

## 30

## Facteurs de risque reconnus

Les études cliniques, animales et épidémiologiques, ont clairement démontré le caractère hormono-dépendant du cancer du sein et plusieurs facteurs relatifs au statut hormonal ont été trouvés associés au risque de cancer du sein (Kelsey et Horn-Ross, 1993). Ainsi, le risque de cancer du sein est accru par un âge précoce aux premières règles, la nulliparité, une première grossesse à terme et une ménopause tardives (Clavel-Chapelon et Gerber, 2002). L'exposition aux hormones endogènes, (*Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group*, 2002 ; Zeleniuch-Jacquotte et coll., 2004), de même que l'utilisation d'hormones exogènes sous forme de contraceptifs oraux (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1996) ou de traitements hormonaux de la ménopause (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1997 ; Fournier et coll., 2008), sont associés à une augmentation de risque de cancer du sein. Inversement, le risque de cancer du sein est diminué par un allaitement prolongé (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2002b). Les grossesses non menées à terme (fausses-couches, interruptions volontaires ou thérapeutiques de grossesse) n'influencent pas le risque de cancer du sein (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2004).

D'autres facteurs ont été associés à une modulation du risque de cancer du sein. Un antécédent de maladie bénigne du sein de type prolifératif multiplie le risque de cancer du sein par 2, voire 4 si l'hyperplasie est atypique (Cuzick, 2003). Les lésions du sein non prolifératives ne majorent pas le risque de cancer du sein. Avant la ménopause, le risque de cancer du sein est accru par une taille élevée et diminué par la surcharge pondérale. Après la ménopause, taille, corpulence et adiposité abdominale sont tous des facteurs de risque (van den Brandt, et coll., 2000 ; Friedenreich, 2001 ; IARC *Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies*, 2002 ; *Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group*, 2003). Une activité physique régulière permettrait de réduire le risque de cancer du sein (Friedenreich et Orenstein, 2002 ; Tehard et coll, 2006). La consommation d'alcool, même modérée, augmente le risque de cancer du sein, quel que soit le type de boisson (Longnecker, 1994 ; Smith-Warner et coll., 1998 ; Ellison et coll., 2001 ; *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2002a).

L'exposition aux radiations ionisantes, notamment au cours de l'adolescence, augmente le risque de cancer du sein (Tokunaga et coll., 1994). Le sein est en effet un des organes du corps humain les plus radio sensibles. Depuis maintenant plus de 50 ans, un très grand nombre d'études portant sur des conditions différentes d'exposition aux rayonnements ionisants a été réalisé. À quelques exceptions près, ces études constituent un ensemble cohérent permettant de cerner l'importance du risque de cancer du sein après irradiation de la population générale et les facteurs l'influençant. En revanche, il reste une incertitude importante concernant le risque pour les femmes porteuses de susceptibilités génétiques.

## **Données épidémiologiques concernant les irradiations**

### **Survivantes des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki**

L'étude des survivantes des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki reste la principale source d'information sur les effets cancérogènes des rayonnements ionisants. Cette étude porte sur 70 125 femmes suivies 45 ans en moyenne dans la dernière publication (Land et coll., 2003). La dose moyenne reçue par ces femmes était de 280 mGy (Land et coll., 2003). L'étude de l'incidence des cancers du sein a conduit aux résultats suivants. L'excès de risque relatif par Gy était en moyenne de 1,75 (IC 95 % [1,29 à 2,28]), c'est-à-dire que chaque Gy augmentait le risque de cancer du sein de 175 %. Pour 1 Gy, le risque relatif était de 2,75. La relation dose-effet était linéaire, l'excès de risque relatif pour 100 mGy étant égal à 0,175 ( $1,75 \times 0,1$ ), et le risque relatif pour 100 mGy égal à 1,175 (IC 95 % [1,129 à 1,228]). Ces facteurs de risque se traduisaient, en terme absolu, par un excès de 7,6 (IC 95 % [6,1 à 9,1]) cas par an pour 10 000 femmes ayant reçu un Gy. Le risque relatif était à peu près constant durant le temps suivant l'irradiation, une fois achevée la période de latence. Étant donné l'accroissement de l'incidence du cancer du sein avec l'âge atteint, ce risque relatif constant conduisait à une augmentation très importante de l'excès absolu de risque, c'est-à-dire du nombre de cas en excès. La sensibilité diminuait considérablement avec l'âge à l'irradiation. Ceci était vrai à la fois en terme multiplicatif (excès de risque relatif) et en terme additif (excès absolu de risque). Cette décroissance était particulièrement sensible après l'âge de 35-40 ans à l'irradiation.

### **Radiothérapie pour une pathologie bénigne**

L'influence de la radiothérapie pour une pathologie bénigne sur le risque de cancer du sein a été étudiée dans 12 études principales, dont 4 centrées sur les femmes irradiées durant leur enfance. Deux très importantes études

suédoises incluant respectivement 9 675 (Furst et coll., 1988 ; 1989 et 1990) et 8 028 femmes traitées dans leur petite enfance pour un hémangiome, ont conduit à des résultats très différents. Dans la 1<sup>ère</sup> étude, la dose moyenne aux seins était de 390 mGy et 75 cancers du sein sont apparus après un suivi moyen de 39 ans, conduisant à un SIR égal à 1,2 (IC 95 % [1,0-1,5]) et à un excès de risque relatif par Gray égal à 2,25 (IC 95 % [0,6-5,6]) après 50 ans de suivi (Lundell et coll., 1996). Dans la seconde étude, cette dose était 2 fois plus faible, 150 mGy, et 44 cas de cancer du sein étaient apparus après un suivi moyen de 31 ans, conduisant à un SIR = 1,1 (IC 95 % [0,8-1,5]), sans relation dose-effet (Furst et coll., 1988). La différence avec la 1<sup>re</sup> étude était probablement due à un suivi moins long et à des doses plus faibles. Une méta-analyse des 2 études a été publiée conduisant à une estimation de l'ERR/Gy égale à 0,35 (IC 95 % [0,18-0,29]) (Lundell et coll., 1999). L'importance du suivi a été confirmée, dans une étude israélienne sur 5 541 femmes traitées dans leur enfance pour une teigne du cuir chevelu. La dose moyenne au sein était de 16 mGy, et 13 cancers du sein sont apparus (SIR = 1,35 ; IC 95 % [0,86-2,13]). Aucun excès n'était apparu durant les 30 premières années suivant la radiothérapie. Ensuite, après 30 ans de suivi, le risque était plus important, surtout chez les femmes âgées de 5 à 9 ans au moment de la radiothérapie (10 cas, RR = 12 ; IC 95 % [3,2-47]) (Modan et coll., 1989). Enfin, parmi les 1 201 femmes suivies 36 ans en moyenne après une radiothérapie pour une hypertrophie du thymus effectuée entre 1926 et 1957, 22 ont développé un cancer du sein, aucun n'étant apparu durant les 28 premières années. Ces femmes avaient un risque de développer un cancer du sein 3,6 fois (IC 95 % [1,8-7,3]) plus important que celles traitées sans radiothérapie (Hempelmann et coll., 1967 ; Hildreth et coll., 1985 et 1989).

