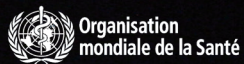


Centre international de Recherche sur le Cancer



RAPPORT BIENNAL

08/09

Centre international de Recherche sur le Cancer



Organisation
mondiale de la Santé

RAPPORT BIENNAL

2008–2009

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

LYON, FRANCE

2009

ISBN 978-92-832-0426-8
ISSN 1017-3412


Imprimé en France

© Centre international de Recherche sur le Cancer, 2009
150, cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France

Distribué pour le CIRC par le Secrétariat
de l'Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse)



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER
2008-2009



OMS



WHO

CIRC

Centre International de
Recherche sur le Cancer

IARC

International Agency for
Research on Cancer

150, Cours Albert-Thomas 69008 LYON

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Structure scientifique	7
Journées du CIRC/Médailles d'honneur du CIRC	9
Données du cancer (CIN)	11
Biostatistique (BST)	13
Analyse et interprétation des données (DEA)	17
Production épidémiologie descriptive (DEP)	25
Monographies du CIRC (IMO)	35
Mécanismes de la cancérogenèse (MCA)	39
Epigénétique (EGE)	41
Cancérogenèse moléculaire (MOC)	45
Pathologie moléculaire (MPA)	51
Pathologie moléculaire (MPA)	53
Infections (INF)	57
Biologie des infections et cancer (ICB)	59
Epidémiologie des infections et cancer (ICE)	63
Environnement (ENV)	71
Mode de vie et cancer (LCA)	73
Rayonnements (RAD)	79
Nutrition et métabolisme (NME)	83
Evaluation des expositions alimentaires (DEX)	85
Génétique (GEN)	93
Epidémiologie génétique (GEP)	95
Prédispositions génétiques au cancer (GCS)	101
Détection précoce et prévention (EDP)	105
Prévention (PRE)	107
Dépistage (SCR)	113
Assurance-qualité (QAS)	121
Bureau du directeur	
Communication (COM)	127
Education et formation (ETR)	129
Bureau de coordination scientifique (SCO)	132
Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (GHIS)	133
Comité d'éthique et CIEE	135
Conseils scientifique et de Direction du CIRC	137
Administration et finances (DAF)	143
Publications du personnel	145

INTRODUCTION



Dr Christopher Wild

CRÉÉ EN 1965 PAR UNE RÉOLUTION DE L'ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ, LE CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER EST L'AGENCE SPÉCIALISÉE DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS) POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER. LE FONDEMENT DE TOUT CE QUE FAIT LE CENTRE REPOSE SUR SON EXCELLENTE RÉPUTATION À MENER DES RECHERCHES INTERNATIONALES DE LA PLUS GRANDE QUALITÉ DANS LE DOMAINE DU CANCER. CERTAINES ACTIVITÉS, D'UNE IMPORTANCE INDÉNIABLE, Y TROUVENT ÉGALEMENT LEUR LÉGITIMITÉ DANS LA MESURE OÙ ELLES SONT RÉALISÉES DANS LE CONTEXTE D'UNE ORGANISATION À LA POINTE DE LA RECHERCHE DANS SES CHAMPS D'EXPERTISE. AU COURS DE MA PREMIÈRE ANNÉE EN TANT QUE DIRECTEUR, JE TIENS À SOULIGNER L'IMMENSE SOUTIEN ET LA BIENVEILLANCE EXPRIMÉS PAR LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE INTERNATIONALE À L'ÉGARD DU CENTRE. UN TEL APPUI SE MANIFESTE DE FAÇONS TROP DIVERSES POUR ÊTRE DÉTAILLÉ, MAIS IL NE FAIT AUCUN DOUTE QU'IL CONTRIBUE PLEINEMENT AUX SUCCÈS PRÉSENTÉS DANS CE RAPPORT.

Les missions du CIRC sont fixées par son Statut, avec pour principe directeur de promouvoir la collaboration internationale en matière de recherche sur le cancer. Plus précisément, ce Statut définit le rôle du CIRC comme suit :

- Planifier, promouvoir et développer la recherche sur tout ce qui concerne l'origine, le traitement et la prévention du cancer ;
- Rassembler et diffuser dans le monde entier l'information concernant l'épidémiologie du cancer, la recherche sur le cancer, les causes et la prévention du cancer ;
- Etudier l'histoire naturelle du cancer ;
- et
- Eduquer et former du personnel à la recherche sur le cancer.

Dans la mesure où ce Statut demeure largement inchangé depuis quarante cinq ans, il est remarquablement bien adapté aux besoins futurs de la recherche sur le cancer. Par ailleurs, il est évident que la contribution qui peut

être apportée par un organisme international de recherche sur le cancer n'a jamais été plus importante. En effet, le fardeau mondial du cancer augmente très nettement, avec des estimations indiquant un doublement, d'ici 2050, du nombre actuel d'environ 12,5 millions de nouveaux cas par an. On s'attend toutefois à ce que la plus grande partie de cette augmentation concerne les pays à faible et moyen revenu, dont les services sanitaires sont les moins à même de répondre à ce défi imminent. Si l'on ne s'en occupe pas, cette multiplication du nombre de cas va causer de graves difficultés économiques, sociales et individuelles. L'accent mis par le Centre sur l'identification des causes du cancer et l'évaluation des stratégies de prévention, à la fois primaire et secondaire, constitue une réponse pertinente à ces problèmes, notamment dans les régions du monde où les possibilités de traitement curatif sont actuellement limitées.

Par conséquent, le Centre doit orienter ses activités pour les deux prochaines décennies, de telle façon qu'il puisse contribuer le mieux possible à combattre l'augmentation projetée du fardeau mondial du cancer. Il doit faire en sorte que cette contribution soit en accord avec son Statut, s'appuie sur ses atouts en tant qu'organisation internationale et fasse le meilleur usage de ses collaborations au plan national et international. Au cœur de cette action demeure la production de faits scientifiques qui, grâce à des recherches originales, contribuent au développement de stratégies de prévention et de lutte contre le cancer. Pour répondre à cette mission, le Centre établit des priorités qui reposent sur un certain nombre de principes.

Premièrement, l'accent est mis sur la recherche. C'est ce qui distingue le Centre des autres organismes internationaux de recherche sur le cancer qui concentrent leurs efforts sur le développement de politiques et de plaidoyers en faveur de changements pour mettre en œuvre la lutte contre le cancer. La relation complémentaire du Centre avec l'OMS s'appuie sur cette distinction. En effet, les études menées par le Centre (par exemple sur le dépistage du cancer ou la vaccination) peuvent être traduites par l'OMS en plans d'action. Cette étroite relation de travail est essentielle au succès des deux organisations. Deuxièmement, il y a l'effort réalisé pour apporter une valeur ajoutée en participant et en promouvant la collaboration en matière de recherche. La collaboration est de plus en plus importante, non seulement pour des raisons scientifiques — nécessité, par exemple, de vastes études internationales multicentriques pour identifier des facteurs de risque — mais aussi pour garantir une efficacité et une économie d'efforts, lorsque les ressources sont limitées. Troisièmement, depuis ses débuts, le Centre a toujours promu la recherche interdisciplinaire, en étant l'un des premiers à intégrer les sciences de laboratoire aux études menées au sein des populations. Cette approche n'a jamais été aussi prometteuse qu'aujourd'hui, au moment où une nouvelle compréhension des mécanismes complexes de la cancérogenèse, combinée aux progrès technologiques, laisse présager un degré de raffinement des mesures dont l'épidémiologie ne disposait pas auparavant.

Cette meilleure compréhension des mécanismes et les technologies associées (par exemple, les "-omiques") offrent en effet une occasion unique de mener des recherches "translationnelles" du laboratoire à la population. Quatrièmement, le Centre dispose d'un mandat mondial qui lui donne la possibilité de mener et de soutenir des recherches dans des régions où les ressources sont limitées. L'un des atouts majeurs du Centre réside dans la vision commune de ce mandat international que partagent les Etats participants, au nombre de vingt-et-un maintenant. Enfin, il est absolument essentiel que le volet éducation et formation fasse partie des quatre principaux aspects de la mission du Centre, dans la mesure où il donne la possibilité de former dans le monde entier une nouvelle génération de chercheurs en cancérologie ayant les motivations et les compétences requises pour s'attaquer au fardeau croissant du cancer dans le monde.

ACTIVITÉS CENTRALES

D'après ces principes tirés de son Statut, le Centre a un certain nombre d'activités centrales qu'il réalise grâce à ses structures scientifiques et d'appui. Ces activités sont les suivantes :

1. Description du fardeau mondial du cancer. Le Centre vise à être le point de référence international pour le recueil, le stockage et l'analyse statistique de données précises sur la prévalence, l'incidence, la survie et la mortalité associée au cancer, y compris pour les cancers de l'enfant, à travers des projets tels que GLOBOCAN et la série *Cancer Incidence in Five Continents*.

2. Monographies du CIRC. Grâce à leurs Groupes de Travail, les Monographies jouissent d'une réputation internationale en matière d'évaluation des faits scientifiques concernant les causes du cancer. L'identification des facteurs de risque est en effet indispensable à la prévention du cancer. Les organismes nationaux de santé publique utilisent les conclusions des Monographies pour développer des approches visant à prévenir l'exposition à des cancérogènes connus ou suspectés.

3. Etiologie du cancer. C'est l'un des plus importants domaines d'activité du CIRC, avec des contributions des différents secteurs de recherche du Centre. L'environnement (au sens le plus large du terme, englobant le mode de vie, l'alimentation et l'activité professionnelle, en plus des facteurs physiques, chimiques et biologiques) joue un rôle dans la survenue de la majorité des cancers et offre donc, au moins en théorie, la possibilité de traduire les résultats de la recherche en mesures de prévention.

4. Mécanismes de la cancérogenèse. La compréhension des mécanismes est essentielle à la prévention du cancer, en apportant notamment une crédibilité aux associations exposition-maladie, en fournissant des biomarqueurs d'exposition, de prédisposition, de détection précoce et de pronostic, et en offrant des opportunités d'intervention sur des bases factuelles pour interrompre le processus cancérogène. Cette étude établit le lien essentiel entre la recherche fondamentale et les études au sein des populations que mène le CIRC.

5. Prévention du cancer. Il est crucial d'étudier l'efficacité des stratégies d'intervention, y compris la meilleure façon de les mettre en œuvre au niveau de la population, dans différents environnements socio-économiques et culturels. De plus en plus, ce type d'étude exige des compétences en épidémiologie des déterminants du comportement et en recherche sur les services de santé.

6. Education et formation. Le Centre mettra davantage l'accent sur le développement d'un programme d'éducation et de formation intégré et élargi. Cela se traduira notamment par un renforcement des Programmes de Bourses et de Formation, sur un mandat plus large. Outre le soutien apporté aux chercheurs des pays à faible et moyen revenu, le Centre souhaite étendre son aide aux jeunes chercheurs des pays à revenu élevé pour encourager ceux qui sont désireux de consacrer leur carrière à la recherche internationale sur le cancer.

Le rapport biennal présente les succès scientifiques du Centre pour chaque Section. Les progrès passionnants qui ont été réalisés reflètent les qualités et l'énergie de tous ceux qui travaillent au CIRC. Parmi les nombreux points forts dont on pourrait parler, ceux qui sont présentés ci-dessous servent à illustrer les principales découvertes, mais aussi à souligner combien il est justifié de travailler selon les principes cités plus haut pour orienter la recherche du Centre et les activités connexes.

Pendant la période biennale, le Centre a publié le neuvième volume de *Cancer Incidence in Five Continents*, la version papier ayant été soumise à une révision approfondie avant d'être diffusée en 2009, après que la version numérique du volume eut été publiée sur le site internet du CIRC dès 2007. Les huit volumes précédents sont également accessibles en ligne sur le site *CANCERmondial*, base de données qui sert de référence en matière d'information sur l'incidence du cancer à l'échelle internationale. Le Centre a également diffusé le logiciel CanReg5 qui sert de support aux registres du cancer dans le monde entier.

Dans l'un des autres projets phares du Centre, les Monographies du CIRC, la tâche principale a consisté à passer en revue tous les agents du Groupe 1 cancérigènes chez l'homme, classés en six grandes rubriques pour le Volume 100 de cette série. Les Groupes de travail internationaux ont évalué des données qui ont conduit à de nouvelles conclusions établissant, entre autres, des liens entre virus de l'hépatite C et lymphomes non hodgkiniens, formaldéhyde et leucémie, fibres d'amiante et cancer de l'ovaire.

Le projet sur le cancer du col utérin illustre parfaitement la façon dont les activités du CIRC intègrent la recherche en laboratoire et au sein des populations, dans les domaines de l'étiologie et de la prévention. Plus d'un demi million de nouveaux cas de cancer du col surviennent chaque année, la plupart dans les pays à faible et moyen revenu. L'avènement de vaccins contre le VPH permet aujourd'hui d'envisager à la fois l'approche vaccinale et l'approche "dépister-

traiter" pour lutter contre ce cancer, deux approches auxquelles le Centre a apporté des contributions essentielles. En effet, la mise en œuvre réussie, aussi bien de la vaccination que du dépistage avec le test VPH, exige une parfaite connaissance du fardeau de l'infection et de la distribution géographique des différents types de VPH. Le Groupe Epidémiologie des Infections et Cancer a ainsi réalisé des études sur le VPH qui ont produit de nouvelles données et montré que dans certaines populations, la prévalence élevée du VPH ne diminuait pas avec l'âge. Cette information est cruciale pour le développement des stratégies de prévention. Dans le même temps, le Groupe Biologie des Infections et Cancer a fait des découvertes passionnantes concernant le pouvoir oncogène des différents types de VPH, muqueux et cutanés, en relation notamment avec le développement d'une infection chronique. En effet, des oncoprotéines VPH rétro-régulent une protéine clé impliquée dans l'immunité naturelle (récepteur de type toll 9). Cet effet rétro-régulateur est différent selon les types de VPH, ce qui pourrait expliquer l'hétérogénéité du risque associé aux différents types de VPH.

Parallèlement aux études ci-dessus, le Dr Sankaranarayanan et ses collaborateurs en Inde ont montré, lors d'un essai randomisé par grappe, qu'un dépistage unique avec le test VPH diminuait de près de 50% le nombre de cas de cancer du col de stade avancé et de décès associés à ce cancer (Sankaranarayanan et coll., 2009). Cet effort collaboratif est d'une grande importance en termes de santé publique, car il démontre la valeur des différentes approches de dépistage pour la prévention du cancer du col utérin dans les pays à faible et moyen revenu. Une nouvelle étude en Inde, recrutant environ 20 000 filles dans huit centres, a débuté pour comparer l'efficacité de deux doses de vaccins VPH par rapport aux trois doses de la vaccination standard, ceci afin de guider les politiques de santé publique dans la mise en œuvre de la vaccination contre le VPH.

Il est clair que la majorité des cancers chez l'homme ont une étiologie impliquant des facteurs environnementaux qui agissent sur un terrain génétique individuel déterminant des prédispositions différentes. L'identification des

variants génétiques associés au risque constitue donc un moyen d'élucider de quelle façon agissent les facteurs environnementaux. Ces études nécessitent de grands nombres d'individus et, par conséquent, des collaborations internationales multi-centres. Chef de file dans un certain nombre de domaines, le Centre a réalisé d'importants progrès en ce qui concerne l'identification de locus de prédisposition pour les cancers du poumon, des voies aéro-digestives supérieures et du rein. Soulignons ici les résultats remarquables, obtenus lors d'études d'association pangénomique qui ont révélé l'existence de deux nouveaux variants de prédisposition pour le cancer du poumon : 15q25 qui contient trois gènes codant pour des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine et 5p15.33 (McKay et coll., 2008). Ces résultats reposent sur des collaborations externes et internes au CIRC, avec des contributions importantes des Groupes GEP, GCS et LCA. Ils ont aussi stimulé de nouvelles recherches au sein du Groupe MOC concernant les effets fonctionnels de ces variants, notamment ceux du locus 15q25.

Améliorer la méthodologie utilisée pour mener à bien les recherches sur le cancer représente également une caractéristique des activités du CIRC. Parmi les domaines qui nous intéressent plus particulièrement ici, citons les progrès réalisés avec la mise au point du logiciel EPIC-Soft®, programme informatique standardisé de rappel de consommation alimentaire des dernières 24 heures, utilisable dans différentes populations présentant des habitudes alimentaires très variées (Linseisen et coll., 2009). Il existe également des initiatives passionnantes avec le développement de biomarqueurs des changements épigénétiques (Vaisière et coll., 2009) qui viennent compléter les méthodes de mesure des événements mutationnels (Igetei et coll., 2008), les deux méthodes étant applicables aux petits volumes de sang collectés dans le cadre d'études prospectives comme EPIC.

Le Centre joue un rôle important dans un certain nombre d'autres études collectives internationales et de consortiums, par exemple sur le lymphome (Inter-Lymph), le cancer du poumon (ILCCO) et les cancers de la tête et du cou (IN-

HANCE). Le Centre contribue aussi à répondre à d'importants sujets de préoccupation pour le public, notamment l'augmentation des procédures diagnostiques en pédiatrie utilisant les rayons X et des débits de dose élevée (par exemple, tomographie numérique), dans le cadre de l'étude collaborative Child-Med-Rad. Par ailleurs, le Centre a pris la direction d'un projet coopératif international important et exceptionnel, baptisé Agenda pour la Recherche sur Tchernobyl (ARCH), qui fixera les priorités des futures enquêtes sur cet accident, visant notamment à comprendre les effets d'une exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants sur le risque de cancer.

Les études prospectives à grande échelle sont bien moins fréquentes dans les pays à faible et moyen revenu que dans les pays à revenu élevé. Toutefois, le Centre a fait de gros progrès dans ce domaine, avec une étude de cohorte en Sibérie occidentale, ainsi qu'une étude prospective dans la province du Golestan dans le nord-est de l'Iran, région où les cancers de l'estomac et de l'œsophage enregistrent des taux d'incidence particulièrement élevés. L'étude de cohorte russe a produit un résultat remarquable, indiquant que plus de la moitié des décès chez les hommes âgés de 15 à 54 ans, étaient provoqués par la consommation d'alcool (Zaridze et coll., 2009).

Le Centre partage ses recherches entre étiologie et prévention. Ainsi, parallèlement aux travaux sur le cancer du col utérin précédemment cités, des efforts importants ont été entrepris concernant le tabac. Il s'agit notamment de la publication de deux *Handbooks of Cancer Prevention* (mentionnés ci-dessous), exemples types de l'étroite collaboration établie avec l'OMS et du soutien du CIRC à la mise en œuvre de la Convention cadre de l'OMS pour la lutte anti-tabac (CCLA de l'OMS). Les chercheurs du Centre mettent également leur expertise au service du développement de directives européennes pour l'assurance-qualité du dépistage du cancer du col utérin, autre domaine de forte collaboration avec l'OMS (Arbyn et coll., 2008).

PUBLICATIONS

Le Centre a publié un grand nombre d'articles scientifiques soumis à comité de lecture dans des revues de haut niveau pour ses domaines d'expertise (détails dans ce rapport). Il convient de souligner qu'un grand nombre de ces publications comptent parmi leurs auteurs de jeunes chercheurs formés au CIRC et que beaucoup reflètent également les collaborations internationales qui caractérisent une grande partie des travaux du Centre.

Le Centre est responsable de la *Classification OMS des Tumeurs*, les fameux "Blue Books", réputés dans le monde entier pour leur qualité. La préparation de la quatrième édition est actuellement en cours et des ressources supplémentaires seront allouées pour soutenir l'activité future dans ce domaine. Au cours de cette période biennale, le second volume, portant sur les tumeurs des tissus lymphoïdes et hématopoïétiques a été publié et s'est remarquablement bien vendu avec 22 000 exemplaires vendus à ce jour, en 2009.

Pendant cette même période biennale, le centre a également publié deux *Working Group Reports*, l'un sur "Vitamine D et cancer" et l'autre sur "Code CIRC des bonnes pratiques scientifiques". Par ailleurs, deux nouveaux volumes de la série des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* ont été publiés, tous deux concernant les différents aspects de la lutte contre le tabac, l'un intitulé *Methods for Evaluating Tobacco Control Policies* (2008) et l'autre *Evaluating the Effectiveness of Smoke-free Policies* (2009).

EDUCATION ET FORMATION

Depuis de nombreuses années, le Centre attribue des bourses post-doctorales à de jeunes chercheurs, contribuant ainsi au développement de la recherche sur le cancer. Ces cinq dernières années, le programme de formation a accordé près d'une cinquantaine de bourses à des candidats issus de pays à faible et moyen revenu. Au cours de la période biennale 2008–2009, les candidats étaient originaires de Bulgarie, de République populaire de Chine, d'Inde, d'Indonésie, de Mongolie, de Russie et de Thaïlande. Ce programme a également réussi à obtenir une subvention des Actions Marie Curie

de l'Union européenne, ce qui permettra l'attribution d'un plus grand nombre de bourses l'année prochaine. Dans le même temps, le soutien financier permanent de l'Association italienne pour la Recherche sur le Cancer nous est précieux. Il est important de souligner que les lauréats des bourses attribuées par le CIRC ne représentent qu'une petite fraction de la contribution totale du CIRC à la formation. En effet, le Centre accueille, chaque année, entre 80 et 100 stagiaires, étudiants en maîtrise/doctorat, étudiants en formation technique, post-docs et chercheurs en visite au CIRC. En 2009, le CIRC a attribué deux allocations pour chercheurs extérieurs, l'une au Professeur Julian Peto (Londres, RU) et l'autre au Professeur David Richardson (Chapel Hill, Caroline du Nord, Etats-Unis).

Les cours du CIRC constituent un autre moyen d'aider les chercheurs en cancérologie du monde entier. Au cours de cette période biennale, l'Université d'été du CIRC a accueilli 116 participants, la plupart issus de pays à faible et moyen revenu. Elle a organisé deux cours de formation sur *Cancer registration*, en République populaire de Chine et en République de Corée. Elle a également donné six cours sur la prévention et le dépistage du cancer du col utérin, en République populaire de Chine, en Inde, en Tanzanie, au Gabon et au Maroc. Ces cours ont la particularité d'être attendus à nos propres programmes de recherche, si bien qu'un grand nombre de participants collaborent déjà activement ou collaboreront avec les chercheurs du CIRC.

PRINCIPALES SUBVENTIONS DE RECHERCHE

Le Centre continue d'obtenir avec succès des financements extérieurs grâce à des demandes de subventions de recherche compétitives auprès d'importants donateurs. Le programme des Monographies en est un exemple type. En effet, suite à une note scientifique élevée, il est en bonne position pour que le financement par le *National Cancer Institute* des Etats-Unis de son projet à long terme, "Evaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme", soit prolongé de 5 années supplémentaires, sur la base d'un budget d'environ 1 000 000 dollars US par an. Par ailleurs, des financements directs ou compétitifs ont été re-

çus cette année de la part de l'*American Cancer Society*, de l'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) et du NIEHS, pour un total de 230 000 dollars US.

Les groupes de la Section Nutrition et Métabolisme continuent de recevoir un financement du *World Cancer Research Fund*. Parallèlement à 3 subventions déjà actives, le CIRC a reçu 2 subventions supplémentaires en tant que coordinateur (montant total légèrement inférieur à 500 000 dollars US) et négocie actuellement une part de subvention en tant que partenaire d'une troisième demande de financement (50 000 dollars US). Enfin, la participation à un consortium offre une nouvelle possibilité de financement, sous forme d'un sous-contrat payé par l'Agence européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), actuellement en cours de discussion. Ce sous-contrat devrait permettre de financer une partie de nos activités à hauteur d'environ 175 000 dollars US.

Deux importantes subventions de la Commission européenne sont actuellement en cours de négociation : Cagekid, vaste projet collaboratif sur 5 ans pour l'analyse génomique du cancer du rein, avec un budget total de 17 500 000 dollars US, dont 1 600 000 alloués au CIRC ; et CHANCES, important projet collaboratif similaire sur 5 ans, disposant du même budget global, dont 480 000 dollars US pour le CIRC. Au cours de la période biennale 2008-2009, des subventions ont été signées avec la Commission européenne pour les programmes suivants : Bourses du CIRC - projet de co-financement des bourses post-doctorales avec un budget de 1 200 000 dollars US sur 4 ans ; PPACTE, petit projet de recherche collaborative sur 3 ans concernant les mesures fiscales incitatives pour réduire la consommation du tabac, avec un budget CIRC de 480 000 dollars US ; contrat direct avec la DG SANCO (Direction générale de la Santé et Protection des Consommateurs) de la Commission européenne, concernant plusieurs projets, notamment le Code européen contre le Cancer et un atlas européen du cancer (budget 650 000 dollars US).

Le CIRC continue également de recevoir des financements compétitifs de donateurs français, avec 5 subventions

de l'INCA (taux de réussite : 30%) et 8 projets financés par la Ligue Contre Le Cancer (taux de réussite : 66%).

MÉDAILLES D'HONNEUR DU CIRC

En 2008, les médailles d'honneur du CIRC ont été décernées à Maurice Tubiana, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie de médecine; au Professeur Jan Hoeijmakers, Chef du Département de Génétique, *Erasmus Medical Centre* ; et à Sir Richard Peto, Professeur de Statistiques médicales et d'Epidémiologie à l'Université d'Oxford.

En 2009, le Centre a attribué la médaille du CIRC à deux éminents scientifiques

pour leurs résultats véritablement exceptionnels en matière de recherche contre le cancer, à savoir l'identification du virus du papillome humain (VPH) comme cause nécessaire du cancer du col utérin et le développement d'une double stratégie par la vaccination et le dépistage pour réduire le fardeau de ce cancer. Le Professeur Harald zur Hausen, du Centre allemand de recherche sur le cancer, a reçu le prix Nobel de médecine en 2008 "pour sa découverte des virus du papillome humain à l'origine du cancer du col utérin". Le Professeur Nubia Muñoz a joué un rôle majeur permettant d'établir l'étiologie du cancer du col utérin, grâce à ses études épidémiologiques novatrices, réalisées au cours de sa brillante



Figure 1. Christopher Wild présentant la Médaille d'Honneur du CIRC à Harald zur Hausen



Figure 1. ... et à Nubia Munoz

carrière de chercheur au CIRC. Ce fut un réel plaisir d'accueillir de nouveau Nubia au CIRC pour lui remettre cette récompense (Figure 1). Son exemple de ce qui peut être accompli au CIRC est source d'inspiration pour la future génération des jeunes chercheurs du Centre.

ORGANISATION SCIENTIFIQUE

Le Dr Peter Boyle a terminé son mandat à la direction du CIRC en décembre 2008. Il a joué un rôle majeur au Centre, pas seulement en tant que directeur, mais aussi comme membre du personnel scientifique entre 1986 et 1991. En dehors de ses initiatives sur le plan scien-

tifique, le Dr Boyle a connu une réussite particulière pendant son mandat, en encourageant l'admission de plusieurs nouveaux Etats membres au CIRC. Enfin, la publication du *World Cancer Report* (2008), édité par les Dr Boyle et Levin, a représenté un effort majeur de la part de nombreux collègues du CIRC.

L'organisation scientifique a été modifiée au cours de l'année 2009, afin de mieux répondre aux besoins des futures directions stratégiques et donner un encadrement clair dans des domaines clés. La structure actuelle comporte neuf Sections, constituées chacune d'un ou plusieurs Groupes de recherche. Il s'agit

des Sections : Données du Cancer ; Monographies du CIRC ; Mécanismes de la Cancérogenèse ; Pathologie moléculaire ; Infections ; Environnement ; Nutrition et Métabolisme ; Génétique ; et Détection précoce et Prévention (Figure 2). Ces modifications donnent davantage d'importance à des domaines fondamentaux comme les Données du Cancer (dont l'enregistrement des cancers), le programme des Monographies, la Détection précoce et la Prévention, tout en renouvelant l'accent sur la Nutrition. Pour appuyer ces initiatives, deux nouveaux chercheurs confirmés ont été recrutés : le Professeur David Forman (précédemment en poste à l'Université de Leeds, RU et au *National Cancer Intelligence Network*, RU) et le Professeur Isabelle Romieu (précédemment en poste à l'*Instituto Nacional de Salud Pública* du Mexique).

Afin d'appuyer l'activité scientifique, deux Comités Directeurs ont été créés. Le premier est le Comité directeur (SLT), dont font partie le Directeur, l'ensemble des Chefs de Sections, le Directeur de l'Administration et des finances (DAF) et le Chef de la Communication. Le Comité directeur est principalement chargé d'apporter une direction stratégique au Centre par les conseils qu'il prodigue au Directeur. Le second Comité directeur est le Comité exécutif du CIRC, dont font partie le DAF, les Chefs des services d'appui (Finances, Ressources humaines, Entretien des bâtiments, Technologies de l'Information, Subventions, Communication) et un Chef de Section. Le rôle essentiel du Comité exécutif est de veiller à ce que les services d'appui renforcent l'activité scientifique du Centre.

ÉTATS PARTICIPANTS

Au cours de la période biennale, un nouvel Etat participant, l'Autriche, a été admis au Centre, portant le nombre d'Etats participants à vingt-et-un. En octobre 2009, le Centre a organisé un atelier de travail d'une journée, à Vienne, en collaboration avec le ministère fédéral autrichien de la Science et de la Recherche. Cet atelier a rassemblé une centaine de participants venus de tout le pays, ainsi que six membres du personnel du Centre.

Centre international de Recherche sur le Cancer Organisation mondiale de la Santé

1^{er} décembre 2009

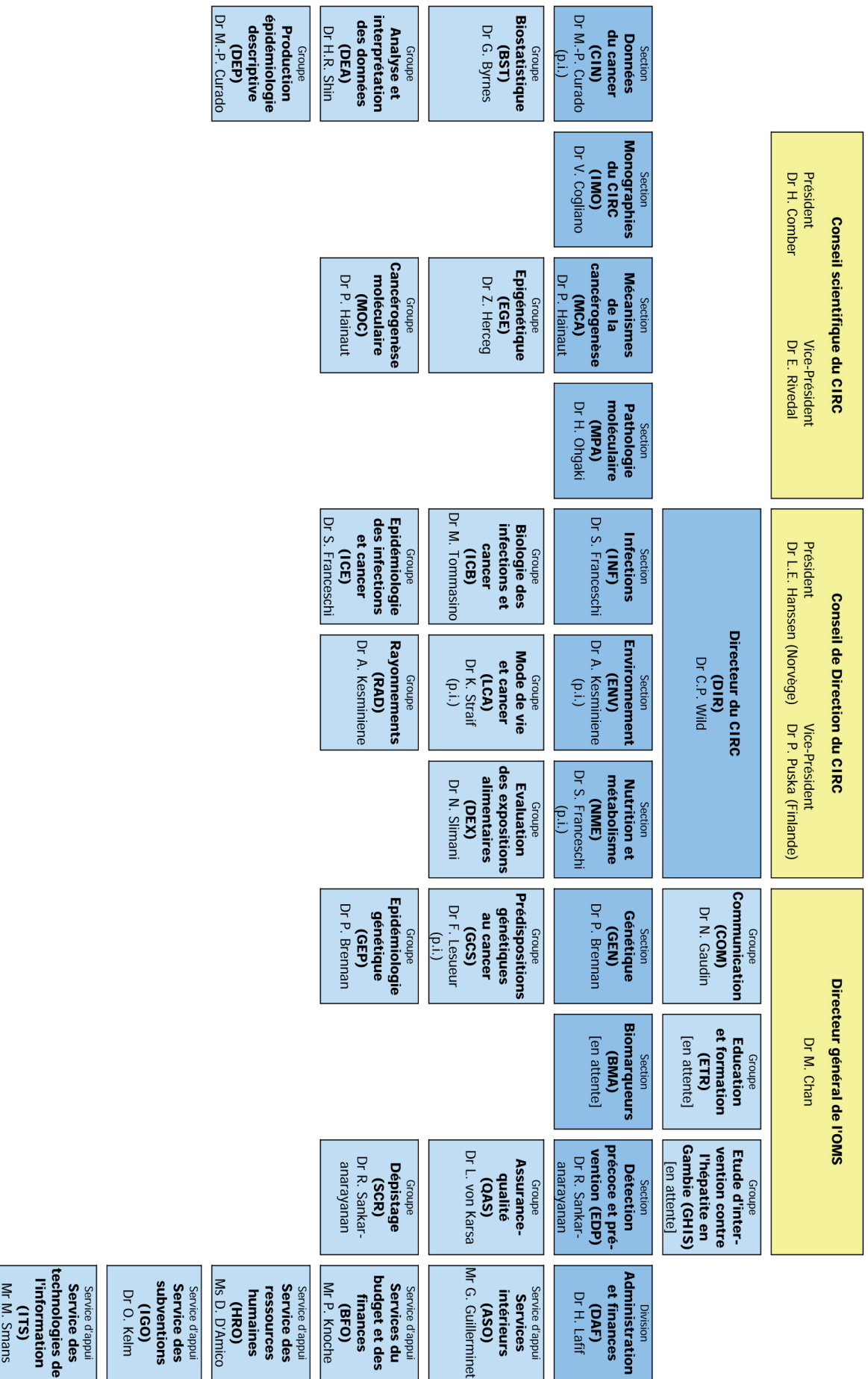


Figure 2

/mg



DIDIER COLIN

C'est avec une grande tristesse que le personnel du Centre a appris la disparition prématurée de notre collègue Didier Colin, au mois de novembre 2009, à l'âge de 43 ans. Didier avait débuté sa carrière au Centre en 1992, dans l'unité d'Epidémiologie des cancers environnementaux. Depuis 2003, il travaillait au sein du Groupe Epidémiologie des Infections et Cancer. Didier était un membre du personnel professionnel déterminé, dévoué et discret. Il était aussi un ami pour beaucoup d'entre nous. Il nous manquera à tous énormément. Le Centre adresse ses condoléances à la famille et aux amis de Didier.

RÉFÉRENCES

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Schenck U, Ronco G, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, von Karsa L (eds). European Commission (2008) *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening - second edition*. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg.

Igetei R, Otegbayo JA, Ndububa DA, Lesi OA, Anumudu CI, Hainaut P, Gormally E (2008). Detection of p53 codon 249 mutation in Nigerian patients with hepatocellular carcinoma using a novel evaluation of cell-free DNA. *Ann Hepatol* 7(4):339-344.

Linseisen J, Welch AA, Ocke M, Amiano P, Agnoli C, Ferrari P, Sonestedt E, Chajes V, Bueno-de-Mesquita HB, Kaaks R, Weikert C, Dorronsoro M, Rodriguez L, Ermini I, Mattiello A, van der Schouw YT, Manjer J, Nilsson S, Jenab M, Lund E, Brustad M, Halkjaer J, Jakobsen MU, Khaw KT, Crowe F, Georgila C, Misirli G, Niravong M, Touvier M, Bingham S, Riboli E, Slimani N (2009). Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: results from the 24-h dietary recalls. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S61-S80.

McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, McLoughlin J, Shepherd F, Montpetit A, Narod S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Vatten L, Njolstad I, Axelsson T, Chen C, Goodman G, Barnett M, Loomis MM, Lubinski J, Matyjasik J, Lener M, Oszutowska D, Field J, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, Vineis P, Clavel-Chapelon F, Palli D, Tumino R, Krogh V, Panico S, Gonzalez CA, Ramon QJ, Martinez C, Navarro C, Ardanaz E, Larranaga N, Kham KT, Key T, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Trichopoulou A, Linseisen J, Boeing H, Hallmans G, Overvad K, Tjonneland A, Kumle M, Riboli E, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P (2008). Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet* 40(12):1404-1406.

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dins-haw KA (2009). HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 360(14):1385-1394.

Vaissiere T, Cuenin C, Paliwal A, Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Airoldi L, Dunning A, Garte S, Hainaut P, Malaveille C, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Kaladidi A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Kumle M,

Gonzalez CA, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Berglund G, Janzon L, Jarvholm B, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Hainaut P, Herczeg Z (2009). Quantitative analysis of DNA methylation after whole bisulfite amplification of a minute amount of DNA from body fluids. *Epigenetics* 4(4):221-230.

Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Boroda A, Karpov R, Lazarev A, Konobeevskaya I, Igitov V, Terechova T, Boffetta P, Peto R (2009). Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 373(9682):2201-2214.



MÉDAILLES D'HONNEUR DU CIRC



CONFÉRENCE ROGER SOHIER

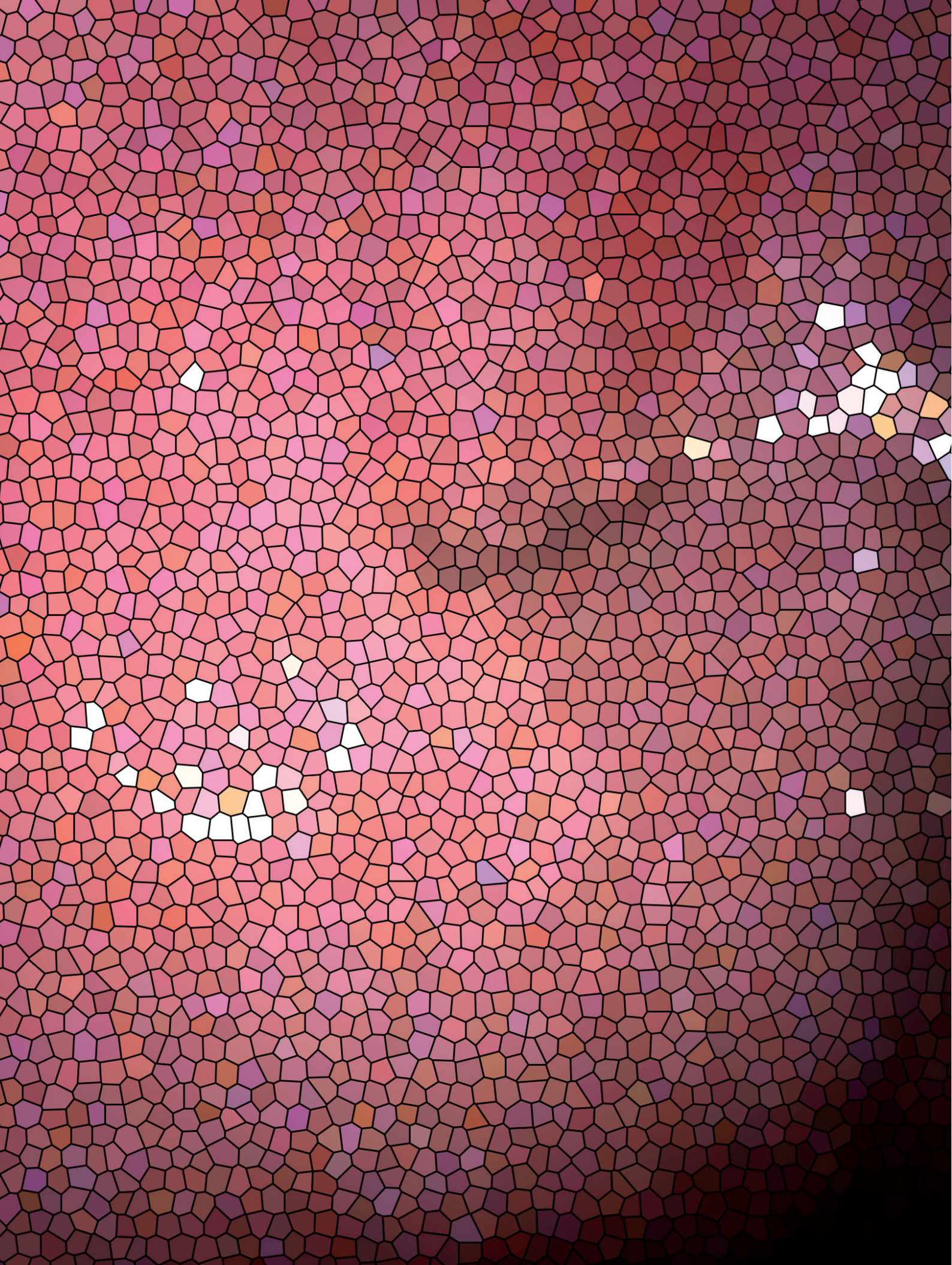
- 1993 Gérard Orth (Institut Pasteur, Paris) – Papilloma virus and human cancer
- 1994 Guy Blaudin de Thé (Institut Pasteur, Paris) – Epidémiologie moléculaire des rétrovirus oncogènes
- 1995 Richard Peto (Oxford University, RU) – Avoidance of premature death
- 1996 Dirk Bootsma (Erasmus University, Rotterdam, Pays-Bas) – DNA repair: maintaining nature's perfection
- 1997 Luca Cavalli-Sforza (Stanford University, CA, Etats-Unis) – Gènes, peuples, langues, cultures
- 1998 Charles Weissmann (Université de Zurich, Suisse) – Biology and transmission of prion diseases
- 1999 Jan Pontén (Uppsala University, Suède) – Sunlight and skin cancer: New insights
- 2000 Richard Klausner (National Cancer Institute, Bethesda, Etats-Unis) – The war on cancer: Where we are and where research is taking us
- 2001 Oliver Brüstle (Institut für Neuropathologie, Universität Bonn, Allemagne) – Embryonic stem cells: Basic concepts and therapeutic applications
- 2002 Jeffrey Koplan (Centers for Disease Control, Atlanta, Etats-Unis) – Bioterrorism and public health preparedness
- 2003 Paul Kleihues (Directeur, CIRC) – Poverty, affluence and the global burden of cancer
- 2004 Umberto Veronesi (European Institute of Oncology, Milan, Italie) – Breast cancer management and care: Current results and future perspectives
- 2005 David Lane (University of Dundee, RU) – p53 and human cancer: The next 25 years
- 2006 Georg Klein (Karolinska Institute, Suède) – Viral contributions to tumorigenesis
- 2007 Mariano Barbacid (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Espagne) – Ras genes, Ras oncogenes and cancer
- 2008 Jan Hoeijmakers (Rotterdam, Pays-Bas) – Genome maintenance and the link with cancer and ageing
- 2009 Harald zur Hausen (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Allemagne) – The search for infectious agents in human cancers

CONFÉRENCE RICHARD DOLL

- 2004 Richard Doll (Londres, RU) – Fifty years follow-up of British doctors
- 2005 Brian MacMahon (Needham, MA, Etats-Unis) – Epidemiology and the causes of breast cancer
- 2006 Joseph Fraumeni Jr (National Institutes of Health, Etats-Unis) – Genes and the Environment in Cancer Causation: An Epidemiologic Perspective
- 2007 Dimitrios Trichopoulos (Harvard School of Public Health, Etats-Unis) – Breast cancer: Epidemiology and etiology
- 2008 Sir Richard Peto (Oxford, RU) – Halving premature death
- 2009 Nubia Muñoz (Instituto Nacional de Cancerología de Colombie) – From aetiology to prevention: The case of cervical cancer

CONFÉRENCE DU CIRC

- 2005 Tadao Kakizoe (National Cancer Center, Tokyo, Japon) – Bladder cancer: A model of human cancer determined by environmental factors and genetics
- 2006 Ketayun Dinshaw (Tata Memorial Hospital, Inde) – Cancer Treatment and Control
- 2007 LaSalle D. Leffall pour l'Ambassadrice Nancy G. Brinker (Komen Foundation, Etats-Unis)
- 2008 Maurice Tubiana (Paris, France) – La prévention des cancers, de l'analyse scientifique des données à la prise en compte des facteurs psychosociologiques



SECTION DONNÉES DU CANCER (CIN)

Chef de section par intérim
Dr Maria-Paula Curado

LA SECTION DONNÉES DU CANCER RASSEMBLE TROIS GROUPES : LE GROUPE RÉCEMMENT CRÉÉ DE BIostatistique (DIRIGÉ PAR LE DR GRAHAM BYRNES), LE GROUPE PRODUCTION EPIDÉMIologie DESCRIPTIVE (DIRIGÉ PAR LE DR MARIA-PAULA CURADO) ET LE GROUPE ANALYSE ET INTERPRÉTATION DES DONNÉES (DIRIGÉ PAR LE DR HAI-RIM SHIN).

L'objectif général de la Section consiste à communiquer aux scientifiques, aux épidémiologistes et aux professionnels de santé publique des données comparables entre elles sur l'incidence du cancer, dans le plus grand nombre possible de sites géographiques du monde entier. Ces données permettent d'identifier les taux d'incidence et de mortalité élevés en fonction du sexe, de l'âge et de la race, dans différentes régions du monde, soulignant ainsi la nécessité d'installer des groupes de recherche dans ces régions à haut risque.

La Section gère une banque de données couvrant environ 11% de la population mondiale. La plupart de ces données proviennent des pays développés. Il est donc indispensable de collecter des données dans les pays à faible et moyen revenu qui représentent plus de 75% de la population mondiale. Toutefois, la qualité moindre des données obtenues dans ces pays montre à quel point il est important d'appliquer des méthodologies particulières pour analyser l'information, de façon qu'elle puisse servir à la recherche et à la lutte contre le cancer.

Les principaux axes de recherche de la Section consistent à :

- a) Augmenter la couverture géographique de l'incidence du cancer dans le monde pour mieux comprendre l'hétérogénéité du fardeau de cette maladie ;
- b) Procurer aux registres du cancer des pays à faible et moyen revenu des méthodes statistiques appropriées leur permettant d'analyser correctement leurs résultats et de produire ainsi des données de bonne qualité ;
- c) Mesurer l'impact de l'incidence du cancer et de la mortalité associée dans les pays développés et se servir de cette information pour la recherche et la lutte contre le cancer.

GROUPE BIOSTATISTIQUE (BST)

Chef
Dr Graham Byrnes

Secrétaire
Katuska Veselinovic

LE GROUPE BIOSTATISTIQUE (BST) A ÉTÉ CRÉÉ AU SEIN DE LA SECTION DONNÉES DU CANCER, EN AVRIL 2009, AVEC UN SEUL MEMBRE DU PERSONNEL DE LA CATÉGORIE PROFESSIONNELLE, GRAHAM BYRNES, ISSU DU PRÉCÉDENT GROUPE BIO. D'UNE MANIÈRE GÉNÉRALE, LE GROUPE A UN RÔLE COLLABORATIF :

- AIDER LES AUTRES GROUPES À ÉLABORER DES ÉTUDES EFFICACES ;
- LES AIDER DANS L'ANALYSE DES DONNÉES RECUEILLIES ;
- DÉVELOPPER DE NOUVELLES MÉTHODOLOGIES, QUAND LES MÉTHODES EXISTANTES NE SONT PLUS ADAPTÉES AU TYPE DE DONNÉES DISPONIBLES.

UN CERTAIN NOMBRE DE COLLABORATIONS PROGRESSED BIEN, DONT CERTAINES AVAIENT DÉBUTÉ ALORS QUE LE DR BYRNES APPARTENAIT ENCORE AU GROUPE BIO. QUELQUES-UNES DES PLUS IMPORTANTES SONT DÉTAILLÉES CI-DESSOUS.

CLASSIFICATION *IN SILICO* DES VARIANTS GÉNÉTIQUES ASSOCIÉS AU RISQUE DE CANCER

Collaboration avec le Groupe Prédilections génétiques au cancer (GCS).

Un certain nombre de gènes sont connus pour présenter des variants qui augmentent fortement le risque de certains cancers. Il s'agit notamment des gènes *BRCA1* et *BRCA2* pour le cancer du sein et du groupe de gènes de réparation des mésappariements de l'ADN pour le cancer colorectal. Ces gènes présentent plusieurs variants différents, des centaines dans le cas de *BRCA1*. Tous ces variants n'ont pas le même effet sur la fonction du gène et, par conséquent, sur le risque de cancer. La plupart sont observés si rarement qu'il est impossible d'étudier chacun d'eux à l'aide de méthodes épidémiologiques. Dans la mesure où pour chaque variant, il existe des quantités variables de différents types de données, l'une des toutes premières tâches consiste à se mettre d'accord sur une méthode appropriée permettant de rassembler l'information concernant les antécédents familiaux, les données biochimiques et génomiques. La seconde tâche consiste à développer une méthode permettant d'identifier les modifications susceptibles d'affecter la fonction du gène, d'après son histoire évolutive. Enfin, il est essentiel d'établir une technique permettant de communiquer

les conclusions de façon claire et utile aux personnes qui cherchent à comprendre quel est leur risque personnel et aux médecins qui les conseillent.

Les premier et troisième points ont été abordés lors de réunions internationales qui ont eu lieu au CIRC en 2008 (Cancer du sein) et en 2009 (Cancer colorectal). Le second point fait l'objet d'une méthode baptisée GVGD, développée dans le Groupe GCS, en collaboration avec le Groupe BST. Le développement et l'application de cette méthode ont fait l'objet de plusieurs publications.

RAYONNEMENTS IONISANTS : RELATION DOSE-EFFET ET CANCER DE LA THYROÏDE

Collaboration avec le Groupe Rayonnements (RAD).

On sait que l'exposition aux rayonnements ionisants augmente le risque de cancer de la thyroïde, mais on ne comprend pas encore très bien de quelle façon le risque dépend de l'ampleur des doses reçues. Très souvent, on suppose qu'il existe une relation linéaire, mais la signification n'est pas la même selon l'un ou l'autre des deux modèles habituellement utilisés. Par ailleurs, l'exposition n'est pas mesurée directement, mais déduite. Il est donc difficile d'évaluer la précision des mesures d'exposition, et par conséquent de savoir si des estimations dose-effet différentes sont réellement si différentes.

Ces problèmes peuvent être résolus en utilisant des splines de régression qui permettent de représenter le même effet dans chacun des deux modèles standard, l'erreur étant prise en compte par l'utilisation de plusieurs courbes aléatoires. Ceci souligne les limites théoriques et pratiques des logiciels existants et la nécessité de développer de nouveaux programmes. Nous poursuivons nos travaux visant à tenir compte de la complexité des données.

LIAISONS GÉNÉTIQUES DANS LA POPULATION ET LONGS HAPLOTYPES

Collaboration avec le Groupe d'Epidémiologie génétique (GEP).

Les méthodes standard d'analyse des données génétiques sont efficaces quand il s'agit de déceler des mutations rares qui augmentent fortement le risque de cancer (analyses de liaison) ou des variants fréquemment observés qui provoquent une faible augmentation du risque (études d'association). En revanche, pour le moment, il n'existe aucun moyen standard de détection des cas intermédiaires : variants moins fréquents exerçant un effet intermédiaire. Une approche consiste à rechercher parmi les cas la présence insoupçonnée de longs segments d'ADN partagés. Ensemble, avec James McKay du Groupe GEP, nous avons développé des programmes informatiques capables de détecter de telles particularités. Ce travail en est encore à ses débuts.

ANALYSE DES PROFILS ALIMENTAIRES

Collaboration avec le Groupe Evaluation des expositions alimentaires (DEX).

La recherche d'un lien entre consommation de produits alimentaires individuels et cancer a une longue histoire. Toutefois, elle est compliquée par le fait que différents aliments et nutriments sont souvent consommés en même temps, si bien qu'il est difficile de distinguer leurs effets. Pour résoudre ce problème, nous nous intéressons aux profils de consommation, plutôt qu'aux produits individuels. L'intérêt méthodologique réside dans l'identification de profils de consommation pertinents.

Par ailleurs, un rappel imparfait des aliments consommés peut introduire un bruit de fond aléatoire et des biais systématiques dans les mesures de consommation alimentaire. Il est possible de résoudre partiellement ce problème en calibrant les données avec des mesures plus précises, réalisées sur un sous-groupe de la cohorte étudiée. Cependant, les deux techniques interagissent, et il n'est pas toujours évident de savoir comment appliquer les méthodes standard de reconnaissance des profils, quand les données ont besoin d'être calibrées. Nous étudions ces problèmes de façon expérimentale, en utilisant les don-

nées de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC).

RISQUE DE CANCER DU SEIN ET DENSITÉ MAMMOGRAPHIQUE

Collaboration avec l'Université de Melbourne, Australie.

On sait qu'une femme dont les seins apparaissent plus denses à la mammographie aura un risque de cancer plus élevé qu'une autre femme de même âge, de même taille et de même poids, en supposant que les autres facteurs de risque soient similaires. Selon cette observa-

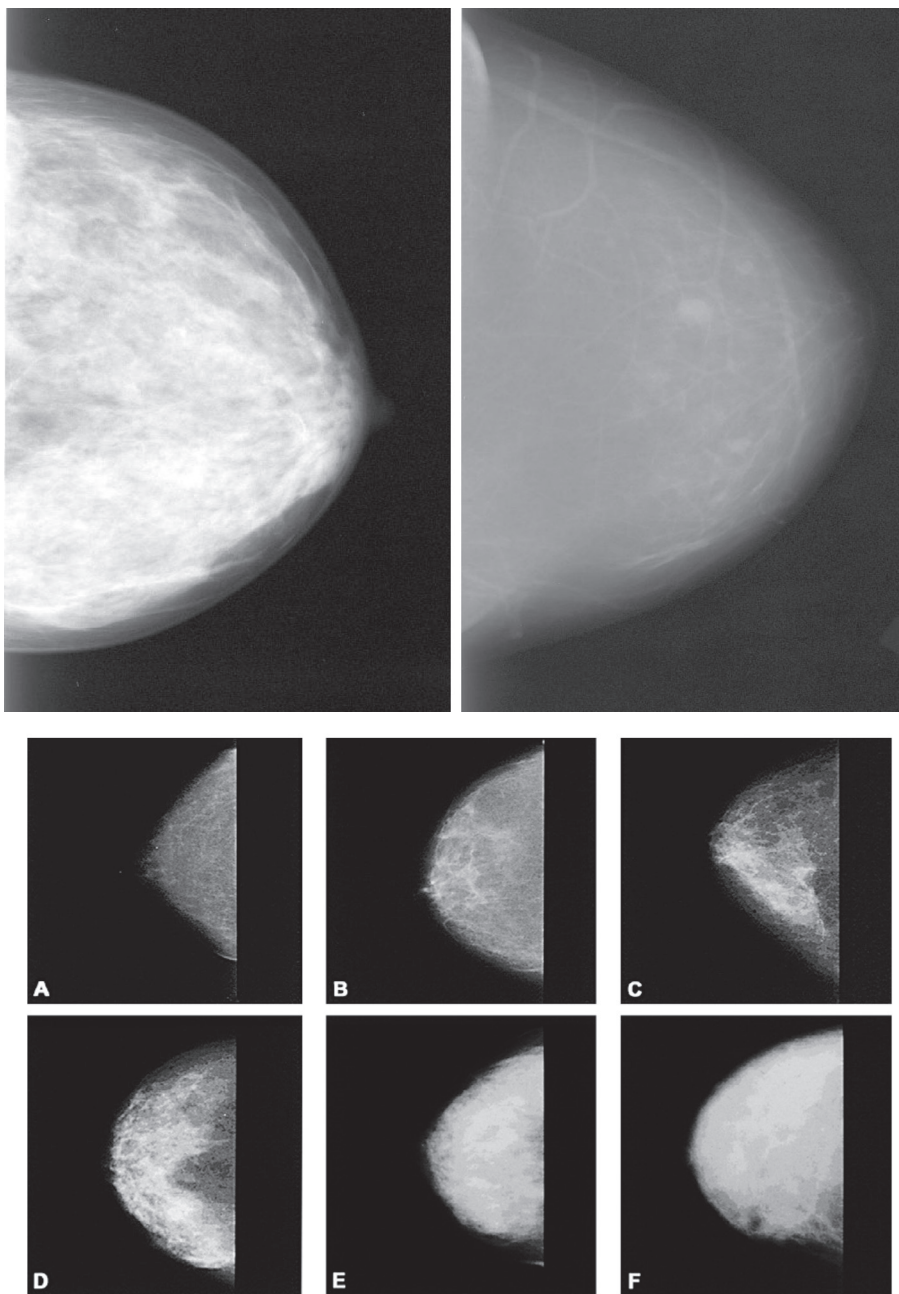


Figure 1. Exemples de sein dense (à gauche) ou non (à droite)

tion, il serait donc possible que d'importants mécanismes intervenant dans le développement du cancer du sein puissent dépendre de gènes associés à la densité mammographique. L'étude australienne sur les jumelles (cohorte de jumelles et de leurs sœurs) constitue une ressource particulièrement utile pour de telles recherches. La comparaison des données génétiques et de la densité mammographique dans ces familles a soulevé un certain nombre de difficultés d'ordre méthodologique qui sont désormais résolues, ce qui a donné lieu à plusieurs articles, dont certains sont publiés et d'autres soumis à publication.

COURS DE FORMATION

Université d'été du CIRC en Épidémiologie du Cancer 2008 (CIRC, du 2 au 27 juin 2008 et du 15 juin au 3 juillet 2009).

RÉUNIONS

Atelier de travail « Unclassified Variants/ Clinical Interpretation » (CIRC, 4–5 fév. 2008) ; Groupe de travail « Unclassified Variants in Mismatch Repair Genes » (CIRC, 19–20 fév. 2009).

Le Groupe BST remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Australie : Lyle Gurrin, Carolyn Nickson, John Hopper, Jennifer Stone ;

Allemagne : Heiner Boeing, Brian Buijsse ;

Etats-Unis : David Goldgar

PUBLICATIONS

Abraham G, Byrnes GB, Bain C (2009). Short-Term Forecasting of Emergency Inpatient Flow. *IEEE Trans Inf Technol Biomed. May*; 13: 380 - 8.

Au L, Byrnes GB, Bain CA, Fackrell M, Brand C, Campbell DA, Taylor PG (2009). Predicting overflow in an emergency department. *IMA J Management Math*, January; 20: 39 - 49.

Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, Matheson MC, Gurrin LC, Wharton CL, Johns DP, Abramson MJ, Hopper JL, Walters EH (2008). Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol*. Aug;122(2):280-5. Epub 2008 Jun 24.

Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes GB, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; for the EPITHET investigators (2008). Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. Feb 22; [Epub ahead of print]

Dite GS, Gurrin LC, Byrnes GB, Stone J, Gunasekara A, McCredie MR, English DR, Giles GG, Cawson J, Hegele RA, Chiarelli AM, Yaffe MJ, Boyd NF, Hopper JL (2008). Predictors of mammographic density: insights gained from a novel regression analysis of a twin study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Dec;17(12):3474-81.

Goldgar DE, Easton DF, Byrnes GB, Spurdle AB, Iversen ES, Greenblatt MS (2008); IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. Genetic evidence and integration of various data sources for classifying uncertain variants into a single model. *Hum Mutat*. Nov;29(11):1265-72.

Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Ferrari P, Slimani N, Jansen EH, Pischon T, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Fisher E, Trichopoulou A, Dilis V, Oustoglou E, Berrino F, Vineis P, Mattiello A, Masala G, Tumino R, Vrieling A, van Gils CH, Peeters PH, Brustad M, Lund E, Chirlaque MD, Barricarte A, Suárez LR, Molina E, Dorronsoro M, Sala N, Hallmans G, Palmqvist R, Roddam A, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Boffetta P, Autier P, Byrnes GB, Norat T, Riboli E (2009). Vitamin D Receptor and Calcium Sensing Receptor Polymorphisms and the Risk of Colorectal Cancer in European Populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Aug 25. [Epub ahead of print]

Kavanagh AM, Byrnes GB, Nickson C, Cawson JN, Giles GG, Hopper JL, Gertig DM, English DR (2008). Using mammographic density to improve breast cancer screening outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Oct;17(10):2818-24.

McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes GB, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, McLaughlin J, Shepherd F, Montpetit A, Narod

S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Vatten L, Njølstad I, Axelsson T, Chen C, Goodman G, Barnett M, Loomis MM, Lubinski J, Matyjasik J, Lener M, Oszutowska D, Field J, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A; EPIC Study, Vineis P, Clavel-Chapelon F, Palli D, Tumino R, Krogh V, Panico S, González CA, Ramón Quirós J, Martínez C, Navarro C, Ardanaz E, Larrañaga N, Kham KT, Key T, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Trichopoulou A, Linseisen J, Boeing H, Hallmans G, Overvad K, Tjønneland A, Kumle M, Riboli E, Zelenika D, Bolland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P (2008). Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet*. Dec;40(12):1404-6. Epub 2008 Nov 2.

Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, Olsen A, Jakobsen MU, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Romieu I, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Benetou V, Naska A, Vineis P, Tumino R, Panico S, Masala G, Agnoli C, Engeset D, Skeie G, Lund E, Ardanaz E, Navarro C, Sánchez MJ, Amiano P, Svatetz CA, Rodriguez L, Wirfält E, Manjer J, Lenner P, Hallmans G, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Key TJ, Spencer E, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Byrnes GB, Rinaldi S, Norat T, Michaud DS, Riboli E (2009). Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*. Sep;90(3):602-12.

Rinaldi S, Rohrmann S, Jenab M, Biessy C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Mattiello A, Vineis P, Nieters A, Linseisen J, Pischon T, Boeing H, Hallmans G, Palmqvist R, Manjer J, Wirfält E, Crowe FL, Khaw KT, Bingham S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Lund E, Skeie G, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Ardanaz E, Jakszyn P, Ramon Quiros J, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Slimani N, Ferrari P, Byrnes GB, Riboli E, Kaaks R (2008). Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer in men and women, the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Nov;17(11):3108-15.

Russell FM, Balloch A, Tang ML, Carapetis JR, Licciardi P, Nelson J, Jenney AW, Tikoduadua Waqatakiwewa L, Pryor J, Byrnes GB, Cheung YB, Mulholland EK (2009). Immunogenicity following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* Sep 18;27(41):5685-91.

Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, Ferrari P, Byrnes GB, Autier P, Peeters PH, Ocké M, Bueno de Mesquita B, Johansson I, Hallmans G, Manjer J, Wirfält E, González CA, Navarro C, Martínez C, Amiano P, Suárez LR, Ardanaz E, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Jakobsen MU, Berrino F, Pala V, Palli D, Tumino R, Vineis P, de Magistris MS, Spencer EA, Crowe FL, Bingham S, Khaw KT, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Nothlings U, Olsen KS, Skeie G, Lund E, Trichopoulou A, Oustoglou E, Clavel-Chapelon F, Riboli E (2009). Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* Jan; 89(1): 331-46.

Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Campbell DA, Nolan TM, Brown GV, Kelly HA (2008). ICD-10 codes are a valid tool for identification of pneumonia in hospitalized patients aged ≥65 years. *Epidemiol Infect.* Feb;136(2):232-40.

Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Campbell DA, Kelly HA, Brown GV, Nolan TM (2008). Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: an Australian case-cohort study. *Epidemiol Infect.* Jun 18:1-9. [Epub ahead of print]

Tavtigian SV, Greenblatt MS, Lesueur F, Byrnes GB (2008); IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. In silico analysis of missense substitutions using sequence-alignment based methods. *Hum Mutat.* Nov;29(11):1327-36.

Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE, Thomas A (2008). Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat.* Nov;29(11):1342-54.

White VM, Byrnes GB, Webster B, Hopper JL (2008). Does smoking among friends explain apparent genetic effects on current smoking in adolescence and young adulthood? *Br J Cancer.* Apr 22;98(8):1475-81. Epub 2008 Mar 4.

LETTRES PUBLIÉES (COMITÉ DE LECTURE) :

Severi G, Byrnes GB, Hopper JL (2008). Five genetic variants associated with prostate cancer. *N Engl J Med.* Jun 19;358(25):2739-40.

REVUES BIBLIOGRAPHIQUES :

Byrnes GB, Southey MC, Hopper JL (2008). Are the so-called low penetrance breast cancer genes, ATM, BRIP1, PALB2 and CHEK2, high risk for women with strong family histories? *Breast Cancer Res.*;10(3):208. Epub 2008 Jun 5. Revue.

GROUPE ANALYSE ET INTERPRÉTATION DES DONNÉES (DEA)

Chef

Dr Hai-Rim Shin

Chercheurs

Dr Jari Haukka (avril 2008-avril 2009)

Dr Eva Steliarova-Foucher

Informaticien

Jacques Ferlay

Assistants (statistique)

Eric Masuyer

Aurélie Millerat

(jusqu'en décembre 2008)

Murielle Colombet

(depuis décembre 2009)

Collaborateur en visite

Mark O'Callaghan

(depuis juillet 2009)

Chercheurs en visite et boursiers post-doctoraux

Dr Jiansong Ren

(depuis septembre 2009)

Dr Kumiko Saika

(juillet-décembre 2009)

Etudiants

Pierre Boniol (juillet-août 2008)

Clarisse Hery

Ryan Shin (juillet-août 2009)

Secrétaire

Katuska Veselinovic

(depuis mai 2008)

L'OBJECTIF DU GROUPE DEA CONSISTE À UTILISER AU MIEUX TOUTES LES DONNÉES D'ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE EXISTANTES, POUR ÉLABORER DE MEILLEURES HYPOTHÈSES EN MATIÈRE D'ÉTIOLOGIE DU CANCER ET RENDRE COMPTE DES PROGRÈS DES ACTIVITÉS DE PRÉVENTION ET DE DÉPISTAGE.

L'objectif général du Groupe consiste à :

i) développer un programme complet d'activités pour la création de méthodes statistiques appropriées, destinées à l'analyse des données d'épidémiologie descriptive ; ii) appliquer ces méthodes à l'analyse des données disponibles d'incidence et de mortalité ; iii) aider partout dans le monde les registres du cancer et les services d'état civil à analyser ces données ; iv) fournir une interprétation des données existantes et des analyses de données pour le développement d'hypothèses prioritaires ; enfin, v) travailler avec les Groupes appropriés au sein du CIRC et avec les organismes extérieurs, pour concevoir et entreprendre des études étiologiques adéquates.

L'estimation du fardeau du cancer constitue l'un des projets phares du Groupe. Pour améliorer l'accessibilité et la compréhension de cette information par le grand public, les résultats sont présentés sous une forme claire pour les non-initiés, sur le site Internet *CANCERmondial* qui rassemble différentes banques de données : GLOBOCAN, banque de données OMS de mortalité, NORDCAN, et *Cancer Incidence in Five Continents* (CI-5) volumes I-IX.

GLOBOCAN

Les estimations de GLOBOCAN, l'un des principaux projets du CIRC, sont actuellement réactualisées pour l'année 2008 et seront disponibles début 2010. A cette fin, un groupe de travail collaboratif a été mis sur pied entre l'OMS (Fardeau mondial de la Maladie) et le CIRC, pour permettre un meilleur échange des données et des méthodes (Figures 1 et 2).

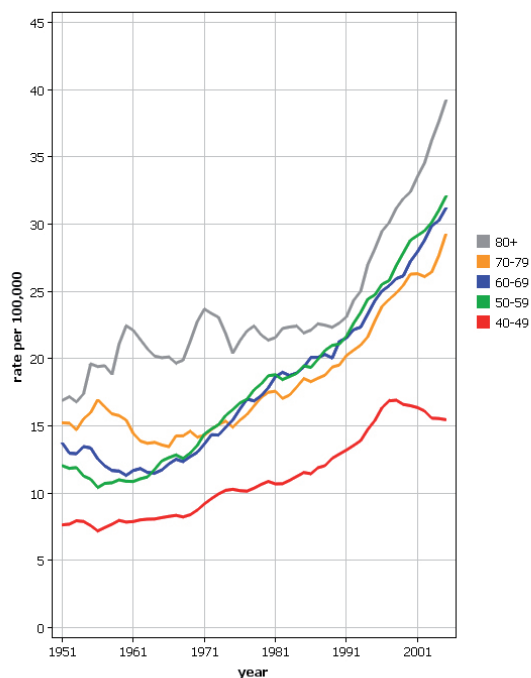
NORDCAN

L'application internet NORDCAN a été lancée en collaboration avec l'Association des Registres du Cancer scandinaves (ANCR). Disponible depuis 2007 (<http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN.htm>) (Figure 3), le site donne accès aux informations les plus récentes en matière d'incidence, de mortalité et de prévalence du cancer dans les cinq pays nordiques. Les outils ainsi créés au sein de l'application internet NORDCAN ont ensuite été intégrés aux autres sites internet du CIRC (OMS et CI5 I-IX). Ils ont été beaucoup utilisés pour développer le site internet ECO (voir Observatoire européen du Cancer).

Un autre objectif du Groupe consiste à analyser les tendances spatio-temporelles d'incidence et de mortalité et à rassembler des données supplémentaires d'épidémiologie descriptive concernant ces tendances, pour mieux interpréter les raisons de ces changements dans le temps. Nous avons ainsi étudié l'incidence et la mortalité associée au cancer du sein en Asie, l'épidémiologie du cholangiocarcinome (taux d'incidence et facteurs de risque) dans les pays d'Asie orientale, l'épidémiologie de la douve du foie en Asie orientale, l'incidence des tumeurs cérébrales dans les pays nordiques, l'incidence du cancer de la prostate et la mortalité associée. Ces études ont fait l'objet de publications ou d'articles en cours de publication.

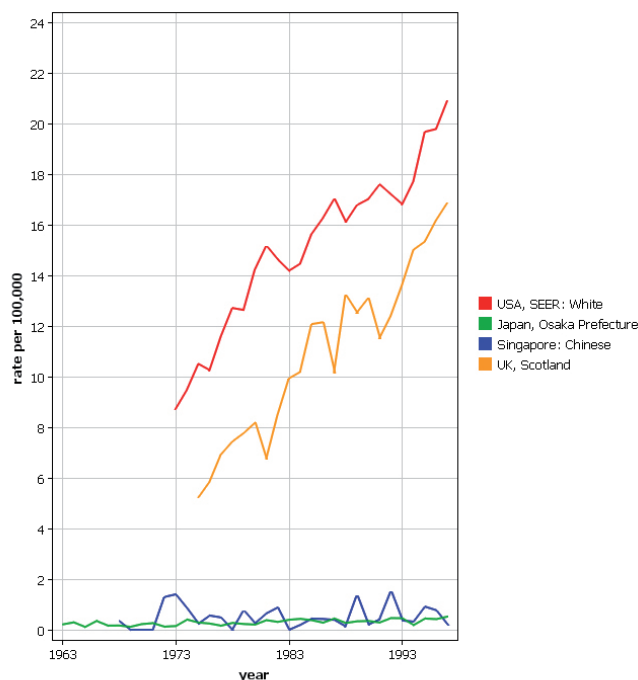
L'importance relative des principaux facteurs de risque sur le fardeau mondial du cancer est actuellement en cours d'étude dans le cadre du projet Causes Attribuables du Cancer, réalisé en col-

Japon
Mortalité associée au cancer du sein



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 14.9.2009

Mélanome cutané
Taux d'incidence standardisé sur l'âge (monde), Femmes [20-74]



International Agency for Research on Cancer (IARC) - 14.9.2009

Figure 1

laboration avec les chercheurs de deux autres groupes du CIRC (Groupe Prévention et Groupe Mode de vie et cancer). DEA participe plus particulièrement aux Causes Attribuables du Cancer en Corée, en collaboration avec le Centre national coréen du Cancer.

ACCIS

Le Système Informatisé d'Information sur les Cancers de l'Enfant (ACCIS) (<http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>) est un projet international financé, conjointement avec le CIRC, par la Commission européenne, La Ligue contre le cancer - Comité du Rhône, CLARA (Cancéropôle Lyon-Auvergne-Rhône-Alpes) et le ministère de la santé du gouvernement fédéral allemand.

Ce projet collaboratif impliquant quelque 80 registres du cancer au sein de la population, répartis dans 35 pays européens, est né du besoin d'une couverture de population substantielle pour les études concernant les cancers de l'enfant. Ce projet vise à utiliser des procédures informatisées pour collecter, analyser, interpréter et diffuser les données d'incidence et de survie des enfants et des adolescents ayant un cancer, en Europe.

A ce jour, des données ont été rassemblées pour quelque 160 000 tumeurs chez les enfants et adolescents de moins de 19 ans, issus de 1300 millions de personnes-années sur les années 1970, 1980 et 1990, constituant ainsi la plus grande base de données mondiale des cancers de l'enfant.

Les données recueillies sont analysées, et nous développons actuellement deux versions du logiciel de présentation des données, «ACCIS pass», destinées à différents publics. Parallèlement, la base de données s'élargit du point de vue de la couverture temporelle et géographique. Le Comité scientifique d'ACCIS supervise ces activités.

INCIDENCE INTERNATIONALE DES CANCERS DE L'ENFANT, VOL. 3 (IICC-3)

Un des projets phare du Groupe DEA, la préparation du prochain volume sur l'Incidence internationale des cancers de l'enfant, vise à pallier le manque de données en matière d'incidence du cancer chez l'enfant et l'adolescent grâce à une collaboration avec les registres du cancer, dans le monde entier. (<http://www.iacr.com.fr/childhood/iicc3.htm>). Un programme de vérification facilitant

Figure 2

l'évaluation et la surveillance de la qualité des données a été développé, doublé de la mise en place d'un système moderne de soumission et de traitement des données, comportant un site internet de téléchargement des fichiers, des questionnaires en ligne et une automatisation partielle du traitement des données. La publication de la monographie est prévue pour 2010 (Figure 4).

PROGRAMME UICC "MON ENFANT MA BATAILLE"

De par son expertise en matière d'épidémiologie descriptive des cancers de l'enfant, le Groupe DEA a également participé au programme international «Mon enfant ma bataille», organisé par l'UICC et Sanofi-Aventis. Ce programme est destiné à améliorer les conditions et la prise en charge des enfants atteints d'un cancer dans certains pays à faible revenu. En tant que membre de l'UICC Childhood Cancer Task Force, Eva Steliarova-Foucher supervise deux projets de recensement et de suivi des enfants atteints d'un cancer, ayant reçu une subvention en 2008 pour Cali, en Colombie, et pour Karachi, au Pakistan.

Cancer stat fact sheets Norvège - Poumon

	Hommes	Femmes
Nombre de cas par an (2001-2005)	1375	867
Taux d'incidence standardisé sur l'âge (monde) (2001-2005)	36.4	21.4
Proportion de tous les cancers (%)	11.3	7.7
Proportion de tous les cancers hormis cancers cutanés non mélanomes (%)	11.9	8.1
Risque d'incidence avant l'âge de 75 ans (%)	4.5	2.8
Tendances de l'incidence : variations annuelles (10 dernières années, %)	-0.2	+2.7
Nombre de décès par an (2000-2004)	1175	691
Taux de mortalité standardisé sur l'âge (monde) (2001-2004)	30.6	16.4
Proportion de tous les décès par cancer (%)	21.0	13.9
Risque de décès avant l'âge de 75 ans (%)	3.8	2.2
Tendances de la mortalité : variations annuelles (10 dernières années, %)	-0.2	+2.4
Prévalence totale (31 déc. 2005)	2138	1765
Prévalence, comme proportion de la population pour 100 000	93	75

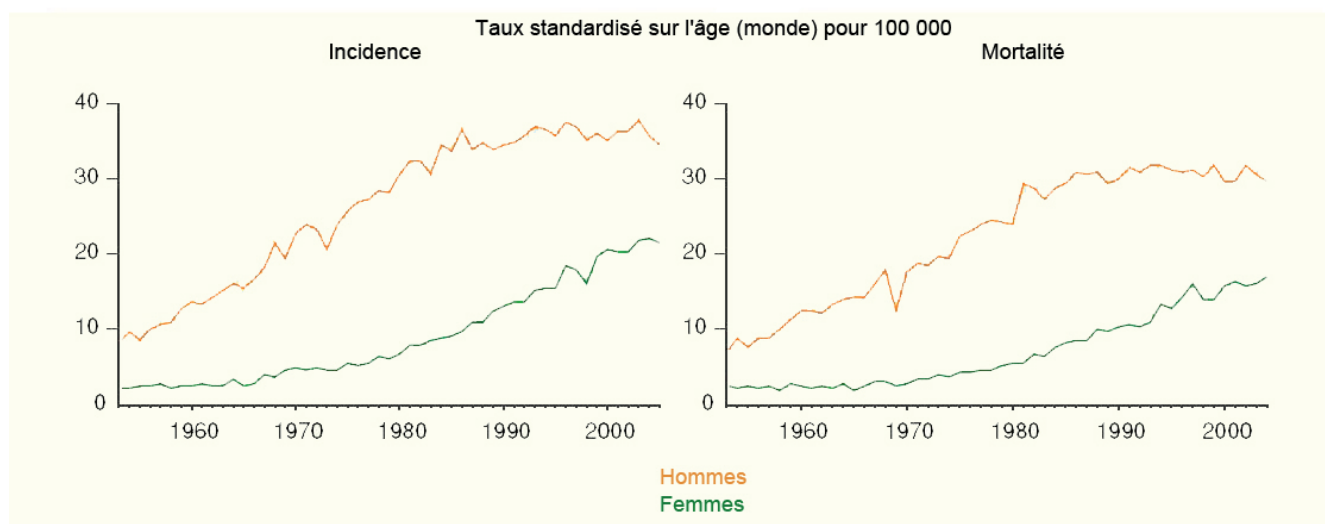


Figure 3



Figure 4. Réunion de groupe pour le Volume 3 d'Incidence internationale des cancers de l'enfant (IICC3)

RÉSEAU EUROPÉEN DES REGISTRES DU CANCER (ENCR)

Depuis la nomination en décembre 2008 d'Eva Steliarova-Foucher au poste de coordinateur scientifique de l'ENCR, le Groupe DEA a participé de façon importante aux activités du réseau. Parmi celles-ci, le projet EUROCOURSE, coordonné par les Pays-Bas, représente un développement essentiel dans lequel le CIRC joue un rôle important (voir la section DEP pour plus de détails).

