only main sites are presented)	SIR		EAR	
	Males	Females	Males	Females
Head and neck	3.89	380.0	3.43	194.8
Oesophagus	2.44	232.1	2.40	126.5
Colorectum	1.08	15.7	1.18	16.4
Larynx	2.64	266.3	3.43	205.9
Lung, bronchus and trachea	1.43	62.0	1.32	24.4
Breast	1.14	28.7	1.31	16.8
Prostate	1.11	16.5	-	-
Bladder	1.63	121.7	1.24	24.8
Kidney	1.40	66.4	1.33	28.2



SIRs and EARs differed across patient characteristics

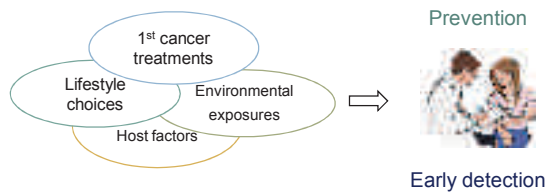
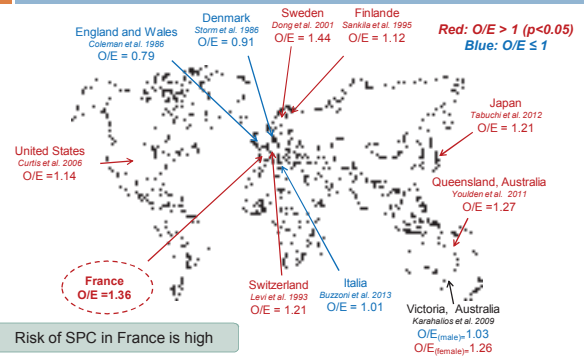
## Multivariate analyses

	Males				Females			
	Ratio of SIRs	p	Ratio of EARs	p	Ratio of SIRs	p	Ratio of EARs	p
<b>Age at first cancer diagnosis</b>								
<44 y	1.98	<0.001	0.61	<0.001	1.27	<0.001	0.54	<0.001
45 y-54 y	1.49		0.93		1.11		0.90	
55 y-64 y	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
65 y-74 y	0.86		0.88		0.93		0.89	
≥75	0.81		0.67		0.83		0.51	
<b>Year of first cancer diagnosis</b>								
1989-1994	1.00 (ref)	0.271	1.00 (ref)	0.037	1.00 (ref)	0.003	1.00 (ref)	<0.001
1995-1999	0.97		0.88		1.10		1.48	
2000-2004	0.99		0.92		1.10		1.44	
<b>Follow-up</b>								
≥2 m- $<1$ y	1.00	<0.001	0.82	0.037	1.05	0.284	0.93	0.006
≥1 y- $<2$ y	1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)		1.00 (ref)	
≥2 y- $<4$ y	0.99		1.02		1.02		1.03	
≥4 y- $<6$ y	0.96		0.96		1.00		1.07	
≥6 y- $<8$ y	0.95		1.01		1.07		1.41	
≥8 y- $<10$ y	0.90		0.90		1.00		1.31	
≥10 y	0.82		0.87		1.10		1.83	
<b>+ First cancer site</b> <i>(Detailed results not shown)</i>		<0.001	<0.001		<0.001		<0.001	

Most of patient characteristics were independently associated with SIRs and EARs

7

## Discussion



Most of SPC in France are related to high alcohol and tobacco consumption

Contribution to the excess SPCs

- US: 35%
- France: 50%

Wood 2012 et al., Demark-Wahnefried et al. 2005, Curtis 2006 et al.

## Future directions

### 1. Public health policies

3<sup>rd</sup> French Cancer Plan preparation

### 2. Clinical perspective

Multivariate approach: construction of a tailored risk prediction tool

### 3. Research

Specific analyses by site of first cancer

## K2-France project cancer registries teams:

Registre des cancers du Bas-Rhin  
Registre général des tumeurs du Calvados  
Registre des tumeurs digestives du Calvados  
Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie  
Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort  
Registre des tumeurs de l'Hérault  
Registre des cancers de l'Isère  
Registre des cancers de la Manche  
Registre des cancers de la Somme  
Registre des cancers du Tam  
Service de biostatistique, hospices civils de Lyon

We are grateful to all the Pathologists, Public hospitals, Private hospitals and General Practitioners for their contribution

This work was supported by the "Institut de Recherche en Santé Publique" (IReSP) in the framework of the French Cancer Plan 2009-2013

LESP website: <http://epidemi.unistra.fr> Contact - [jeremie.lequ@unistra.fr](mailto:jeremie.lequ@unistra.fr)

## Acknowledgments

## Bibliography (1)

Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research Volume II - The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Press. Lyon, France, 1987

Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. Yale J Biol Med. 1986 Oct;59(5):517-31.