À ce jour, 8 études ont cherché à préciser le risque de cancer du sein après radiothérapie pour une pathologie bénigne à l'âge adulte. Elles peuvent être classées en 4 grandes catégories, en fonction de la distance entre l'organe traité et le sein, et donc de la dose de rayonnement ionisant reçue au sein.

Dans 4 de ces études, incluant un total de près de 10 000 femmes, la pathologie ayant motivé la radiothérapie se situait dans la région pelvienne, la dose aux ovaires était élevée, et celle au sein était très faible, de 10 à 50 mGy. Aucune de ces 4 études n'a mis en évidence d'augmentation du risque de cancer de sein (Alderson et Jackson, 1971 ; Inskip et coll., 1990 ; Ryberg et coll., 1990 ; Ron et coll., 1994). L'effet des doses intermédiaires a été étudié dans une cohorte de 2 394 femmes traitées pour une spondylarthrose ankylosante (dose moyenne au sein = 590 mGy) (Weiss et coll., 1994) et une cohorte de 664 femmes traitées pour un ulcère gastro-duodéal (dose au sein non estimée, mais proche de 1 600 mGy) (Griem et coll. 1994), et aucune de ces 2 études n'a mis en évidence d'excès significatif de cancer du sein. Enfin, le risque de cancer du sein après radiothérapie pour une pathologie mammaire bénigne a été abordé dans deux études, portant sur 1 216 (Mattson et coll., 1993 et 1995) et 1 239 (Shore et coll., 1986) femmes

ayant reçu respectivement 5,8 Gy et 2,8 Gy en moyenne au sein, et chez lesquelles une augmentation d'un facteur de 3 à 4 du risque de cancer de sein a été mise en évidence. Une de ces études (Mattson et coll., 1993 et 1995) est actuellement la seule étude pour laquelle une relation entre la dose de radiation et le risque de cancer du sein a été mise en évidence chez des femmes de plus de 40 ans au moment de l'irradiation (38 cas, RR = 5,2 ; IC 95 % [3,1-8,5]), alors qu'aucun excès n'a été observé chez 1 874 femmes traitées sans radiothérapie pour des pathologies identiques (95 cas, RR = 1,0). Le suivi moyen de cette cohorte était de 29 années.

### Examens radiologiques

Le risque associé aux examens radiologiques a été étudié dans 5 études, dont une était focalisée sur les examens reçus durant l'enfance.

Une augmentation du risque de cancer du sein a été observée chez 973 femmes américaines suivies durant 26 ans depuis l'âge de 12 ans en moyenne pour une scoliose par radioscopies répétées (12 cas ; SIR = 1,8 ; IC 95 % [1,0-3,0]), la dose moyenne au sein étant de 130 mGy (0 à 1 590). Le SIR était de 1,1 pour les femmes ayant reçu moins de 30 radioscopies, de 2,0 pour celles ayant reçu de 30 à 50 radioscopies, et de 3,1 pour celles qui en avaient eu plus de 50. Aucun cancer du sein n'était apparu dans les 15 premières années de suivi (Hoffman et coll., 1989). Une extension de cette étude a inclus 5 573 femmes suivies pour une scoliose diagnostiquée aux États-Unis entre 1912 et 1965 et suivies 41 ans en moyenne. La dose moyenne était de 108 mGy (0-1 400 mGy) délivrée durant 25 examens radiologiques en moyenne. Un total de 77 décès par cancer du sein a été observé, correspondant à un SMR de 1,69 ; (IC 95 % [1,3 à 2,1]). Une relation dose-effet a été mise en évidence, l'augmentation de risque relatif par Gy étant de 2,7 (IC 95 % [-0,2-9,3]) (Doody et coll., 2000).

Chez les adultes, la principale étude a inclus 31 917 femmes canadiennes suivies par radioscopies répétées durant le traitement d'une tuberculose. La dose moyenne au sein était de 890 mGy, et 167 décès par cancer du sein ont été observés, dans une publication datant de 1996 (Howe et McLaughlin, 1996). Par rapport à la population générale canadienne, ces femmes avaient 60 % de risque supplémentaire de décéder d'un cancer du sein (SMR = 1,6 ; IC 95 % [1,4 à 1,7]). La relation dose-effet était linéaire, le risque relatif décroissait fortement avec l'âge au moment des radioscopies répétées, mais était constant durant les 40 ans suivant ces examens (Howe et McLaughlin, 1996). Dans une cohorte similaire mais nettement plus faible de 4 940 femmes du Massachusetts suivies pour une tuberculose entre 1925 et 1954, 2 573 avaient fait l'objet de radioscopies répétées, avec une dose moyenne aux seins de 790 mGy. Parmi ces 2 573 femmes, 147 ont développé un cancer du sein, ce qui correspondait à un risque relatif de 1,3 (IC 95 % [1,1 à 1,5])

(Boice et coll., 1991). De même, dans une cohorte similaire de 1 742 femmes du Massachusetts suivies pour une tuberculose entre 1930 et 1956, les 1 044 femmes suivies par radioscopies répétées avaient reçu une dose moyenne aux seins de 0,96 Gy et avaient un risque relatif de cancer du sein 1,9 fois plus élevé (IC 95 % [1,2-2,8]) que les 698 qui n'avaient pas reçu de radioscopies répétées (Hrubec et coll., 1989). Finalement, dans une étude cas-témoins incluant 89 cas et 390 témoins du Danemark, suivies pour une tuberculose, traitées entre 1937 et 1954, aucun excès de cancers du sein n'a été associé à l'usage de radioscopies répétées (RR = 0,6 ; IC 95 % [0,2 à 1,4]). Cependant, et bien que cela ne soit basé que sur 7 cas de cancer du sein, les femmes qui avaient reçu plus de 1 Gy aux seins, avaient un risque plus élevé de cancer du sein que les autres (RR = 1,6 ; IC 95 % [0,4-6,3]) (Storm et coll., 1986).