OBSERVATOIRE EUROPÉEN DU CANCER (OEC)

Ce projet, soutenu par le Cancéropôle Lyon-Auvergne-Rhône-Alpes (CLARA), est subventionné spécifiquement pour soutenir les activités de l'ENCR. Il réu-

nit les principaux domaines de travail suivants : a) renforcement de l'enregistrement des cancers au sein de la population, comme seul moyen de mesurer l'ampleur du fardeau du cancer en Europe et les bases des études étiologiques; b) études des cancers de l'enfant qui nécessitent une collaboration internationale, et c) scénarios, c'est-à-dire modélisation du fardeau du cancer au sein des populations, en utilisant les données disponibles d'incidence, de mortalité, de survie et de prévalence.

Jacques Ferlay a grandement contribué à la conception et au contenu du site internet OEC (Figure 5).

SOUTIEN AUX REGISTRES DU CANCER DES PAYS À FAIBLE ET MOYEN REVENU : COURS DE FORMATION

Dans la mesure où l'on considère que les données des registres du cancer facilitent l'évaluation du fardeau du cancer au plan local et constituent un outil de lutte contre la maladie, il est important de poursuivre le soutien apporté à l'enregistrement des cas de cancer dans le monde, grâce à la formation. Par conséquent, plusieurs cours ont été organisés pendant cette période biennale, le but étant d'offrir aux participants une formation intensive aux méthodes d'enregistrement du cancer et à l'utilisation des données des registres. Ces cours s'adressent à des personnes travaillant dans le domaine de l'enregistrement du cancer, soit sur le recueil des données, soit sur l'analyse et la présentation des données, soit, idéalement, sur les deux à la fois.

Notre Groupe a activement participé aux modules d'enregistrement du cancer des Universités d'été du CIRC 2008 et 2009, en fournissant des enseignants et une formation à la lutte contre le cancer et aux principes de base d'enregistrement du cancer.

Autres cours organisés :

- a) CIRC/ Centre national coréen du Cancer – *International Course on Introduction to Cancer Registration and its Application to Cancer Epidemiology*, Séoul, Corée, septembre 2008 ;
- b) CIRC/Institut national du Cancer de Bangkok (Thaïlande) avec l'Association thaï des registres du cancer - *International*

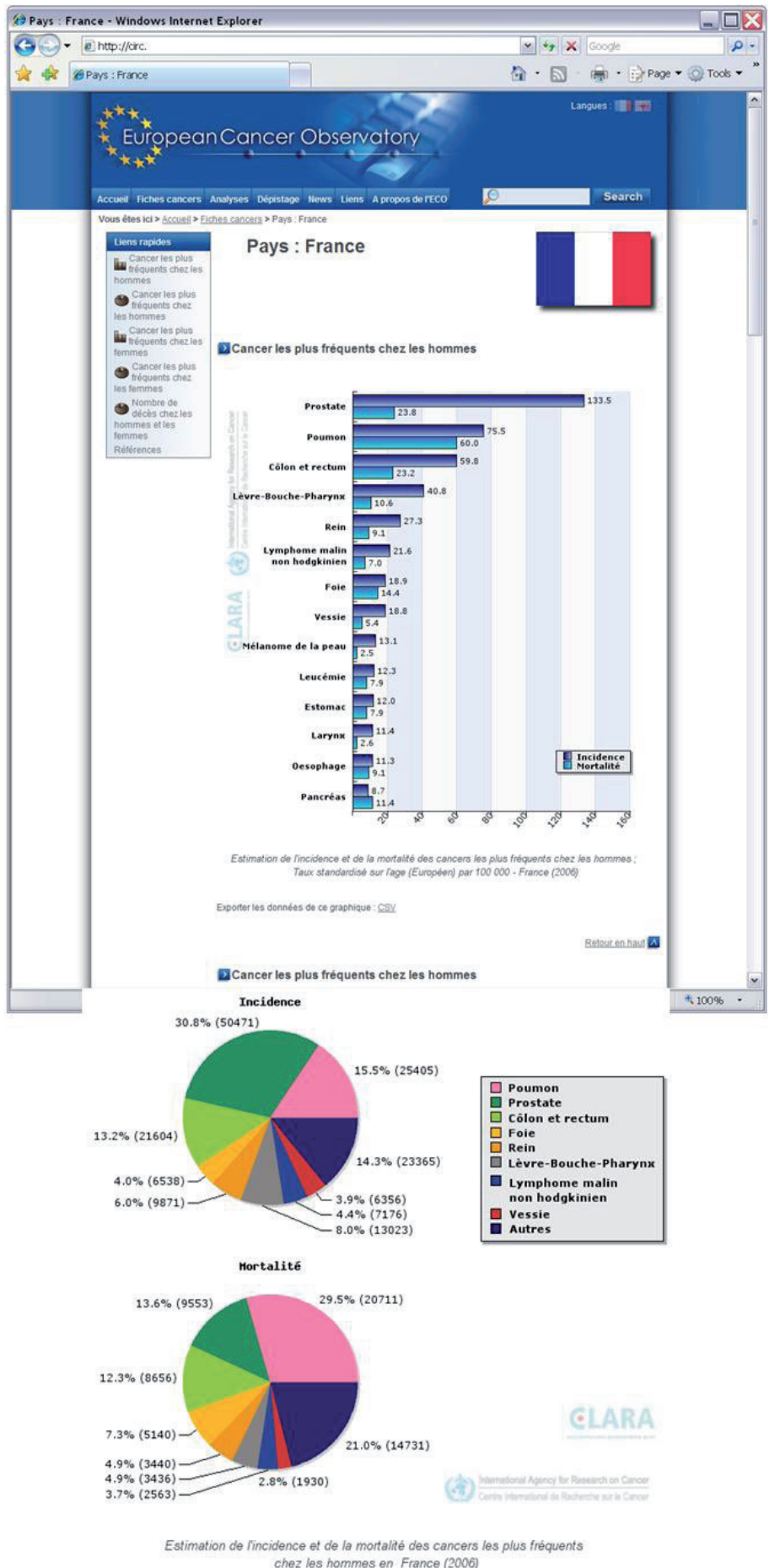


Figure 5. Site internet de l'Observatoire européen du cancer, <http://eu-cancer.iarc.fr>

Course on Introduction to Cancer Registration, Pattaya, Thaïlande, février 2009 ;
 c) CIRC/Hôpital national de Jigme Dorji Wangchuck, Thimphu (Bhoutan) – *Course on Cancer Registry and Management of Cancer Prevention Programme*, Thimphu, Bhoutan, mai 2009. Le Bhoutan est le seul pays au monde n'autorisant pas la vente du tabac, si bien que les statistiques du cancer y sont d'une grande importance pour la recherche et la lutte contre le cancer. Dans la mesure où ce pays ne dispose pas de statistiques d'incidence du cancer complètes, le cours de formation était l'occasion pour les participants d'acquérir une vue d'ensemble des méthodes d'enregistrement du cancer et de prévention ;
 d) IARC/Cancer Institute & Hospital Chinese Academy Medical Sciences (CI-HCAMS), Pékin - *International Course on Introduction to Cancer Registration and its Application to Cancer Epidemiology*, Pékin, République populaire de Chine - septembre 2009 (Figure 6).

RÉUNIONS

Des membres du Groupe ont également organisé ou participé aux réunions suivantes : *Methodology for Estimating the Global Cancer Burden* (CIRC, 21 janvier 2008) ; *Attributable causes of cancer in Korea* (du 11 au 12 février 2008 et du 9 au 11 septembre 2009 au Centre national coréen du Cancer, et du 9 au 13 juillet 2009 au CIRC) ; Comité scientifique d'ACCIS (CIRC, 30 juin au 1^{er} juillet 2008) ; Réunion du Bureau éditorial pour le Vol. 3 sur l'Incidence internationale des cancers de l'enfant (CIRC, 1^{er} au 2 juillet 2008) ; réunion satellite pour discuter de la création d'un réseau asiatique de registres du cancer (Centre national coréen du Cancer, 29 septembre 2008) ; ENCR/ECO/ EUROCOURSE (CIRC, 13 janvier 2009) ; GLOBOCAN (CIRC, 14 janvier 2009) ; Création d'un Réseau asiatique de Registres du Cancer (Thaïlande, 12 février 2009) ; 41^{ème} et 42^{ème} Réunions du Comité de pilotage ENCR (au CIRC, 6 - 7 avril 2009 et à Turin, 6 novembre 2009) ; 1^{ères} réunions du Bureau directeur et du Comité de pilotage du projet EUROCOURSE (CIRC, 7 et 8 avril 2009).



Figure 6

Le Groupe remercie les organismes suivants pour leur contribution financière :

- Cancéropôle Lyon-Auvergne-Rhône-Alpes/CLARA, France (OEC, ACCIS)
- Ministère de la Santé du gouvernement fédéral allemand (ACCIS)
- Union internationale contre le Cancer (Atelier de formation ICRETT au Bhoutan)
- National Cancer Center, Japon (contribution aux cours internationaux en République de Corée et en République populaire de Chine)

Le Groupe DEA exprime sa reconnaissance aux personnes suivantes pour leur collaboration :

Afrique du Sud : Glynn Wessels ; Allemagne : Peter Kaatsch, Marc Luy ; Argentine : Florencia Moreno ; Autriche : Paola Di Giulio, Nadine Zielonke ; Belgique : Carole Equeter, Ian Magrath ; Bhoutan : Tashi Dendup Wangdi ; Danemark : Dorte Hansen Thrige, Hans Storm ; Espagne : Isabel Izarzugaza ; Estonie : Mati Rahu ; Etats-Unis : Greta Bunin, Majid Ezzati, Ruth Hoffman, Raul Ribeiro ; Finlande : Ahti Antilla, Risto Sankila ; France : Frédéric Bennaïm, Murielle Colombet, Pascale Grosclaude, Brigitte Lacour, Jean Lemerle ; Irlande : Harry Comber ; Islande : Laufey Tryggvadóttir ; Italie : Emmanuele Crocetti, Stefano Rosso, Roberto Zanetti ; Japon : Tomomi Marugame, Tomohiro Matsuda, Tomotaka Sobue, Kazuo Tajima ; Norvège : Freddie Bray ; Pays-Bas : Jan Willem Coeberg, Maarten Egeler, Sabine Siesling, Corina van den Hurk ; République de Corée : Kyung-Ja Cho, Kyu Won Jung, Hyun Joo Kong, Hyun Sook Lim, Byung Ho Nam, Jin Kyuoung Oh, Sohee Park, Aesun Shin, Hee Young Shin, Hyun Woong Shin, Young Seok Shin, Jin Hee Sohn, Joon Sung, Young Joo Won, Seok-Jun Yoon ; République populaire de Chine : Wanqing Chen, Min Dai, Wei-Min Tong, Ping Zhao ; Roumanie : Daniela Coza ; Royaume-Uni : Anna Gavin, Henrik Møller, Malcom Moore, Max Parkin, Charles Stillier ; Suède : Joakim Dillner, Mats Lambe ; Suisse : Franco Cavalli, Jean-Michel Lutz, Colin Mathers ; Taiwan, Chine : Chien-Jen Chen ; Tanzanie : Twalib Ngoma ; Thaïlande : Hucha Sriplung, Petcharin Srivatanakul, Surapon Wiangnon ; Turquie : Tezer Kutluk.

PUBLICATIONS

Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C (2009). Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer*; 125(3):666-73.

Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C (2008). Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer*; 122(5):1118-29.

Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C (2008). Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int J Cancer*; 123(8):1917-23.

Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C (2009). The recent decline in mortality from Hodgkin lymphomas in central and eastern Europe. *Ann Oncol*; 20(4):767-74. Epub 2008 Dec 16.

De Sanjose S, Mbisa G, Perez-Alvarez S, Benavente Y, Sukvirach S, Trong Hieu Nguyen, Shin HR, Hoang Anh PT, Thomas J, Lazcano E, Matos E, Herrero R, Muñoz N, Molano M, Franceschi S, Whitby D (2009). Geographic variation in the prevalence of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus and risk factors for transmission. *J Infect Diseases*; 199:1-10.

Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Klint A, Ólafsdóttir E, Pukkala E and Storm H (2008). NORD-CAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the Nordic Countries, version 3.2. Association of Nordic Cancer Registries. *Danish Cancer Society*.

Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C (2008). Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int*; 101(1):11-9. Epub 2007 Oct 30.

Garland S, Park SN, Ngan HY, Frazer I, Tay EH, Chen CJ, Bhatla N, Pitts M, Shin HR, Konno R, Smith J, Pagliusi S, Park JS (2008). The need for public education on HPV and cervical cancer prevention in Asia. Opinions of experts at the AOGIN conference. *Vaccine*; 26(43):5435-40. Epub Aug 14.

Haukka J, Härkänen T (2008). Analysing multiple time scales using Bayesian intensity estimator. *Norsk Epidemiologi*; 18(S1):54.

Haukka J; Sankila R; Wahlbeck K; Klaukka T; Lonnqvists J; Niskanen L; Tiihonen J (2009). Incidence of cancer and antidepressive medication – record linkage study. *Int. J. Cancer*; Apr 27 [Epub ahead of print]

Haukka J; Sankila R; Wahlbeck K; Klaukka T; Lonnqvists J; Niskanen L; Tiihonen J (2009). Incidence of cancer and statin usage – record linkage study. *Int. J. Cancer*; Apr 27 [Epub ahead of print]

Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P (2008). Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol*; 19(6):1187-94.

Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P (2008). Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol*; 19(5):1009-18.

Kang HC, Kim IJ, Jang SG, Hong SH, Hwang JA, Shin HR, Park JG (2008). Coding region polymorphisms in the CHFR mitotic stress checkpoint gene are associated with colorectal cancer risk. *Cancer Lett*; 260(1-2):170-9.

Kim SG, Hahm MI, Choi KS, Seoung NY, Shin HR, Park EC (2008). The economic burden of cancer in

Korea in 2002. *European J Cancer Care*; 17(2):136-44. Epub 2007 Sep 20.

Ko KP, Park SK, Cho LY, Gwack J, Yang JJ, Shin A, Kim CS, Kim Y, Kang D, Chang SH, Shin HR, Yoo KY (2009). Soybean product intake modifies the association between interleukin-10 genetic polymorphisms and gastric cancer risk. *J Nutr*; 139(5):1008-12. Epub 2009 Mar 25.

Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, Park JS (2008). Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in Japan and Korea. *Vaccine*; 26 Suppl 12:M30-42.

Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C (2008). The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*; 101(8):949-58.

Lim MK, Franceschi S, Vaccarella S, Ju YH, Oh JK, Kong HJ, Kim DI, Kim BG, Kim JI, Jung KY, Lee DS, Shin HR (2009). Sexual Activity and Hepatitis B and C Virus Infection Among Young Adults After Introduction of a Vaccination Program in an Area of High Endemicity. *J Epidemiol*; 19(5):213-218 Epub Aug 1.

Moore MA, Shin HR, Curado MP, Sobue, T (2008). Establishment of an Asian Cancer Registry Network - problems and perspectives. *Asian Pac J Cancer Prev*; 9(4):815-32

Oh DY, Choi KS, Shin HR, Bang YJ (2009). Public awareness of gastric cancer risk factors and disease screening in a high risk region: a population-based study. *Cancer Res Treat*; 41(2):59-66

Oh JK, Franceschi S, Kim BK, Kim JY, Ju YH, Hong EK, Chang YC, Rha SH, Kin HH, Kim JH, Kim CY, Shin HR (2009). Prevalence of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infection among

- women attending cervical cancer screening in the Republic of Korea. *EJCP*; 18(1):56-61
- Oh JK, Ju YH, Franceschi S, Quint W, Shin HR (2008). Acquisition of new infection and clearance of type-specific human papillomavirus infections in female students in Busan, South Korea: a follow-up study. *BMC Infect Dis*; 30(8):13.
- Oh JK, Shin HR, Gong G, Sohn JH, Khang SK (2008). Diagnostic accuracy of conventional Pap test, liquid-based cytology and human papillomavirus DNA testing in cervical cancer screening in Korea: a meta-analysis. *Korean J Epidemiol*; 30(2):178-187.
- Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol*; 20(1):146-59. Jul 29.
- Ribeiro RC, Steliarova-Foucher E, Magrath I, Lemerle J, Eden T, Forget C, Mortara I, Tabah-Fisch I, Divino JJ, Miklavc T, Howard SC, Cavalli F (2008). Baseline status of paediatric oncology care in ten low-income or mid-income countries receiving My Child Matters support: a descriptive study. *Lancet Oncol*; 9(8):721-9.
- Shin A, Cho ER, Kim J, Sung J, Park KW, Lim MK, Shin HR (2009). Awareness of infection status among chronic hepatitis B and C carriers in Korea. *American Association for Cancer Research*.
- Shin A, Lim, SY, Sung J, Shin HR, Kim J (2009). Dietary intake, eating habits, and metabolic syndrome in Korean Men. *J Am Diet Assoc*; 109:633-640
- Shin HR, Park SH, Hwang SY, Kim JE, Jung KW, Won YJ, Hwang SS, Yim SH, Choi KS, Park EC, Park SY, Kim JW, Lee HP (2008). Trends in cervical cancer mortality in Korea 1993-2002: Corrected mortality using national death certification data and national cervical cancer incidence data. *Int J Cancer*; 122(2):393-7
- Shin HR (2008). Global activity of cancer registries and cancer control and cancer incidence statistics in Korea. *J Prev Med Public Health*; 41(2):84-91 Korean
- Sovio U, Bennett AJ, Millwood IY, Molitor J, O'Reilly PF, Timpson NJ, Kaakinen M, Laitinen J, Haukka J, Pillas D, Tzoulaki I, Molitor J, Hoggart C, Coin LJ, Whittaker J, Pouta A, Hartikainen AL, Freimer NB, Widen E, Peltonen L, Elliott P, McCarthy MI, Jarvelin MR (2009). Genetic determinants of longitudinal height growth from infancy to adulthood in the Northern Finland Birth Cohort 1966. *PLoS Genet*; 5(3):e1000409.
- Swaminathan R, Selvakumaran R, Vinodha J, Ferlay J, Sauvaget C, Esmey PO, Shanta V, Sankaranarayanan R (2009). Education and cancer incidence in a rural population in south India. *Cancer Epidemiol*; 33(2):89-93.
- Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Muñoz N, Meijer CJ, Franceschi S (2008); IARC HPV Prevalence Surveys (IHPS) Study Group. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol*; 37(3):536-46. Epub 2008 Mar 3.
- Valsecchi MG, Steliarova-Foucher E (2008). Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? *Lancet Oncol*; 9(2):159-67. Review.
- Yang JJ, Ko KP, Cho LY, Shin A, Gwack J, Chang SH, Shin HR, Yoo KY, Kang D, Park SK (2009). The role of TNF genetic variants and the interaction with cigarette smoking for gastric cancer risk: a nested case-control study. *BMC Cancer*; 9(1):238.
- Yim SH, Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Shin HR (2008). Comparison of cancer survival by age group for 1997 and for 2002: application of period analysis using the National cancer Incidence Database. *J Prev Med Public Health*; 41(1):17-22 (Korean)

CHAPITRES D'OUVRAGES :

- Ferlay J, Shin HR (2008) Worldwide Cancer Burden. In: World Cancer Report 2008 (Eds. Boyle P, Levin B), International Agency for Research on Cancer, pp.42-55.
- Steliarova-Foucher E, Hung R, Boffetta P (2008). Cancer in children. In: World Cancer Report 2008 (Eds. Boyle P, Levin B), International Agency for Research on Cancer, pp. 482-487.
- Steliarova-Foucher E (2008), Cancer in adolescents. In: World Cancer Report 2008 (Eds, Boyle P, Levin B) International Agency for Research on Cancer, pp. 488-493.
- Steliarova-Foucher E (2008), Rare cancers. In: World Cancer Report 2008 (Eds, Boyle P, Levin B) International Agency for Research on Cancer 2008, pp. 494-498.

GROUPE PRODUCTION ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE (DEP)

Chef

Dr Maria-Paula Curado

Chercheurs

Mary Heanue

Dr Lydia Voti (jusqu'en avril 2009)

Assistants techniques

Morten Ervik

Isabelle Savage

Employés

Mathieu Mazuir

(excepté avril - juillet 09)

Joannie Tieulent

(depuis juillet 2009)

Secrétaires

Chantal Lambert

Fatiha Louled

Chercheurs en visite

Marta Guerra Yi (juin à août 2008)

Dr Nilceana Freitas

(avril à mai 2009)

Dr Ana-Maria Sortino-Rachou

(février 2008)

Sharon Whelan

(janvier à juin 2009)

Etudiants

Mohannad Al Nsour

(depuis janvier 2009)

Adrien Bouhot (mai à juin 2009)

Marianna de Camargo Cancellà

Karima Chaabna

(depuis janvier 2009)

Thais Pontes

(mars à octobre 2009)

L'ACTIVITÉ CENTRALE DU GROUPE DEP CONSISTE À SOUTENIR L'ENREGISTREMENT DES CAS DE CANCER DANS LE MONDE ENTIER, AINSI QU'À SURVEILLER ET À FOURNIR DES DONNÉES D'INCIDENCE DU CANCER QUI SERVIRONT À EN RECHERCHER LES CAUSES ÉTIOLOGIQUES ET À DÉVELOPPER DES POLITIQUES DE LUTTE CONTRE LA MALADIE, TANT AU PLAN LOCAL QU'INTERNATIONAL. LES INFORMATIONS OBTENUES EN MATIÈRE D'INCIDENCE, DE MORTALITÉ ET DE TENDANCES ASSOCIÉES AU CANCER PERMETTENT DE QUANTIFIER L'AMPLEUR DU FARDEAU DE LA MALADIE ET, PAR CONSÉQUENT, D'ÉVALUER LES MESURES DE LUTTE PRISES AU SEIN D'UNE POPULATION. À CE JOUR, NOTRE BASE DE DONNÉES COUVRE 11% DE LA POPULATION MONDIALE, SOIT 705 MILLIONS D'INDIVIDUS. RÉCEMMENT, L'ACCENT A ÉTÉ MIS SUR LA NÉCESSITÉ D'AMÉLIORER LES DONNÉES DU CANCER DANS LES PAYS À FAIBLE ET MOYEN REVENU, AFIN DE COMMUNIQUER AUX GOUVERNEMENTS DES CHIFFRES FIABLES QUI PUISSENT LEUR PERMETTRE DE PROMOUVOIR LA RECHERCHE ET LA MISE EN PLACE DE PROGRAMMES DE LUTTE CONTRE LE CANCER DANS LEURS PAYS. DANS CES RÉGIONS OÙ L'ABSENCE DE DONNÉES DE MORTALITÉ EST UN PROBLÈME CAPITAL, LES REGISTRES DU CANCER CONSTITUENT SOUVENT LA MEILLEURE SOURCE DE DONNÉES SUR LA SURVENUE DU CANCER. DEPUIS LES ANNÉES 1970, LE CIRC REÇOIT SYSTÉMATIQUEMENT DU MONDE ENTIER LES DONNÉES DES REGISTRES DU CANCER AU SEIN DE LA POPULATION. CES DONNÉES SONT ENSUITE TRAITÉES EN FONCTION D'INDICATEURS DE QUALITÉ POUR CHAQUE REGISTRE DU CANCER. AVEC LES COURS DE FORMATION DU CIRC ORGANISÉS À LYON OU LOCALEMENT, LE LOGICIEL CANREG5 EST L'UNE DES STRATÉGIES UTILISÉES POUR AIDER LES REGISTRES À PRODUIRE DES DONNÉES DE QUALITÉ CONSTANTE. LES DONNÉES REÇUES SONT EXAMINÉES POUR VÉRIFIER QU'ELLES RÉPONDENT AUX NORMES DU CIRC, PUIS ELLES SONT ADAPTÉES DE FAÇON À PERMETTRE DES COMPARAISONS ENTRE LES POPULATIONS RÉPARTIES SUR LES CINQ CONTINENTS.

CANCER INCIDENCE IN FIVE CONTINENTS

1) Volume IX

La série *Cancer Incidence in Five Continents* est l'une des plus importantes bases de données dans le monde. Elle relève d'une longue histoire (depuis les années 1960) de compilation des données des registres du cancer au sein de la population, sur les cinq continents, et de communication de données de comparaison permettant d'évaluer le fardeau mondial du cancer. Cette base de données sert aux chercheurs et aux politiques de

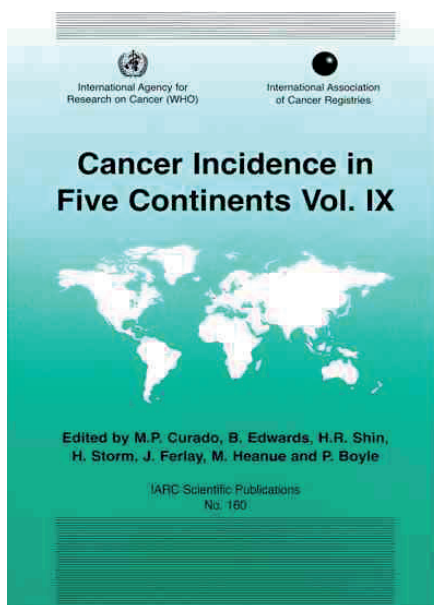
santé pour promouvoir la recherche et la lutte contre le cancer. Deux versions du dernier volume sont disponibles ; la première version électronique (www-dep.iarc.fr) comporte des chapitres décrivant les méthodologies employées pour évaluer les pratiques des registres du cancer et les données communiquées. Une analyse en ligne est également disponible, afin que les utilisateurs puissent réaliser des analyses spécifiques en fonction des besoins, grâce à un site convivial qui procure aussi des liens avec les autres bases de données apparentées. Un Bu-

reau éditorial constitué des représentants de différentes régions du monde (les Drs Maria-Paula Curado, Brésil ; Brenda Edwards, Etats-Unis ; Hans Storm, Danemark ; Hai Rim Shin, République de Corée ; ainsi que le personnel du CIRC des groupes DEP/DEA) ont examiné les données produites par les registres du cancer au sein de la population pour le Volume IX. Ces données ont ensuite été normalisées avant diffusion dans la communauté scientifique.

Cette publication est produite tous les 5 ans. Dans ce cas, la période de référence s'étend de 1998 à 2002. Pour permettre aux éditeurs de vérifier la situation locale dans les régions couvertes par les registres du cancer, un questionnaire concernant les activités du registre a été distribué aux collaborateurs, afin de mieux cerner la qualité, la comparabilité et l'exhaustivité de certains aspects. Les collaborateurs ont également été priés d'envoyer les données des années précédant la période de référence.

Le volume IX est subdivisé en 7 chapitres : introduction, techniques d'enregistrement, classification et encodage, groupes histologiques, comparabilité et qualité des données, traitement des données, standardisation sur l'âge et dénominateurs. Ces chapitres sont accompagnés de textes et de cartes. Les critères d'évaluation utilisés pour analyser les données communiquées par les registres du cancer s'appuyaient sur des indicateurs de qualité d'enregistrement des données du cancer décrits dans *Cancer Registration, Principles and Methods* (Publication scientifique du CIRC N° 95) et dans le *Manual for Cancer Registry Personnel*, Rapport technique du CIRC N° 10 (chapitre 5).

Nous avons reçu des données concernant 406 populations et publié des données d'incidence du cancer provenant de 300 populations, 225 registres du cancer et 60 pays. Par rapport au volume VIII, le nombre de populations concernées a augmenté de 38%. La version électronique, disponible sur le site internet du CIRC, met à disposition les chiffres et les taux d'incidence tels qu'initialement publiés.



2) Volumes I-IX

Cette base de données correspond à une compilation des neuf précédents volumes déjà publiés dans la série, avec une mise à jour des données des registres du cancer dont les résultats ont été publiés dans au moins trois volumes consécutifs de la série. Quand c'était possible, les années ont été regroupées de façon à correspondre à des périodes standard de cinq années consécutives, et les dénominateurs (personnes-années à risque) ont été actualisés, de même que le nombre de cas de cancer. Par conséquent, certaines données de cette base peuvent ne pas correspondre à celles publiées initialement. Le dictionnaire des sites de cancer est identique à celui de la base de données initiale. Davantage d'options sont désormais disponibles pour l'analyse des données (en fonction des groupes histologiques et par année d'incidence). Un Bureau éditorial (Dr Brenda Edwards, NIH, Etats-Unis ; Dr Max Parkin, Univ. d'Oxford, RU ; Dr Hai-Rim Shin, Dr Maria-Paula Curado et M. Jacques Ferlay du CIRC) s'est réuni les 29 et 30 octobre 2009, pour définir le contenu et la mise en page du volume.

ATLAS EUROPÉEN DU CANCER

En octobre 2008, une réunion d'experts européens a eu lieu au CIRC pour réviser l'Atlas européen du Cancer 1993-1997, avant publication, et présenter les données pour l'Atlas 1998-2002. Les données de mortalité ont été recueillies au niveau infranational (NUTS III) pour

34 pays, et les taux mondiaux ajustés sur l'âge pour 25 des cancers les plus fréquents (Figure 1) ont été calculés de façon à être présentés sous forme de cartes, afin d'étudier le profil géographique du cancer en Europe. L'examen de l'atlas 1993-1997, récemment publié, met en évidence l'existence de groupements géographiques. L'établissement de cartes au niveau infranational élimine les frontières entre pays pour mettre l'accent sur le problème international que représente le cancer. La préparation de l'atlas 1998-2002 est en cours, grâce au financement direct de la DG Sanco. Sa publication est prévue en 2010.

FONDS POUR L'ENREGISTREMENT DU CANCER

Suite aux deux réunions de Groupes de travail sur 1) *Data Production in Low- and Medium-Resource Countries* et 2) *Cancer Registration in Africa, Asia and Latin America, Improving Data Quality*, qui ont eu lieu au CIRC en juillet et en décembre 2007, respectivement, il a été conseillé au Centre de créer un Fonds pour l'enregistrement du cancer, afin d'aider sept registres du cancer africains : en Guinée (Conakry), au Mali (Bamako), au Mozambique (Beira), au Nigeria (Ibadan et Maiduguri) et au Zimbabwe (Harare). Une somme de 10 000 \$ US a été attribuée à chacun, payable en quatre versements de 2500 \$ (le premier en 2008, deux en 2009 et un dernier en 2010).

CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES (CIM)

La 11^{ème} révision de la CIM (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes) a été officiellement lancée lors de la réunion des Centres collaborateurs OMS, à Trieste, en avril 2008. Le CIRC a accepté de réviser la CIM-10 et de formuler des recommandations concernant le chapitre des néoplasmes, afin que la CIM-11 soit en accord avec la CIM pour l'oncologie (CIM-O), la série des "Blue Book" du CIRC, et les classifications TNM et SNOMED. Cette révision a eu lieu sous la direction du Dr Maxwell Parkin, en collaboration avec l'Association internationale des Registres du Cancer (IACR pour *International Association of Cancer Registries*).

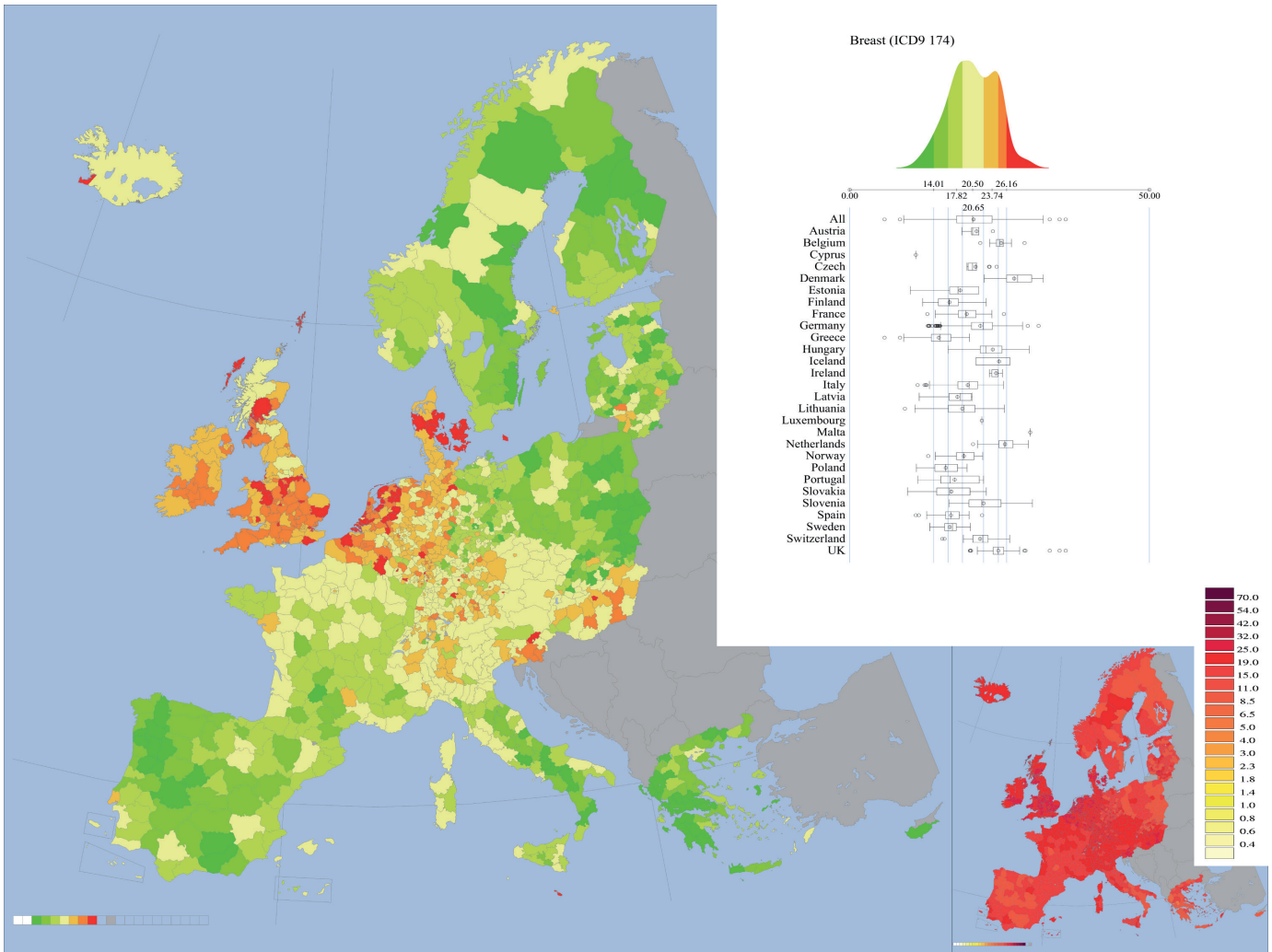


Figure 1. Page extraite de l'Atlas européen du cancer, illustrant le cancer du sein

La CIM donne des codes permettant de classer les maladies et une grande variété de signes, symptômes, résultats anormaux, plaintes, circonstances sociales et causes externes de blessure ou de maladie. La CIM est utilisée partout dans le monde pour établir les statistiques de morbidité et de mortalité, pour les systèmes de remboursement, ainsi que pour les systèmes automatisés d'aide à la décision médicale. Cette classification a été conçue pour favoriser une comparabilité internationale dans les processus de recueil, de traitement, de classification et de présentation de ces statistiques. La CIM est une classification centrale de la Famille des Classifications internationales de l'OMS (OMS-FCI).

LOGICIEL CANREG

Au cours de la période biennale, des versions nouvelles ou modifiées du logiciel CanReg4 ont été mises au point et

Ecran type de CanReg5

installées en Afrique (Algérie, Botswana, Mozambique, Nigeria, Yémen), en Amérique latine (Argentine, Grenade, Nicaragua), en Asie (Irak, Syrie), en Europe (Chypre, France) et en Océanie (Australie, Nouvelle-Calédonie). Les personnels ont été formés à l'occasion de l'Université d'été annuelle du CIRC en Épidémiologie du Cancer, à Lyon, ainsi que lors de formations régionales en Colombie, en Australie, en Syrie, au Nigeria, au Pérou, en Turquie et en Chine.

CANREG5

Une cinquième version du logiciel est actuellement en cours de préparation sous forme d'un logiciel d'accès libre. La conception de cette nouvelle version s'appuie sur le résultat d'une enquête réalisée auprès de tous les membres de l'IACR. Par rapport aux versions précédentes, les plus gros changements résident dans une meilleure efficacité du support du réseau multi-usagers, CanReg5 peut également tourner sous tous les principaux systèmes d'exploitation, le moteur de base de données est plus puissant et l'interface d'utilisation graphique est plus moderne. Son installation a commencé au CIRC, en mars 2008 (Morten Ervik). La première version beta fermée est sortie en janvier 2009 et a été testée par les registres du cancer de Chypre, de Turquie, de Jordanie, d'Égypte, de France et d'Italie.

Un atelier de travail sur CanReg5 a eu lieu à Istanbul en juin 2009 avec des participants venus des pays de la MECC (Middle-East Cancer Consortium). Une autre réunion de travail a eu lieu à Pékin en septembre 2009.

IACR/ENCR

Le Groupe apporte une assistance administrative et de secrétariat à l'Association internationale des Registres du Cancer (IACR) et au Réseau européen des Registres du Cancer (ENCR).

IACR (Association internationale des Registres du Cancer)

Depuis 1973, le CIRC soutient les activités de l'IACR, en accueillant son secrétariat. En 2008–2009, Maria-Paula Curado a assumé le rôle de secrétaire exécutif de l'IACR, avec l'assistance

technique d'Isabelle Savage. Cette équipe est chargée de la coordination des activités de l'Association et de la promotion des échanges d'informations entre plus de 600 membres à travers le monde. Au cours de cette période biennale, le secrétariat de l'IACR a participé à des levées de fonds et organisé deux réunions scientifiques—Sydney (18 au 20 novembre 2008), La Nouvelle-Orléans (3 au 5 juin 2009)—et deux réunions du Conseil exécutif, les 16 et 17 novembre 2008 et le 1^{er} juin 2009. Les autres activités consistent à tenir à jour le site internet de l'IACR <http://www.iacr.com.fr/>, publier la lettre d'information IACR, communiquer avec les revues qui lui sont associées, gérer les membres de l'Association (candidatures, honoraires et base de données), les bourses et les subventions octroyées par l'Association. L'IACR collabore avec le CIRC à plusieurs projets, notamment à la préparation du Volume IX de *Cancer Incidence in Five Continents* et au développement de CanReg.

ENCR (Réseau européen des Registres du Cancer)

L'ENCR a été créé en 1989 pour améliorer la qualité, la comparabilité et la disponibilité des données sur l'incidence du cancer en Europe. Initialement financées par la Commission européenne jusqu'en 2003, les activités de l'ENCR ont été en partie soutenues par le Cancéropôle CLARA jusqu'en 2008. Il faut à présent rechercher de nouveaux financements pour apporter une assistance permanente au Réseau, fournisseur des données d'incidence du cancer en Europe.

Le CIRC accueille le secrétariat de l'ENCR, organe exécutif du Réseau. Lydia Voti en a été le coordinateur scientifique jusqu'en décembre 2008. Eva Steliarova-Foucher lui a succédé. Les décisions sont prises par le Comité directeur de l'ENCR, actuellement composé de Freddie Bray (Registre du Cancer de Norvège, à Oslo), Anna Gavin (Département d'épidémiologie et de santé publique, Irlande du Nord), Jean-Michel Lutz (*National Institute for Cancer Epidemiology and Registration*—NICER, Zurich, Suisse), Stefano Rosso (Registre du cancer du Piémont, Turin, Italie), Sabine Siesling (*Comprehensive Cancer Centre North-East* – IKNO, Groningue, Pays-Bas), Emanuele Crocetti (Registre

des tumeurs de Toscane et représentante du GRELL), Risto Sankila (Registre du cancer finnois et représentant de l'Association des Registres du Cancer scandinaves), Max Parkin (Président et représentant de l'IACR) et Maria-Paula Curado (représentante du CIRC). Le Comité directeur se réunit deux fois par an.

Au cours de la période biennale 2008–2009, les efforts ont été essentiellement consacrés à la recherche de nouvelles sources de financement, objectif en partie réussi grâce à la demande de subvention coordonnée par le CIRC pour le projet EURO-COURSE (voir plus bas). Nous cherchons d'autres subventions pour financer les activités centrales de l'ENCR.

Les autres activités de l'ENCR englobent le recueil des données du cancer pour mettre à jour la base de données européenne EURO-CIM au delà de 1997 ; le développement du logiciel DEPedit destiné à la vérification des données des registres du cancer et au CIRC ; l'organisation d'une révision structurée des données du Registre du Cancer de Münster ; l'examen de plusieurs projets de recherche utilisant les données EURO-CIM et autres données de l'ENCR. Pour plus de détails, consulter le site internet de l'ENCR <http://www.enccr.com/fr/ENCCR.htm>.

Les réunions du Comité directeur ont eu lieu au CIRC, le 5 mars 2008, les 12 et 13 mai 2008, les 2 et 3 septembre 2008, les 6 et 7 avril 2009, et à Turin (Italie), le 6 novembre 2009. Une réunion conjointe ENCR/OEC/EURO-COURSE s'est également tenue à Lyon, le 13 janvier 2009, ainsi que les premières réunions des Bureaux Directeur et Exécutif du projet EURO-COURSE (7 et 8 avril 2009).

EURO-COURSE

L'ENCR a fait une demande de subvention (EURO-COURSE) à la Commission européenne dans le cadre de son Programme FP7/ERA-net (programme de travail sur l'incidence et les tendances du cancer en Europe). Le projet EURO-COURSE, dirigé par les registres du cancer et les organismes qui les assistent, se chargera de répartir les fonds et l'utilisation qui est faite des registres du cancer en Europe. Pour cela, il explo-



ra les différents moyens d'associer et d'intégrer les programmes nationaux/régionaux destinés à soutenir les registres du cancer et la recherche s'appuyant sur les données de ces registres. Dans le même temps, le projet EUROCOURSE cherchera à optimiser l'utilisation de l'enregistrement des données du cancer pour améliorer la lutte contre la maladie et renforcer la recherche sur le cancer au sein de la population en Europe. Ce projet sur 3 ans a débuté en avril 2009 (<http://www.eurocourse.org/>).

Proposé pour être le coordinateur du projet, le CIRC pourrait devenir un important sous-traitant des deux partenaires dans les principaux programmes de travail. Ce changement de rôle reflète les conditions particulières de sa participation au Programme ERAnet.

Dans le cadre du projet EUROCOURSE, le CIRC assume le rôle stratégique de recueil des données européennes du cancer, de leur traitement, du contrôle de leur qualité et de leur diffusion. Le CIRC apporte également son assistance au projet EUROCOURSE par le biais d'enquêtes sur les statuts et les pratiques des registres du cancer, la mise en place d'enseignements, l'organisation de réu-

nions à grande échelle et la gestion du projet. Certaines de ces activités sont soutenues par d'autres sources.

COURS DE FORMATION

1) Université d'Été du CIRC en Epidémiologie du cancer

Comme lors des années précédentes, notre Groupe a activement participé aux modules « Enregistrement du Cancer » des Universités d'Été du CIRC de 2008 et 2009, en fournissant : un coordinateur des cours (Mary Heanue) ; des enseignants ; une formation aux principes élémentaires d'enregistrement du cancer, aux méthodes de recueil des données, aux mesures de contrôle de la qualité et à la saisie des données dans le logiciel CanReg ; des contrôles et des exercices pratiques (voir Section Education et Formation du CIRC).

2) Cours du CIRC : introduction à l'enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie du cancer

Les cours ont eu lieu du 22 au 25 septembre 2008, à Goyang, en Corée, en collaboration avec le Centre national coréen du Cancer, et du 14 au 18 septembre

2009, à Pékin, en République populaire de Chine, en collaboration avec le *Cancer Institute Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CIHCAMS)*. Ces cours organisés sur place permettent d'offrir une formation plus approfondie et de mettre l'accent sur les méthodes.

3) Autres cours

Le personnel du Groupe a également donné des présentations à l'occasion des cours suivants : Université d'été de Goiania (Brésil) en Epidémiologie du Cancer (du 7 au 15 mars et du 11 au 22 août 2008) ; Atelier de travail sur l'Enregistrement et l'Epidémiologie du Cancer (6 au 10 avril 2009 à Abuja, Nigeria) ; Atelier de travail pour renforcer la collaboration avec l'Organisation panaméricaine de la Santé (PAHO) pour l'enregistrement du cancer en Amérique latine (23 et 24 avril 2009 à Quito, Equateur) ; Université d'Été du Michigan à Ann Arbor (du 22 au 24 juillet 2008) ; Réunions des registres du cancer de la MECC (3 et 4 novembre 2008 à Larnaca, Chypre et du 8 au 13 juin 2009 à Istanbul, Turquie) ; et Réunion régionale CIRC/PAHO/MinSan des registres du cancer et des dirigeants de programmes pour l'Amélioration de l'Information sur le Cancer en Amérique



IARC SUMMER SCHOOL Cancer Registration, Lyon, 15 to 19 June 2009



latine et dans les Caraïbes (13 au 16 octobre 2009, Brasilia).

RÉUNIONS

Le personnel du Groupe a participé aux événements internationaux suivants : Symposium sur le Cancer en Afrique (8 au 11 janvier 2008, Ann Arbor, MI, USA) ; Réunion du Comité directeur de Révision et du Comité consultatif de la CIM (OMS, Genève, 10 et 11 avril 2008) ; Réunions annuelles du GRELL (30 avril au 2 mai 2008 à Parme, en Italie, et du 19 au 21 mai 2009 à Lugano, en Suisse) ; Conférences annuelles de l'IACR (Sydney, du 14 au 17 novembre 2008 et Nouvelle-Orléans, LA, USA, du 1^{er} au 7 juin 2009) ; Réunions sur les Programmes nationaux de lutte contre le cancer (Genève, 2 au 4 juillet 2008) ; Réunion du Bureau éditorial pour la révision de la Publication scientifique du CIRC "Cancer Registration, Principles and Methods" (Oxford, RU, 20 et 21 octobre 2008) ; 5^{ème} Conférence nationale arabo-américaine de la Santé et Symposium sur le Cancer en Afrique (Ann Arbor, MI, USA, 8 au 10 novembre 2008) ; Congrès international des cancers de la tête et du cou (Fortaleza, Brésil, 2 au 9 septembre 2009) et 3^{ème} Congrès international de la lutte contre le cancer (Cernobbio, Italie, 8 au 11 novembre 2009).

EXAMEN DE L'ENREGISTREMENT DU CANCER DANS LE MONDE

Le chef du Groupe a examiné les activités des registres du cancer suivants : Antigua (31 mars et 1^{er} avril 2008) ; Grenade (2 et 3 avril 2008) ; Barbades (3 et 4 avril 2008) ; Banjul, Gambie (du 16 au 21 juin 2008) ; Gezira et Khartoum, Soudan (du 5 au 10 juillet 2009) et Tirana, Albanie (17 au 19 novembre 2009). Le personnel du Groupe a également participé aux réunions suivantes : Réunions des Registres du Cancer italiens/libyens (31 octobre au 2 novembre 2008, Benghazi, Libye), Registres oncologiques (4 juillet, Porto), "Organiser un Registre local du Cancer" (5 avril 2008, Chania, Crète) et l'Atelier MinSan/INCA sur les Registres du Cancer au sein de la population (6 au 9 octobre 2008, Brasilia).

COLLABORATIONS

1) Programme PACT de l'AIEA

Dans le cadre du suivi de sa collaboration au programme PACT de l'Agence internationale de l'Energie atomique, pour introduire, étendre et améliorer les capacités de traitement du cancer en intégrant la radiothérapie dans des programmes complets de lutte contre le cancer dans les pays en développement, le CIRC a participé aux missions impACT au Sri Lanka (Kandy, Galle et Colombo, du 14 au 18 janvier 2008), à Chisinau, en Mol-

davie (du 8 au 10 avril 2008), à Sana'a, au Yémen (du 23 au 26 juin 2008), et en Mongolie (du 12 au 15 octobre 2009). Il a également participé au développement de plans nationaux de lutte contre le cancer dans ces pays.

2) PATH

Le Programme de Technologie appropriée en Santé (Seattle, WA, Etats-Unis) a lancé des programmes de dépistage et de vaccination dans différents pays à faible revenu. Pour évaluer l'efficacité de ses programmes de vaccination contre le cancer du col utérin en Ouganda, au Pérou et au Viet Nam, PATH a décidé d'allouer des fonds à l'enregistrement des cancers dans ces pays. Le Groupe DEP a donc fait une demande de subvention, et a obtenu les financements nécessaires aux visites sur site dans ces trois pays, pour évaluer, dans un premier temps, la capacité d'enregistrement des cancers du col utérin (4 au 8 février 2008 à Kampala, en Ouganda ; 24 au 28 mars 2008 à Lima et Trujillo, au Pérou ; 20 au 22 mai 2008 à Hanoï, au Viet Nam). Des ateliers sur l'enregistrement du cancer et les vaccins VPH ont ensuite été organisés les 10 et 11 février (Kampala), les 19 et 21 mai (Lima) et les 26 et 27 mai 2009 (Hanoï).

2) Pays d'Amérique latine à faible et moyen revenu

Le Groupe DEP a débuté une collaboration avec PAHO (l'Organisation panaméricaine de la Santé ; Washington, DC, Etats-Unis) pour accroître l'enregistrement des cancers dans les pays d'Amérique latine à faible et moyen revenu. Une réunion préliminaire a eu lieu à Quito les 23 et 24 avril 2009, et une réunion régionale "Improving Cancer Information in Latin America and the Caribbean" s'est tenue à Brasilia, du 13 au 16 octobre 2009.

Le Groupe DEP remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Albanie : Nurije Çausi ; Allemagne : Hermann Brenner, Thomas Graf ; Argentine : Eduardo Laura ; Autriche : Barbara Leitner, Dan Malin, Eduardo Rosenblatt, Massoud Samiei, Nadine Zielonke ; Belgique : Marc Arbyn, Leila Bellamammer, Carole Equeter, Anne Kongs ; Bulgarie : Finka Denkova ; Croatie : T Coric ; Chypre : Eleni Kyriacou ; Danemark : Dorte Hansen Thrige, Jesper Munk Marcussen, Hans Storm ; Espagne : Luis de Andrés Ramos, Isabel Izarzugaza ; Estonie : Gleb Dennisov, Matti Rahu ; Etats-Unis : Brenda Edwards, April Fritz, Branka Legetic, Joe Harford, Christina Smith, Vivien Tsu, Tongzhang Zheng ; Finlande : Ahti Anttila, Timo Hakulinen, Helena Korpi, Nea Malila, Eero Pukkala, Risto Sankila ; France : Pascale Grosclaude, Eric Jouglu, Gérard Pavillon, Grégoire Rey ; Grèce : Kostas Voulgaris ; Guinée : Ibrahim Kabba, Moussa Koulibaly ; Hongrie : Ferenc Kamaras ; Irlande : Harry Comber, Joseph Keating, Sandra Tobin ; Islande : Olof Gardarsdottir, Omar Hardarson, Laufey Tryggvadottir ; Italie : Silvia Bruzzone, manuele Crocetti, Alberto d'Onofrio, Sara Gandini, Carlo La Vecchia, Antonio Ponti, Stefano Rosso, Roberto Zanetti ; Lettonie : Janis Misins, Sniedze Karlson ; Lituanie : Liuda Kasparaviciene ; Luxembourg : Elodie Cayotte, Sabine Gagel, Guy Weber ; Macédoine : Biljana Stefanovska ; Mali : Siné Bayo ; Malte : Kathleen England ; Max Parkin, Mike Quinn, Chris Robertson, Claire Watson ; Mozambique : Josefo Ferro, Helder Rassolo ; Niger : Hassan Nouhou, Nigeria : M.I.A. Khalil, Olufemi Ogunbiyi ; Norvège : Freddie Bray, Grethe Westby ; Pays-Bas : Jan-Willem Coebergh, Esther de Vries, Peter Harteloh, Jan Kardaun, Sabine Siesling, Corina van der Hurk ; Pologne : Lucyna Nowak, Witold Zatonski ; Portugal : Jaime Bothelo ; République tchèque : Magdalena Poppova ; Roumanie : Anca Coricovac, Ioana Pertache ; Royaume-Uni : Frank Dixon, Gillian Fegan, Anna Gavin, Myer Glickman, Henrik Møller, Naomi O'Neill, Russie : David Zaridze ; Serbie : Snezana Zivkovic ; Slovaquie : Monika Dudova, Ivan Plesko ; Slovénie : Maja Primic-Zakelj, Jozica Selb ; Suède : Shiva Ayoubi, C Bjorkenstam, Joakim Dillner, Lars Egevad, Lars Age Johansson, Mats Lambe, Nils Wilking ; Suisse : Christoph Junker, Jean-Michel Lutz, Doris MaFat, Pierre Pury, Robert Jakob ; Zimbabwe : Margaret Borok, Eric Chokunonga

Le Groupe exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Cancéropôle Lyon-Auvergne-Rhône-Alpes (CLARA)
Centers for Disease Control and Prevention, Etats-Unis (CDC)
Commission européenne (DG-SANCO)
Agence internationale de l'Energie atomique (PACT)
Programme de Technologie appropriée en Santé (PATH)
Institut national du Cancer, Etats-Unis (NCI)

PUBLICATIONS

- Berthiller J, Lee YC, Boffetta P, Wei Q, Sturgis EM, Greenland S, Morgenstern H, Zhang ZF, Lazarus P, Muscat J, Chen C, Schwartz SM, Eluf Neto J, Wünsch Filho V, Koifman S, Curado MP, Matos E, Fernandez L, Menezes A, Daut AW, Ferro G, Brennan P, Hashibe M. Marijuana smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium (2009) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 18(5):1544-51. PubMed PMID: 19423532.
- Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Curado MP, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C. Trends in Cancer Mortality in Brazil, 1980-2004 (2009) *Euro-pean J Cancer Prev* (sous presse)
- Curado MP, Ervik M, Shin HR, Ferlay J, Yim SH, Kong HJ, Parkin DM, Pisani P, Pitaksaringkarn K, Dhal S (2008) CanReg4 Manual, IARC, Lyon, France.
- Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer (2009) *Curr Opin Oncol*;21(3):194-200. Rev. Pub Med PMID: 19363341.
- Curado MP, Voti L, Sortino-Rachou AM. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for the improvement of cancer care (2009) *Cancer Causes Control*;20(5):751-6. PubMed PMID: 19112603
- Da Cruz AD, de Melo e Silva D, da Silva CC, Nelson RJ, Ribeiro LM, Pedrosa ER, Jayme JC, Curado MP. Microsatellite mutations in the offspring of irradiated parents 19 years after the Cesium-137 accident (2008) *Mutat Res*; 652: 175. PubMed PMID: 18346932.
- de Camargo Cancela M, Voti L, Guerra-Yi M, Chapiuis F, Mazuir M, Curado MP. Oral cavity cancer in developed and developing countries: Population-based incidence (2009) *Head & Neck*; Jul 30 [Epub ahead of print]
- Ferlay J, Shin HR, Curado MP (2008) Worldwide Cancer Burden. In: World Cancer Report 2008 (Eds. Boyle P, Levin B), International Agency for Research on Cancer, pp.42-55.
- Freitas Junior R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, Silva CM. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiania, GO, Brazil): 16-year analysis (2008) *Cancer Causes Control*;19(7):681-7. PubMed PMID: 18283544.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daut 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, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiol Consortium (2009) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;18 (2):541-50. PubMed PMID: 19190158.
- Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, Wi Q, Zhang ZF, Muscat J, Lazarus P, Matos E., Hayes RB, Winn DM, Zaridze D. Wunsch-Filho V, Eluf-Neto J., Koifman S, Mates D, Curado MP, Menezes A, Fernandez L, Daut AW, Szeszenia-Dabrowska N, Fabianova E, Rudnai P, Ferro G, Berthiller J, Brennan P, Hashibe M. Involuntary smoking and head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiol. Consortium (INHANCE) (2008) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 8:1974-81. PubMed PMID: 18708387.
- Martins E, Curado MP, Freitas NM, de Oliveira JC, Freitas R Jr. Increase in cervical adenocarcinoma rate in Goiania, GO, Brazil (2009) *Int J Gynecol Cancer*; 19 (4):694-8. PubMed PMID: 19509573.
- Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NM, De Oliveira JC, Silva CM. Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region (2009) *Rev Bras Ginecol Obstet*;31(5):219-23. Portuguese. PubMed PMID: 19669028.
- Moore MA, Shin HR, Curado MP, Sobue T. Establishment of an Asian Cancer Registry Network - problems and perspectives (2008). *Asian Pac J Cancer Prev*; 9(4):815-32. PubMed PMID: 19256782.
- Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Masa L, Daut AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, Lazarus P, Lence JJ, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Shangina O, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Lissowska J, Zhang ZF, Ferro G, Brennan P, La Vecchia C, Hashibe M. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiol. (INHANCE) Consortium (2009) *Int J Cancer* ;124(2):394-401. PubMed PMID: 18814262
- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Pineros M. Burden and trends of type-specific human papilloma-virus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean Region (2008). *Vaccine*;26S:L1-L15. Review. PubMed PMID: 18945399.
- Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka M, Moschovi M, Polychronopoulou S, Kolioukas D, Sidi V, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Belechri M, La Vecchia C, Curado MP, Skalkidis I. Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study (2008) *Arch Dis Child* ;93(12) :1027-32. PubMed PMID : 18676433.
- Pontes T, Curado M.-P. The burden of cancer in adolescents and young adults worldwide (2009) *Tu-mori* (sous presse)
- Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, Franceschi S, Castesague X, Wei Q, Sturgis EM, Morgenstern H, Zhang ZF, Levi F, Talamini R, Smith E, Muscat J, Lazarus P, Schwartz SM, Chen C, Neto JE, Wünsch-Filho V, Zaridze D, Koifman S, Curado MP, Benhamou S, Matos E, Szeszenia-Dabrowska N, Olshan AF, Lence J. Menezes A, Daut AW, Mates IN, Pilarska A, Fabianova E, Rudnai P, Winn D, Ferro G, Brennan P, Boffetta P, Hayes RB. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer – a pooled analysis within the INHANCE Consortium (2009) *Am J Epidemiol*;169(2):132-42. PubMed PMID: 19064644.
- Silva AM, Vilanova-Costa CA, Freires de Oliveira S, Curado MP, Divino da Cruz A. Retraction: WITHDRAWN: Human papillomavirus detection and geno-typing in squamous cell carcinomas of the larynx (2009) *J Virol Methods*;157 (2):231. PubMed PMID: 18662722.
- Sortino-Rachou AM, Cancela Mde C, Voti L, Curado MP. Primary oral melanoma: population-based incidence (2009) *Oral Oncol*;45(3):254-8. PubMed PMID: 18675580.
- Szymanska K, Levi J, Menezes A, Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Koifman S et al. TP53 and EGFR mutations in combination with lifestyle risk factors in tumours of the upper aerodigestive tract from South America (2009) *Carcinogenesis* (sous presse) Hashibe M, McKay JD, Curado MP, Oliveira JC, Koifman S, Koifman R, Zaridze D, Shangina O, Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Levi JE, Matos E, Lagiou P, Lagiou A, Benhamou S, Bouchardy C, Szeszenia-Dabrowska N, Menezes A, Dall'Agnol MM, Merletti F, Richiardi L, Fernandez L, Lence J, Talamini R, Barzan L, Mates D, Mates IN, Kjaerheim K, Macfarlane GJ, Macfarlane TV, Simonato L, Cano-

va C, Holcátová I, Agudo A, Castellsagué X, Lowry R, Janout V, Kollarova H, Conway DI, McKinney PA, Znaor A, Fabianova E, Bencko V, Lissowska J, Chabrier A, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Brennan P. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers (2008) *Nat Genet*; 40(6):707-9. PubMed PMID: 18500343.

SECTION DES MONOGRAPHIES DU CIRC (IMO)

Chef

Dr Vincent Cogliano

Chercheurs

Dr Robert Baan
Dr Lamia Benbrahim-Tallaa
Dr Véronique Bouvard
Dr Fatiha El Ghissassi
Dr Crystal Freeman
Dr Yann Grosse
Dr Neela Guha
Dr Béatrice Secretan
Dr Kurt Straif

Rédacteur

Laurent Galichet

Assistants techniques

Sandrine Égraz
Anne-Sophie Hameau
Dorothy Russell

Secrétaire

Helene Lorenzen-Augros

Site internet :

<http://monographs.iarc.fr/>

L'IDENTIFICATION DES CAUSES DU CANCER CHEZ L'HOMME CONSTITUE LA PREMIÈRE ÉTAPE DE SA PRÉVENTION. LES MONOGRAPHIES DU CIRC SONT UNE SÉRIE D'ANALYSES SCIENTIFIQUES QUI IDENTIFIENT LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX SUSCEPTIBLES D'ACCROÎTRE LE RISQUE DE CANCER CHEZ L'HOMME.

Chaque Monographie comporte un examen critique des études scientifiques pertinentes concernant un cancérigène reconnu ou suspecté, suivi d'une évaluation du degré d'indication selon lequel cet agent peut ou non modifier le risque de cancer chez l'homme. Chaque Monographie est rédigée par un Groupe de travail interdisciplinaire composé d'experts scientifiques internationaux. Depuis 1971, les Monographies ont évalué plus de 900 agents, dont 400 ont été identifiés comme *cancérogènes, probablement cancérogènes, ou peut-être cancérogènes* pour l'homme. Il s'agit de produits chimiques, de mélanges complexes, d'expositions professionnelles, d'agents physiques et biologiques, de facteurs comportementaux et d'expositions domestiques.

Les Monographies du CIRC représentent un véritable effort mondial, auquel ont participé plus de 1200 chercheurs de 53 pays. Elles sont uniques dans la mesure où les revues critiques et les évaluations sont réalisées par les experts qui mènent eux-mêmes la recherche initiale.

Les organismes de santé publique nationaux et internationaux utilisent les monographies à la fois comme source d'information scientifique sur les cancérigènes reconnus ou suspectés et comme support scientifique pour leurs interventions destinées à prévenir l'exposition à ces agents. Les particuliers, eux aussi, utilisent l'information et les conclusions des Monographies pour faire de meilleurs choix visant à réduire leur exposition à des cancérigènes potentiels et leur

risque de développer un cancer. De cette façon, les Monographies du CIRC contribuent à la prévention du cancer et à l'amélioration de la santé publique. La période biennale 2008–2009 a vu la publication du Volume 97 des Monographies, *1,3-Butadiène, oxyde d'éthylène et halogénures de vinyle (fluorure de vinyle, chlorure de vinyle et bromure de vinyle)*.

MISE À JOUR DES ÉVALUATIONS DES CANCÉROGÈNES POUR L'HOMME

La principale activité du programme pour la période biennale 2008–2009 a consisté en une recension critique exceptionnelle des agents cancérigènes connus pour l'homme, qui donnera lieu à la publication du Volume 100 des Monographies du CIRC. Ce volume est une mise à jour des évaluations du CIRC concernant plus de 100 agents classés *cancérogènes pour l'homme* (Groupe 1) dans les volumes 1 à 99. Il est divisé en six parties qui couvrent la diversité des agents cancérigènes :

- A. *Produits pharmaceutiques* (octobre 2008)
- B. *Agents biologiques* (février 2009)
- C. *Métaux, Arsenic, Poussières et Fibres* (mars 2009)
- D. *Rayonnements* (juin 2009)
- E. *Habitudes personnelles et Expositions domestiques* (septembre 2009)
- F. *Agents chimiques et Professions qui y sont liées* (octobre 2009)

Le Volume 100 indique un degré plus élevé d'indications de cancérrogénicité de la plupart de ces agents, identifie quelques cancérrogènes nouveaux pour l'homme (Tableau 1) et élargit le champ de ses précédents résultats pour y inclure des sites cibles supplémentaires. Par exemple, il existe maintenant une relation causale entre l'hormonothérapie de substitution (œstrogènes seuls) et cancer de l'ovaire, l'amiante est également associée au cancer de l'ovaire, le virus de l'hépatite C aux lymphomes non hodgkiniens, le formaldéhyde aux leucémies, les ultraviolets émis par les appareils de bronzage au mélanome oculaire, l'activité de soudage est également associée au mélanome oculaire, et le tabagisme parental à l'hépatoblastome chez leurs enfants, entre autres découvertes.

Le Volume 100 met l'accent sur la contribution des informations mécanistiques à l'identification des agents cancérrogènes. Quelques exemples :

Acide aristolochique : 6 ans après que les plantes du genre *Aristolochia* ont été classées cancérrogènes, des études mécanistiques ont permis d'imputer ce risque à l'acide aristolochique, ce qui pourrait conduire au développement de tests de détection de ce facteur de risque dans des préparations à base de plantes.

Formaldéhyde : 5 ans après la précédente Monographie sur le formaldéhyde, des études mécanistiques ont réfuté les précédentes affirmations selon lesquelles le formaldéhyde était vraisemblablement inoffensif sur le plan biologique, en apportant de nouvelles preuves qu'il pouvait provoquer des anomalies érythrocytaires compatibles avec le développement de leucémies.

Consommation d'alcool : des études d'épidémiologie génétique ont démontré que la consommation d'alcool constituait un facteur de risque particulièrement élevé de cancer de l'œsophage et autres cancers, en fonction du polymorphisme génétique et du métabolisme présents dans une large proportion d'individus originaires d'Asie orientale.

Tableau 1. Cancérrogènes pour l'homme nouvellement identifiés dans le Volume 100

<i>Produits pharmaceutiques</i>	
-	Acide aristolochique
-	Etoposide
-	Phénacétine
<i>Agents biologiques</i>	
-	Virus herpès associé au sarcome de Kaposi
-	<i>Clonorchis sinensis</i>
<i>Poussières</i>	
-	Poussières de cuir
<i>Rayonnements</i>	
-	Rayons ultraviolets (UVA, UVB, UVC)
-	Appareils de bronzage émettant des ultraviolets
<i>Habitudes personnelles et expositions domestiques</i>	
-	Acétaldéhyde associé à la consommation d'alcool
<i>Agents chimiques</i>	
-	3,3',4,4',5-Pentachlorobiphényle (PCB-126)
-	2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurane

Par ailleurs, des études épidémiologiques ont récemment confirmé la cancérrogénicité de la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*para*-dioxine, classée en 1997 comme *cancérogène pour l'homme* sur la base d'informations mécanistiques. Des études mécanistiques peuvent donc apporter des preuves solides du pouvoir cancérrogène d'un agent, sans avoir à attendre l'observation de tumeurs chez les individus exposés.

Le Volume 100 maintient le caractère international des Monographies. En effet, 160 chercheurs issus de 28 pays ont participé à son élaboration (Tableau 2). Plus important, ces Monographies se sont intéressées à plusieurs risques cancérrogènes qui affectent de manière disproportionnée les pays en développement. Quelques exemples :

Virus de l'hépatite B et C : ces virus infectent un demi-milliard de personnes, essentiellement en Asie et en Afrique, et sont responsables d'une incidence élevée de cancer du foie dans ces régions.

Aflatoxines : ces toxines fongiques, prévalentes dans les régions tropicales humides, provoquent le développement d'un cancer du foie, notamment chez les personnes infectées par le virus de l'hépatite B.

Tableau 2. Pays d'affiliation des experts pour le Volume 100

Afrique du Sud	1
Allemagne	10
Australie	5
Belgique	1
Brésil	1
Canada	7
Chine	2
Costa Rica	1
Danemark	4
Espagne	3
Etats-Unis	71
Fédération de Russie	1
Finlande	7
France	7
Inde	3
Iran	1
Italie	5
Japon	5
Mexique	1
Norvège	2
Nouvelle-Zélande	1
Pays-Bas	1
Portugal	1
République de Corée	2
République tchèque	1
Royaume-Uni	13
Suède	2
Thaïlande	1
<i>Total</i>	<i>160</i>

Infestations : *Schistosoma haematobium*, endémique en Afrique et dans la région de Méditerranée orientale, est à l'origine de cancers de la vessie ; certaines douves du foie, endémiques en Asie du Sud-Est, provoquent le cholangiocarcinome.

Noix d'arec : mâchée par 600 millions de personnes en Asie du Sud-Est, particulièrement en Inde, elle est responsable des fortes incidences de cancer de la cavité buccale et de l'œsophage observées dans ces régions.

Tabac non fumé : utilisé par des centaines de millions de personnes en Asie du Sud-Est, il est responsable de cancers de la cavité buccale, de l'œsophage et du pancréas.

Utilisation domestique du charbon : l'utilisation de combustibles solides pour la cuisson ou le chauffage prévaut dans de nombreux pays en développement ; elle est responsable de forts taux de cancer du poumon, y compris chez les non-fumeurs.

A l'avenir, les évaluations du risque cancérigène s'appuieront de plus en plus sur les données d'épidémiologie moléculaire et les mécanismes de la cancérogenèse. C'est pourquoi le Volume 100 résume l'information actuellement disponible sur les multiples mécanismes cancérogènes induits par des agents connus pour provoquer des cancers chez l'homme. Il donne ainsi un aperçu de la façon dont d'autres agents pourraient provoquer des cancers chez l'homme, ce qui sera particulièrement utile aux futures évaluations de produits chimiques nouveaux ou non testés, pour lesquels des études épidémiologiques et des bio-essais sur 2 ans ne seraient pas possibles. Les monographies réalisées pour le Volume 100 apportent des informations qui feront l'objet de deux prochaines publications scientifiques du CIRC : *Tumour Concordance between Animals and Humans et Mechanisms Involved in Human Carcinogenesis*. La rédaction de ces publications débutera pendant la période biennale 2010–2011, une fois publiés les résultats du Volume 100.

PRIORITÉS POUR LES PROCHAINES MONOGRAPHIES DU CIRC

En juin 2008, le CIRC a convoqué un Comité consultatif afin d'identifier des priorités élevées pour les monographies du CIRC des 5 prochaines années. Avant la réunion du Comité consultatif, le CIRC a sollicité des suggestions de la part de la communauté scientifique et du grand public par le biais d'internet. Un tel appel à contribution est destiné à s'assurer que les nouvelles monographies reflètent bien la recherche actuelle et les priorités en santé publique. La plupart des recommandations du Comité consultatif (Tableau 3) concernent de nouveaux sujets qui n'ont encore jamais été examinés par le CIRC ou d'autres organismes de santé publique. C'est la preuve d'un vif intérêt pour la poursuite des monographies du CIRC, afin de fournir des évaluations sûres concernant de nouveaux risques cancérogènes ou des risques déjà établis.

Enfin, d'autres sujets seront programmés dès qu'apparaît une nouvelle information scientifique importante ou qu'un besoin de santé publique urgent est identifié par les organismes sanitaires nationaux. Quelques sujets supplémentaires (Tableau 3) ont déjà émergé des réunions d'experts pour le Volume 100.

Tableau 3. Hautes priorités pour les futures Monographies du CIRC

<p><i>Priorités les plus urgentes d'après le Comité consultatif</i></p> <ul style="list-style-type: none"> *Radars et champs de radiofréquence électromagnétiques (dont les téléphones portables) Emissions des véhicules à moteur (notamment échappements des moteurs Diesel, à essence et à biocarburants) *Polyomavirus (SV40, BK, JC, virus de Merkel) Asphalte/bitume Acrylamide, furanes <p><i>Autres priorités élevées d'après le Comité consultatif</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Acétaldéhyde *Nanoparticules à base de carbone *Fibres cristallines autres que l'amiante *Hormone de croissance *Fer et oxydes de fer *Paludisme Médicaments antiviraux analogues nucléosidiques *Polluants de l'air extérieur (y compris oxydes de soufre et d'azote, ozone, poussières) *Acide perfluorooctanoïque (PFOA) et autres composés perfluorés *Travail sédentaire *Statines *Stress Testostérone et autres stéroïdes androgènes *Particules ultrafines Soudage Certains agents récemment testés dans des modèles animaux expérimentaux <p><i>Priorités élevées supplémentaires résultant du Volume 100</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Benzène Nickel Dibenzo-para-dioxines, dibenzofuranes et biphényles polyhalogénés

*N'ayant encore jamais fait l'objet d'une évaluation par le CIRC



PUBLICATIONS

- Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens – Part F: Chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol.* 10: 1143-1144 (sous presse).
- Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Coglianò V., on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2008). Carcinogenicity of some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. *Lancet Oncology* 9: 322-323.
- Benbrahim-Tallaa L, Siddeek B, Bozec A, Tronchon V, Florin A, Friry C, Tabone E, Mauduit C, Benahmed M (2008). Alterations of Sertoli cell activity in the long-term testicular germ cell death process induced by fetal androgen disruption *J. Endocrinol.* 196:21-31.
- Benbrahim-Tallaa L, Waalkes MP (2008). Inorganic arsenic and prostate cancer. *Environ. Health Perspect.* 116: 158-164.
- Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K (2008). Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol.* 9: 667-675.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 10: 321-322.
- Burns DM, Dybing E, Gray N, Hecht S, Anderson C, Sanner T, O'Connor R, Djordjevic M, Dresler C, Hainaut P, Jarvis M., Opperhuizen A, Straif K (2008). Mandated lowering of toxicants in cigarette smoke: a description of the World Health Organization TobReg proposal. *Tobacco Control* 17: 132-141.
- Coglianò VJ (2009). Identifying tumour sites in the *IARC Monographs*. *Occup. Environ. Med.* 66: 496 (letter).
- Coglianò VJ. Identifying carcinogenic agents in the workplace and environment. *Lancet Oncol.* (Invited commentary) (sous presse).
- Coglianò VJ, Baan RA, Straif K, Grosse Y, Secretan MB, El Ghissassi F (2008). The *IARC monographs' Approach to Characterizing Evidence*. In: Wiedemann PM & Schütz H. eds. *The Role of Evidence in Risk Characterization*. Weinheim, Wiley-VCH, pp. 101-109.
- Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N (2008). Future priorities for *IARC Monographs*. *Lancet Oncol.* 9: 708.
- Coglianò VJ, Baan RA, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F (2008). Use of mechanistic data in IARC evaluations. *Environ. Mol. Mutagen.* 49: 100-1009
- Cordano P, Gillan V, Bratlie S, Bouvard V, Banks L, Tommasino M, Campo MS (2008). The E6E7 oncoproteins of cutaneous human papillomavirus type 38 interfere with the interferon pathway. *Virology* 377: 408-18.
- de Vocht F, Vermeulen R, Burstyn I, Sobaba W, Dost A, Taeger D, Bergendorf J, Straif K, Swiste P, Kromhout H, EU-EXASRUB consortium (2008). Exposure to inhalable dust and its cyclohexane soluble fraction since the 1970s in the rubber manufacturing industry in the European Union. *Occup. Environ. Med.* 65: 384-391.
- El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens – Part D: radiation. *Lancet Oncol.* 10: 751-752.
- Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Galichet L, Coglianò V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens – Part A: pharmaceuticals. *Lancet Oncol.* 10: 13-14.
- Guha N, Merletti F, Steenland NK, Altieri A, Coglianò V, Straif K. Lung cancer risk in painters: a meta-analysis. *Env. Health Perspec* (sous presse).
- IARC (2008). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 97, 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bormide)*. WHO Press, Genève.
- Massimi P, Thomas M, Bouvard V, Rubert I, Campo MS, Tommasino M, Banks L (2008). Comparative transforming potential of different human papillomaviruses associated with non-melanoma skin cancer. *Virology* 371: 374-379.
- Morandell D, Rostek U, Bouvard V, Campo-Fernandez B, Fiedler M, Jansen-Dürr P, Zwerschke W (2008). Human papillomavirus type 45 E7 is a transforming protein inducing retinoblastoma protein degradation and anchorage-independent cell cycle progression. *Virology* 379: 20-29.
- Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens – Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 10: 1033-1034.
- Seidel A, Spickenheuer A, Straif K, Ribs HP, Marczynski B., Scherenberg M, Bettbarn G, Angerer J, Wilhelm M, Brüning T, Jacob J, Pesch B (2008). New biomarkers of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Toxicol. Environ. Health A* 71: 734-745.
- Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group (2009). A review of human carcinogens – Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 10: 453-454.

