



UNSCEAR

United Nations Scientific Committee
on the Effects of Atomic Radiation

Seconds cancers Primaires après Radiothérapie

Laurence Lebaron-Jacobs, Jin Kyung Lee, Marina DiGiorgio, Jean-Marc Bordy, Linda Walsh, Daniel Wollschläger, Lorenzo Brualla, Uwe Schneider, Wesley Bolch

GT CIPR

12 juin 2025



UNSCEAR

United Nations Scientific Committee
on the Effects of Atomic Radiation

Second Primary Cancer After Radiotherapy – plan



1. Introduction
2. Objectifs
3. Revue de la littérature et procédures AQ
4. Plan du rapport
5. Radiobiologie – Oncologie
6. Dosimétrie
7. Méta-analyse du risque de cancer (7 sites)
8. Conclusions pour l'AGNU



UNSCEAR

United Nations Scientific Committee
on the Effects of Atomic Radiation

Second Primary Cancer After Radiotherapy – Introduction

- La radiothérapie joue un rôle essentiel et reconnu dans le traitement curatif de nombreuses tumeurs solides, mais elle reste un **facteur de risque notable, en particulier pour les enfants et les jeunes adultes ayant survécu à un cancer.**
- Il est essentiel de comprendre comment les **nouvelles technologies de radiothérapie** affectent ce risque, étant donné l'impact direct sur la quantité et la qualité de vie des survivants du cancer.
- Ce rapport UNSCEAR aborde le risque de second cancer primaire après radiothérapie à travers quatre perspectives clés : **l'oncologie, la radiobiologie, la dosimétrie et l'épidémiologie.**
- Groupe d'experts composé de **36 experts et de 4 examinateurs** issus de **16 pays et de 3 observateurs.**
- Rapport approuvé par le Comité en juin 2024, publication imminente





- (a) Évaluer les risques de second cancer primaire après une radiothérapie par un examen détaillé des études épidémiologiques publiées sur les rayonnements ionisants, à partir desquelles une méta-analyse des risques est réalisée ;
- (b) Évaluer la contribution des rayonnements ionisants indépendamment de la contribution de la chimiothérapie et de leurs effets combinés ;
- (c) Promouvoir un cadre dosimétrique rigoureux pour l'attribution et/ou la reconstruction des doses aux organes chez les patients, qui puisse contribuer utilement aux études épidémiologiques rétrospectives et prospectives ;
- (d) Répondre aux besoins futurs en matière de recherche afin de constituer des cohortes de patients appropriées pour les futures études de risque et d'explorer l'interaction entre la génétique et la radiothérapie, ainsi que le lien entre la radiothérapie et d'autres agents cancérigènes.



- Au total, **3 095 articles ont été identifiés pour examen**, dont 1 445 ont été évalués comme répondant aux critères d'un examen détaillé, y compris 264 articles qui ont été examinés dans le cadre de deux sujets ou plus. L'examen final a permis d'inclure **1 445 articles dans cette évaluation**.
- En raison de l'étendue de l'analyse documentaire, la recherche a été effectuée dans **PubMed et répétée - autant que possible - dans les bases de données EMBASE et Web of Science**. La recherche documentaire a été effectuée à l'aide d'une combinaison de chaînes de recherche afin d'inclure les termes associés au « **second cancer primaire** » et à la « **radiothérapie** », ainsi que les quatre domaines de spécialité - **oncologie, radiobiologie, dosimétrie et épidémiologie**.
- L'éventail des années de publication examinées aux fins des méta-analyses des risques s'étendait de **1979 à 2020**.
- Les articles identifiés pour la méta-analyse ont été **limités à ceux pour lesquels les risques par unité de dose à l'organe (au site du second cancer primaire)** ont été rapportés. Les articles rapportant le risque par traitement pour les membres de la cohorte ont été exclus.