## Exposition professionnelle

### *Travailleurs des installations nucléaires de base*

La proportion de femmes travaillant dans les centrales et autres installations nucléaires est faible. Les doses reçues dans ces installations, sont faibles et ont beaucoup diminué depuis les années 1970. Dans certaines études portant sur des travailleurs, un excès de risque de cancer du sein ou de décès par cancer du sein a été mis en évidence, mais aucune étude n'a permis de mettre en évidence de relation significative avec la dose de radiation. La principale source d'information actuelle provient d'une méta-analyse récemment publiée par le Centre International de recherche sur le cancer (Circ) sur la mortalité par cancer chez environ 600 000 travailleurs, dont seulement 41 000 femmes. La dose moyenne est de 4 mGy. Un total de 103 décès par cancer du sein a été enregistré dont 89 chez les femmes ayant reçu moins de 5 mGy et 4 chez celles ayant reçu plus de 20 mGy. L'excès de risque par 100 mGy était non significativement négatif ERR = -0,39 (IC 90 % [-0,90-1,21]) (Cardis et coll., 1995 et 2005 ; Thierry-Chef et coll., 2007 ; Vrijheid et coll., 2007).

### *Radiologues et techniciens radiologistes*

Les doses de radiation reçues par les radiologues étaient élevées durant les années 1920 et 1930. Aux États-Unis, elles étaient par exemple de l'ordre du Sievert par an (Boice et coll., 2006). Dans les pays développés, elles ont baissé régulièrement par la suite, d'un facteur de près de 100, ceci jusqu'aux années 1970, mais étaient encore de l'ordre de 100 mGy vers 1950 et de 50 mGy dans les années 1960 (Berrington de Gonzalez, 2004). Dans les pays en voie de développement, cette baisse a eu lieu plus tard, et les doses sont longtemps restées plus élevées (Wang et coll., 2002).

Plusieurs études sur les radiologues ou les personnels des centres de radiologie ont été publiées ou actualisées récemment. Elles portent sur des populations

de taille quelquefois très importante, 150 000 personnes aux États-Unis (Mohan et coll., 2002 ; 2003) et 27 000 en Chine (Wang et coll., 2002), et 2 680 (Berrington et coll., 2001) en Angleterre, cette dernière ne portant que sur des hommes. À ce jour, aucune ne peut apporter d'information directe sur la forme de la relation dose-effet car elle ne comporte pas d'estimation individuelle des doses. Cependant, une reconstitution dosimétrique a récemment été publiée pour l'étude américaine (Simon et coll., 2006). Même sans reconstitution, ces études sont cependant extrêmement utiles dans le débat sur les effets des faibles doses car elles portent sur des niveaux de doses variables. Ces études montrent que les doses de l'ordre de 10 à 50 mGy par an reçues par les radiologues américains (Mohan et coll., 2002 et 2003) dans les années 1950 et ultérieurement n'ont pas augmenté le risque de cancer, de même pour les doses cumulées, de 80 mGy en moyenne, reçues par les radiologues chinois ayant commencé à travailler en 1970 ou après (Wang et coll., 2002). Ces résultats ont été confirmés pour le cancer du sein, organe particulièrement radiosensible : à ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque chez les américaines ayant commencé à travailler dans les cabinets de radiologie après 1960 (Doody et coll., 2000).

### ***Personnels navigants***

Le personnel navigant des compagnies aériennes est soumis à une exposition supplémentaire annuelle, estimée récemment entre 1,6 et 6 mGy (Zeeb et coll., 2003). Plusieurs études ont été publiées concernant ces personnels, mais nous ne les détaillerons pas individuellement car, étant donné le très faible niveau de dose annuelle, seule leur méta-analyse permet d'atteindre la puissance nécessaire pour être informative. Une méta-analyse de 8 de ces études a récemment été publiée, incluant 44 000 personnels volant, dont 33 000 femmes. Un excès non significatif de décès par cancer du sein a été mis en évidence, basé sur 59 décès : SMR = 1,11 (IC 95 % [0,82-1,48]). Aucune relation entre la durée de travail et le risque de décès par cancer du sein n'a pu être attribué aux spécificités de la vie reproductive chez ces femmes, âge élevé au 1<sup>er</sup> enfant et faible nombre d'enfants, qui augmentent le risque de cancer du sein (Zeeb et coll., 2003).

## **Irradiation naturelle ou accidentelle**

### ***Habitants des régions à niveaux élevés d'irradiation naturelle***

Les habitants de certaines régions du monde sont soumis à une irradiation naturelle beaucoup plus forte que les 2,5 mGy moyens reçus en France. L'étude de ces habitants ne fait que commencer : 100 000 habitants de la province indienne du Kerala, soumis à jusqu'à 70 mGy par an (Nair et coll., 1999) ; les habitants de la région chinoise du Yangijang, soumis à 6,4 mGy par an en moyenne (Tao et coll., 2000 ; Wang et coll., 2002), les habitants

de la préfecture de Tottori au Japon (Ye et coll., 1998). Aucune de ces études n'a pour l'instant plus de 10 ans de suivi et elles portent toutes sur un nombre relativement faible de cancer du sein. Aucune n'a mis en évidence d'augmentation de risque de cancer dans ces populations, mais elles doivent être poursuivies suffisamment longtemps pour être plus puissantes et informatives.

### ***Tchernobyl***

Une étude géographique portant sur les zones les plus contaminées de Biélorussie et d'Ukraine, a montré une augmentation du risque de cancer du sein durant la période allant de 1997 à 2001 chez les femmes habitant dans les districts les plus contaminés (dose moyenne estimée à 40 mGy ou plus aux seins), par rapport à cette incidence dans les districts les moins contaminés. Le risque relatif était de 2,2 (IC 95 % [1,5-3,3]) en Biélorussie et de 1,8 (IC 95 % [1,1-2,9]) en Ukraine (Pukkala et coll., 2006). Ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude géographique, sans estimation dosimétrique, comparant l'incidence des cancers du sein entre 1978 et 2003 chez les femmes de la région de Gomel, région de Biélorussie fortement contaminée par l'accident de Tchernobyl, à celle chez les femmes de la région de Vitebst, peu contaminée, qui n'a pas permis de mettre en évidence une différence entre les deux régions, une fois le facteur rural/urbain pris en compte (Dardynskaia et coll., 2006). Enfin, une étude géographique n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes vivant dans les comtés les plus contaminés autour du site nucléaire d'Hanford (Boice et coll., 2006).