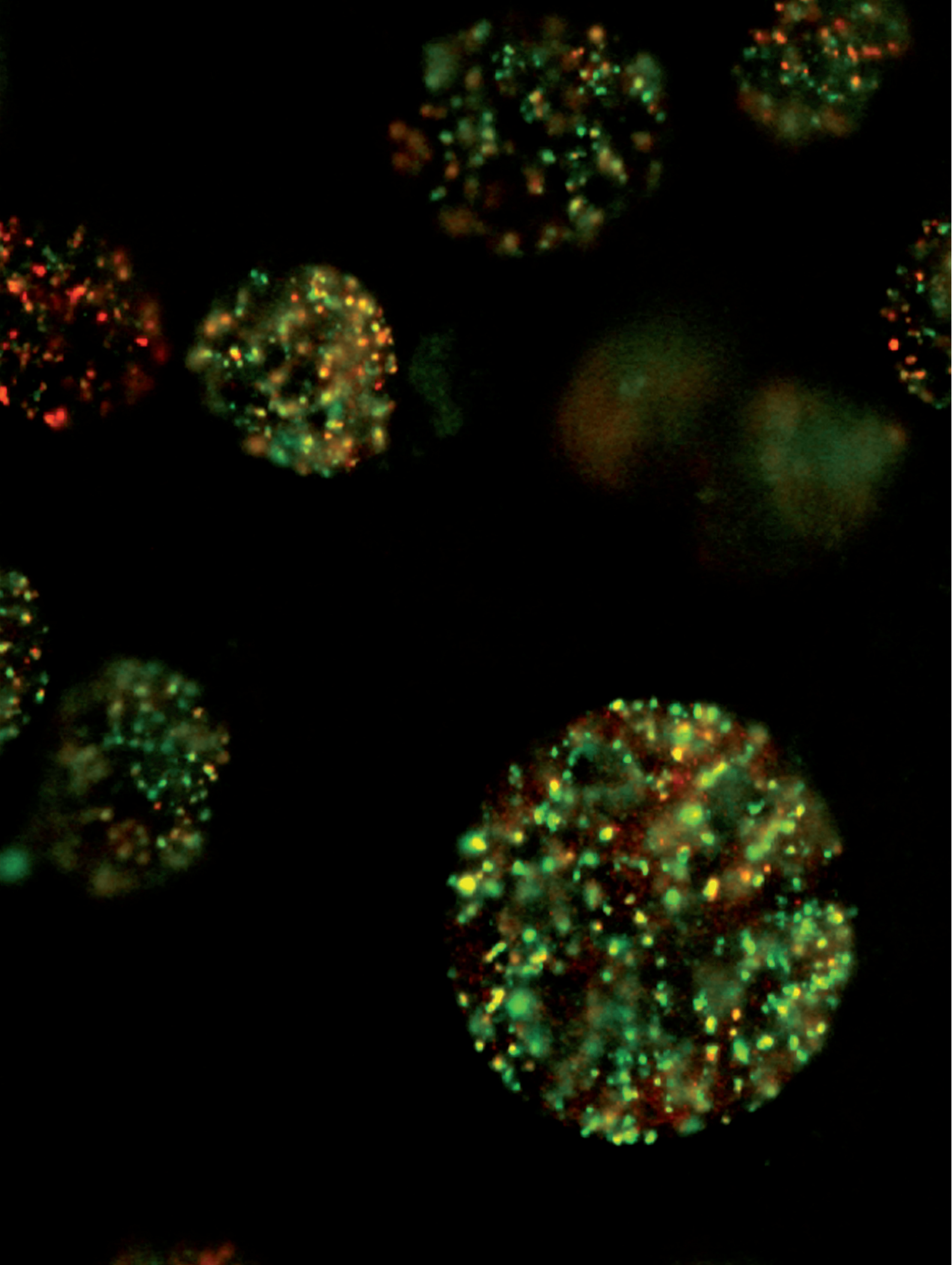
SECTION MÉCANISMES DE LA CANCÉROGENÈSE (MCA)

Chef
Dr Pierre Hainaut

L'OBJECTIF GÉNÉRAL DE LA SECTION EST DE CONTRIBUER À LA PRÉVENTION ET À LA LUTTE CONTRE LE CANCER À TRAVERS UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DES MÉCANISMES DE LA CANCÉROGENÈSE. CET OBJECTIF IMPLIQUE L'ÉTUDE DES INTERACTIONS ENTRE L'ENVIRONNEMENT, LE GÉNOME ET L'ÉPIGÉNOME. UNE GRANDE PARTIE DES ACTIVITÉS DE LA SECTION CONSISTE À RÉALISER DES ÉTUDES TRANSLATIONNELLES SUR DES BIOMARQUEURS D'EFFET DES EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET DES BIOMARQUEURS DE DÉTECTION DU CANCER À UN STADE PRÉCOCE, EN CONCENTRANT LES EFFORTS SUR LES CANCERS LES PLUS FRÉQUENTS DANS LES PAYS À FAIBLE REVENU, COMME LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (CHC), LE CARCINOME ÉPIDERMOÏDE DES VOIES AÉRO-DIGESTIVES ET LE CANCER DU SEIN.

Les points forts des activités de la Section au cours de cette période biennale comprennent 1) le développement de techniques et de procédés pour permettre l'application des analyses de mutations multi-locus et de changements épigénétiques à de vastes études d'épidémiologie moléculaire et de pathologie moléculaire ; 2) de nouvelles lignes de recherche mécanistique concernant la contribution des mutations TP53 au développement de cancers spécifiques (poumon, sein, foie) et les bases moléculaires de la régulation épigénétique des cellules souches, en utilisant des systèmes élaborés de culture cellulaire *in vitro* ; 3) la mise en place et la coordination d'un Consortium international sur le cancer du foie (*International Liver Cancer Study*, <http://ilcs.iarc.fr/>); et 4) de nouvelles études sur la coordination des bases de données moléculaires, notamment de nouveaux développements pour la base de données des mutations TP53 du CIRC (<http://www-p53.iarc.fr>) et la mise en place d'un projet pilote pour la création d'une base internationale de données épigénétiques du cancer. La

Section s'est également chargée de l'établissement et de la gestion d'une importante biobanque au CIRC, qui a gagné une notoriété internationale, en particulier grâce à la publication de directives et protocoles standard (*Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centres dedicated to Cancer Research*), aujourd'hui reconnues comme référence mondiale pour les biobanques.



GROUPE ÉPIGÉNÉTIQUE (EGE)

Chef

Dr Zdenko Herceg

Chercheur

Dr Vladimir Krutovskikh (depuis avril 2009)

Secrétaire

Michelle Wrisez

Chercheurs en visite

Dr Chantal Matar (janvier à juin 2008)

Boursiers post-doctoraux

Dr Karen Balassiano

Dr Anastas Gospodinov

Dr Hector Hernandez Vargas

Dr Puspinder Kaur (depuis juillet 2008)

Rabih Murr (jusqu'en juin 2008)

Dr Anupam Paliwal

Dr Haiji Sun (novembre 2007 à juillet 2008)

Etudiants

Marion Essig (depuis septembre 2009)

Virginie Fasolo (jusqu'en juillet 2008)

Fabrice Fouchard (janvier à mars 2008)

Anne-Laure Genevois (juin et juillet 2008 et de janvier à mars 2009)

Gabriel Ichim (janvier à juillet 2008 et janvier à juillet 2009)

Sheila Lima (depuis avril 2009)

Jean-Francois Mallet (juin et juillet 2008)

Marion Mola (septembre 2008 à juin 2009)

Rabih Murr (jusqu'en décembre 2007)

Carla Sawan

Nino Sincic (mai à août 2008 et septembre à novembre 2009)

Thomas Vaissière

Marie-Pierre Lambert

Maria Ouzounova

Techniciens de laboratoire

Marie-Pierre Cros (depuis juin 2009)

Cyrille Cuenin

ÉPIGÉNÉTIQUE : UN DOMAINE ÉMERGENT EN CANCÉROGÈNE MOLÉCULAIRE

Le domaine de l'épigénétique du cancer est devenu un "courant dominant", dans la mesure où il promet de faire progresser notre compréhension de l'étiologie des cancers humains et des mécanismes de la cancérogenèse, et de faciliter le développement de stratégies originales en matière de prévention, de détection et de traitement du cancer. En effet, la réversibilité intrinsèque et le caractère ubiquitaire des modifications épigénétiques, dans la quasi-totalité des types de cancer chez l'homme, rendent leur étude attractive tant du point de vue de la recherche de biomarqueurs que du développement de stratégies de prévention du cancer. Le Groupe Epigénétique (EGE) réalise à la fois des études mécanistiques et des analyses de profils épigénétiques, visant d'une part à acquérir une meilleure compréhension des mécanismes de la tumorigenèse et, d'autre part, à identifier et à valider de nouveaux biomarqueurs épigénétiques. Ce programme exploite les nouveaux concepts de l'épigénétique du cancer et les récents progrès technologiques en épigénétique et en épigénomique. Il est conduit en étroite collaboration avec les épidémiologistes et les chercheurs des laboratoires du CIRC, ainsi qu'avec des groupes de recherche extérieurs. Les activités du Groupe EGE se partagent globalement en trois grands volets : 1) études destinées à élucider le rôle des modifications épigénétiques induites par les principaux facteurs de risque pour des cancers spécifiques chez l'homme, 2) études destinées à examiner les modifications épigénétiques pour mieux comprendre les mécanismes de déve-

loppement et d'évolution du cancer, et 3) études destinées à identifier et à valider de nouveaux biomarqueurs épigénétiques.

MODIFICATIONS DU DEGRÉ DE MÉTHYLATION DE L'ADN DANS LE CANCER DU POU-MON ET LEUR ASSOCIATION AVEC DES FAC-TEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX

Nous avons réalisé une analyse quantitative du profil de méthylation de l'ADN sur une large série de gènes associés au cancer, dans le cadre d'une étude cas-témoins du cancer du poumon. Ces analyses ont révélé une fréquence élevée d'hyperméthylation aberrante de *MTHFR*, *RASSF1A* et *CDKN2A* dans les tumeurs du poumon, par rapport aux résultats obtenus dans des prélèvements sanguins témoins. En revanche, aucune augmentation des niveaux de méthylation de *GSTP1* et *CDH1* n'a été observée dans ces tumeurs du poumon, ce qui concorde avec la notion qu'une méthylation aberrante de l'ADN est spécifique du type de gène et du type de tumeur (Vaissière et coll., 2009a). Très important, le tabagisme, le sexe et la consommation d'alcool exerçaient une forte influence sur les niveaux de méthylation de certains gènes (*RASSF1A* et *MTHFR*), tandis que la prise de folates, l'âge et les sous-types histologiques n'avaient aucun effet. Nous avons ainsi observé une forte association entre tabagisme et hyperméthylation de *MTHFR* dans les cancers du poumon, alors que les niveaux de méthylation de *CDH1*, *CDKN2A*, *GSTP1* et *RASSF1A* restaient normaux. Ces résultats indiquent que la fumée de tabac dirige l'hyperméthylation sur des gènes précis. Nous avons également observé que le sexe influençait le degré de méthylation de *RASSF1A*, mais pas des autres gènes étudiés. Les niveaux de méthylation de *RASSF1A* étaient en effet plus élevés chez les sujets masculins. Cette étude permet d'identifier des profils de méthylation aberrante de l'ADN dans les cancers du poumon, illustrant ainsi le mécanisme par lequel des facteurs environnementaux peuvent interagir avec des gènes clés impliqués dans la suppression tumorale et contribuer au développement du cancer (Vaissière et coll., 2009a).

L'ANALYSE DU MÉTHYLOME RÉVÈLE UNE DÉRÉGULATION DE VOIES PARTICULIÈRES DANS DES CELLULES SOUCHES PUTATIVES DE CANCER DU SEIN ET DES TUMEURS MAMMAIRES SPORADIQUES HUMAINES

Il existe de plus en plus d'indications de l'existence, dans les tumeurs du sein, d'une sous-population de cellules cancéreuses présentant des caractéristiques de cellules souches. Nous avons donc utilisé le modèle de la mammosphère combiné à l'analyse de la méthylation de l'ADN amplifié sur microbilles, pour caractériser les mécanismes épigénétiques impliqués dans la régulation des voies de croissance des cellules souches putatives de cancer du sein. Nos résultats ont montré que ces cellules présentaient des profils distincts de méthylation du promoteur CpG dans une série de gènes spécifiques, impliqués notamment dans les voies de signalisation Jak-STAT et du récepteur des cellules T. De façon remarquable, cette méthylation aberrante des promoteurs de gènes de la voie Jak-STAT a également été observée dans des échantillons humains de tumeur du sein et de tissu environnant correspondant. Par ailleurs, l'hyperméthylation dans les tumeurs était invariablement corrélée à une expression réduite des transcrits liés à la voie Jak-STAT. Ces résultats soutiennent le concept selon lequel l'expression des voies de régulation, la mise en place et le maintien des propriétés déterminantes des cellules souches cancéreuses sont orchestrés par des mécanismes épigénétiques (Hernandez et coll., soumis pour publication).

PROFILS DE MÉTHYLATION DE L'ADN COMME BIOMARQUEURS POTENTIELS DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se caractérise par une détection tardive et une évolution rapide. Une perturbation épigénétique pourrait être à l'origine des différences moléculaires et clinico-pathologiques des sous-groupes de CHC. Pour étudier cette possibilité, nous avons caractérisé les changements de méthylation dans la région promoteur d'une série de CHC et leurs tissus environnants respectifs. En collaboration avec Florence Le Calvez-Kelm (GEN/GCS) et Sean Tavtigian (GEN/GCS), nous avons utilisé la technique des microbilles pour

analyser un large éventail de promoteurs de gènes associés au cancer (1505 sites CpG dans 807 promoteurs de gènes). Les sites CpG ont été sélectionnés en fonction de leur capacité à permettre une classification des paramètres clinico-pathologiques. Les signatures ont été validées sur une série indépendante de tumeurs de CHC et sur les tissus environnants correspondants. Nous avons ainsi identifié une signature qui permet de distinguer le CHC du tissu environnant et d'autres types de tumeur. Les voies de signalisation Wnt, TGF-beta, Hedgehog et Notch étaient en effet plus riches en promoteurs plus ou moins méthylés. Les résultats ont aussi révélé dans les CHC une série de gènes méthylés de façon aberrante, notamment des gènes soumis à empreinte. Par ailleurs, la méthylation d'un groupe indépendant de promoteurs de gène était fortement corrélée avec la survie après traitement du cancer (Hernandez Vargas et coll., 2009b, soumis pour publication).

MÉCANISMES ÉPIGÉNÉTIQUES INTERVENANT DANS LE CONTRÔLE DE PROCESSUS CELLULAIRES DÉCISIFS ET DE LA TUMORIGÈNESE

Alors qu'il est bien établi que des événements épigénétiques aberrants peuvent provoquer une mauvaise activation des gènes et un phénomène inadéquat de « gène silencing » (gène silencieux), de récentes observations indiquent qu'une dérégulation des états épigénétiques pourrait contribuer au développement du cancer en compromettant d'autres processus cellulaires fondamentaux, tels que la réparation de l'ADN, la réplication, le cycle cellulaire et les propriétés des cellules souches ("stemness"). Nous avons découvert un nouveau mécanisme d'ubiquitination de la β -Caténine, acteur central de la voie canonique Wnt, fréquemment dérégulée dans les cancers humains (Finkbeiner et coll., 2008). En effet, la voie Wnt est un régulateur clé du développement embryonnaire et de l'auto-renouvellement des cellules souches, et l'on observe une hyperactivation de la voie de signalisation Wnt/ β -Caténine dans de nombreux cancers chez l'homme. Agissant au niveau de la chromatine, ce nouveau mécanisme d'ubiquitination de la β -Caténine est médié par le cofacteur TRRAP du complexe histone acétyltransférase (HAT) et le

composant invariable Skp1 du complexe ubiquitine ligase SCF (Skp-Cullin-F-box). Nos résultats montrent donc qu'il existe un mécanisme distinct qui régule l'ubiquitination/destruction de la β -Caténine dans le noyau. Ce mécanisme vient compléter le mécanisme de destruction de la β -Caténine dans le cytoplasme. Il prévient ainsi la stabilisation oncogénique de la β -Caténine et l'activation chronique de la voie canonique Wnt (Finkbeiner et coll., 2008).

Une autre étude nous a permis d'identifier le rôle des HAT dans le mécanisme qui assure l'équilibre entre auto-renouvellement et différenciation des cellules souches embryonnaires et des cellules souches adultes (cellules souches hématopoïétiques). En effet, la délétion conditionnelle de TRRAP chez la souris a provoqué une différenciation non programmée de ces cellules, estimée d'après des marqueurs morphologiques, biochimiques et génétiques. Les cellules souches des souris TRRAP-déficientes présentaient une perte d'acétylation des histones, associée à une condensation de la chromatine au niveau de foyers distincts (hétérochromatisation), à une perte des propriétés hyperdynamiques de la chromatine et à l'absence de couplage entre diméthylation de H3K4 et triméthylation de H3K27, deux marqueurs jugés importants pour la formation des bivalents dans les cellules souches. Ces résultats montrent que l'acétylation des histones et les HAT participent aux mécanismes courants qui freinent la différenciation et favorisent le maintien de l'identité des cellules souches adultes et embryonnaires (auto-renouvellement et pluripotentialité). Ils soulignent également l'importance de la modification des histones et de la signature de la chromatine sur le contrôle des propriétés des cellules souches ("stemness") et de leur différenciation (Loizou et coll., *Journal of Immunology*, 2009, sous presse).

DÉVELOPPEMENT DE MÉTHODES ÉPIGÉNÉTIQUES APPLICABLES AUX ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES À GRANDE ÉCHELLE

Chez les personnes atteintes d'un cancer, on a observé dans l'ADN libre isolé du plasma des changements de méthylation associés au cancer, qui constituent donc une cible attractive dans le cadre de la recherche de biomarqueurs. Nous

avons donc développé une combinaison originale de méthodes permettant une détection quantitative et sensible des méthylation de l'ADN dans les quantités infimes d'ADN présentes dans les liquides corporels (*quantitative Methylation Analysis of Minute DNA amounts after whole Bisulfite Amplification, qMAMBA*) (Vaissière et coll., 2009b). Cette méthode consiste en une amplification de la matrice d'ADN traité au bisulfite, suivie d'une détection quantitative de la méthylation par pyro-séquençage. Elle permet ainsi l'analyse de plusieurs gènes à partir d'une petite quantité d'ADN de départ. La méthode qMAMBA est extrêmement efficace pour l'analyse des profils et des taux de

méthylation dans des échantillons de plasma contenant de très petites quantités d'ADN et de faibles concentrations d'allèles méthylés. Par conséquent, elle devrait faciliter les études de méthylation destinées à découvrir des biomarqueurs épigénétiques, et s'avérer particulièrement utile aussi bien pour établir des profils de méthylation sur de grandes séries d'échantillons de liquides corporels prélevés dans le cadre d'études d'épidémiologie moléculaire, que pour poser des diagnostics précoces de la maladie (Vaissière et coll., 2009b).

Le Groupe EGE exprime sa reconnaissance aux personnes suivantes pour leur collaboration :

Carlo Croce, Columbus, Etats-Unis ; Bruno Amati, Milan, Italie ; Laszlo Tora, Strasbourg, France ; Zhao-Qi Wang, Iéna, Allemagne ; Thomas Jenuwein, Vienne, Autriche ; Saadi Khochbin, Grenoble, France ; Claire Vourc'h, Grenoble, France ; Eric Gilson, Lyon, France ; Claude Sardet, Montpellier, France ; Eric Julien, Montpellier, France ; Christian Treppe, Lyon, France ; Isabelle Chemin, Lyon, France ; Jorg Tost, Paris, France ; Jean-Pierre Issa, Houston, Etats-Unis ; Paolo Vineis, Londres, RU ; Carlos Gonzalez, Barcelone, Espagne ; Vivek Shukla, Bethesda, Etats-Unis ; Ahmed Amine Khamilich, Toulouse, France ; Jean-Yves Scoazec, Lyon, France ; Marc Billaud, Lyon, France ; Alain Puissieux, Lyon, France ; Qing Wang, Lyon France ; Caroline Moyret-Lalle, Lyon, France ; Caroline Relton, Newcastle, RU ; Felipe Pinto, Rio de Janeiro, Brésil ; Chantal Matar, Monton, Canada ; Andreas Trumpp, Heidelberg, Allemagne ; Gabriella Oser, Bâle, Suisse ; Floriana Bulic-Jakus, Zagreb, Croatie ; Maja Vlahovic, Zagreb, Croatie ; Rafael Casellas, Bethesda, Etats-Unis

Le Groupe EGE exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

National Institutes of Health/National Cancer Institute (NIH/NCI), Etats-Unis
Institut National du Cancer, France
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, France
Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), France
Ligue Nationale (Française) Contre le Cancer, France
Commission européenne
Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité du Rhône, France
Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité de Saône-et-Loire, France
Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité de la Loire, France
European Molecular Biology Organization (EMBO)
Swiss Bridge Award

PUBLICATIONS

- Finkbeiner MG, Sawan C, Ouzounova M, Murr R, Herceg Z (2008). A chromatin-based mechanism for β -Catenin ubiquitination and regulation of the canonical Wnt pathway. *Cell Cycle*, 7(24):3908-14.
- Fucic A, Gamulin M, Katic J, Herceg Z, Markovic D, Stojkovic R, Ferencic Ž, Mildner B, Jazbec AM, Dobranic T (2008). Developmental and transplacental genotoxicology. *Mutation Research*, 657(1):43-7.
- Gospodinov A, Herceg Z (2009). Book Chapter: Chromatin – the Entry to and Exit from DNA Repair. In *PROTEIN REVIEWS SERIES: Post-translational Modifications*, ed. Cecilio Vidal, (Springer Press). Sous presse.
- Herceg Z, Hainaut P (2008). DNA damage response and DNA repair. In: *World Cancer Report*, eds Boyle P. IARC Press, Lyon, France.
- Hainaut P, Herceg Z (2008). Hallmarks of cancer. In: *World Cancer Report*, eds Boyle P. IARC Press, Lyon, France.
- Herceg Z, Hainaut P (2008). Cell cycle, telomere and cancer. In: *World Cancer Report*, eds Boyle P. et al. IARC Press, Lyon, France.
- Herceg Z, Hainaut P (2008). Cell death and cancer. In: *World Cancer Report*, eds Boyle P. et al. IARC Press, Lyon, France.
- Herceg Z, Boffetta P (2009). Book Chapter: Epigenetic changes in cancer: role of environment and nutrition. In *The Environment and Cancer: Gene-Environment Interactions and Individual Susceptibility*, ed. D. Roy, (Springer Press). Sous presse.
- Herceg Z, Paliwal A (2009). HBV protein as a double-barrel shot-gun targets epigenetic landscape in liver cancer. *J Hepatol*. 50(2):252-5.
- Herceg Z (2009). Epigenetic changes induced by environment and diet in cancer. Article in *Encyclopedia on Environmental Health* (Elsevier), sous presse.
- Hernandez-Vargas H, Ouzounova M, Matar C, Herceg Z (2009a). Epigenetic states and deregulation of developmental pathways characterize putative breast cancer stem cells. Manuscript submitted.
- Hernandez-Vargas H, Lambert MP, Le Calvez-Kelm F, Gouysse G, McKay-Chopin S, Tavtigian S, Soazec JY, Herceg Z (2009b). Hepatocellular carcinoma displays distinct DNA promoter methylation profiles with potential as clinical predictors. Manuscript submitted.
- Hernández-Vargas H, Sincic N, Ouzounova M, Herceg Z (2009). Epigenetic signatures in stem cells and cancer stem cells. *Epigenomics*. Sous presse.
- Lambert MP, Herceg Z (2008). Epigenetics and Cancer, 2nd IARC Meeting, Lyon. *Molecular Oncology*, 1:26-41.
- Loizou JI, Oser G, Shukla V, Sawan C, Murr R, Wang ZQ, Trumpp A, Herceg Z (2009). Histone acetyltransferase cofactor Trrap is essential for maintaining the hematopoietic stem/progenitor cell pool. *Journal of Immunology*. Sous presse.
- Ouzounova M, Hernández-Vargas H and Herceg Z (2009). Epigenetic identity in cancer stem cells. In: *Stem Cells & Regenerative Medicine*, Springer Science (Humana) Press. Sous presse.
- Sawan C, Vaissière T, Murr M, Herceg Z (2008). Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. *Mutation Research*, 642(1-2):1-13.
- Shukla V, Vaissière T, Herceg Z (2008). Histone acetylation and chromatin signature in stem cell identity and cancer. *Mutation Research*, 637(1-2):1-15.
- Vaissière T, Sawan C, Herceg Z (2008). Epigenetic interplay between histone acetylation and DNA methylation in gene silencing. *Mutation Research*, 659(1-2):40-8.
- Vaissière V, Hung R, Zaridze D, Mukeria A, Cuenin C, Fasolo V, Ferro G, Hainaut P, Brennan P, Tost J, Boffetta P, Herceg Z (2009a). Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. *Cancer Research*, 69(1):243-52.
- Vaissière T, Cuenin C, sPaliwal A, Vineis P, the Genair-EPIC Investigators, Hainaut P and Herceg Z (2009b). Quantitative analysis of DNA methylation after whole bisulfite amplification of a minute amount of DNA from bodily fluids. *Epigenetics*, 4:4, 221-23.

GROUPE CANCÉROGENÈSE MOLÉCULAIRE (MOC)

Chef

Dr Pierre Hainaut

Secrétaire du Groupe

Michelle Wisez

Secrétariat

Dominique Bouchard

Chercheur

Dr Magali Olivier

Chercheurs en visite

Dr Behnoush Abedi-Ardekani

Dr Claude Caron de Fromentel (jusqu'en décembre 2008)

Dr Gihan Hosny

(juillet-août & novembre 2007 & juillet 2008)

Dr Maria Kustova (septembre à octobre 2008)

Dr Kirill Vladimirovich Solovyov

(septembre à octobre 2008)

Boursiers postdoctoraux

Dr Suresh Anaganti

Dr Sandra Arandelovic (jusqu'en mars 2009)

Dr Xiaoli Ma (jusqu'en octobre 2008)

Dr Amélie Plymoth (jusqu'en octobre 2009)

Dr Edenir Palmero

Etudiants

Saoussen Ben Halima (février à juin 2008)

Mélanie Bodnar (mai à septembre 2008)

Dominique Bourgeon (jusqu'en novembre 2008)

Alexis Cortot (jusqu'en octobre 2008)

Nathalia Costa

Sébastien Couraud (jusqu'en octobre 2008)

Yayun Dai

Sophie Désira (jusqu'en août 2008)

Jihen El Heni (avril à juin 2008)

Priscilla Falagan Lotsch (jusqu'en février 2008)

Amandine Fernandez (jusqu'en septembre 2008)

Lynnette Fernandez-Cuesta

Doriane Gouas

Hind Hafsi

Annette Kraiss (jusqu'en août 2009)

Jeremy Lambert (jusqu'en décembre 2008)

Myriam Lereau

Virginie Marcel (jusqu'en juin 2009)

Marit Mo (mars à juin 2008)

Mounia Mounawar (jusqu'en août 2009)

Sandra Ortiz-Cuaran

Maria Paciencia (jusqu'en septembre 2009)

Aurélia Petré (jusqu'en octobre 2008)

Charlotte Sagne

Ludmila Sarbu (mars à août 2008)

Chiara Scocciati-Goudin

Frida Sighoko Mawadzoue

Suna Sabuncuoglu

Edaise Silva (avril à juillet 2008 & juin 2009)

Vineetha Vijayakumar (août à décembre 2008)

Ke-seay Smoth

Amélie Thépot

Techniciens de laboratoire

Elodie Caboux

Brigitte Chapot

Elodie Colney

Thomas Cler

Marie-Pierre Cros (jusqu'en mai 2009)

José Garcia

Sophie Guillot

Agnès Hautefeuille

Christophe Lallemand

Ghislaine Martel-Planche

Stéphanie Villar

Béatrice Vozar

Aides de laboratoire

Marcelle Essertel

Nicole Farina

Maria Maranhao

Gertrude Tchoua

LES MUTATIONS DE GÈNES ASSOCIÉS AU CANCER REPRÉSENTENT LA PIERRE ANGULAIRE DE LA CANCÉROGENÈSE. DE NOMBREUSES MUTATIONS S'ACCUMULENT PENDANT LA PROGRESSION TUMORALE, MAIS CERTAINES D'ENTRE ELLES PEUVENT ÉGALEMENT APPARAÎTRE DANS DES CELLULES NORMALES SUITE À DES PROCESSUS ERRONÉS DE RÉPARATION DE L'ADN OU À UNE EXPOSITION À DES MUTAGÈNES ENVIRONNEMENTAUX. DANS LES CANCERS HUMAINS, TP53 EST LE GÈNE LE PLUS FRÉQUEMMENT MUTÉ ET PRÉSENTANT LA PLUS GRANDE DIVERSITÉ DE MUTATIONS. CE GÈNE CODE POUR UN SUPPESSEUR DE TUMEUR AUX FONCTIONS MULTIPLES, QUI CONTRÔLE LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE, L'APOPTOSE, LA RÉPARATION DE L'ADN ET LA SÉNESCENCE (HAINAUT AND WIMAN, 2009). LE GROUPE MOC ÉTUDIE LE RÔLE DES MUTATIONS TP53 EN TANT QUE MARQUEURS D'EXPOSITION AUX MUTAGÈNES ET BIOMARQUEURS DE LA PROGRESSION TUMORALE, DU PRONOSTIC ET DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT. LA PLUS GRANDE PARTIE DES RECHERCHES EST AXÉE SUR DES CANCERS FRÉQUENTS (SEIN, POU MON) ET DES CANCERS PRÉSENTANT DE GRANDES VARIATIONS GÉOGRAPHIQUES EN TERME D'INCIDENCE ET DE MÉCANISMES ÉTIOLOGIQUES (FOIE, ŒSOPHAGE). NOUS RÉALISONS DES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES EN LABORATOIRE POUR COMPRENDRE LES BASES MÉCANISTIQUES DE LA CONTRIBUTION DES MUTANTS p53 À LA CANCÉROGENÈSE ET ÉLUCIDER DE NOUVEAUX MÉCANISMES POTENTIELS DE RÉGULATION DE LA FONCTION p53.

MUTATIONS SOMATIQUES TP53 ET RÔLE DE p53 DANS LES MÉCANISMES DE CANCÉROGENÈSE

Les études des mutations TP53 ont été centrées sur les cancers du sein, du poumon, de l'œsophage et du foie. Pour ce qui est du cancer du sein, nous avons continué à étudier la valeur des mutations TP53 en tant que marqueurs pronostiques indépendants (Zalcman et coll., 2008). Grâce à l'utilisation de cultures de cellules mammaires cancéreuses, nous avons montré une altération des réponses aux œstrogènes et aux médicaments anti-œstrogéniques dans les cellules porteuses d'une mutation TP53. Ce résultat apporte une base biologique aux précédentes observations faisant état d'une interaction entre TP53 et le statut des récepteurs hormonaux (Fernandez et coll., soumis pour publication). En ce qui concerne les cancers du poumon, suite à nos précédentes études sur les corrélations entre les mutations EGFR ou HER2 et les mutations TP53 chez des personnes n'ayant jamais fumé, nous avons caractérisé plus précisément les profils moléculaires et pathologiques particuliers des cancers chez ces personnes n'ayant jamais fumé (Aranda et coll., 2007; Clement-Duchene et coll., 2009; Paris et coll., 2009). Dans le cadre de l'essai IALT (*International Adjuvant Lung Cancer Trial*), la valeur pronostique/prédictive des mutations TP53 a été étudiée chez 783 patients. Les mutations TP53 étaient prédictives de la réponse au traitement, avec un pronostic à tendance nettement positive chez les patients porteurs de TP53 sauvage, et un mauvais pronostic chez ceux porteurs d'une mutation TP53 (P d'une interaction : 0,05) (Ma et coll., soumis pour publication; Stacher et coll., soumis pour publication). En ce qui concerne le can-

cer de l'œsophage, nous avons étudié les profils de mutations TP53 en relation avec l'expression de la NO-synthétase inductible (nitric oxide synthase : NOS2) et l'accumulation de nitrotyrosine, chez des patients souffrant de reflux gastro-œsophagien, d'œsophage de Barrett ou d'adénocarcinome primitif. Nos résultats montrent une corrélation entre les niveaux élevés de marqueurs d'inflammation et les mutations TP53 aux sites CpG (83% contre 11% ; P=0,008), apportant ainsi la preuve d'un lien entre inflammation chronique et cancer de l'œsophage (Vaninetti et coll., 2008). Des études supplémentaires ont permis de découvrir une association entre l'état p53 fonctionnel et l'expression d'un gène original induit par l'interféron, *GBP2*, dans des carcinomes cellulaires épidermoïdes (Duarte et coll., 2009; Guimaraes et coll., 2009). Nous avons également étudié l'effet des acides biliaires sur l'expression des marqueurs de différenciation dans la muqueuse œsophagienne normale. Nous avons observé que ce traitement induisait une dégradation rapide par le protéasome de la p63, protéine indispensable à la formation de l'épithélium épidermoïde. Des études supplémentaires, utilisant la méthode de l'interférence ARN, ont montré que la perte de p63 entraînait un changement important des

profils d'adhérence cellulaire, proposant ainsi un mécanisme moléculaire pour les premières étapes de la métaplasie intestinale en réponse au reflux gastro-œsophagien (Thépot et coll., soumis pour publication).

Concernant le cancer du foie, en collaboration avec Gerd Pfeifer (Duarte, CA), nous avons poursuivi l'étude des mécanismes de la mutagenèse de TP53 par l'aflatoxine (Besaratina et coll., 2009) et analysé la signification de la mutation p.R249S de TP53, dans le plasma de porteurs chroniques du VHB en Egypte, au Nigeria, en Gambie et en Chine (Hosny et coll., 2008; Igetei et coll., 2008; Kuniholm et coll., 2008; Szymanska et coll., 2009). Dans une cohorte chinoise, nous avons découvert que la mutation était détectable avant tout diagnostic de cancer chez un sous-groupe d'individus (Szymanska et coll., 2009). Grâce à l'utilisation de modèles de lignée cellulaire, nous avons montré que l'agent thérapeutique candidat, PRIMA1, pouvait réactiver au moins partiellement la fonction suppressive de p.R249S, suggérant ainsi un mécanisme possible d'intervention chez les patients porteurs de cette mutation (Gouas et coll., 2009; Shi et coll., 2008). En collaboration avec Klas Wiman (Stockholm, Suède), nous avons montré que PRIMA1 agit par le biais d'un

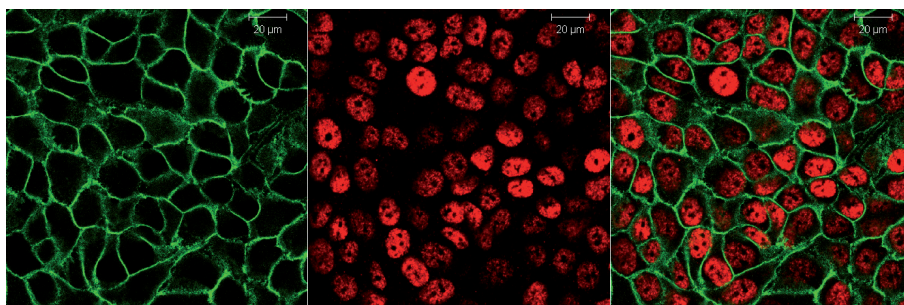


Figure 1. Coloration immunofluorescente de la molécule d'adhérence cellulaire p-Cadhérine (en vert, à gauche), de la protéine de différenciation p63 (en rouge, au centre) et de l'une et l'autre (à droite) dans des cellules de cancer œsophagien humain en culture

mécanisme rédox-dépendant (Bykov et coll., 2009 ; Lambert et coll., 2009). Dans l'ensemble, nos travaux sur le cancer du foie ont contribué à une meilleure compréhension des interactions entre facteurs de risque et infections virales, et pourraient avoir une application utile dans le cadre des interventions de prévention (Pujol et coll., 2009 ; Viviani et coll., 2008 ; Hainaut and Boyle, 2008 ; Pujol et coll., 2009).

MUTATIONS GERMINALES TP53 ET SYNDROME DE LI-FRAUMENI

Le syndrome de Li-Fraumeni est une prédisposition familiale complexe au développement précoce de multiples cancers. Nous avons constaté que ce syndrome était plus fréquent qu'on ne l'avait d'abord estimé (Palmero et coll., sous presse). En collaboration avec Maria Isabel Waddington Achatz (Sao Paulo) et Patricia Ashton Prolla (Porto Alegre, Brésil), nous avons mis sur pied des études concernant des mutations spécifiques héréditaires (germinales) de TP53, dans le sud du Brésil (Palmero et coll., 2008). Ensemble, avec Sean Tavtigian (GCS), Stephano Landi et Raphaela Gemigniani (Pise, Italie), nous avons établi une carte précise des haplotypes de TP53 que nous avons ensuite utilisée pour démontrer l'existence d'une mutation fréquemment observée, p.R337H (Garritano et coll., sous presse). Chez les personnes de 60 ans, la présence de cette mutation est associée à un risque de survenue du cancer au cours de la vie de 70%. Au Brésil, cette mutation serait responsable de 2000 à 3000 cas de cancer annuels, actuellement non identifiés comme étant des cancers familiaux. Ce pourrait être l'occasion d'une détection du risque de cancer par le biais d'un dépistage génétique des nouveau-nés dans cette région (Achatz et coll., 2009). Deux gènes modificateurs ont été identifiés : un polymorphisme déjà connu du promoteur de MDM2 (SNP309) et un polymorphisme intragénique de TP53 dans l'intron 3. Ce dernier module l'âge de survenue du cancer, en moyenne à 20 ans (Marcel et coll., 2009). Des études in vitro ont montré que ce polymorphisme modifiait la structure d'un motif secondaire dans l'ARNm de p53 et régulaient l'épissage alternatif de p53, générant ainsi différents taux d'isoformes de p53. Ces isoformes semblent agir comme des inhibiteurs po-



Figure 2. Rassemblement de membres de familles prédisposés au cancer, montrant fièrement leur arbre généalogique remontant à huit générations



Figure 3. Mutation R337H de TP53 et dépistage chez les enfants

La présence d'une mutation TP53 commune à 0,3% de la population du Sud Brésil a soulevé la question de savoir s'il était approprié de dépister les nouveau-nés porteurs de cette mutation pour mieux détecter les sujets à haut risque de cancer. Les études du CIRC et de ses collaborateurs militent contre cette approche, estimant que l'on ne dispose pas de suffisamment de données pour prédire le risque de cancer sur une vie entière. Un dépistage de masse à la recherche de R337H chez les enfants ne devrait pas être mis en œuvre, bien que cette approche puisse convenir dans le cas de certaines familles, au cas par cas et dans le cadre de stratégies de conseil et de suivi génétique qui prennent en compte la grande diversité des types de tumeurs chez les porteurs de cette mutation

Achatz et coll. 2009 *Lancet Oncology* 2009

tentiels de la fonction p53, suggérant un mécanisme génétique original de régulation de l'activité p53 (Hall et coll., 2009 ; Marcel et Hainaut, 2009).

BASE DE DONNÉES TP53

La base de données TP53 du CIRC (<http://www-p53.iarc.fr/>) est une ressource internet très prisée, entretenue

au CIRC depuis 1994. Elle constitue à la fois un outil de recherche et de formation qui contient des informations et des données relatives aux variations du gène TP53 dans les cancers humains. Elle est destinée à fournir des données et des outils pouvant être utilisés pour caractériser l'impact des mutations TP53 et leurs phénotypes dans les cancers chez l'homme. Les données disponibles et

les annotations englobent la fréquence des mutations *TP53*, leur spectre, leur phénotype et les activités biologiques des protéines mutantes. Les données sont rassemblées à partir d'autres bases de données en ligne et de la littérature soumise à comité de lecture. Ces deux dernières années, plusieurs développements ont été apportés à cette base de données, notamment avec l'addition de nouvelles annotations relatives aux effets prévisibles des mutations sur l'épissage et la production d'isoformes altérées de p53. Nous avons aussi activement promu l'utilisation de normes pour l'annotation des données, en publiant des directives destinées à améliorer le recueil, la diffusion et l'intégration des données relatives aux mutations (Olivier et coll., 2009b). Dans le cadre d'un projet collectif européen FP6 sur les mutants p53 (<http://www.mutp53.com/>), qui a financé la base de données ces cinq dernières années, nous avons organisé une série d'Ateliers de Travail internationaux sur les mutants p53, le plus récent ayant eu lieu en Israël (*4th International workshop on mutant p53*, <http://www-p53.iarc.fr/P53meeting2009/P53meeting2009.html>). Une revue des « récentes avancées de la recherche sur

p53 », s'appuyant sur de nouvelles observations présentées à l'occasion du 3^{ème} Atelier de travail, a fait l'objet d'une publication en 2008 (Olivier et coll., 2009a).

Le Groupe MOC exprime sa reconnaissance aux personnes suivantes pour leur collaboration :

Gerd Pfeifer, Duarte, CA, Etats-Unis ; Isabelle Chemin, Lyon, France ; Laura Beretta, Seattle, WA, Etats-Unis ; Gerard Zalzman, Caen, France ; Jean Charles Soria, Villejuif, France ; Christophe Paris, Nancy, France ; Elisabeth et Christian Brambilla, Grenoble, France ; Philippe Merle, Lyon, France ; Moshe Oren, Rehovot, Israël ; Varda Rotter, Rehovot, Israël ; Claude Caron de Fromentel, Lyon, France ; Maria Isabel Achatz, Sao Paulo, Brésil ; Patricia Ashton Prolla, Porte Allegre, Brésil ; Klas Wiman, Stockholm, Suède ; Alan Casson, Saskatoon, SK, Canada ; Mark Lathrop, Paris, France ; Hany Ariffin, Kuala Lumpur, Malaisie ; Gihan Hosny, Alexandrie, Egypte ; Flor Pujol, Caracas, Venezuela ; Maria Christina Navas, Medellin, Colombie ; Reza Malekzadeh, Téhéran, Iran ; Sandy Dawsey, Bethesda, MD, Etats-Unis ; Richard Cotton, Victoria, Australie

Le Groupe MOC exprime sa reconnaissance aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Association for International Cancer Research, RU
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, France
Cancéropôle-CLARA, France
Commission européenne
ECOS-Nord, France
INCA, France
Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité de Saône-et-Loire, France
Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité de Savoie, France
Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité du Rhône, France
Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité de la Drôme, France
National Cancer Institute, Etats-Unis

RÉFÉRENCES ET PUBLICATIONS

- Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P. (2009). Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol.* 10, 920-925.
- Aranda M, Gonzalez-Nilo F, Riadi G, et al. (2007). Loss of TP53-DNA interaction induced by p.C135R in lung cancer. *Oncol. Rep.* 18, 1213-1217.
- Ariffin H, Martel-Planche G, Daud SS, Ibrahim K, Hainaut P (2008). Li-Fraumeni syndrome in a Malaysian kindred. *Cancer Genet. Cytogenet.* 186, 49-53.
- Auxenfans C, Thepot A, Justin V, Hautefeuille A, Shahabeddin L, Damour O and Hainaut P. Characterisation of human fibroblasts as keratinocyte feeder layer using p53 isoforms status. BME, sous presse.
- Bengochea A, de Souza MM, Lefrancois L, et al. (2008). Common dysregulation of Wnt/Frizzled receptor elements in human hepatocellular carcinoma. *Br. J. Cancer* 99, 143-150.
- Besaratinia A, Kim SI, Hainaut P, Pfeifer GP (2009). In vitro recapitulating of TP53 mutagenesis in hepatocellular carcinoma associated with dietary aflatoxin B1 exposure. *Gastroenterology* 137, 1127-37, 1137.
- Burns DM, Dybing E, Gray N, et al. (2008). Mandated lowering of toxicants in cigarette smoke: a description of the World Health Organization TobReg proposal. *Tob. Control* 17, 132-141.
- Bykov VJ, Lambert JM, Hainaut P, Wiman KG (2009). Mutant p53 rescue and modulation of p53 redox state. *Cell Cycle* 8, 2509-2517.
- Caboux E, Hainaut P, Gormally E (2008). Biological Resource Centers in Molecular Epidemiology: collecting, storing and analysing bio-specimens. In: *Molecular Epidemiology of Chronic Diseases*, eds. Wild CP, Vineis P, Garte S, John Wiley & Sons Ltd, pp 267-279.
- Chapot B, Secretan B, Robert A, Hainaut P (2009). Exposure to hazardous substances in a standard molecular biology laboratory environment: evaluation of exposures in IARC laboratories. *Ann. Occup. Hyg.* 53, 485-490.
- Clement-Duchene C, Vignaud JM, Stoufflet A, et al. (2009). Characteristics of never smoker lung cancer including environmental and occupational risk factors. *Lung Cancer.*
- Duarte ML, de ME, Pontes E, et al. (2009). Role of p53 in the induction of cyclooxygenase-2 by cisplatin or paclitaxel in non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer Lett.* 279, 57-64.
- Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect. *Human Mutation*, sous presse
- Gouas D, Shi H, Hainaut P (2009). The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): Biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett.* 286, 29-37.
- Greenblatt MS, Brody LC, Foulkes WD, et al., for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. Locus-specific databases and recommendations to strengthen their contribution to the classification of variants in cancer susceptibility genes. *Hum Mutat.* 2008 Nov;29(11):1273-81.
- Guimaraes DP, Oliveira IM, de ME, et al. (2009). Interferon-inducible guanylate binding protein (GBP)-2: a novel p53-regulated tumor marker in esophageal squamous cell carcinomas. *Int. J. Cancer* 124, 272-279.
- Hainaut P and Boyle P (2008). Curbing the liver cancer epidemic in Africa. *Lancet* 371, 367-368.
- Hainaut P and Wiman KG (2009). 30 years and a long way into p53 research. *Lancet Oncol.* 10, 913-919.
- Hall J, Marcel V, Bolin C, Fernet M, Tartier L, Vassil L and Hainaut P (2009). The associations of sequence variants in DNA-repair and cell-cycle genes with cancer risk: genotype-phenotype correlations. *Biochem. Soc. Trans.* 37, 527-533.
- Hainaut P, Hollstein M. TP53 as an example of a gene regulated at multiple levels. *J. Pathology*, sous presse.
- Hollstein M and Hainaut P. TP53: a gene regulated at multiple levels. *J. Pathology*, sous presse.
- Hosny G, Farahat N, Tayel H, Hainaut P (2008). Ser-249 TP53 and CTNNB1 mutations in circulating free DNA of Egyptian patients with hepatocellular carcinoma versus chronic liver diseases. *Cancer Lett.* 264, 201-208.
- Hosny G, Farahat N and Hainaut P. (2009) TP53 mutations in circulating free DNA from Egyptian patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Lett.* 275(2); 234-239.
- Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. (2008). A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 452, 633-637.
- Igetei R, Otegbayo JA, Ndububa DA, et al. (2008). Detection of p53 codon 249 mutation in Nigerian patients with hepatocellular carcinoma using a novel evaluation of cell-free DNA. *Ann. Hepatol.* 7, 339-344.
- Kuniholm MH, Lesi OA, Mendy M, et al. (2008). Aflatoxin exposure and viral hepatitis in the etiology of liver cirrhosis in the Gambia, West Africa. *Environ. Health Perspect.* 116, 1553-1557.
- Lambert JM, Gorzov P, Veprintsev DB, et al. (2009). PRIMA-1 reactivates mutant p53 by covalent binding to the core domain. *Cancer Cell* 15, 376-388.
- Marcel V and Hainaut P (2009). p53 isoforms - a conspiracy to kidnap p53 tumor suppressor activity? *Cell Mol. Life Sci.* 66, 391-406.
- Marcel V, Palmero EI, Falagan-Lotsch P, et al. (2009). TP53PIN3 and MDM2 SNP309 polymorphisms as genetic modifiers in the Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis. *J. Med. Genet* 46, 766-772.
- Mendy ME, Kaye S, Le RE, et al. (2008). Application of a novel, rapid, and sensitive oligonucleotide ligation assay for detection of cancer-predicting mutations in the precore and basal core promoter of hepatitis B virus. *J. Clin. Microbiol.* 46, 2723-2730.
- Nemunaitis J, Clayman G, Agarwala S, et al. Biomarkers Predict p53 Gene Therapy Efficacy in Recurrent, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinical Cancer Research*, sous presse.
- Ognjanovic S and Hainaut P. Inflammation in carcinogenesis. Invited chapter in *Comprehensive Toxicology*, sous presse.
- Olivier M, Petitjean A, Marcel V, et al. (2009a). Recent advances in p53 research: an interdisciplinary perspective. *Cancer Gene Ther.* 16, 1-12.
- Olivier M, Petitjean A, Teague J, et al. (2009b). Somatic mutation databases as tools for molecular epidemiology and molecular pathology of cancer: proposed guidelines for improving data collection, distribution, and integration. *Hum. Mutat.* 30, 275-282.
- Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences and clinical utility. *CSH Perspectives*, sous presse.

- Palmero EI, Schuler-Faccini L, Caleffi M, et al. (2008). Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett.* 261, 21-25.
- Palmero EI, Waddington Achatz MI, Ashton-Prolla P, Olivier M, Hainaut P. TP53 mutations and inherited cancer: beyond Li-Fraumeni Syndrome Current *Opinion in Oncology*, sous presse.
- Paris C, Clement-Duchene C, et al. (2009). Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case-case study. *Lung Cancer*.
- Petitjean A, Ruptier C, Tribollet V, et al. (2008). Properties of the six isoforms of p63: p53-like regulation in response to genotoxic stress and cross talk with DeltaNp73. *Carcinogenesis* 29, 273-281.
- Plymouth A, Chemin I, Boffetta P, Hainaut P (2009). Editorial foreword special issue «Hepatocellular Carcinoma - A Worldwide Translational Approach». *Cancer Lett.* 86, 15-21.
- Plymouth A, Viviani S, Hainaut P. Control of hepatocellular carcinoma through hepatitis B vaccination in areas of high endemicity: perspectives for global liver cancer prevention. *Cancer Letters*, sous presse.
- Pujol FH, Navas MC, Hainaut P, Chemin I (2009). Worldwide genetic diversity of HBV genotypes and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 286, 80-88.
- Riegman PH, Morente MM, Betsou F, de BP, Geary P (2008). Biobanking for better healthcare. *Mol. Oncol.* 2, 213-222.
- Shi H, Lambert JM, Hautefeuille A, et al. (2008). In vitro and in vivo cytotoxic effects of PRIMA-1 on hepatocellular carcinoma cells expressing mutant p53ser249. *Carcinogenesis* 29, 1428-1434.
- Szymanska K, Chen JG, Cui Y, et al. (2009). TP53 R249S mutations, exposure to aflatoxin, and occurrence of hepatocellular carcinoma in a cohort of chronic hepatitis B virus carriers from Qidong, China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18, 1638-1643.
- Trinchet JC, Alperovitch A, Bedossa P, Degos F, Hainaut P, Beers BV (2009). [Epidemiology, prevention, screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma]. *Bull. Cancer* 96, 35-43.
- Vaissiere T, Cuenin C, Paliwal A, et al. (2009a). Quantitative analysis of DNA methylation after whole bisulfite amplification of a minute amount of DNA from body fluids. *Epigenetics.* 4, 221-230.
- Vaissiere T, Hung RJ, Zaridze D, et al. (2009b). Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. *Cancer Res.* 69, 243-252.
- Vaninetti NM, Geldenhuys L, Porter GA, et al. (2008). Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and p53 mutations in the molecular pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Mol. Carcinog.* 47, 275-285.
- Veglia F, Loft S, Matullo G, et al. (2008). DNA adducts and cancer risk in prospective studies: a pooled analysis and a meta-analysis. *Carcinogenesis* 29, 932-936.
- Viviani S, Carrieri P, Bah E, et al. (2008). 20 years into the Gambia Hepatitis Intervention Study: assessment of initial hypotheses and prospects for evaluation of protective effectiveness against liver cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17, 3216-3223.
- Zache N, Lambert JM, Rokaeus N, et al. (2008). Mutant p53 targeting by the low molecular weight compound STIMA-1. *Mol. Oncol.* 2, 70-80.
- Zalcman G, Bergot E, Hainaut P (2008). Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations. *N. Engl. J. Med.* 358, 1635-1636.

SECTION PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE (MPA)

Chef
Dr Hiroko Ohgaki

LA SECTION PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE ÉTUDIE LES BASES MOLÉCULAIRES DES NÉOPLASMES CHEZ L'HOMME, EN PARTICULIER DES TUMEURS DU CERVEAU, EN UTILISANT DES ÉCHANTILLONS DE TUMEUR PRÉLEVÉS CHEZ DES PATIENTS POUR LESQUELS ON DISPOSE DE DONNÉES CLINIQUES ET D'UN SUIVI EXCELLENTS. NOUS CORRÉLONS DES PHÉNOTYPES HISTOLOGIQUEMENT RECONNUS AVEC DES GÉNOTYPES ET DES PROFILS D'EXPRESSION DANS LE BUT D'ÉLUCIDER LES BASES MOLÉCULAIRES ET LES VOIES GÉNÉTIQUES QUI INTERVIENNENT DANS LA FORMATION DE TUMEURS CHEZ L'HOMME ; D'IDENTIFIER DES MARQUEURS MOLÉCULAIRES AFIN D'AMÉLIORER LE DIAGNOSTIC ET LA CLASSIFICATION DES TUMEURS ; D'IDENTIFIER DES FACTEURS GÉNÉTIQUES PRÉDICTIFS DE LA SENSIBILITÉ AU TRAITEMENT, DE LA PROGRESSION TUMORALE ET DE L'ISSUE DE LA MALADIE ; ET D'IDENTIFIER L'ÉTIOLOGIE DES CANCERS HUMAINS À L'AIDE DES DONNÉES GÉNÉTIQUES. DEPUIS 2006, LA SECTION PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE ASSURE LA PRÉPARATION DE LA 4ÈME ÉDITION DE LA CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS LES «BLUE BOOKS». LE SECOND VOLUME DE CETTE SÉRIE (CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS DES TISSUS HÉMATOPOÏÉTIQUES ET LYMPHOÏDES) A ÉTÉ PUBLIÉ EN 2008, ET LE TROISIÈME VOLUME (CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS DE L'APPAREIL DIGESTIF) EST EN COURS D'ÉDITION.

Dans sa configuration actuelle, la Section est constituée d'un seul Groupe, le Groupe Pathologie moléculaire (MPA), dont les objectifs ont été précédemment cités. Quelques-uns de ses projets les plus importants de cette période biennale sont détaillés ci-dessous.

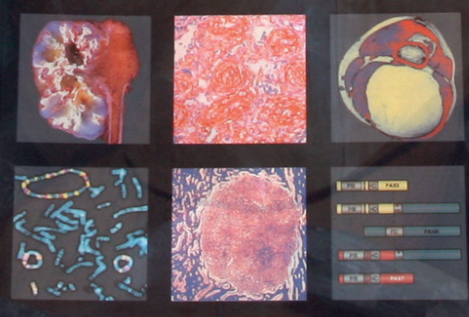


World Health Organization Classification of Tumours

Pathology & Genetics

Tumours of Soft Tissue and Bone

Edited by Christopher D.M. Fletcher, K. Krishnan Unni, Fredrik Mertens



GROUPE PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE (PAT)

Chef

Dr Hiroko Ohgaki

Chercheur

Dr Heidi Mattock
(depuis octobre 2009)

Assistance technique

Anne-Marie Camus-Randon
Christine Carreira
(laboratoire d'histologie)

Secrétariat

Pascale Collard

Base de données

Sébastien Antoni
Alberto Machado
(depuis octobre 2009)

Chercheurs en visite et boursiers post-doctoraux

Dr Shengqing Lu
(novembre 2007 à novembre 2009)
Dr Young Ho Kim (depuis mai 2009)
Dr Takuya Watanabe
(mars 2007 à juin 2009)
Dr Izabela Zawlik
(juillet 2006 à juillet 2008)
Dr Jian Huang
(juin 2006 à décembre 2008)
Dr Sumihito Nobusawa
(depuis avril 2008)
Dr Robert Stawski
(depuis novembre 2009)

LES MUTATIONS *IDH1* COMME SIGNATURE MOLÉCULAIRE ET FACTEUR PRÉDICTIF DES GLIOBLASTOMES SECONDAIRES ET COMME ÉVÉNEMENTS PRÉCOCES DU DÉVELOPPEMENT D'ASTROCYTOMES ET D'OLIGODENDROGLIOMES

Le gène *IDH1* code pour l'isocitrate dés-hydrogénase 1, une enzyme participant au cycle de l'acide citrique. Sa mutation a été observée pour la première fois lors d'une étude de séquençage de plus de 20 000 gènes codant pour des protéines (Parsons et coll. Science. 321:1807-1812 2008). Nous avons étudié les mutations *IDH1* dans 321 gliomes de types histologiques et de comportement biologique différents. Au total, 130 mutations *IDH1* ont été détectées, toutes situées au codon 132, dont 91% correspondaient à des mutations G->A (R132H). Les mutations *IDH1* étaient fréquentes dans les astrocytomes diffus de bas grade (88%) et dans les glioblastomes secondaires se développant à partir de la progression d'un astrocytome anaplastique ou d'un astrocytome diffus de bas grade (82%). Des fréquences similaires élevées de mutations *IDH1* ont été détectées dans des oligodendrogliomes (79%) et des oligoastrocytomes (94%). L'analyse de multiples biopsies provenant d'un même patient (51 cas) a montré qu'il n'existait aucun cas dans lequel une mutation *IDH1* apparaissait après l'acquisition d'une mutation *TP53* ou perte d'hétérozygotie 1p/19q, qui laisse penser que les mutations *IDH1* correspondent à des événements très précoces de la gliomagenèse, susceptibles d'affecter une population cellulaire gliale précurseur commune. Les mutations *IDH1* co-existaient avec des mutations *TP53* dans 63% des astrocytomes diffus de bas grade, et avec perte d'hétérozygotie 1p/19q dans 64% des oligodendrogliomes. Elles étaient rares dans les astrocytomes pilocytiques (10%) et les glioblastomes primitifs (5%), et totalement absentes dans les épendymomes.

A l'occasion d'une étude au sein de la population (407 cas), l'analyse des mutations *IDH1* dans les glioblastomes a révélé leur présence dans environ 9% de tous les glioblastomes. Elle a montré que les patients porteurs de ces mutations étaient nettement plus jeunes (moyenne : 47,9 ans) et bénéficiaient d'une survie plus longue que ceux qui n'en étaient pas porteurs. Les mutations *IDH1* étaient fréquentes dans les glioblastomes secondaires (22/30 ; 73%), mais rares dans les glioblastomes primitifs (14/377 ; 3,7% : $P < 0,0001$). Si l'on se fie aux mutations *IDH1* comme marqueur génétique des glioblastomes secondaires, elles correspondent au diagnostic clinique dans 95% des cas. Les mutations *IDH1* représentent donc le marqueur moléculaire disponible le plus fiable des glioblastomes secondaires. Elles doivent être utilisées en complément des critères cliniques pour les distinguer des glioblastomes primitifs. La présence fréquente des mutations *IDH1* dans les glioblastomes secondaires et leur absence quasi-totale dans les glioblastomes primitifs renforce le concept selon lequel, en dépit de leur similarité histologique, ces sous-types sont des entités cliniquement et génétiquement distinctes.

Nous avons analysé les mutations *IDH1* dans des tumeurs cérébrales diagnostiquées chez des patients issus de 3 familles présentant un syndrome de Li-Fraumeni. Nous avons identifié des mutations *IDH1* dans 5 astrocytomes qui s'étaient développés chez des porteurs d'une mutation germinale *TP53*. Il s'agissait chez tous, sans exception, d'une mutation R132C, qui représente pourtant moins de 5% des mutations *IDH1*

dans les astrocytomes sporadiques. La survenue extrêmement ponctuelle de mutations R132C pourrait refléter des différences dans la séquence des événements génétiques, avec une préférence pour les mutations R132C dans les astrocytes ou les cellules précurseurs qui portent déjà une mutation germinale *TP53*.

RÔLE DES MUTATIONS DU GÈNE DU SYNDROME DE NIMÈGUE (*NBS1*) DANS LES TUMEURS DU CERVEAU

Le «syndrome des cassures de Nijmegen» ou syndrome de Nimègue, provoqué par des mutations germinales *NBS1*, est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée au plan clinique par une microcéphalie, une radiosensibilité accrue et une prédisposition au cancer. Le gène *NBS1* joue un rôle clé dans la réparation des cassures double-brin d'ADN et le maintien de la stabilité génomique. Des interactions fonctionnelles pourraient exister entre les voies *NBS1* et *TP53*.

Nous avons voulu savoir si les mutations *NBS1* jouaient un rôle dans la pathogenèse des médulloblastomes sporadiques. Le dépistage des mutations dans les gènes *NBS1* (les 16 exons) et *TP53* (exons 5 à 8) a révélé que 7 des 42 médulloblastomes (17%) portaient un total de 15 mutations *NBS1* (10 mutations ponctuelles faux-sens et 5 mutations introniques dans un site d'épissage). Sur cinq médulloblastomes portant des mutations *TP53* mutations, 4 (80%) contenaient également des mutations *NBS1*, et il existait une nette corrélation entre les mutations *TP53* et *NBS1* ($P=0,001$), suggérant que les médulloblastomes caractérisés par des mutations *NBS1* présentaient également une inactivation mutationnelle du gène *TP53*.

Nous avons aussi recherché les mutations *NBS1* dans 87 glioblastomes. Nous en avons détecté 12 (8 mutations faux-sens et 4 mutations introniques) dans 9 des 28 glioblastomes primitifs (*de novo*) (32%) portant au moins deux mutations *TP53*. En revanche, nous n'avons pas détecté de mutations *NBS1* dans les 19 glioblastomes primitifs porteurs d'une seule mutation *TP53*, ni dans les 21 glioblastomes primitifs ne portant aucune mutation *TP53*. Ces résultats laissent penser que les mutations multiples dans

TP53, observées dans certains glioblastomes, sont le résultat d'une réparation déficiente des cassures double-brin d'ADN provoquée par une inactivation mutationnelle du gène *NBS1*.

MÉTHYLATION DU PROMOTEUR ET POLYMORPHISMES DU GÈNE *MGMT* DANS LES GLIOBLASTOMES : ÉTUDE AU SEIN DE LA POPULATION

La O⁶-Méthylguanine-ADN méthyltransférase (*MGMT*) est une enzyme de réparation qui élimine les adduits promutagènes O⁶-méthylguanine de l'ADN pour protéger les cellules contre l'acquisition de mutations G:C->A:T. Les polymorphismes du gène *MGMT* et la méthylation de son promoteur peuvent affecter l'expression et l'activité de la *MGMT*. Nous avons donc étudié les polymorphismes de *MGMT* (Leu84Phe, Ile143Val, c.-56C>T) et la méthylation de son promoteur dans 371 glioblastomes diagnostiqués au sein de la population. La méthylation du promoteur a été observée dans 165 glioblastomes (44%), avec une fréquence plus élevée chez les femmes que chez les hommes (53% contre 39%; $P=0,0106$), et une fréquence également plus élevée dans les glioblastomes secondaires que dans les glioblastomes primitifs (73% contre 43%, $P=0,0074$). Dans les glioblastomes présentant une méthylation de *MGMT*, la fréquence des mutations G:C->A:T dans *TP53* atteignait 25%, ce qui était nettement plus élevée que dans les glioblastomes ne présentant pas de méthylation de *MGMT* (16%; $P=0,0385$). L'allèle 143 Val de *MGMT* était nettement moins fréquent dans les glioblastomes que dans la population de type européen en bonne santé, et il était associé à une meilleure survie que celle des individus porteurs de l'allèle 143 Ile de *MGMT* (risque relatif : 0,70 ; IC à 95% compris entre 0,48 et 1,01). Ces résultats suggèrent que la méthylation de *MGMT* pourrait être associée avec une susceptibilité à acquérir des mutations *TP53* G:C->A:T, et que les polymorphismes de *MGMT* pourraient affecter le risque et le pronostic des glioblastomes.

POLYMORPHISMES COURANTS DES GÈNES *MDM2* ET *TP53* ET RELATION ENTRE MUTATIONS *TP53* ET ISSUE DE LA MALADIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN GLIOBLASTOME

Le polymorphisme *MDM2* SNP309 est associé à l'apparition à un plus jeune âge des tumeurs chez les patients ayant un syndrome de Li-Fraumeni, et le polymorphisme au codon 72 de *TP53* diminue son potentiel apoptotique. Les glioblastomes présentent fréquemment des altérations génétiques de la voie *TP53*. Nous avons donc étudié le polymorphisme *MDM2* SNP309 dans 360 glioblastomes et nous l'avons corrélé avec l'âge des patients et leur survie, ainsi qu'avec des altérations de la voie *TP53*. Les fréquences des génotypes *MDM2* SNP309 T/T, T/G et G/G étaient respectivement de 40%, 46% et 14%. L'analyse multivariable a montré que l'allèle *MDM2* SNP309 G/G était très nettement associée à une issue favorable chez les femmes atteintes de glioblastome (risque relatif : 0,54 ; IC à 95% compris entre 0,32 et 0,92). Par ailleurs, nous avons observé une nette association entre les allèles *MDM2* SNP309 et le polymorphisme Pro/Pro codon 72 de *TP53* dans les glioblastomes. Signalons ici que les patients atteints d'un glioblastome, porteurs du génotype Pro/Pro codon 72 de *TP53*, étaient nettement plus jeunes que les porteurs du génotype Arg/Arg (en moyenne 50,2 ans contre 56,1 ans ; $P=0,018$). L'analyse multivariable a montré que la survie était considérablement plus courte chez les porteurs de l'allèle Arg/Pro codon 72 de *TP53* comparés aux porteurs de l'allèle Arg/Arg (risque relatif : 1,35 ; IC à 95% compris entre 1,07 et 1,71). Des analyses plus précises ont révélé que l'allèle Pro codon 72 de *TP53* était associé à une survie plus courte chez les patients atteints de glioblastome, porteurs d'une mutation *TP53*, et parmi ceux traités par chirurgie plus radiothérapie.

AMPLIFICATION DU GÉNOME ENTIER POUR HYBRIDATION GÉNOMIQUE COMPARATIVE DE L'ADN EXTRAIT DE COUPES HISTOLOGIQUES FIXÉES DANS LE FORMOL ET INCLUSES DANS LA PARAFFINE

L'hybridation génomique comparative (HGC) permet d'étudier les déséquilibres chromosomiques dans le génome entier, mais nécessite d'assez grosses quanti-

tés d'ADN, ce qui peut constituer un frein à son utilisation, en particulier pour les échantillons extraits de petites régions tumorales sur des coupes paraffinées. Il est possible d'amplifier tout le génome afin d'obtenir suffisamment d'ADN pour réaliser l'hybridation génomique comparative, mais le risque d'artéfacts pendant le procédé d'amplification ne peut être exclu. Nous avons donc optimisé cette étape d'amplification du génome entier (AGE) pour produire suffisamment d'ADN avec un minimum d'artéfacts. En utilisant des coupes de tissus tumoraux fixés dans le formol et inclus dans la paraffine, portant des mutations connues de *TP53*, des pertes d'hétérozygotie 1p, 10q, 19q, et une amplification de *EGFR*, nous avons d'abord optimisé le procédé de façon à ce que ces altérations génétiques soient détectées après AGE. Nous avons observé qu'une étape de ligation avant AGE était importante, car elle permet un court temps de réaction avec l'ADN polymérase Phi29 pour générer de l'ADN-AGE avec une forte réduction des artéfacts d'amplification. L'utilisation d'une matrice d'ADN >150 ng, d'une étape de ligation avant amplification et d'un court temps de réaction avec Phi29 (<1H30), nous a ainsi permis d'obtenir un ADN-AGE (>4 µg) présentant un minimum d'artéfacts d'amplification (<3-fois). Grâce à ce procédé, nous avons réalisé une HGC (Agilent 105K) avant et après AGE. L'analyse de corrélation de Pearson montre une corrélation nettement positive des résultats de HGC de l'ADN avant et après AGE ($P < 0,0001$). Ces résultats suggèrent qu'il est possible d'effectuer des analyses génétiques en utilisant de l'ADN-AGE extrait de coupes paraffinées, à condition que ces analyses soient réalisées selon un protocole soigneusement optimisé et contrôlé.

CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS (WHO BLUE BOOKS)

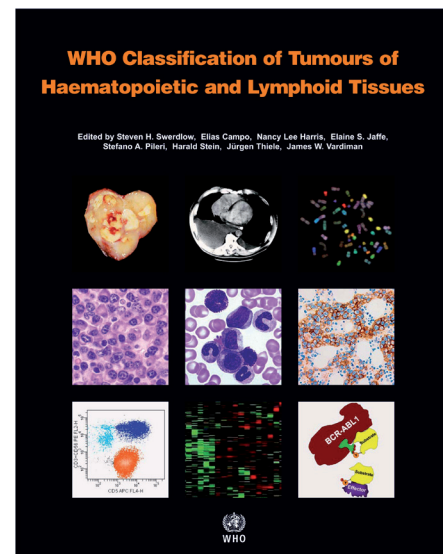
L'objectif de ce projet consiste à établir un système de classification pathologique, génétique et de stadification des tumeurs chez l'homme, qui soit accepté et utilisé partout dans le monde. Il est difficile de mener des études épidémiologiques et des essais cliniques en l'absence de critères diagnostiques histopathologiques et cliniques clairement définis, et plus récemment en l'absence de profils d'expression et de profils gé-

nétiques. Par conséquent, ce projet de classification des tumeurs présente un intérêt considérable non seulement pour la communauté des pathologistes, mais aussi pour les registres du cancer, les études épidémiologiques, les essais cliniques et la recherche sur le cancer en général.

Le CIRC est chargé du projet depuis la 3^{ème} édition de cette série (2000–2005). Celle-ci couvrait toutes les localisations en 10 volumes et décrivait de façon strictement orientée sur la maladie les critères diagnostiques, les caractéristiques pathologiques et les altérations génétiques associées. Chaque volume a été imprimé entre 10 000 et 35 000 exemplaires, distribués dans le monde entier.

La préparation de l'édition en cours (la 4^{ème}) a débuté en 2006, avec quatre nouveaux éditeurs pour la série (Dr Fred Bosman, Université de Lausanne, Suisse ; Dr Elaine Jaffe, *National Institutes of Health*, Bethesda, Etats-Unis ; Dr Sunil Lakhani, Université du Queensland, Brisbane, Australie ; et Dr Hiroko Ohgaki, CIRC). Le premier volume de cette 4^{ème} édition, *Tumours of the Nervous System*, a été publié en juin 2007. Le second volume, *Tumours of the Hae-*

matopoietic and Lymphoid Tissues, a été publié en septembre 2008, et plus de 45 000 exemplaires ont déjà été imprimés et distribués dans le monde. Nous préparons actuellement le 3^{ème} volume, *Tumours of the Digestive System*, avec 4 éditeurs (Dr F. Bosman, Lausanne, Suisse ; Dr F. Carneiro, Porto, Portugal ; Dr R.H. Hruban, Baltimore, Etats-Unis ; et Dr N.D. Theise, New York, Etats-Unis) et plus de 110 collaborateurs. Une réunion éditoriale et de consensus est programmée en décembre 2009, et l'ouvrage devrait être publié en 2010.



La Section Pathologie moléculaire exprime sa reconnaissance aux chercheurs suivants pour leur collaboration :

Dr F. Berger, Grenoble, France
 Dr F. Bosman, Genève, Suisse
 Dr E. Campo, Barcelone, Espagne
 Dr F. Carneiro, Porto, Portugal
 Dr W.K. Cavenee, La Jolla, Etats-Unis
 Dr I. Ciernik, Zurich, Suisse
 Dr M.A. Grotzer MA, Zurich, Suisse
 Dr N.L. Harris, Boston, Etats-Unis
 Dr R.H. Hruban, Baltimore, Etats-Unis
 Dr J.P. Issartel, Grenoble, France
 Dr E.S. Jaffe, Bethesda, Etats-Unis
 Dr P. Kleihues, Zurich, Suisse
 Dr H. Klocker, Innsbruck, Autriche
 Dr S.R. Lakhani, Herston, Australie
 Dr UM Lutolf, Zurich, Suisse
 Dr M. Mittelbronn, Francfort, Allemagne
 Dr Y. Nakazato, Gunma, Japon
 Dr H.-K. Ng, Hong Kong, Chine
 Dr J. Pang, Hong Kong, Chine
 Dr W. Paulus, Münster, Allemagne
 Dr T. Pietsch, Bonn, Allemagne

Dr S. Pileri, Bologne, Italie
 Dr S. Rutkowski, Würzburg, Allemagne
 Dr G. Schafer, Innsbruck, Autriche
 Dr H. Stein, Berlin, Allemagne
 Dr U. Sure, Essen, Allemagne
 Dr S.H. Swerdlow, Pittsburgh, Etats-Unis
 Dr N.D. Theise, New York, Etats-Unis
 Dr J. Thiele, Cologne, Allemagne
 Dr J.W. Vardiman, Chicago, Etats-Unis
 Dr A. Vital, Bordeaux, France
 Dr W.A. Weiss, San Francisco, Etats-Unis
 Dr S. Wellek, Mannheim, Allemagne
 Dr M. Weller, Zurich, Suisse
 Dr H. Yokoo, Gunma, Japon

La Section exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Foundation for Promotion of Cancer Research, Japon
MEDIC Foundation

PUBLICATIONS

ARTICLES ORIGINAUX

Huang J, Pang J, Watanabe T, Ng H-K, Ohgaki H (2009). Whole genome amplification for array comparative genomic hybridization using DNA extracted from formalin-fixed paraffin-embedded histological sections. *J Molecular Diagn* 11: 109-116.

Huang J, Grotzer MA, Watanabe T, Hewer E, Pietsch T, Rutkowski S, Ohgaki H (2008). Mutations in the Nijmegen breakage syndrome gene in medulloblastomas. *Clin Cancer Res* 14: 4053-4058.

Kita D, Ciernik I, Vaccarella S, Franceschi S, Kleihues P, Lutolf UM, Ohgaki H (2009). Age as predictive factor in glioblastomas: population-based study. *Neuroepidemiology* 33: 17-22.

Liu J, Lu H, Ohgaki H, Merlo A, Shen Z (2009). Alterations of BCCIP, a BRCA2-interacting protein, in astrocytomas. *BMC Cancer* 9: 268.

Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H (2009). IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clinical Cancer Res* 15: 6002-6007.

Sun X, Huang J, Homma T, Kita D, Klocker H, Schaffer G, Boyle P, Ohgaki H (2009). Genetic alterations in the PI3K pathway in prostate cancer. *Anticancer Res* 29: 1739-1743.

Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H (2009). IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathology* 174: 1149-1153.

Watanabe T, Nobusawa S, Lu S, Huang J, Mittelbronn M, Ohgaki H (2009). Mutational inactivation of the Nijmegen Breakage Syndrome gene (NBS1) in glioblastomas is associated with multiple TP53 mutations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 68: 210-215.

Watanabe T, Vital A, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H (2009). Selective acquisition of IDH1 R132C mutations in astrocytomas associated with Li-Fraumeni syndrome. *Acta Neuropathol* 117: 653-656.

Yokoo H, Tanaka Y, Nobusawa S, Nakazato Y, Ohgaki H (2008). Immunohistochemical and ultrastructural characterization of brain tumors in S100beta-v-erbB transgenic rats. *Neuropathology* 28: 591-598.