I. INTRODUCTION.....	25	D. Biological weighting of absorbed dose with the endpoint of cancer induction.....	76
A. Aims and objectives.....	26	E. Absorbed dose distributions across treatment modalities and imaging procedures.....	79
B. Background.....	26	F. Reconstruction of dose for epidemiological studies on second primary cancer induction.....	84
C. Scope of the literature search.....	36	G. Summary and discussion.....	87
II. ONCOLOGY.....	37	V. EPIDEMIOLOGY.....	88
A. Introduction.....	37	A. Introduction.....	88
B. Radiotherapy in cancer therapeutics.....	37	B. Results of literature review and meta-analysis.....	94
C. Diagnosis of second primary cancers.....	39	C. Risk prediction models and calculations of assigned share.....	168
D. Case examples of second primary cancer after radiotherapy.....	42	D. Population-level impact.....	173
E. Incidence of second primary cancers.....	46	E. Comparisons of second primary cancer risks to cancer risks from other radiation exposure.....	174
F. Prognosis of second primary cancers.....	52	F. Limitations of existing evidence, major uncertainties, and gaps in knowledge.....	176
G. Summary and discussion.....	55	G. Summary and discussion.....	177
III. RADIOBIOLOGY.....	56	VI. FUTURE RESEARCH NEEDS.....	179
A. Introduction.....	56	VII. GENERAL CONCLUSIONS.....	182
B. Molecular biology of radiation-induced cancers.....	57	ACKNOWLEDGEMENTS.....	187
C. Contributing factors to second primary cancer risk.....	62	Members of Expert Group.....	187
D. Potential biological indicators/biomarkers of second primary cancer risk.....	69	GLOSSARY.....	189
E. Summary and discussion.....	70	REFERENCES.....	207
IV. DOSIMETRY.....	71		
A. Introduction.....	71		
B. Radiotherapy absorbed dose regions in the patient.....	72		
C. Absorbed dose calculations.....	72		



Génétique

- Difficile d'établir un lien de causalité entre un second cancer primaire et la radiothérapie d'une tumeur antérieure
- Rôle de la **susceptibilité génétique** dans le développement de seconds cancers primaires à la suite de radiothérapies antérieures : identification de **quelques gènes** comme étant spécifiquement liés à un risque accru de développement d'un second cancer primaire après une radiothérapie
- Difficultés à différencier la susceptibilité aux cancers primaires et secondaires induits par la radiothérapie et les cancers secondaires primaires résultant d'autres modalités de traitement ➡ il est complexe de montrer le rôle de la génétique dans la susceptibilité au cancer secondaire primaire induit par la radiothérapie



Facteurs liés à l'hôte

- Risque de second cancer primaire diminue avec l'âge au moment du premier traitement, mais relation compliquée entre âge et risque de second cancer primaire radio-induit.
- Susceptibilité des femmes quant au risque de développer un second cancer primaire après une radiothérapie, mais mécanismes de cette disparité pas clairement compris.
- Influence des facteurs liés au mode de vie, en particulier s'ils sont également des initiateurs ou des promoteurs connus du cancer (par exemple, le tabagisme).



Autres traitements

- Nécessité de prendre en compte **l'impact de la chimiothérapie** sur le développement d'un second cancer primaire: nombreux cancers traités à la fois par chimiothérapie et radiothérapie
- Nombreuses données contradictoires sur le mode d'interaction entre la chimiothérapie et la radiothérapie ➡ nécessaire analyse approfondie des effets de la chimiothérapie seule sur le second cancer primaire



Biomarqueurs

- Les preuves actuelles concernant l'applicabilité de biomarqueurs potentiels pour prédire le risque de développer un second cancer primaire sont incomplètes.
- Réalisation d'analyses oncoprotéomiques et d'expression génique pour identifier un groupe de gènes dont les expressions pourraient servir d'indicateurs pronostiques pour le développement d'un second cancer primaire
- Etudes d'association à l'échelle du génome pour identifier les **variantes génomiques** statistiquement liées à un risque accru de second cancer primaire.
- Des données suggèrent que les rayonnements ionisants peuvent provoquer des **schémas mutationnels spécifiques** (signatures) susceptibles de contribuer au développement d'un second cancer primaire.



Mécanismes moléculaires

- Examen de plusieurs voies et mécanismes moléculaires des seconds cancers primaires après radiothérapie **mais**:
 - ces techniques de biologie moléculaire sont principalement destinées à mieux quantifier l'exposition, à interpréter les effets biologiques et/ou les niveaux de radiosensibilité,
 - n'ont pas le potentiel de générer des hypothèses étiologiques nouvelles et complexes.
- Des réponses plus définitives viendront probablement de l'interprétation et de **l'analyse de ces mesures moléculaires intégrées à des enquêtes épidémiologiques** actualisées par le biais de méta-analyses et d'examens systématiques.