Buzzoni C, Crocetti E, Bonelli L, Casella C, Castaing M, Cercato MC, Dal Maso L, Ferretti S, Giacomini A, Giorgetti S, Pannozzo F, Petrucci S, Ramazzotti V, Ravaoli A, Tognazzo S, Tumino R, Vercelli M; and Airtum Working Group. Incidence of second primary cancers in Italy. GRELL meeting 2013, Syracuse

Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, et al. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. NIH Publ. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2006

Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. J. Clin. Oncol. 2005 Aug 20;23(24):5814-30.

Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. Stat Med. 2004 Jan 15;23(1):51-64.

Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. Int. J. Cancer. 2001 Jul 15;93(2):155-61.

## ***Bibliography (2)***

Jégu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2013;49(1):9-14.

Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Giles G. Second Primary Cancers in Victoria. Melbourne: Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, Cancer Council Victoria; 2009 Aug.

Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *Br. J. Cancer*. 1993 Feb;67(2):391-5.

Storm HH, Lyng E, Osterlind A, Jensen OM. Multiple primary cancers in Denmark 1943-80: influence of possible underreporting and suggested risk factors. *Yale J Biol Med*. 1986 Oct;59(5):547-59.

Sankila R, Pukkala E, Teppo L. Risk of subsequent malignant neoplasms among 470,000 cancer patients in Finland, 1953-1991. *Int. J. Cancer*. 1995 Feb 8;60(4):464-70.

Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci*. 2012 Jun;103(6):1111-20.

Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second Malignant Neoplasms: Assessment and Strategies for Risk Reduction. *J. Clin. Oncol*.

Youlden D, Baade P. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2011;11(1):83.

# Factors associated with the risk of second primary cancer

## Results of the K2-France study

Jérémie Jégu<sup>1,2,4</sup>, Brigitte Trétarre<sup>4</sup>, Bénédicte Lapôtre-Ledoux<sup>4</sup>, Simona Bara<sup>4</sup>, Anne-Valérie Guizard<sup>4</sup>, Véronique Bouvier<sup>4</sup>, Xavier Troussard<sup>4</sup>, Patricia Delafosse<sup>4</sup>, Laetitia Daubisse-Marliac<sup>4</sup>, Anne-Sophie Woronoff<sup>4</sup>, Michel Velten<sup>1,2,3,4</sup>

(1) Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, EA3430, Faculté de médecine, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg CEDEX. (2) Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67091 Strasbourg CEDEX. (3) Service d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Paul Strauss, 3 rue de la porte de l'hôpital, 67065 Strasbourg CEDEX. (4) Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse, F-31073, France.

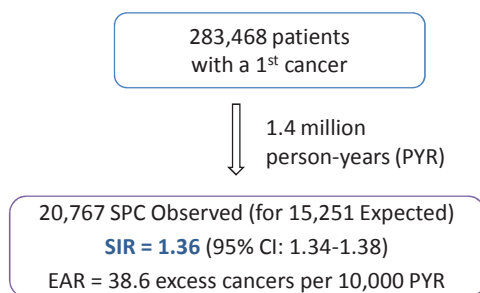


### Context

- Cancer survivors are at greater risk of developing secondary primary cancer (SPC)
- However, associations between patient characteristics and the risk of SPC have never been assessed simultaneously using a multivariate approach

**Objective:** to study associations between patient characteristics and the risk of SPC among French cancer patients using a multivariate approach