Yokoo H, Tanaka Y, Nobusawa S, Nakazato Y, Ohgaki H (2009). Analysis of S100beta-v-erbB transgenic rats prone to brain tumors. *Brain Nerve* 61:765-772.

Zawlik I, Kita D, Vaccarella S, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H (2009). Common polymorphisms in the MDM2 and TP53 genes and the relationship between TP53 mutations and patient outcomes in glioblastomas. *Brain Pathology* 19: 188-194.

Zawlik I, Vaccarella S, Kita D, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H (2009). Promoter methylation and polymorphisms of the MGMT gene in glioblastomas: a population-based study. *Neuroepidemiology* 32: 21-29.

CHAPITRES D'OUVRAGE ET REVUES

Ohgaki H (2008). Brain Cancer. In: Prognosis in Advanced Cancer. Glare P, Christakis NA (eds.) *Oxford University Press* pp. 201-213.

Ohgaki H (2009). Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol. Biol.* 472: 323-342.

Ohgaki H and Kleihues P (2009). Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Science*, 100: 2235-2241.

Chef
Dr Silvia Franceschi

SECTION INFECTIONS (INF)

LA NOUVELLE SECTION INFECTIONS (INF) RASSEMBLE DEUX GROUPES : LE GROUPE EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE) ET LE GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB). LA RÉORGANISATION DE LA STRUCTURE SCIENTIFIQUE DU CIRC N'A PAS MODIFIÉ LA SITUATION DES GROUPES ICE ET ICB QUI RESTENT ENSEMBLE, COMME ILS L'ÉTAIENT, AVANT 2009, DANS LE SECTEUR EPIDÉMIOLOGIE ET BIOLOGIE.

L'infection persistante par des virus, des bactéries et des parasites explique environ 20% des cancers dans le monde, les pays les moins développés étant les plus touchés. Les infections représentent — ou pourraient prochainement représenter — certaines des causes de cancer les plus faciles à prévenir par la vaccination ou la détection précoce. Le Tableau 1 résume les agents infectieux et les différents aspects de la relation infection/cancer actuellement à l'étude dans la Section INF.

Tous les sujets listés dans le Tableau 1 ne sont pas couverts par les deux Groupes à la fois. Ainsi, comparé au Groupe ICE, le Groupe ICB axe davantage ses activités sur le VPH, tout en étudiant également le virus d'Epstein Barr et le poliomavirus des cellules de Merkel. De son côté, le Groupe ICE travaille en étroite collaboration avec le Groupe ICB sur l'association entre VPH cutané et carcinome épidermoïde de la conjonctive, bien qu'il n'ait jamais réalisé de grandes études épidémiologiques du cancer cutané non mélanome.

Le Groupe ICE travaille plus activement que le Groupe ICB à l'étude d'autres infections associées au cancer qui font depuis longtemps partie des activités du CIRC (infection par *Helicobacter*) ou qui y ont été apportées par son chef actuel (infections à VIH et VHC, par exemple). Le Groupe ICE est ainsi devenu un leader mondial en ce qui concerne l'étude du risque accru de cancer chez les personnes séropositives pour le VIH. Par souci de cohérence, certaines des études de longue durée au sein de la population, précédemment mises en œuvre par le Groupe ICE, se poursuivent avec

les laboratoires extérieurs avec lesquelles elles avaient débuté. Le caractère attractif du laboratoire du Groupe ICB a également permis d'établir des collaborations extérieures avec des épidémiologistes et des cliniciens de renom.

Selon les aspects étudiés, certains sont l'exclusivité du Groupe ICB (mécanismes de transformation, par exemple), d'autres du Groupe ICE (répartition dans le monde et tendances des infections associées au cancer). Toutefois, la disponibilité croissante auprès du Groupe ICB de tests applicables à grande échelle rend possible des collaborations entre les deux Groupes sur d'autres thèmes de recherche importants (rôle de l'immunité acquise et de l'immunité innée, impact des différents variants de VPH).

Indépendamment de l'agent infectieux ou de l'aspect étudié, la collaboration entre les deux groupes, du point de vue

methodologique, constitue l'un des principaux atouts de la Section INF. En effet, le Groupe ICE demande fréquemment conseil au Groupe ICB pour les choix de protocoles biologiques et de son côté, le Groupe ICB bénéficie de l'assistance statistique du Groupe ICE pour préparer ses protocoles et ses publications.

D'autres collaborations sont en cours avec les Sections Détection précoce et Prévention (EDP), Nutrition et Métabolisme (NME), Génétique (GEN), Environnement (ENV), Pathologie moléculaire (MPA) et Mécanismes de la cancérogenèse (MCA).

Au cours de la période biennale 2008-2009, la Section INF a produit plus d'une centaine de publications, signe de sa productivité élevée, ainsi que de l'étendue des recherches et des collaborations internationales caractérisant les projets qu'elle coordonne.

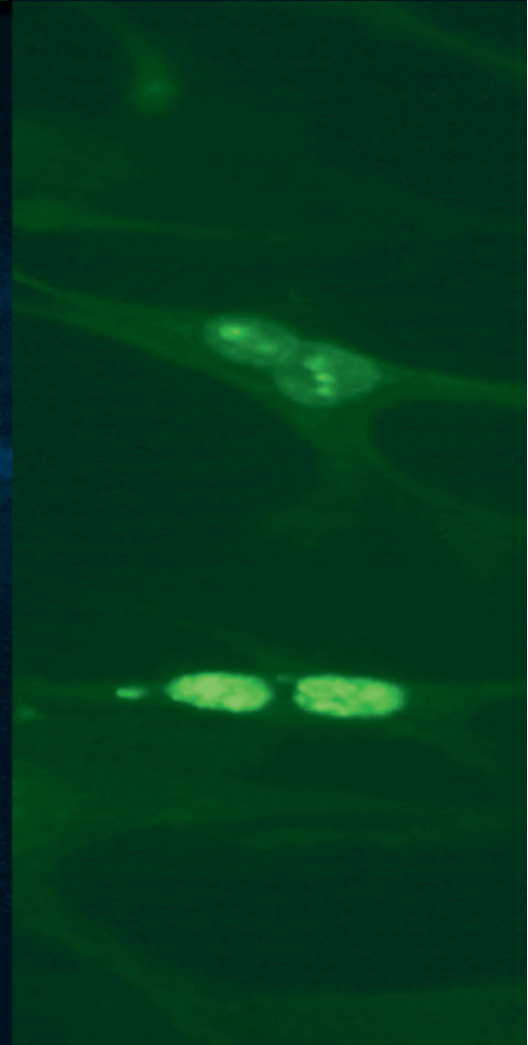
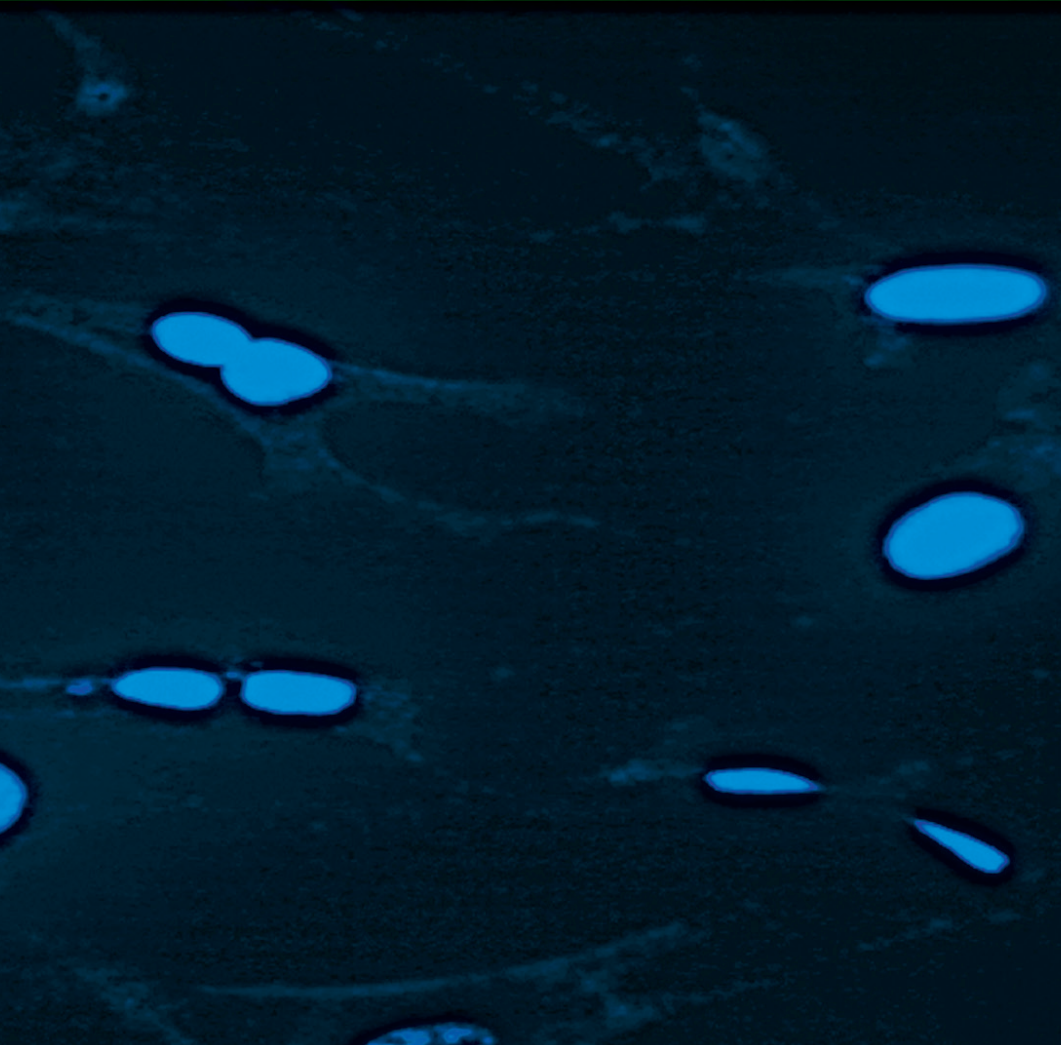
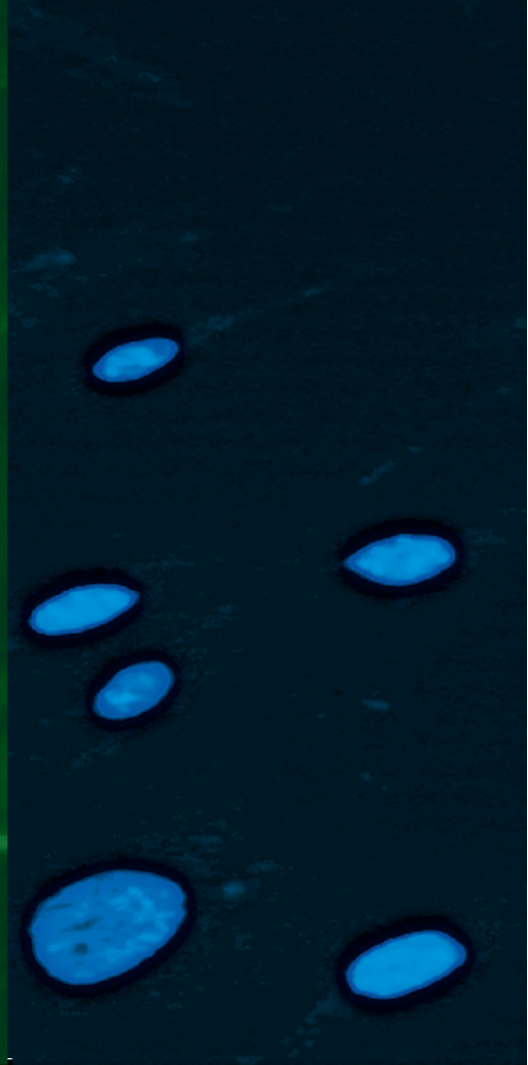
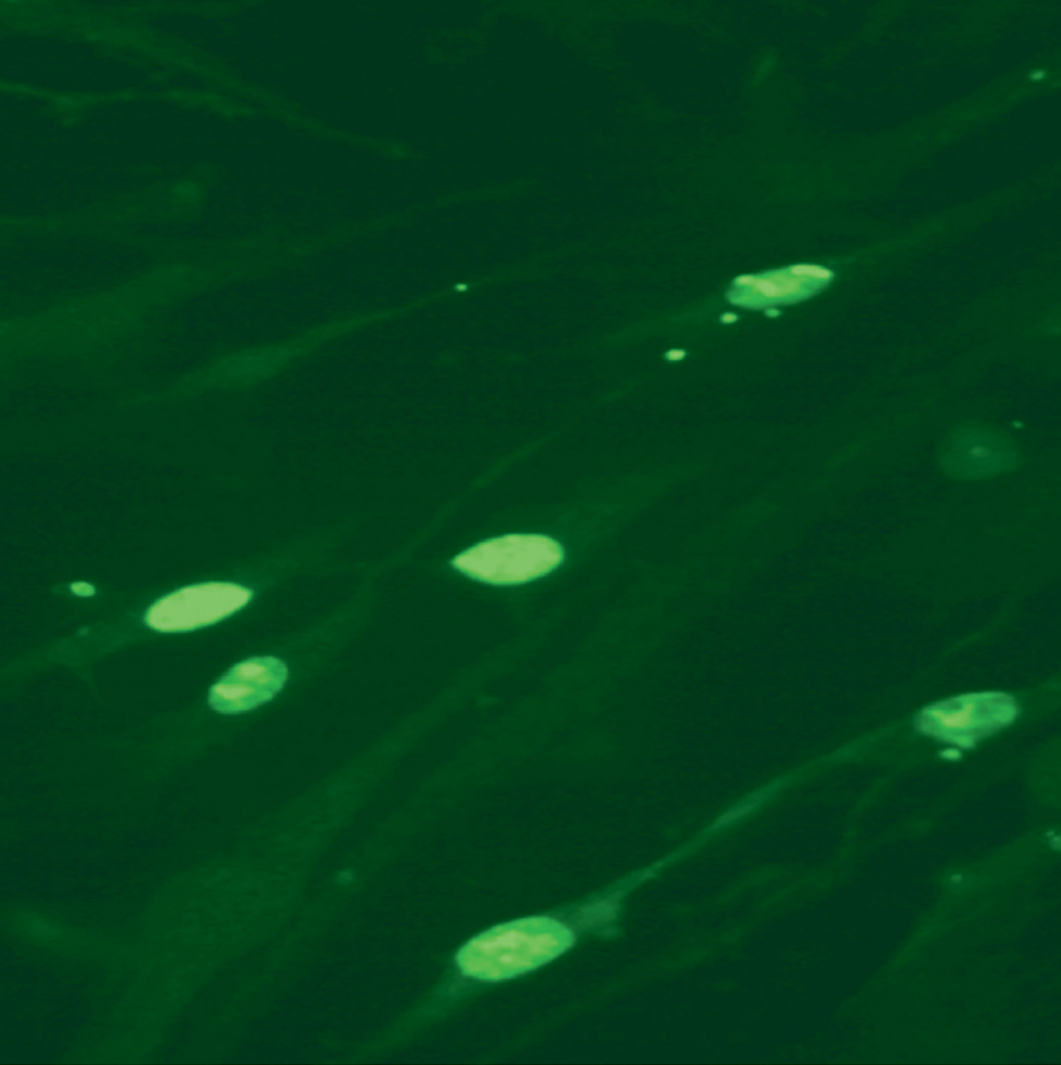
Tableau 1. Etudes de la Section Infections

Aspects étudiés

- Répartition dans le monde et tendances chronologiques des infections associées au cancer
- Eventail des tumeurs associées aux infections et importance de cette association
- Mécanismes de transformation
- Signification des variants viraux
- Rôle de l'immunité acquise et de l'immunité innée
- Nouveaux tests virologiques et bactériologiques pour les études épidémiologiques

Agents étudiés

- Virus du papillome humain (VPH) de types cutané et muqueux
- VIH, en combinaison avec d'autres virus associés au cancer
- Espèce *Helicobacter*
- Virus de l'hépatite B et C (VHB/VHC)
- Virus d'Epstein Barr (EBV)
- polyomavirus des cellules de Merkel



GROUPE BIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICB)

Chef

Dr Massimo Tommasino

Chercheurs

Dr Rosita Accardi

Dr Tarik Gheit

Dr Bakary Sylla

Assistante technique

Anne-Marie Aguelon (jusqu'en novembre 2009)

Secrétaire

Annick Rivoire

Chercheurs en visite et boursiers post-doctoraux

Dr Francisco Aguayo Gonzalez (octobre à novembre 2009)

Dr Mojgan Bandehpour (octobre à novembre 2009)

Dr Michele Galluccio (novembre 2008 à mars 2009)

Dr Raffaella Ghittoni (depuis mars 2009)

Dr Uzma Hasan (jusqu'en décembre 2009)

Dr Bahar Jafari (octobre à novembre 2009)

Dr Valentina Lupato (août à septembre 2009)

Dr Ruchi Shukla (mai 2007 à novembre 2009)

Dr Jiping Yue (juillet 2007 à juillet 2010)

Dr Claudia Zannetti (janvier 2007 à janvier 2010)

Etudiants

Jeanneke Arends (septembre à décembre 2008)

Sven Bergner (avril à juillet 2008)

Sybil Bertrand (mai à juillet 2008)

Chiara Camillo (mai à juin 2008)

Valeria Caneparo (septembre à octobre 2008)

Iris Cornet (octobre 2008 à septembre 2009)

Marion Creveaux (mai à septembre 2008)

Ikbal Fathallah (jusqu'en janvier 2010)

Hanna Johansson (février à juin 2008)

Marine Malfroy (septembre 2008 à février 2009)

Rocchina Miglionico (octobre à décembre 2008)

Caroline Odenwald (septembre à décembre 2009)

Peggy Parroche (février 2008 à février 2010)

Marion Peyressatre (mai à septembre 2009)

Alice Poli (février à novembre 2008)

Hanna Rövenich (juin à août 2008)

Rosa Rubino (janvier à septembre 2009)

Jean-Baptiste Ruer (mars à avril 2008)

Djamel Saidj

(janvier à mars 2009 & août 2009 à juillet 2010)

Dr Mariafrancesca Scalise (mai 2009 à mai 2010)

Sinto Sebastian (jusqu'en mars 2008)

Maha Siouda

(janvier à mars 2009 & août 2009 à juillet 2010)

Giuliana Ventriglia (mai à juillet 2009)

IL EST DÉSORMAIS ÉTABLI QU'ENVIRON 20% DES CANCERS HUMAINS DANS LE MONDE SONT ASSOCIÉS À DES AGENTS INFECTIEUX. EN OUTRE, IL EXISTE DE NOUVELLES INDICATIONS DE L'IMPLICATION D'AUTRES AGENTS INFECTIEUX DANS LA CANCÉROGÈNE HUMAINE, CE QUI AUGMENTERAIT CE POURCENTAGE. UN SOUS-GROUPE DE VPH DE TYPE CUTANÉ EST AINSI SOUPÇONNÉ DE PARTICIPER AU DÉVELOPPEMENT DU CANCER CUTANÉ NON MÉLANOME (CCNM), EN INTERAGISSANT AVEC LES RAYONS ULTRAVIOLETS. DE LA MÊME FAÇON, UN POLIOMAVIRUS HUMAIN RÉCEMMENT DÉCOUVERT, LE POLIOMAVIRUS DES CELLULES DE MERKEL, EST ASSOCIÉ À UNE TUMEUR RARE, LE SARCOME À CELLULES DE MERKEL.

Notre Groupe a pour principal objectif d'établir le rôle causal d'agents infectieux spécifiques dans le développement de cancers chez l'homme. Nous suivons actuellement deux stratégies complémentaires : i) des études fonctionnelles pour caractériser les propriétés biologiques d'agents infectieux spécifiques, en utilisant des modèles *in vitro* et *in vivo* ; et ii) des études épidémiologiques pour établir la présence d'agents infectieux spécifiques dans des lésions bénignes et malignes chez l'homme.

Sachant que les virus directement associés à des cancers chez l'homme ont développé des mécanismes leur permettant d'échapper efficacement à la surveillance immunitaire et de promouvoir la transformation cellulaire, nos études fonctionnelles visent à caractériser la capacité des virus à déréguler les voies cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire et la transformation cellulaire, afin de prédire leur potentiel oncogénique.

En ce qui concerne les études épidémiologiques, nous avons développé de nouveaux tests de détection du virus du papillome humain (VPH) présentant un rendement, une sensibilité et une spécificité élevés. Des études de validation ont montré une augmentation considérable des taux de détection de l'ADN du VPH avec nos tests, particulièrement en cas d'infections multiples, comparé aux résultats obtenus avec d'autres méthodes de détection du VPH validées et largement utilisées. Le développement de ces nouveaux tests de détection nous a permis de démarrer et de terminer plusieurs études épidémiologiques.

Les projets futurs du Groupe consistent à i) étendre nos études fonctionnelles aux virus oncogènes émergents, par ex. au poliomavirus des cellules de Merkel et aux virus apparentés ; ii) mettre au point de nouveaux tests de détection pour de nouveaux agents infectieux ; et iii) réaliser des études épidémiologiques en collaboration avec d'autres Groupes du

CIRC et d'autres instituts, notamment ceux des pays à faible revenu.

VPH DE TYPE CUTANÉ

Les VPH à tropisme cutané, du genre bêta de l'arbre phylogénétique des VPH, également connus sous le nom de VPH de l'*epidermodysplasia verruciformis* (EV), sont fortement soupçonnés d'être impliqués dans le CCNM. Toutefois, leur rôle direct dans la cancérogenèse humaine n'est pas encore totalement prouvé et on ne sait toujours pas si, comme dans le cas des VPH de type muqueux, les VPH bêta peuvent être subdivisés en types de VPH à haut risque et à faible risque. Pour aborder ces questions, nous avons commencé par caractériser les propriétés biologiques des principales oncoprotéines, E6 et E7, à partir de différents types de VPH bêta, en utilisant plusieurs modèles expérimentaux, allant des kératinocytes primaires aux souris transgéniques.

Nos résultats montrent que certains types de VPH bêta (VPH24, 38 et 49) possèdent une capacité transformante, contrairement à d'autres types de VPH bêta (VPH14, 22, 23 et 36). Il existerait donc bien des types de VPH bêta à haut risque et à faible risque (*Gabet et coll., 2008 ; *Bouvard et coll., étude en cours). Les études concernant le VPH38 ont permis d'identifier un mécanisme viral original d'inactivation de p53. En effet, contrairement au VPH16, le VPH38 n'induit pas la dégradation de p53, mais favorise plutôt l'accumulation d'un puissant inhibiteur des fonctions transcriptionnelles de p53, *_Np73_* (*Accardi et coll., 2006). Par ailleurs, l'expression des protéines E6 et E7 du VPH38 dans la peau de souris transgéniques, en utilisant le promoteur K10, induit l'accumulation de *_Np73_*, une prolifération cellulaire, une hyperplasie et une dysplasie épidermiques (*Dong et coll., 2005 ; *Accardi et coll., 2006 ; *Dong et coll., 2008). En conclusion, nos études fonctionnelles soutiennent l'idée que certains types de

VPH bêta jouent un rôle dans la cancérogenèse humaine.

VPH DE TYPE MUQUEUX ET VOIE DE SIGNALISATION DES RÉCEPTEURS DE TYPE TOLL

L'installation d'une infection chronique constitue un événement clé de la cancérogenèse viro-induite. Plusieurs études prospectives, dans lesquelles des femmes VPH-positives ont été suivies sur de nombreuses années, ont montré que le VPH16 pouvait persister plus longtemps chez l'hôte que les autres VPH de type muqueux à haut risque. Le fort potentiel cancérogène du VPH16 pourrait ainsi s'expliquer par sa plus grande capacité à échapper à la surveillance du système immunitaire. Nous nous sommes donc intéressés au récepteur de type toll 9 (TLR9), acteur clé de l'immunité innée, qui détecte l'ADN viral double-brin. Nous avons observé que son expression était fortement réduite par les oncoprotéines E6 et E7 du VPH16, dans plusieurs modèles expérimentaux *in vitro* (*Hasan et coll., 2007). De fait, les analyses immunohistochimiques ont révélé une faible expression des TLR9 dans les lésions malignes du col utérin VPH16-positives, tandis qu'une forte coloration des TLR9 était observée dans les tissus normaux du col utérin (*Hasan et coll., 2007 ; études en cours). Les oncoprotéines E6 et E7 des autres VPH de type muqueux à haut risque, notamment le VPH18, ne réduisent pas aussi efficacement l'expression de TLR9 que celles de VPH16. Quant aux oncoprotéines E6 et E7 du VPH6 à faible risque, elles n'interfèrent pas du tout avec la transcription de TLR9. La capacité des différents types de VPH à réduire l'expression de TLR9 semble donc corrélée avec leur capacité à persister.

Suite à ces résultats, nous avons élargi nos recherches aux VPH de type bêta à tropisme cutané et à d'autres virus associés au cancer, afin d'étudier plus précisément la voie de signalisation des TLR9.

Nous avons développé un test original de détection de trois différents groupes de VPH, à savoir : i) VPH muqueux à haut risque (n=19), ii) VPH muqueux à faible risque (n=18) et iii) VPH cutanés bêta et gamma (n=31) (*Gheit et coll., 2006 ; Gheit et coll., 2007 ; Gheit et coll., étude en cours). Compte tenu de la polyvalence et de la sensibilité élevée de notre test de détection des VPH, nous avons pu réaliser plusieurs études épidémiologiques destinées à évaluer la capacité des différents types de VPH à i) infecter un site anatomique particulier et/ou ii) promouvoir la cancérogenèse (*Dai et coll., 2007 ; *Cazzaniga et coll., 2008 ; *Rollison et coll., 2008). Nos résultats n'ont pas apporté la preuve d'un rôle quelconque des VPH muqueux à haut risque dans la cancérogenèse mammaire, mais ils suggèrent une possible implication de ces virus dans un petit pourcentage de cancers de l'œsophage. Enfin, nous n'avons pas encore terminé l'analyse d'un certain nombre d'études de cas sur le cancer, destinées à déterminer la prévalence de types spécifiques de VPH muqueux à haut risque au sein des populations (*Gheit et coll., 2009 ; *Sideri et coll., 2009).

RÉFÉRENCES

*Accardi R, Dong W, Smet A, Cui R, Hautefeuille A, Gabet AS, Sylla BS, Gissmann L, Hainaut P, Tommasino M (2006). Skin human papillomavirus type 38 alters p53 functions via accumulation of ΔNp73. *EMBO Rep.*, 7: 334-40.

*Cazzaniga M, Gheit T, Casadio C, Khan N, Macis D, Valenti F, Miller MJ, Sylla BS, Akiba S, Bonanni B, Decensi A, Veronesi U, Tommasino M (2009). Analysis of the presence of cutaneous and mucosal papillomavirus types in ductal lavage fluid, milk and colostrum to evaluate its role in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 114:599-605.

*Dai M, Zhang WD, Clifford G, Gheit T, He BC, Michael K, Waterboer T, Hainaut P and Tommasino M, Franceschi S (2007). Human papillomavirus infection among 100 oesophageal cancer cases in the People's Republic of China. *Int. J. Cancer*, 121: 1396-8.

*Dong W, Klotz U, Accardi R, Caldeira S, Tong WM, Wang ZQ, Jansen L, Dürst M, Sylla BS, Gissmann L, Tommasino M (2005). Skin hyperproliferation and susceptibility to chemical carcinogenesis in transgenic mice expressing E6 and E7 of human papillomavirus type 38. *J. Virol.*, 79: 14899-908.

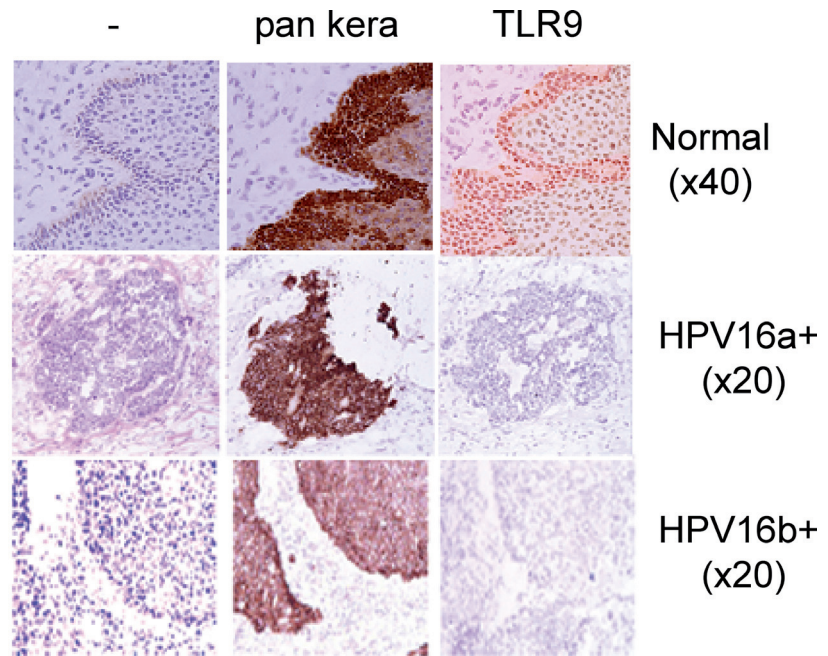


Figure 1. L'expression de TLR9 est réduite dans les cancers du col utérin VPH16-positifs. Des coupes de tissus cervicaux normaux et tumoraux ont été colorées par immunohistochimie pour la pankératine ou TLR9. Aucune expression de TLR9 n'a été détectée dans les tissus tumoraux des deux donneurs (VPH16a+ et VPH16b+).

Le Groupe ICB exprime sa reconnaissance aux personnes suivantes pour leur collaboration :

Christophe Caux, Centre Léon Bérard, Lyon, France
 Massimiliano Cazzaniga, Fausto Chiesa, Mario Sideri et Umberto Veronesi, Institut européen d'oncologie, Milan, Italie
 Christine Clavel and Philippe Birembaut, Hôpital de la Maison Blanche, Reims, France
 Charles Dumontet, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France
 Lutz Gissmann, DKFZ, Heidelberg, Allemagne
 Thomas Iftner, Université de Tübingen, Allemagne
 Susanne Krüger Kjær, Institut d'Epidémiologie du Cancer, Copenhague, Danemark
 Evelyne Manet, Ecole Normale Supérieure, Lyon, France
 Jacqueline Marvel, Immunité, INSERM U851, Lyon, France
 Michael Pawlita, DKFZ, Heidelberg, Allemagne
 Dana Rollison, Lee Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, Etats-Unis
 Levana Sherman, Sackler School of Medicine, Tel Aviv, Israël
 Ingeborg Zehbe, Regional Cancer Care, Thunder Bay, Canada
 Fabien Zoulim, INSERM U871, Lyon, France

- *Dong W, Arpin C, Accardi R, Gissmann L, Sylla BS, Marvel J and Tommasino M (2008). Loss of p53 or p73 in human papillomavirus type 38 E6 and E7 transgenic mice partially restores the UV-activated cell cycle checkpoints. *Oncogene*, 27: 2923-8.
- *Gabet AS, Accardi R, Bellopede A, Popp S, Boukamp P, Sylla BS, Londoño-Vallejo JA, Tommasino M (2008). Impairment of the telomere/telomerase system and genomic instability are associated with keratinocyte immortalization induced by the skin Human Papillomavirus type 38. *FASEB J.*, 22: 622-32.
- *Gheit T, Landi S, Gemignani F, Snijders PJF, Vaccarella S, Franceschi S, Canzian F, Tommasino M (2006). Development of a sensitive and specific multiplex PCR method combined with DNA microarray to detect high-risk mucosal human papillomavirus types. *J. Clin. Microbiol.*, 44: 2025-31.
- *Gheit T, Billoud G, de Koning MNC, Gemignani F, Forslund O, Sylla BS, Vaccarella S, Franceschi S, Landi S, Quint WGV, Canzian F, Tommasino M (2007). Development of a sensitive and specific multiplex PCR method combined with DNA microarray primer extension to detect beta-papillomavirus types. *J. Clin. Microbiol.*, 45: 2537-44.
- *Gheit T, Vaccarella S, Schmitt M, Pawlita M, Franceschi S, Sankaranarayanan R, Sylla BS, Tommasino M, Gangane N (2009). Prevalence of human papillomavirus types in cervical and oral cancers in central India. *Vaccine*, 27: 636-9.
- *Hasan UA, Bates E, Takeshita F, Biliato A, Accardi R, Bouvard V, Mansour M, Vincent I, Gissmann L, Iftner T, Sideri M, Stubenrauch F, Tommasino M (2007). TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J. Immunol.*, 178: 3186-97.
- *Rollison DE, Pawlita M, Giuliano AR, Iannacone MR, Sondak VK, Messina JL, Cruse CW, Fenske NA, Glass LF, Kienstra M, Michael KM, Waterboer T, Gheit T, Tommasino M (2008). Measures of cutaneous human papillomavirus infection in normal tissues as biomarkers of HPV in corresponding non-melanoma skin cancers. *Int. J. Cancer*, 123: 2337-42.
- *Sideri M, Cristoforoni P, Casadio C, Boveri S, Igidbashian S, Schmitt M, Gheit T, Tommasino M (2009). Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive cervical cancer in Italy: A representative, single institution case series. *Vaccine*, 27: A30-A33.
- Aubin F, Gheit T, Prétet JL, Tommasino M, Mouglin C, Chosidow O (2009). Presence and persistence of human papillomavirus types 1, 2 and 4 on emery carboards after scraping off plantar warts. *J. Am. Acad. Dermatol.* (sous presse).
- Cardone RA, Busco G, Bellizzi A, Cafarelli A, Monterisi S, Greco MR, Carratù P, Casavola V, Paradiso A, Tommasino M, Reshkin SJ (2008). HPV16 E7-dependent transformation activates NHE1 through a PKA-RhoA-induced inhibition of p38alpha. *PLoS One*, 3(10):e3529.
- Cazzaniga M, Gheit T, Casadio C, Khan N, Macis D, Valenti F, Miller MJ, Sylla BS, Akiba S, Bonanni B, Decensi A, Veronesi U, Tommasino M (2009). Analysis of the presence of cutaneous and mucosal papillomavirus types in ductal lavage fluid, milk and colostrum to evaluate its role in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 114:599-605.
- Cordano P, Gillan V, Bratlie S, Bouvard V, Banks L, Tommasino M, Campo MS (2008). The E6E7 oncoproteins of cutaneous human papillomavirus type 38 interfere with the interferon pathway. *Virology*, 377: 408-18.
- Dell'Oste V, Azzimonti B, Mondini M, De Andrea M, Borgogna C, Mesturini R, Accardi R, Tommasino M, Landolfo S, Dianzani U, Gariglio M (2008). Altered expression of UVB-induced cytokines in human papillomavirus (HPV)-immortalized epithelial cells. *J. Gen. Virol.*, 89: 2461-6.
- Dong W, Arpin C, Accardi R, Gissmann L, Sylla BS, Marvel J and Tommasino M (2008). Loss of p53 or p73 in human papillomavirus type 38 E6 and E7 transgenic mice partially restores the UV-activated cell cycle checkpoints. *Oncogene*, 27: 2923-8.
- Gabet AS, Accardi R, Bellopede A, Popp S, Boukamp P, Sylla BS, Londoño-Vallejo JA, Tommasino M (2008). Impairment of the telomere/telomerase system and genomic instability are associated with keratinocyte immortalization induced by the skin Human Papillomavirus type 38. *FASEB J.*, 22: 622-32.
- Galluccio M, Pochini L, Amelio L, Accardi R, Tommasino M, Indiveri C (2009). Over-expression in E. coli and purification of the human OCTN1 transport protein. *Protein Expr. Purif.* [Epub ahead of print]
- Gheit T, Vaccarella S, Schmitt M, Pawlita M, Franceschi S, Sankaranarayanan R, Sylla BS, Tommasino M, Gangane N (2009). Prevalence of human papillomavirus types in cervical and oral cancers in central India. *Vaccine*, 27: 636-9.
- Keita N, Clifford GM, Koulibaly M, Douno K, Kabba I, Haba M, Sylla BS, van Kemenade FJ, Snijders PJ, Meijer CF, Franceschi S (2009). HPV infection in women with and without cervical cancer in Conakry, Guinea. *British Journal of Cancer*, 101: 202-208.
- Lee K, Magalhaes I, Clavel C, Briolat J, Birembaut P, Tommasino M, Zehbe I (2008). Human papillomavirus 16 E6, L1, L2 and E2 gene variants in cervical lesion progression. *Virus Res.*, 131: 106-10.
- Massimi P, Thomas M, Bouvard V, Ruberto I, Campo S, Tommasino M, Banks L (2008). Comparative transforming potential of different Human Papillomaviruses associated with non-melanoma skin cancer. *Virology*, 371: 374-9.
- Rollison DE, Pawlita M, Giuliano AR, Iannacone MR, Sondak VK, Messina JL, Cruse CW, Fenske NA, Glass LF, Kienstra M, Michael KM, Waterboer T, Gheit T, Tommasino M (2008). Measures of cutaneous human papillomavirus infection in normal tissues as biomarkers of HPV in corresponding non-melanoma skin cancers. *Int. J. Cancer*, 123: 2337-42.
- Rubio I, Bolchi A, Moretto N, Canali E, Gissmann L, Tommasino M, Müller M, Ottonello S (2009). Potent anti-HPV immune responses induced by tandem repeats of the HPV16 L2 (20—38) peptide displayed on bacterial thioredoxin. *Vaccine*, 27: 1949-56.
- Ruer JB, Pépin L, Gheit T, Vidal C, Kantelip B, Tommasino M, Prétet JL, Mouglin C, Aubin F (2009). Detection of alpha- and beta-human papillomavirus (HPV) in cutaneous melanoma: a matched and controlled study using specific multiplex PCR combined with DNA microarray primer extension. *Exp. Dermatol.* [Epub ahead of print]
- Sebastian S, Azzariti A, Accardi R, Conti D, Pilato B, LaCalamita R, Porcelli L, Simone GM, Tommasino M, Paradiso A (2008). Validation of gefitinib effectiveness in a broad panel of head and neck squamous carcinoma cells. *Int. J. Mol. Med.*, 21: 809-17.
- Sideri M, Cristoforoni P, Casadio C, Boveri S, Igidbashian S, Schmitt M, Gheit T, Tommasino M (2009). Distribution of human papillomavirus genotypes in invasive cervical cancer in Italy: A representative, single institution case series. *Vaccine*, 27: A30-A33.
- Textor S, Dürst M, Jansen L, Accardi R, Tommasino M, Trunk MJ, Porgador A, Watzl C, Gissmann L, Cervenka A (2008). Activating NK cell receptor ligands are differentially expressed during progression to cervical cancer. *Int. J. Cancer*, 123: 2343-53.
- Tommasino M, Accardi R, Hasan U (2008). Early genes of human papillomaviruses. In *Encyclopedia of Cancer*, Springer (sous presse)
- Zehbe I, Richard C, DeCarlo C, Shai A, Lambert PF, Lichtig H, Tommasino M, Sherman L (2009). Human papillomavirus 16 E6 variants differ in their dysregulation of human keratinocyte differentiation and apoptosis. *Virology*, 383: 69-77.

PUBLICATIONS

GROUPE EPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS ET CANCER (ICE)

Chef

Dr Silvia Franceschi

Chercheurs

Dr Gary Clifford
Dr Hugo De Vuyst
(novembre 2006 à juin 2009)
Martyn Plummer
Dr Salvatore Vaccarella

Boursier pour transfert de compétences

Dr Robert Biggar
(juin à octobre 2009)

Chercheurs en visite

Dr Christian Partensky
(septembre 2009 à février 2010)
Dr Julian Peto
(depuis novembre 2009)

Accord de services spéciaux

Annie Arslan
(juin à novembre 2009)

Gestion des données

Didier Colin
Sophie Pallardy (depuis avril 2009)
Vanessa Tenet (depuis août 2009)

Secrétariat

Sylvie Nouveau
Trudy Perdrix-Thoma
(Secrétaire du Groupe)

Boursiers post-doctoraux

Dr Catherine de Martel
(juillet 2008 à décembre 2009)
Dr Bolormaa Dondog (septembre
2008 à septembre 2010)
Dr Rebecca Howell-Jones
(septembre 2009 à août 2010)
Dr Ni Li (juin à septembre 2009)
Dr Syed Ahsan Raza
(mai à septembre 2009)

Etudiants

Jean-Damien Combes
(mai à novembre 2009)
Mauro Lise
(septembre 2008 à mars 2010)
Sheena Sullivan
(juin à septembre 2009)

VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN (VPH)

Ces deux dernières années, l'étude du VPH, considéré comme la cause nécessaire du cancer du col utérin, a constitué le principal axe de recherche du Groupe Epidémiologie des infections et cancer (ICE). Ces travaux ont fait l'objet de 25 publications et de plusieurs articles, actuellement sous presse.

L'introduction réussie de vaccins contre le VPH, ainsi que de tests de détection des VPH, suppose une connaissance précise du fardeau de l'infection et de la répartition des différents types de VPH

dans le monde. Pour aborder cette question et combler nos lacunes sur le sujet, le Groupe ICE a mené, ces deux dernières années, de nouvelles études au sein de la population concernant la prévalence du VPH dans six régions, parmi des femmes avec ou sans cancer du col utérin (*Bardin et coll., 2008 ; *Dondog et coll., 2008 ; *Keita et coll., 2009 ; *Sherpa et coll., 2009) (Figure 1). L'analyse de la prévalence du VPH est également en cours dans une étude supplémentaire sur site en Iran.

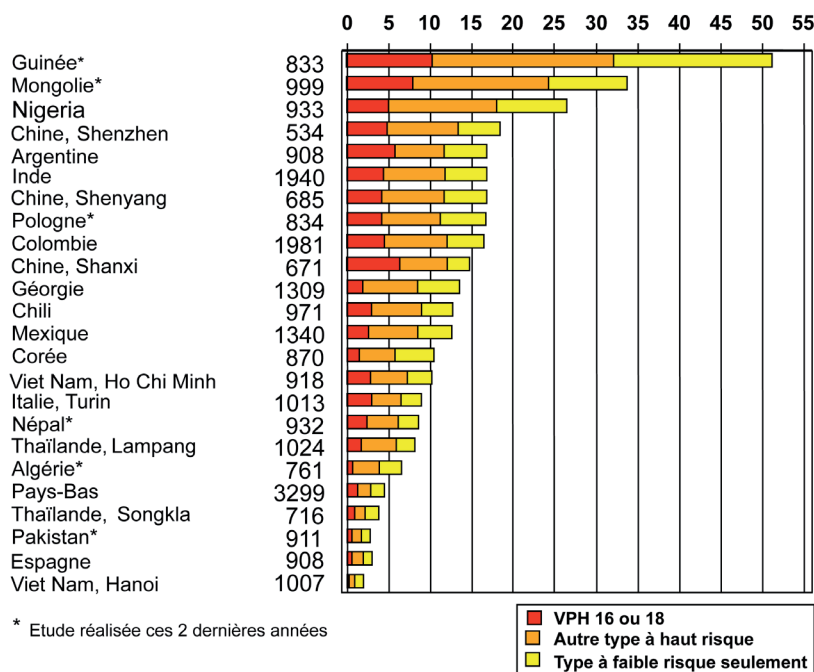


Figure 1. Prévalence de l'ADN du VPH dans le col utérin de femmes sexuellement actives. Enquêtes du CIRC sur la prévalence du VPH, 1995-2009.

L'existence de populations dans lesquelles la prévalence du VPH ne diminue pas chez les femmes d'âge moyen constitue l'une des découvertes les plus importantes des études du CIRC en matière de prévalence du VPH (Figure 2).

Nous avons également réalisé ou actualisé des méta-analyses de femmes présentant ou non un cancer du col utérin, ainsi que des cancers de l'appareil ano-génital. Les résultats obtenus ont fait l'objet de publications montrant que, partout dans le monde, la prévalence du VPH16 comparée à celle du VPH18 dans les cancers du col utérin était en fait plus semblable que ce qui était initialement attendu, apportant encore davantage de crédit à l'efficacité universelle des vaccins anti-VPH actuellement disponibles (*Schiffman et coll., 2009). Une méta-analyse des cancers de l'appareil ano-génital suggère également qu'environ 40% des cancers de la vulve, 70% des cancers du vagin et 84% des carcinomes de l'anus pourraient être évités grâce aux vaccins actuels contre les VPH16/18 (*De Vuyst et coll., 2009).

COLLABORATION INTERNATIONALE POUR LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Au cours de cette période biennale, nous avons rédigé deux manuscrits collaboratifs traitant du rôle des comportements sexuels dans le risque de cancer du col utérin (**International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer*, 2009 ; *Louie et coll., 2009). Comme prévu, le risque de cancer du col augmente avec le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie. Nous avons également souligné l'association avec la précocité des premiers rapports sexuels, après avoir pris soin d'ajuster nos résultats pour tenir compte des facteurs de confusion. On peut supposer que cette association entre l'âge du premier rapport sexuel et le risque de cancer du col est en réalité liée à l'acquisition de l'infection à VPH. En effet, il serait possible que le risque de cancer du col augmente avec la durée de l'infection à VPH. Or, les femmes qui débute tôt leur vie sexuelle sont aussi probablement exposées de façon plus précoce au VPH, et par conséquent à une durée d'infection plus longue.

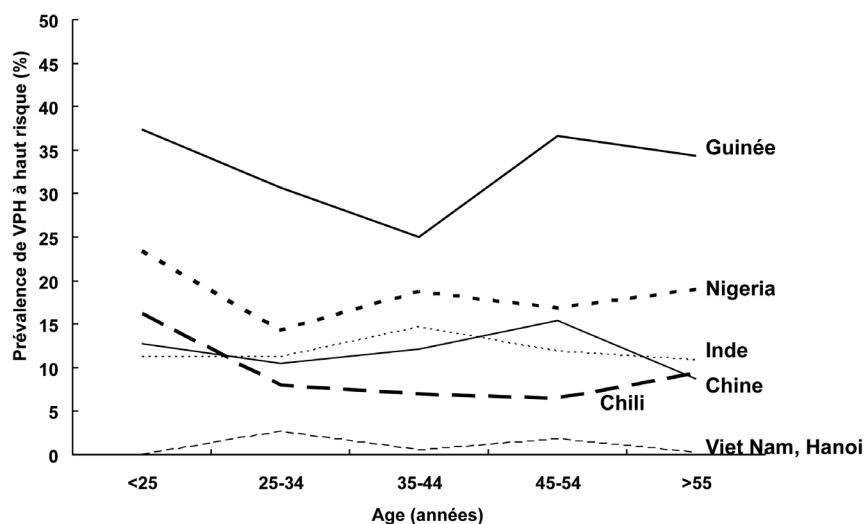


Figure 2. Prévalence des types de VPH à haut risque, en fonction de l'âge dans certains pays moins développés. Enquêtes du CIRC sur la prévalence du VPH (*Franceschi et coll., 2006).

MODÈLES BAYÉSIENS APPLIQUÉS À L'ÉTIOLOGIE DU CANCER

Dans le cadre de l'Étude ALTS (ASCUS-LSIL Triage Study), un modèle de l'histoire naturelle de l'infection à VPH et de son élimination a montré que des types de VPH distincts agissaient comme des agents indépendants, sans avoir d'effet sur l'incidence ou l'élimination des autres types de VPH (*Plummer et coll., 2007). Une étude plus poussée des déterminants de la persistance de l'infection à VPH a montré que, contrairement à certaines déclarations récentes, les infections nouvellement apparues s'éliminent aussi bien chez les femmes plus âgées que chez les plus jeunes (*Maucort-Boulch et coll., 2009). Par conséquent, dans le cas de l'infection persistante, l'ancienneté de l'infection est une estimation indirecte, dans la mesure où l'on se sert de l'âge du sujet comme mesure approximative de l'ancienneté de l'infection persistante (par conséquent, un mauvais facteur pronostique).

VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE/SYNDROME D'IMMUNODÉFICIENCE ACQUISE (VIH/SIDA)

Depuis que la survie des personnes VIH+ et des sidéens (PVS) s'est améliorée grâce aux thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART), le risque de

cancer chez ces personnes est un sujet de première importance pour le Groupe ICE. Nous avons utilisé le chaînage des données et des études de cohortes en Suisse et en Italie, afin d'obtenir à la fois une puissance d'étude adéquate pour des néoplasmes peu fréquents (par ex., carcinome hépatocellulaire, lymphome de Hodgkin) et des renseignements précis concernant les marqueurs de l'immunité et l'utilisation des thérapies HAART (10 publications en 2008–2009 et plusieurs sous presse). Notre seconde ligne de recherche concerne la façon dont l'infection par le VIH modifie le potentiel cancérigène des infections à VPH dans les pays à risque élevé pour ces deux types d'infection (Kenya et Ouganda) (*De Vuyst et coll., 2008).

On a observé que les risques de lymphome de Hodgkin, de carcinome hépatocellulaire, de myélomes multiples, de cancers du col utérin, de l'anus, du foie, de la lèvre, de la bouche, du pharynx, de la trachée, du poumon et de cancer cutané non mélanome, sont nettement plus élevés chez les PVS que dans la population générale (*Dal Maso et coll., 2009). On a également observé que l'incidence des lymphomes non hodgkiniens et du sarcome de Kaposi avait beaucoup diminué depuis l'avènement des HAART (*Franceschi et coll., 2008; *Polesel et coll., 2008). L'utilisation de

ces HAART est en effet associée à une nette diminution de la valeur prédictive du compte de lymphocytes CD4⁺, soutenant ainsi l'idée d'une forte efficacité des HAART, indépendamment du degré de déficit immunitaire au début du traitement. Cet effet bénéfique reste important jusqu'à 10 ans après le début de la thérapie HAART (*Franceschi et coll., 2008; *Polesel et coll., 2008). Ces dernières années, le risque de lymphome de Hodgkin ne semble pas avoir augmenté chez les PVS recevant une thérapie HAART, et un faible rapport CD4⁺/CD8⁺ constitue le meilleur marqueur prédictif (*Clifford et coll., 2009). Lors d'une étude cas-témoins ajustée au sein d'une cohorte, on a observé pour la première fois une nette association entre le risque de carcinome hépatocellulaire et de plus faibles taux de CD4⁺ (*Clifford et coll., 2008). On a également observé un excès de risque de cancer du col utérin chez les PVS particulièrement élevé en Italie (*Dal Maso et coll., 2009), de même qu'en Espagne. Par conséquent, même si l'accès aux HAART est répandu, il faut améliorer le dépistage du cancer du col utérin parmi les femmes VIH*.

RÉFÉRENCES

*Bardin A, Vaccarella S, Clifford GM, Lissowska J, Rekosz M, Bobkiewicz P, Kupryjanczyk J, Krynicki R, Jonska-Gmyrek J, Danska-Bidzinska A, Snijders PJ, Meijer CJ, Zatonski W, Franceschi S (2008). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer* 44: 557-564.

*Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, Dal ML, Battegay M, Bohlius J, Boffi EI AE, Karrer U, Jundt G, Bordoni A, Ess S, Franceschi S (2009). Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 113: 5737-5742.

*Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, Rauch A, Probst-Hensch NM, Bouchardy C, Levi F, Franceschi S, Swiss HIV Cohort Study (2008). Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 22: 2135-2141.

*Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Intriari T, Vercelli M, Zambon P, Tagliabue G, Zanetti R, Federico M, Limina RM, Mangone L, De L, V, Stracci F, Ferretti S, Piffer S, Budroni M, Donato A, Giacomini A, Bellu F, Fusco M, Madeddu A, Vitarelli S, Tessandori R, Tumino R, Suligoi B, Franceschi S (2009). Pattern of cancer

risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 100: 840-847.

*De Vuyst H, Clifford GM, Li N, Franceschi S (2009). HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 45: 2632-2639.

*De Vuyst H, Gichangi PB, Estambale B, Njuguna E, Franceschi S, Temmerman M (2008). Human papillomavirus types in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya. *Int J Cancer* 122: 244-246.

*Dondog B, Clifford GM, Vaccarella S, Waterboer T, Unurjargal D, Avirmed D, Enkhtuya S, Kommos F, Wentzensen N, Snijders PJ, Meijer CJ, Franceschi S, Pawlita M (2008). Human papillomavirus infection in Ulaanbaatar, Mongolia: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 1731-1738.

*Franceschi S, Dal Maso L, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M, Bordoni A, Elzi L, Ess S, Jundt G, Mueller N, Clifford GM, the Swiss HIV Cohort Study (2008). Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* 99: 800-804.

*Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, Bosch FX, Ferreccio C, Hieu NT, Lazcano-Ponce E, Matos E, Molano M, Qiao YL, Rajkumar R, Ronco G, de Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Thomas JO, Meijer CJ, Munoz N, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group (2006). Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 119: 2677-2684.

*International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (2009). Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 1060-1069.

*Keita N, Clifford GM, Koulibaly M, Douno K, Kabba I, Haba M, Sylla BS, van Kemenade FJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Franceschi S (2009). HPV infection in women with and without cervical cancer in Conakry, Guinea. *Br J Cancer* 101: 202-208.

*Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Herrero R, Meijer CJ, Shah K, Franceschi S, Munoz N, Bosch FX (2009). Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer* 100: 1191-1197.

*Maucort-Boulch D., Plummer M., Castle P. E., Demuth F, Safaeian M., Wheeler C., and Schiff-

man, M (2009). Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer*, Sous presse.

*Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch D, Wheeler CM (2007). A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 195: 1582-1589.

*Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, Furrer H, Hasse B, Levi F, Probst-Hensch NM, Schmid P, Franceschi S, the Swiss HIV Cohort Study (2008). Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 22: 301-306.

*Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM (2009). Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 4: 8.

*Sherpa ATL, Clifford GM, Vaccarella S, Shrestha S, Nygard N, Karki BS, Snijders P, Meijer C, Franceschi S (2009). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Nepal. *Cancer Causes Control*, Sous presse.

PUBLICATIONS

Banura C, Franceschi S, van Doorn LJ, Arslan A, Kleter B, Wabwire-Mangen F, Mbidde EK, Quint W, Weiderpass E. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer* 123: 2180-2187 (2008).

Banura C, Franceschi S, van Doorn LJ, Arslan A, Wabwire-Mangen F, Mbidde EK, Quint W, Weiderpass E. Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. *J Infect Dis* 197: 555-562 (2008).

Banura C, Franceschi S, van Doorn LJ, Wabwire-Mangen F, Mbidde EK, Weiderpass E. Detection of cervical human papillomavirus infection in filter paper samples: a comparative study. *J Med Microbiol* 57: 253-255 (2008).

Bardin A, Vaccarella S, Clifford GM, Lissowska J, Rekosz M, Bobkiewicz P, Kupryjanczyk J, Krynicki R, Jonska-Gmyrek J, Danska-Bidzinska A, Snijders PJ, Meijer CJLM, Zatonski W, Franceschi S. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer* 44: 557-564 (2008).

- Bidoli E, Talamini R, Zucchetto A, Bosetti C, Negri E, Lenardon O, Dal Maso L, Polesel J, Montella M, Franceschi S, Serraino D, La Vecchia C. Dietary vitamins E and C and prostate cancer risk. *Acta Oncol* 18: 1-5 (2009).
- Bidoli E, Talamini R, Zucchetto A, Polesel J, Bosetti C, Negri E, Maruzzi D, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and renal cell cancer risk. *Int J Cancer* 122: 2586-2589 (2008).
- Bosetti C, Gallus S, Talamini R, Montella M, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 2235-2238 (2009).
- Bosetti C, Gallus S, Peto R, Negri E, Talamini R, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C. Tobacco smoking, smoking cessation and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *Am J Epidemiol* 167: 468-473 (2008).
- Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Zucchetto A, Talamini R, Montella M, Greggi S, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from Italy. *Am J Obstet Gynecol* 200: 293.e1-293.e7 (2009).
- Canzian F, Franceschi S, Plummer M, van Doorn LJ, Lu Y, Gioia-Patricola L, Vivas J, Lopez G, Severson RK, Schwartz AG, Muñoz N, Kato I. Genetic polymorphisms in mediators of inflammation and gastric precancerous lesions. *Eur J Cancer Prev* 17: 178-183 (2008).
- Clifford GM, Franceschi S. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4+ count. *Future Oncol* 5: 669-678 (2009).
- Clifford GM, Franceschi S. Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix [letter]. *Int J Cancer* 122: 1684-1685 (2008).
- Clifford GM, Franceschi S, Rickenbach M. Lymphocyte counts prior to Hodgkin lymphoma development [correspondence]. *Blood* 114: 2354-2355 (2009).
- Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, Dal Maso L, Battegay M, Bohlius J, Boffi El Amari E, Karrer U, Jundt G, Bordoni A, Ess S, Franceschi S and the Swiss HIV Cohort Study. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 113: 5737-5742 (2009).
- Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, Rauch A, Probst-Hensch NM, Bouchardy C, Levi F, Franceschi S and the Swiss HIV Cohort Study. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 22: 2135-2141 (2008).
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (Franceschi S). Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,457 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 371: 303-14 (2008).
- Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 20: 75-86 (2009).
- Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Intriery T, Vercelli M, Zambon P, Tagliabue G, Zanetti R, Federico M, Limina RM, Mangone L, De Lisi V, Stracci F, Ferretti S, Piffer S, Budroni M, Donato A, Giacomini A, Bellù F, Fusco M, Madeddu A, Vitarelli S, Tessandori R, Tumino R, Suligoi B, Franceschi S, for the Cancer and AIDS Registries Linkage (CARL) Study. Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 100: 840-847 (2009).
- Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Crocetti E, Serraino D, Ricceri F, Vercelli M, De Lisi V, Tagliabue G, Federico M, Falcini F, Cassetti T, Donato A, Fusco M, Budroni M, Ferretti S, Tumino R, Piffer S, Bellù F, Mangone L, Giacomini A, Vitarelli S, Franceschi S. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 44: 285-292 (2008).
- Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer [abstract]. *Ann Oncol* 19(Suppl9): 96-97 (2008).
- Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S, for the Prospective Analysis of Case-control studies on Environmental factors and health (PACE) study group. Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 123: 2188-2194 (2008).
- de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 70: 183-194 (2009).
- de Martel C, Plummer M, Parsonnet J, van Doorn LJ, Franceschi S. Helicobacter species in cancers of the gallbladder and extra-hepatic biliary tract. *Br J Cancer* 100: 194-199 (2009).
- de Sanjosé S, Mbisa G, Perez-Alvarez S, Sukvirach S, Hieu NT, Shin HR, Pham Anh TH, Thomas J, Lazcano E, Matos E, Herrero R, Muñoz N, Molano M, Franceschi S, Whitby D. Geographic variation in the prevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and risk factors for transmission. *J Infect Dis* 199: 1449-1456 (2009).
- de Sanjosé S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, Spinelli JJ, Zheng T, Zhang Y, Franceschi S, Talamini R, Holly EA, Grulich AE, Cerhan JR, Hartge P, Cozen W, Boffetta P, Brennan P, Maynadie M, Cocco P, Bosch R, Foretova L, Staines A, Becker N, Nieters A. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4,784 cases and 6,269 controls from the InterLymph Consortium. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 451-458 (2008).
- s
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 124: 1626-1636 (2009).
- De Vuyst H, Gichangi P, Estambale B, Njuguna E, Franceschi S, Temmerman M. Human papillomavirus types in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya. *Int J Cancer* 122: 244-246 (2008).
- De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith J. HIV, HPV and cervical dysplasia and cancer in the era of HAART. *Eur J Cancer Prev* 17: 545-54 (2008).
- Deandrea S, Talamini R, Foschi R, Montella M, Dal Maso L, Falcini F, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E. Alcohol and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 2025-2028 (2008).
- Diaz M, Kim JJ, Albero G, de Sanjosé S, Clifford GM, Bosch FX, Goldie SJ. Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *Br J Cancer* 99: 230-238 (2008).
- Dondog B, Clifford GM, Vaccarella S, Waterboer T, Unurjargal D, Avirmed D, Enkh TUYA S, Kommos F, Wentzensen N, Sniijders PJF, Meijer CJLM, Franceschi S, Pawlita M. Human papillomavirus infection in Ulaanbaatar, Mongolia: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 1731-1738 (2008).
- Edefonti V, Randi G, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Franceschi S, Dal Maso L, Ferraroni M. Clustering dietary habits and the risk of breast and ovarian cancers. *Ann Oncol* 20: 581-590 (2009).

- Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, Dal Maso L, Ferraroni M. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 122: 609-613 (2008).
- Franceschi S, Clifford GM. Fraction of cervical neoplasias due to human papillomavirus 16 and 18 in vaccine trials [letter]. *Int J Cancer* 122: 719-720 (2008).
- Franceschi S, Cuzick J, Herrero R, Dillner J, Wheeler CM. EUROGIN 2008 Roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 125: 2246-2255 (2009).
- Franceschi S, Dal Maso L, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M, Bordoni A, Elzi L, Ess S, Jundt G, Mueller N, Clifford GM and the Swiss HIV Cohort Study. Kaposi Sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after Highly Active Antiretroviral Therapy. *Br J Cancer* 99: 800-804 (2008).
- Franceschi S, Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, for the Prospective Analysis of Case-control studies on Environmental factors and health (PACE) study group. Alcohol consumption and survival after breast cancer [letter]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 1011-1012 (2009).
- Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV/AIDS* 4: 57-63 (2009).
- Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjosé S, Bosch X, Herrero R, Muñoz N, Vaccarella S for the International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study Group and the International Agency for Research on Cancer Human Papillomavirus Prevalence Surveys Study Group. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer* 101: 865-870 (2009).
- Franceschi S, Raza SA. Epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma [Mini Review]. *Cancer Letters* 286: 5-8 (2009).
- Fusco M, Girardi E, Piselli P, Palombino R, Polesel J, Maione C, Scognamiglio P, Pisanti FA, Solmone M, Di Cicco P, Ippolito G, Franceschi S, Serraino D, for the Collaborating Study Group. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 44: 847-853 (2008).
- Galeone C, Pelucchi C, Dal Maso L, Negri E, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V, Bellocchio R, Franceschi S, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and renal cell carcinoma risk. *Ann Oncol* 20: 1881-1885 (2009).
- Garavello W, Lucenteforte E, Bossetti C, Talamini R, Levi F, Tavani A, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol* 45: 85-89 (2009).
- Garavello W, Foschi R, Talamini R, La Vecchia C, Rossi M, Dal Maso L, Tavani A, Levi F, Barzan L, Ramazzotti V, Franceschi S, Negri E. Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 122: 1827-1831 (2008).
- Garavello W, Giordano L, Bossetti C, Talamini R, Negri E, Tavani A, Maisonneuve P, Franceschi S, La Vecchia C. Diet diversity and risk of oral and pharyngeal cancer. *Eur J Nutr* 47: 280-284 (2008).
- Gheit T, Vaccarella S, Schmitt M, Pawlita M, Franceschi S, Sankaranarayanan R, Sylla B, Tommasino M, Gangane N. Prevalence of human papillomavirus types in cervical and oral cancers in central India. *Vaccine* 27: 636-639 (2009).
- Gonçalves MAG, Randi G, Arslan A, Lina Villa L, Donadi EA, Burattini MN, Franceschi S, Massad E. HPV type infection in different anogenital sites among HIV-positive Brazilian women. *Infect Agent Cancer* 3: 5 (2008).
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsagué X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Hererro 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, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Boffetta P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 541-550 (2009).
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (Franceschi S) Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18:1060-9 (2009).
- Keita N, Clifford GM, Koulibaly M, Douno K, Kabba I, Habba M, Sylla B, van Kemenade FJ, Snijders PJF, Meijer CJLM, Franceschi S. HPV infection in women with and without cancer in Conakry, Guinea. *Br J Cancer* 101: 202-208 (2009).
- Kita D, Ciernik IF, Vaccarella S, Franceschi S, Kleihues P, Lutoff UM, Ohgaki H. Age as predictive factor in glioblastomas: population-based study". *Neuroepidemiology* 33:17-22 (2009)
- Lambert R, Franceschi S. Carcinoma of the gallbladder. *World Gastroenterology News* 13(2) (2008).
- Le HV, Schoenbach VJ, Herrero R, Anh PTH, Hieu NT, Thuy TN, Nga HN, Duc BN, Muñoz N, Franceschi S, Vaccarella S, Parkin MD, Ashley R, Snijders PJF, Smith JS. Herpes simplex virus type-2 seropositivity among ever married women in South and North Vietnam: a population-based study. *Sex Transm Dis* 36: 616-620 (2009).
- Li N, Shi JF, Franceschi S, Zhang WH, Dai M, Liu B, Zhang YZ, Li LK, Wu RF, De Vuyst H, Plummer M, Qiao YL, Clifford G. Different cervical cancer screening approaches in a Chinese multicentre study. *Br J Cancer* 100: 532-537 (2009).
- Lim MK, Franceschi S, Vaccarella S, Ju YH, Oh JK, Hong HJ, Kim DI, Kim BG, Kim JI, Jung KY, Lee DS, Shin HR. Sexual activity and hepatitis B and C virus infection among young adults after introduction of vaccination program in area of high endemicity. *J Epidemiol* 19: 213-218 (2009).
- Lipworth L, Bender TJ, Rossi M, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Giacosa A, Franceschi S, McLaughlin JK, La Vecchia C. Dietary vitamin D intake and cancers of the colon and rectum: a case-control study in Italy. *Nutr Cancer* 61: 70-75 (2009).
- Louie KS, de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, Meijer CJL, Shah K, Franceschi S, Muñoz N, Bosch FX, for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer* 100: 1191-1197 (2009).
- Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Rudnai P, Eluf-Neto J, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Hererro R, Franceschi S, Wünsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsagué X, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M, Hayes RB. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 170: 937-947 (2009).
- Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, Dal Maso L, Pelucchi C, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E. Family history of cancer and risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev* 18: 95-99 (2009).

- Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, Talamini R, Zambon P, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Diet Diversity and the risk of squamous cell esophageal cancer. *Int J Cancer* 123: 2397-2400 (2008).
- Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, Dal Maso L, Tavani A, Deandrea S, Pelucchi C, Greggi S, Zucchetto A, Barbone F, Parpinel M, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E. Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and endometrial cancer. *Ann Oncol* 19: 168-172 (2008).
- Maucourt-Boulch D, Franceschi S, Plummer M. International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 717-720 (2008).
- Montella M, Tramacere I, Tavani A, Gallus S, Crispo A, Talamini R, Dal Maso L, Ramazzotti V, Galeone C, Franceschi S, La Vecchia C. Coffee decaffeinated coffee, tea intake and risk of renal cell cancer. *Nutr Cancer* 61: 76-80 (2009).
- Nascimento MC, Akico de Souza V, Masami Sumita L, Freire W, Weiss HA, Sabino EC, Franceschi S, Pannuti CS, Mayaud P. Prevalence of, and risk factors for, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KHSV) infection among blood donors in Brazil: a multi-centre serosurvey. *J Med Virol* 80: 1202-1210 (2008).
- Nascimento MC, Mayaud P, Sabino EC, Luz Torres K, Franceschi S. Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: A multi-centre serosurvey. *J Med Virol* 80: 53-57 (2008).
- Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsagué X, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, Lazarus P, Lence JJ, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Shangina O, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Lissowska J, Zhang ZF, Ferro G, Brennan P, La Vecchia C, Hashibe M. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Cancer* 124: 394-401 (2009).
- Oh JK, Franceschi S, Kim BK, Kim JY, Ju YH, Hong EK, Chang YC, Rha SH, Kim HH, Kim JH, Kim CY, Shin HR. Prevalence of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infection among women attending cervical cancer screening in the Republic of Korea. *Eur J Cancer Prev* 18: 56-61 (2009).
- Oh JK, Ju YH, Franceschi S, Quint W, Shin HR. Acquisition of new infection and clearance of type-specific human papillomavirus infections in female students in Busan, South Korea: a follow-up study. *BMC Infect Dis* 8:13 (2008).
- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. Chapter 10: Burden & Trends of HPV prevalence, HPV-associated cancer and other diseases in Latin America and Caribbean. *Vaccine* 26(S11): L1-L15 (2008).
- Parkin DM, Louie K, Clifford G. Chapter 18: Burden & Trends of HPV prevalence, HPV-associated cancer and other diseases in the Asia-Pacific region. *Vaccine* 26(S12): M1-M16 (2008).
- Pelucchi C, Dal Maso L, Montella M, Parpinel M, Negri E, Talamini R, Giudice A, Franceschi S, La Vecchia C. Dietary intake of carotenoids and retinol and endometrial cancer risk in an Italian case-control study. *Cancer Causes Control* 19: 1209-1215 (2008).
- Pelucchi C, Galeone C, Montella M, Polesel J, Crispo A, Talamini R, Negri E, Ramazzotti V, Grimaldi M, Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol consumption and renal cell cancer risk in two Italian case-control studies. *Ann Oncol* 19: 1003-1008 (2008).
- Plummer M. Penalized loss functions for Bayesian model comparison. *Biostatistics* 9: 523-539 (2008).
- Plummer M. Comments on "The BUGS project: Evolution, critique and future directions" by Lunn, Spiegelhalter, Thomas and Best". *Stat Med* 28: 3073-3074 (2009).
- Polesel J, Serraino D, Zucchetto A, Lucenteforte E, Dal Maso L, Levi F, Negri E, Montella M, La Vecchia C, Franceschi S, Talamini R. Cigarette smoking and endometrial cancer risk: The modifying effect of obesity. *Eur J Cancer Prev* 18: 476-481 (2009).
- Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 20: 353-357 (2009).
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bordoni A, Bouchardy C, Furrer H, Hasse B, Jundt G, Ledergerber B, Levi F, Probst-Hensch NM, Schmid P, Franceschi S, and the Swiss HIV Cohort Study. Non-Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 22: 301-306 (2008).
- Polesel J, Talamini R, La Vecchia C, Levi F, Barzan L, Serraino D, Franceschi S, Dal Maso L. Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: a reanalysis of case-control studies using spline models. *Int J Cancer* 122: 2398-2402 (2008).
- Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, Franceschi S, Castellsague X, Wei Q, Sturgis EM, Morgenstern H, Zhang ZF, Levi F, Talamini R, Smith E, Muscat J, Lazarus P, Schwartz SM, Chen C, Eluf-Neto J, Wünsch-Filho V, Zaridze D, Koifman S, Curado MP, Benhamou S, Matos E, Szeszenia-Dabrowska N, Olshan AF, Lence J, Menezes A, Daudt AW, Mates IN, Pilarska A, Fabianova E, Rudnai P, Winn D, Ferro G, Brennan P, Boffetta P, Hayes RB. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer – a pooled analysis within the INHANCE consortium. *Am J Epidemiol* 169: 132-142 (2009).
- Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 20: 146-159 (2009).
- Randi G, Ferraroni M, Talamini R, Garavello W, Deandrea S, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C. Glycemic index, glycemic load and thyroid cancer risk. *Ann Oncol* 19: 380-383 (2008).
- Rossi M, Lipworth L, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Polesel J, McLaughlin JK, Parpinel M, Franceschi S, Lagiou P, La Vecchia C. Dietary glycemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection. *Ann Oncol* 20: 1736-1740 (2009).
- Rossi M, McLaughlin JK, Lagiou P, Bosetti C, Talamini R, Lipworth L, Giacosa A, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 20: 374-378 (2009).
- Rossi M, Negri E, Bosetti C, Dal Maso L, Talamini R, Giacosa A, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio. *Public Health Nutr* 11: 214-217 (2008).
- Rossi M, Negri E, Lagiou P, Talamini R, Dal Maso L, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Flavonoids and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer* 123: 895-898 (2008).
- Serraino D, Zucchetto A, Suligoi B, Bruzzone S, Camoni L, Boros S, De Paoli A, Dal Maso L, Franceschi S, Rezza G. Survival after AIDS diagnosis in Italy, 1999-2006: a population-based study. *JAIDS* 52: 99-105 (2009).
- Shi JF, Qiao YL, Smith J, Dondog B, Bao YP, Dai M, Clifford G, Franceschi S. Chapter 22: Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in China and Mongolia. *Vaccine* 26(S12): M53-M59 (2008).
- Tavani A, Bravi F, Dal Maso L, Zucchetto A, Bosetti

C, Pelucchi C, Montella M, Franceschi S, Le Vecchia C. Physical activity and risk of endometrial cancer: an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 18: 303-306 (2009).

Talamini R, Polesel J, Spina M, Chimienti E, Serraino D, Zucchetto A, Zanet E, Franceschi S, Tirelli U. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 122: 1624-1629 (2008).

Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjosé S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Muñoz N, Meijer CJLM, Franceschi S, and the IARC HPV Prevalence Surveys Study Group. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys. *Int J Epidemiol* 37: 536-546 (2008).

Wheeler CM, Franceschi S. EUROGIN 2007 road-map. *Vaccine* 265: A28-A31 (2008).

Zawlik I, Kita D, Vaccarella S, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H. Common polymorphisms in the MDM2 and TP53 genes and the relationship between TP53 mutations and patient outcomes in glioblastomas. *Brain Pathol* 19: 188-194 (2009).

Zawlik I, Vaccarella S, Kita D, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H. Promoter methylation and polymorphisms of the MGMT gene in glioblastomas: A population-based study. *Neuroepidemiology* 32: 21-29 (2009).

Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, Montella M, La Vecchia C, Franceschi S, Talamini R. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 18: 316-321 (2009).

Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L, Negri E, Polesel J, Ramazzotti V, Montella M, Canzonieri V, Serraino D, La Vecchia C, Franceschi S. Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 123: 2213-2216 (2008).

SOUS PRESSE

Ateyeni-Agaba C, Franceschi S, Wabwire-Mangen F, Arslan A, Othieno E, Binta-Kahwa J, van Doorn LJ, Kleter B, Quint W, Weiderpass E. Human papillomavirus infection and squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Br J Cancer* (sous presse).

The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) (Clifford GM). Incidence and risk factors of HIV-related non-Hod-

gkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: European multi-cohort study. *Antiviral Therapy* (sous presse).

Clifford GM. Global access to human papillomavirus vaccination – what are we waiting for? *Lancet* (sous presse).

de Martel C, Plummer M, Franceschi S. Cholangiocarcinoma: descriptive epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin Biol* (sous presse).

de Martel C, Plummer M, van Doorn LJ, Vivas J, Lopez G, Carillo E, Peraza S, Muñoz N, Franceschi S. Comparison of polymerase chain reaction and histopathology for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Int J Cancer* (sous presse).

Edefonti V, Bravi F, Garavello W, La Vecchia C, Parpinel M, Franceschi S, Dal Maso L, Bosetti C, Boffetta P, Ferraroni M, Decarli A. Nutrient-based dietary patterns and laryngeal cancer: evidence from an exploratory factor analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (sous presse).

Foschi R, Pelucchi C, Dal Maso L, Rossi M, Levi F, Talamini R, Bosetti C, Negri E, Serraino D, Giacosa A, Franceschi S, La Vecchia C. Citrus fruit consumption and cancer risk in a network of case-control studies. *Cancer Causes Control* (sous presse).

Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM, Shangina O, Schwartz SM, Purdue MP, Pilarska A, Eluf-Neto J, Menezes A, McClean MD, Matos E, Koifman S, Kelsey KT, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wünsch-Filho V, Fernández L, Daudt AW, Curado MP, Chen C, Castellsagué X, Ferro G, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M. Sexual behaviors and the risk of head and neck cancers. *Int J Epidemiol* (sous presse).

Lucenteforte E, Talamini R, Bosetti C, Polesel J, Franceschi S, Serraino D, Negri E, La Vecchia C. Macronutrients, fatty acids, cholesterol and pancreatic cancer. *Eur J Cancer* (sous presse).

Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Winn DM, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Schwartz SM, Rudnai P, Purdue M, Olshan AF, Eluf-Neto J, Muscat J, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Hayes RB, Franceschi S, Wünsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsagué X, Benhamou S, Ferro G, Berthiller J, Brennan P, Moller H, Hashibe M. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol* (sous presse).

Maucourt-Boulch D, Plummer M, Castle PE, Demuth F, Safaiean M, Wheeler CM, Schiffman M. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer* (sous presse).

Sherpa ATL, Clifford GM, Vaccarella S, Shrestha S, Nygård M, Karki BS, Snijders PJF, Meijer CJLM, Franceschi S. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Nepal. *Cancer Causes Control* (sous presse).