Les études médicales permettant de confirmer ou d'infirmer ces résultats n'existent pas car très peu de femmes reçoivent un traitement par l'iode 131 durant l'enfance. Cependant, la dose reçue aux seins lors de l'administration standard d'iode 131 pour le traitement d'un cancer de la thyroïde d'une femme jeune, soit 100 mCi (3,7 GBq) a été estimée à 230 à 370 mGy et les risques qui en découlent pourraient constituer un effet indirect important de l'accident de Tchernobyl (Travis et coll., 2006).

### **Prédispositions**

L'identification des prédispositions génétiques au cancer du sein radio-induit et la quantification de l'interaction entre ces prédispositions et l'irradiation est un enjeu scientifique majeur, aux conséquences potentiellement très importantes en santé publique.

Une étude incluant 211 femmes n'ayant pas été encore traitées pour leur cancer du sein et 170 témoins, n'a pas mis en évidence de différence de radiosensibilité ou de réponse apoptotique entre les cas et les témoins, mais entre les cas ou témoins qui avaient une histoire familiale de cancer du sein et les autres (Docherty et coll., 2007).



Une étude de grande taille, portant sur 2 311 cas de cancer du sein et 2 022 témoins, a porté sur les polymorphismes de 4 gènes impliqués dans la réparation des lésions des cassures doubles brins de l'ADN : XRCC3 (codon 241) Thr/Met, NBS1 (codon 185), XRCC2 (codon 188), et BRCA2 (codon 372). Pris séparément, aucune interaction n'a été retrouvée chez les porteurs d'un variant d'un de ces gènes. En revanche, une relation très significative ( $p < 0,0001$ ) a été mise en évidence entre le nombre de mammographies et le risque de cancer du sein chez les porteurs d'au moins 2 variants, alors que la relation n'était pas significative ( $p = 0,86$ ) chez les femmes porteuses de 0 ou 1 variant (Millikan et coll., 2005). Ce résultat a été retrouvé dans une étude hollandaise de taille plus faible, portant sur 247 femmes ayant un cancer du sein, dont 169 après irradiation. Le risque de développer un cancer du sein était 2,5 fois (IC 95 % [1,03-6,1]) plus important chez les femmes ayant des mutations pour au moins un des gènes de la réparation des lésions de l'ADN (BRCA1, BRCA2, CHEK2 et ATM) que chez les autres (Broeks et coll., 2007).

Dans une cohorte européenne de 1 601 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 dont 737 ont développé un cancer du sein, il a été montré qu'un seul examen radiologique du sein augmentait le risque de cancer du sein d'un facteur 1,54 (IC 95 % [1,1-2,1]), ce risque relatif étant de 1,97 (IC 95 % [1,2 à 2,9]) pour les femmes dont le cancer du sein était développé avant l'âge de 40 ans, et de 4,6 (IC 95 % [2,2 à 10,9]) pour celles exposées avant l'âge de 20 ans (Andrieu et coll., 2006). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude, mais elle était plus petite et les femmes étaient âgées (Goldfrank et coll., 2006).

## Synthèse des résultats concernant les irradiations

### Modèle global de risque

Une méta-analyse, de 8 études de cohortes, publiée récemment par Preston et coll. (2002), qui incluait 77 527 femmes ayant développé un total de 1 502 cancers du sein, a montré qu'il n'y avait pas de concordance entre les résultats des principales études. Bien que certaines des études incluses dans cette méta-analyse aient fait l'objet, à ce jour, d'une dosimétrie très approximative et très standardisée, qui en limite la pertinence, cette méta-analyse souligne qu'il est difficile, dans l'état actuel des connaissances, d'élaborer un modèle général de risque de cancer du sein radio-induit. Les points les plus importants sur lesquels il y avait une hétérogénéité significative entre les études étaient le coefficient de risque, le modèle de projection de risque dans le temps, et le modèle de risque, additif *versus* multiplicatif, par rapport au risque observé dans la population générale. Il y avait, en revanche, accord



entre les études pour le rôle de l'âge à l'irradiation et la relation dose-effet de type linéaire. Cette méta-analyse concluait aussi à une absence d'effet du fractionnement de la dose (voir plus loin).

### **Relation dose-effet**

La relation entre la dose de radiation et le risque relatif de cancer du sein semble être linéaire. À ce jour, aucune étude n'a pu montrer de composante quadratique dans la relation dose-effet. Il n'y a donc pas, pour les faibles doses, de réduction du risque par unité de dose.

### **Âge à l'exposition**

Le rôle de l'âge à l'exposition sur le risque de cancer du sein est maintenant bien établi. Toutes les études montrent que le risque relatif et l'excès absolu de risque, pour une même dose de radiation, sont beaucoup plus faibles si l'âge à l'exposition est plus élevé. Mise à part une étude suédoise (Mattsson et coll., 1993 et 2000), aucune étude n'a mis en évidence d'excès significatif de risque de cancer du sein chez des femmes âgées de plus de 40 ans au moment de l'exposition aux rayonnements ionisants, ceci quelles que soient les doses reçues.

### **Profil temporel de risque**

Après une période de latence d'au moins 10 ans, le meilleur modèle de risque nous semble être, malgré les résultats de la méta-analyse de Preston (Preston et coll., 2002), un modèle multiplicatif de risque durant, au moins, les 40 années suivantes : par rapport au risque chez les femmes de la population générale de même âge, le risque est augmenté d'un facteur constant. Cependant, comme dans la population générale l'incidence du cancer du sein est extrêmement faible avant 30 ans d'âge, très peu de cancers du sein radio-induits apparaissent avant l'âge de 30 ans. Il s'ensuit une période de latence pratique d'au moins 20 ans pour les femmes âgées de 10 ans à l'irradiation et de 30 ans pour les femmes de moins de 5 ans au moment de l'irradiation.

### **Effet du débit de dose et du fractionnement**

À ce jour, aucune étude sur le risque de cancer du sein après radiothérapie n'a comporté d'étude du rôle du fractionnement de la dose.