### Results



**“French cancer survivors face a 36% increased risk of new malignancies compared to the general population”**

	Males				Females				
	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P	Ratio of SIRs	P	Ratio of EARs	P	
<b>Age at first cancer diagnosis</b>	≤39 y	2.10	<.001	0.30	<.001	1.42	<.001	0.40	<.001
	40 y-49 y	2.36		0.96		1.30		0.87	
	50 y-59 y	1.35		0.99		1.13		1.01	
	<b>60 y-69 y</b>	<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>		<b>1.00 (ref)</b>	
	70 y-79 y	0.87		0.74		0.87		0.57	
≥80 y	0.78		0.25		0.80		0.30		
<b>Year of first cancer diagnosis</b>	1989-1994	1.00 (ref)	.229	1.00 (ref)	.144	1.00 (ref)	.002	1.00 (ref)	.002
	1995-1999	0.97		0.86		1.10		1.42	
	2000-2004	1.00		0.91		1.11		1.33	
<b>Follow-up</b>	2 m-<1 y	1.00 (ref)	<.001	1.00 (ref)	<.001	1.00 (ref)	.701	1.00 (ref)	<.001
	1 y-<2 y	1.06		1.34		1.01		1.24	
	2 y-<4 y	1.04		1.38		1.02		1.22	
	4 y-<6 y	1.00		1.34		1.01		1.32	
	6 y-<8 y	0.98		1.38		1.06		1.72	
	8 y-<10 y	0.93		1.23		0.99		1.68	
	≥10 y	0.83		1.20		1.07		2.19	
<b>First cancer site (results not shown)</b>	<.001		<.001		<.001		<.001		

**“Second cancer risk is closely tied to most of patient characteristics”**

**“The excess risk of second cancer remains elevated during follow-up”**

### Conclusions

- French cancer survivors face a 36% increased risk of new malignancies
- The excess risk of SPC remains elevated during follow-up
- As the SPC risk is closely tied to patient characteristics, personalized surveillance is required to allow optimal SPC prevention and early detection strategies

### Methods

- Data from ten French population-based cancer registries
- A cohort of all patients diagnosed with a first cancer between 1989 and 2004 and followed-up until December 31, 2007
- SPC: 1<sup>st</sup> subsequent primary cancer occurring > 2 months after 1<sup>st</sup> cancer diagnosis, in a different subsite as the first primary cancer
- The person-year approach was used to estimate standardized incidence ratio (SIR) and excess absolute risk (EAR) of SPC
- Multivariate Poisson regression models were used to model SIRs and EARs



### Acknowledgments

The K2-France project cancer registries teams:  
 Registre des cancers du Bas-Rhin, Registre des cancers du Calvados, Registre des tumeurs digestives du Calvados, Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie, Registre des cancers du Doubs, Registre des cancers de l'Hérault, Registre des cancers de la Manche, Registre des cancers de la Somme, Registre des cancers du Tarn.  
 With the collaboration of: Service de biostatistique, hospices civils de Lyon. This work was supported by the “Institut de Recherche en Santé Publique” (IReSP) as part of the French Cancer Plan 2009-2013.

We are grateful to all the Pathologists, Public hospitals, Private hospitals and General Practitioners for their contribution.

Contact  
 jeremie.jegu@unistra.fr



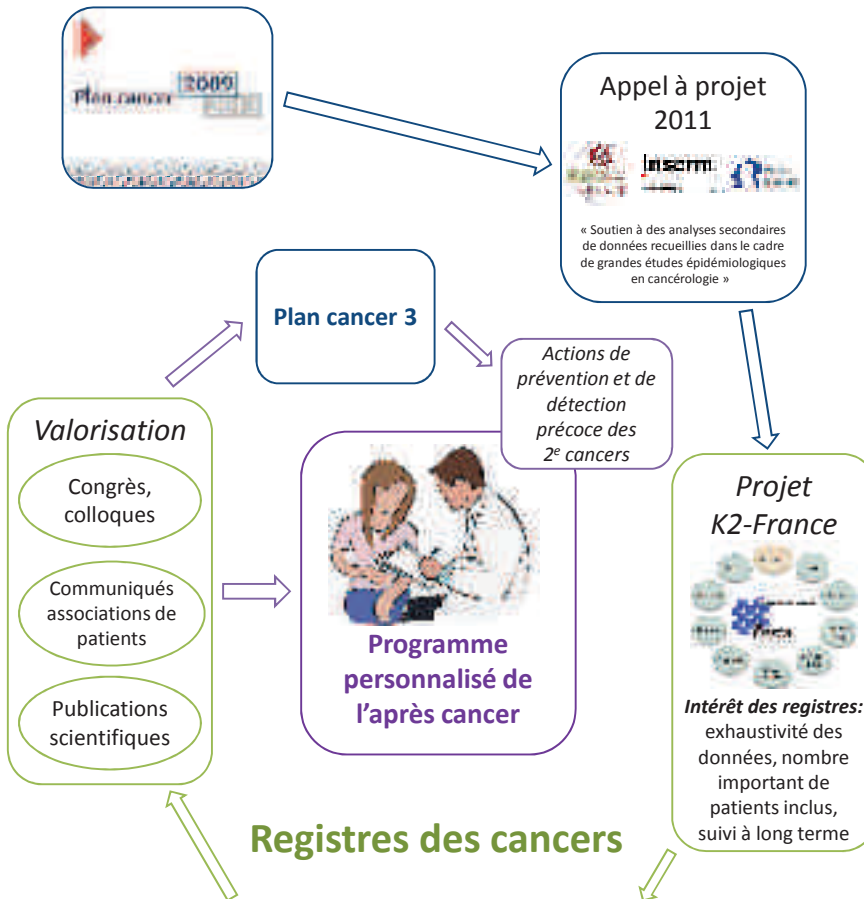
# Intérêt des registres pour l'estimation du risque de deuxième cancer : le projet K2-France