Talamini R, Polesel J, Gallus S, Dal Maso L, Zucchetto A, Negri E, Bosetti C, Lucenteforte E, Boz G, Franceschi S, Serraino D, La Vecchia C. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. *Eur J Cancer* (sous presse).

Tavani A, Scotti L, Bosetti C, Dal Maso L, Montella M, Ramazzotti V, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Aspirin and risk of renal cell cancer in Italy. (Short report) *Eur J Cancer Prev* (sous presse).

Vaccarella S, Franceschi S, Snijders PJF, Herrero R, Meijer CJLM, Plummer M. Concurrent infection with multiple HPV types: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (sous presse).



SECTION ENVIRONNEMENT (ENV)

Chef
Dr Paolo Boffetta

DE NOMBREUSES CAUSES MAJEURES DE CANCER CHEZ L'HOMME SONT LIÉES À L'ENVIRONNEMENT, Y COMPRIS AU MODE DE VIE, AVEC NOTAMMENT LE TABAGISME, LA CONSOMMATION D'ALCOOL, LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES, LES POLLUANTS ENVIRONNEMENTAUX ET LES RAYONNEMENTS.

Le CIRC est bien placé pour aborder ces sujets importants en raison de sa capacité à coordonner des études à grande échelle qui tiennent compte de l'hétérogénéité des cancers et des facteurs de risque dans les populations humaines. Le CIRC peut également combiner des études épidémiologiques et biologiques et contribuer ainsi aux programmes visant à examiner et à évaluer la cancérogénicité d'agents particuliers et l'efficacité d'interventions. Par exemple, l'étude des effets des rayonnements ionisants est essentielle à l'élucidation des mécanismes de cancérogenèse et peut également apporter des bases scientifiques à la radioprotection de la population générale, des patients et des populations professionnellement exposées. En effet, des incertitudes demeurent en ce qui concerne les conséquences sur la santé de faibles doses et de faibles niveaux de dose de rayonnements, ainsi qu'en ce qui concerne les facteurs d'hôte susceptibles de modifier le risque de cancer associé aux rayonnements.

GROUPE MODE DE VIE ET CANCER (LCA)

Chef

Dr Paolo Boffetta (jusqu'en octobre 2009)
Dr Kurt Straif (à partir de novembre 2009)

Chercheurs

Dr Eric Duell (jusqu'en juin 2009)
Dr Mia Hashibe (jusqu'en octobre 2009)
Dr Mazda Jenab
Dr Maria Leon-Roux

Personnel

Christine Bassier (Secrétaire du Groupe)
Julien Berthiller (Employé statistiques, jusqu'en mars 2008)
Rim Boudjema (Employé, jusqu'en avril 2008)
François Deloche (Opérateur d'équipement)
Gilles Ferro (Assistant, statistiques)
Véronique Luzon (Employée, statistiques)
Sylvia Moutinho (Secrétaire)

Chercheurs en visite

Dr Ross Avery (mars à juillet 2009)
Dr Hongbing Shen (du 1^{er} juillet au 28 septembre 2008)

Boursiers post-doctoraux

Dr Lehadh Al-Azzawi (mars à avril 2009)
Dr Silvia Balbo (jusqu'en février 2008)
Dr Sabiha Bouzbid (jusqu'en octobre 2008)
Dr Shu-Chun Chuang (jusqu'au 30 septembre 2009)
Dr Elisabeth Couto (jusqu'en mars 2009)
Dr Nazir Ahmad Dar (janvier à mars 2008)
Dr Valeria Edefonti (avril à mai 2008)
Dr Veronika Fedirko (depuis octobre 2009)
Dr Ronja Foraita (septembre à décembre 2009)
Dr Fabrizio Giannandrea (jusqu'en décembre 2008)
Dr Julia Heck (jusqu'en décembre 2008)
Dr Farhad Islami
Dr Yuan-Chin Lee (jusqu'en décembre 2008)
Dr Quian Li (depuis novembre 2008)
Dr Valerie McCormack (depuis novembre 2008)
Dr He Wang (jusqu'en septembre 2009)
Dr Janine Wichmann (jusqu'en janvier 2008)
Dr Nualnong Wongtongkam (jusqu'en décembre 2009)

Etudiants

Michela Agostini (juillet à septembre 2008)
Paola Bertuccio (août à septembre 2009)
Alexander Demarsh (septembre à décembre 2008)
Annah Layman (juin à juillet 2009)
Ersilia Lucenteforte (mars à mai 2009)
Akbar Fazeltabar Malekshah (décembre 2008 à janvier 2009)
Manuela Marron
Claire Nicolas (février à juillet 2009)
Debora Lee Oh (juillet à octobre 2008)
Ann Olsson
Sung-Shim Iani Park (juillet à octobre 2008)
Lorenza Scotti (mai à août 2008)
Ding Wang (août à octobre 2009)

LES RECHERCHES DU GROUPE MODE DE VIE ET CANCER (LCA) VIENNENT COMPLÉTER CELLES D'AUTRES SECTIONS DU CIRC, DANS LA MESURE OÙ ELLES VISENT À IDENTIFIER LES CAUSES ENVIRONNEMENTALES DU CANCER CHEZ L'HOMME ET LEURS INTERACTIONS AVEC DES FACTEURS GÉNÉTIQUES (BOFFETTA ET COLL., 2008A; BOFFETTA ET COLL., 2009A). ELLES CONTRIBUENT ÉGALEMENT AU DÉVELOPPEMENT MÉTHODOLOGIQUE DES DOMAINES DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE ET MOLÉCULAIRE ET DE LA RECHERCHE EN MATIÈRE DE PRÉVENTION DU CANCER, EN PARTICULIER DANS LE CADRE DE LA LUTTE ANTI-TABAC. L'ACCENT A ÉTÉ MIS SUR LES CANCERS DU POU MON, DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES (VADS), DU PANCRÉAS ET DU REIN, ET SUR LES LYMPHOMES. LE PROGRAMME CONSISTE EN UNE SÉRIE D'ÉTUDES INTERNATIONALES MULTICENTRIQUES, RÉALISÉES DANS DES CENTRES COLLABORATEURS. IL CONSISTE ÉGALEMENT À COORDONNER DES RÉSEAUX DE CHERCHEURS, À UTILISER LES RESSOURCES EXISTANTES TELLES QUE LES DONNÉES DES REGISTRES DU CANCER, ET À PRÉPARER DES MANUELS SUR LA LUTTE ANTI-TABAC (IARC HANDBOOKS OF TOBACCO CONTROL).

Nos recherches s'appuient sur différents types d'études (cas-témoins, cohorte, croisement de fichiers) et toutes les études sur le terrain comportent une composante biologique. Pendant la période biennale 2008–2009, dans le cadre de grandes études cas-témoins coordonnées par le précédent Groupe GEE (Epidémiologie Gènes-environnement) et réalisées les années précédentes en Europe et en Amérique latine, le Groupe a terminé une série d'analyses sur les facteurs de risque des cancers du poumon, des VADS (bouche, pharynx, larynx et œsophage), du rein, du côlon-rectum, du sein et des lymphomes. Les Groupes GCS et GEP ont réalisé le génotypage complet des échantillons collectés lors de ces études.

L'exploitation complète de ce matériel prendra des années, mais d'ores et déjà des résultats ont été rapportés en 2008–2009. Ils concernent les causes de cancer en France (Boffetta et coll., 2009b), l'exposition aux rayons ultraviolets et le risque de lymphome malin et de myélomes multiples (Boffetta et coll., 2008b), différents seconds cancers primitifs (Chuang et coll., 2008a; Chuang et coll., 2008b; Maule et coll., 2008), et les facteurs de risque des cancers de l'hypopharynx, du larynx et du sein, en Inde (Chuang et coll., 2008a; Chuang et coll., 2008b; Heck et coll., 2008; Mathew et coll., 2008; Mathew et coll., 2009; Sapkota et coll., 2007; Sapkota et coll., 2008). On trouvera dans le rapport du Groupe GEP les résultats des analyses concernant l'impact des variants génétiques sur le risque des cancers du poumon et de la tête et du cou.

Parallèlement à sa participation aux études épidémiologiques décrites ci-dessus, le Groupe assure également la coordination de consortiums internationaux, avec les objectifs suivants : la reproduction rapide et coordonnée

des nouvelles observations ; la mise en commun des données à des fins d'analyse quand celle-ci exige de grandes populations, comme c'est le cas pour l'étude des interactions gènes-environnement ; et l'établissement de normes pour les prochaines recherches épidémiologiques. En 2008–2009, le Groupe a joué un rôle clé dans la coordination de plusieurs consortiums d'études : Consortium d'études des lymphomes (InterLymph), Consortium d'études du cancer du poumon (ILCCO) et Consortium d'études des cancers de la tête et du cou (INHANCE). Dans ce dernier, d'importants résultats ont été obtenus concernant l'effet des interactions tabac-alcool, la consommation de marijuana, le tabagisme passif, et les antécédents familiaux de cancers de la tête et du cou (Berthiller et coll., 2009; Hashibe et coll., 2009; Lee et coll., 2008; Negri et coll., 2009). Dans le même temps, le Groupe continue à participer activement à des consortiums de chercheurs travaillant sur l'épidémiologie moléculaire et génétique du cancer du pancréas (PANC4) et du carcinome épidermoïde de l'œsophage (ESC3). Enfin, le Groupe a pris une part active au Consortium d'études de cohorte en Asie qui englobe à la fois des études en cours et de nouvelles études prospectives en Asie et dans la région Pacifique.

Autre axe de recherche important du Groupe : le domaine de l'alimentation et de la nutrition et leur association avec différents cancers. Le Groupe a réussi à obtenir une subvention du *World Cancer Research Fund* (WCRF) pour étudier la faisabilité d'une étude à grande échelle sur les facteurs alimentaires, le mode de vie et le risque de cancer de l'œsophage dans la province indienne du Cachemire, région à haut risque pour ce cancer, située à l'intérieur de la Ceinture asiatique du Cancer de l'œsophage. Par ailleurs, le Groupe a pris une part active au pro-

gramme EPIC (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition), vaste cohorte de plus de 520 000 personnes pour lesquelles on dispose d'informations alimentaires et d'échantillons biologiques. Dans le cadre de ce programme, le Groupe a conduit une étude des polymorphismes du récepteur de la vitamine D (Jenab et coll., 2009a) et des concentrations sériques en vitamine D, en relation avec le risque de cancer colorectal. Les résultats ont montré une forte relation inverse (Jenab et coll., 2008).

En réponse aux conclusions du rapport du WCRF 2007 (World Cancer Research Fund, 2007) qui demandait davantage de recherches épidémiologiques concernant l'association potentielle entre la consommation de fruits et de légumes et une diminution du risque de cancer, le Groupe a pris part à des études dans le cadre du programme EPIC, pour examiner l'association de ces importants groupes d'aliments avec le risque de cancer colorectal (van Duynhoven et coll., 2009) et du pancréas (Vrieling et coll., 2009). Dans le même temps, le Groupe a réalisé une analyse complète de la consommation de fruits et de légumes et du risque de cancer, tous types confondus. Cette analyse a montré une petite, mais nette, réduction du risque total de cancer associée à une consommation plus élevée de fruits et de légumes (Boffetta et coll., soumis pour publication).

Afin d'identifier de futures perspectives en matière de biomarqueurs alimentaires, le Groupe a réalisé une revue complète du sujet (Jenab et coll., 2009b). Cette revue ayant souligné la nécessité de rechercher de nouveaux biomarqueurs alimentaires, le Groupe a pris la tête d'une demande de subvention pour un grand projet collaboratif, destiné à identifier des profils métaboliques spécifiques à différents aliments, à diffé-



**IARC Handbooks on Tobacco Control, Volume 13:
Evaluating the Effectiveness of Smoke-free Policies**
31 March to 5 April 2008, Lyon, France



rentes habitudes alimentaires et à différents modes de vie.

Le Groupe dirige également un examen complet et une méta-analyse des études sur la consommation d'alcool et le risque de cancer, en s'intéressant principalement aux effets de faibles taux d'ingestion et aux sites de cancer pour lesquels les précédents rapports n'ont pas été concluants (Ba'an et coll., 2007; World Cancer Research Fund, 2007). La première publication dans le cadre de ce projet a mis en évidence un risque accru de cancer du pancréas pour une consommation d'au moins 3 verres d'alcool par jour (Tramacere et coll., soumis pour publication).

Un autre domaine d'activité important du Groupe a été le soutien apporté à la mise en place d'études prospectives dans des populations en transition. Ainsi, parallèlement à l'étude de cohorte en Russie décrite dans la partie réservée au Groupe GEP, une étude prospective a été organisée avec succès dans la province du Golestân, dans le nord-est de l'Iran, région où le cancer de l'œsophage enregistre une incidence très élevée.

Les analyses concernent les facteurs de risque pour le cancer de l'œsophage et d'autres aspects importants englobant le statut socioéconomique, la température élevée des boissons, la consommation de thé, l'état de la dentition, l'hygiène buccale, les habitudes alimentaires, les mutations de BRCA2 et l'usage d'opium (Abnet et coll., 2008; Akbari et coll., 2008; Hakami et coll., 2008; Islami et coll., 2009a; Islami et coll., 2009b; Islami et coll., 2009c; Nasrollahzadeh et coll., 2008; Pourshams et coll., 2009).

En ce qui concerne les cancers professionnels, nous avons terminé une étude cas-témoins du cancer du poumon chez les travailleurs européens du bitume, destinée à déterminer si le risque accru, décelé lors de la phase de cohorte historique de l'étude, résulte de l'exposition aux fumées de bitume ou à d'autres agents de l'industrie du bitume, ou bien à des facteurs de confusion tels que le tabagisme et d'autres expositions dans d'autres industries. La publication des résultats est prévue pour 2010–2011.

Dans le cadre du projet SYNERGY, dix études cas-témoins du cancer du pou-

mon ont été rassemblées pour étudier les effets conjoints de cancérogènes professionnels particuliers (amiante, HAP, chrome, nickel et silice cristalline) et du tabagisme. Une matrice emploi-exposition est actuellement développée à partir des mesures fournies par les principales banques de données d'exposition des pays participants. Cette grande série de données permettra également de chercher des réponses aux nombreuses questions ouvertes en matière de cancérogenèse pulmonaire, concernant les expositions professionnelles et autres. Une étroite collaboration avec ILCCO est prévue et les premiers résultats sont attendus en 2010.

En ce qui concerne la prévention du tabagisme, au cours de la période biennale 2008–2009, le Groupe a accueilli une réunion d'experts internationaux (31 mars au 5 avril 2008) pour évaluer l'efficacité des lois anti-tabac sur la réduction du tabagisme passif, et leurs effets sur la santé et les comportements des fumeurs. Un résumé des principales conclusions de cette réunion a été publié dans la revue *Lancet Oncology*, en juillet de la même année (Pierce & Leon,

2008). Le Groupe a également terminé la publication de deux volumes de la série du CIRC sur la lutte anti-tabac (*Handbooks of Cancer Prevention on Tobacco Control*). Il s'agit du Volume 12 concernant les méthodes d'évaluation des politiques anti-tabac (*Methods for Evaluating Tobacco Control Policies*) (IARC, 2008) et du Volume 13 concernant l'efficacité des politiques sans tabac (*The Effectiveness of Smoke-free Policies*) (IARC, 2009). Les demandes de traduction partielle du volume 12 en allemand et en japonais que nous avons reçues ont été subventionnées. De plus, à l'occasion de la 14^{ème} conférence «Tabac ou Santé» qui s'est tenue à Mumbai, au mois de mars 2008, le Groupe a coordonné une ses-

sion complète sur les principaux résultats de la série des *Handbooks* concernant les politiques anti-tabac. Cette série d'ouvrages et leur diffusion soutiendront la mise en œuvre de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte anti-tabac. La planification du Volume 14 de la série concernant l'efficacité des politiques fiscales sur la lutte anti-tabac (*Effectiveness of Tobacco Taxes in Controlling Tobacco Use*) progresse. La réunion des experts est programmée du 17 au 22 mai 2010, les grandes lignes du volume sont définies et les auteurs correspondants déjà identifiés. La publication est prévue en 2011.

Au cours de cette période biennale, le Groupe a établi des contacts préliminaires au Yémen, avec des chercheurs de l'université de Sanaa et du Centre national du Cancer à Sanaa. Il a préparé un protocole d'étude préliminaire pour planifier conjointement et entreprendre une étude cas-témoins des facteurs liés au mode de vie et du cancer des VADS, en mettant l'accent sur le rôle étiologique possible de la mastication du khat dans les cancers de la bouche, du pharynx et de l'œsophage. Cette étude sera la première à apporter des informations sur l'existence ou non d'une association entre l'usage du khat et le cancer des VADS, dans un pays où l'on enregistre une incidence élevée de cancer de la bouche.

La Section exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Commission européenne
National Institutes of Health
Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET), France
Ligue contre le Cancer, comité du Rhône, France
Région Rhône-Alpes, France
INSERM, France
Institut national du Cancer en France (INCA)
Université de Brescia, Italie
DGUV, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
World Cancer Research Fund, RU
Nutricia Research Foundation, Pays-Bas
Conservation of Clean Air and Water in Europe (Concawe)
European Bitumen Association (Eurobitume)
European Asphalt Paving Association (EAPA)
National Asphalt Pavement Association (NAPA), Etats-Unis
Asphalt Roofing Manufacturers Association (ARMA)
National Roofing Contractors Association (NRCA), Etats-Unis

La Section Environnement exprime sa reconnaissance aux personnes suivantes pour leur collaboration :

Christian Abnet, Rockville, Etats-Unis ; Hans-Olov Adami, Stockholm, Suède ; Antonio Agudo, Barcelone, Espagne ; Wolfgang Ahrens, Brême, Allemagne ; Jane Allen, Washington, Etats-Unis ; Aage Andersen, Oslo, Norvège ; Nikolaus Becker, Heidelberg, Allemagne ; Thomas Behrens, Brême, Allemagne ; Vladimir Bencko, Prague, République tchèque ; Simone Benhamou, Villejuif, France ; Ingvar Bergdahl, Umea, Suède ; Douglas Bettcher, Genève, Suisse ; Jillian M. Birch, Manchester, RU ; Aaron Blair, Rockville, MD, Etats-Unis ; Stefania Boccia, Rome, Italie ; Christine Bouchardy, Genève, Suisse ; Freddie Bray, Oslo, Norvège ; David Brewster, Edinbourg, RU ; Elizabeth Brown, Rockville, Etats-Unis ; Thomas Brüning, Bochum, Allemagne ; Irene Brüske-Hohlfeld, Neuherberg, Allemagne ; Patricia Buffler, Berkeley, Etats-Unis ; Igor Burstyn, Edmonton, Canada ; Cristina Canova, Padoue, Italie ; Neil Caporaso, Bethesda, Etats-Unis ; Adrian Cassidy, Liverpool, RU ; Xavier Castellsague, Barcelone, Espagne ; Frank Chaloupka, Chicago, Etats-Unis ; Chu Chen, Seattle, Etats-Unis ; Wong-Ho Chow, Bethesda, Etats-Unis ; Luke Clancy, Dublin, Irlande ; Pier Luigi Cocco, Cagliari, Italie ; Dario Consonni, Milan, Italie ; David Christiansi, Boston, Etats-Unis ; David Conway, Glasgow, RU ; Giovanni Corrao, Milan, Italie ; Dirk Dahmann, Bochum, Allemagne ; Luigino Dal Maso, Aviano, Italie ; Alexander Daudt, Porto Alegre, Brésil ; Sandy Dawsey, Rockville, Etats-Unis ; Carolyn Dresler, Little Rock, Etats-Unis ; José Eluf-Neto, São Paulo, Brésil ; Eleonóra Fabiánová, Banská Bystrica, Slovaquie ; Leticia Fernandez, La Havane, Cuba ; Esteve Fernandez, Barcelone, Espagne ; John Field, Liverpool, RU ; Leticia Fernandez, La Havane, Cuba ; Joelle Fevotte, Lyon, France ; Tony Fletcher, Londres, RU ; Lenka Foretova, Brno, République tchèque ; Christina Funch Lassen, Copenhague, Danemark ; Silvano Gallus, Milan, Italie ; Rainer van

Gelder, Sankt Augustin, Allemagne ; Maura Gillison, Baltimore, Etats-Unis ; Anna Gilmore, Bath, RU ; Fiona Godfrey, Paris, France; Ellen Gritz, Houston, Etats-Unis ; Isabelle Groß, Bochum, Allemagne ; Per Gustavsson, Stockholm, Suède ; Johnni Hansen, Copenhagen, Danemark ; Joe Harford, Bethesda, MD, Etats-Unis ; Richard B. Hayes, Bethesda, Etats-Unis ; Dick Heederik, Utrecht, Pays-Bas ; Pirjo Heikkilä, Helsinki, Finlande ; Kari Hemminki, Huddinge, Suède ; Rolando Herrero, San José, Costa Rica ; Ivana Holcatova, Prague, République tchèque ; Elisabeth Holly, San Francisco, Etats-Unis ; Mariette Hooiveld, Nimègue, Pays-Bas ; Vladimir Janout, Olomouc, République tchèque ; Dhaval Jetly, Ahmedabad, Inde ; Karl-Heinz Jöckel, Essen, Allemagne ; Christoffer Johansen, Copenhagen, Danemark ; Jøn G. Jønasson, Reykjavik, Islande ; Timo Kauppinen, Helsinki, Finlande ; Karl Kelsey, Boston, Etats-Unis ; Kristina Kjaerheim, Oslo, Norvège ; Sergio Koifman, Rio de Janeiro, Brésil ; Pagona Lagiou, Athènes, Grèce ; Maria Teresa Landi, Bethesda, Etats-Unis ; Jérôme Lavoué, Lausanne, Suisse ; Hans Kromhout, Utrecht, Pays-Bas ; Pagona Lagiou, Athènes, Grèce ; Sverre Langård, Oslo, Norvège ; Philip Lazarus, Hershey, Etats-Unis ; Fabio Levi, Lausanne, Suisse ; José Eduardo Levi, São Paulo, Brésil ; David Levy, Calverstone, Etats-Unis ; Donghui Li, Houston, Etats-Unis ; Marja-Liisa Lindbohm, Helsinki, Finlande ; Jolanta Lissowska, Varsovie, Pologne ; Ray Lowry, Newcastle, RU ; Danièle Luce, Villejuif, France ; Gary Macfarlane, Manchester, RU ; Manoj Mahimkar, Mumbai, Inde ; Patrick Maisonneuve, Milan, Italie ; Reza Malekzadeh, Téhéran, Iran ; Andrea 't Mannetje, Wellington, Nouvelle-Zélande ; Dana Mates, Bucarest, Roumanie ; Aleyamma Mathew, Trivandrum, Inde ; Elena Matos, Buenos Aires, Argentine ; Marc Maynadié, Dijon, France ; Mary McBride, Vancouver, Canada ; Bernard McCartan, Dublin, Irlande ; Ana Menezes, Pelotas, Brésil ; Sofia D. Merajver, Ann Arbor, Etats-Unis ; Franco Merletti, Turin, Italie ; Andres Metspalu, Tartu, Estonie ; Dario Mirabelli, Turin, Italie ; Anush Moukeria, Moscou, Russie ; Joshua Muscat, Hershey, Etats-Unis ; Alexandra Nieters, Heidelberg, Allemagne ; Hannu Norppa, Helsinki, Finlande ; Silvia Novello, Turin, Italie ; Olof Nyrén, Stockholm, Suède ; Jørgen Olsen, Copenhagen, Danemark ; Andrew Olshan, Chapel Hill, Etats-Unis ; Neil Pearce, Wellington, Nouvelle-Zélande ; Markku Pekurinen, Helsinki, Finlande ; Armando Peruga, Genève, Suisse ; Beate Pesch, Bochum, Allemagne ; Susan Peters, Utrecht, Pays-Bas ; Gloria Petersen, Rochester, Etats-Unis ; Richard Peto, Oxford, RU ; John Pierce, San Diego, Etats-Unis ; Iris Pigeot, Brême, Allemagne ; Nils Plato, Stockholm, Suède ; Hermann Pohlbel, Brême, Allemagne ; Lützen Portengen, Utrecht, Pays-Bas ; Akram Pourshams, Téhéran, Iran ; Eero Pukkala, Helsinki, Finlande ; Mark Purdue, Bethesda, Etats-Unis ; Lorenzo Richiardi, Turin, Italie ; Marjorie Romkes, Pittsburgh, Etats-Unis ; Peter Rudnai, Budapest, Hongrie ; Konrad Rydzynsky, Lodz, Pologne ; Suleeporn Sangrajrang, Bangkok, Thaïlande ; Silvia de Sanjosé, Barcelone, Espagne ; Stephen Schwartz, Seattle, Etats-Unis ; Chia Kee Seng, Singapour ; Jack Siemiatycki, Montréal, Canada ; Judith Shaham, Raanana, Israël ; K. T. Shenoy, Trivandrum, Inde ; Lorenzo Simonato, Padoue, Italie ; Elaine Smith, Iowa City, Etats-Unis ; Amr Soliman, Ann Arbor, Etats-Unis ; Masoud Sotoudeh, Téhéran, Iran ; Margaret Spitz, Houston, Etats-Unis ; Anthony Staines, Dublin, Irlande ; Eduardo De Stefani, Montevideo, Uruguay ; Isabelle Stücker, Villejuif, France ; Erich Sturgis, Houston, Etats-Unis ; Sunil Surange, Bhopal, Inde ; Ole Svane, Copenhagen, Danemark ; Neonila Szeszenia-Dabrowska, Lodz, Pologne ; Renato Talamini, Aviano, Italie ; Jon M. Tonita, Saskatchewan, Canada ; Elizabeth Tracey, Kings Cross, Australie ; Antonia Trichopoulou, Athènes, Grèce ; Dimitrios Trichopoulos, Athènes, Grèce ; Donna Vallone, Washington, Etats-Unis ; Lars Vatten, Oslo, Norvège ; Carlo La Vecchia, Milan, Italie ; Gajalakshmi Vandenhan, Chennai, Inde ; Roel Vermeulen, Utrecht, Pays-Bas ; Paolo Vineis, Turin, Italie ; Frank de Vocht, Manchester, RU ; Martine Vornanen, Tampere, Finlande ; Qingyi Wei, Houston, Etats-Unis ; Elisabete Weiderpass, Oslo, Norvège ; Denise Whitby, Frederick, Etats-Unis ; Heinz-Erich Wichmann, Neuherberg, Allemagne ; Debbie Winn, Bethesda, Etats-Unis ; Victor Wünsch-Filho, São Paulo, Brésil ; Ayda Yurekli, Genève, Suisse ; David Zaridze, Moscou, Russie ; Witold Zatonski, Varsovie, Pologne ; Zuo-Feng Zhang, Los Angeles, Etats-Unis ; Ariana Znaor, Zagreb, Croatie.

PUBLICATIONS

- Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K, Merat S, Pourshams A, Marjani HA, Ebadati A, et al. (2008). Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Nov;17(11):3062-8.
- Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amani D, Islami F, Li S, Zandvakili I, Shakeri R, Sotoudeh M, Aghcheli K, et al. (2008). Germline BRCA2 mutations and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* Feb 21;27(9):1290-6.
- Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El GF, Bouvard V, Altieri A, Coglianò V (2007). Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* Apr;8(4):292-3.
- Berthiller J, Lee YC, Boffetta P, Wei Q, Sturgis EM, Greenland S, Morgenstern H, Zhang ZF, Lazarus P, Muscat J, et al. (2009). Marijuana smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* May;18(5):1544-51.
- Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Buchner F, Key T, Boeing H, et al. Fruit and Vegetable Intake and Overall Cancer Risk in the EPIC Study. *J.Natl.Cancer Inst.*, sous presse.
- Boffetta P, McLaughlin JK, La VC, Tarone RE, Lipworth L, Blot WJ (2008). False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty. *J.Natl.Cancer Inst.* Jul 16;100(14):988-95.
- Boffetta P, McLaughlin JK, Vecchia CL, Tarone RE, Lipworth L, Blot WJ (2009). A further plea for adherence to the principles underlying science in general and the epidemiologic enterprise in particular. *Int.J.Epidemiol.* Jan 15.
- Boffetta P, Tubiana M, Hill C, Boniol M, Aurengo A, Masse R, Valleron AJ, Monier R, de TG, Boyle P, et al. (2009). The causes of cancer in France. *Ann. Oncol.* Mar;20(3):550-5.
- Boffetta P, van der HO, Krickler A, Nieters A, de SS, Maynadié M, Cocco PL, Staines A, Becker N, Font R, et al. (2008). Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study. *Int.J.Epidemiol.* Oct;37(5):1080-94.

- Chuang SC, Hashibe M, Scelo G, Brewster DH, Pukkala E, Friis S, Tracey E, Weiderpass E, Hemminki K, Tamaro S, et al. (2008). Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Jun;17(6):1543-9.
- Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliewer EV, Hemminki K, Weiderpass E, Pukkala E, Tracey E, et al. (2008). Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int. J. Cancer* Nov 15;123(10):2390-6.
- Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A, Kamangar F, Nemati M, Pourshams A, Islami F, Nasrollahzadeh D, Saberi-Firoozi M, Birkett N, et al. (2008). Dietary intake of benzo(a)pyrene and risk of esophageal cancer in north of Iran. *Nutr. Cancer*;60(2):216-21.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal ML, Daudt AW, Fabianova E, et al. (2009). 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.* Feb;18(2):541-50.
- Heck JE, Sapkota A, Vendhan G, Roychowdhury S, Dikshit RP, Jetly DH, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M (2008). Dietary risk factors for hypopharyngeal cancer in India. *Cancer Causes Control* Dec;19(10):1329-37.
- IARC (2008). IARC Handbook of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol.12: Methods for Evaluating Tobacco Control Policies. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- IARC (2009). IARC Handbook of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 13: Evaluating the effectiveness of smoke-free policies. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F (2009). High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int. J. Cancer* Aug 1;125(3):491-524.
- Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, bedi-Ardekani B, Merat S, Nasserimoghaddam S, Semnani S, Sepehr A, et al. (2009). Socio-economic status and oesophageal cancer: results from a population-based case-control study in a high-risk area. *Int. J. Epidemiol.* Aug;38(4):978-88.
- Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, bedi-Ardekani B, Merat S, Vahedi H, Semnani S, et al. (2009). Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BMJ*;338:b929.
- Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Ferrari P, Slimani N, Jansen EH, Pischon T, Rinaldi S, Tjonneland A, et al. (2009). Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Sep;18(9):2485-91.
- Jenab M, McKay J, Slimani N, Rinaldi S, Norat T, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Boffetta P, Autier P, Riboli E (2008). Circulating Vitamin D Concentration, Vitamin D Receptor Polymorphisms and the Risk of Colorectal Cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). IARC-EACR-AACR-ECNIS Symposium, Lyon, France, 2008.
- Jenab M, Slimani N, Bictash M, Ferrari P, Bingham SA (2009). Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons. *Hum. Genet.* Jun;125(5-6):507-25.
- Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang ZF, Muscat J, Lazarus P, Matos E, Hayes RB, Winn DM, et al. (2008). Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* Aug;17(8):1974-81.
- Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi V, Brennan P, Mathew BS, Boffetta P (2008). Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. *Br. J. Cancer* Jul 8;99(1):207-13.
- Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi VC, Brennan P, Binukumar BP, Boffetta P (2009). Physical activity levels among urban and rural women in south India and the risk of breast cancer: a case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.* Sep;18(5):368-76.
- Maule M, Scelo G, Pastore G, Brennan P, Hemminki K, Pukkala E, Weiderpass E, Olsen JH, Tracey E, McBride ML, et al. (2008). Risk of second malignant neoplasms after childhood central nervous system malignant tumours: an international study. *Eur. J. Cancer* Apr;44(6):830-9.
- Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Aghcheli K, Sotoudeh M, Islami F, Abnet CC, Shakeri R, Pours-hams A, Marjani HA, Nouraei M, et al. (2008). Opium, tobacco, and alcohol use in relation to oesophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of Iran. *Br. J. Cancer* Jun 3;98(11):1857-63.
- Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal ML, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, et al. (2009). Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int. J. Cancer* Jan 15;124(2):394-401.
- Pierce JP, Leon M (2008). Effectiveness of smoke-free policies. *Lancet Oncol* Jul;9(7):614-5.
- Pourshams A, Khademi H, Malekshah AF, Islami F, Nouraei M, Sadjadi AR, Jafari E, Rakhshani N, Salehi R, Semnani S, et al. (2009). Cohort Profile: The Golestan Cohort Study--a prospective study of esophageal cancer in northern Iran. *Int. J. Epidemiol.* Mar 30.
- Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, Roychowdhury S, Dikshit RP, Brennan P, Hashibe M, Boffetta P (2007). Smokeless tobacco and increased risk of hypopharyngeal and laryngeal cancers: a multicentric case-control study from India. *Int. J. Cancer* Oct 15;121(8):1793-8.
- Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, Roychowdhury S, Dikshit RP, Brennan P, Hashibe M, Boffetta P (2008). Indoor air pollution from solid fuels and risk of hypopharyngeal/laryngeal and lung cancers: a multicentric case-control study from India. *Int. J. Epidemiol.* Apr;37(2):321-8.
- Tramacere I, Scotti L, Bagnardi V, Jenab M, Bellocco R, Rota M, Corrao G, Bravi F, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int. J. Cancer*, sous presse.
- van Duijnhoven FJ, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, Casagrande C, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, et al. (2009) Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr* May;89(5):1441-52.
- Vrieling A, Verhage BA, van Duijnhoven FJ, Jenab M, Overvad K, Tjonneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, et al. (2009). Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer* Apr 15;124(8):1926-34.
- World Cancer Research Fund (2007). Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, D.C.: World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research;

GROUPE RAYONNEMENTS (RAD)

Chef

Dr Ausrele Kesminiene
Dr Elisabeth Cardis
(jusqu'en mars 2008)

Chercheurs

Dr Evgenya Ostroumova
Dr Isabelle Thierry-Chef
Dr Martine Vrijheid
(jusqu'en janvier 2008)

Assistants techniques

Monika Moissonnier
Marie Sanchez
(jusqu'en mai 2008)
Hélène Tardy
(jusqu'en juin 2008)
Vanessa Tenet
(jusqu'en août 2009)

Secrétaire

Catherine Chassin

Chercheurs en visite et boursiers post-doctoraux

Dr Anne-Sophie Evrard
(jusqu'en janvier 2009)
Dr Andrei Karotki

LES TRAVAUX DU GROUPE RAYONNEMENTS COUVRENT À LA FOIS LES RAYONNEMENTS IONISANTS ET NON IONISANTS.

Le principal objectif de la recherche sur les rayonnements ionisants est d'apporter des réponses à certaines questions non résolues en matière de radioprotection et de cancérogenicité des rayonnements, en particulier l'allure de la relation dose-effet aux faibles doses, les effets des différents types de rayonnements, ainsi que la variabilité individuelle dans le risque de cancer et la prédisposition génétique au cancer.

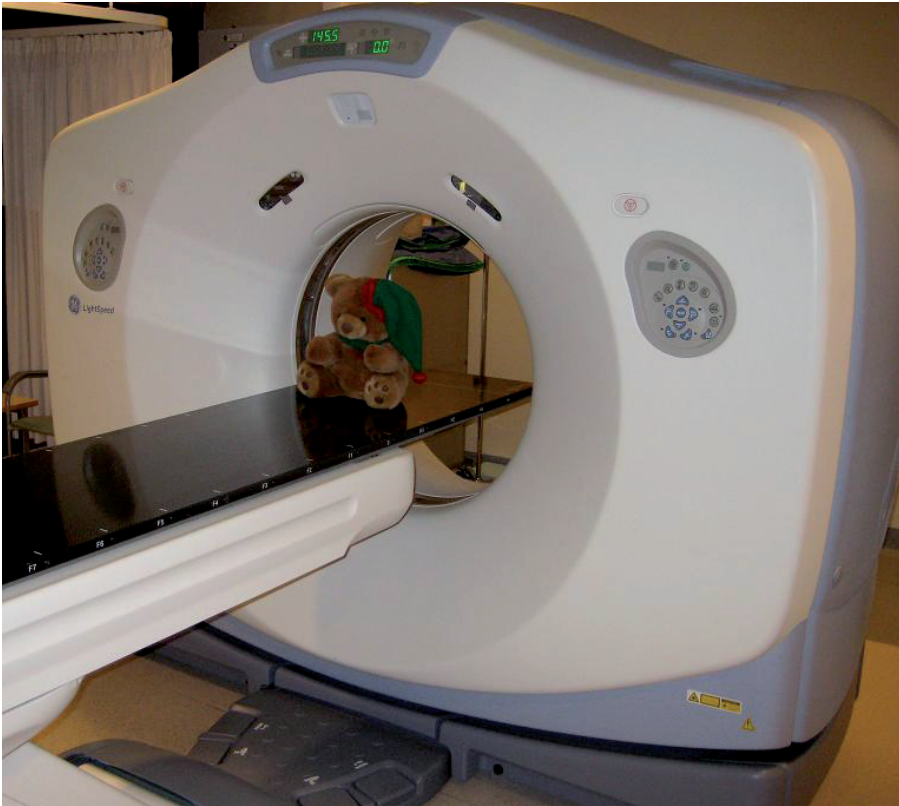
Une augmentation sans précédent de l'utilisation de sources de champs électromagnétiques non ionisants, aussi bien dans des contextes professionnels qu'environnementaux, a provoqué l'inquiétude du public concernant d'éventuels risques sur la santé associés à cet usage. Les recherches du CIRC ont été axées essentiellement sur l'exposition aux rayonnements dans les radiofréquences (RF) émis par les téléphones portables.

RAYONNEMENTS IONISANTS

Les études cas-témoins des hémopathies malignes et du cancer de la thyroïde chez les liquidateurs de Tchernobyl venant de Biélorussie, d'Estonie, de Lettonie, de Lituanie et de Russie ont été finalisées. Les deux études comportaient 107 cas de cancers de la thyroïde et 117 cas de tumeurs des tissus lymphoïdes et hématopoïétiques et 904 témoins. Toutes pathologies malignes hématologiques confondues, l'excès de risque relatif (ERR) pour 100 mGy était égal à 0,60 avec un intervalle de confiance (IC) à 90% compris entre -0,02 et 2,35 (Kesminiene et coll., 2008). L'ERR pour les leucémies autres que les

leucémies lymphoïdes chroniques (CLL) atteignait 0,50 (IC à 90% compris entre 0,38 et 5,7) et pour les CLL, l'ERR était à 0,47 (IC à 90% compris entre n.d. et 7,6). Le risque de cancer de la thyroïde était aussi nettement plus élevé, semblable à celui obtenu lors de récentes études sur le cancer de la thyroïde après exposition à l'iode 131 pendant l'enfance, l'ERR pour 100 mGy étant égal à 0,38 (IC à 95% compris entre 0,10 et 1,09) (Kesminiene et coll., soumis pour publication).

Le **Projet GENE-RAD-RISK** a été entrepris pour évaluer précisément si les porteurs d'allèles pathogènes des gènes de reconnaissance et de réparation des lésions à l'ADN présentaient un risque accru de cancer du sein, après exposition à des rayonnements ionisants, même à faibles doses. Une étude multinationale (France, Italie, Pays-Bas et RU) du risque de cancer du sein avant ménopause est en cours dans des populations choisies sur la base d'une forte prévalence d'exposition aux rayonnements (survivants de cancers de l'enfant et de lymphome de Hodgkin) et/ou d'une prévalence élevée de mutations connues dans des gènes de prédisposition (porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2). Plus de 600 cas de cancer du sein ont été identifiés à ce jour dans les cohortes de survivants de lymphome de Hodgkin et de cancers de l'enfant, et près de 1500 cas dans les cohortes de porteurs de mutations. Le recueil des données et la reconstruction de doses de rayonnements ayant été achevés, les analyses devraient être terminées début 2010.



Avec la permission de J. Seppala, Hôpital universitaire de Turku, Finlande

Les rayonnements à des fins diagnostiques représentent un outil indispensable de la médecine moderne qui peut parfois sauver des vies. Toutefois, l'utilisation croissante des rayons X et des techniques délivrant des doses de rayonnements assez fortes (tomodensitométrie et procédures interventionnelles) est un réel sujet d'inquiétude en matière de radioprotection, particulièrement chez les enfants et les adolescents. L'utilisation croissante des rayonnements en pédiatrie, dans un but diagnostique, offre donc une occasion unique d'aborder les éventuels effets sur la santé de faibles doses de rayonnements dans une population a priori particulièrement sensible. C'est l'objectif du projet **Child-Med-Rad** destiné, d'une part, à évaluer s'il est possible d'établir des cohortes trans-nationales pour un suivi à long terme et, d'autre part, à formuler des recommandations sur les futurs besoins de la recherche. L'Allemagne, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la France, les Pays-Bas, le RU et la Suède sont impliqués dans ce projet depuis le début. Des chercheurs américains, australiens, canadiens, coréens, israéliens, japonais, et de l'OMS (Genève) participent également à ce projet en tant qu'experts pour garantir une parfaite harmonisation des études projetées avec les autres activi-

tés déjà existantes ou planifiées dans le monde.

En dépit de nombreuses études, les conséquences exactes de l'accident de Tchernobyl restent encore sujettes à débat, et de grandes divergences d'opinion se sont manifestées quant aux orientations futures de la recherche sur la santé. Le projet baptisé **Agenda pour la Recherche sur Tchernobyl (ARCH)** est une 'étude d'opportunité' de toutes les recherches pertinentes sur le sujet, pour déterminer les domaines où doivent davantage porter les efforts de recherche et donner un avis sur la valeur potentielle des études proposées pour la prise de décisions en santé publique. La principale retombée du projet ARCH consistera à établir un agenda de recherche stratégique (ARS) pour les recherches à court terme, à moyen terme et à long terme, sur les conséquences de cet accident en matière de santé. Le développement d'un ARS fondé nécessite les efforts coordonnés d'un nombre décisif d'experts ayant une parfaite connaissance des effets de l'accident sur la santé des hommes. Les partenaires du projet sont dispersés dans toute l'Europe, y compris dans les trois pays les plus affectés : la Biélorussie, la Fédération de Russie et l'Ukraine.

L'étude **INTERPHONE** est à présent terminée. Il s'agit d'une série d'études cas-témoins multinationales, destinées à déterminer si l'utilisation du téléphone portable augmente le risque de cancer, plus précisément si les radiofréquences émises par les téléphones portables sont cancérigènes. Des études séparées ont ainsi été réalisées pour le neurinome de l'acoustique, les gliomes, les méningiomes et les tumeurs de la parotide. Ces études utilisent un protocole commun. Elles ont été réalisées en Allemagne, en Australie, au Canada, au Danemark, en Finlande, en France, en Israël, en Italie, au Japon, en Nouvelle-Zélande, en Norvège, au RU et en Suède. Les détails du protocole d'étude et des procédures ont été publiés (Cardis et coll., 2007). Un manuscrit présentant les résultats des analyses internationales sur la relation entre utilisation du téléphone mobile et risque de gliome et de méningiome a été soumis pour publication.

PUBLICATIONS

Cardis E, Deltour I, Mann S, Moissonnier M, Taki M, Varsier N, Wake K and Wiart J (2008). Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain. *Phys Med Biol.* 53(11):2771-83.

Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, Malakhova IV, Kurtinaitis J, Stengrevics A, Tekkel M, Anspaugh LR, Bouville A, Chekin S, Chumak VV, Drozdovitch V, Gapanovich V, Golovanov I, Hubert P, Illichev SV, Khaït SE, Krjuchkov VP, Maceïka E, Maksyoutov M, Mirkhaidarov AK, Polyakov S, Shchukina N, Tenet V, Tserakhovich TI, Tsykalo A, Tukov AR, Cardis E (2008). Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. *Radiat Res.* 170(6):721-35.

Kryuchkov V, Chumak V, Maceïka E, Anspaugh LR, Cardis E, Bakhanova E, Golovanov I, Drozdovitch V, Luckyanov N, Kesminiene A, Voillequé P, Bouville A (2009). RADRUE method for reconstruction of external photon doses for Chernobyl liquidators in epidemiological studies. *Health Phys.* 97(4):275-98.

Thierry-Chef I, Simon SL, Land CE and Miller DL (2008). Radiation Dose to the Brain and Subsequent Risk of Developing Brain Tumors in Pediatric Patients Undergoing Interventional Neuroradiology Procedures. *Radiat Res.* 170(5):553-65.

Thierry-Chef I (2008). Podcast related to the article entitled "Radiation Dose to the Brain and Subsequent Risk of Developing Brain Tumors in Pediatric Patients Undergoing Interventional Neuroradiology Procedures". *Radiat Res.* 170(5):553-65. (<http://www.radres.org/podcast/>)

Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Gilbert E, Habib RR, Howe G, Malke H, Muirhead CR, Richardson DB, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M, for the 15-Country Study Group (2008). Ionising radiation and risk of chronic lymphocytic leukaemia in the 15-country study of nuclear industry workers. *Radiat Res.* 170(5):661-665.

Vrijheid M, Armstrong BK, Bédard D, Brown J, Deltour I, Iavarone I, Krewski D, Lagorio S, Moore S, Richardson L, Giles GG, McBride M, Parent M-E, Siemiatycki J, Cardis E (2009). Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 19(4):369-81.

Vrijheid M, Richardson L, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Carroll M, Chetrit A, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hours M, Iavarone I, Lagorio S, Lönn S, McBride M, Parent ME, Sadezki S, Salminen T, Sanchez M, Schlehofer B, Schüz J, Siemiatycki J, Tynes T, Woodward A, Yamaguchi N, Cardis E (2009). Quantifying the impact of selection bias

caused by non-participation in a case-control study of mobile phone use. *Ann Epidemiol.* 19(1):33-41.

ARTICLES SOUMIS POUR PUBLICATION EN 2009

Korobova E, Anoshko Y, Kesminiene A, Kouvyline A, Romanov S, Tenet V, Suonio E and Cardis E. Evaluation of stable iodine status of the areas affected by the Chernobyl accident in an epidemiological study in Belarus and the Russian Federation. *Journal of Geochemical Exploration.* (Soumis pour publication en février 2009).

Drozdovitch V, Khrouch V, Maceïka E, Zvonova I, Vlasov O, Bratilova A, Gavrillin Y, Goulko G, Hoshi M, Kesminiene A, Shinkarev S, Tenet V, Cardis E, Bouville A. Reconstruction of radiation doses in a case-control study of thyroid cancer following the Chernobyl accident. *Health Phys.* (Soumis pour publication en septembre 2009).



SECTION NUTRITION ET MÉTABOLISME (NME)

Chef
Dr Silvia Franceschi

UNE MAUVAISE ALIMENTATION EST UN IMPORTANT FACTEUR DE RISQUE DE CANCER DANS LES PAYS DÉVELOPPÉS, MÊME SI LE RÔLE ET LES MODES D'ACTION DE FACTEURS NUTRITIONNELS SPÉCIFIQUES RESTENT ENCORE À ÉLUCIDER. EN EFFET, LA SURCHARGE PONDÉRALE ET L'OBÉSITÉ REPRÉSENTENT UNE ÉPIDÉMIE MONDIALE QUI CONTRIBUE AU DÉVELOPPEMENT D'UN CERTAIN NOMBRE DE MALADIES CHRONIQUES COURANTES, DONT LE CANCER. DANS LE MÊME TEMPS, LE MANQUE D'EXERCICE PHYSIQUE ET LE DÉSÉQUILIBRE ÉNERGÉTIQUE SONT DE PLUS EN PLUS RECONNUS COMME DES DÉTERMINANTS IMPORTANTS DU RISQUE DE CANCER. DANS LES PAYS À FAIBLE ET MOYEN REVENU, LE RÔLE DE L'ALIMENTATION EST NETTEMENT MOINS ÉTUDIÉ, ET LES RECHERCHES FUTURES DEVRONT S'INTÉRESSER AUTANT À LA SOUS-ALIMENTATION QU'À LA SURALIMENTATION.

A l'occasion de la récente réorganisation de la structure scientifique du CIRC, une nouvelle Section a été créée : la Section Nutrition et Métabolisme. Ses principaux objectifs consistent à étudier les causes et la prévention du cancer en relation avec l'alimentation (biomarqueurs de l'alimentation), l'obésité, le manque d'exercice physique et les hormones endogènes, en s'appuyant sur différentes études cliniques et épidémiologiques existantes (par ex., EPIC) ou nouvellement mises en œuvre dans les pays développés et les pays à faible et moyen revenu. La Section NME est également chargée d'étudier le rôle de la nutrition et du métabolisme dans l'étiologie des cancers, en utilisant les installations de laboratoire du CIRC et en s'appuyant sur les expertises complémentaires, internes et externes, et sur des collaborations.

Le recrutement d'un nouveau chef de Section est en cours. Par conséquent, de nouvelles activités de recherche pour la prochaine période biennale sont en discussion. C'est pourquoi seules les activités du Groupe Evaluation des Expositions alimentaires (DEX) (précédemment Equipe Nutrition et Hormone [NTR]) sont présentées dans ce document.

GROUPE EVALUATION DES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES (DEX)

Chef

Dr Nadia Slimani
(depuis avril 2009)

Chercheurs

Dr Sabina Rinaldi
Dr Véronique Chajès (chercheur
en visite depuis mars 2008)

Boursiers post-doctoraux

Dr Heinz Freisling
(depuis mars 2009)
Dr Inge Huybrechts
(depuis avril 2008)
Dr Aurélie Moskal
(depuis février 2009)
Dr Kimberley Bouckaert
(février 2008 à février 2009)

Secrétariat

Myriam Adjal
(jusqu'en février 2009)
Nicole Suty
(jusqu'en octobre 2008)

Assistants techniques

David Achaintre
Carine Biessy
Corinne Casagrande
Geneviève Deharveng
Bertrand Hémon
Carole Manigand
(jusqu'en septembre 2008)
Jérôme Vignat

L'ALIMENTATION EST CONSIDÉRÉE COMME UN FACTEUR ENVIRONNEMENTAL CAPITAL DANS L'ÉTILOGIE DE PLUSIEURS CANCERS MAJEURS. TOUTEFOIS, IL EXISTE TOUJOURS DES RÉSULTATS CONTRADICTOIRES QUANT AUX RELATIONS ENTRE ALIMENTATION ET CANCER, CE QUI NÉCESSITE UNE ÉVALUATION CRITIQUE DES CONCEPTIONS D'ÉTUDE TRADITIONNELLES ET DES APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES EMPLOYÉES JUSQU'À PRÉSENT. LES PRINCIPAUX OBJECTIFS DU GROUPE DEX CONSISTENT À AMÉLIORER LA PRÉCISION, LA COMPRÉHENSION ET L'INTERPRÉTATION DES EXPOSITIONS ALIMENTAIRES ET À RENFORCER LA PROBABILITÉ DE DÉTECTER DES ASSOCIATIONS ENTRE ALIMENTATION ET CANCER ET D'AUTRES MALADIES INTERMÉDIAIRES, DANS LE CADRE D'ÉTUDES INTERNATIONALES. CES DEUX DERNIÈRES ANNÉES, DEX A SUIVI CINQ PRINCIPAUX AXES DE RECHERCHE DÉTAILLÉS CI-DESSOUS :

1. RECHERCHE AVANCÉE SUR LES MÉTHODES D'EXAMEN DES PRATIQUES ALIMENTAIRES ET LES ACTIVITÉS DE LABORATOIRE DANS LES ÉTUDES INTERNATIONALES

L'une des activités centrales du Groupe DEX consiste à développer des méthodes pour normaliser le recueil des données alimentaires, leur traitement et leur analyse statistique, dans le cadre de grandes études multicentriques internationales. Ceci nécessite le développement d'un programme informatique standardisé de rappel de consommation alimentaire des dernières 24 heures (EPIC-Soft®), ainsi que l'enrichissement et l'entretien d'une grande banque internationale standardisée des données alimentaires (ENDB) et de son système de gestion des données (EnMan). Au cours des deux dernières années, le programme EPIC-Soft, initialement développé pour EPIC au début des années 1990, a été considérablement restructuré et élargi, de façon à pouvoir servir de mé-

thode standard et de référence pour les prochaines études internationales. Par ailleurs, nous développons actuellement une plate-forme complète qui sera hébergée par le site internet du CIRC pour faciliter l'utilisation et la diffusion de toute la méthodologie EPIC-Soft. Des discussions au niveau international (avec l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments, la Direction Générale de la Santé et de la Protection des Consommateurs [DG-SANCO], l'OMS et le Réseau européen des Sources d'Information sur les Aliments [EuroFIR]) sont en cours, afin d'établir un réseau des futurs utilisateurs potentiels de cette plate-forme et prévoir de nouveaux projets interdisciplinaires en matière de recherche sur le cancer et de prévention.

Plus récemment, un nouveau projet méthodologique international a débuté pour comparer différentes approches multivariées (c'est-à-dire : analyse composante principale, analyse de groupe) pertinentes pour l'analyse des associations

alimentation-maladie dans le contexte d'une étude internationale. Dans le cadre de ce projet, le Groupe DEX, en collaboration avec le Groupe Biostatistiques (BST) du CIRC, est plus particulièrement chargé de l'analyse des comportements alimentaires et des profils biologiques, avec des applications déjà prévues au cancer et au diabète.

Le Groupe DEX apporte également son aide aux activités de laboratoire pour les analyses d'hormones dans le cadre de grandes études épidémiologiques. Ces deux dernières années, les activités de laboratoire étaient axées sur les études de validation des dosages de stéroïdes et de cytokines. Les dosages de facteurs inflammatoires et d'hormones sexuelles par immunoanalyses ont également été réalisés sur les échantillons sériques d'études épidémiologiques à grande échelle, à l'intérieur de la cohorte EPIC (cancers de l'endomètre et du col utérin). Parallèlement à ces analyses courantes, nous avons mis au point une méthode de référence pour le dosage sérique du Bisphénol A (BPA, xénoestrogène et conta-

minant alimentaire) par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

2. ETUDES TRANSVERSALES SUR L'ALIMENTATION ET LES BIOMARQUEURS DE L'ALIMENTATION

Suite à l'achèvement d'une base de données alimentaires standardisées, destinée à être utilisée dans le contexte international de l'étude EPIC (*Slimani et coll., 2007), le Groupe DEX a supervisé la préparation d'un numéro spécial du *European Journal of Clinical Nutrition*, intitulé *Nutrient Intakes and Patterns in EPIC* (*Slimani & Margetts eds, 2009). Parallèlement, une série d'analyses transversales s'appuyant sur des mesures standardisées des aliments et des biomarqueurs d'exposition (concentrations sanguines en acides gras, adduits d'acrylamide à l'hémoglobine) ont été publiées ou sont en cours. Ces analyses permettront, par exemple, une meilleure compréhension de deux nouveaux isomères plasmatiques des acides gras phospholipidiques (acide oléique *cis* C18:n-9 et acide laïdique *trans* C18:n-9,

soupçonnés d'accroître le risque de cancer) comme biomarqueurs respectifs de l'huile d'olive et de la margarine (*Saadatian-Elahi et coll., 2009).

3. ALIMENTATION, CANCER ET AUTRES MALADIES CHRONIQUES (MALADIES INTERMÉDIAIRES)

Le Groupe DEX s'intéresse spécifiquement à l'étude du rôle de l'alimentation et aux biomarqueurs de l'alimentation en relation avec le cancer (EPIC) et d'autres maladies chroniques telles que l'obésité et le diabète (projets PANACEA et INTERACT), avec plus récemment, un intérêt tout particulier pour les aliments industriels (acides gras trans industriels, acrylamide, aliments à fort indice énergétique et glycémique/charge glycémique, BPA). Dans le cadre du projet EPIC-PANACEA sur l'obésité et les facteurs liés au mode de vie, nous préparons des articles sur la relation entre obésité et alimentations riches en aliments à fort indice glycémique/charge glycémique et présentant des concentrations élevées en acides gras trans. Un article métho-

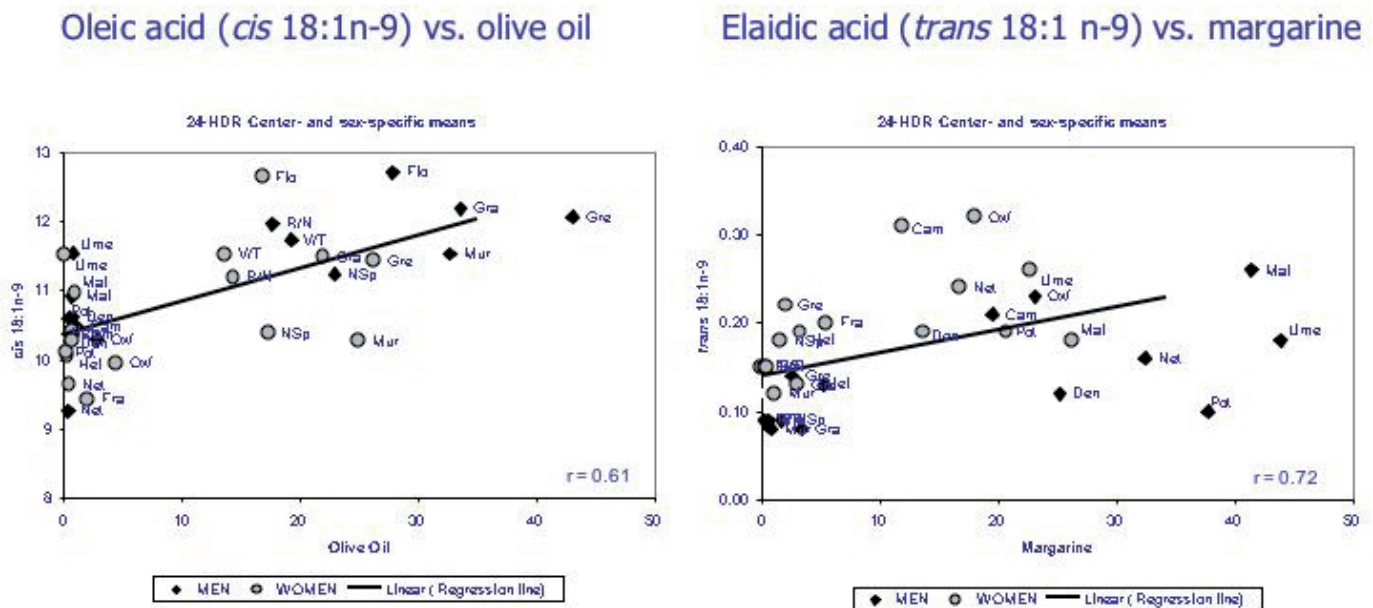


Figure 1. Deux isomères plasmatiques des acides gras mono-insaturés comme marqueurs de sources alimentaires ont apparemment des effets opposés en matière de cancer, Saadatian-Elahi et coll., Am. J. Clin., 2009

dologique est également en préparation concernant la sous-notification parmi les individus obèses, en utilisant à la fois les données alimentaires et celles des biomarqueurs.

4. HORMONES ET CANCER

Au cours de cette période biennale, nous avons concentré nos recherches sur les cancers du côlon-rectum, du col de l'utérus, de l'endomètre et de la thyroïde. Les résultats des études cas-témoins menées à l'intérieur de la cohorte EPIC sur le cancer colorectal ont montré une légère implication de l'hyperglycémie (Figure 2) et une modeste association avec les concentrations sériques en facteurs de croissance analogues à l'insuline (*Rinaldi et coll., 2008; *Rinaldi et coll., 2009). Le Groupe DEX a également assuré la coordination du groupe de travail sur le cancer de la thyroïde, à l'intérieur de la cohorte EPIC, et des études sont en cours concernant l'obésité, les hormones thyroïdiennes, les facteurs génésiques et le risque de cancer de la thyroïde.

5. APPUI À LA COORDINATION ET À LA GESTION DE L'ÉTUDE EPIC

Ces deux dernières années, le Groupe DEX a assuré l'assistance technique et la préparation d'une série de bases de données communes, mais aussi spécifiques à certains projets, pour un vaste réseau de 33 différents groupes de travail EPIC et des projets associés, avec notamment un nouveau mode de diffusion des données alimentaires et des résultats de l'étude EPIC. Le groupe a également fourni une assistance informatique et développé un système complexe de gestion de l'information de laboratoire (LIMS) permettant de récupérer des échantillons biologiques et d'obtenir les résultats de laboratoire correspondants.

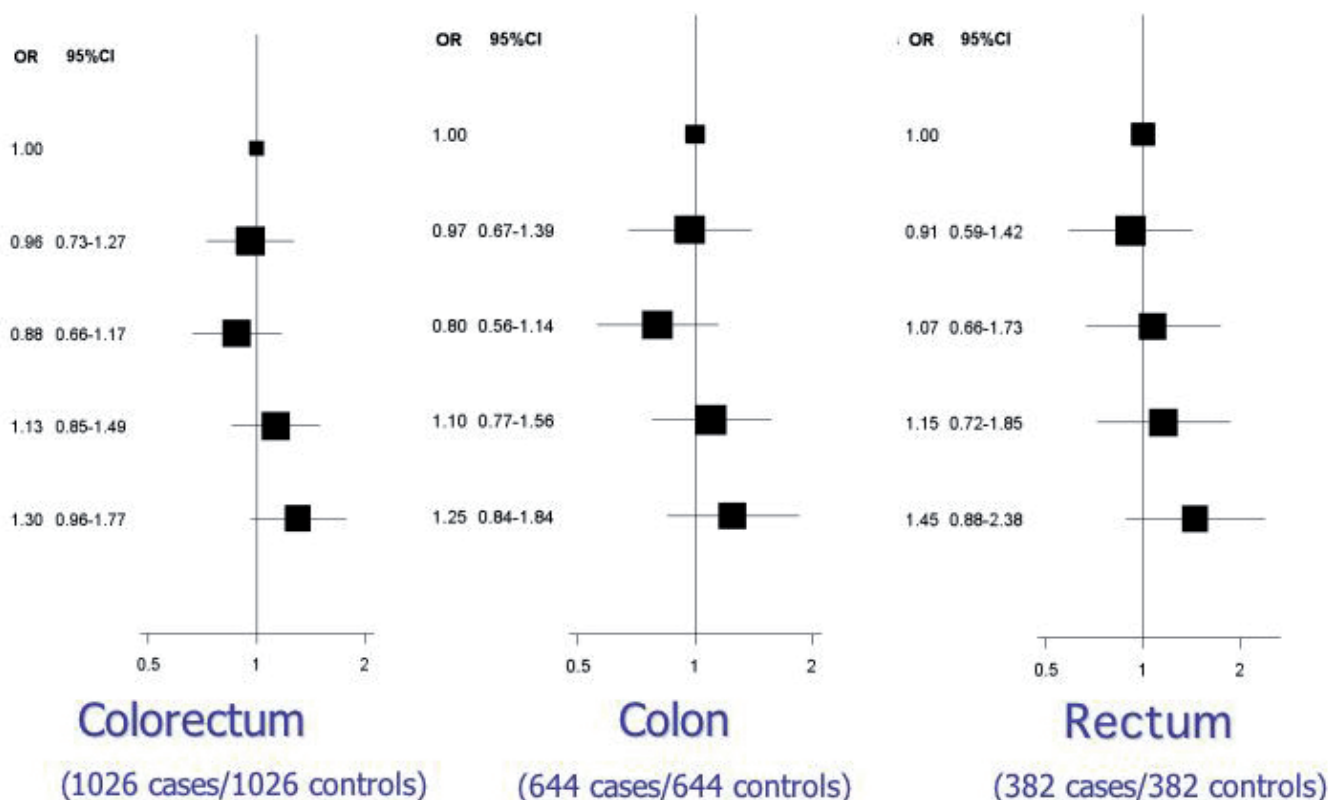


Figure 2. Hyperglycémie et risque de cancer colorectal : EPIC. Rinaldi et coll., 2009

RÉFÉRENCES

*Slimani N, Deharveng G, Unwin I, Southgate DA, Vignat J, Skeie G, Salvini S, Parpinel M, Møller A, Ireland J, Becker W, Farran A, Westenbrink S, Vasilopoulou E, Unwin J, Borgejordet A, Rohrmann S, Church S, Gnagnarella P, Casagrande C, van Bakel M, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Stripp C, Tjønneland A, Trichopoulou A, Georga K, Nilsson S, Mattisson I, Ray J, Boeing H, Ocké M, Peeters PH, Jakszyn P, Amiano P, Engeset D, Lund E, de Magistris MS, Sacerdote C, Welch A, Bingham S, Subar AF, Riboli E (2007). The EPIC nutrient database project (ENDB): a first attempt to standardize nutrient databases across the 10 European countries participating in the EPIC study. *Eur J Clin Nutr*. Sep;61(9):1037-56

*Slimani N & Margets B (2009). Co-editors in a special issue (14 papers) on "Nutrient Intakes and Patterns in the EPIC cohorts from ten European countries" (SNIPE). *Eur J Clin Nutr*, Nov;63, S1-S274:

*Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, Ferrari P, Byrnes G, Autier P, Peeters PH, Ocké M, Bueno de Mesquita B, Johansson I, Hallmans G, Manjer J, Wirfält E, González CA, Navarro C, Martínez C, Amiano P, Suárez LR, Ardanaz E, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Jakobsen MU, Berrino F, Pala V, Palli D, Tumino R, Vineis P, de Magistris MS, Spencer EA, Crowe FL, Bingham S, Khaw KT, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Noethlings U, Olsen KS, Skeie G, Lund E, Trichopoulou A, Oustoglou E, Clavel-Chapelon F, Riboli E (2008). Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*, Dec 3 (89):331-346.

*Rinaldi S, Rohrmann S, Jenab M, Biessy C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Mattiello A, Vineis P, Nieters A, Linseisen J, Pischon T, Boeing H, Hallmans G, Palmqvist R, Manjer J, Wirfält E, Crowe FL, Khaw KT, Bingham S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Lund E, Skeie G, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Ardanaz E, Jakszyn P, Ramon Quiros J, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, Peeters PH, Slimani N, Ferrari P, Byrnes GB, Riboli E, Kaaks R (2008). Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer in men and women, the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Nov;17(11):3108-15.

*Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Peeters PHM, van Gills C, Bueno-de-Mesquita BH, Vrieling A, Allen

NE, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Borgejordet S, Dumeaux V, Gram IT, Lund E, Trichopoulou A, Makrygiannis G, Benetou V, Molina E, Suárez ID, Barricarte Gurrea A, Gonzalez CA, Tormo MJ, Altzibar JM, Olsen A, Tjønneland A, Grønbaek H, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Riboli E, Kaaks R (2009). Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. Oct 6.

PUBLICATIONS

Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Boeing H, Weikert S, Kaaks R, Linseisen J, Trichopoulou A, Misirli G, Trichopoulos D, Sacerdote C, Grioni S, Palli D, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeneij LA, Barricarte A, Larrañaga N, Sánchez MJ, Agudo A, Tormo MJ, Rodriguez L, Stattin P, Hallmans G, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Rinaldi S, Boffetta P, Riboli E, Key TJ. Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec;88(6):1567-75.

Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeneij L, Tagliabue G, Palli D, Vineis P, Tumino R, Trichopoulou A, Kassapa C, Trichopoulos D, Ardanaz E, Larrañaga N, Tormo MJ, González CA, Quiros JR, Sánchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Berglund G, Stattin P, Hallmans G, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2008 May 6;98(9):1574-81.

Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, Peeters PH, Onland-Moret NC, Lahmann PH, Berrino F, Panico S, Larrañaga N, Pera G, Tormo MJ, Sánchez MJ, Ramón Quiros J, Ardanaz E, Tjønneland A, Olsen A, Chang-Claude J, Linseisen J, Schulz M, Boeing H, Lundin E, Palli D, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Bingham S, Khaw KT, Bas Bueno-de-Mesquita H, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Naska A, Tumino R, Riboli E, Kaaks R. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. 2008 Jun;15(2):485-497.

Besson H, Ekelund U, Luan J, May AM, Sharp S, Travier N, Agudo A, Slimani N, Rinaldi S, Jenab M, Norat T, Mouw T, Rohrmann S, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Overvad K, Andreasen EL, Johnsen NF, Halkjaer J, Gonzalez C, Rodriguez L, Sanchez MJ, Ar-

riola L, Barricarte A, Navarro C, Key TJ, Spencer EA, Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Manjer J, Wirfält E, Lund E, Palli D, Agnoli C, Vineis P, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, van den Berg SW, Odysseos AD, Riboli E, Wareham NJ, Peeters PH. A cross-sectional analysis of physical activity and obesity indicators in European participants of the EPIC-PANACEA study. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Apr;33(4):497-506.

Campa D, McKay J, Sinilnikova O, Hüsing A, Vogel U, Hansen RD, Overvad K, Witt PM, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Rohrmann S, Chang-Claude J, Boeing H, Fisher E, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Palli D, Villarini A, Sacerdote C, Mattiello A, Tumino R, Peeters PH, van Gils CH, Bas Bueno-de-Mesquita H, Lund E, Chirlaque MD, Sala N, Suarez LR, Barricarte A, Dorronsoro M, Sánchez MJ, Lenner P, Hallmans G, Tsilidis K, Bingham S, Khaw KT, Gallo V, Norat T, Riboli E, Rinaldi S, Lenoir G, Tavtigian SV, Canzian F, Kaaks R. Genetic variation in genes of the fatty acid synthesis pathway and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Dec;118(3):565-74.

Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Overvad K, Aardestrup IV, Johnsen NF, Tjønneland A, Linseisen J, Kaaks R, Boeing H, Kröger J, Trichopoulou A, Zavisianou A, Trichopoulos D, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Agnoli C, Kiemeneij LA, Bueno-de-Mesquita HB, Chirlaque MD, Ardanaz E, Larrañaga N, Quiros JR, Sánchez MJ, González CA, Stattin P, Hallmans G, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Key TJ. Fatty acid composition of plasma phospholipids and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1353-63.

Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam A, Overvad K, Grønbaek H, Tjønneland A, Halkjaer J, Dossus L, Boeing H, Kröger J, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Boutron-Ruault MC, De Lauzon B, Clavel-Chapelon F, Palli D, Berrino F, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, van Gils CH, Peeters PH, Gram IT, Skeie G, Lund E, Rodríguez L, Jakszyn P, Molina-Montes E, Tormo MJ, Barricarte A, Larrañaga N, Khaw KT, Bingham S, Rinaldi S, Slimani N, Norat T, Gallo V, Riboli E, Kaaks R. The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 May;18(5):1333-40.

Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU, Johnsen NF, Tjønneland A, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB,

- Kiemeneý LA, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sánchez MJ, Larrañaga N, González CA, Quirós JR, Manjer J, Wirfält E, Stattin P, Hallmans G, Khaw KT, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Riboli E. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2008 May;87(5):1405-13.
- Crusius JB, Canzian F, Capellá G, Peña AS, Pera G, Sala N, Agudo A, Rico F, Del Giudice G, Palli D, Plebani M, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Carneiro F, Pala V, Save VE, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Manjer J, Stenling R, Hallmans G, Martínez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen N, Key TJ, Bingham S, Caldas C, Linseisen J, Kaaks R, Overvad K, Tjønneland A, Büchner FC, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Lund E, Jenab M, Rinaldi S, Ferrari P, Riboli E, González CA. Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST). *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1894-902.
- Cust AE, Skilton MR, van Bakel MM, Halkjaer J, Olsen A, Agnoli C, Psaltopoulou T, Buurma E, Sørenstedt E, Chirlaque MD, Rinaldi S, Tjønneland A, Jensen MK, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Nöthlings U, Chloptsios Y, Zylis D, Mattiello A, Caini S, Ocké MC, van der Schouw YT, Skeie G, Parr CL, Molina-Montes E, Manjer J, Johansson I, McTaggart A, Key TJ, Bingham S, Riboli E, Slimani N. Total dietary carbohydrate, sugar, starch and fibre intakes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S37-60.
- Dossus L, Becker S, Achaintre D, Kaaks R, Rinaldi S. Validity of multiplex-based assays for cytokine measurements in serum and plasma from «non-diseased» subjects: comparison with ELISA. *J Immunol Methods*. 2009 Oct 31;350(1-2):125-32.
- Dossus L, McKay JD, Canzian F, Wilkening S, Rinaldi S, Biessy C, Olsen A, Tjønneland A, Jakobsen MU, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Linseisen J, Lukanova A, Boeing H, Fisher E, Trichopoulou A, Georgila C, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, Quirós JR, Sala N, Martínez-García C, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, van Duijnhoven FJ, Bueno-de-Mesquita H, van Gils CH, Peeters PH, Hallmans G, Lenner P, Bingham S, Khaw KT, Key TJ, Travis RC, Ferrari P, Jenab M, Riboli E, Kaaks R. Polymorphisms of genes coding for ghrelin and its receptor in relation to anthropometry, circulating levels of IGF-I and IGFBP-3, and breast cancer risk: a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Carcinogenesis*. 2008 Jul;29(7):1360-6.
- Ferrari P, Day NE, Boshuizen HC, Roddam A, Hoffmann K, Thiébaud A, Pera G, Overvad K, Lund E, Trichopoulou A, Tumino R, Gullberg B, Norat T, Slimani N, Kaaks R, Riboli E. The evaluation of the diet/disease relation in the EPIC study: considerations for the calibration and the disease models. *Int J Epidemiol*. 2008 Apr;37(2):368-78.
- Ferrari P, Roddam A, Fahey MT, Jenab M, Bamia C, Ocké M, Amiano P, Hjartáker A, Biessy C, Rinaldi S, Huybrechts I, Tjønneland A, Dethlefsen C, Niravong M, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Oikonomou E, Orfanos P, Palli D, Santucci de Magistris M, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Parr CL, Braaten T, Dorronsoro M, Berenguer T, Gullberg B, Johansson I, Welch AA, Riboli E, Bingham S, Slimani N. A bivariate measurement error model for nitrogen and potassium intakes to evaluate the performance of regression calibration in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr*. (2009) Nov;63 Suppl 4:S179-87.
- Halkjaer J, Olsen A, Bjerregaard LJ, Deharveng G, Tjønneland A, Welch AA, Crowe FL, Wirfält E, Hellstrom V, Niravong M, Touvier M, Linseisen J, Steffen A, Ocké MC, Peeters PH, Chirlaque MD, Larrañaga N, Ferrari P, Contiero P, Frasca G, Engeset D, Lund E, Misirli G, Kosti M, Riboli E, Slimani N, Bingham S. Intake of total, animal and plant proteins, and their food sources in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S16-36
- Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J, Nieters A, Khan A, Gallo V, Overvad K, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O, Bergmann MM, Boeing H, Becker N, Kaaks R, Bas Bueno-de-Mesquita H, May AM, Vermeulen RC, Bingham S, Khaw KT, Key TJ, Travis RC, Trichopoulou A, Georgila C, Triantafylou D, Celementano E, Krogh V, Masala G, Tumino R, Agudo A, Altzibar JM, Ardanaz E, Martínez-García C, Suárez MV, Tormo MJ, Braaten T, Lund E, Manjer J, Zackrisson S, Hallmans G, Malmer B, Boffetta P, Brennan P, Slimani N, Vineis P, Riboli E. Level of education and the risk of lymphoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Jul 7 (sous presse).
- Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Ferrari P, Slimani N, Jansen EH, Pischon T, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Fisher E, Trichopoulou A, Dilis V, Oustoglu E, Berrino F, Vineis P, Mattiello A, Masala G, Tumino R, Vrieling A, van Gils CH, Peeters PH, Brustad M, Lund E, Chirlaque MD, Barricarte A, Suárez LR, Molina E, Dorronsoro M, Sala N, Hallmans G, Palmqvist R, Roddam A, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Boffetta P, Autier P, Byrnes G, Norat T, Riboli E. Vitamin D Receptor and Calcium Sensing Receptor Polymorphisms and the Risk of Colorectal Cancer in European Populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Sep;18(9):2485-91.
- Jenab M, McKay JD, Ferrari P, Biessy C, Laing S, Munar GM, Sala N, Peña S, Crusius JB, Overvad K, Jensen MK, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulou A, Georgila C, Psaltopoulou T, Mattiello A, Vineis P, Pala V, Palli D, Tumino R, Numans ME, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Ardanaz E, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Sanchez CN, Quirós JR, Hallmans G, Stenling R, Manjer J, Régner S, Key T, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Rinaldi S, Boffetta P, Carneiro F, Riboli E, Gonzalez C. CDH1 gene polymorphisms, smoking, Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Eur J Cancer*. 2008 Apr;44(6):774-80.
- Jenab M, Salvini S, van Gils CH, Brustad M, Shakyashrestha S, Buijsse B, Verhagen H, Touvier M, Biessy C, Wallström P, Bouckaert K, Lund E, Waaseth M, Roswall N, Joensen AM, Linseisen J, Boeing H, Vasilopoulou E, Dilis V, Sieri S, Sacerdote C, Ferrari P, Manjer J, Nilsson S, Welch AA, Travis R, Boutron-Ruault MC, Niravong M, Bueno-de-Mesquita HB, van der Schouw YT, Tormo MJ, Barricarte A, Riboli E, Bingham S, Slimani N. Dietary intakes of retinol, beta-carotene, vitamin D and vitamin E in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S150-78
- Jenab M, Slimani N, Bictash M, Ferrari P, Bingham SA. Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons. *Hum Genet*. 2009 Jun;125(5-6):507-25
- Johansson M, Appleby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Egevad L, Jenab M, Rinaldi S, Kiemeneý LA, Bueno-de-Mesquita HB, Vollset SE, Ueland PM, Sánchez MJ, Quirós JR, González CA, Larrañaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sieri S, Palli D, Vineis P, Tumino R, Linseisen J, Kaaks R, Boeing H, Pischon T, Psaltopoulou T, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Khaw KT, Bingham S, Hallmans G, Riboli E, Stattin P, Key TJ. Circulating concentrations of folate and vitamin B12 in relation to prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Feb;17(2):279-85.
- Johansson M, McKay JD, Rinaldi S, Wiklund F, Adami HO, Grönberg H, Kaaks R, Stattin P. Genetic and plasma variation of insulin-like growth factor binding proteins in relation to prostate cancer incidence and survival. *Prostate*. 2009 Sep 1;69(12):1281-91.