La source d'information la plus importante sur le rôle du débit et fractionnement de la dose vient de la comparaison des résultats obtenus sur les survivantes des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki avec ceux obtenus sur

les cohortes suivies par radioscopies répétées pour une tuberculose. Ce résultat est tout à fait spécifique : dans la même cohorte, il n'y avait aucun excès de décès par cancer, alors que la dose reçue aux poumons était du même ordre de grandeur que celle reçue aux seins. Une méta-analyse (Little et Boice, 1999 et 2003) incluant aussi des femmes traitées pour une mastose du post-partum, a montré que, pour la catégorie d'âge de 10 à 39 ans, le risque relatif par unité de dose était similaire dans les trois cohortes. Ce résultat implique que, dans l'intervalle de doses et de nombres de séances étudiés, la réduction du risque cancérigène avec le fractionnement de la dose, si elle existe, est très faible. Dans cette méta-analyse, la similarité du risque relatif observé dans ces 3 cohortes extraites de populations dont le taux de base d'incidence des cancers du sein est très différent, montrait que le modèle du risque relatif semble un modèle acceptable pour l'extrapolation du risque de cancer du sein radio-induit entre les populations.

Ces résultats ne doivent cependant pas être extrapolés hors de leur contexte. Ils ne s'appliquent probablement pas aux très faibles doses chez les adultes : à ce jour, aucune relation entre la dose de rayonnements ionisants et le risque de cancer du sein n'a pu être mise en évidence chez les personnels navigants, ni chez les femmes travaillant dans les installations nucléaires de base.

## **Mammographies**

Plusieurs auteurs ont essayé de comparer les bénéfices et les risques du dépistage par mammographies en fonction de l'âge de début de dépistage, (Beemsterboer et coll., 1998 ; Mattsson et coll., 2000 ; Law et Faulkner, 2001 et 2002 ; Leon et coll., 2001 ; Brenner et coll., 2002 ; Berrington de Gonzalez et coll., 2005 ; Ferrer et coll., 2005 ; Hayes et coll., 2006 ; Pukkala et coll., 2006). D'une manière générale, les résultats quantitatifs dépendent des coefficients et des modèles de risque utilisés ainsi que des hypothèses concernant l'efficacité du dépistage et les variations d'agressivité des tumeurs en fonction de l'âge. Cependant, la plupart des auteurs concluent que le risque d'induction à long terme de cancer du sein dû à l'irradiation pendant les mammographies est supérieur au bénéfice du dépistage si celui-ci commence avant l'âge de 40 ans. Pour un âge de début de dépistage entre 40 et 50 ans, la plupart des auteurs considèrent que le bénéfice est nettement plus important que le risque, mais certains auteurs estiment que la question mérite d'être approfondie. Certains auteurs ont essayé de faire des estimations similaires pour les femmes porteuses de susceptibilité génétique au cancer du sein, et en ont conclu que le sens des résultats n'était pas modifié, mais que le bénéfice ou le détriment global était plus important (Berrington de Gonzalez et coll., 2005).

On peut cependant considérer que les modèles utilisés pour prendre en compte ces susceptibilités sont beaucoup trop simples et qu'il n'existe pas

encore de consensus suffisant sur l'interaction entre ces susceptibilités et les rayonnements ionisants pour intégrer ces susceptibilités dans les modèles de risque/bénéfice de dépistage.

**En conclusion**, le sein est un des organes du corps humain les plus radiosensibles. Les examens diagnostiques thoraciques répétés chez les jeunes filles augmentent le risque de cancer du sein, chez les femmes jeunes pour des doses cumulées aussi faibles que 130 mGy. D'une manière générale, la radiothérapie pour pathologie maligne, ainsi que les examens radiodiagnostiques répétés peuvent conduire à une augmentation du risque de cancer du sein, que ce soit dans l'enfance ou à l'âge adulte. La réduction de débit de dose ou le fractionnement de la dose ne réduit pas le risque, pour une même dose totale. En revanche, le risque diminue fortement avec l'âge à l'exposition aux rayonnements ionisants. À l'exception d'une seule d'entre elles, toutes les études épidémiologiques ont conclu à une absence ou à un très faible risque si l'exposition aux rayonnements ionisants a lieu à l'âge de 40 ans ou après.

Les études de risque ont conclu que le risque de cancer du sein à long terme induit par le dépistage par mammographies avant l'âge de 40 ans était très probablement supérieur au gain entraîné par celles-ci.

Les études sur les femmes porteuses de susceptibilité génétique au cancer du sein sont encore insuffisantes, mais elles semblent indiquer une radiosensibilité accrue de ces femmes.

**Tableau 30.I : Principales études sur le risque de cancer du sein après irradiation**

Référence	Type Effectifs	Origine et type d'irradiation	Âge à l'irradiation	Suivi	Dose moyenne (min-max) aux seins en Gray	Nb cancers du sein et ERR/Sv [IC 95 %]
<b>Bombardements</b>						
Land et coll., 2003	Cohorte 70 125	Bombardements atomiques : Rx, gamma, neutron	27 (0-90)	45 (5-45)	0,28 (0-6)	1 093 cas ERR/Sv = 1,75 [1,29-2,28]
<b>Radiothérapies</b>						
Alderson et coll., 1971	Cohorte 2 049	Radiothérapie pour saignements utérins (1946-1960) : Rx	? (30-59)	15	Pas de dosimétrie < 0,05	11 décès SMR = 0,57 [0,26-0,93]
Shore et coll., 1986	Cohorte 601	Radiothérapie pour mastose du post-partum (1940-1947) : Rx	28 (14-45)	29 (20-45)	2,8	56 cas RR = 3,2 [2,3-4,2] ERR/Sv = 0,42
Modan et coll., 1989	Cohorte 5 541 exposés	Radiothérapie pour teigne du cuir chevelu (1949-1959) : Rx	7,1 (1-15)	30 (26-39)	0,016	25 cas ERR/Sv = ? RR = 1,35 [0,86-2,13]
Hildreth et coll., 1989	Cohorte 1 201	Radiothérapie pour hypertrophie du thymus (1926-1957) : Rx	< 1 (0-1)	36 (29-60)	0,69	22 cas ERR/Sv = 2,39
Hoffman et coll., 1989	Cohorte 973	Radiographie durant le suivi de scoliose (1935-1965) : Rx	12 (< 5-20)	25 (3-> 30)	0,13 (0-1,59)	12 cas SIR = 1,82 [1,0-3,0]
Inskip et coll., 1990	Cohorte 4 153	Radiothérapie pour saignements utérins (1925-1965) : Radium 226	47 (13-88)	27 (< 60)	0,032 (0,016-0,050)	89 décès SMR = 1,01 [0,79-1,22]