Jérémie Jégu<sup>1,2,4</sup>; Michel Velten<sup>1,2,3,4</sup>; pour les registres des cancers du groupe de travail K2-France, FRANCIM<sup>4</sup>

(1) Registre des cancers du Bas-Rhin, Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, EA3430, Faculté de médecine, Université de Strasbourg, 4 rue Kirschleger, 67085 Strasbourg CEDEX. (2) Service de santé publique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'hôpital, 67091 Strasbourg CEDEX. (3) Service d'épidémiologie et de biostatistique, Centre Paul Strauss, 3 rue de la porte de l'hôpital, 67065 Strasbourg CEDEX. (4) Francim : Réseau français des registres des cancers, Toulouse, F-31073, France.



## Politiques de santé publique



## Le projet K2-France en quelques chiffres

- 10 registres des cancers associés
- 283 468 patients avec un 1<sup>er</sup> cancer diagnostiqué entre 1989 et 2004 et suivi jusqu'au 31/12/2007
- 1,4 million de personnes-années de suivi
- 20 767 deuxièmes cancers observés
- Aucune collecte de donnée supplémentaire par rapport à l'étude de la survie



## Remerciements

Les registres des cancers du groupe de travail K2-France: Registre des cancers du Bas-Rhin, Registre des cancers du Calvados, Registre des tumeurs digestives du Calvados, Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie, Registre des cancers du Doubs, Registre des cancers de l'Hérault, Registre des cancers de l'Isère, Registre des cancers de la Manche, Registre des cancers de la Somme, Registre des cancers du Tarn.

Avec la collaboration du service de biostatistique des hospices civils de Lyon.

Ce travail a été soutenu par l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) dans le cadre du Plan cancer 2009-2013.

Nous remercions les laboratoires d'anatomie pathologique, les hôpitaux publics, les cliniques ainsi que les médecins généralistes et spécialistes pour leur contribution.

**Résultats de l'étude K2-France**

- 1) Les survivants d'un cancer en France ont **un risque de 2<sup>e</sup> cancer augmenté de 36%** par rapport à la population générale
- 2) L'excès de risque de 2<sup>e</sup> cancer **reste élevé au cours du suivi**
- 3) Une **prise en charge personnalisée** est nécessaire : prévention, détection précoce

## Intérêt des registres : conclusions

- Estimation du risque de 2<sup>e</sup> cancer en population générale
- Exhaustivité des données, nombre important de patients inclus, suivi à long terme
- Prédiction du risque de 2<sup>e</sup> cancer en fonction des caractéristiques individuelles
- Identification de pistes d'actions pour améliorer la prise en charge des patients

## Perspectives

- **Clinique** : guider patients et cliniciens dans la prise en charge personnalisée de l'après cancer
- **Politique** : identifier la prévention et la détection précoce des 2<sup>e</sup> cancers en tant que mesure propre du plan cancer 3



Contact  
jeremie.jegu@unistra.fr

## Formations validées par JéGU Jérémie

### *Formations du type Socio-Professionnel*

Intitulé de la formation	Session	Durée validée
Project Management 12, 13, 14 March 2012	2011/2012	18h00
URFIST - Des outils pour un E-travail simple et efficace	2011/2012	05h00
URFIST : rédiger un communiqué de presse et prendre la parole en public	2011/2012	06h00
ED day - Validation de 3 UE SP	2012/2013	03h00
Équivalence diplôme de médecin ou Pharmacien	2013/2014	50h00
Formation "Communication et relation de travail"	2013/2014	12h00
<b>Total des formations</b>		<b>94h00</b>