- Johansson M, McKay JD, Wiklund F, Rinaldi S, Hallmans G, Bälter K, Adami HO, Grönberg H, Stattin P, Kaaks R. Genetic variation in the SST gene and its receptors in relation to circulating levels of insulin-like growth factor-I, IGFBP3, and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 May;18(5):1644-50.
- Johnsen NF, Tjønneland A, Thomsen BL, Christensen J, Loft S, Friedenreich C, Key TJ, Allen NE, Lahmann PH, Mejlvig L, Overvad K, Kaaks R, Rohrmann S, Boeing H, Misirli G, Trichopoulou A, Zylis D, Tumino R, Pala V, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny LA, Suárez LR, Gonzalez CA, Sánchez MJ, Huerta JM, Gurrea AB, Manjer J, Wirfält E, Khaw KT, Wareham N, Boffetta P, Egevad L, Rinaldi S, Riboli E. Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer*. 2009 Aug 15;125(4):902-8.
- Khan AE, Gallo V, Linseisen J, Kaaks R, Rohrmann S, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Johnsen HE, Overvad K, Bergmann MM, Boeing H, Benetou V, Psaltopoulou T, Trichopoulou A, Masala G, Mattiello A, Grioni S, Tumino R, Vermeulen RC, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Lund E, Ardanaz E, Chirlaque MD, Jakszyn P, Larrañaga N, Losada A, Becker N, Nieters A, Martínez-García C, Agren A, Hallmans G, Berglund G, Manjer J, Allen NE, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Ferrari P, Boffetta P, Norat T, Vineis P, Riboli E; EPIC Group. Diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Haematologica*. 2008 Jun;93(6):842-50.
- Kröger J, Ferrari P, Jenab M, Bamia C, Touvier M, Bueno-de-Mesquita HB, Fahey MT, Benetou V, Schulz M, Wirfält E, Boeing H, Hoffmann K, Schulze MB, Orfanos P, Oikonomou E, Huybrechts I, Rohrmann S, Pischon T, Manjer J, Agren A, Navarro C, Jakszyn P, Boutron-Ruault MC, Niravong M, Khaw KT, Crowe F, Ocké MC, van der Schouw YT, Mattiello A, Bellegottini M, Engeset D, Hjartåker A, Egeberg R, Overvad K, Riboli E, Bingham S, Slimani N. Specific food group combinations explaining the variation in intakes of nutrients and other important food components in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: an application of the reduced rank regression method. *Eur J Clin Nutr*. (2009) Nov;63 Suppl 4:S263-74.
- Lahmann PH, Cust AE, Friedenreich CM, Schulz M, Lukanova A, Kaaks R, Lundin E, Tjønneland A, Halkjær J, Severinsen MT, Overvad K, Fournier A, Chabbert-Buffet N, Clavel-Chapelon F, Dossus L, Pischon T, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Naska A, Palli D, Grioni S, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Redondo ML, Jakszyn P, Sánchez MJ, Tormo MJ, Ardanaz E, Arriola L, Manjer J, Jirström K, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Peeters PH, Onland-Moret NC, Bingham S, Khaw KT, Allen NE, Spencer E, Rinaldi S, Slimani N, Chajes V, Michaud D, Norat T, Riboli E. Anthropometric measures and epithelial ovarian cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. 2009 Oct 9 (sous presse).
- Lahmann PH, Friedenreich C, Schulz M, Cust AE, Lukanova A, Kaaks R, Tjønneland A, Johnsen NF, Overvad K, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Boeing H, Linseisen J, Rohrmann S, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Mattiello A, Sacerdote C, Agnoli C, Tumino R, Quirós JR, Larrañaga N, Agudo AT, Sánchez MJ, Berglund G, Manjer J, Monninkhof EM, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Allen N, Khaw KT, Bingham S, Rinaldi S, Ferrari P, Riboli E. Physical activity and ovarian cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jan;18(1):351-4.
- Linseisen J, Welch AA, Ocké M, Amiano P, Agnoli C, Ferrari P, Sonestedt E, Chajès V, Bueno-de-Mesquita HB, Kaaks R, Weikert C, Dorransoro M, Rodríguez L, Ermini I, Mattiello A, van der Schouw YT, Manjer J, Nilsson S, Jenab M, Lund E, Brustad M, Halkjær J, Jakobsen MU, Khaw KT, Crowe F, Georgila C, Misirli G, Niravong M, Touvier M, Bingham S, Riboli E, Slimani N. Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: results from the 24-h dietary recalls. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S61-80.
- McSorley MA, Alberg AJ, Allen DS, Allen NE, Brinton LA, Dorgan JF, Kaaks R, Rinaldi S, Helzlsouer KJ. Prediagnostic circulating follicle stimulating hormone concentrations and ovarian cancer risk. *Int J Cancer*. 2009 Aug 1;125(3):674-9.
- Menvielle G, Boshuizen H, Kunst AE, Dalton SO, Vineis P, Bergmann MM, Hermann S, Ferrari P, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Kaaks R, Linseisen J, Kostis M, Trichopoulou A, Dilis V, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Büchner FL, van Gils CH, Peeters PH, Braaten T, Gram IT, Lund E, Rodriguez L, Agudo A, Sánchez MJ, Tormo MJ, Ardanaz E, Manjer J, Wirfält E, Hallmans G, Rasmuson T, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Boffetta P, Duell EJ, Slimani N, Gallo V, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 4;101(5):321-30.
- Nagel G, Linseisen J, van Gils CH, Peeters PH, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Romieu I, Tjønneland A, Olsen A, Roswall N, Witt PM, Overvad K, Rohrmann S, Kaaks R, Drogan D, Boeing H, Trichopoulou A, Stratigakou V, Zylis D, Engeset D, Lund E, Skeie G, Berrino F, Grioni S, Mattiello A, Masala G, Tumino R, Zanetti R, Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Ardanaz E, Sánchez MJ, Huerta JM, Amiano P, Rodríguez L, Manjer J, Wirfält E, Lenner P, Hallmans G, Spencer EA, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Boffetta P, Gallo V, Norat T, Riboli E. Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jun 30 (sous presse).
- Ocké MC, Larrañaga N, Grioni S, van den Berg SW, Ferrari P, Salvini S, Benetou V, Linseisen J, Wirfält E, Rinaldi S, Jenab M, Halkjær J, Jakobsen MU, Niravong M, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Bergmann M, Moutsiou E, Trichopoulou A, Lauria C, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Hjartåker A, Parr CL, Tormo MJ, Sanchez MJ, Manjer J, Hellstrom V, Mulligan A, Spencer EA, Riboli E, Bingham S, Slimani N. Energy intake and sources of energy intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S3-15.
- Olsen A, Halkjær J, van Gils CH, Buijsse B, Verhagen H, Jenab M, Boutron-Ruault MC, Ericson U, Ocké MC, Peeters PH, Touvier M, Niravong M, Waaseth M, Skeie G, Khaw KT, Travis R, Ferrari P, Sanchez MJ, Agudo A, Overvad K, Linseisen J, Weikert C, Sacerdote C, Evangelista A, Zylis D, Tsiotas K, Manjer J, van Guelpen B, Riboli E, Slimani N, Bingham S. Dietary intake of the water-soluble vitamins B1, B2, B6, B12 and C in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S122-49.
- Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Grioni S, Boer JM, van Bakel MM, Ericson U, Rohrmann S, Boeing H, Rodríguez L, Ardanaz E, Sacerdote C, Giurdanello MC, Niekirk EM, Peeters PH, Manjer J, van Guelpen B, Deharveng G, Skeie G, Engeset D, Halkjær J, Jensen AM, McTaggart A, Crowe F, Stratigakou V, Oikonomou E, Touvier M, Niravong M, Riboli E, Bingham S, Slimani N. Eating out of home: energy, macro- and micronutrient intakes in 10 European countries. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S239-62.
- Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, Olsen A, Jakobsen MU, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Romieu I, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Benetou V, Naska A, Vineis P, Tumino R, Panico S, Masala G, Agnoli C, Engeset D, Skeie G, Lund E, Ardanaz E, Navarro C, Sánchez MJ, Amiano P, Svatec CA, Rodriguez L, Wirfält E, Manjer J, Lenner P, Hallmans G, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Key TJ, Spencer E, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Byrnes G, Rinaldi S, Norat T, Michaud DS, Riboli E. Meat, eggs, dairy pro-

ducts, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):602-12.

Pischon T, Boeing H, Weikert S, Allen N, Key T, Johnsen NF, Tjønneland A, Severinsen MT, Overvad K, Rohrmann S, Kaaks R, Trichopoulou A, Zoi G, Trichopoulos D, Pala V, Palli D, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, May A, Manjer J, Wallström P, Stattin P, Hallmans G, Buckland G, Larrañaga N, Chirlaque MD, Martínez C, Redondo Cornejo ML, Ardanaz E, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E. Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):3252-61.

Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Pischon T, Panico S, Agnoli C, Palli D, Tumino R, Vineis P, Peeters PHM, van Gills C, Bueno-de-Mesquita BH, Vrieling A, Allen NE, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Borgquist S, Dumeaux V, Gram IT, Lund E, Trichopoulou A, Makrygiannis G, Benetou V, Molina E, Suárez ID, Barricarte Gurrea A, Gonzalez CA, Tormo MJ, Altzibar JM, Olsen A, Tjønneland A, Grønbaek H, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Riboli E, Kaaks R. Serum levels of IGF-1, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2009 Oct 6.

Rinaldi S, Rohrmann S, Jenab M, Biessy C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Mattiello A, Vineis P, Nieters A, Linseisen J, Pischon T, Boeing H, Hallmans G, Palmqvist R, Manjer J, Wirfält E, Crowe FL, Khaw KT, Bingham S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Lund E, Skeie G, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Ardanaz E, Jakszyn P, Ramon Quiros J, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Slimani N, Ferrari P, Byrnes GB, Riboli E, Kaaks R. Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer in men and women, the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):3108-15.

Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, Metter EJ, Chen C, Weiss NS, Fitzpatrick A, Hsing JW Jr, Helzlsouer K, Rinaldi S, Riboli E, Kaaks R, Janssen JA, Wildhagen MF, Schröder FH, Platz EA, Pollak M, Giovannucci E, Schaefer C, Quesenberry CP Jr, Vogelmann JH, Severi G, English DR, Giles GG, Stattin P, Hallmans G, Johansson M, Chan JM, Gann P, Oliver SE, Holly JM, Donovan J, Meyer F, Bairati I, Galan P. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from

12 prospective studies. *Ann Intern Med*. 2008 Oct 7;149(7):461-71, W83-8.

Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, Boffetta P, Stolzenberg-Solomon RZ, Lowenfels AB, Jensen MK, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Misirli G, Lagiou P, Trichopoulou A, Kaaks R, Bergmann MM, Boeing H, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Roddam A, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, Hjartåker A, Lund E, Redondo Cornejo ML, Agudo A, Arriola L, Sánchez MJ, Tormo MJ, Barricarte Gurrea A, Lindkvist B, Manjer J, Johansson I, Ye W, Slimani N, Duell EJ, Jenab M, Michaud DS, Mouw T, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2009 Jul;20(5):785-94.

Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Slimani N, Travier N, Besson H, Luan J, Wareham N, Rinaldi S, Couto E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Cottet V, Palli D, Agnoli C, Panico S, Tumino R, Vineis P, Agudo A, Rodriguez L, Sanchez MJ, Amiano P, Barricarte A, Huerta JM, Key TJ, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Rohrmann S, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Johansson I, Hellstrom V, Manjer J, Wirfält E, Uhre Jacobsen M, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Lund E, Braaten T, Engeset D, Odysseos A, Riboli E, Peeters PH. Adherence to the mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr*. 2009 Sep;139(9):1728-37.

Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, Ferrari P, Byrnes G, Autier P, Peeters PH, Ocké M, Bueno de Mesquita B, Johansson I, Hallmans G, Manjer J, Wirfält E, González CA, Navarro C, Martinez C, Amiano P, Suárez LR, Ardanaz E, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Jacobsen MU, Berrino F, Pala V, Palli D, Tumino R, Vineis P, Santucci de Magistris M, Spencer EA, Crowe FL, Bingham S, Khaw KT, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Noethlings U, Olsen KS, Skeie G, Lund E, Trichopoulou A, Oustoglu E, Clavel-Chapelon F, Riboli E. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009 Jan;89(1):331-46.

Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, Ferrari P, Byrnes G, Autier P, Peeters PH, Ocké M, Bueno de Mesquita B, Johansson I, Hallmans G, Manjer J, Wirfält E, González CA, Navarro C, Martinez C, Amiano P, Suárez LR, Ardanaz E, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, Jacobsen MU, Berrino F, Pala V, Palli D, Tumino R, Vineis P, de Magistris MS, Spencer EA, Crowe FL, Bingham

S, Khaw KT, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Noethlings U, Olsen KS, Skeie G, Lund E, Trichopoulou A, Oustoglu E, Clavel-Chapelon F, Riboli E. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008 Dec 3 (89):331-346.

Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Jacobsen MU, Clavel-Chapelon F, Chajes V, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Naska A, Lagiou P, Panico S, Palli D, Vineis P, Tumino R, Lund E, Kumle M, Skeie G, González CA, Ardanaz E, Amiano P, Tormo MJ, Martínez-García C, Quirós JR, Berglund G, Gullberg B, Hallmans G, Lenner P, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, van Gils CH, Key TJ, Crowe FL, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Norat T, Riboli E. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1304-12.

Sieri S, Krogh V, Saieva C, Grobbee DE, Bergmann M, Rohrmann S, Tjønneland A, Ferrari P, Chloutos Y, Dilis V, Jenab M, Linseisen J, Wallström P, Johansson I, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Niravong M, Clavel-Chapelon F, Welch AA, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, van der Schouw YT, Sacerdote C, Panico S, Parr CL, Braaten T, Olsen A, Jensen MK, Bingham S, Riboli E, Slimani N. Alcohol consumption patterns, diet and body weight in 10 European countries. *Eur J Clin Nutr*. (2009) Nov;63 Suppl 4:S81-100.

Skeie G, Braaten T, Hjartåker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, Pala V, Palanca A, Niekerk EM, Verhagen H, Avloniti K, Psaltopoulou T, Niravong M, Touvier M, Nimptsch K, Haubrock J, Walker L, Spencer EA, Roswall N, Olsen A, Wallström P, Nilsson S, Casagrande C, Deharveng G, Hellström V, Boutron-Ruault MC, Tjønneland A, Joensen AM, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Martinez C, Rodríguez L, Frasca G, Sacerdote C, Peeters PH, Linseisen J, Schienkiewitz A, Welch AA, Manjer J, Ferrari P, Riboli E, Bingham S, Engeset D, Lund E, Slimani N. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Nov;63 Suppl 4:S226-38

Slimani N & Margetts B. Co-editors in a special issue (14 papers) on "Nutrient Intakes and Patterns in the EPIC cohorts from ten European countries" (SNIPE). *Eur J Clin Nutr* 2009, Nov;63, S1-S274.

Slimani N, Deharveng G, Southgate DA, Biessy C, Chajès V, van Bakel MM, Boutron-Ruault MC, McTaggart A, Grioni S, Verkaik-Kloosterman J, Huy-

- brechts I, Amiano P, Jenab M, Vignat J, Bouckaert K, Casagrande C, Ferrari P, Zourna P, Trichopoulou A, Wirfält E, Johansson G, Rohrmann S, Illner AK, Barricarte A, Rodríguez L, Touvier M, Niravong M, Mulligan A, Crowe F, Ocké MC, van der Schouw YT, Bendinelli B, Lauria C, Brustad M, Hjartaker A, Tjønneland A, Jensen AM, Riboli E, Bingham S. Contribution of highly industrially processed foods to the nutrient intakes and patterns of middle-aged populations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Nov;63 Suppl 4:S206-25
- Spencer EA, Key TJ, Appleby PN, van Gils CH, Olsen A, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Touillaud M, Sánchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Kaaks R, Riboli E. Prospective study of the association between grapefruit intake and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control.* 2009 Aug;20(6):803-9.
- Suzuki R, Allen NE, Appleby PN, Key TJ, Dossus L, Tjønneland A, Føns Johnsen N, Overvad K, Sacerdote C, Palli D, Krogh V, Tumino R, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Makrygiannis G, Misirli G, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Diaz MJ, Sánchez MJ, Barricarte Gurrea A, Rodríguez Suárez L, Buckland G, Larrañaga N, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Kaaks R. Lifestyle factors and serum androgens among 636 middle aged men from seven countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control.* 2009 Aug;20(6):811-21.
- Travier N, Agudo A, May AM, Gonzalez C, Luan J, Besson H, Wareham NJ, Slimani N, Rinaldi S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Palli D, Agnoli C, Mattiello A, Tumino R, Vineis P, Rodriguez L, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Norat T, Mouw T, Key TJ, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Rohrmann S, Kaaks R, M Bergmann M, Boeing H, Hallmans G, Johansson I, Manjer J, Lindkvist B, Jakobsen MU, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Lund E, Braaten T, Odysseos A, Riboli E, Peeters PH. Smoking and body fatness measurements: A cross-sectional analysis in the EPIC-PANA-CEA study. *Prev Med.* 2009 Nov;49(5):365-73.
- Travis RC, Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A, Olsen A, Linseisen J, Kaaks R, Boeing H, Kröger J, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Vineis P, Palli D, Tumino R, Sieri S, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Larrañaga N, González CA, Argüelles MV, Sánchez MJ, Stattin P, Hallmans G, Khaw KT, Bingham S, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Key TJ. Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol.* 2009 May 15;169(10):1223-32.
- Travis RC, Spencer EA, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Overvad K, Johnsen NF, Olsen A, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nöthlings U, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Berrino F, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Chirlaque MD, Ardanaz E, Larranaga N, Gonzalez C, Suárez LR, Sánchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Hallmans G, Stattin P, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Key TJ. Plasma phyto-oestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2009 Jun 2;100(11):1817-23.
- Travis RC, Spencer EA, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Overvad K, Johnsen NF, Olsen A, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nöthlings U, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Berrino F, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Chirlaque MD, Ardanaz E, Larranaga N, Gonzalez C, Suárez LR, Sánchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Hallmans G, Stattin P, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Key TJ. Plasma phyto-oestrogens and prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2009 Jun 2;100(11):1817-23.
- van Bakel MM, Kaaks R, Feskens EJ, Rohrmann S, Welch AA, Pala V, Avloniti K, van der Schouw YT, van der A DL, Du H, Halkjaer J, Tormo MJ, Cust AE, Brighenti F, Beulens JW, Ferrari P, Biessy C, Lentjes M, Spencer EA, Panico S, Masala G, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Clavel-Chapelon F, Touvier M, Skeie G, Rinaldi S, Sonestedt E, Johansson I, Schulze M, Ardanaz E, Buckland G, Tjønneland A, Overvad K, Bingham S, Riboli E, Slimani N. Dietary glycaemic index and glycaemic load in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr.* (2009) Nov;63 Suppl 4:S188-205.
- van Bakel MM, Slimani N, Feskens EJ, Du H, Beulens JW, van der Schouw YT, Brighenti F, Halkjaer J, Cust AE, Ferrari P, Brand-Miller J, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters P, Ardanaz E, Dorronsoro M, Crowe FL, Bingham S, Rohrmann S, Boeing H, Johansson I, Manjer J, Tjønneland A, Overvad K, Lund E, Skeie G, Mattiello A, Salvini S, Clavel-Chapelon F, Kaaks R. Methodological challenges in the application of the glycemic index in epidemiological studies using data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Nutr.* 2009 Mar;139(3):568-75.
- van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, Casagrande C, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Misirli G, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, van Gils CH, Ocké MC, Lund E, Engeset D, Skeie G, Suárez LR, González CA, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, Berglund G, Manjer J, Hallmans G, Palmqvist R, Bingham SA, Khaw KT, Key TJ, Allen NE, Boffetta P, Slimani N, Rinaldi S, Gallo V, Norat T, Riboli E. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1441-52.
- Vesper HW, Slimani N, Hallmans G, Tjønneland A, Agudo A, Benetou V, Bingham S, Boeing H, Boutron-Ruault MC, Bueno-de-Mesquita HB, Chirlaque D, Clavel-Chapelon F, Crowe F, Drogan D, Ferrari P, Johansson I, Kaaks R, Linseisen J, Lund E, Manjer J, Mattiello A, Palli D, Peeters PH, Rinaldi S, Skeie G, Trichopoulou A, Vineis P, Wirfält E, Overvad K, Strömberg U. Cross-sectional study on acrylamide hemoglobin adducts in subpopulations from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *J Agric Food Chem.* 2008 Aug 13;56(15):6046-53.
- Weikert C, Dietrich T, Boeing H, Bergmann MM, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Allen N, Key T, Lund E, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Rohrmann S, Linseisen J, Pischon T, Trichopoulou A, Weinehall L, Johansson I, Sánchez MJ, Agudo A, Barricarte A, Amiano P, Chirlaque MD, Quirós JR, Wirfält E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, Pala V, Palli D, Vineis P, Tumino R, Panico S, Bingham S, Khaw KT, Norat T, Jenab M, Ferrari P, Slimani N, Riboli E. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer.* 2009 Jul 15;125(2):406-12.
- Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, Fears TR, Chatterjee N, Hsing AW, Crawford ED, Andriole GL, Kaaks R, Hayes RB. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: A prospective study. *Int J Cancer.* 2008 May 15;122(10):2345-50.
- Welch AA, Fransen H, Jenab M, Boutron-Ruault MC, Tumino R, Agnoli C, Ericson U, Johansson I, Ferrari P, Engeset D, Lund E, Lentjes M, Key T, Touvier M, Niravong M, Larrañaga N, Rodríguez L, Ocké MC, Peeters PH, Tjønneland A, Bjerregaard L, Vasilopoulou E, Dilis V, Linseisen J, Nöthlings U, Riboli E, Slimani N, Bingham S. Variation in intakes of calcium, phosphorus, magnesium, iron and potassium in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Nov;63 Suppl 4:S101-21.

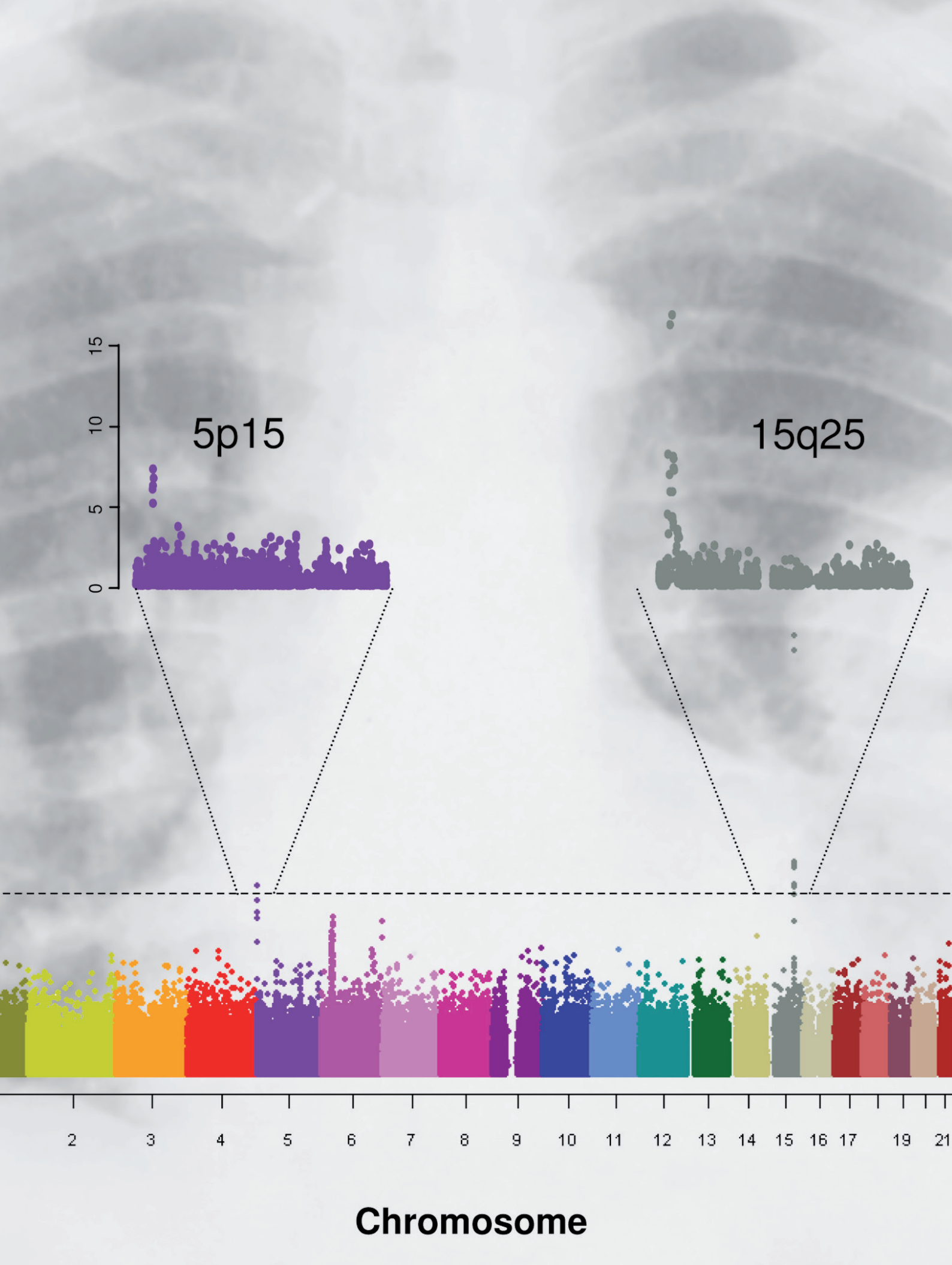
SECTION GÉNÉTIQUE (GEN)

Chef
Dr Paul Brennan

IL EST IMPORTANT D'IDENTIFIER LES GÈNES SPÉCIFIQUES ET LES VARIANTS GÉNÉTIQUES QUI CONTRIBUENT AU DÉVELOPPEMENT DU CANCER POUR PLUSIEURS RAISONS, NOTAMMENT POUR COMPRENDRE EN PROFONDEUR LES VOIES BIOLOGIQUES IMPLIQUÉES DANS LE CANCER, ÉLUCIDER LA FAÇON DONT LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX PEUVENT EXERCER LEURS EFFETS SUR LE DÉVELOPPEMENT DU CANCER EN INTERACTION AVEC LES GÈNES, ET IDENTIFIER LES INDIVIDUS AYANT UN RISQUE SUFFISAMMENT ÉLEVÉ POUR ÊTRE SUSCEPTIBLES DE BÉNÉFICIER DES STRATÉGIES DE RÉDUCTION DU RISQUE.

La Section Génétique réunit deux groupes ayant pour mission générale d'identifier les gènes impliqués dans le cancer, de caractériser le spectre des variants de séquence pathogènes qu'ils portent, et de comprendre comment ils interagissent avec les facteurs non génétiques. Il s'agit des Groupes Epidémiologie génétique (GEP) et Prédispositions génétiques au cancer (GCS). Le Groupe GEP participe essentiellement à la coordination de vastes études épidémiologiques au sein de la population et à l'analyse de multiples variants génétiques fréquents, afin d'identifier de nouveaux locus de prédisposition au cancer, en s'intéressant tout particulièrement aux cancers du poumon, des voies aérodigestives supérieures (VADS, notamment du rhinopharynx), du rein et aux cancers plus rares de l'enfant. De son côté, le Groupe GCS travaille principalement à l'identification de variants ou de mutations rares, dans des locus de prédisposition au cancer connus ou fortement candidats, qui confèrent un risque de cancer important. L'accent est mis sur le cancer du sein, en particulier sur les tumeurs mammaires de type basal, avec également un intérêt grandissant pour les mélanomes. Les résultats du Groupe GCS peuvent avoir

des implications directes en matière de prévention, dans la mesure où ils apportent une analyse plus précise des données de criblage mutationnel dans des gènes de prédisposition conférant un risque élevé de cancer, tels que BRCA1, BRCA2, MLH1 et MSH2. Le Groupe GCS assure également des services de génotypage aux deux Groupes, grâce à sa plate-forme génétique.



GROUPE EPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE (GEP)

Chef

Dr Paul Brennan

Chercheurs

Dr James McKay

Dr Ghislaine Scelo

Personnel

Amélie Chabrier

Valérie Gaborieau

Yvette Granjard

Hélène Renard

Chercheurs en visite

Dr A. Boroda (mai à juin 2009)

Boursiers post-doctoraux

Dr D. Anantharaman (depuis janvier 2009)

Dr K. Braga Ribeiro (depuis octobre 2007)

Dr D. Chen

Dr J. Fachiroh

Dr M. Johansson (depuis septembre 2008)

Dr E. Lips (février 2008 à janvier 2009)

Dr K. Szymanska (jusqu'en avril 2008)

Dr M. Timofeeva (depuis juillet 2009)

Dr T. Truong (depuis décembre 2007)

Dr K. Urayama

Etudiants

Manon Delahaye

San Oh (juillet à octobre 2008)

Joanna Matyjasik (février à juillet 2008)

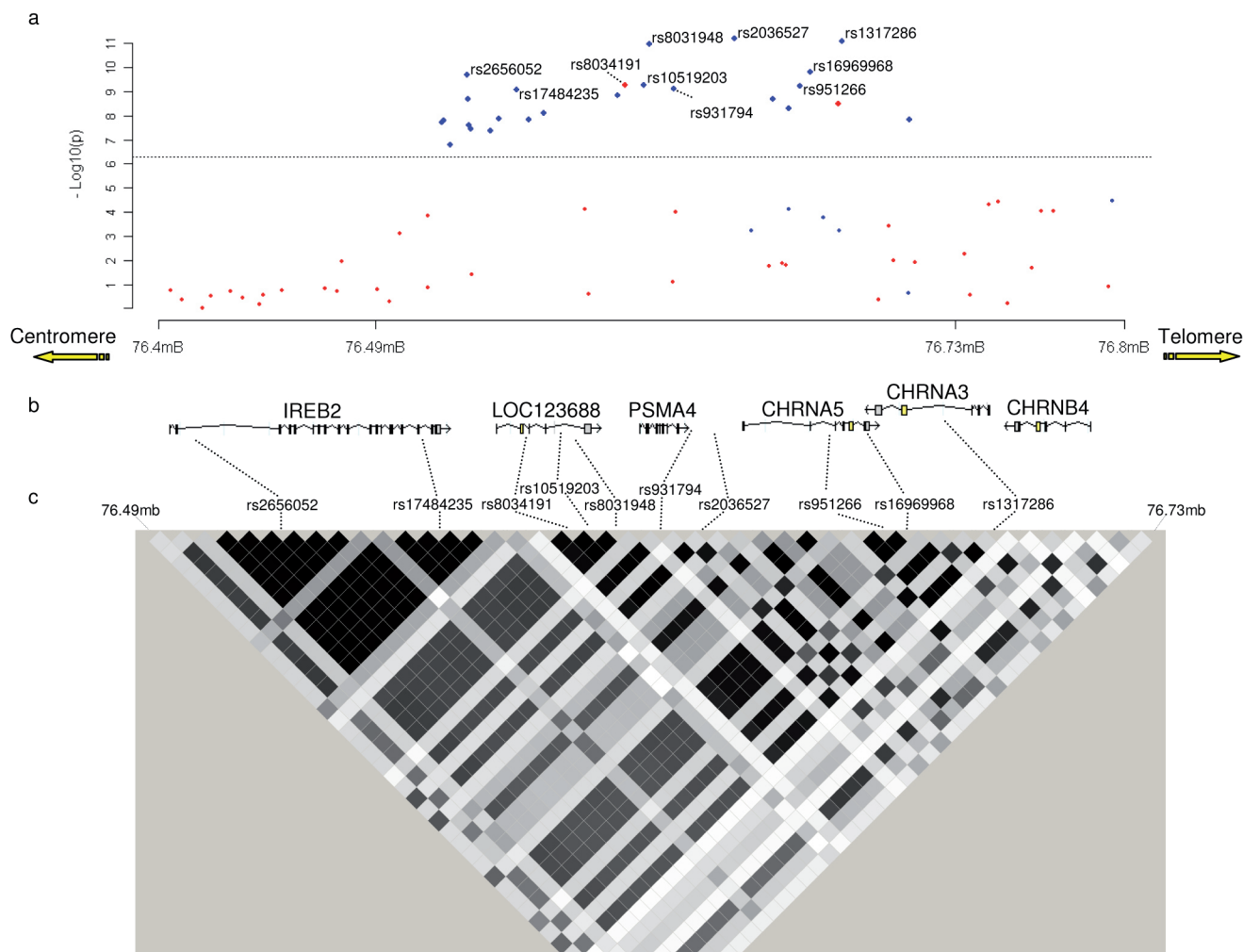
Marcin Lener (février à juillet 2008)

Le Groupe GEP a actuellement entrepris de grandes études multipartenaires d'épidémiologie génétique, concernant les cancers fortement liés au tabac et à l'alcool — principalement les cancers du poumon et des voies aérodigestives supérieures (VADS), mais aussi le cancer du rein. Ceci suppose l'étude de gènes candidats et de plus en plus d'études d'association pangénomique.

Une série de grandes études cas-témoins multicentres des cancers du poumon, des VADS et du rein s'est achevée en Europe et en Amérique latine. Cette série d'études rassemblait plus de 15 000 personnes. Les études d'association pangénomique sont en cours, en collaboration avec le Centre National de Génotypage (Evry, France), afin d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition pour ces cancers. Les premiers résultats ont été publiés pour le cancer du poumon (Hung et coll., Nature 2008 ; Mc Kay et coll., Nature Genetics, 2008).

Le Groupe participe également au Consortium international d'études du cancer du poumon (ILCCO) et au Consortium international d'études épidémiologiques des cancers de la tête et du cou (INHANCE), pour rassembler l'information et les résultats de toutes les grandes études des cancers du poumon et des voies aérodigestives.

Une grande étude d'association pangénomique sur le cancer du rein est également en cours, en collaboration avec le Centre National de Génotypage et le US



Locus 15q25 de prédisposition au cancer du poumon identifié lors de l'étude d'association pangénomique du CIRC sur le cancer du poumon. Ce locus contient trois gènes codant pour des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, *CHRNA5*, *CHRNA3* et *CHRN4*. a) Degré de signification (p) de l'association de chacun des SNP génotypés dans la région 15q25 (entre 76,4 et 76,8mB) avec le cancer du poumon. La courbe bleue indique le seuil $p < 5 \times 10^{-7}$ à partir duquel les résultats sont jugés significatifs sur l'ensemble du génome. Les points marqués d'un nombre précédé de rs ont une valeur de $p < 1 \times 10^{-9}$. Les points en rouge ont été génotypés grâce à la plate-forme Illumina équipée de la puce 317K ; les points en bleu indiquent les SNP supplémentaires génotypés (Taqman). b), c) La région génomique à fort déséquilibre de liaison, située approximativement entre rs4887053 (76,49 mB) et rs12594247 (76,73 mB), contient les SNP fortement associés au risque de cancer du poumon. b) Positions des 6 gènes connus. c) Estimations de la distance entre les paires de locus (r^2) pour les 46 SNP courants entre 76,49mB et 76,73mB, chez les témoins de l'étude du CIRC en Europe centrale. Plus la couleur grise s'intensifie, plus les valeurs de r^2 sont élevées. La majorité des estimations D' pour ces SNP est supérieure à 0,8.

National Cancer Institute. Des résultats complets devraient être obtenus avant fin 2009. Nous avons aussi établi une collaboration avec le Centre International de Génomique pour un projet de séquençage à grande échelle des tumeurs du rein (projet CAGEKID).

ETUDE DE COHORTE EN RUSSIE

Nous coordonnons une vaste étude de cohorte en Russie, avec des collègues du Centre de Recherche sur le Cancer de Moscou et du *Clinical Trials Service Unit* de l'Université d'Oxford. Plus de 200 000 adultes ont déjà été recrutés dans 3 villes de Sibérie occidentale (Barnaul, Biysk et Tomsk), avec recueil détaillé des données par questionnaire et prélèvement d'ADN. Le suivi en cours permettra d'identifier l'issue des cancers et d'autres maladies chroniques. Les prochaines analyses s'attacheront à comprendre les causes des taux de mortalité extrêmement élevés enregistrés chez les adultes d'âge moyen dans cette région. Les premières analyses réalisées sur plus de 50 000 personnes de cette cohorte, décédées pour diverses raisons, ont déjà montré que l'alcool était responsable de plus de la moitié des décès en Russie, entre 15 et 54 ans, et qu'il était à l'origine de la plupart des fortes fluctuations de la mortalité russe récemment observées (Zaridze et coll., Lancet 2009).

CANCER DU RHINOPHARYNX

Le cancer du rhinopharynx (CRP) est une pathologie maligne dont les taux d'incidence varient énormément dans le monde. Dans la plupart des régions, il s'agit d'un cancer rare (0,5 cas pour 100 000 par an au RU), mais dans certaines régions, il survient sous forme endémique avec une incidence 10 à 40 fois plus élevée. C'est le cas en Chine méridionale, dans d'autres parties du Sud-Est asiatique et au Maghreb (Maroc, Algérie et Tunisie). Avec nos partenaires en Malaisie et en Thaïlande, nous menons actuellement une étude sur le rôle des gènes et des facteurs environnementaux dans l'étiologie du CRP en Asie du Sud-Est. Cette étude vise à être l'une des plus grandes études mondiales sur le CRP, avec au moins 1000 paires de cas-témoins et des familles à cas multiples. Actuellement, les sites d'étude reposent

sur un ensemble d'efforts à l'échelle nationale, coordonnés en Thaïlande par l'Institut national du Cancer à Bangkok, et dans la région du Sarawak en Malaisie, par le *Kuching General Hospital*. Une fois le recrutement terminé, nous réaliserons des études d'association pangénomique sur le CRP pour rechercher les gènes associés à l'apparition de ce cancer et à la survie.

CANCERS DE L'ENFANT ET DU JEUNE ADULTE

Nous apportons notre aide à la préparation d'études pilotes sur les tumeurs embryonnaires du système nerveux périphérique qui touchent les enfants et les jeunes adultes. Excepté pour les cancers les plus fréquents à ces âges (leucémies et tumeurs du système nerveux central), il existe très peu d'études étiologiques à grande échelle des différents types de cancers de l'enfant, et les données concernant les causes et les mécanismes sont très limitées. Dans le cadre d'une grande étude internationale, nous avons donc entrepris d'étudier : i) le rôle de l'exposition à des facteurs de risque présumés, et ce à différentes périodes clés (préconception, prénatale et postnatale), ii) les facteurs de prédisposition génétique, iii) les interactions gènes-environnement et iv) de nouveaux marqueurs moléculaires (méthylation de l'ADN et capacité de réparation). L'étude concernera le rétinoblastome, la tumeur de Wilms, le rhabdomyosarcome, le neuroblastome et l'hépatoblastome.

PUBLICATIONS

- Abnet CC, Kamangar F, Islami F, et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3062-8, 2008.
- Balbo S, Hashibe M, Gundy S, et al. N2-ethyldeoxyguanosine as a potential biomarker for assessing effects of alcohol consumption on DNA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3026-32, 2008.
- Becker N, Fortuny J, Alvaro T, et al. Medical history and risk of lymphoma: results of a European case-control study (EPILYMPH). *J Cancer Res Clin Oncol* 135(8):1099-107, 2009.
- Berthiller J, Lee YC, Boffetta P, et al. Marijuana smoking and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1544-51, 2009.
- Boccia S, Boffetta P, Brennan P, et al. Meta-analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and risk of head and neck and lung cancer. *Cancer Lett* 273(1):55-61, 2009.
- Boffetta P, Hel OV, Kricker A, et al. Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study. *Int J Epidemiol* 37(5): 1080-94, 2008.
- Brennan P, McKay J, Moore L, et al. Obesity and cancer: Mendelian randomization approach utilizing the FTO genotype. *Int J Epidemiol* 38(4):971-5, 2009.
- Brennan P, van der Hel O, Moore LE, et al. Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. *Br J Cancer* 99(11):1912-5, 2008.
- Campa D, McKay J, Sinilnikova O, et al. Genetic variation in genes of the fatty acid synthesis pathway and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2009 [Epub avant pub.].
- Canova C, Hashibe M, Simonato L, et al. Genetic associations of 115 polymorphisms with cancers of the upper aerodigestive tract across 10 European countries: the ARCAE project. *Cancer Res* 69(7):2956-65, 2009.
- Chuang SC, Hashibe M, Scelo G, et al. Risk of Second Primary Cancer among Esophageal Cancer Patients: a Pooled Analysis of 13 Cancer Registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(6):1543-9, 2008.
- Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 15:123(10):2390-6, 2008.
- Cocco P, Brennan P, Ibba A, et al. Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med* 65(2):132-140, 2008.
- de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(4):451-8, 2008.
- De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, et al. Meat intake, meat mutagens and risk of lung cancer in Uruguayan men. *Cancer Causes Control* 2009 Aug 14. [Epub avant pub.].
- Dossus L, McKay JD, Canzian F, et al. Polymorphisms of genes coding for ghrelin and its receptor in relation to anthropometry, circulating levels of IGF-I and IGFBP-3, and breast cancer risk: a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Carcinogenesis* 29(7):1360-6, 2008.
- Ekström Smedby K, Vajdic CM, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 111(8):4029-38, 2008.
- Gajalakshmi V, Mathew A, Brennan P, et al. Breast-feeding and breast cancer risk in India: a multicenter case-control study. *Int J Cancer* 125(3):662-5, 2009.
- Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility Loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genet* 4(4):e1000054, 2008.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, 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* 18(2):541-50, 2009.
- Hashibe M, McKay JD, Curado MP, et al. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nat Genet* 40(6):707-9, 2008.
- Heath SC, Gut IG, Brennan P, et al. Investigation of the fine structure of European populations with applications to disease association studies. *Eur J Hum Genet* 16(12):1413-1429, 2008.
- Heck JE, Charbotel B, Moore LE, et al. Occupation and renal cell cancer in Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med* 2009 Sep 7. [Epub avant pub.].
- Heck JE, Sapkota A, Vendhan G, et al. Dietary risk factors for hypopharyngeal cancer in India. *Cancer Causes Control* 19(10):1329-37, 2008.
- Hermann S, Rohrmann S, Linseisen J, et al. Level of education and the risk of lymphoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Cancer Res Clin Oncol* July 2009 (Epub avant pub.).
- Hung RJ*, McKay JD* (*equally contributing authors), Gaborieau V, et al. A genome-wide association study identifies a susceptibility locus for lung cancer encompassing nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008 452(7187):633-7.
- Hung RJ, Christiani DC, Risch A, et al. International lung cancer consortium: pooled analysis of sequence variants in DNA repair and cell cycle pathways. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3081-9, 2008.
- Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(9):2485-91, 2009.
- Jenab M, McKay JD, Ferrari P, et al. CDH1 gene polymorphisms, smoking, Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Eur J Cancer* 2008;44:774-80.
- Johansson M, McKay JD, Rinaldi S, et al. Genetic and plasma variation of insulin-like growth factor binding proteins in relation to prostate cancer incidence and survival. *Prostate* 69(12):1281-91, 2009.
- Johansson M, McKay JD, Wiklund F, et al. Genetic variation in the SST gene and its receptors in relation to circulating levels of insulin-like growth factor-I, IGFBP3, and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1644-50, 2009.
- Johansson M, Van Guelpen B, Vollset SE, et al. One-carbon metabolism and prostate cancer risk: prospective investigation of seven circulating B vitamins and metabolites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1538-43, 2009.
- Szymańska K, Levi JE, Menezes A, et al. TP53 and EGFR mutations in combination with lifestyle risk factors in tumors of the upper aerodigestive tract from South America. *Carcinogenesis* (sous presse).

- Karami S, Boffetta P, Rothman N, et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure, and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis*. 29(8):1567-71, 2008.
- Karami S, Brennan P, Hung RJ, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and renal cancer risk in Central and Eastern Europe. *J Toxicol Environ Health* 71(6):367-72, 2008.
- Karami S, Brennan P, Rosenberg PS, et al. Analysis of SNPs and haplotypes in vitamin D pathway genes and renal cancer risk. *PLoS One*. 2009 Sep 15;4(9):e7013.
- Lagiou P, Georgila C, Minaki P, et al. Alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe: the ARCAGE project: study samples and data collection. *Eur J Cancer Prev* 18(1):76-84, 2009.
- Lagiou P, Talamini R, Samoli E, et al. Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: The ARCAGE study. *Int J Cancer* 124(11):2671-6, 2009.
- Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(8):1974-81, 2008.
- Lips E, Gaborieau V, McKay JD, et al. Association between a 15q25 gene variant, smoking intensity, and tobacco related cancers among 17,000 individuals. *International Journal of Epidemiology* (sous presse).
- Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, et al. Total Exposure and Exposure Rate Effects for Alcohol and Smoking and Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 2009 Sep 10. [Epub avant pub.].
- Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi V, Brennan P, Mathew BS, Boffetta P. Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. *Br J Cancer*. 2008 Jul 8;99(1):207-13.
- Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi VC, Brennan P, Binukumar BP, Boffetta P. Physical activity levels among urban and rural women in south India and the risk of breast cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 18(5):368-76, 2009.
- Maule M, Scélo G, Pastore G, et al. Risk of second malignant neoplasms after childhood central nervous system malignant tumours: An international study. *Eur J Cancer* 44(6):830-9, 2008.
- McKay JD, Hashibe M, Hung RJ, et al. Sequence Variants of NAT1 and NAT2 and Other Xenometabolic Genes and Risk of Lung and Aerodigestive Tract Cancers in Central Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(1):141-7, 2008.
- McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, et al. Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet*. 40(12):1404-6, 2008.
- McKay JD, McCullough ML, Ziegler RG, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the national cancer institute breast and prostate cancer cohort consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(1):297-305, 2009.
- Moore LE, Hung R, Karami S, et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 122(8):1710-5, 2008.
- Negri E, Boffetta P, Berthiller J, et al. Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 2008 124(2):394-401.
- Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 14(15):4726-34 (2008).
- Nieters A, Rohrmann S, Becker N, et al. Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 167(9):1081-9, 2008.
- Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T, et al. Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Lung Cancer Risk: a Multicenter Study in Europe. *Occup Environ Med*. 2009 Sep 22. [Epub avant pub.].
- Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, et al. Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer--a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 169(2):132-42, 2009.
- Sangrairang S, Sato Y, Sakamoto H, et al. Genetic polymorphisms of estrogen metabolizing enzyme and breast cancer risk in Thai women. *Int J Cancer* 125(4):837-43, 2009.
- Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, et al. Indoor air pollution from solid fuels and risk of hypopharyngeal/laryngeal and lung cancers: a multicentric case-control study from India. *Int J Epidemiol* 37(2):321-8, 2008.
- Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, et al. Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control* 19(10):1161-70, 2008.
- Udler MS, Meyer KB, Pooley KA, et al. FGFR2 variants and breast cancer risk: fine-scale mapping using African American studies and analysis of chromatin conformation. *Hum Mol Genet*. 18(9):1692-703, 2009.
- Vaissière T, Hung RJ, Zaridze D, et al. Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. *Cancer Res*. 69(1):243-52, 2009.
- Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res*. 2009 Aug 15;69(16):6482-9. Epub 2009 Aug 4.
- Vineis P, Brennan P, Canzian F, et al. Expectations and challenges stemming from genome-wide association studies. *Mutagenesis* 23(6):439-44, 2008.
- Zaridze D, Brennan P, Boreham J, et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 373(9682), 2201-14, 2009.
- Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, et al. Personal Use of Hair Dye and the Risk of Certain Subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma. *Am J Epidemiol* 167(11):1321-31, 2008.

RÉUNIONS ACCUEILLIES PAR LE GROUPE ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉTIQUE

Central Europe studies on Pancreatic and Kidney Cancer Study Group Meeting – Prague, République tchèque – 8 avril 2008

Central Europe studies on Pancreatic and Kidney Cancer Study Group Meeting – Prague, République tchèque - 3-4 mars 2009

6ème Réunion annuelle ILCCO (International Lung Cancer Consortium) – Paris, France - 23-24 mars 2009

Kidney Cancer Genomics Meeting – Lyon, France - 19 octobre 2009

GROUPE PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AU CANCER (GCS)

Chef

Dr Fabienne Lesueur
(par intérim)
Dr Sean Tavtigian
(jusqu'en octobre 2009)

Secrétaire

Antoinette Trochard

Chercheur

Dr Florence Le Calvez-Kelm

Personnel

Geoffroy Durand
Nathalie Forey
Sandrine McKay-Chopin
Jocelyne Michelon
Nivonirina Robinot
Catherine Voegele

Chercheur en visite

Prof. A. Thomas (mai à juin 2009)

Boursiers post-doctoraux

Dr J. Ahmad
Dr F. Damiola
(depuis novembre 2008)
Dr S. Garritano
(jusqu'en août 2008)

Etudiants

A. Herkert
(octobre à novembre 2008)
B.T.T. Nguyen
C. Tessereau (février à mai 2009)
R. Tricarico
(septembre à octobre 2009)
M. Vallée

AU COURS DE LA PÉRIODE BIENNALE 2008-2009, LES ACTIVITÉS DU GROUPE GCS SE SONT CONCENTRÉES SUR QUATRE DOMAINES : ANALYSE DE VARIANTS NON CLASSÉS DE GÈNES DE PRÉDISPOSITION DE RISQUE ÉLEVÉ POUR LE CANCER, CRIBLAGE MUTATIONNEL CAS-TÉMOINS DE GÈNES DE PRÉDISPOSITION DE RISQUE MODÉRÉ AU CANCER DU SEIN, GÉNÉTIQUE DE LA PRÉDISPOSITION AU MÉLANOME, ET DÉVELOPPEMENT DE LA PLATE-FORME DE SERVICES POUR APPUYER LES PROJETS COLLABORATIFS MULTI-GROUPES.

ANALYSE DES VARIANTS NON CLASSÉS

En Amérique du Nord, en Europe, en Australie et au Japon, l'analyse génétique des gènes de prédisposition à haut risque pour le cancer devient un élément de plus en plus important de la prise en charge médicale des patients à risque et de leurs proches parents. La grande majorité de ces analyses concerne essentiellement des gènes de prédisposition élevée bien établis pour les cancers du sein et du colon, notamment *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1* et *MSH2*. L'analyse *de novo* d'un patient à risque consiste généralement à réaliser un criblage mutationnel des exons codants et des jonctions d'épissage proximales du(des) gène(s) de prédisposition sous-jacent(s), souvent complété par une recherche des duplications ou des délétions d'exons individuels (*Tavtigian et Le Calvez-Kelm, 2007). Par conséquent, ces analyses sont souvent exigeantes du point de vue technologique et assez coûteuses.

Parallèlement aux mutations par insertion-délétion et autres variants de séquence aboutissant à une protéine tronquée, dont la fonction est très probablement altérée, et qui sont donc généralement classés comme pathogènes *a priori*, le criblage mutationnel révèle souvent la présence

de substitutions d'un seul nucléotide et de variants dont les effets sur la fonction du gène et le risque de maladie ne sont pas prédictibles dans l'immédiat. On parle alors de variants non classés (VNC). Depuis plusieurs années, nous participons à un consortium d'études des VNC de *BRCA1* et *BRCA2*. Ce consortium a abouti à trois résultats notables : 1) la création d'une méthode bayésienne d'évaluation des VNC qui combine les données issues de plusieurs types de sources indépendantes, afin de calculer une probabilité intégrée ultérieure pour qu'un variant de séquence soit pathogène (*Goldgar et coll., 2004, *Easton et coll., 2007 ; *Goldgar et coll., 2008 ; *Tavtigian et coll., 2008) ; 2) l'organisation d'un Groupe de travail du CIRC sur les VNC qui a produit des directives applicables au plan médical pour la classification de ces VNC (*Plon et coll., 2008) (Tableaux 1 et 2) et qui a commencé à diffuser notre méthode bayésienne d'évaluation intégrée au-delà de la communauté s'intéressant exclusivement à la génétique du cancer du sein ; et 3) la réunion, en février 2009, d'un Groupe de travail du CIRC sur les VNC dans les gènes de réparation des mésappariements, afin d'adapter la méthode bayésienne d'évaluation intégrée aux gènes de prédisposition pour le cancer du côlon.

Tableau 1. Projet de système de classification des variants de séquence identifiés par test génétique

Classe	Description	Probabilité d'être pathogène
5	Certainement pathogène	>0,99
4	Probablement pathogène	0,95–0,99
3	Incertain	0,05–0,949
2	Probablement pas pathogène ou d'importance clinique négligeable	0,001–0,049
1	Non pathogène ou sans importance clinique	<0,001

Tableau 2. Tests recommandés pour chaque classe de variants

Classe	Tests cliniques	Recommandations de surveillance si l'apparenté à risque est positif	Tests de recherche chez les apparentés
5	Rechercher des variants chez les apparentés à risque	Directives complètes de surveillance en matière de haut risque	Non indiqués
4	Rechercher des variants chez les apparentés à risque	Directives complètes de surveillance en matière de haut risque	Peut être indiqué de mieux classer le variant
3	Ne pas pratiquer de tests prédictifs chez les apparentés à risque	Sur la base des antécédents familiaux (et autres facteurs de risque)	Peut être indiqué de mieux classer le variant
2	Ne pas pratiquer de tests prédictifs chez les apparentés à risque	Traiter comme "aucune mutation détectée" pour ce trouble	Peut être indiqué de mieux classer le variant
1	Ne pas pratiquer de tests prédictifs chez les apparentés à risque	Traiter comme "aucune mutation détectée" pour ce trouble	Non indiqués

*Recommander la poursuite de tests chez les probandes pour toutes les modalités de test disponibles pour le trouble en question : recherche de réarrangements par ex.

CRIBLAGE MUTATIONNEL CAS-TÉMOINS DES GÈNES DE PRÉDISPOSITION DE RISQUE MODÉRÉ POUR LE CANCER DU SEIN

Les gènes de prédisposition de risque élevé connus pour le cancer du sein expliquent environ 25% du risque relatif familial pour ce cancer, et les SNP courants associés au risque, détectés par de récentes études d'association pangénomique, ne sont pas responsables de plus de 10% de ce risque relatif familial. Par conséquent, en ce qui concerne la génétique du cancer du sein (de même que pour les cancers du côlon et de la prostate) il existe un problème émergent d'«héritabilité manquante» (Maher, 2008 ; Easton et Eeles, 2008). Il serait possible que des variants peu fréquents, voire rares, de gènes de prédisposition de risque modéré, typiquement représentés par *ATM* et *CHEK2*, soient responsables d'une composante essentielle de l'héritabilité manquante. Nous terminons tout juste la deuxième année d'un projet de 5 ans financé par les NIH pour examiner cette hypothèse. La principale approche de ce projet consiste à réa-

liser un criblage mutationnel du cadre de lecture complet de gènes candidats soigneusement sélectionnés à partir de 1250 cas de cancer du sein et d'un nombre similaire de témoins appariés sur l'origine ethnique. Les gènes candidats sont choisis chaque année par un comité consultatif, et la majorité des cas et des témoins sont issus des centres de population couverts par les Registres des Cancers du Sein Familiaux subventionnés par les NIH. Les résultats préliminaires sont encourageants. Nous avons publié un article concernant les méthodes de laboratoire (*Nguyen et coll., 2009). Nous avons également publié une analyse du gène de prédisposition de risque modéré *ATM* (*Tavtigian et coll., 2009). Ce dernier travail nous a permis de démontrer l'efficacité de notre approche bioinformatique pour l'analyse des rares substitutions faux-sens, tout en démontrant également l'importance de celles-ci dans la prédisposition au cancer du sein lorsqu'elles affectent le gène *ATM*. Pendant les trois ans et demi à venir, cette approche nous permettra d'analyser un nombre considérable de

gènes candidats et d'aller plus loin dans l'élucidation des bases génétiques de la prédisposition au cancer du sein.

GÉNÉTIQUE DE LA PRÉDISPOSITION AU MÉLANOME

Il a été montré que des mutations affectant deux gènes codant pour des protéines régulatrices du cycle cellulaire étaient responsables du mélanome cutané malin (MCM) familial. Environ 20% des familles sujettes au mélanome étaient porteuses d'une mutation ponctuelle dans le locus *CDKN2A* sur 9p21, qui code pour deux protéines indépendantes, p16 (*INK4a*) et p14 (*ARF*). Des mutations rares dans *CDK4* ont également été associées à la maladie. Bien qu'il ait été montré que *CDKN2A* était le principal gène de prédisposition au mélanome, il reste encore une grande proportion de mélanomes apparentés, liés au locus 9p21, dans lesquels aucune mutation germinale de *CDKN2A* n'a été identifiée par séquençage direct de l'exon. Pour évaluer la contribution à la maladie d'importants réarrangements

dans *CDKN2A*, nous avons réalisé une MPLA («multiplex ligation-dependent probe amplification») sur la série française de familles sujettes au mélanome. Dans l'ensemble, nous avons montré que les délétions génomiques représentaient 2,1% des mutations totales observées dans cette série (*Lesueur et coll., 2008).

Chez les familles sujettes au mélanome, l'effet des mutations dans *CDKN2A* varie non seulement en fonction du phénotype des individus (type de peau, nombre de naevus, sensibilité au soleil), mais aussi de la présence de variants génétiques du gène de la pigmentation, *MC1R*, hautement polymorphe. Nous avons également étudié l'impact des gènes *GST*, impliqués dans la détoxification des métabolites après exposition aux UV, sur le risque de mélanome dans des familles sujettes au mélanome sur plusieurs générations, porteuses de mutations *CDKN2A*. Nous avons observé que l'allèle nul *GSTT1* modifie le risque de développer un mélanome chez les porteurs d'une mutation *CDKN2A* conférant un risque élevé, et ce, même après ajustement sur le génotype *MC1R* et les facteurs d'hôte. Il est donc clair que de multiples modificateurs génétiques influencent le risque de mélanome (*Chaudru et coll., 2009).

En adoptant une stratégie semblable à celle développée pour identifier et analyser les gènes de risque modéré pour le cancer du sein, notre prochain objectif est d'étudier des gènes candidats de prédisposition au mélanome dans la voie de pigmentation, grâce à un criblage mutationnel cas-témoins sur des individus de la cohorte EPIC.

SERVICES

Le Groupe GCS a acquis une plateforme Illumina BeadArray reader/Goldengate, en avril 2008. Les flux de travail pour le génotypage des SNP, les profilages de méthylation et d'expression de gènes ont été validés et le personnel du Groupe a été formé en conséquence. Plusieurs projets ont été réalisés sur la plateforme Illumina. En appui à un projet de GCS sur la génétique du cancer du sein, nous avons créé et validé une série de marqueurs ancestraux informatifs avec un jeu de 384 SNP. En appui à un projet du Groupe EGE, nous avons uti-

lisé le kit Illumina Cancer Panel I méthylation, pour établir le profil de méthylation des promoteurs de 807 gènes associés au cancer dans une série de tissus provenant de cancers hépatocellulaires, du sein et de l'œsophage, ainsi que dans les tissus environnants. En appui à un projet du Groupe MOC, la plate-forme Illumina a permis de réaliser le profil d'expression de gènes dans des séries de lignées cellulaires de cancer du sein, pour évaluer de quelle façon le statut de p53 affecte la réponse transcriptionnelle de ces cellules à l'œstradiol ou au tamoxifène, modulateur sélectif des récepteurs à œstrogènes. Des analyses sont en cours et un manuscrit devrait suivre.

RÉFÉRENCES

Chaudru V, Lo MT, Lesueur F, Marian C, Mohamdi H, Laud K, Barrois M, Chompret A, Avril MF, Demenais F, Paillerets BB (2009). Protective effect of copy number polymorphism of glutathione S-transferase T1 gene on melanoma risk in presence of CDKN2A mutations, MC1R variants and host-related phenotypes. *Fam Cancer*. May 31.

Easton DF, Eeles RA (2008). Genome-wide association studies in cancer. *Hum Mol Genet* 17(R2):R109-R115. PMID: 18852198

Lesueur F, de Lichy M, Barrois M, Durand G, Bombled J, Avril MF, Chompret A, Boitier F, Lenoir GM; French Familial Melanoma Study Group, Bressac-de Paillerets B (2008). The contribution of large genomic deletions at the CDKN2A locus to the burden of familial melanoma. *Br J Cancer*. Jul 22;99(2):364-70.

Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 456:18-21, 2008. PMID: 18987709

PUBLICATIONS

Arnold S, Buchanan DD, Barker M, et al. (2009). Classifying MLH1 and MSH2 variants using bioinformatic prediction, splicing assays, segregation, and tumor characteristics. *Hum Mutat* [Epub avant pub.] PMID: 19267393.

Campa D, McKay J, Sinilnikova O, et al. (2009). Genetic variation in genes of the fatty acid synthesis pathway and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. [Epub avant pub.] PMID: 19252981.

Cotton RGH, Auerbach AD, Axton M, et al. (2008). The human variome project – the collection of variation affecting human health. *Science* 322(5903):861-862.

Couch FJ, Rasmussen LJ, Hofstra R, Monteiro ANA, Greenblatt MS, de Wind N for the IARC unclassified genetic variants working group (2008). Assessment of functional effects of unclassified variants. *Hum Mutat* 29(11):1314-1326.

Distelman Menachem T, Shapira T, et al. (2009). Analysis of BRCA1-BRCA2 genes' contribution to breast cancer susceptibility in high risk Jewish Ashkenazi women. *Familial Cancer* 8:127-133.

Farrugia D, Agarwal M, Deffenbaugh AM, et al. (2008). Cancer risk assessment of BRCA2 missense variants of unknown clinical significance by functional and genetic analysis. *Cancer Res* 68(9):3523-31.

Garritano S, Gemignani F, Palmero EI, et al. High frequency of the cancer-predisposing TP53 mutation p.R337H in the population of Southern Brazil: evidence for a founder effect *Hum Mutat* (sous presse).

Garritano S, Gemignani F, Voegelé C, et al. (2009). Determining the effectiveness of high resolution melting analysis for SNP genotyping and mutation scanning at the TP53 locus. *BMC Genetics* 10:5.

Goldgar DE, Easton DF, Byrnes GB, Spurdle AB, Iversen ES, Greenblatt MS, for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Genetic evidence and integration of various data sources for classifying uncertain variants into a single model. *Hum Mutat* 29(11):1265-1272.

Greenblatt MS, Brody LC, Foulkes WD, et al., for the IARC Working Group on Classifying Genetic Variants (2008). Locus-specific databases and recommendations to strengthen their contribution to the Classification of Variants in Cancer Susceptibility Genes. *Hum Mutat* 29(11):1273-1281.

Hammet F, George J, Tesoriero AA, et al. (2008). Is BRCA2 c.9079 G>A a predisposing variant for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 109(1):177-9.

Hofstra RMW, Spurdle AB, Eccles D, et al., for the IARC unclassified genetic variants working group (2008). Tumor characteristics as an analytic tool for classifying genetic variants of uncertain clinical significance. *Hum Mutat* 29(11):1292-1303.

Jordheim LP, Nguyen-Dumont T, Thomas X, Dumontet C, Tavtigian SV (2008). Differential allelic expression in leucoblast from patients with acute myeloid leukemia suggests genetic regulation of CDA, DCK, NT5C2, NT5C3 and TP53. *Drug Metab Dispos* 36(12):2419-2423.

Kaput J, Cotton RG, Hardman L, et al., on behalf of contributors to the Human Variome Project Planning Meeting (2009). Planning the Human Variome Project: The Spain report. *Hum Mutat* 30(4):496-510.

Nguyen-Dumont T, Le Calvez-Kelm F, Forey N, et al. (2009). Description and validation of high-throughput simultaneous genotyping and mutation scanning by high-resolution melting curve analysis. *Hum Mutat* 30(6):884-90.

Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al., for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29(11):1282-1291.

Spurdle AB, Couch FJ, Hogervorst FBL, Radice P, Sinilnikova OM, for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Prediction and assessment of splicing alterations: implications for clinical testing. *Hum Mutat* 29(11):1304-1313.

Spurdle AB, Lakhani SR, Healey S, et al., for the kConFab Investigators (2008). Clinical classification of BRCA1 and BRCA2 sequence variants: the value of cytokeratin profiles and evolutionary analysis – A report from the kConFab Investigators. *J Clin Oncol* 26(10):1657-63.

Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE, Thomas A (2008). Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat* 29(11):1342-1354.

Tavtigian SV, Greenblatt MS, Goldgar DE, Boffetta P, for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Assessing pathogenicity: overview of results from the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. *Hum Mutat* 29(11):1261-1264.

Tavtigian SV, Greenblatt MS, Lesueur F, Byrnes GB, for the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). In silico analysis of missense substitutions using sequence-alignment based methods. *Hum Mutat* 29(11):1327-1336.

Tavtigian SV, Oefner PJ, Hartmann A, et al. Rare evolutionarily unlikely missense substitutions in ATM confer increased risk of breast cancer. *Am J Hum Genet* (sous presse).

Tischkowitz M, Hamel N, Carvalho MA, et al. (2008). Pathogenicity of a BRCA1 missense variant M1775K is determined by the disruption of the BRCT phosphopeptide-binding pocket: a multi-modal approach. *Eur J Hum Genet* 16(7), 820-32.

Tischkowitz MD, Yilmaz A, Chen LQ, et al. (2008). Identification and characterization of novel SNPs in CHEK2 in Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. *Cancer Lett* 270(1):173-180.

RÉUNIONS ORGANISÉES PAR LE GROUPE PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES AU CANCER

Unclassified Variants Clinical Interpretation Workshop – Lyon, France - 4-5 février 2008

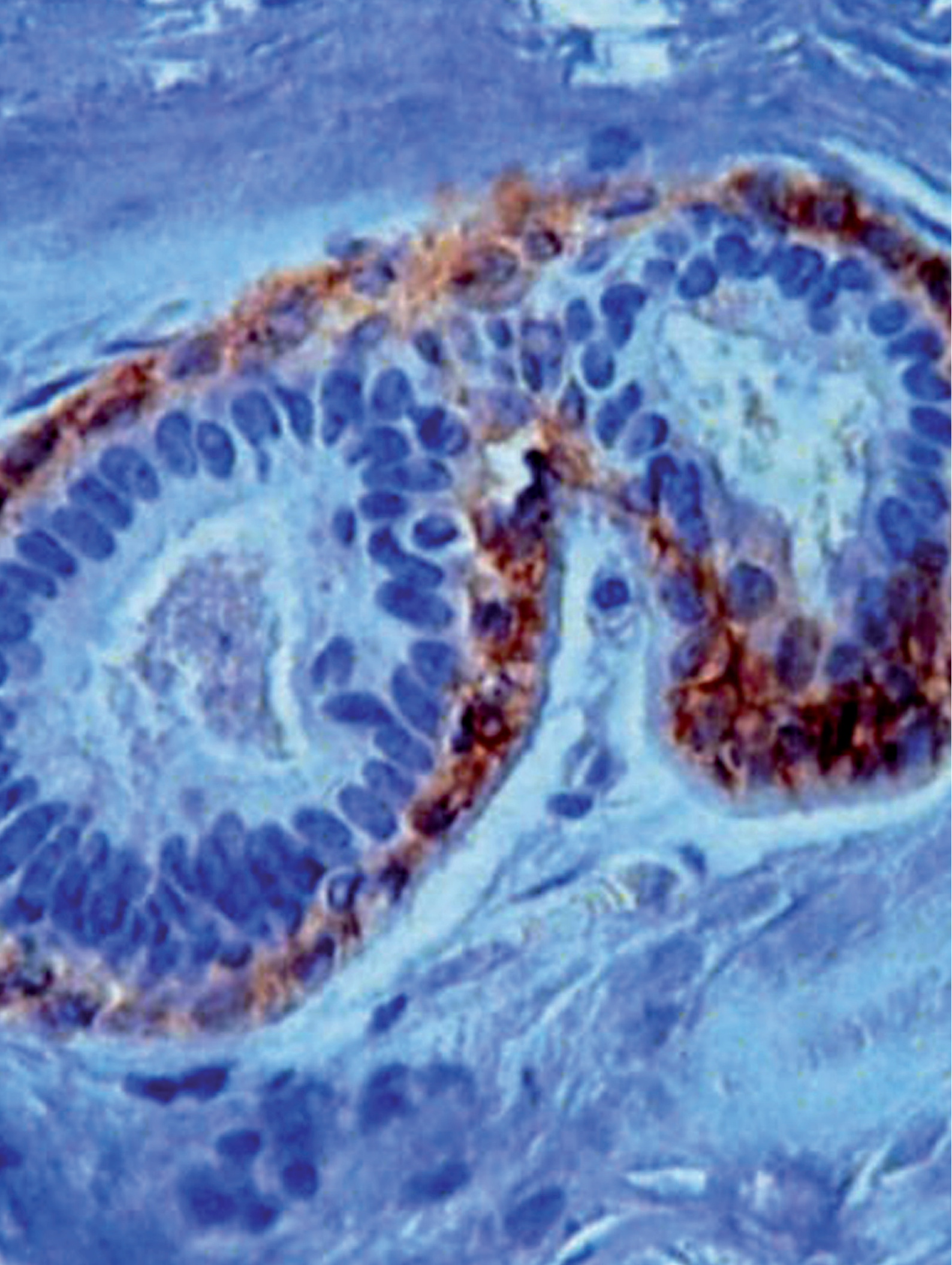
Unclassified Variants in Mismatch Repair Genes Working Group – Lyon, France - 19-20 février 2009

SECTION DÉTECTION PRÉCOCE & PRÉVENTION (EDP)

Chef
Dr Rengaswamy Sankaranarayanan

LA SECTION DÉTECTION PRÉCOCE ET PRÉVENTION EST CONSTITUÉE DE TROIS GROUPES : LE GROUPE PRÉVENTION (PRE), LE GROUPE ASSURANCE-QUALITÉ (QAS) ET LE GROUPE DÉPISTAGE (SCR).

Cette Section s'attache à apporter des preuves de la pertinence, de l'efficacité et de la rentabilité des interventions de prévention primaire et secondaire dans la diminution du fardeau mondial des cancers du sein, du col utérin, de la bouche, du côlon-rectum, de la peau et de la prostate. Cette approche consiste à étudier les moyens de mettre en œuvre des interventions intégrées et de qualité assurée, dans les environnements habituels de différentes parties du monde. Nos sujets de recherche s'inscrivent dans la mission globale du Centre puisqu'ils sont destinés à réduire le fardeau du cancer grâce à la prévention.



GROUPE PRÉVENTION (PRE)

Chef

Dr Philippe Autier

Chercheurs

Dr Mathieu Boniol

Dr Graham Byrnes (jusqu'en avril 2009 – en poste au Groupe CIN/BST)

Secrétaires

Asiedua Asante (jusqu'en novembre 2009)

Anne Sophie Hameau (jusqu'en mars 2008)

Laurence Marnat (février à mai 2008)

Chercheurs en visite

Prof Brain Cox (juin à décembre 2008)

Dr Jean-Francois Doré

Dr Jan Alvar Lindencrona (jusqu'en mars 2008)

Carolyn Nickson (mars à mai 2009)

Prof Peter Selby (juillet à décembre 2009)

Mary Jane Sneyd (juin à décembre 2008)

Employées

Murielle Colombet (jusqu'en décembre 2008)

Myriam Adjaj (jusqu'en février 2009)

Etudiants

Lorraine Bernard (février à août 2008)

Maria Bota (juillet à août 2008)

Anne Elie Carsin (janvier à avril 2008)

Gwendoline Chaize (mai à août 2008)

Clementine Joubert (mars à août 2008)

Alice Koechlin (mai à août 2009)

Anthony Montella (juin à août 2008)

Etudiants en doctorat

Clarisse Hery (depuis juin 2008)

Isabelle Chaillol (depuis octobre 2008)

EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS ULTRA-VIOLETS (UV) ET CANCER DE LA PEAU

Le Groupe Prévention possède une expertise internationale en matière de cancer de la peau et d'exposition aux rayonnements ultraviolets et publie régulièrement sur ces sujets. Les membres du Groupe font partie de sociétés internationales pour la prévention du cancer de la peau comme Euroskin et le Groupe Mélanome de l'OERTC.

Le principal projet dans ce domaine, pour 2008–2009, porte sur la quantification de l'exposition au soleil en Europe et de ses effets sur la santé (Projet Eurosun), projet triennal conçu pour surveiller l'exposition aux ultraviolets dans l'Union européenne et ses effets sur l'incidence de la cataracte et des cancers cutanés. On utilisera les données météorologiques satellites pour calculer l'exposition des populations européennes aux différentes longueurs d'ondes UV. Ces données serviront ensuite à produire un atlas de l'exposition aux UV en Europe, qui contiendra des cartes semblables à celle de la Figure 1. Ces données seront également utilisées pour prédire l'évolution future du fardeau global des maladies liées à l'exposition aux UV en Europe. Parallèlement à ce projet, il existe un projet similaire, limité à la France, et financé par l'AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail, Paris).

Le Groupe Prévention s'intéresse aussi au problème du bronzage en cabine. En 2009, il a participé à la réunion du Volume 100-D des Monographies du CIRC sur les rayonnements. A l'issue de cette réunion, l'exposition aux UV artificiels a été classée agent cancérigène de Groupe I. Des collaborations sont en cours avec l'OMS afin de traduire en termes de santé publique les faits scientifiques les plus récents prouvant les effets nocifs de l'exposition aux UV artificiels.

VITAMINE D ET CANCER

En 2007-2008, le CIRC a constitué un groupe de travail pour étudier l'état actuel des connaissances concernant une possible relation de cause à effet entre le taux individuel de vitamine D et le

développement d'un cancer, et déterminer si une augmentation de ce taux pourrait avoir un effet anti-cancer. Les résultats de l'examen méthodique de la littérature et des méta-analyses peuvent être consultés dans un rapport téléchargeable :

http://www.iarc.fr/en/content/download/10701/74064/file/Report_VitD.pdf

En résumé, l'augmentation du taux de vitamine D est associée à une diminution du risque de cancer colorectal, mais n'a aucun effet sur le risque de cancer du sein ou de la prostate. D'autres études ne montrent aucun lien avec le cancer des ovaires ou du pancréas. Par ailleurs, des essais randomisés pour étudier les effets d'un apport en vitamine D n'ont pas montré d'effet protecteur contre le cancer colorectal. Toutefois, les résultats de notre méta-analyse publiée en 2007 ont montré une diminution de la mortalité toutes causes confondues associée à la prise de suppléments en vitamine D (*Autier et Gandini, 2007). A ce jour, la question clé est de savoir si le taux de vitamine D constitue simplement un marqueur ou s'il y a un lien de cause à effet entre ce taux et le développement de cancers ou d'autres maladies chroniques.