Ryberg et coll., 1990	Cohorte 788	Radiothérapie pour pathologie utérine bénigne (1912-1977) : Rx, Radium 226	Adultes	28 (0-56)	Pas de dosimétrie < 0,05	18 cas RR = 0,92 [0,6-1,5]
Ron et coll., 1994	Cohorte 816	Radiothérapie pour infertilité ou aménorrhée (1925-1961) : Rx	29 (15-48)	35	0,011 (0,006-0,013)	18 décès SMR = 1,1 [0,6-1,7]
Weiss et coll., 1994	Cohorte 2 394	Radiothérapie pour spondylarthrite ankylosante (1935-1957) : Rx	? (3-60)	25 (1-57)	0,59 (0,07-1,27)	42 décès SMR = 1,07 [0,77-1,45]
Griem et coll., 1994	Cohorte 352	Radiothérapie pour ulcère gastro-duodéal (1937-1965) : Rx	46 (?)	21 (20-48)	1,6	11 décès RR = 1,82 [0,5-6,3]
Mattsson et coll., 1995	Cohorte 1 216	Radiothérapie pour fibroadénomatose et mastose (1925-1954) : Rx	40 (10-85)	22 (< 60)	5,8 (0,003-50)	183 cas RR = 3,58 [2,77-4,62] ERR/Sv = 0,35
Lundell et coll., 1999	Cohorte 17 202	Radiothérapie pour hémangiome cutané (1920-1965) : Rx, Radium 226, Phosphore 32	0,3 (0-16)	16 (3-46)	0,29 (0,01-36)	245 cas ERR/Sv = 0,35 [0,18-0,59]
<b>Examens radiologiques</b>						
Storm et coll., 1986	Cas/ témoins 89/390	Fluoroscopies durant le suivi d'une tuberculose (1937-1954)	25 (20-60)	30 (10-40)	0,27	89 cas Tous : RR = 0,6 [0,2-1,4] > 1Gy : RR = 1,6 [0,4-6,3]
Hrubec et coll., 1990	Cohorte 1 044	Fluoroscopies durant le suivi d'une tuberculose (1930-1956)	26 (6-66)	30	0,96	55 cas RR = 1,86 [1,2-2,8]
Boice et coll., 1991	Cohorte 2 573	Fluoroscopies durant le suivi d'une tuberculose (1925-1954)	24 (0-70)	30 (0-50)	0,79	147 cas SIR = 1,3 [1,1-1,5]
Howe et coll., 1996	Cohorte 31 917	Fluoroscopies durant le suivi d'une tuberculose (1950-1952)	26	31	0,89 (0-18,4)	167 décès SMR = 1,60 [1,37-1,67] ERR/Sv = 0,9
Doody et coll., 2000	Cohorte 5 573	Radiographie durant le suivi de scoliose (1912-1965) : Rx	10	41	0,108 (0-14)	77 décès ERR/Sv = 2,7 [-0,2-9,3]
<b>Exposition professionnelle</b>						
Zeeb et coll., 2003	Cohorte 33 000	Personnel navigant (1960-197)	Adultes (< 50)	15	0,0016 à 0,006/an	59 décès SMR = 1,11 [0,82-1,48] pas de relation durée-effet
Cardis et coll., 2006	Cohorte 41 000	Travailleuses du nucléaire	Adultes	13	0,004	103 décès RR = 0,61 [0,21-2,21] ERR/Sv = -3,9 [9,0-12,1]*
<b>Irradiation naturelle ou accidentelle</b>						
Ye et coll., 1998	Cohorte Environ 1 500	Irradiation tellurique élevée	58 (0-90)	14	0,007/an	6 cas SIR = 0,55 [0,20-1,20]
Tao et coll., 2000	Cohorte Environ 65 000	Irradiation tellurique élevée	26 (0-90)	16	0,006/an	10 cas SIR = 0,56 [0,22-1,42]
Pukkala et coll., 2006	Cohorte	Accident de Tchernobyl : population vivant dans les zones exposées (1986)	Adultes	14	50 mSV	34 cas RR = 2,24 [1,51-3,32]

## BIBLIOGRAPHIE

ALDERSON MR, JACKSON SM. Long term follow-up of patients with menorrhagia treated by irradiation. *Br J Radiol* 1971, **44** : 295-298

ANDRIEU N, EASTON DF, CHANG-CLAUDE J, ROOKUS MA, BROHET R, et coll. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006, **24** : 3361-3366

BARAL E, LARSSON LE, MATTSSON B. Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer* 1977, **40** : 2905-2910

BEESTERBOER PMM, WARMERDAM PG, BOER R, DE KONING HJ. Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998; **5** : 81-87

BERRINGTON A, DARBY SC, WEISS HA, DOLL R. 100 years of observation on British Radiologists: mortality from cancer and other causes 1987-1997. *Br J Radiology* 2001, **74** : 507-519

BERRINGTON DE GONZALEZ A, DARBY S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004, **363** : 345-351

BERRINGTON DE GONZALEZ A, REEVES G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005, **93** : 590-596

BHATIA S, ROBISON LL, OBERLIN O, GREENBERG M, BUNIN G, FOSSATI-BELLANI F, MEADOWS AT. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996, **334** : 745-751

BOICE JD JR, MUMMA MT, BLOT WJ. Cancer mortality among populations residing in counties near the Hanford site, 1950-2000. *Health Phys* 2006, **90** : 431-445

BOICE JD JR, PRESTON D, DAVIS FG, MONSON RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 1991, **125** : 214-222

BRAESTRUP CB. Past and present radiation exposure to radiologists from the point of view of life expectancy. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1957, **78** : 988-992

BRENNER DJ, SAWANT SG, HANDE MP, MILLER RC, ELLISTON CD, et coll. Routine screening mammography: how important is the radiation risk side of the benefit-risk equation? *Int J Radiat Biol* 2002, **78** : 1065-1067

BROEKS A, BRAAF LM, HUSEINOVIC A, NOOIJEN A, URBANUS J, et coll. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res* 2007, **9** : R26