Problématique

- Les **simulations de transport de rayonnement de Monte Carlo** n'ont jamais été **utilisées dans les études épidémiologiques sur une base spécifique au patient** dans le but d'estimer rétrospectivement les doses aux organes pour l'évaluation du risque de second cancer primaire.
- Cependant, une **connaissance précise de la distribution de la dose dans le corps entier** est **nécessaire** pour réaliser des études épidémiologiques dans lesquelles le **site de la tumeur du second cancer** peut être **corrélé à la dose de rayonnement délivrée pendant le traitement du premier cancer primaire**.



Distribution de doses

- Malheureusement, les **distributions de doses au corps entier ne sont pas calculées systématiquement pendant le traitement** en raison de l'absence d'images tomодensitométriques du corps entier des patients et de l'absence de logiciel adéquat pour effectuer ce type de calcul dans la pratique clinique.
- La **possibilité d'établir un lien entre la distribution de la dose au corps entier et le risque d'induction d'un second cancer primaire** dépend de la précision des **facteurs de pondération biologiques** et des **modèles de projection du risque eux-mêmes**.



Calculs distribution doses

- **Diminution de la précision du TPS moderne** lors du calcul des distributions de dose en dehors du volume traité et des organes à risque (OAR) environnants rapidement avec l'augmentation de la distance par rapport au champ primaire.
- Des études utilisant des logiciels de recherche dédiés au calcul de la dose hors champ indiquent que la **distribution de la dose hors champ dans le cas de la RT externe avec des faisceaux de photons** est plus étendue que celle obtenue avec des faisceaux de protons ou d'ions lourds.



Imagerie et RT

- Études récentes : la distribution de dose hors champ produite par des procédures d'imagerie réalisées à des fins de diagnostic, de planification et de positionnement du patient peut être comparable, dans certains cas, à la distribution de dose hors champ produite lors d'un traitement par protons ou ions lourds.
 - ➔ Il est donc nécessaire de **prendre en compte la distribution de dose corps entier par imagerie dans le calcul des estimations de risque.**
 - ➔ **Établissement d'accords internationaux** pour faciliter la création de bases de données pour garantir un suivi prolongé des patients.
 - ➔ **Participation des décideurs politiques et des parties prenantes** facilitant le transfert des données, leur pérennité et leur utilisabilité, tout en garantissant la confidentialité des patients.
 - ➔ **L'utilisation de fantômes anthropomorphiques du corps entier en combinaison avec d'autres techniques informatiques** devrait faciliter le maintien d'un équilibre adéquat entre les droits inhérents à la vie privée des patients et les besoins de recherche.



- Les caractéristiques importantes de la **méthodologie de la méta-analyse**, pertinentes pour ce rapport, sont la capacité :
 - **d'évaluer et d'étudier systématiquement le degré de cohérence des effets du traitement** (radiothérapie) **sur les résultats néfastes choisis pour la santé** (second cancer primaire après radiothérapie) qui sont rapportés entre les études,
 - et **d'améliorer l'incertitude de l'estimation de l'effet du traitement en obtenant un résultat groupé** qui est moins incertain que n'importe lequel des résultats contribuant des études individuelles.
- Des méta-analyses ont été réalisées à partir d'études portant sur 7 sites différents de second cancer primaire : (1) **hématopoïétiques et lymphoïdes**, (2) **sarcomes**, (3) **sein**, (4) **poumon**, (5) **organes gastro-intestinaux**, (6) **thyroïde** et (7) **cerveau**.



- Avec l'amélioration des taux de survie au cancer, un nombre croissant de personnes vivent désormais bien au-delà de la fin de leurs traitements contre le cancer primaire.
- Si une rechute ou une propagation métastatique du cancer primaire constitue une préoccupation majeure dans les années suivant le traitement, un second cancer primaire devient un problème important à long terme.
- **Les survivants du cancer présentent un risque plus élevé de développer un nouveau cancer primaire que la population générale.**
- Les facteurs contribuant à ce risque accru incluent **la prédisposition génétique au développement du cancer, des facteurs comportementaux et environnementaux, ainsi que des traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie.**
- Les cancers primitifs secondaires liés à l'exposition aux rayonnements **ne représentent qu'une fraction de l'ensemble des cancers primitifs secondaires, même chez les patients traités par radiothérapie.**
- **Il est rare que, pour un type de tumeur spécifique, la radiothérapie soit une cause imputable avec une forte probabilité** (par exemple, dans le cas de sarcomes survenant dans des zones exposées à de fortes doses de rayonnement).