PROJET EUROCADET (WWW.EUROCADET.ORG)

L'objectif de ce projet consiste à évaluer l'effet de la mise en œuvre réussie des stratégies de prévention sur l'incidence du cancer. Des données concernant les principaux déterminants exogènes du cancer sont rassemblées à partir de 30 pays européens. Ces déterminants sont les suivants : tabagisme, consommation d'alcool, surcharge pondérale et obésité, exercice physique, hormonothérapie de substitution et consommation de fruits et légumes. L'évolution future du fardeau du cancer en Europe a également été calculée. Ces données d'exposition et la prédiction d'incidence serviront de point de départ à l'élaboration de mesures d'interventions en santé publique et à estimer leur possible impact sur le fardeau du cancer en Europe.

EVALUATION DE L'IMPACT DES ACTIVITÉS DE DÉPISTAGE SUR LA MORTALITÉ ASSOCIÉE AU CANCER

Mi-2007, le Groupe Prévention a commencé à évaluer l'impact des activités de dépistage sur l'incidence des cancers diagnostiqués à un stade avancé. Normalement, si le dépistage est réussi et largement mis en œuvre, l'incidence des cancers avancés devrait décroître. Une telle diminution est indépendante des effets des traitements et peut donc apporter des informations sur la contribution du dépistage aux changements des taux de mortalité. Bien que ce concept soit largement accepté par la communauté scientifique, il a été correctement vérifié uniquement dans le cadre du dépistage du cancer du col utérin. Le Groupe espère terminer l'évaluation du dépistage du cancer du sein d'ici fin 2009. Les premiers articles ont déjà été publiés (*Autier et coll., 2009) ou sont en cours de publication. Dans le premier article, les résultats obtenus lors d'essais randomisés de dépistage par mammographie, montrent que la diminution des taux de mortalité associée au cancer du sein était précédée d'une diminution similaire d'incidence des cancers du sein de stade avancé. Nous examinerons prochainement le cancer colorectal.

ETUDE SUR LE CANCER DE LA PROSTATE AU TYROL

Le dépistage du cancer de la prostate existe depuis 20 ans au Tyrol (Autriche). Le département d'Urologie de la Faculté de Médecine d'Innsbruck (Autriche) a créé une grande base de données rassemblant la totalité des antécédents médicaux et précliniques des hommes ayant été dépistés pour le cancer de la prostate. L'analyse de ces données nous apportera de précieuses informations sur l'évolution naturelle de ce cancer.

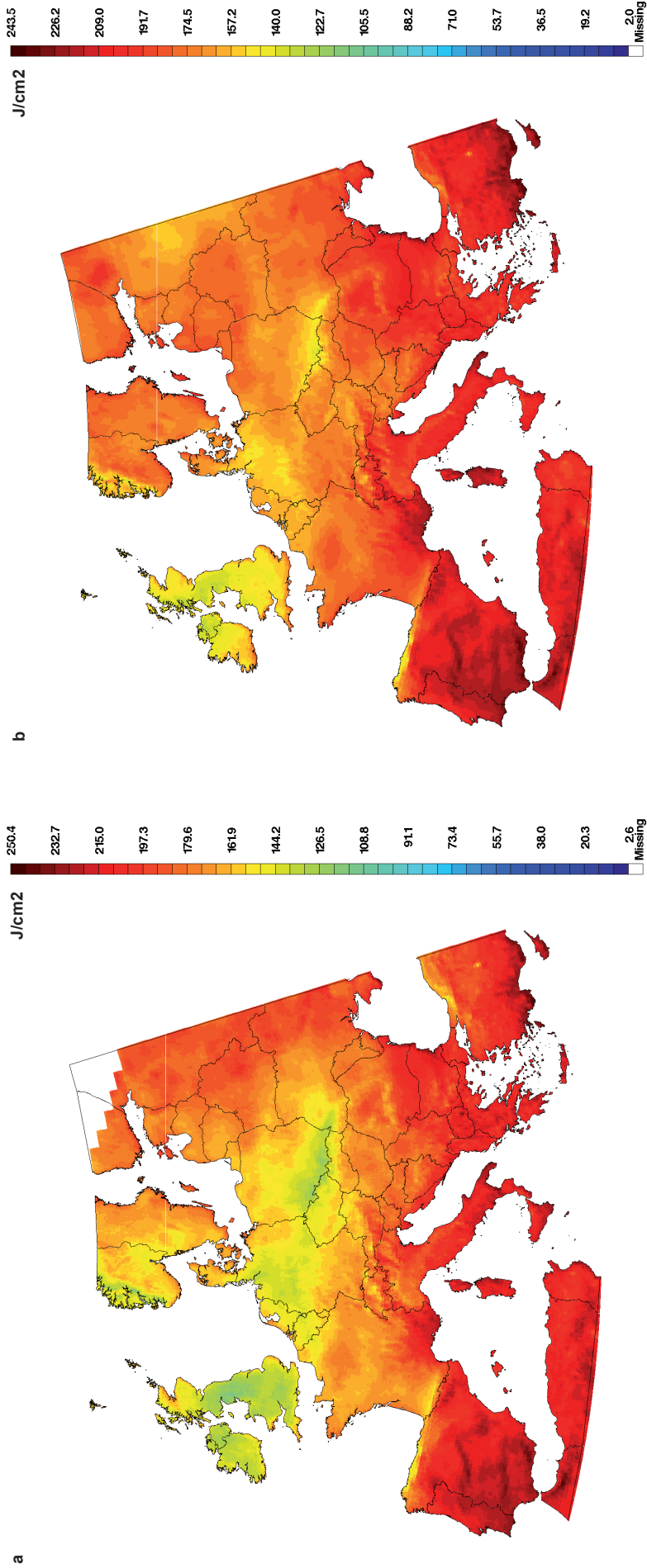


Figure 1. Moyenne quotidienne en Europe, pendant le mois de juin, de l'exposition aux rayonnements UV, moyennée par périodes de 5 ans, entre 1998 et 2002 a) et entre 2003 et 2007 b).

Le Groupe Prévention a acquis une expertise méthodologique dans le domaine de la méta-analyse, essentiellement en ce qui concerne les études d'observation, pour lesquelles on trouve peu d'information dans la littérature spécialisée. Ceci nous a permis de développer un travail méta-analytique original sur des sujets tels que vitamine D et cancer ou téléphones portables et cancer. Ces études seront publiées sous forme d'articles ou de rapports, fin 2009 et en 2010.

Le Groupe participe également à des recherches méthodologiques relatives à ce qu'on entend précisément par "incidence du cancer", quand un cancer peut être dépisté-détecté. Ce travail a donné lieu à un premier article traitant des limites de l'utilisation en santé publique des données de survie au cancer (*Autier et coll., 2007).

OBSERVATOIRE EUROPÉEN DU CANCER (OEC)

L'OEC est un site internet hébergé par le CIRC, conçu pour présenter de façon conviviale le nombre de cas de cancer et de décès associés, dans les pays d'Europe (<http://eu-cancer.iarc.fr>). Lancé le 5 mai 2009, le site OEC été conçu par Philippe Autier (Groupe PRE) et Jacques Ferlay (Groupe DEP). Les données présentées sur ce site sont celles mises à disposition du public par les registres du cancer et les agences nationales de statistiques. Les données concernant les cas de cancer viennent des données consignées dans les volumes I à VIII de la série Cancer Incidence in *Five Continents du CIRC*. Les données de mortalité par cancer viennent des données de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).



Figure 2. Site internet de l'Observatoire européen du Cancer. <http://eu-cancer.iarc.fr>

Le Groupe Prévention exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur collaboration :

- Registre national du cancer, Bruxelles, Belgique
- Division Epidémiologie et biostatistique de l'Institut européen d'oncologie, Milan, Italie
- Icelandic Cancer Society, Reykjavik, Islande
- Northern Ireland Cancer Registry, Belfast, Royaume-Uni
- Universität Innsbruck, Autriche
- West Midlands Cancer Intelligence Unit, The University of Birmingham, Birmingham, Royaume-Uni

Le Groupe exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

- Commission européenne (DG SANCO)
- Agence de Sécurité sanitaire de l'Environnement et du Travail (AFSSET), France

PUBLICATIONS

- *Autier P, *Héry C, Haukka J, *Boniol M, Byrnes G (2009). Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J Clin Oncol* (sous presse).
- Autier P (2009). Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol*;161(Suppl. 3):28-33 [Epub avant pub.].
- Autier P. Two views of science and the real world. RE: Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science by Vandembroucke JP *PLoS Medicine* Vol. 5, No. 3, e67 doi:10.1371/journal.pmed.0050067.
- Autier P, Ait Ouakrim D (2008). Numbers of mammography equipments in thirty countries where significant mammography screening exists. *Br J Cancer*;99:1185-90.
- Autier P, Boyle P (2008). Artificial ultraviolet sources and skin cancers : rationale for restricting access to sunbed use before 18 years of age. *Nat Clin Pract Oncol*;5(4):178-179.
- *Autier P, *Boniol M, Héry C, Masuyer E, Ferlay J (2007). Cancer survival statistics should be viewed with caution. *Lancet Oncol*;8:1050-2.
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, Schennach H, Schäfer G, Frauscher F, Boniol M, Severi G, Robertson C, Boyle P; Tyrol Prostate Cancer Screening Group (2008). Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int*;101(7):809-16.
- Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub WB, Dari I, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Bartal M, Ayed FB, Sascio AJ (2008). Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol*;3(12):1398-403.
- Boffetta P, Tubiana M, Hill C, Boniol M, Aurenco A, Masse R, Valleron AJ, Monier R, de Thé G, Boyle P, Autier P (2008). The causes of cancer in France. *Ann Oncol*;20:550-5.
- Boniol M, Chignol MC, Doré JF (2008). Sun protection among skin cancer-treated patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;22(5):646-7
- Boniol M, Dore JF, Autier P (2008). Changing the labelling of Sunscreen, Will We Transform Sun Avoiders into Sunscreen Users? *J Invest Dermatol*;128(2):481-482.
- Boniol M, Verriest JP, Pedoux R, Doré JF (2008). Proportion of skin surface area of children and young adults from 2 to 18 years old. *J Invest Dermatol*;128(2):461-4
- Boyle P, Boffetta P, Autier P (2008). Diet, nutrition and cancer: public, media and scientific confusion. *Ann Oncol*;19(10):1665-7.
- Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Bleiberg H, Egevad L, Emberton M (2008). The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *Br J Urology Int*;101(3):293-8.
- Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, Armstrong BK (2009). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer* [Epub avant pub.].
- Cantwell MM, Murray LJ, Catney D, Donnelly D, Autier P, Boniol M, Fox C, Middleton RJ, Dolan OM, Gavin AT (2009). Second primary cancers in patients with skin cancer: A population-based study in Northern Ireland. *Br J Cancer*;45(13):2360-6.
- Coordination and report writing of the report on Vitamin D and Cancer, IARC Working Group Report No. 5, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008 (disponible sur www.iarc.fr, rechercher "vitamine D").
- Degrave E, Meeusen B, Grivegnée AR, Boniol M, Autier P (2009). Causes of death among Belgian professional military radar operators: a 37-year retrospective cohort study. *Int J Cancer*;124(4):945-51.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P (2008). Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*;122(1):155-64.
- Gibson LJ, Héry C, Mitton N, Gines-Bautista A, Parkin DM, Ngelangel C, Pisani P (2009). Risk factors for breast cancer among Filipino women in Manila. *Int J Cancer* [Epub avant pub.].
- Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P (2008). Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Annals of Oncology*;19:1187-94.
- Héry C, Ferlay J, Boniol M, Autier P (2008). Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Annals of Oncology*;19:1009-18.
- Montella A, Gavin A, Middleton R, Autier P, Boniol M (2009). Cutaneous melanoma mortality starting to change: A study of trends in Northern Ireland. *Eur J Cancer* (sous presse).

GROUPE DÉPISTAGE (SCR)

Chef

Dr R. Sankaranarayanan

Secrétaires

Odile Bouvy

Mary Renaud

Chercheur

Dr Catherine Sauvaget

Chercheurs en visite

Dr René Lambert

Dr K Ramadas

(jusqu'en juillet 2008)

Dr M.A. Siddiqi (jusqu'au 15/3/08)

Dr R. Swaminathan (décembre 2008 à décembre 2009)

Etudiants

Jonathan Copin (mai à juin 2008)

Jean-Marie Fayette

(jusqu'en mars 2009)

Christopher Lacoulonche

(mai à juin 2008)

Laure Mallet

(avril à juin 2009 (SCR) ; juillet à septembre 2009 (SCR+ QAS))

Anne Manchanda

(avril à juin 2008)

Richard Muwonge

(jusqu'en juin 2008)

Assistante de Programme

Evelyn Bayle

Assistants techniques

Jean-Marie Fayette

(depuis avril 2009)

Krittika Guinot

Eric Lucas

Dr Richard Muwonge

(depuis juillet 2009)

L'OBJECTIF DES PROJETS DU GROUPE DÉPISTAGE CONSISTE À GUIDER LE DÉVELOPPEMENT DES POLITIQUES DE SANTÉ PUBLIQUE BASÉES SUR DES FAITS SCIENTIFIQUEMENT ÉTABLIS, EN INTRODUISANT LE DÉPISTAGE ET LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DU CANCER DANS DIFFÉRENTS CONTEXTES DE SOINS, NOTAMMENT DANS LES PAYS À FAIBLE ET MOYEN REVENU, AFIN D'UTILISER DE FAÇON RATIONNELLE LES RESSOURCES SANITAIRES ET D'AMÉLIORER LA QUALITÉ DE VIE. POUR RÉPONDRE À CES BESOINS, NOUS ÉTUDIONS L'EXACTITUDE, LA REPRODUCTIBILITÉ, L'EFFICACITÉ, LES BÉNÉFICES, LES EFFETS NÉGATIFS ET LA RENTABILITÉ DE DIFFÉRENTES INTERVENTIONS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN, DU COL UTÉRIN, DE LA BOUCHE ET D'AUTRES CANCERS. EN COLLABORATION AVEC LES INSTITUTIONS NATIONALES DE PLUSIEURS PAYS, NOUS DÉVELOPPONS ÉGALEMENT DES NORMES D'ASSURANCE-QUALITÉ POUR LE DÉPISTAGE DANS DIFFÉRENTS ENVIRONNEMENTS.

1. DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN

Essai contrôlé randomisé par grappe sur l'efficacité d'un dépistage unique par test VPH, cytologie ou inspection visuelle à l'acide acétique dans le district d'Osmanabad

Un essai contrôlé randomisé par grappe est en cours dans le district d'Osmanabad, en Inde, afin d'évaluer l'efficacité et la rentabilité d'un dépistage unique par test de recherche de l'ADN du VPH, par cytologie ou par inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA), dans la prévention du cancer du col utérin et de la mortalité associée, comparé à un groupe témoin bénéficiant de soins de santé courants et d'une éducation pour la santé sur la prévention du cancer du col utérin (*Sankaranarayanan, Nene et coll., 2009). Les femmes dont le dépistage était positif ont passé une colposcopie au cours de laquelle des biopsies ont été prélevées. Les femmes chez lesquelles on a détecté une CIN ont été traitées soit par cryothérapie pratiquée par des infirmières, soit par résection à l'anse diathermique pratiquée par des médecins. Environ 79% des femmes admissibles dans les différents groupes ont

passé un test de dépistage. A peu près 60% des cas de cancer détectés dans les groupes test VPH et cytologie et 42% dans le groupe IVA étaient de stade I, contre 28% seulement dans le groupe témoin. Comparé au groupe témoin, nous avons observé dans le groupe test VPH une diminution de 53% de l'incidence des cancers invasifs du col utérin de stade II ou plus avancés, ainsi qu'une diminution de 48% de la mortalité associée (Tableau 1). Ces diminutions d'incidence des cancers du col utérin de stade avancé et de la mortalité associée sont probablement liées au fait que le test VPH détecte davantage de lésions précancéreuses à fort potentiel de transformation maligne, par rapport à la cytologie ou à l'IVA. Le test VPH présente également une meilleure sensibilité que les deux autres tests pour la détection des véritables lésions précancéreuses, aboutissant ainsi à un moins grand nombre de cas de cancer détectés ultérieurement chez les femmes négatives pour le test VPH.

Tableau 1. Taux d'incidence des cancers de stade II ou de stade plus avancé et taux de mortalité pour l'essai de dépistage du cancer du col dans le district d'Osmanabad, en Inde

Variable	Test VPH	Cytologie	IVA	Témoin
Incidence des cancers du col de stade II ou plus avancé (N)	39	58	86	82
Taux pour 100 000 personnes-années	14,9	23,8	21,7	34,6
Risque relatif (IC à 95%)	0,49 (0,33–0,72)	0,78 (0,52–1,17)	1,09 (0,76–1,58)	1,00
Décès par cancer du col (N)	34	54	56	64
Taux pour 100 000 personnes-années	13,0	22,1	21,7	27,0
Risque relatif (IC à 95%)	0,53 (0,33–0,86)	0,91 (0,63–1,30)	0,90 (0,63–1,28)	1,00

VPH : virus du papillome humain ; IVA : inspection visuelle après application d'acide acétique ; IC : intervalle de confiance

Tableau 2. Détails du suivi des CIN histologiquement confirmées, traitées par cryothérapie ou par RAD, dans 3 différentes études en Inde

	Auteur de l'étude (traitement proposé)		
	Nene et coll., 2008 (Cryothérapie)	Rema et coll., 2008 (RAD)	Sankaranarayanan, Keshkar et coll., 2009
Nombre de patientes traitées	728	311	634
Nombre de patientes suivies (%)	574 (78,8)	283 (91,0)	489 (77,1)
Nombre de patientes guéries (%)	538 (93,7)	248 (87,6)	459 (93,9)
Nombre de patientes présentant des complications et effets secondaires mineurs (%)	40 (5,5)	39 (12,5)	39 (6,2)

RAD : résection à l'anse diathermique

Cryothérapie et résection à l'anse diathermique pour le traitement des lésions cervicales précancéreuses

Trois études ont été menées dans des régions rurales, en Inde, pour évaluer l'efficacité, la sûreté et l'acceptabilité du traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) soit par cryothérapie pratiquée par des sages-femmes, soit par résection à l'anse diathermique (RAD) pratiquée par des médecins nouvellement formés (Tableau 2) (*Nene et coll., 2008; *Rema et coll., 2008; *Sankaranarayanan, Keshkar et coll., 2009). Les taux de guérison atteignaient 94% après traitement par cryothérapie. Ils étaient compris entre 87% et 94% avec la RAD. Ces résultats sont semblables à ceux observés dans les pays développés. Moins de 10% des patientes ont présenté des effets secondaires mineurs et des com-

plications. On peut donc considérer que ces traitements sont efficaces, sans danger et acceptables pour les femmes.

Projet de Techniques de dépistage et tests rapides (START) pour la prévention du cancer du col utérin

Le projet START (*Screening Technologies to Advance Rapid Testing*) pour la prévention du cancer du col utérin vise à développer, évaluer et mettre à disposition, dans les pays en développement, des tests biochimiques précis et abordables permettant la détection précoce des CIN dans le cadre des programmes de santé publique et de la pratique médicale. Réalisé en collaboration avec le *Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital* (NDMCH), à Barshi, et le *Tata Memorial Centre* (TMC), à Mumbai, ce projet contribue au développement, à la valida-

tion et à la commercialisation future de nouveaux tests. Entre septembre 2005 et août 2007, nous avons ainsi dépisté 10 593 femmes et réalisé 35 900 prélèvements cervicaux et vaginaux pour développer et valider des tests. Un total de 407 biopsies couvrant tous les stades de CIN et de cancer invasif du col, ainsi que des échantillons de tissus normaux, ont été envoyés à Lyon pour le génotypage VPH et l'immunomarquage de p16. Les résultats sont en cours d'analyse et nous cherchons à comprendre pourquoi la performance du test rapide VPH du volet indien du projet START n'est pas conforme à celle obtenue en Chine. Enfin, les résultats du génotypage VPH et de l'immunomarquage p16 serviront à renforcer la validité du diagnostic histologique des CIN dans notre étude.

Projet multicentrique sur le vaccin VPH

Cet essai clinique randomisé, réalisé en collaboration avec 8 centres en Inde (le TMC, à Mumbai ; le NDMCH, à Barshi ; le Jehangir Clinical Development Centre, à Pune ; le Christian Fellowship Community Health Centre, à Ambillikai ; le Gujarat Cancer Research Institute, à Ahmedabad ; le All India Institute of Medical Sciences, à New Delhi ; le MNJ Cancer Institute, à Hyderabad et la Cancer Foundation of India, à Kolkata), est destiné à prouver scientifiquement l'efficacité clinique de deux doses de vaccin VPH, par rapport aux trois doses de la vaccination standard actuelle, pour prévenir l'infection persistante à VPH et le développement de néoplasies cervicales, afin de guider les politiques de santé publique dans la planification et la mise en place d'une vaccination à grande échelle et prolongée des adolescentes et pré-ado-

lescentes. Financé par la Fondation Bill & Melinda Gates, cet essai recrutera environ 20 000 filles âgées de 10 à 18 ans. Le protocole d'étude a été avalisé par les comités d'éthique du CIRC et des centres collaborateurs en Inde, ainsi que par le ministère indien de la santé et le directeur général du bureau indien de contrôle des stupéfiants. Le processus de vaccination est en cours.

Formation

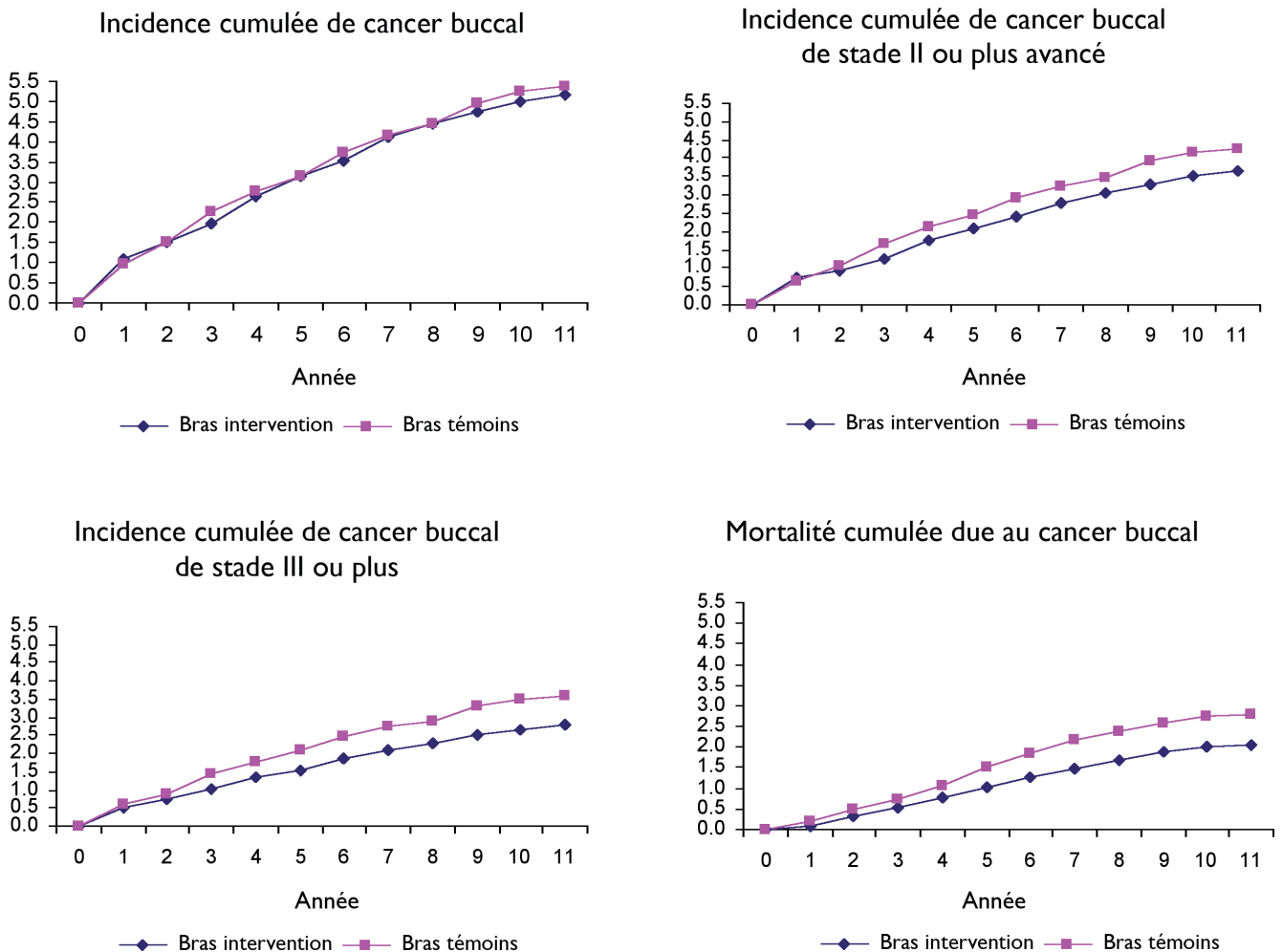
Le Groupe a organisé six sessions de formation au dépistage et à la prévention du cancer du col utérin (une en Chine, deux en Inde, une en Tanzanie, une au Gabon et une au Maroc), formant ainsi une centaine de médecins et d'infirmières dans les pays d'Asie et d'Afrique. Le Groupe publie également des manuels de formation pour le dépistage du cancer du col et le traitement des CIN. Nos écoles

collaboratrices de formation en Angola, au Brésil, en Guinée, en Inde, au Pérou, et en Tanzanie, s'emploient à former des ressources humaines à la prévention des cancers du col utérin dans leurs régions respectives.

2. DÉPISTAGE DU CANCER DE LA CAVITÉ BUCCALE

Suite à l'observation d'une réduction de 34% de la mortalité associée au cancer de la cavité buccale parmi les consommateurs de tabac et/ou d'alcool, lors d'un essai de dépistage contrôlé randomisé, auquel participaient 200 000 habitants du district de Trivandrum (Kerala, Inde), nous avons désormais terminé le dépistage unique du cancer de la bouche proposé pour des raisons éthiques aux 100 000 témoins de la cohorte (*Sankaranarayanan et coll., 2005). Après 13 ans de suivi, cette tendance à la diminution du

Figure 1. Courbes d'incidence cumulée du cancer de la cavité buccale et courbes des taux de mortalité associée dans l'étude du cancer de la bouche de Trivandrum



fardeau de la maladie se poursuit. La Figure 1 montre une incidence cumulée de cancer, pendant le suivi, similaire entre le groupe d'intervention et le groupe témoin. Toutefois, la différence entre les deux groupes s'accroît avec la sévérité du stade de cancer et l'augmentation du taux de mortalité. Une étude de la rentabilité du dépistage du cancer de la bouche a montré que l'approche la plus rentable consistait à se focaliser sur les consommateurs de tabac et/ou d'alcool (*Subramanian et coll., 2009). Un poster clinique de référence et un atlas au format numérique ont été conçus et seront prochainement validés pour faciliter la détection des lésions buccales précancéreuses et le diagnostic précoce des cancers de la bouche.

3. DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN

Nous avons débuté un essai contrôlé randomisé par grappes au Kérala, en Inde, en collaboration avec le Regional Cancer Centre à Trivandrum, pour évaluer l'efficacité d'une intervention complète (éducation pour la santé, opportunités de diagnostic clinique précoce, services de diagnostic et de traitement facilement accessibles) sur la détection clinique précoce du cancer du sein et une meilleure issue de la maladie. Environ 56 000 femmes ont été recrutées dans le groupe intervention pour recevoir une éducation sanitaire et un examen clinique des seins, pratiqué par du personnel médical qualifié. Dans le groupe témoin, 59 000 femmes ont été recrutées

pour recevoir les soins habituels dans la région, ainsi qu'une information sur la prévention et la détection du cancer du col utérin. Parmi les femmes admissibles dans le groupe intervention, 90% ont bénéficié d'un examen clinique des seins qui a permis de détecter chez 6% d'entre elles des signes anormaux. Ces patientes ont été orientées vers des examens médicaux plus poussés. La moitié d'entre elles s'y sont soumises. Lors de la première campagne de dépistage, 74 cas de cancer du sein ont été diagnostiqués dans le groupe intervention (15% au stade I) et 61 dans le groupe témoin (8% au stade I).

Le Groupe SCR exprime sa gratitude aux personnes suivantes pour leur collaboration :

Dr Adelaide de Carvalho, Directeur national de la Santé publique, Luanda, Angola
Dr Miraldina da Ganda Manuel, Maternidade Lucrecia Paim, Luanda, Angola
Dr Silvio Tatti, Faculté de Médecine, Buenos-Aires, Argentine
Dr Silvina Arrossi, CEDES, Buenos-Aires, Argentine
Dr Marc Arbyn, Institut scientifique de Santé publique, Bruxelles, Belgique
Dr Ian Magrath, International Network for Cancer Treatment & Research, Bruxelles, Belgique
Dr Paulo Naud, Dr Jean Matos, Instituto de Prevencao du Cancer de Colo do Utero, Porto Alegre, Brésil
Dr L. Santini, INCA, Rio de Janeiro, Brésil
Dr Boblewende Sakande, Dr Marius Nacoulma, Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo, Ouagadougou, Burkina Faso
Dr Youlin Qiao, Cancer Institute of the Chinese Academy of Medical Sciences, Pékin, Chine
Dr Yong-Bing Xiang, Shanghai Cancer Institute, Shanghai, Chine
Dr Jiang-Guo Chen, Qidong Liver Cancer Institute, Qidong, Chine
Dr Chen Kexin, Tianjin Cancer Registry, Tianjin, Chine
Dr Chun-Key Law, Mr. Oscar Mang, Hong Kong Cancer Registry
Dr Raul Murillo, Dr Carlos Vicente Rada Escobar, Dr Joaquin G. Luna Rios, Instituto Nacional de Cancerología, Bogota, Colombie
Professeur Charles Gombe Mbalawa, Dr Judith Malanda-Mfinga, Université Marien Ngouabi, Brazzaville
Dr Joseph Kokolo, Registre du cancer de Brazzaville, Brazzaville, République du Congo
Dr Rolando Herrero, Dr Adolfo Ortiz, Ministère de la Santé, San José, Costa Rica
Dr Leticia Fernandez Garrote, Dr Yaima Galan Alvarez, Institut national d'oncologie et de radiobiologie, La Havane, Cuba
Dr Lucien Frappart, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France
Dr Bernard Fontanière, Centre Léon Bérard, Lyon, France
Dr Thuy Tien Couty, Hospices civils de Lyon, Lyon, France
Dr Ebrima Bah, Registre du cancer de Gambie, Banjul, Gambie
Dr. Michael Pawlita, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Allemagne
Dr Moussa Koulibaly, Dr Namory Keita, CHU Donka, Conakry, Guinée
Dr Ketayun Dinshaw, Dr Rajendra Badwe, Dr Surendra Shastri, Dr Roshan Chinoy, Dr Kedhar Deodhar, Dr Rohini Kelkar, Dr Rajesh Dikshit, Dr Sharmila Pimple, Dr Gauravi Mishra Dr. C. Patil, Dr. P. Uplap, Dr. N. Jambhekar, Dr. B. Rekhi, Dr. R. Mulherkar, Dr. S. Chiplunkar, Tata Memorial Centre, Mumbai, Inde
Dr Bhagwan M. Nene, Mrs Kasturi Jayant, Mr M.K. Chauhan, Mr. Sanjay Hingmire, Mrs. Ruta Deshpande, Mrs. Aruna Chiwate, Dr Sylla G. Malvi, Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital, Barshi, Inde.
Dr Balakrishnan Rajan, Dr Kunnambathu Ramadas, Dr Paul Sebastian, Dr Ramani Wesley, Dr Thara Somanathan, Regional Cancer Centre, Trivandrum, Inde.
Professor M. Radhakrishna Pillai, Mr Rajan Panicker IAA, Rajiv Gandhi Centre for Biotechnology, Trivandrum, Inde.
Dr V. Shanta, Dr R. Swaminathan, Cancer Institute (WIA), Chennai, Inde
Dr Neerja Bhatla, Dr Arti Gulati, Dr Shachi Vashist, Professor RC Deka, Professor P.P.Kotwal, Dr Alka Kriplani, Dr Sandeep

Mathur, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Inde
 Dr Rameshwar Sharma, Dr Nisha Naruka, Bhagwan Mahaveer Cancer Hospital & Research Centre, Jaipur, Inde.
 Dr Partha Basu, Dr Ranajit Mandal, Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, Inde
 Dr Maqsood Siddiqi, Ms Sutapa Biswas, Cancer Foundation of India, Kolkata, Inde
 Dr Eric Zomawia, Civil Hospital, Aizawl, Mizoram, Inde
 Dr Yogesh Verma, STNM Hospital, Gangtok Sikkim, Inde
 Dr Srabani Mittal, Mr Samiran Das, Saktipada Das Memorial Foundation, Kolkata, Inde
 Dr Arun Kurkure, Dr Balakrishna Yeole, India Cancer Society, Mumbai, Inde
 Dr Mary Cherian, Dr Pulikatil Okkaru Esmey, Mr Anil Kumar, Christian Fellowship Community Health Centre, Ambillikai, Inde
 Dr S. Ramalingam, Dr Thomas Chacko, PSG Institute of Medical Sciences & Research, Coimbatore, Inde
 Dr B.V. Bhat, Mr Krishnanandha Pai, Malabar Cancer Care Society, Kannur, Inde
 Dr Bela Shah, Dr Kishore Chaudhry, Indian Council of Medical Research, New Delhi, Inde
 Dr Abraham Peedicayil, Christian Medical College, Vellore, Inde
 Dr P. Usha Rani Reddy, Dr T Mandapal, MNJ Cancer Institute, Hyderabad, Inde
 Dr Shalini Rajaram, University College of Medical Sciences, New Delhi, Inde
 Dr Smita Joshi, Dr Uma Divate and Dr Soma Das, Jehangir Clinical Development Centre (JCDC) Pvt. Ltd. Jehangir Hospital Premises, Pune, Inde.
 Dr Shilin N. Shukla, Dr Pankaj M. Shah, Dr Kalpana S. Dave, Dr Parimal J. Jivarajani, Dr.Rohini Patel, Gujarat Cancer & Research Institute (GCRI), M.P. Shah Cancer Hospital, Ahmedabad Inde.
 Dr Walter Prendiville, Coombe Women's Hospital, Dublin, Irlande
 Dr Alongkone Phengsavanh, Dr Phouthone Sithideth, Faculté des Sciences médicales, Vientiane, République démocratique populaire lao
 Professeur Siné Bayo, Professeur Amadou Dolo, Hôpital Gabriel Touré, Bamako, Mali
 Dr Aarati Shah, Dr D. Raj Karnikar, Bhakthapur Cancer Care Centre, Bhakthapur, Népal
 Dr Murari Man Shrestha, Dr Balman Singh Karki, BP Koirala Memorial Cancer Hospital, Bharathpur, Népal
 Dr Surendra Shrestha, Nepal Network of Cancer Treatment & Research, Banepa, Népal
 Dr Hassan Nouhou, Faculté des Sciences de la Santé, Université de Niamey, Niamey, Niger; Dr Madi Nayama, Maternité Issaka Gazoby, Niamey, République du Niger.
 Dr Carlos L. Santos, Dr Carlos Vallejos Sologuren, Instituto Especializado de Enfermedades Neoplasicas, Lima, Pérou
 Dr A.V. Laudico, Philippine Cancer Society, Manille, Philippines
 Dr Divina B. Esteban, Rizal Medical Center, Pasig City, Philippines
 Dr Kee-Seng Chia, National University of Singapore, Singapour
 Dr Swee Chong Quek, KK Women's & Children's Hospital, Singapour
 Dr Myung-Hee Shin, Sungkyunkwan University School of Medicine, Suwon, République de Corée
 Dr Yoon-Ok Ahn, Seoul National University College of Medicine, Séoul, République de Corée
 Dr Twalib A. Ngoma, Ocean Road Cancer Institute (ORCI), Dar es Salaam, Tanzanie
 Dr Thiravud Khuhaprema, Dr Petcharin Srivatanakul, Dr Attasara Pattarawin, National Cancer Institute, Bangkok, Thaïlande
 Dr Nimit Martin, Dr Surathat Pongnikorn, Lampang Cancer Centre, Lampang, Thaïlande
 Dr Hutchia Sriplung, University of Songkhla, Songkhla, Thaïlande
 Dr Sultan Eser, Izmir Cancer Registry, Izmir, Turquie
 Dr Gokhan Tulunay, Dr Serdar Yalvac, Dr Nejat Ozgul, SB Ankara Etlik Maternity and Women's Health Teaching Research Hospital, Ankara, Turquie
 Dr Henry Wabinga, Makerere University Medical School, Kampala, Ouganda
 Professor Alastair Gray, Dr Linda Legood, Health Economics Research Centre, University of Oxford, Oxford, Royaume-Uni
 Professor Stephen W. Duffy, Cancer Research Center for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Londres, Royaume-Uni
 Dr (Mrs) Sudha Sundar, Academic Department of Gynaecological Oncology, Pan Birmingham Gynaecological Cancer centre, City Hospital, Birmingham, Division of Cancer studies, University of Birmingham
 Dr Jackie Sherris, Dr Vivien Tsu, Dr John Sellors, Dr J. Jeronimo, Program for Appropriate Technology in Health, Seattle, Etats-Unis
 Dr Paul Blumenthal, Dr Lynne Gaffikin, Etats-Unis
 Dr Amy Pollack, EngenderHealth, New York, Etats-Unis
 Dr Silvana Luciani, Pan American Health Organisation, Washington, Etats-Unis
 Dr Sujha Subramanian, RTI International, Waltham, Etats-Unis
 Dr Margaret Borok, Mr Eric Chokunonga, Parirenyatwa Hospital, Harare, Zimbabwe
 Dr Antonio Filipe Jr, WR, Dakar, Sénégal
 Professeur Jean-Marie Dangou, Bureau régional OMS pour l'Afrique. Division de Prévention et de lutte contre les maladies non transmissibles, Brazzaville, République du Congo

Le Groupe exprime sa gratitude aux organismes suivants pour leur contribution financière :

Fondation Bill & Melinda Gates, Seattle, Etats-Unis
Program for Appropriate Technology in Health, Seattle, Etats-Unis
Association for International Cancer Research, St. Andrews, Royaume-Uni
International Network for Cancer Treatment & Research, Bruxelles, Belgique
Bureau régional OMS pour l'Afrique, Brazzaville, République du Congo

PUBLICATIONS

- Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C, Ronco G (2009). Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* (sous presse).
- Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, Nouhou H, Sakande B, Wesley R, Somanathan T, Sharma A, Shastri S, Basu P (2008). Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer*;123(1):153-160.
- Arrossi S, Ramos S, Paolino M, Sankaranarayanan R (2008). Social inequality in Pap smear coverage: identifying under-users of cervical cancer screening in Argentina. *Reprod Health Matters*;16(32):50-58.
- Bhatla N, Gulati A, Mathur SR, Rani S, Anand K, Muwonge R, Sankaranarayanan R (2009). Evaluation of cervical screening in rural North India. *Int J Gynaecol Obstet*; 105(2):145-149.
- Cancela Mde C, Ramadas K, Fayette JM, Thomas G, Muwonge R, Chapuis F, Thara S, Sankaranarayanan R, Sauvaget C (2009). Alcohol intake and oral cavity cancer risk among men in a prospective study in Kerala, India. *Community Dent Oral Epidemiol*; 37(4):342-349.
- Classen M, Lambert R (2008). International Digestive Cancer Alliance. Colorectal cancer screening in Europe--a survey of the International Digestive Cancer Alliance between November 2004 and March 2007. *Z Gastroenterol* ;46 (Suppl 1):S23-24.
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJ (2008). Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*;26(Suppl 10):K29-41.
- Garland SM, Cuzick J, Domingo EJ, Goldie SJ, Kim YT, Konno R, Parkin DM, Qiao YL, Sankaranarayanan R, Stern PL, Tay SK, Bosch FX (2008). Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine*;26(Suppl 12):M89-98.
- Ghehi T, Vaccarella S, Schmitt M, Pawlita M, Franceschi S, Sankaranarayanan R, Sylla BS, Tommasino M, Gangane N (2009). Prevalence of human papillomavirus types in cervical and oral cancers in central India. *Vaccine*;27(5):636-639.
- Kudo S, Lambert R (2008). Gastrointestinal endoscopy. Preface. *Gastrointest Endosc*;68(Suppl 4):S1.
- Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD (2008). Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*;68(Suppl 4):S3-47.
- Lambert R (2008). Upper gastrointestinal tumours. *Endoscopy*;40(2):131-135.
- Lambert R (2009). Upper gastrointestinal tumors. *Endoscopy*;41(1):46-50.
- Lambert R (2008). Balancing the benefits and risks of esophageal stenting in the palliation of malignant dysphagia. *J Support Oncol*;6(6):275-276.
- Lambert R (2009). Colonoscopy: Maximizing detection and characterization. *Gastroenterol Clin Biol*;33:737-746.
- Lambert R, Francheschi S (2008). IDCS columns in World Gastroenterology News Series. *Editors Endoscopy*;13(2):15-17.
- Lambert R, Sauvaget C, Sankaranarayanan R (2009). Mass screening for colorectal cancer is not justified in most developing countries. *Int J Cancer*;125(2):253-256.
- Muwonge R, Mbalawa CG, Keita N, Dolo A, Nouhou H, Nacoulma M, Malanda JN, Koulibaly M, Bayo S, Sankaranarayanan R; IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Early Detection (2009). Performance of colposcopy in five sub-Saharan African countries. *BJOG*;116(6):829-837.
- Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, Sankaranarayanan R (2008). Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol*;44(5):446-454.
- Nene BM, Hiremath PS, Kane S, *Fayette JM, Shastri SS, *Sankaranarayanan R (2008). Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *Int J Gynaecol Obstet*;103(3): 232-236.
- Ramadas K, Arrossi S, Thara S, Thomas G, Jissa V, Fayette JM, Mathew B, Sankaranarayanan R (2008). Which socio-demographic factors are associated with participation in oral cancer screening in the developing world? Results from a population-based screening project in India. *Cancer Detect Prev*;32(2):109-115.
- Rema P, Suchetha S, Thara S, *Fayette JM, Wesley R, *Sankaranarayanan R (2008). Effectiveness and safety of loop electrosurgical excision procedure in a low-resource setting. *Int J Gynaecol Obstet*;103(2):105-110.
- Rey JF, Lambert R (2009). Second look colonoscopy: indication and requirements. *Dig Endosc*;21 (Suppl 1):S47-49.
- Rey JF, Tanakata S, Lambert R, Tajiri H (2009). Evaluation of the clinical outcomes associated with EXERA II and LUCERA endoscopes. *Dig Endosc*;21(Suppl 1):S113-120.
- Sankaranarayanan R (2008). Commentary: Cancer incidence among Asian Indians in India and abroad. *Int J Epidemiol*;37(1):160-161.
- Sankaranarayanan R (2009). HPV vaccination: the promise & problems. *IJMR* (sous presse).
- Sankaranarayanan R, Bhatla N, Gravitt PE, Basu P, Esmey PO, Ashrafunnessa KS, Ariyaratne Y, Shah A, Nene BM (2008). Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in India, Bangladesh, Sri Lanka and Nepal. *Vaccine*;26(Suppl 12):M43-52.



Sankaranarayanan R, Ferlay J (2009). Worldwide burden of gynaecological cancer. In: Preedy, VR and Watson RR (eds). *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. (sous presse).

*Sankaranarayanan R, Keshkar V, Kothari A, Kane S, *Fayette JM, Shastri S (2009). Effectiveness and safety of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia in rural India. *Int J Gynaecol Obstet*;104(2):95-99.

Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS (2009). A single-round of HPV testing reduces advanced cervical cancers and deaths by half. *HPV Today Newsletter*;19:4-5.

*Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, *Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dinshaw KA (2009). HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*;360(14):1385-1394.

Sankaranarayanan R, Sauvaget C (2008). HPV vaccination in the developing world. In: Stern PL, Kitchener HC. eds. *Vaccines for the Prevention of Cervical Cancer*; Oxford University Press. pp. 103-113.

Sankaranarayanan R, Thara S, Esmey PO, Basu P (2008). Cervical cancer: screening and therapeutic perspectives. *Med Princ Pract*;17(5):351-364.

Sankaranarayanan R, Thara S, Ngoma T, Naud P (2009). Cervical Cancer Screening in the developing world. In: Finkel, M. (eds). *Perspectives in Public Health: Challenges for the 21st century* (sous presse).

Sauvaget C (2009). Body mass index and mortality in India. *Handbook of Anthropometry: physical measures of human form in health and disease*. (sous presse).

Sauvaget C, Ramadas K, Fayette JM, Thomas G, Thara S, Sankaranarayanan R (2009). Completed suicide in Kerala: rates and determinants. *Nat Med J India* (sous presse).

Sauvaget C, Ramadas K, Thara S, Thomas G, Sankaranarayanan R (2008). Tobacco chewing in India. *Int J Epidemiol*;37(6):1242-1245.

Sauvaget C, Ramadas K, Thomas G, Vinoda J, Thara S, Sankaranarayanan R (2008). Body mass index, weight change and mortality risk in a prospective study in India. *Int J Epidemiol*;37(5):990-1004.

Sauvaget C, Ramadas K, Thomas G, Thara S, Sankaranarayanan R (2009). Prognosis criteria of casual systolic and diastolic blood pressure values in a prospective study in India. *J Epidemiol Community Health* (sous presse).

Subramanian S, *Sankaranarayanan R, Bapat B, Somanathan T, Thomas G, Mathew B, Vinoda J, Ramadas K (2009). Cost-effectiveness of oral cancer screening: results from a cluster randomized controlled trial in India. *Bull World Health Organ*;87(3):200-206.

Swaminathan R, Selvakumaran R, Vinodha J, Ferlay J, Sauvaget C, Esmey PO, Shanta V, Sankaranarayanan R (2009). Education and cancer incidence in a rural population in South India. *Cancer Epidemiol*;33(2):89-93.

Autre référence citée pour le dépistage

*Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thomas G, *Muwonge R, Thara S, Mathew B, Rajan B and for the Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group (2005). Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*;365(9475):1927-1933

GROUPE ASSURANCE-QUALITÉ (QAS)

Chef

Dr Lawrence von Karsa

Chercheurs

Dr Hugo De Vuyst (depuis septembre 2009, conjointement avec le Groupe Epidémiologie des infections et cancer)

Dr Lydia Voti (depuis avril 2009)

Chef de projet

Christian Herrmann (depuis décembre 2008)

Assistante de programme

Marie-Pascale Cottard

Secrétaire

Tracy Lignini (depuis juin 2009)

Etudiante

Laure Mallet
(juillet à septembre 2009)

Chercheur en visite

Dr René Lambert

LE DÉPISTAGE DU CANCER VISE À RÉDUIRE LE FARDEAU DE LA MALADIE EN DÉTECTANT ET EN TRAITANT LES CANCERS OU LES LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DANS CERTAINS CAS, AVANT QUE LES INDIVIDUS NE VIENNENT CONSULTER POUR DES SIGNES OU SYMPTÔMES DE LA MALADIE QU'ILS AURONT DÉTECTÉS EUX-MÊMES. POUR UN CERTAIN NOMBRE DE CANCERS, EN PARTICULIER LES CANCERS DU SEIN, DU COL DE L'UTÉRUS ET DU CÔLON-RECTUM, RESPONSABLES D'ENVIRON UN QUART DES DÉCÈS ASSOCIÉS AU CANCER DANS LE MONDE, LE DÉPISTAGE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE CONSTITUE DÉSORMAIS UN VOLET DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER MIS EN ŒUVRE DANS BEAUCOUP DE PAYS À REVENU ÉLEVÉ. DES EFFORTS SONT EN COURS POUR DÉVELOPPER DES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE ADAPTÉES AUX PAYS À FAIBLE ET MOYEN REVENU.

La grande majorité des personnes invitées à se présenter aux programmes de dépistage dans la population, ont un risque faible à modéré de développer le cancer ciblé. Le processus de dépistage doit donc être optimisé de sorte que les individus puissent bénéficier de façon appropriée d'une détection précoce, tout en évitant les effets potentiellement néfastes d'exams plus poussés ou de traitements inutiles. Par conséquent, un dispositif d'assurance-qualité strict, couvrant tous les aspects du processus de dépistage, est d'une importance primordiale (Perry N. et coll., 2009 ; Arbyn M. et coll., sous presse).

Le processus de dépistage englobe un ensemble d'activités complexes allant de l'invitation de la population admissible à passer un test de dépistage, à l'évaluation des anomalies détectées et, si nécessaire, au traitement. Même dans les pays où les populations cibles sont d'assez petite taille, l'introduction d'un programme de dépistage à l'échelle nationale peut prendre 10 ans ou plus, car il est indispensable de planifier et de tester la faisabilité du dépistage, de piloter et de réaliser l'introduction avec une qualité assurée des services dans toutes les régions concernées par le programme. La collaboration internationale est donc devenue un facteur clé pour le développement et l'application réussie des normes et des procédures nécessaires au main-

tien de l'efficacité et de la rentabilité des programmes de dépistage du cancer.

Atteindre et maintenir une qualité élevée à toutes les étapes du processus de dépistage nécessite une approche intégrée au sein de la population pour l'introduction du programme. Cette approche intégrée au sein de la population est indispensable, non seulement pour contrôler, évaluer et améliorer constamment de façon adéquate la performance du dépistage, mais aussi pour donner à tous les individus admissibles une chance égale de bénéficier du dépistage. Par ailleurs, l'introduction à l'échelle nationale de programmes de dépistage de bonne qualité rend généralement les services performants accessibles à toute la population, et non seulement aux personnes admissibles pour le dépistage. De nombreux professionnels entreprennent une spécialisation et une formation plus poussées, afin de répondre aux exigences de qualité du dépistage, si bien que ces efforts à l'échelle nationale contribuent à l'amélioration générale du diagnostic et de la prise en charge des cancers détectés en dehors des programmes de dépistage organisés. L'introduction de programmes de dépistage de bonne qualité présente donc le double avantage d'améliorer l'éventail complet des soins du cancer.



Figure 1

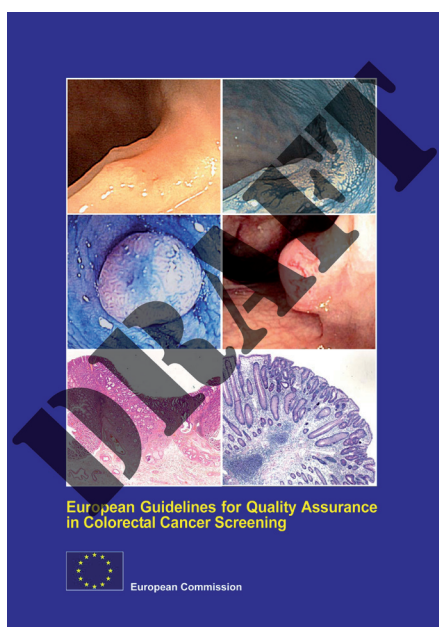


Figure 2

Au cours de la période biennale 2008-2009, les ressources limitées du Groupe QAS ont été consacrées à la poursuite du développement et à la mise à jour des directives européennes en termes d'assurance-qualité pour le dépistage des cancers du sein, du col utérin et du côlon-rectum (Figs. 1 et 2), ainsi qu'à la documentation concernant l'introduction des programmes de dépistage en Europe (Fig. 3. [Karsa et coll., 2008 ; Commission européenne, 2008 ; Antilla et coll., 2009]). En raison de l'ampleur des activités et de l'aspect pluridisciplinaire des directives d'assurance-qualité en matière de dépistage du cancer, des collaborations ont été établies avec les experts de plusieurs Groupes du CIRC et de l'OMS. L'état actuel des programmes de dépistage du cancer reflète l'expérience considérable acquise en Europe :

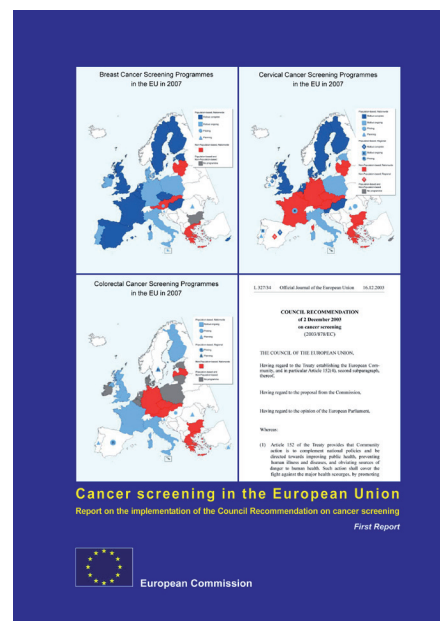


Figure 3

¹ Ces activités ont été co-financées par le Programme Santé de l'UE par le biais des projets : *European Cancer Network (ECN)*, subvention no. 2004309, *European Network for Information on Cancer (EUNICE)* subvention no. 2004114, *Development of Guidelines for Quality Assurance of Colorectal Cancer Screening*, subvention no. 2005317, et *European Cooperation for development and implementation of Cancer screening and prevention Guidelines (ECCG-ECN)*, subvention no. 2006322. Partenaires associés dans le projet de mise à jour des directives de l'UE pour l'Assurance-qualité du Dépistage des cancers du sein et du col utérin : *ARCADES*, France ; *EUROPA DONNA, The European Breast Cancer Coalition*, Italie ; *Stichting Landelijk Referentie Centrum voor Bevolkingsonderzoek, (LRCB-EUREF)*, Pays-Bas ; *Queen Mary & Westfield College*, Royaume-Uni ; *Institut scientifique de la Santé publique*, Belgique ; *Royal Surrey County Hospital NHS Trust*, Royaume-Uni. Partenaires associés dans le projet de développement de directives d'assurance-qualité pour le dépistage du cancer colorectal : *University of Oxford*, Royaume-Uni ; *Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista and CPO*, Turin, Italie ; *Public Association for Healthy People (PROEMBER)*, Budapest, Hongrie ; *European Cancer Patient Coalition (ECPC)*, Utrecht, Pays-Bas.

fin 2007, 70 programmes de dépistage des cancers du sein, du col utérin ou du côlon-rectum, dont 50 basés sur une approche au sein de la population, ont été mis en œuvre dans l'Union européenne. Si l'on s'en tient aux niveaux actuels, plus de 500 millions de tests de dépistage seront réalisés sur les 10 prochaines années, en Europe, dans le cadre des programmes de dépistage du cancer mandatés publiquement. Compte tenu de l'expansion des programmes actuels, ce volume devrait probablement doubler. L'Europe offre donc une occasion unique de traiter les problèmes de mise en œuvre des programmes de dépistage du cancer dans la population, à une échelle que l'on ne rencontrera probablement pas dans d'autres régions du monde d'ici une bonne dizaine d'années. Nos collègues du monde entier sont donc invités

à collaborer avec les experts européens aux efforts du Groupe QAS visant à développer et à faciliter l'instauration des directives d'assurance-qualité pour les programmes de dépistage du cancer dans la population.

Une véritable approche intégrée pour l'assurance-qualité dans la mise en œuvre de la prévention secondaire doit s'appuyer sur des efforts d'ensemble destinés à lutter contre le cancer et d'autres maladies chroniques. Au cours de la période biennale 2008-2009, nous nous sommes également attachés à élargir les bases factuelles, afin d'améliorer la mise en œuvre de stratégies de prévention primaire complémentaires au dépistage du cancer. Il s'agit par exemple de la vaccination contre le virus du papillome humain pour prévenir le cancer

du col utérin, ainsi que de stratégies destinées à promouvoir véritablement des modes de vie plus sains, en diminuant les facteurs de risque comme le tabagisme ou le manque d'exercice physique. Ces activités ont été co-financées par des subventions du Programme Santé de l'UE pour mettre à jour les consignes en matière de prévention et de dépistage du cancer du col utérin et actualiser le Code européen contre le cancer. Dans le cadre d'une récente collaboration initiée entre l'OMS, l'Institut national du Cancer français et le CIRC, afin d'actualiser et d'élargir les précédentes recommandations de l'OMS en matière de lutte contre le cancer du col utérin, le projet de l'UE concernant le développement de directives pour la vaccination contre le VPH constituera une importante source d'information et d'expérience.²

² Ces activités ont été co-financées par le Programme Santé de l'UE par le biais du projet ECCG-ECN (pour plus de détails, voir page 122) et d'un contrat direct entre le DG de la Santé et des Consommateurs et le CIRC, en 2008/2009. Le projet destiné à mettre à jour le Code européen contre le Cancer est conduit en collaboration avec Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista and CPO, Turin, Italie.

Le Groupe QAS remercie les personnes suivantes pour leur collaboration :

Michael Vieth, Bayreuth ; Lutz Altenhofen, Monika Mund, Berlin ; Christian P. Pox, Wolff Schmiegell, Bochum ; Hermann Brenner, Magnus von Knebel Doeberitz, Michael Pawlita, Heidelberg ; Siegfried Schach, Leverkusen ; Jutta Pfeiffer, Meinhard ; Meinhard Classen, Ulrich Schenck, Munich ; Thomas Iftner, Tübingen ; Margrit Reichel, Wiesbaden, Allemagne ; Silvina Arrossi, Buenos-Aires, Argentine ; Michael Bourke, Queensland, Graeme P. Young, Adélaïde, Australie ; Reinhard Horvat, Barbara Schleicher, Theresia Unger, Helene G. Wiener, Vienne, Autriche ; Marc Arbyn, Pieter Vandenbulcke, Bruxelles ; Hilde Bosmans, Leuven ; Karen Fredrix, Anne Vandenbroucke, Belgique ; René Aloisio da Costa Vieira, São Paulo ; Ana Ramalho, Rio de Janeiro, Brésil ; Shemuel Danon, Valerianova Zdravka, Sofia, Bulgarie ; Linda Rabeneck, Bob Riddell, Toronto, Canada ; Wei-Min Tong, Min Dai, Pékin ; Ji-guang Li, Shenyang, Chine ; Maria Nicolaïdou, Vayios Partassides, Larnaca ; Pavlos Pavlou, Nicosie ; Marija Petković, Chypre ; Hee Sung Ha, Seo-Jeong Ha, Won Chul Lee, Séoul, Corée ; Magdalena Grce, Zagreb, Croatie ; Elsebeth Lynge, Iben Holten, Copenhague, Danemark ; Silvia De Sanjose, Mercè Peris, Barcelone ; Nieves Ascunce Elizaga, Pampelune ; Montserrat Corujo Quinteiro, Saint Jacques de Compostelle ; Dolores Cuevas, Lola Salas Trejo, Valence ; Raquel Zubizarreta, Espagne ; Auni Aasmaa, Tallin, Estonie ; Robert A. Smith, Atlanta ; Rachel Ballard-Barbash, Bethesda ; David F. Ransohoff, Chapel Hill ; Bernard Levin, Houston ; Sidney J. Winawer, New York ; David Lieberman, Portland ; Berta M. Geller, Vermont, Etats-Unis d'Amérique ; Vadim G. Ivanov, Vladimir F. Semiglazov, Saint Pétersbourg ; David Zaridze, Moscou, Fédération de Russie ; Ahti Anttila, Nea Malila, Pekka Nieminen, Martti Pamilo, Helsinki ; Matti Hakama, Tampere ; Peter B. Dean, Stefan Lönnberg, Eero Suonio, Turku, Finlande ; Jérôme Viguié, Boulogne-Billancourt ; Christine Bergeron, Cergy-Pontoise ; Guy Launoy, Caen ; Jean Faivre, Dijon ; Jean-Pierre Bader, Issy-les-Moulineaux ; Philip Davies, Lyon ; Patrice Heid, Brigitte Seradour, Marseille ; Rosemary Ancelle-Park, Paris ; Jean-François Rey, St Laurent du Var ; Jean-Jacques Baldauf, Muriel Fender, Strasbourg, France ; Elena Riza, Athènes ; Charles Anthony, Ormylia ; Emmanuel Diakomanolis, Grèce ; Szilvia Madai, Zoltan Péntek, Laszlo Vass, Budapest, Hongrie ; Maqsood Siddiqi, Kolkata, Inde ; Nada Alwan, Irak ; Walter Prendiville, Coombe ; Niall Phelan, Dublin ; Marian O'Reilly, Limerick, Irlande ; Gad Rennert, Dafna Kutner, Haïfa, Israël ; Mauro Risio, Candiolo-Turin ; Marco Zappa, Florence ; Susan Ballenger Knox, Lorenzo Thione, Milan ; Giorgio Minoli, Montorfano ; Paola Armaroli, Livia Giordano, Silvia Minozzi, Antonio Ponti, Guglielmo Ronco, Nereo Segnan, Carlo Senore, Turin, Italie ; Hiroshi Saito, Tokyo, Japon ; Mohannad Alnsour, Jordanie ; Labiba Temmim, Salmiya, Koweït ; Ludmila Engele, Marcis Leja, Riga, Lettonie ; Juozas Kurtinaitis, Vilnius ; Viaceslavas Zaksas, Lituanie ; Ferid Shannoun, Astrid Scharpantgen, Luxembourg ; Miriam Dalmás, Nadine Delicata, Malte ; Geir Hoff, Solveig Hofvind, Elisabete Weiderpass, Michael Bretthauer, Oslo, Norvège ; Chris Meijer, Peter Snijders, Amsterdam ; Paul Klinkhamer, Eindhoven ; Mireille Broeders, Johan Bulten, Roland Holland, Erik Puthaar, Henny Rijken, Martin Thijssen, Nimègue ; Jacques Fracheboud, Ernst Kuipers, Iris Lansdorp Vogelaar, Marjolein Van Ballegooijen, Rotterdam ; Dan J. Dronkers, Velp, Pays-Bas ; Barbara Dabrowska, Wenancjusz Domagala, Andrej Nowakowsky, Jaroslaw Regula,

Witold A. Zatoński, Varsovie, Pologne ; Antonio Morais, Vitor Rodrigues, Daniel Da Silva, Coïmbre, Portugal ; Adam Svobodnik, Brno ; Jan Danes, Ruth Tachezy, Miroslav Zavoral, Prague ; Miroslava Skovajsova, République tchèque ; Luciana Neamtiu, Florian A. Nicula, Cluj-Napoca, Roumanie ; Joseph Jordan, Birmingham ; Steve Smith, Coventry ; Robert Steele, Dundee ; Euphemia McGoogan, Edinbourg ; Stephen Halloran, Kenneth Young, Guildford ; Pierre Martin-Hirsh, Lancaster ; Phil Quirke, Leeds ; Roland Valori, Leicester ; Wendy Atkin, Jack Cuzick, Amanda Herbert, Roger Leicester, Clare Monk, Nick Perry, Anne Szarewski, Graham Talbot, Clive Wells, Londres ; Joan Austoker, Paul Hewitson, Julietta Patnick, Patricia Villain, Joanna Watson, Premila Webster, Oxford ; Sue Moss, Robin Wilson, Sutton ; Lynn Faulds Wood, Twickenham, Royaume-Uni ; Kamil Pohlodek, Darina Sedlakova, Bratislava, Slovaquie ; Kristijana Hertl, Maksimiljan Kadivec, Mateja Krajc, Blanka Miki Meznar, Maja Primic Zakelj, Jozica Maucec Zakotnik, Janez Zgajnar, Ljubljana, Slovénie ; Joakim Dillner, Lena Dillner, Malmö ; Lennarth Nystrom, Umeå ; Pär Sparen, Uppsala ; Törnberg, Stockholm, Suède ; Chris de Wolf, Fribourg, Hanspeter Ischi, Bern-Wabern, Suisse.

RÉFÉRENCES

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol* 2009 19(4): 614-22

<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/mdm481?>

European Commission (2008) European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening – second edition. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Schenck U, Ronco G, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, von Karsa L (eds). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg

<http://bookshop.europa.eu/eubookshop/publicationDetails.action?pubuid=547021>

M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H. Wiener, A. Herbert, L. von Karsa (in press). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Annals of Oncology* 0314-R1

Karsa L v, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, Segnan N, Castillo-Beltran M, Boniol M, Ferlay J, Hery C, Sauvaget C, Voti L, Autier P. (2008) Cancer screening in the European Union, Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report. European Communities (publ.), Luxembourg

http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf

Anttila A, Karsa L v, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C, Ronco G. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009 45(15): 2649-2658

PUBLICATIONS

ARTICLES

Grce M, Davies P, Arbyn M, Anttila A, Grubisic G, Kardum-Skelin I, Herbert A, Jordan J & von Karsa L (2008). Report on the 2007 International workshop on Human papillomaviruses and consensus recommendations for cervical cancer prevention. *Cent Eur J Public Health*, 16 (1): 38-40.

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-summary document. *Ann Oncol* 2009 19(4): 614-22

<http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/mdm481?>

Anttila A, Karsa L v, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C, Ronco G. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 2009 45(15): 2649-2658

M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H. Wiener, A. Herbert, L. von Karsa (in press). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Annals of Oncology* 0314-R1

OUVRAGES

European Commission (2008) European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening – second edition. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Schenck U, Ronco G, Segnan N, Wiener H, Herbert A, Daniel J, von Karsa L (eds). Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg

<http://bookshop.europa.eu/eubookshop/publicationDetails.action?pubuid=547021>

Karsa L v, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, Segnan N, Castillo-Beltran M, Boniol M, Ferlay J, Hery C, Sauvaget C, Voti L, Autier P. (2008) Cancer screening in the European Union, Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report. European Communities (publ.), Luxembourg

http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/cancer_screening.pdf

CHAPITRES D'OUVRAGE

Ronco G, von Karsa L, Anttila A. (2008) Chapter 7. Key performance indicators. In: European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening - Second edition (Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al, eds). Office for Official Publications of the European Communities; Luxembourg

M. Arbyn, L. von Karsa (2008). Chapter 1. Introduction, In: European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening – Second edition (Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al, eds). Office for Official Publications of the European Communities; Luxembourg

GROUPE COMMUNICATION (COM)

Chef

Dr Nicolas Gaudin

Secrétaire

Bernadette Geoffre

Rédacteur

John Daniel

Bibliothécaire

Sharon Grant

Assistants techniques

Latifa Bouanzi

Roland Dray

Georges Mollon

Joséphine Thévenoux

Maria de la Trinidad Valdivieso

Gonzalez

LE GROUPE COMMUNICATION (COM) FAIT PARTIE INTÉGRANTE DU BUREAU DU DIRECTEUR. IL EST CHARGÉ DE PRÉSENTER À LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE, AUX MÉDIAS ET AU GRAND PUBLIC, UNE IMAGE HOMOGENÈME DE TOUS LES ASPECTS DES TRAVAUX DU CIRC. IL OFFRE ÉGALEMENT SES SERVICES AUX GROUPES DE RECHERCHE POUR TOUTES LES QUESTIONS RELATIVES À L'INFORMATION.

PUBLICATIONS/SERVICE DE RÉDACTION

Le Groupe COM aide tous les groupes scientifiques à diffuser les résultats de leurs travaux, en leur apportant une aide et des conseils rédactionnels, notamment pour la publication d'articles, de documents et de commentaires dans des revues scientifiques internationales, et en proposant des services graphiques, à la fois pour l'illustration des publications et des posters et pour la mise en page des produits finis, prêts à imprimer. Le rédacteur prend une part active à la préparation des manuscrits soumis à des revues scientifiques, ainsi qu'à la préparation des séries d'ouvrages du CIRC. Désormais, il fait également partie du corps enseignant de l'Université d'Été du CIRC. A ce titre, il a préparé des cours concernant la rédaction d'articles scientifiques, de rapports annuels et de résumés, ainsi que la présentation de posters. A l'avenir, ces cours destinés aux étudiants des Universités d'Été du CIRC pourront être également proposés à tous les stagiaires du Centre.

DIFFUSION DES PUBLICATIONS DU CIRC : DÉVELOPPEMENT

Depuis 2006, la diffusion des publications du CIRC était confiée à notre Organisation parente. L'accord qui régissait les relations du CIRC avec les Editions de l'OMS a été renégocié en 2009, donnant ainsi un nouvel élan au programme des Publications et lui permettant de financer des activités suivies, avec notamment la Classification OMS des Tumeurs ("*Blue Books*"), qui reste le best-seller du Centre et fait partie des meilleures ventes des Editions OMS. De plus, un nouveau mécanisme, agréé par le Conseil de Direction, permet désormais de restituer au programme des Publications une part plus importante des revenus issus de la vente des publications du CIRC. Enfin, le rétablissement d'un Comité consultatif pour les Publications, en des termes réactualisés, reflétant la nouvelle vision stratégique du Centre depuis 2009, témoigne de la priorité donnée à la gestion et à la planification des projets de publications sur le long terme.

NOUVELLES PUBLICATIONS DU CIRC

Pendant cette période biennale 2008-2009, le CIRC a édité sous sa marque un certain nombre de publications :

- Une aide numérique au diagnostic, par le Groupe Dépistage du CIRC : *Digital Manual for the Early Diagnosis of Oral Neoplasia* (IARC, 2008);
- le deuxième volume de la Classification OMS des Tumeurs, Quatrième Edition (2008) (*Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*);
- deux rapports des Groupes de Travail (*Volume 5, Vitamin D and Cancer* (IARC, 2008) et *IARC Code of Good Scientific Practice* (IARC, 2008));
- le *World Cancer Report 2008* (IARC, 2008);
- un nouveau volume de la série des Monographies du CIRC sur l'Evaluation des risques cancérigènes chez l'homme (*Vol. 97, 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide and Vinyl Halides (Vinyl Fluoride, Vinyl Chloride and Vinyl Bromide)* (IARC, 2008));
- une Publication scientifique du CIRC (*Atlas of Cancer Mortality in the European Union and the European Economic Area, 1993-1997* (IARC, 2008));
- et deux volumes des *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, intitulés *Methods for Evaluating Tobacco Control Policies* (IARC, 2008) — Volume 12 — et *Evaluating the Effectiveness of Smoke-free Policies* (IARC, 2009) — Volume 13.

Certains de ces titres ont été placés sur le site internet du CIRC sous format numérique, en même temps que la publication de leur version imprimée ou peu après (voir <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/>). Par ailleurs, une révision complète de *Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX* a été entreprise début 2009, pour corriger les nombreuses erreurs du premier tirage. Le titre réédité et sa version pdf sont disponibles depuis la mi-2009.

SERVICES INTERNET

Le Groupe COM tient à jour le site internet bilingue du Centre. Il est évident que le partage et le transfert des connaissances doit désormais s'appuyer sur les techniques de communication modernes, principalement basées sur inter-

net. Dans ce domaine également, 2009 aura été marquée par une importante et très rapide amélioration des moyens du CIRC. Davantage de publications sont maintenant disponibles sur le principal site internet, tandis qu'un certain nombre de sites annexes sont développés avec d'autres Groupes du CIRC. Dans la mesure où le site internet du CIRC représente l'essentiel des efforts de communication du Centre vers l'extérieur, il devra s'orienter très prochainement vers une architecture de système de gestion de contenu.

Le Groupe COM assure également la gestion du service intranet qui offre au personnel de nombreuses ressources administratives et tient à jour plusieurs bases de données centrales à l'attention des bureaux du Personnel et des Finances. Début 2009, on a considéré que les efforts importants consacrés à la communication et qui devraient se poursuivre pendant la prochaine période biennale et au delà, réclamaient davantage de ressources humaines. Un poste de webmestre institutionnel a été ouvert au dernier trimestre 2009.

RELATIONS AVEC LE PUBLIC ET AVEC LES MÉDIAS

Le Service des Relations Publiques assure les relations entre le Centre et les médias, à travers la rédaction et la diffusion de communiqués de presse et l'organisation de conférences de presse. Grâce à une base de données de contacts médias dans le monde entier, ce service diffuse des communiqués de presse vers 3500 adresses mél environ, agences de presse, journalistes indépendants et décideurs. L'impact de cet effort de communication se mesure à la couverture médiatique suscitée par plusieurs communiqués au cours de l'exercice biennal, qui ont fait la une des journaux dans le monde entier. Ce service coordonne également la parution des communiqués de presse relatifs aux nouvelles évaluations, dans le cadre programme des Monographies, avec la publication d'un résumé dans la section *Policy Watch* du *Lancet Oncology*, qui offre au Centre une tribune régulière pour exposer des résultats indépendants et clairs.

BIBLIOTHÈQUE

La Bibliothèque répond aux besoins d'information et de recherches du personnel scientifique du CIRC, en proposant un large éventail de ressources électroniques ainsi qu'une bibliothèque de documents imprimés traditionnels, et en offrant aux utilisateurs des services rapides de référence et d'utilisation. La participation aux programmes de partage des ressources et de collaboration avec la Bibliothèque de l'OMS et avec les Réseaux d'information à l'appui des Connaissances, facilite l'accès en ligne à l'information électronique. Le site intranet de la bibliothèque constitue le portail de diffusion des ressources et des services d'information à toute la communauté du CIRC. Il est en cours de restructuration, afin de le rendre plus fonctionnel et capable de répondre aux besoins croissants de la recherche moderne. Ce service donne accès au catalogue de la bibliothèque, aux revues électroniques, aux bases de données, aux sources de références électroniques et aux services de fourniture de documents. La bibliothèque du CIRC répond également aux besoins extérieurs, en proposant des services mutuels aux bibliothèques spécialisées de l'agglomération lyonnaise et en répondant aux demandes d'information du public. En 2009, la Bibliothèque a conduit une réflexion sur la nature et la définition d'indicateurs de performance, sur la façon de les associer à la nouvelle stratégie à moyen terme du Centre et sur ce qui est attendu des recherches du CIRC, dans la mesure où leur suivi et l'obligation de rendre des comptes sont des points de plus en plus importants et justifiés aux yeux des Etats participants.

TRADUCTION

Le Service Traduction assure la traduction de l'anglais vers le français de tous les documents officiels du Conseil de Direction et du Conseil scientifique du CIRC. Il assure également la traduction des articles, des documents techniques, de la correspondance, des mémorandums et d'autres textes, pour tous les Groupes administratifs et scientifiques du Centre. Il organise aussi des cours d'anglais et de français qui rencontrent un réel succès auprès du personnel. Enfin, il fait passer les examens d'aptitude linguistique des Nations Unies.

EDUCATION ET FORMATION (ETR)

**Dr P. Boffetta, Responsable,
Programme des Bourses et
des Cours** (jusqu'en août 2009)

**Dr Z. Herceg, Responsable,
Programme des Bourses**
(depuis septembre 2009)

**M. Heanue, Coordinateur,
Programme des Cours**

**E. El Akroud, Assistante,
Programme des Bourses**

**S. Anthony, Assistante,
Programme des Cours**

LA FORMATION DES CHERCHEURS CONSTITUE L'UNE DES FONCTIONS STATUTAIRES DU CENTRE DANS SA MISSION DE PROMOTION DES COLLABORATIONS INTERNATIONALES ET DE SOUTIEN AUX DIFFÉRENTES PHASES DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER. LE CENTRE S'EMPLOIE À ATTEINDRE CET OBJECTIF GRÂCE À SES PROGRAMMES DE BOURSES ET D'ÉDUCATION CONÇUS D'UNE PART, POUR AIDER AU DÉVELOPPEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE CANCER ET DE LA PRÉVENTION DANS TOUS LES PAYS, EN METTANT PLUS PARTICULIÈREMENT L'ACCENT SUR LES PAYS À FAIBLE ET MOYEN REVENU AINSI QUE SUR CEUX DANS LESQUELS CE GENRE D'ACTIVITÉ N'EST PAS BIEN ÉTABLI ET, D'AUTRE PART, POUR FORMER LES FUTURS COLLABORATEURS DES PROGRAMMES SCIENTIFIQUES DU CIRC.

BOURSES DU CIRC DE FORMATION À LA RECHERCHE

L'objectif de ce programme est d'offrir à de jeunes chercheurs une formation au sein d'un Groupe de recherche du CIRC, dans des domaines allant des biostatistiques et de l'épidémiologie à la cancérogenèse chimique environnementale et aux mécanismes de la cancérogenèse, de sorte qu'ils puissent retourner dans leur propre pays pour mettre en place et développer des programmes de recherche sur le cancer ou de lutte contre le cancer. Les bourses sont plus particulièrement destinées aux chercheurs des pays à faible et moyen revenu ou aux chercheurs d'autres pays ayant des projets bénéficiant aux pays à faible et moyen revenu. Compte tenu du grand nombre de candidatures, la compétition est importante et les boursiers sont choisis par un comité de sélection composé à la fois de chercheurs du CIRC et de chercheurs extérieurs.