CARDIS E, GILBERT ES, CARPENTER L, HOWE G, KATO I, et coll. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995, **142** : 117-132

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *Br Med J* 2005, **331** : 77-80

CARDIS E, KREWSKI D, BONIOL M, DROZDOVITCH V, DARBY SC, et coll. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006, **119** : 1224-1235

CARDIS E, VRIJHEID M, BLETTNER M, GILBERT E, HAKAMA M et coll. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007, **167** : 396-416

CLAVEL-CHAPELON F, GERBER M. Reproductive factors and breast cancer risk: do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Research and Treatment* 2002, **72** : 107-115

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996, **347** : 1713-1727

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997, **350** : 1047-1059

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer* 2002a, **87** : 1234-1245

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* 2002b, **360** : 187-195

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004, **363** : 1007-1016

CUZICK J. Epidemiology of breast cancer selected highlights. *Breast* 2003, **12** : 405-411

DARBY SC, REEVES G, KEY T, DOLL R, STOVALL M. Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 1994, **56** : 793-801

DARDYNSKAIA I, IMREY PB, OKEANOV A, HRYHORCZUK D. Breast cancer trends in two oblasts of Belarus and the Chernobyl accident. *Int J Occup Environ Health*. 2006, **12** : 415-422

DOCHERTY Z, GEORGIU A, LANGMAN C, KESTERTON I, ROSE S, et coll. Is chromosome radiosensitivity and apoptotic response to irradiation correlated with cancer susceptibility? *Int J Radiat Biol*. 2007, **83** : 1-12

DOODY MM, FREEDMAN DM, ALEXANDER BH, HAUPTMANN M, MILLER JS, et coll. Breast cancer incidence in US radiologists technologists *Cancer* 2006, **106** : 2707-2715

DOODY MM, LONSTEIN JE, STOVALL M, HACKER DG, LUCKYANOV N, LAND CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the US Scoliosis Cohort Study. *Spine* 2000, **25** : 2052-2063

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Nat Cancer Institute* 2002, **94** : 606-616

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Nat Cancer Institute* 2003, **95** : 1218-1226

FERRER S, RAMOS M, VILLAESCUSA JI, VERDÚ G, SALAS MD, CUEVAS MD. Modelling of the mammographic exposure conditions for radiological detriment study in the Valencian breast cancer screening programme. *Radiat Prot Dosi* 2005, **116** : 396-400

FOURNIER A, BERRINO F, CLAVEL-CHAPELON F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008, **107** : 103-111

FRIEDENREICH CM, ORENSTEIN MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *Journal of Nutrition* 2002, **132** (suppl 11) : 3456S-3464S

FRIEDENREICH CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention* 2001, **10** : 15-32

FURST CJ, LUNDELL M, HOLM LE, SILFVERSWÄRD C. Cancer incidence after radiotherapy for a skin hemangioma: a retrospective cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1988, **80** :1387-1392

FURST CJ, LUNDELL M, HOLM LE. Tumors after radiotherapy for skin hemangioma in childhood. A case- control study. *Acta Oncol* 1990, **29** : 557-562

FURST CJ, SILFVERSWARD C, HOLM LE. Mortality in a cohort of radiation treated childhood skin hemangiomas. *Acta Oncol* 1989, **28** : 789-794

GOLDFRANK D, CHUAI S, BERNSTEIN JL, RAMON Y CAJAL T. et coll. Effect of mammography on breast cancer risk in women with mutation in BRCA1 or BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006, **15** : 2311-2313

GRIEM ML, KLEINERMAN RA, BOICE JD JR, STOVALL M, SHEFNER D, LUBIN JH. Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. *J Natl Cancer Inst.* 1994, **86** : 842-849

HEMPELMANN L, PIFER JW, BURKE GJ, TERRY R, AMES WR. Neoplasms in persons treated with x-rays in infancy for thymic enlargement. A report on the third follow-up survey. *J Natl Cancer Inst* 1967, **38** : 317-41

HEYES GJ, MILL AJ, CHARLES MW. Enhanced biological effectiveness of low energy X-rays and implications for the UK breast screening programme. *Br J Radiol* 2006, **79** : 195-200



HILDRETH NG, SHORE RE, DVORETSKY PM. Risk of extrathyroid tumors following radiation treatment in infancy for thymic enlargement. *Radiat Res* 1985, **102** : 378-391

HILDRETH NG, SHORE RE, DVORETSKY PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med.* 1989, **321** : 1281-1284

HOFFMAN DA, LONSTEIN JE, MORIN MM. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic X rays. *J Natl Cancer Inst* 1989, **81** : 1307-1312

HOWE GR, MCLAUGHLIN J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res* 1996, **145** : 694-707

HRUBEC Z, BOICE JD, MONSON RR, ROSENSTEIN M. Breast Cancer after multiple chest fluoroscopies : second follow-up of Massachusetts Women with Tuberculosis. *Cancer Res* 1989, **49** : 229-234

IARC WORKING GROUP ON THE EVALUATION OF CANCER-PREVENTIVE STRATEGIES. Weight Control and Physical Activity. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2002

INSKIP PD, MONSON RR, WAGONER JK, STOVALL M, DAVIS FG, et coll. Cancer mortality following radium treatment for uterine bleeding. *Radiat Res* 1990, **123** : 331-344

KELSEY JL, HORN-ROSS PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 7-16

LAND CE, TOKUNAGA M, KOYAMA K, SODA M, PRESTON DL, et coll. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat Res* 2003, **160** : 707-717

LAW J, FAULKNER K. Cancers detected and induced, and associated risk and benefit, in a breast screening programme. *Br J Radiol* 2001, **74** : 1121-1127

LAW J, FAULKNER K. Two-view screening and extending the age range: the balance of benefit and risk. *Br J Radiol* 2002, **75** : 889-894

LEON A, VERDU G, CUEVAS MD, SALAS MD, VILLAESCUSA JI, BUENO F. Study of radiation induced cancers in a breast screening programme. *Radiat Prot Dosi* 2001, **92** : 19-30

LITTLE MP, BOICE JDJ. Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts tuberculosis fluoroscopy cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1999, **151** : 218-224

LITTLE MP, BOICE JD. Analysis of breast cancer in the Massachusetts TB fluoroscopy cohort and in the Japanese A-bomb survivors, taking account of dosimetric error and curvature in the A-bomb dose response: absence of evidence of reduction of risk following fractionated irradiation. *Int J Low Radiation* 2003, **1** : 88-101