### *Formations du type Scientifique*

Intitulé de la formation	Session	Durée validée
5ème forum du cancéropôle du Grand-Est	2011/2012	14h00
Séminaires méthodes de sciences sociales et santé	2011/2012	06h00
2ème journée des doctorants - Faculté de Médecine	2012/2013	04h00
38th meeting scientifico internationale del GRELL, Italy	2012/2013	18h00
3ème Journée des doctorants du Campus de Médecine de Strasbourg (intervenants)	2012/2013	09h00
Analyse de données longitudinales de cancer modèles de markov cachés	2012/2013	12h00
ED day - Validation de 5 UE S	2012/2013	05h00
Méthodes Bayésiennes en épidémiologie et recherche clinique	2012/2013	06h00
<b>Total des formations</b>		<b>74h00</b>

### *Formations du type Congrès*

Intitulé de la formation	Session	Durée validée
Vème congrès International d'Épidémiologie, Bruxelles	2012/2013	18h00
<b>Total des formations</b>		<b>18h00</b>

Objectifs :

- 54 h de formations du type Socio-Professionnel
- 54 h de formations du type Scientifique
- 1 présentation lors d'un congrès scientifique

Fait à Strasbourg le 13 janvier 2014



---

## RÉSUMÉ

Les patients atteints de cancer sont de plus en plus à risque de présenter d'autres cancers au cours de leur vie. Les objectifs de cette thèse étaient : d'étudier les tendances au cours de trois décennies du risque de second cancer primitif (SPC) en fonction de la période de diagnostic d'un premier cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS) dans le Bas-Rhin, de produire les premières estimations de l'incidence des SPC à l'échelle nationale (projet K2-France) et d'estimer la survie des patients présentant un cancer des VADS en fonction de la présence ou non d'antécédents de cancer.

Ce travail a permis de montrer que: 1) L'excès de risque de SPC des VADS et de l'œsophage a diminué en moyenne de 53% entre 1975 et 2006 dans le Bas-Rhin, mais que le risque de SPC du poumon est resté stable et à un niveau élevé ; 2) Le risque de SPC en France est augmenté de 36% chez les patients atteints de cancer par rapport à la population générale. Ce risque varie de façon importante selon les caractéristiques des individus ; 3) La survie des hommes atteints d'un cancer des VADS est plus ou moins altérée selon la présence, ou non, d'antécédents de cancer. Par exemple, chez les patients avec un cancer de la cavité orale sans antécédent de cancer antérieur, la survie brute à 5 ans est de 36,7%, contre 14,0% en cas d'antécédent de cancer du poumon et 5,9% en cas d'antécédent de cancer de l'œsophage.

Plusieurs perspectives se dégagent de ce travail, tant sur le plan de la recherche épidémiologique que de la recherche clinique. Ces résultats présentent également un intérêt en termes de politiques de santé publique dans le cadre du 3<sup>e</sup> plan cancer.

MOTS-CLES : Epidémiologie, Seconds Cancers, Incidence, Survie, Registre des cancers, France

---

## ABSTRACT

Cancer survivors face an increasing risk to develop new malignancies during their life. The objectives of this PhD thesis were: to study the trends over three decades of the risk of second primary cancer (SPC) among patients with a head and neck (HNSCC) cancer in Bas-Rhin, to provide first nationwide estimates of the risk of SPC in France (K2-France project) and to assess the survival of patients with a HNSCC depending on their history of cancer.

This work showed that : 1) The excess risk of SPC of head and neck and esophagus sites decreased by 53% over three decades among patients with a HNSCC, and that the excess risk of SPC of the lung did not change significantly. 2) The risk of SPC among cancer survivors in France was increased by 36% compared to the general population. Moreover, the risk of SPC was closely tied to patients' characteristics. 3) History of cancer was strongly associated with survival among HNSCC patients. For instance, the crude 5-year survival of patients with a cancer of the oral cavity was 36.7% for patients with no history of cancer, compared to 14.0% in case of a former lung cancer and 6.1% in case of a former oesophagus cancer.

Several epidemiological or clinical research perspectives can be established based on this work. These results also present an interest in a public health perspective in the framework of the third cancer plan preparation.

KEY-WORDS: Epidemiology, Second cancers, Incidence, Survival, Cancer registries, France