- La méta-analyse a produit des **risques par unité de dose** qui ont ensuite été comparés aux **risques de cancer par unité de dose** provenant d'autres études épidémiologiques sur les rayonnements, telles que celles basées sur les données des survivants d'HN.
- Les **ERR par unité de dose** calculés, à partir des méta-analyses pour les sept seconds sites de cancer primitif, **sont généralement inférieurs** aux risques rapportés par d'autres types d'études épidémiologiques sur les rayonnements.
- **Pour le sarcome** (tissus conjonctifs), **ces comparaisons sont statistiquement compatibles.**
- Pour le **cancer de la thyroïde**, la compatibilité statistique dépend du **choix de l'étude de comparaison.**
- **Pour les autres sites** (tissus hématopoïétiques, seins féminins, poumons, organes gastro-intestinaux et cerveau), les estimations groupées des cohortes de radiothérapie sont **généralement statistiquement significativement inférieures** aux risques correspondants des études de radiothérapie des cohortes non soumises à la radiothérapie.



- D'après la littérature, le Comité sait qu'entre 5 % et 15 % des survivants d'un cancer peuvent développer un second cancer primitif.
- Cependant, le Comité a estimé que seule une faible proportion du total des seconds cancers primitifs est susceptible d'être imputable à la radiothérapie.
- Ce rapport a affiné la compréhension générale du Comité quant au nombre de ces seconds cancers primitifs attribuables à la radiothérapie.
- Les chiffres absolus dépendent des tissus à risque et des doses de rayonnement reçues pendant le traitement.

Compte tenu du bénéfice significatif de la radiothérapie, les patients atteints de cancer ne doivent pas être dissuadés de subir une radiothérapie uniquement par crainte du développement éventuel d'un second cancer primitif.

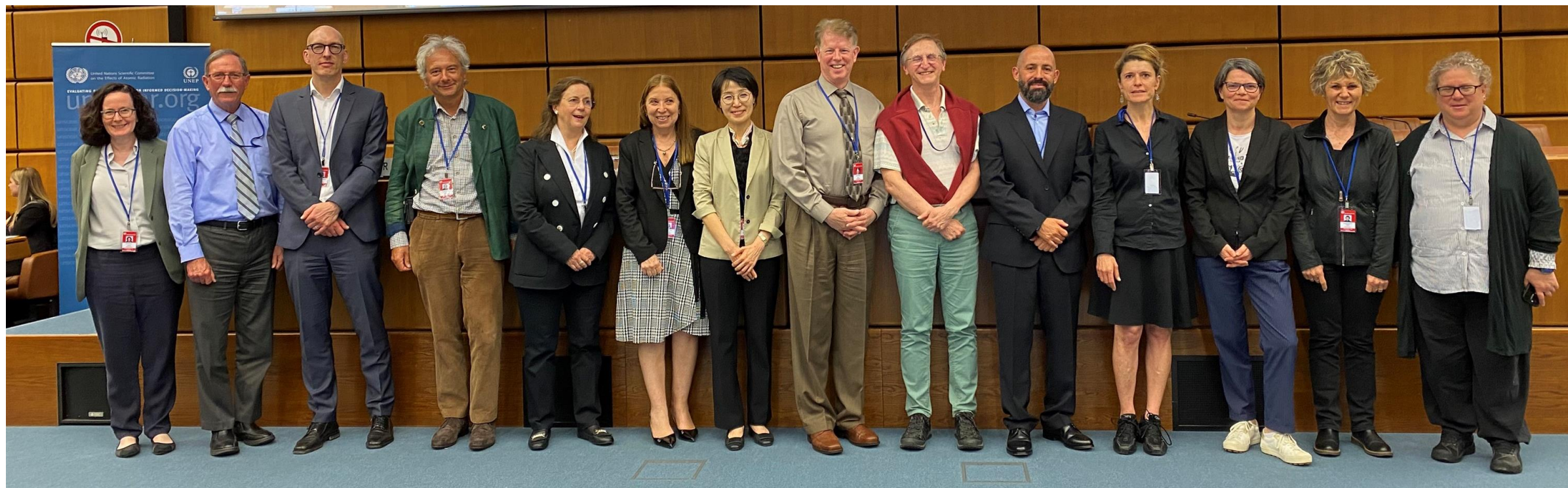
Néanmoins, la conception et le développement futurs de la radiothérapie devraient viser à réduire l'induction d'un second cancer primitif. **ENFANTS+++**



UNSCEAR

United Nations Scientific Committee
on the Effects of Atomic Radiation

Membres du groupe d'experts





UNSCEAR

United Nations Scientific Committee
on the Effects of Atomic Radiation

Merci pour votre attention