LONGNECKER MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes and Control* 1994, **5** : 73-82

LUNDELL M. Estimates of absorbed dose in different organs in children treated with radium for skin hemangioma. *Radiat Res* 1994, **140** : 327-33

LUNDELL M, HOLM LE. Risk of solid tumors after irradiation in infancy. *Acta Oncol* 1995, **34** : 727-734

LUNDELL M, MATTSSON A, HAKULINEN T, HOLM LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 1996, **145** : 225-230

LUNDELL M, MATTSSON A, KARLSSON P, HOLMBERG E, GUSTAFSSON A, HOLM LE. Breast cancer after radiotherapy in infancy : a pooled analysis of two cohorts of 17,2002 infants. *Radiat Res* 1999, **151** : 626-632

MATTSSON A, RUDÉN BI, HALL P, WILKING N, RUTQVIST LE. Radiation-induced breast cancer: long-term follow-up of radiation therapy for benign breast disease. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85** : 1679-1685

MATTSSON A, RUDÉN BI, PALMGREN J, RUTQVIST LE. Dose- and time-response for breast cancer risk after radiation therapy for benign breast disease. *Br J Cancer* 1995, **72** : 1054-1061

MATTSSON A, LEITZ W, RUTQVIST LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 2000, **82** : 220-226

MILLIKAN RC, PLAYER JC, RENE DE COTRET A, TSE CK, KEKU T. Polymorphisms in DNA Repair Genes, Medical Exposure to Ionizing Radiation, and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 2326-2334

MODAN B, CHETRIT A, ALFANDARY E, KATZ L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet* 1989, **1** : 629-631

MOHAN AK, HAUPTMANN M, LINET MS, RON E, LUBIN JH, et coll. Related Articles, Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 943-948

MOHAN AK, HAUPTMANN M, FREEDMAN DM, RON E, MATANOSKI GM, et coll. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 2003, **103** : 259-267

NAIR KM, NAMBI KSV, SREEDEVI AMMA N, GANGADHARAN P, JAYALEKHMI P, et coll. Population study in the high natural background radiation area in Kerala, India. *Radiat Res* 1999, **152** : 145-148

PRESTON DL, MATTSSON A, HOLMBERG E, SHORE R, HILDRETH NG, BOICE JD JR. Radiation effects on breast cancer risk: A pooled analysis of eight Cohorts. *Radiat Res* 2002, **158** : 220-235

PUKKALA E, KESMINIENE A, POLIAKOV S, RYZHOV A, DROZDOVITCH V, et coll. Breast cancer in Belarus and Ukraine after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006, **119** : 651-658

RAMOS M, FERRER S, VILLAESCUSA JI, VERDÚ G, SALAS MD, CUEVAS MD. Use of risk projection models to estimate mortality and incidence from radiation-induced breast cancer in screening programs. *Phys Med Biol* 2005, **50** : 505-520

RON E, BOICE JD, HAMBURGER S, STOVALL M. Mortality following radiation treatment for infertility of hormonal origin or amenorrhea. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 1165-1173

RYBERG M, LUNDELL M, NILSSON B, PETTERSSON F. Malignant disease after radiation treatment of benign gynaecological disorders. A study of a cohort of metropathia patients. *Acta Oncol* 1990, **29** : 563-567

SHORE RE, HILDRETH N, WOODARD E, DVORETSKY P, HEMPELMANN L, PASTERNAK B. Breast cancer among women given x-ray therapy for acute postpartum mastitis. *J Nat Cancer Inst* 1986, **77** : 689-696

SIGURDSON AJ, DOODY MM, RAO RS, FREEDMAN DM, ALEXANDER BH, et coll. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer* 2003, **97** : 3080-3089

SIMON SL, WEINSTOCK RM, DOODY MM, NETON J, WENZL T, et coll. Estimating historical radiation doses to a cohort of U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* 2006, **166** : 174-192

SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, VAN DEN BRANDT PA, FOLSOM AR, et coll. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Journal of the American Medical Association* 1998, **279** : 535-540

STORM HH, IVERSEN E, BOICE JDJ. Breast cancer following multiple chest fluoroscopies among tuberculosis patients. A case-control study in Denmark. *Acta Radiol Oncol* 1986, **25** : 233-238

TAO Z, ZHA Y, AKIBA S, SUN Q, ZOU J, et coll. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. *J Radiat Res (Tokyo)* 2000, **41** : 31-41

TEHARD B, FRIEDENREICH CM, OPPERT JM, CLAVEL-CHAPELON F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, **15** : 57-64

THIERRY-CHEF I, MARSHALL M, FIX JJ, BERMAN F, GILBERT ES, et coll. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: study of errors in dosimetry. *Radiat Res* 2007, **167** : 380-395

TOKUNAGA M, LAND CE, TOKUOKA S, NISHIMORI I, SODA M, AKIBA S. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiation Research* 1994, **138** : 209-223

TRAVIS CC, STABIN MG. Ablation treatment in young females after Chernobyl accident. *J Nucl Med* 2006, **47** : 1723-1727

VAN DEN BRANDT PA, SPIEGELMAN D, YAUN SS, ADAMI HO, BEESON L, et coll. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 514-527

VRIJHEID M, CARDIS E, BLETNER M, GILBERT E, HAKAMA M, et coll. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk Among Radiation Workers in the Nuclear Industry: design, epidemiological methods and descriptive results. *Radiat Res* 2007, **167** : 361-379

WANG JX, ZHANG LA, LI BX, ZHAO YC, WANG ZQ, et coll. Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China, 1950-1995. *Health Phys* 2002, 82 : 455-466

WEISS HA, DARBY SC, DOLL R. Cancer mortality following X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Int J Cancer* 1994, 59 : 327-338

YE W, SOBUE T, LEE VS, TANOOKA H, MIFUNE M, et coll. Mortality an cancer incidence in Misasa, Japan, a spa area with elevated radon levels. *Jpn J Cancer Res* 1998, 89 : 789-796

ZEEB H, BLETTNER M, LANGNER I, HAMMER GP, BALLARD TJ, SANTQUILANI M et coll. Mortality for cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol* 2003, 158 : 35-46

ZELENIUCH-JACQUOTTE A, SHORE RE, KOENIG KL, AKHMEDKHANOV A, AFANASYEVA Y, et coll. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *Brit J Cancer* 2004, 90 : 153-159