Bourses postdoctorales

Au cours de la période biennale 2008-2009, des bourses postdoctorales ont été attribuées à de jeunes chercheurs de Bulgarie, de République populaire de Chine, d'Inde, d'Indonésie, de Mongolie, de la Fédération de Russie et de Thaïlande. Les bourses postdoctorales sont attribuées pour un an et peuvent être prolongées d'une année supplémentaire selon la qualité des résultats obtenus. Une petite subvention permettant de débiter un projet collaboratif est attribuée à certains boursiers, à la fin de leur bourse postdoctorale. Depuis 2004, date à laquelle le programme avait été restructuré pour mettre l'accent sur les pays à faible et moyen revenu, 46 bourses ont été attribuées, dont 39% à de jeunes chercheurs en épidémiologie et 65% à de jeunes chercheurs asiatiques.



Bourses de Master/PhD (jusqu'à 4 ans)

Deux bourses de doctorat ont été attribuées en 2008, la première à un jeune chercheur de Jordanie, sous la supervision conjointe de l'Université de Glasgow, RU, et la seconde à un jeune chercheur de République populaire de Chine, sous la supervision conjointe de l'Université d'Innsbruck, en Autriche.

L'Association italienne pour la Recherche sur le Cancer continue d'apporter un soutien financier généreux au Programme de Bourses du CIRC. Ce dernier a également réussi à obtenir un financement de la Communauté européenne - Actions Marie Curie du programme COFUND FP7 People.

BOURSES DE TRANSFERT DE COMPÉTENCES

Cette bourse permet à un chercheur établi et expérimenté de passer six à douze mois au sein d'un institut d'accueil approprié, dans un pays à faible ou moyen revenu, afin de transférer ses connaissances et son savoir-faire dans un domaine de recherche qui bénéficie au pays d'ac-

cueil et soit en lien avec le programme du Centre. En 2008, cette bourse a été attribuée au Professeur Robert J. Biggar (*Statens Serum Institute*, Copenhague, Danemark, précédemment en poste au *National Cancer Institute Viral Epidemiology Branch*, Bethesda, MD, Etats-Unis) pour passer huit mois au L.V. Prasad Eye Institute, Hyderabad, Inde.

ALLOCATION POUR CHERCHEUR EXTÉRIEUR

Aucune allocation n'a été attribuée en 2008. En revanche, elle a été accordée en 2009 au Professeur Julian Peto (*London School of Hygiene and Tropical Medicine*, Londres, RU) pour passer six mois dans le Groupe Epidémiologie des infections et cancer, et au Professeur David B. Richardson (*University of North Carolina*, Chapel Hill, NC, Etats-Unis) pour passer six mois dans le Groupe Biostatistique et le Groupe Rayonnements.

STAGIAIRES, ÉTUDIANTS, POSTDOCS ET CHERCHEURS EN VISITE AU CIRC

Dans le cadre de sa mission, le Centre doit non seulement éduquer et former à la recherche sur le cancer, mais aussi recruter des personnes suffisamment qualifiées, ayant une formation et une expérience en recherche cancérologique et dans d'autres domaines connexes, qui apportent un appui supplémentaire aux activités du CIRC. Dans cette optique, outre le programme des bourses, le CIRC accueille chaque année un nombre considérable de stagiaires, d'étudiants en maîtrise/doctorat, d'étudiants en formation technique, de postdocs et de chercheurs extérieurs (entre 80 et 100), financés soit par des fonds extérieurs, soit par des fonds du CIRC en partie ou en totalité.

A l'avenir, le CIRC mettra davantage l'accent sur le développement d'un programme intégré et élargi d'éducation et de formation, avec notamment le renforcement du Programme des Bourses. Les jeunes chercheurs des pays à revenu élevé seront encouragés à consacrer leur carrière à la recherche internatio-

nale sur le cancer, ce qui pourrait venir compléter la formation directe des chercheurs de ces pays. A cette fin, le CIRC cherche des partenariats avec d'autres prestataires, afin d'optimiser sa contribution sans qu'il soit nécessaire de dupliquer les efforts et les ressources.

PROGRAMME DES COURS DU CIRC – 2008 ET 2009

L'Université d'été du CIRC, organisée à Lyon et complétée par des cours spécialisés à l'extérieur de Lyon, a constitué la principale activité de ce programme de cours.

*Université d'été du CIRC en épidémiologie du cancer, Lyon, France
Du 2 au 27 juin 2008 et du 15 juin au 3 juillet 2009*

Depuis son lancement en 2005, l'Université d'été du CIRC a continué de se développer. Annoncé en fin d'année, le programme a enregistré jusqu'à 250 candidatures. La moitié environ des candidats admissibles sont retenus sur la base de leur expérience, de leur implication dans la recherche sur le cancer et du bénéfice potentiel de la formation pour leur propre institut et leur propre pays. La participation à un module ou plus dépend de l'intérêt et de la compétence des candidats, ainsi que de la disponibilité des ressources.

En 2008, le programme élémentaire est resté le même avec un premier module consacré à l'enregistrement du cancer et un second module consistant en une introduction de 2 semaines à l'épidémiologie du cancer. Un module avancé a également été organisé sur «*Methodological Issues in the Design and Analysis of Gene and Environment Studies*».

Il y a eu au total 81 participants venus de 42 pays : Albanie (1), Algérie (1), Allemagne (2), Argentine (2), Autriche (1), Brésil (6), Bulgarie (1), Canada (1), Chine (5), Egypte (2), Espagne (1), Estonie (1), Etats-Unis (4), Finlande (1), France (1), Gambie (1), Inde (5), Indonésie (1), Iran (1), Irlande (1), Italie (7), Jordanie (2), Malaisie (1), Népal (1), Nicaragua (1), Pakistan (1), Pays-Bas (3), Pérou (2), Philippines (1), Pologne (2), Royaume-Uni (1), Seychelles (2), Singapour (2), Soudan (2), Sri Lanka (2), Suède (1), Syrie (1),

Taiwan (Chine) (1), Thaïlande (2), Turquie (4), Viet Nam (2) et Yémen (1).

Quarante et un participants venaient de pays à faible et moyen revenu et 36 d'entre eux bénéficiaient d'un soutien financier total ou partiel. Les participants du CIRC étaient originaires de 13 pays : Algérie, Allemagne, Brésil, Chine, Etats-Unis, France, Iran, Italie, Pakistan, Pays-Bas, Pologne, Suède et Taiwan (Chine).

En 2009, le CIRC a proposé uniquement le premier module sur l'Enregistrement du Cancer et le second module, un cours de deux semaines d'Introduction à l'Epidémiologie du Cancer.

Il y avait au total 54 participants venus de 34 pays : Afrique du Sud (1), Australie (1), Autriche (2), Bahreïn (1), La Barbade (1), Bélarus (1), Brésil (4), Bulgarie (1), Cameroun (1), Chili (1), Chine (3), Inde (8), Iran (1), Italie (1), Lituanie (1), Malaisie (1), Mongolie (1), Pays-Bas (2), Nigeria (1), Pérou (1), Philippines (1), République de Corée (1), République populaire démocratique de Corée (2), Roumanie (1), Serbie (1), Slovaquie (1), Sri Lanka (1), Suède (1), Suisse (3), Tanzanie (1), Thaïlande (4), Togo (1), Turquie (1) et Viet Nam (1).

Vingt-sept participants venaient de pays à faible et moyen revenu et 23 ont reçu un soutien financier partiel ou total. Les participants du CIRC étaient originaires de 9 pays : Biélorussie, Brésil, Cameroun, Chine, Inde, Iran, Mongolie, Pays-Bas et Thaïlande.

Ces cours ont reçu le soutien financier du *National Cancer Institute* des Etats-Unis, de la Commission européenne (par l'intermédiaire du Réseau d'Excellence ECNIS), de l'Agence internationale de l'Energie atomique, de l'Alliance pour la Prévention du Cancer du Col utérin et de différents Bureaux régionaux de l'OMS.

Cours international sur l'enregistrement du cancer et son application à l'épidémiologie du cancer, Séoul, République de Corée, 22 au 27 septembre 2008

Préparé spécialement pour le personnel des registres du cancer, ce cours a été organisé conjointement avec le Centre national du Cancer de Corée, pour donner une introduction aux méthodes d'en-

registrement du cancer et à l'utilisation des données des registres du cancer, ainsi que des instructions sur les méthodes épidémiologiques appropriées. La priorité était donnée aux participants des pays d'Asie et du Pacifique. Ils étaient 29, originaires de 12 pays (Cambodge, Chine, Corée, Inde, Indonésie, Japon, Mongolie, Népal, Nouvelle-Calédonie, Philippines, Sri Lanka et Viet Nam).

Cours international sur l'enregistrement du cancer et son application à l'épidémiologie du cancer, Pékin, République populaire de Chine, 14 au 18 septembre 2009

Ce cours a été organisé conjointement avec le *Cancer Institute of the Chinese Academy of Medical Sciences (CICAMS)*, dans un but similaire à celui du cours de 2008, en Corée. Ce cours comptait 34 participants venus de 4 pays (Chine, Mongolie, Philippines et Viet Nam).

BUREAU DE COORDINATION SCIENTIFIQUE (SCO)

JUSQU'AU DÉBUT 2009, LE BUREAU DE COORDINATION SCIENTIFIQUE (SCO) ÉTAIT CHARGÉ DE LA COORDINATION DES COMITÉS D'ÉTHIQUE (CONSEIL INSTITUTIONNEL D'EXAMEN ÉTHIQUE DU CIRC ET COMITÉ D'ÉTHIQUE), EN ORGANISANT RÉGULIÈREMENT DES RÉUNIONS DES DEUX COMITÉS, AVEC L'ASSISTANCE LOGISTIQUE DU BUREAU DE DOCUMENTATION. SCO ASSURAIT ÉGALEMENT LA LIAISON AVEC LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC, SUPERVISAIT LE SERVICE DES SUBVENTIONS ET ENTRETENAIT LES RELATIONS AVEC LES ETATS PARTICIPANTS ET FUTURS PARTICIPANTS, AINSI QU'AVEC D'AUTRES ORGANISMES. EN 2009, À L'OCCASION DE LA RÉORGANISATION DES STRUCTURES D'APPUI AU BUREAU DU DIRECTEUR, LE SCO A ÉTÉ SUPPRIMÉ ET LES RESPONSABILITÉS ONT ÉTÉ DÉLÉGUÉES À D'AUTRES PERSONNELS.

La structure d'examen éthique à deux niveaux, introduite en 2005, s'était améliorée en matière de procédures opérationnelles et de documentation des processus d'évaluation éthique, mais, comme souligné dans l'introduction du Directeur, cette structure réclamait énormément de ressources, si bien qu'elle a été transformée en un seul Conseil institutionnel d'examen éthique (CIEE), après consultation des Conseils scientifique et de Direction du CIRC et d'autres organismes. A partir de 2010, ce nouveau CIEE sera composé d'un président et d'un vice-président indépendants, de trois membres du CIRC et de sept membres extérieurs, notamment du Comité OMS d'évaluation de la recherche, et de pays à faible et moyen revenu.

Par ailleurs, afin d'économiser de précieuses ressources, le Centre s'est doté de nouvelles installations de vidéoconférence en 2009, permettant ainsi aux membres de participer pleinement aux réunions et d'accroître la diversité des compétences au sein du Conseil. Un petit groupe ad hoc d'experts internationaux sera nommé, afin que le Conseil puisse les consulter occasionnellement sur des questions dépassant ses champs de compétences.

Le Service des Subventions (IGO), qui faisait précédemment partie du SCO et qui est désormais placé sous la supervision de DAF, a pour objectif d'aider les chercheurs du CIRC à obtenir des

subventions extérieures. A cet égard, il fait office de liaison entre le CIRC et les organismes donateurs, et aide les chercheurs dans leurs demandes de financement compétitives. C'est dans ce but qu'a été développé un site intranet consacré aux subventions. Ce site présente en effet toute une série d'informations concernant les possibilités de financement et les dates butoirs. Une note de service a également été mise en place pour rappeler aux chercheurs les prochaines dates butoirs et les financements pertinents, consacrés à la recherche sur le cancer. IGO a établi une base de données centrale de tous les renseignements concernant les subventions depuis le 1er janvier 2003. Le service intranet met cette information à disposition de tout le personnel du Centre. Il est également prévu d'en diffuser très prochainement une partie sur le site internet du CIRC. IGO propose des matériels pour la rédaction des demandes de subventions, notamment des livres, des articles et des liens hypertextes. Il organise aussi une série d'ateliers spécialisés ou plus généraux sur la rédaction des demandes de subventions. Par ailleurs, IGO constitue le point focal qui permet d'assurer la conformité des demandes avec les déclarations nécessaires et les exigences diverses des donateurs. Dans le cadre de services personnalisés, IGO propose désormais une analyse des possibilités de financements pour des projets particuliers. Plusieurs demandes ont été récemment soumises, suivant cette stratégie d'approche ci-

blée. Enfin, IGO apporte son assistance aux chercheurs du CIRC pour tout ce qui concerne les procédures et les formulaires de demande de subventions, les critères d'admissibilité, les négociations des accords de financement ou de consortium, les transferts de projets, la rédaction des comptes rendus réguliers et du rapport final.

ETUDE D'INTERVENTION CONTRE L'HÉPATITE EN GAMBIE (GHIS)

LANCÉE EN 1986, L'ETUDE D'INTERVENTION CONTRE L'HÉPATITE EN GAMBIE (GHIS) EST UNE ENTREPRISE CONJOINTE DU CIRC, DU MEDICAL RESEARCH COUNCIL DU ROYAUME-UNI ET DU GOUVERNEMENT DE LA RÉPUBLIQUE DE GAMBIE, DESTINÉE À ÉVALUER L'EFFICACITÉ PROTECTRICE DE LA VACCINATION DES NOUVEAU-NÉS CONTRE LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB) DANS LA PRÉVENTION DES MALADIES HÉPATIQUES CHRONIQUES ET DU CANCER DU FOIE CHEZ L'ADULTE. SITUÉE EN AFRIQUE OCCIDENTALE, LA GAMBIE EST UN PAYS OÙ L'INFECTION CHRONIQUE À VHB EST FORTEMENT ENDÉMIQUE. LA CONTAMINATION DES ALIMENTS PAR L'AFLATOXINE, UNE MYCOTOXINE CANCÉROGÈNE, Y EST ÉGALEMENT TRÈS RÉPANDUE. CES DEUX FACTEURS EXERCENT UN EFFET SYNERGIQUE SUR LE RISQUE DE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (CHC).



Vaccination des enfants en Gambie

L'organisation de cette étude repose sur le suivi à long terme d'une cohorte de 125 000 individus nés entre 1986 et 1990, période pendant laquelle la vaccination contre le VHB a été progressivement introduite en Gambie. Le Registre national du Cancer constitue le principal outil de suivi. D'après les données actuelles, le résultat final de cette étude devrait être mesurable entre 2015 et 2020.

Au cours de ces deux dernières années, les efforts ont été essentiellement consacrés à améliorer la détection et le diagnostic des cas de cancer (avec un accent particulier sur les maladies hépa-

tiques chroniques et le cancer du foie), et à évaluer l'immunité à long terme contre le VHB chez les adolescents vaccinés. Concernant ce dernier point, une vaste étude transversale au sein de la cohorte GHIS a montré qu'en dépit d'une diminution de la protection contre l'infection à VHB, la protection contre l'acquisition du statut de porteur chronique du VHB, facteur de risque du CHC, demeure remarquablement élevée. De plus, une enquête conduite sur les sujets vaccinés depuis 1990, montre que le programme gouvernemental de vaccination a permis d'atteindre une prévalence du portage inférieure à 1% chez les enfants

de moins de cinq ans. Les données de ces enquêtes sont compatibles avec une diminution significative du fardeau des maladies hépatiques chroniques dans les prochaines années.

Les travaux actuels sont axés sur le développement de protocoles opérationnels d'identification des individus vaccinés, grâce à des stratégies de couplage utilisant les bases de données vaccinales, établies entre 1986 et 1990. Les priorités de recherche portent sur l'étude de l'histoire naturelle du cancer du foie, plus particulièrement sur l'étude du rôle de la cirrhose comme maladie précurseur du développement précoce d'un cancer. A plus long terme, nous envisageons d'organiser des interventions destinées à améliorer le diagnostic précoce, à lutter contre la réplication virale chez les sujets souffrant d'une infection chronique, à prendre en charge les maladies hépatiques chroniques et, quand c'est possible, à proposer un traitement approprié aux patients atteints d'un cancer du foie.

L'étude est passée du Secteur Pathogénèse et prévention au Bureau du Directeur, en 2009, afin d'accentuer la priorité sur ce projet phare. Le Conseil scientifique de mai 2009 a accordé des fonds supplémentaires pour permettre le recrutement d'un clinicien (hépatologue) et apporter ainsi un leadership à ce projet au moment où il entre dans la phase critique d'évaluation finale.

COMITÉ D'ÉTHIQUE DU CIRC (CE)

EN 2006, UN NOUVEAU SYSTÈME D'EXAMEN ÉTHIQUE DU CIRC AVAIT ÉTÉ CRÉÉ AVEC DEUX COMPOSANTES DISTINCTES : LE CONSEIL INSTITUTIONNEL D'EXAMEN ÉTHIQUE (CIEE) ET LE COMITÉ D'ÉTHIQUE (CE).

LE CONSEIL INSTITUTIONNEL D'EXAMEN ÉTHIQUE (CIEE)

Le CIEE s'est réuni à Lyon tous les 2 mois pour examiner tous les projets du CIRC. Il était composé de 9 membres, dont 5 membres extérieurs au Centre et 4 appartenant au personnel du Centre. Pour la période biennale, sa composition était la suivante :

- Professeur Jean-Pierre Boissel, Professeur de pharmacologie clinique, Université Claude Bernard
- Dr Paul Brennan, chef du Groupe Épidémiologie génétique, CIRC
- Dr Marc Guerrier, Directeur adjoint, Département de recherche en éthique, Université Paris 11
- Ambassadeur Mireille Guigaz (Présidente)
- Mme Ghyslaine Martel-Planche, Groupe Cancérogénèse moléculaire et biomarqueurs, CIRC
- Mr Bernard Pedoux, ancien Responsable des ressources humaines, Groupe COFRADEL
- Dr Martyn Plummer, Groupe Épidémiologie des infections et cancer, CIRC
- Dr Pierre-Jean Souquet, chef, Unité d'oncologie pulmonaire et thoracique, Hôpital Lyon-Sud
- Dr Bakary Sylla, Groupe Biologie des infections et cancer, CIRC

LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DU CIRC (CE)

Le CE était composé de 9 membres réputés de la communauté internationale, ayant pour tâche de s'assurer que sont conformément appliquées toutes les normes internationales en matière d'approbation éthique. Sa composition pour la période biennale était la suivante :

- Professeur Clément Adebamowo (Nigeria), chirurgien et bioéthologue
- Dr Kazem Behbehani (Koweït), ancien Sous-Directeur général de l'OMS
- M. David Byrne (Irlande) (Président), ancien Commissaire européen
- Professeur Ketayun Dinshaw (Inde), ancienne Directrice du Tata Memorial Cancer Centre à Mumbai
- Ambassadeur Mireille Guigaz (France) (Présidente, IRB), Ambassadeur de France à la FAO, ancienne Déléguée générale du Cancéropôle Lyon-Auvergne-Rhône-Alpes
- Lord Mackay of Clashfern (Royaume-Uni), ancien Lord High Chancellor of Great Britain
- Professeur Edith Olah (Hongrie), oncologue et Présidente émérite de l'Association européenne pour la recherche sur le cancer (EACR)
- Professeur Jae-Gahb Park (République de Corée), ancien

Président du Korean National Cancer Center

- Dr Luis Pinillos Ashton (Pérou), ancien Directeur général de l'Instituto nacional de Enfermedades Neoplásicas du Pérou et ancien Ministre de la Santé

Depuis 2006, le CIEE s'est réuni entre cinq et six fois par an à Lyon. Le CE s'est réuni deux fois par an, dont une fois conjointement avec l'une des réunions du CIEE à Lyon, et une autre fois dans l'une des six Régions OMS. Au cours de la période biennale 2008-2009, des réunions ont eu lieu à Mumbai, en Inde (16–17 janvier 2008) et à Dasman, au Koweït (15–16 décembre 2008), ainsi qu'une réunion conjointe CE/CIEE au CIRC, les 23 et 24 juin 2008.

Entre 2008 et 2009, le CIEE s'est réuni huit fois (jusqu'en septembre 2009), pour examiner 61 projets, dont 48 ont été approuvés, huit ont été renvoyés pour une nouvelle soumission, deux ont été rejetés, un a reçu une approbation provisoire sous réserve de modifications avant le début de l'étude, et deux ont été considérés en dehors du champ de compétences du CIEE (soumis après que l'étude eut été achevée).



Joint Meeting of the IARC Ethics Review Committee and Institutional Review Board
LYON, 23-24 June 2008



En 2009, le Directeur entrant a demandé au Conseil scientifique, lors de sa 45^{ème} session, d'examiner les travaux du CE, afin de savoir si ce système d'examen éthique à deux niveaux était toujours optimal au regard des besoins du Centre. En conséquence, le Conseil scientifique a invité le Directeur à formuler des recommandations au Conseil de Direction, afin d'adapter le processus d'examen éthique en établissant un seul comité, le Conseil institutionnel d'examen éthique (CIEE) du CIRC, chargé à la fois :

- d'assurer l'examen éthique de tous les projets du CIRC ; et
- de garantir la conformité des projets à toutes les normes internationales en matière d'approbation éthique.

Le Conseil de Direction a approuvé cette proposition, lors de sa 51^{ème} session, en mai 2009. Le nouveau Comité sera composé de 12 membres de formations diverses : un président et un vice-président indépendants (tous deux extérieurs au CIRC), trois membres du personnel

du CIRC et sept membres supplémentaires extérieurs au Centre. Parmi ces derniers, il est proposé que l'un d'eux appartienne à la communauté locale de la recherche sur le cancer, qu'un autre soit un praticien généraliste ou un cadre infirmier ayant de préférence l'expérience de la pratique au sein d'une communauté ethniquement variée, un membre n'ayant aucune expérience professionnelle scientifique ou médicale, un membre appartenant au Comité d'examen éthique de la recherche de l'OMS (WHO ERC), un membre ayant une formation en bioéthique et deux membres originaires de pays à faible et moyen revenu ayant une formation en science, en droit ou dans d'autres domaines pertinents. L'investissement récent du Centre dans des installations de vidéoconférence modernes devrait permettre de régler le problème de la participation des membres vivant hors de France.

Les nominations de ce nouveau CIEE seront faites par le Président du Conseil de Direction et la structure sera mise en place en janvier 2010.

CONSEILS SCIENTIFIQUE ET DE DIRECTION DU CIRC



LE CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (CIRC) EST DIRIGÉ PAR SES PROPRES ORGANES DIRECTEURS : LE CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC ET LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC.

CONSEIL DE DIRECTION

La politique générale du CIRC est supervisée par un Conseil de Direction, composé du Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé et des représentants des Etats participants. Il se réunit chaque année à Lyon en session ordinaire, habituellement la semaine précédant l'Assemblée mondiale de la Santé de l'OMS. En mai 2008, le Conseil a élu le Dr Christopher Wild au poste de Directeur du CIRC pour un mandat de cinq ans. Le Dr Christopher Wild a pris ses fonctions le 1er janvier 2009. Le Président du Conseil de Direction prépare la réunion avec le Secrétariat et conseille le Directeur tout au long de l'année.

CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le Conseil scientifique est composé de personnalités scientifiques hautement qualifiées, choisies au regard de leurs compétences techniques en matière de recherche sur le cancer et dans les domaines associés. Les membres du Conseil scientifique sont nommés en qualité d'experts et non de représentants

des Etats participants. Quand une place devient vacante au Conseil scientifique, l'Etat participant qui a désigné le membre sortant peut nommer au maximum deux experts pour le remplacer. Les membres du Conseil scientifique sont nommés pour 4 ans par le Conseil de Direction. Le Conseil scientifique passe en revue les activités scientifiques du Centre et formule des recommandations concernant son programme d'activités permanentes et ses priorités. Le Conseil scientifique se réunit chaque année en session ordinaire, fin janvier ou début février.

BUDGET

Pour la période biennale 2008–2009, Le Conseil de Direction du CIRC a voté un budget ordinaire de 44 751 000 \$ US, dont 75,42% ont été affectés aux programmes de recherche. Un certain nombre de projets reçoivent également des fonds extrabudgétaires nationaux et internationaux. Pour la période biennale 2006–2007, 34,25% des dépenses globales du CIRC étaient financées par des fonds extrabudgétaires.

ETATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS AUX CONSEILS DE DIRECTION DU CIRC

CINQUANTIÈME SESSION, 14–16 MAI 2008

NORVÈGE Dr Lars E. Hanssen, Président The Norwegian Board of Health Oslo	DANEMARK Professor Herman Autrup University of Aarhus Aarhus	Mme Brigitte Guillemette Institut national du Cancer (INCa) Boulogne-Billancourt
Mme Henrietta Blankson The Research Council of Norway Oslo	ESPAGNE Dr Carlos Segovia Ministère de la Santé et de la Consom- mation Madrid	INDE M. Vijay K. Trivedi Permanent Mission of India to the United Nations Office at Geneva Genève
FINLANDE Professeur Pekka Puska, Vice-Président National Public Health Institute Helsinki	ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE Mme Mary Lou Valdez US Department of Health and Human Services Rockville, MD	IRLANDE Dr Tony Holohan Department of Health and Children Dublin
ROYAUME-UNI DE GRANDE-BRETAGNE ET D'IRLANDE DU NORD Dr Mark Palmer, Rapporteur Medical Research Council Londres	Dr Joe B. Harford National Cancer Institute Bethesda, MD 20892	ITALIE Dr Filippo Belardelli Institut supérieur de la Santé Rome
AUSTRALIE Dr Julie Hall Department of Health and Ageing Canberra	FÉDÉRATION DE RUSSIE Dr Oleg P. Chestnov Ministry of Health and Social Develop- ment Moscou	JAPON Dr Hiroyoshi Endo Ministry of Health, Labour and Welfare Tokyo
ALLEMAGNE Dr Irene Keinhorst Federal Ministry of Health 10117 Berlin	Professeur Galina Makhakova Ministry of Health and Social Develop- ment Moscou	Dr Hajime Inoue Tokyo
AUTRICHE Dr Hemma Bauer Austrian Federal Ministry of Science and Research Vienne	Professeur David Zaridze Russian N.N. Blokhin Cancer Research Centre Moscou	PAYS-BAS Dr Jan Willem Hartgerink Ministry of Health, Welfare and Sport La Haye
BELGIQUE Mme Leen Meulenbergs SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement Bruxelles	FRANCE Mme Pascale Flamant Institut national du Cancer (INCa) Boulogne-Billancourt	M. Jeroen Hulleman Ministry of Health, Welfare and Sport La Haye
CANADA Dr Sylvie Stachenko Agence de la Santé publique du Canada Ottawa, Ontario	M. Eric Postaire Direction générale de la Recherche et de l'Innovation Ministère de la Recherche Paris	RÉPUBLIQUE DE CORÉE Dr Duk-Hyoung Lee Ministry for Health, Welfare and Family Affairs Séoul
M. Nick Previsich Direction des Affaires internationales Santé Canada Ottawa, Ontario	Dr Rosemary Ancelle-Park Ministère de la Santé et des Solidarités Paris	Dr Young-Sung Lee National Cancer Center Séoul
Dr Philip E. Branton IRSC – Institut du Cancer Montréal, Québec	Mme Natacha Tolstoï Ministère des Affaires étrangères Paris	SUÈDE Professeur Håkan Billig Swedish Research Council – Medicine Stockholm
		Professeur Karin Forsberg Nilsson Swedish Research Council – Medicine Stockholm

SUISSE Dr Gérard Escher Secrétariat d'Etat à l'Education et à la Recherche Berne	Dr Ala Alwan Sous-Directeur général, Interventions sanitaires en cas de crise M. Gian Luca Burci Conseil juridique	OBSERVATEURS Dr Harry Comber Vice-Président, Conseil scientifique Dr Elaine Ron Présidente, 44 ^{ème} Session du Conseil scientifique du CIRC
Dr Diane Steber Büchli Office fédéral de la Santé publique Berne	Mme Joanne McKeough Bureau du Conseil juridique	VÉRIFICATEUR DES COMPTES M. S.B. Pillay Office of the Comptroller and Auditor General of India New Delhi, Inde
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ Dr Margaret Chan Directeur général	Dr Andreas Ullrich Prévention et prise en charge des maladies chroniques (CPM)	

CINQUANTE ET UNIÈME SESSION, 14–15 MAI 2009

NORVÈGE Professeur Lars E. Hanssen, Président The Norwegian Board of Health Oslo	Dr Hemma Bauer Austrian Federal Ministry of Science and Research Vienne	Dr Joe B. Harford National Cancer Institute Bethesda, MD Dr Mary C. White Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta, GA
Dr Henrietta Blankson The Research Council of Norway Oslo	BELGIQUE Dr Margareta Haelterman Service public fédéral Santé publique Bruxelles	
FINLANDE Professeur Pekka Puska, Vice-Président National Institute for Health and Welfare Helsinki	CANADA Dr Gloria Wiseman Directions des Affaires internationales Ottawa, Ontario	FÉDÉRATION DE RUSSIE Dr Oleg P. Chestnov Ministry of Health and Social Development Moscou
ROYAUME-UNI DE GRANDE-BRETAGNE ET D'IRLANDE DU NORD Dr Mark Palmer, Rapporteur Medical Research Council Londres	Dr Ariff Ally Santé Canada Ottawa, Ontario	Mme Nadezhda Kuleshova Ministry of Health and Social Development Moscou
ALLEMAGNE Dr Irene Keinhorst Federal Ministry of Health Berlin	Dr Christine Fitzgerald Instituts de Recherche en Santé du Canada Ottawa, Ontario	FRANCE Mme Pascale Flamant Institut national du Cancer (INCa) Boulogne-Billancourt
M. Thomas Ifland Federal Ministry of Health Bonn	DANEMARK Professeur Herman Autrup University of Aarhus School of Public Health Aarhus	Dr Raymond Pamphile Conseiller scientifique pour les affaires internationales auprès du Directeur général de la recherche et de l'innovation Paris
AUSTRALIE M. Sanjeev Commar Mission permanente de l'Australie auprès du Bureau des Nations Unies et d'autres organismes internationaux à Genève Genève 19	ESPAGNE Dr Carlos Segovia Ministère de la Science et de l'Innovation Madrid	Dr Rosemary Ancelle-Park Ministère de la Santé et des Solidarités Paris
AUTRICHE Mme Simone Mesner Austrian Federal Ministry of Science and Research Vienne	ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE M. James Kulikowski Office of Global Health Affairs Washington, DC	Dr Guilherme de Lemos Ministère des Affaires étrangères et européennes Paris

INDE		
Dr R.K. Srivastava Ministry of Health and Family Welfare New Delhi	Mme Bo-Young Yoo Ministry for Health, Welfare and Family Affairs Séoul	Dr Fiona Adshead Directeur, Maladies chroniques et Pro- motion de la Santé
IRLANDE		
Dr John Devlin Department of Health and Children Dublin	M. Young-Sung Lee National Cancer Center Séoul	Mme Joanne McKeough Bureau du Conseil juridique
ITALIE		
Dr Stefano Fais Institut supérieur de la Santé Rome	Professeur Mong-Sei Sohn Yonsei University College of Medicine Séoul	Dr Andreas Ullrich Prévention et Prise en charge des mala- dies chroniques (CPM)
JAPON		
Dr Toshiyasu Shimizu Ministry of Health, Labour and Welfare Tokyo	SUÈDE	OBSERVATEURS
	Professeur Håkan Billig Swedish Research Council – Medicine Stockholm	Dr Harry Comber Président entrant, Conseil scientifique
PAYS-BAS		
Mr Jeroen Hulleman Ministry of Health, Welfare and Sport La Haye	SUISSE	Professeur Jack Siemiatycki Président sortant, Conseil scientifique
	Dr Diane Steber Office fédéral de la Santé publique Berne	UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER
RÉPUBLIQUE DE CORÉE		
M. Duk-Hyoung Lee Ministry for Health, Welfare and Family Affairs Séoul	ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ	Mme Isabel Mortara Directeur exécutif Genève
	Dr Ala Alwan Sous-Directeur général Maladies non transmissibles et Santé mentale (NMH)	

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE (2008)

Professeur Yung-Jue Bang
Séoul National University Hospital
Séoul, République de Corée

Professeur Jose Baselga
Hôpital universitaire Vall d'Hebron
Barcelone, Espagne

Professeur Maria Blettner
Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology & Informatics
Mayence, Allemagne

Professeur Arsène Burny
Fonds National de la Recherche Scientifique
Gembloux, Belgique

Dr Harry Comber
National Cancer Registry, Irlande
Cork, Irlande

Dr Florence Demenais
INSERM U794
Paris, France

Professeur Guido Forni
Centre des biotechnologies moléculaires
Turin, Italie

Professeur Henrik Grönberg
Karolinska Institutet
Stockholm, Suède

Professeur Richard Herrmann
Hôpital universitaire
Bâle, Suisse

Dr Bart Kiemeneij
Radboud University Nijmegen Medical Centre
Nimègue, Pays-Bas

Dr Torben F. Ørntoft
Aarhus University Hospital
Aarhus, Danemark

Professeur Sir Bruce Ponder
CR UK Cambridge Research Institute
Cambridge, RU

Dr Edgar Rivedal
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
Medical Center
Oslo, Norvège

Dr Elaine Ron
National Cancer Institute, National Institutes of Health
Bethesda, Etats-Unis

Dr Viswanathan Shanta
Cancer Institute (WIA)
Chennai (Madras), Inde

Dr Jack Siemiatycki
Université de Montréal
Montréal, Canada

Professeur Robert Sutherland
Garvan Institute of Medical Research
Darlinghurst, NSW, Australie

Dr Keiji Wakabayashi
National Cancer Center Research Institute
Tokyo, Japon

Professeur David Zaridze
Russian N.N. Blokhin Cancer Research Centre
Moscou, Fédération de Russie

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE (2009)

Professeur Yung-Jue Bang
Seoul National University Hospital
Séoul, République de Corée

Professeur Maria Blettner
Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology & Informatics
Mayence, Allemagne

Dr Harry Comber
National Cancer Registry, Ireland
Cork, Irlande

Dr Florence Demenais
INSERM U794
Paris, France

Professeur Guido Forni
Centre des biotechnologies moléculaires
Turin, Italie

Professeur Ian Frazer
University of Queensland, Princess Alexandra Hospital
Woolloongabba, Queensland, Australie

Professeur Henrik Grönberg
Karolinska Institutet
Stockholm, Suède

Dr Karin Haustermans
Université catholique de Louvain
Louvain, Belgique

Professor Richard Herrmann
Hôpital universitaire
Bâle, Suisse

Dr Kirsti Husgafvel-Pursiainen
Finnish Institute of Occupational Health
Helsinki, Finlande

Dr Bart Kiemeneij
Radboud University Nijmegen Medical Centre
Nimègue, Pays-Bas

Professeur Sir Alex Markham
Leeds Institute of Molecular Medicine (LIMM)
Leeds, RU

Dr Hitoshi Nakagama
National Cancer Center Research Institute (NCCRI)
Tokyo, Japon

Dr Torben F. Ørntoft
Aarhus University Hospital
Aarhus, Danemark

Dr Marina Pollán Santamaria
Institut de la Santé Carlos III
Madrid, Espagne

Dr Edgar Rivedal
Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center
Oslo, Norvège

Dr Elaine Ron
National Cancer Institute, National Institutes of Health
Bethesda MD, Etats-Unis

Dr Viswanathan Shanta
Cancer Institute (WIA)
Chennai (Madras), Inde

Dr Jack Siemiatycki
Université de Montréal
Montréal, Canada

Professeur David Zaridze
Russian N.N. Blokhin Cancer Research Centre
Moscou, Fédération de Russie

DIVISION DE L'ADMINISTRATION ET DES FINANCES

BUREAU DU DIRECTEUR DE L'ADMINISTRATION ET DES FINANCES

DIRECTEUR DE L'ADMINISTRATION ET DES
FINANCES

Michael Johnson
(jusqu'en décembre 2008)
Dr Hichem Lafif (depuis juin 2009)

ADMINISTRATEUR
Virginie Vocanson

EMPLOYÉE
Sophie Sibert-Dardenne

ASSISTANTE (DOCUMENTS)
Agnès Meneghel

ASSISTANTE ADMINISTRATIVE (SERVICES
CENTRAUX DE SÉCRÉTARIAT SCS)
Susan Anthony

EMPLOYÉES (SCS)
Karima Abdedayem
Sandrine Montigny
Karine Racinoux
Nicole Suty

SERVICES INTÉRIEURS

RESPONSABLE DES SERVICES INTÉRIEURS
Gérard Guillerminet

ASSISTANTE ADMINISTRATIVE
Sophie Servat

ASSISTANTES (FOURNITURES)
Fabienne Lelong
Sandrine Macé

ASSISTANTE (COURRIER)
Anne-Magali Maillol

PERSONNEL D'APPUI
Odile Drutel (employée – 50%)
Antoine Hernandez (chauffeur)
Michel Javin (opérateur matériel de
réprographie)
Rita Kibrisliyan (réceptionniste)
Sara Morcillo Llerena (employée – 50%)
Ludovic Ripert (magasinier)

Valérie Rut (secrétaire)
Séverine Sarboni (employée, courrier)

PERSONNEL D'APPUI (ENTRETIEN DU
BÂTIMENT)

Patrice Barbieux
Michel Bazin (jusqu'en juin 2009)
Jean-Paul Bonnefond
José Cardia Lima
William Goudard
Jean-Alain Pedil (depuis juin 2009)

SERVICE DU BUDGET ET DES FINANCES

RESPONSABLE DE L'ADMINISTRATION
ET DES FINANCES
Philip Knoche

RESPONSABLES DES FINANCES
Rommel Nidea (depuis mars 2009)
Dorotea R. Pantua

ASSISTANTS DU BUDGET
Charles Augros
Thomas Odin
Madeleine Ongaro
Franck Rousset

ASSISTANTS DES FINANCES
Françoise Florentin (comptabilité)
Raphaëlle Godart (jusqu'en juin 2009)

PERSONNEL D'APPUI
Pascal Binet (employé, comptabilité)
Maria Teresita Fernan (employée,
jusqu'en juin 2009)
Dominique Hornez (employé, trésorerie)
Nathalie Lamandé (employée)
Adèle Séguret (employée, comptabilité)

SERVICES DES RESSOURCES HUMAINES

RESPONSABLE DES RESSOURCES
HUMAINES
Raymonde Alloin
(jusqu'en septembre 2008)
Dina D'Amico (depuis septembre 2008)

ASSISTANTES
Maud Bessenay
Eve El Akroud (boursiers)
Isabelle Poncet (80%)

SECÉTAIRE DU COMITÉ DE
L'ASSOCIATION DU PERSONNEL DU CIRC
Christine Mogenet (50%)

CONSEILLÈRE SOCIALE
Sophie Beslay Devèze

MÉDECIN DU PERSONNEL
Dr Dorothee Cuche
(depuis janvier 2009)
Dr Annie Robert (jusqu'en décembre
2008)

SERVICE DES SUBVENTIONS

RESPONSABLE DES RELATIONS
EXTÉRIEURES
Dr Olaf Kelm

CHEF DE PROJET
Carole Cravotto

SERVICES DES TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION

ANALYSTE SYSTÈME
Michel Smans

RESPONSABLES TI
Philippe Boutarin
Philippe Damiecki
Christopher Jack

PERSONNEL D'APPUI
Lucile Alteyrac (assistante, informatique)
Brigitte Kajo (employée – 50%)
Laurence Marnat (secrétaire – 50%)

PUBLICATIONS DU PERSONNEL DU CIRC 2008–2009

- Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K, Merat S, Pourshams A, Marjani HA, Ebadati A, Sotoudeh M, Boffetta P, Malekzadeh R, Dawsey SM (2008). Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3062-3068.
- Achatz MI, Hainaut P, Ashton-Prolla P (2009). Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol* 10(9):920-925.
- Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amanian D, Islami F, Li S, Zandvakili I, Shakeri R, Sotoudeh M, Aghcheli K, Salahi R, Pourshams A, Semnani S, Boffetta P, Dawsey SM, Ghadirian P, Narod SA (2008). Germline BRCA2 mutations and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 27(9):1290-1296.
- Akbari MR, Malekzadeh R, Shakeri R, Nasrollahzadeh D, Foumani M, Sun Y, Pourshams A, Sadjadi A, Jafari E, Sotoudeh M, Kamangar F, Boffetta P, Dawsey SM, Ghadirian P, Narod SA (2009). Candidate gene association study of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region in Iran. *Cancer Res* 69(20):7994-8000.
- Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjonneland A, Johnsen NF, Overvad K, Boeing H, Weikert S, Kaaks R, Linseisen J, Trichopoulou A, Misirli G, Trichopoulos D, Sacerdote C, Grioni S, Palli D, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny LA, Barricarte A, Larranaga N, Sanchez MJ, Agudo A, Tormo MJ, Rodriguez L, Stattin P, Hallmans G, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Rinaldi S, Boffetta P, Riboli E, Key TJ (2008). Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 88(6):1567-1575.
- Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjonneland A, Johnsen NF, Overvad K, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny L, Tagliabue G, Palli D, Vineis P, Tumino R, Trichopoulou A, Kassapa C, Trichopoulos D, Ardanaz E, Larranaga N, Tormo MJ, Gonzalez CA, Quiros JR, Sanchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Manjer J, Berglund G, Stattin P, Hallmans G, Slimani N, Ferrari P, Rinaldi S, Riboli E (2008). Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 98(9):1574-1581.
- Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, Peeters PH, Onland-Moret NC, Lahmann PH, Berrino F, Panico S, Larranaga N, Pera G, Tormo MJ, Sanchez MJ, Ramon QJ, Ardanaz E, Tjonneland A, Olsen A, Chang-Claude J, Linseisen J, Schulz M, Boeing H, Lundin E, Palli D, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Bingham S, Khaw KT, Bas Bueno-de-Mesquita H, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Naska A, Tumino R, Riboli E, Kaaks R (2008). Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 15(2):485-497.
- Allen NE, Roddam AW, Sieri S, Boeing H, Jakobsen MU, Overvad K, Tjonneland A, Halkjaer J, Vineis P, Contiero P, Palli D, Tumino R, Mattiello A, Kaaks R, Rohrmann S, Trichopoulou A, Zilis D, Koumantaki Y, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Barricarte A, Rodriguez L, Dorronsoro M, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Esquius L, Manjer J, Wallstrom P, Ljungberg B, Hallmans G, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Norat T, Mouw T, Riboli E (2009). A prospective analysis of the association between macronutrient intake and renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 125(4):982-987.
- Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, Lacroix A, Zheng W, Albanes D, Bamlet W, Berg CD, Berrino F, Bingham S, Buring JE, Bracci PM, Canzian F, Clavel-Chapelon F, Clipp S, Cotterchio M, de Andrade M, Duell EJ, Fox JW, Jr., Gallinger S, Gaziano JM, Giovannucci EL, Goggins M, Gonzalez CA, Hallmans G, Hankinson SE, Hassan M, Holly EA, Hunter DJ, Hutchinson A, Jackson R, Jacobs KB, Jenab M, Kaaks R, Klein AP, Kooperberg C, Kurtz RC, Li D, Lynch SM, Mandelson M, McWilliams RR, Mendelsohn JB, Michaud DS, Olson SH, Overvad K, Patel AV, Peeters PH, Rajkovic A, Riboli E, Risch HA, Shu XO, Thomas G, Tobias GS, Trichopoulos D, Van Den Eeden SK, Virtamo J, Wactawski-Wende J, Wolpin BM, Yu H, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Chanock SJ, Hartge P, Hoover RN (2009). Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet* 41(9):986-990.
- Andersson L, Droller MJ, Adolfsen J, Mansson W, Kirkali Z, Boffetta P, Montironi R, Malmstrom PU, Tribukait B, Grossman HB (2008). Chairmen's summary. *Scand J Urol Nephrol (Supp 218):7-11*.
- Andrew AS, Mason RA, Memoli V, Duell EJ (2009). Arsenic activates EGFR pathway signaling in the lung. *Toxicol Sci* 109(2):350-357.
- Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C, Ronco G (2009). Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer* 45(15):2649-2658.
- Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J (2008). Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 111(1):167-177.
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevaidis E (2008). Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 337:a1284.
- Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, Nouhou H, Sakande B, Wesley R, Somanathan T, Sharma A, Shastri S, Basu P (2008). Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer* 123(1):153-160.
- Arbyn M and Cuzick J (2009). International agreement to join forces in synthesizing evidence on new methods for cervical cancer prevention. *Cancer Lett* 278(1):1-2.
- Arbyn M, Ronco G, Cuzick J, Wentzensen N, Castle PE (2009). How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer* 125(11):2489-2496.
- Arbyn M, Ronco G, Meijer CJ, Naucler P (2009). Trials comparing cytology with human papillomavirus screening. *Lancet Oncol* 10(10):935-936.
- Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J (2009). Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 13(4):648-659.
- Ariffin H, Martel-Planche G, Daud SS, Ibrahim K, Hainaut P (2008). Li-Fraumeni syndrome in a Malaysian kindred. *Cancer Genet Cytogenet* 186(1):49-53.
- Arnold S, Buchanan DD, Barker M, Jaskowski L, Walsh MD, Birney G, Woods MO, Hopper JL, Jenkins MA, Brown MA, Tavtigian SV, Goldgar DE, Young JP, Spurdle AB (2009). Classifying MLH1 and MSH2 variants using bioinformatic prediction, splicing assays, segregation, and tumor characteristics. *Hum Mutat* 30(5):757-770.
- Arrossi S, Ramos S, Paolino M, Sankaranarayanan R (2008). Social inequality in Pap smear coverage: identifying under-users of cervical cancer screening in Argentina. *Reprod Health Matters* 16(32):50-58.
- Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M (2009). Le-

- gume intake and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control* 20(9):1605-1615.
- Aune D, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Barrios E, Acosta G, Mendilaharsu M, De Stefani E (2009). Meat consumption and cancer risk: a multisite case-control study in Uruguay. *Cancer Ther* 7(1):174-187.
- Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M (2009). Fruits, vegetables and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 10(3):419-428.
- Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M (2009). Meat consumption and cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 10(3):429-436.
- Autier P and Ouakrim DA (2008). Determinants of the number of mammography units in 31 countries with significant mammography screening. *Br J Cancer* 99(7):1185-1190.
- Autier P and Boyle P (2008). Artificial ultraviolet sources and skin cancers: rationale for restricting access to sunbed use before 18 years of age. *Nat Clin Pract Oncol* 5(4):178-179.
- Autier P (2009). Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol* 161(Suppl 3):40-45.
- Baan RA (2009). Editorial. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 673(1):1.
- Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Coglianò V (2008). Carcinogenicity of some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. *Lancet Oncol* 9(4):322-323.
- Bahmanyar S, Lambe M, Zendehele K, Nyren O, Boffetta P, Ye W (2008). Parity and risk of stomach cancer by sub-site: a national Swedish study. *Br J Cancer* 98(7):1295-1300.
- Balbo S, Hashibe M, Gundy S, Brennan P, Canova C, Simonato L, Merletti F, Ricciardi L, Agudo A, Castellsague X, Znaor A, Talamini R, Bencko V, Holcatova I, Wang M, Hecht SS, Boffetta P (2008). N2-ethyldeoxyguanosine as a potential biomarker for assessing effects of alcohol consumption on DNA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3026-3032.
- Banura C, Franceschi S, Van Doorn LJ, Wabwire-Mangen F, Mbidde EK, Weiderpass E (2008). Detection of cervical human papillomavirus infection in filter paper samples: a comparative study. *J Med Microbiol* 57(Pt 2):253-255.
- Banura C, Franceschi S, Van Doorn LJ, Arslan A, Wabwire-Mangen F, Mbidde EK, Quint W, Weiderpass E (2008). Infection with human papillomavirus and HIV among young women in Kampala, Uganda. *J Infect Dis* 197(4):555-562.
- Banura C, Franceschi S, Van Doorn LJ, Arslan A, Kleiter B, Wabwire-Mangen F, Mbidde EK, Quint W, Weiderpass E (2008). Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer* 123(9):2180-2187.
- Bardin A, Vaccarella S, Clifford GM, Lissowska J, Rekosz M, Bobkiewicz P, Kupryjanczyk J, Krynicki R, Jonska-Gmyrek J, Danska-Bidzinska A, Snijders PJ, Meijer CJ, Zatonski W, Franceschi S (2008). Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer* 44(4):557-564.
- Bartsch G, Horninger W, Klocker H, Pelzer A, Bektic J, Oberaigner W, Schennach H, Schafer G, Frauscher F, Boniol M, Severi G, Robertson C, Boyle P (2008). Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int* 101(7):809-816.
- Becker N, Fortuny J, Alvaro T, Nieters A, Maynadie M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Boffetta P, Cocco PL, De SS (2009). Medical history and risk of lymphoma: results of a European case-control study (EPILYMPH). *J Cancer Res Clin Oncol* 135(8):1099-1107.
- Benetou V, Trichopoulos A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P, Trichopoulos D (2008). Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer* 99(1):191-195.
- Benetou V, Orfanos P, Lagiou P, Trichopoulos D, Boffetta P, Trichopoulos A (2008). Vegetables and fruits in relation to cancer risk: Evidence from the Greek EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(2):387-392.
- Bengochea A, de Souza MM, Lefrancois L, Le Roux E., Galy O, Chemin I, Kim M, Wands JR, Trepo C, Hainaut P, Scoazec JY, Vitvitski L, Merle P (2008). Common dysregulation of Wnt/Frizzled receptor elements in human hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 99(1):143-150.
- Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaim-Luzon V, Ayoub WB, Dari I, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Bartal M, Ayed FB, Sasco AJ (2008). Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol* 3(12):1398-1403.
- Berthiller J, Lee YC, Boffetta P, Wei Q, Sturgis EM, Greenland S, Morgenstern H, Zhang ZF, Lazarus P, Muscat J, Chen C, Schwartz SM, Eluf-Neto J, Wunsch Filho V, Koifman S, Curado MP, Matos E, Fernandez L, Menezes A, Daudt AW, Ferro G, Brennan P, Hashibe M (2009). Marijuana Smoking and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the IN-HANCE Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1544-1551.
- Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C (2009). Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 125(3):666-673.
- Besaratinia A, Kim SI, Hainaut P, Pfeifer GP (2009). In vitro recapitulating of TP53 mutagenesis in hepatocellular carcinoma associated with dietary aflatoxin B1 exposure. *Gastroenterology* 137(3):1127-37, 1137.
- Besson H, Ekelund U, Luan J, May AM, Sharp S, Travier N, Agudo A, Slimani N, Rinaldi S, Jenab M, Norat T, Mouw T, Rohrmann S, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Overvad K, Andreasen EL, Johnsen NF, Halkjaer J, Gonzalez C, Rodriguez L, Sanchez MJ, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Key TJ, Spencer EA, Orfanos P, Naska A, Trichopoulos A, Manjer J, Wirfalt E, Lund E, Palli D, Agnoli C, Vineis P, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, van den Berg SW, Odysseus AD, Riboli E, Wareham NJ, Peeters PH (2009). A cross-sectional analysis of physical activity and obesity indicators in European participants of the EPIC-PANACEA study. *Int J Obes (Lond)* 33(4):497-506.
- Bhatla N, Gulati A, Mathur SR, Rani S, Anand K, Muwonge R, Sankaranarayanan R (2009). Evaluation of cervical screening in rural North India. *Int J Gynecol Obstet* 105(2):145-149.
- Bidoli E, Talamini R, Zucchetto A, Polesel J, Bosetti C, Negri E, Maruzzi D, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Macronutrients, fatty acids, cholesterol and renal cell cancer risk. *Int J Cancer* 122(11):2586-2589.
- Bidoli E, Talamini R, Zucchetto A, Bosetti C, Negri E, Lenardon O, Dal Maso L, Polesel J, Montella M, Franceschi S, Serraino D, La Vecchia C (2009). Dietary vitamins E and C and prostate cancer risk. *Acta Oncol* 48(6):890-894.
- Boccia S, Hung R, Ricciardi G, Gianfagna F, Ebert MP, Fang JY, Gao CM, Gotze T, Graziano F, Lacasana-Navarro M, Lin D, Lopez-Carrillo L, Qiao YL, Shen H, Stolzenberg-Solomon R, Takezaki T, Weng YR, Zhang FF, van Duijn CM, Boffetta P, Taioli E (2008). Meta- and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer risk: a huge-GSEC review. *Am J Epidemiol* 167(5):505-516.
- Boccia S, Hashibe M, Galli P, De Feo E, Asakage T, Hashimoto T, Hiraki A, Katoh T, Nomura T, Yokoyama A, van Duijn CM, Ricciardi G, Boffetta P (2009). Aldehyde dehydrogenase 2 and head and neck cancer: a meta-analysis implementing a Mendelian randomization approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(1):248-254.
- Boccia S, Boffetta P, Brennan P, Ricciardi G, Gianfagna F, Matsuo K, van Duijn CM, Hung RJ (2009). Meta-analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and risk of head and neck and lung cancer. *Cancer Lett* 273(1):55-61.
- Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C, Tarone RE, Lipworth L, Blot WJ (2008). False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty. *J Natl Cancer Inst* 100(14):988-995.

- Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K (2008). Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 9(7):667-675.
- Boffetta P, Van der Hel O, Krickler A, Nieters A, de Sanjose S, Maynadie M, Cocco PL, Staines A, Becker N, Font R, t Mannetje, A., Goumas C, Brennan P (2008). Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study. *Int J Epidemiol* 37(5):1080-1094.
- Boffetta P (2008). Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 42(Suppl 218):45-54.
- Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C (2008). Reply: 'environment' in cancer causation and etiological fraction: limitations and ambiguities (by Boffetta, P. et al. (2007) *Carcinogenesis*, 28, 913-915). *Carcinogenesis* 29(9):1850.
- Boffetta P, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel JS (2009). Epidemiologic studies of styrene and cancer: a review of the literature. *J Occup Environ Med* 51(11):1275-1287.
- Boffetta P, Rabkin CS, Gridley G (2009). A cohort study of cancer among sarcoidosis patients. *Int J Cancer* 124(11):2697-2700.
- Boffetta P and Straif K (2009). Use of smokeless tobacco and risk of myocardial infarction and stroke: systematic review with meta-analysis. *BMJ* 339:b3060.
- Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C, Tarone RE, Lipworth L, Blot WJ (2009). A further plea for adherence to the principles underlying science in general and the epidemiologic enterprise in particular. *Int J Epidemiol* 38(3):678-679.
- Boffetta P, Tubiana M, Hill C, Boniol M, Aurengo A, Masse R, Valleron AJ, Monier R, deThe G, Boyle P, Autier P (2009). The causes of cancer in France. *Ann Oncol* 20(3):550-555.
- Boffetta P, Nordenvall C, Nyren O, Ye W (2009). A prospective study of gout and cancer
- Prevalence of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infection among women attending cervical cancer screening in the Republic of Korea. *Eur J Cancer Prev* 18(2):127-132.
- Bonassi S, Norppa H, Ceppi M, Stromberg U, Vermeulen R, Znaor A, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Gundy S, Hansteen IL, Knudsen LE, Lazutka J, Rossner P, Sram RJ, Boffetta P (2008). Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis* 29(6):1178-1183.
- Boniol M, Chignol MC, Dore JF (2008). Sun protection among skin cancer-treated patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22(5):646-647.
- Boniol M, Dore JF, Autier P (2008). Changing the labeling of sunscreen, will we transform sun avoiders into sunscreen users? *J Invest Dermatol* 128(2):481-482.
- Boniol M, Verriest JP, Pedeux R, Dore JF (2008). Proportion of skin surface area of children and young adults from 2 to 18 years old. *J Invest Dermatol* 128(2):461-464.
- Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C (2008). Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int J Cancer* 123(8):1917-1923.
- Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C (2008). Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer* 122(5):1118-1129.
- Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C (2008). Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 48(1):137-145.
- Bosetti C, Gallus S, Peto R, Negri E, Talamini R, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *Am J Epidemiol* 167(4):468-473.
- Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C (2009). The recent decline in mortality from Hodgkin lymphomas in central and eastern Europe. *Ann Oncol* 20(4):767-774.
- Bosetti C, Gallus S, Talamini R, Montella M, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (2009). Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(8):2235-2238.
- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V (2009). A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 10(4):321-322.
- Boyle P, Anderson BO, Andersson LC, Ariyaratne Y, Auleley GR, Barbacid M, Bartelink H, Baselga J, Behbehani K, Belardelli F, Berns A, Bishop J, Brawley O, Burns H, Clanton M, Cox B, Curren D, Dangou JM, de VD, Dinshaw K, Eggermont A, Fitzpatrick J, Forstmane M, Garaci E, Gavin AT, Kalkizeo T, Kasler M, Keita N, Kerr D, Khayat D, Kheif S, Knezhaprema T, Knezevic T, Kubinova R, Mallath M, Martin-Moreno J, McCance D, McVie JG, Merriam A, Ngoma T, Nowacki M, Orgelbrand J, Park JG, Pierotti M, Ashton LP, Puska P, Escobar CV, Rajan B, Rajkumar T, Ringborg U, Robertson C, Rodger A, Rovali L, Santini LA, Sarhan M, Seffrin J, Semiglavov V, Shrestha BM, Soo KC, Stamenic V, Tamblin C, Thomas R, Tuncer M, Tursz T, Vaitkiene R, Vallejos C, Veronesi U, Wojtyla A, Yach D, Yoo KY, Zatonski W, Zaridze D, Zeng YX, Zhao P, Zheng T (2008). Need for global action for cancer control. *Ann Oncol* 19(9):1519-1521.
- Boyle P, Boffetta P, Autier P (2008). Diet, nutrition and cancer: public, media and scientific confusion. *Ann Oncol* 19(10):1665-1667.
- Boyle P (2008). Favorable trends in cancer mortality in the European Union but no room for complacency. *Ann Oncol* 19(4):605-606.
- Braeckman J, Autier P, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Treurnicht K, Jarmulowicz M, Bleiberg H, Govindaraju S, Emberton M (2008). The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 102(11):1560-1565.
- Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, Bleiberg H, Egevad L, Emberton M (2008). Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int* 101(3):293-298.
- Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Zucchetto A, Talamini R, Montella M, Greggi S, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C (2009). Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from Italy. *Am J Obstet Gynecol* 200(3):293.e1-297.e7.
- Brem R, Fernet M, Chapot B, Hall J (2008). The methyl methanesulfonate induced S-phase delay in XRCC1-deficient cells requires ATM and ATR. *DNA Repair (Amst)* 7(6):849-857.
- Brennan P, Van der Hel O, Moore LE, Zaridze D, Matveev V, Holcatova I, Janout V, Kollarova H, Foretova L, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Rothman N, Boffetta P, Chow WH (2008). Tobacco smoking, body mass index, hypertension, and kidney cancer risk in central and eastern Europe. *Br J Cancer* 99(11):1912-1915.
- Brennan P, McKay J, Moore L, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Chow WH, Rothman N, Chabrier A, Gaborieau V, Timpson N, Hung RJ, Smith GD (2009). Obesity and cancer: Mendelian randomization approach utilizing the FTO genotype. *Int J Epidemiol* 38(4):971-975.
- Britton JA, Khan AE, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Nieters A, Kaaks R, Tjonneland A, Halkjaer J, Severinsen MT, Overvad K, Pischon T, Boeing H, Trichopoulou A, Kalapothaki V, Trichopoulos D, Mattiello A, Tagliabue G, Sacerdote C, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Ardanaz E, Navarro C, Jakszyn P, Altzibar JM, Hallmans G, Malmer B, Berglund G, Manjer J, Allen N, Key T, Bingham S, Besson H, Ferrari P, Jenab M, Boffetta P, Vineis P, Riboli E (2008). Anthropometric characteristics and non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Haematologica* 93(11):1666-1677.
- Broughton A, Galant C, Hainaut P (2008). Simultaneous occurrence of metastatic breast cancer, Hodgkin's disease and tuberculous lymphadenitis

- in homolateral axillary lymph nodes--a case report. *Acta Clin Belg* 63(6):391-393.
- Buchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Kampman E, Egevad L, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Tjonneland A, Roswall N, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Touillaud M, Chang-Claude J, Kaaks R, Boeing H, Weikert S, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Sieri S, Vineis P, Tumino R, Panico S, Vrieling A, Peeters PH, Van Gils CH, Lund E, Gram IT, Engeset D, Martinez C, Gonzalez CA, Larranaga N, Ardanaz E, Navarro C, Rodriguez L, Manjer J, Ehrnstrom RA, Hallmans G, Ljungberg B, Allen NE, Roddam AW, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Boffetta P, Jenab M, Mouw T, Michaud DS, Kiemeneij LA, Riboli E (2009). Consumption of vegetables and fruit and the risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 125(11):2643-2651.
- Burns DM, Dybing E, Gray N, Hecht S, Anderson C, Sanner T, O'Connor R, Djordjevic M, Dresler C, Hainaut P, Jarvis M, Opperhuizen A, Straif K (2008). Mandated lowering of toxicants in cigarette smoke: a description of the World Health Organization TobReg proposal. *Tob Control* 17(2):132-141.
- Bykov VJ, Lambert JM, Hainaut P, Wiman KG (2009). Mutant p53 rescue and modulation of p53 redox state. *Cell Cycle* 8(16):2509-2517.
- Byrnes GB, Southey MC, Hopper JL (2008). Are the so-called low penetrance breast cancer genes, ATM, BRIP1, PALB2 and CHEK2, high risk for women with strong family histories? *Breast Cancer Res* 10(3):208.
- Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, Armstrong BK (2009). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer* 45(17):3054-3063.
- Campa D, McKay J, Sinilnikova O, Husing A, Vogel U, Hansen RD, Overvad K, Witt PM, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Rohrmann S, Chang-Claude J, Boeing H, Fisher E, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Palli D, Villarini A, Sacerdote C, Mattiello A, Tumino R, Peeters PH, Van Gils CH, Bas Bueno-de-Mesquita H, Lund E, Chirlaque MD, Sala N, Suarez LR, Barricarte A, Dorronsoro M, Sanchez MJ, Lenner P, Hallmans G, Tsilidis K, Bingham S, Khaw KT, Gallo V, Norat T, Riboli E, Rinaldi S, Lenoir G, Tavtigian SV, Canzian F, Kaaks R (2009). Genetic variation in genes of the fatty acid synthesis pathway and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 118(3):565-574.
- Canova C, Hashibe M, Simonato L, Nelis M, Metspalu A, Lagiou P, Trichopoulos D, Ahrens W, Pigeot I, Merletti F, Richiardi L, Talamini R, Barzan L, MacFarlane GJ, Macfarlane TV, Holcatova I, Bencko V, Benhamou S, Bouchardy C, Kjaerheim K, Lowry R, Agudo A, Castellsague X, Conway DI, McKinney PA, Znaor A, McCartan BE, Healy CM, Marron M, Brennan P (2009). Genetic associations of 115 polymorphisms with cancers of the upper aerodigestive tract across 10 European countries: the ARCAGE project. *Cancer Res* 69(7):2956-2965.
- Cantwell MM, Murray LJ, Catney D, Donnelly D, Aulier P, Boniol M, Fox C, Middleton RJ, Dolan OM, Gavin AT (2009). Second primary cancers in patients with skin cancer: a population-based study in Northern Ireland. *Br J Cancer* 100(1):174-177.
- Canzian F, Franceschi S, Plummer M, Van Doorn LJ, Lu Y, Gioia-Patricola L, Vivas J, Lopez G, Sevenson RK, Schwartz AG, Munoz N, Kato I (2008). Genetic polymorphisms in mediators of inflammation and gastric precancerous lesions. *Eur J Cancer Prev* 17(2):178-183.
- Capella G, Pera G, Sala N, Agudo A, Rico F, Del Giudice G, Plebani M, Palli D, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Carneiro F, Berrino F, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Siman H, Nyren O, Hallmans G, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Allen N, Key T, Bingham S, Caldas C, Linseisen J, Nagel G, Overvad K, Tjonneland A, Boshuizen HC, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Lund E, Jenab M, Kaaks R, Riboli E, Gonzalez CA (2008). DNA repair polymorphisms and the risk of stomach adenocarcinoma and severe chronic gastritis in the EPIC-EURGAST study. *Int J Epidemiol* 37(6):1316-1325.
- Cardis E, Deltour I, Mann S, Moissonnier M, Taki M, Varsier N, Wake K, Wiart J (2008). Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain. *Phys Med Biol* 53(11):2771-2783.
- Cardone RA, Busco G, Greco MR, Bellizzi A, Accardi R, Cafarelli A, Monterisi S, Carratu P, Casavola V, Paradiso A, Tommasino M, Reskin SJ (2008). HPV16 E7-dependent transformation activates NHE1 through a PKA-RhoA-induced inhibition of p38alpha. *PLoS ONE* 3(10):e3529. doi:10.1371/journal.pone.0003529.
- Cazzaniga M, Gheit T, Casadio C, Khan N, Macis D, Valenti F, Miller MJ, Sylla BS, Akiba S, Bonanni B, Decensi A, Veronesi U, Tommasino M (2009). Analysis of the presence of cutaneous and mucosal papillomavirus types in ductal lavage fluid, milk and colostrum to evaluate its role in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 114(3):599-605.
- Chapot B, Secretan B, Robert A, Hainaut P (2009). Exposure to hazardous substances in a standard molecular biology laboratory environment: evaluation of exposures in IARC laboratories. *Ann Occup Hyg* 53(5):485-490.
- Chaudru V, Lo MT, Lesueur F, Marian C, Mohamdi H, Laud K, Barrois M, Chompret A, Avril MF, Demenais F, Bressac-de PB (2009). Protective effect of copy number polymorphism of glutathione S-transferase T1 gene on melanoma risk in presence of CDKN2A mutations, MC1R variants and host-related phenotypes. *Fam Cancer* 8(4):371-377.
- Choi Y, Kim Y, Park SK, Shin HR, Yoo KY (2008). Retraction notice to «age-period-cohort analysis of female breast cancer mortality in Korea». *Breast Cancer* 15(3):252.
- Chuang SC, Hashibe M, Scelo G, Brewster DH, Pukkala E, Friis S, Tracey E, Weiderpass E, Hemminki K, Tamaro S, Chia KS, Pompe-Kirn V, Kliewer EV, Tonita JM, Martos C, Jonasson JG, Dresler CM, Boffetta P, Brennan P (2008). Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(6):1543-1549.
- Chuang SC, 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 KS, Boffetta P, Brennan P, Hashibe M (2008). Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer* 123(10):2390-2396.
- Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P (2009). Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett* 286(1):9-14.
- Chung SC, Hammarsten P, Josefsson A, Stattin P, Granfors T, Egevad L, Mancini G, Lutz B, Bergh A, Fowler CJ (2009). A high cannabinoid CB(1) receptor immunoreactivity is associated with disease severity and outcome in prostate cancer. *Eur J Cancer* 45(1):174-182.
- Classen M and Lambert R (2008). Colorectal cancer screening in Europe--a survey of the International Digestive Cancer Alliance between November 2004 and March 2007. *Z Gastroenterol* 46(Suppl 1):S23-S24.
- Clifford G and Franceschi S (2008). Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 122(7):1684-1685.
- Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, Rauch A, Probst-Hensch NM, Bouchardy C, Levi F, Franceschi S (2008). Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 22(16):2135-2141.
- Clifford GM and Franceschi S (2009). Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4(+) count. *Future Oncol* 5(5):669-678.
- Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, Dal ML, Battegay M, Bohlius J, Boffi El Amari E, Karrer U, Jundt G, Bordoni A, Ess S, Franceschi S (2009). Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 113(23):5737-5742.
- Cocco P, Brennan P, Iba A, de Sanjose Llongueras S, Maynadie M, Nieters A, Becker N, Ennas MG, Tocco MG, Boffetta P (2008). Plasma polychlorobiphenyl and organochlorine pesticide level and risk

- of major lymphoma subtypes. *Occup Environ Med* 65(2):132-140.
- Cogliano V (2008). Author's reply. *Occup Environ Med* 65(7):500.
- Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N (2008). Future priorities for IARC Monographs. *Lancet Oncol* 9(8):708.
- Cogliano VJ, Baan RA, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. (2008). Use of mechanistic data in IARC evaluations. *Environ Mol Mutagen* 49(2):100-109.
- Cogliano VJ (2009). Identifying tumour sites in the IARC Monographs. *Occup Environ Med* 66(7):496.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2008). Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 371(9609):303-314.
- Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM (2008). Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 122(12):2811-2819.
- Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, Wunsch-Filho V, Muscat J, La Vecchia C, Winn DM (2009). Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHA. *Oral Oncol* 45(9):743-746.
- Cook MB, Greenwood DC, Hardie LJ, Forman D, Wild CP (2009). On the association between body mass index and Barrett's esophagus. *Ann Thorac Surg* 88(5):1728.
- Cordano P, Gillan V, Bratlie S, Bouvard V, Banks L, Tommasino M, Campo MS (2008). The E6E7 oncoproteins of cutaneous human papillomavirus type 38 interfere with the interferon pathway. *Virology* 377(2):408-418.
- Cotton RG, Auerbach AD, Axton M, Barash CI, Berkovic SF, Brookes AJ, Burn J, Cutting G, den Dunnen JT, Flicek P, Freimer N, Greenblatt MS, Howard HJ, Katz M, Macrae FA, Maglott D, Moslein G, Povey S, Ramesar RS, Richards CS, Seminara D, Smith TD, Sobrido MJ, Solbakk JH, Tanzi RE, Tavtigian SV, Taylor GR, Utsunomiya J, Watson M (2008). GENETICS. The Human Variome Project. *Science* 322(5903):861-862.
- Couch FJ, Rasmussen LJ, Hofstra R, Monteiro AN, Greenblatt MS, de Wind N, IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Assessment of functional effects of unclassified genetic variants. *Hum Mutat* 29(11):1314-1326.
- Couto E, Banks E, Reeves G, Pirie K, Beral V (2008). Family history and breast cancer tumour characteristics in screened women. *Int J Cancer* 123(12):2950-2954.
- Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU, Johnsen NF, Tjonneland A, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Pischon T, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny LA, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sanchez MJ, Larranaga N, Gonzalez CA, Quiros JR, Manjer J, Wirfalt E, Stattin P, Hallmans G, Khaw KT, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Riboli E (2008). Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 87(5):1405-1413.
- Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam A, Overvad K, Gronbaek H, Tjonneland A, Halkjaer J, Dossus L, Boeing H, Kroger J, Trichopoulou A, Dilis V, Trichopoulos D, Boutron-Ruault MC, De Lauzon B, Clavel-Chapelon F, Palli D, Berrino F, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, Van Gils CH, Peeters PH, Gram IT, Skeie G, Lund E, Rodriguez L, Jakszyn P, Molina-Montes E, Tormo MJ, Barricarte A, Larranaga N, Khaw KT, Bingham S, Rinaldi S, Slimani N, Norat T, Gallo V, Riboli E, Kaaks R (2009). The Association between Diet and Serum Concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1333-1340.
- Crusius JB, Canzian F, Capella G, Pena AS, Pera G, Sala N, Agudo A, Rico F, Del Giudice G, Palli D, Plebani M, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Carneiro F, Pala V, Save VE, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Manjer J, Stenliger R, Hallmans G, Martinez C, Dorransoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Allen N, Key TJ, Bingham S, Caldas C, Linseisen J, Kaaks R, Overvad K, Tjonneland A, Buchner FC, Peeters PH, Numans ME, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Lund E, Jenab M, Rinaldi S, Ferrari P, Riboli E, Gonzalez CA (2008). Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EUR-GAST). *Ann Oncol* 19(11):1894-1902.
- Curado MP and Hashibe M (2009). Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 21(3):194-200.
- Curado MP, Voti L, Sortino-Rachou AM (2009). Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for the improvement of cancer care. *Cancer Causes Control* 20(5):751-756.
- Cust AE, Skilton MR, van Bakel MME, Halkjaer J, Olsen A, Agnoli C, Psaltopoulou T, Buurma E, Sonestedt E, Chirlaque MD, Rinaldi S, Tjonneland A, Jensen MK, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Nothlings U, Chloutsios Y, Zylis D, Mattiello A, Caini S, Ocke MC, van der Schouw YT, Skeie G, Parr CL, Molina-Montes E, Manjer J, Johansson I, McTaggart A, Key TJ, Bingham S, Riboli E, Slimani N (2009). Total dietary carbohydrate, sugar, starch and fibre intakes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S37-S60.
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJ (2008). Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 26(Suppl 10):K29-K41.
- Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S (2008). Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 123(9):2188-2194.
- Dal Maso L, Lise M, Zambon P, Crocetti E, Serraino D, Ricceri F, Vercelli M, De L, V, Tagliabue G, Federico M, Falcini F, Cassetti T, Donato A, Fusco M, Budroni M, Ferretti S, Tumino R, Piffer S, Bellu F, Mangone L, Giacomini A, Vitarelli S, Franceschi S (2008). Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: An age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 44(2):285-292.
- Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, Russo A, Intrieri T, Vercelli M, Zambon P, Tagliabue G, Zanetti R, Federico M, Limina RM, Mangone L, De Lisi V, Stracci F, Ferretti S, Piffer S, Budroni M, Donato A, Giacomini A, Bellu F, Fusco M, Madeddu A, Vitarelli S, Tessandori R, Tumino R, Suligoi B, Franceschi S (2009). Pattern of cancer risk in persons with AIDS in Italy in the HAART era. *Br J Cancer* 100(5):840-847.
- Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S (2009). Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 20(1):75-86.
- Davis PA, Jenab M, Vanden Heuvel JP, Furlong T, Taylor S (2008). Tree nut and peanut consumption in relation to chronic and metabolic diseases including allergy. *J Nutr* 138(9):1757S-1762S.
- de Camargo Cancela M, Ramadas K, Fayette JM, Thomas G, Muwonge R, Chapuis F, Thara S, Sankaranarayanan R, Sauvaget C (2009). Alcohol intake and oral cavity cancer risk among men in a prospective study in Kerala, India. *Community Dent Oral Epidemiol* 37(4):342-349.
- de Martel C and Franceschi S (2009). Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol* 70(3):183-194.
- de Martel C, Plummer M, Parsonnet J, Van Doorn LJ, Franceschi S (2009). Helicobacter species in cancers of the gallbladder and extrahepatic biliary tract. *Br J Cancer* 100(1):194-199.
- de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, Spinelli JJ, Zheng T, Zhang Y, Franceschi S, Talamini R, Holly EA, Grulich AE, Cerhan JR, Hartge P, Cozen W, Boffetta P, Brennan P, Maynadie M, Cocco P, Bosch R, Foretova L, Staines A, Becker N, Nieters A (2008). Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases

- and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(4):451-458.
- de Sanjose S, Mbisa G, Perez-Alvarez S, Benavente Y, Sukvirach S, Hieu NT, Shin HR, Anh PT, Thomas J, Lazcano E, Matos E, Herrero R, Munoz N, Molano M, Franceschi S, Whitby D (2009). Geographic Variation in the Prevalence of Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus and Risk Factors for Transmission. *J Infect Dis* 199(10):1449-1456.
- De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Gutierrez LP, Mendilaharsu M (2008). Nutrient patterns and risk of lung cancer: A factor analysis in Uruguayan men. *Lung Cancer* 61(3):283-291.
- De Stefani E, Boffetta P, Fagundes RB, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Acosta G, Mendilaharsu M (2008). Nutrient patterns and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a factor analysis in Uruguay. *Anticancer Res* 28(4C):2499-2506.
- De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Acosta G, Mendilaharsu M (2008). Exploratory factor analysis of squamous cell carcinoma of the esophagus in Uruguay. *Nutr Cancer* 60(2):188-195.
- De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M (2008). Dietary patterns and risk of bladder cancer: a factor analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control* 19(10):1243-1249.
- De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco AL, Aune D, Acosta G, Mendilaharsu M, Brennan P, Ferro G (2009). Dietary patterns and risk of cancer: a factor analysis in Uruguay. *Int J Cancer* 124(6):1391-1397.
- De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Aune D, Acosta G, Brennan P, Mendilaharsu M, Ferro G (2009). Meat intake, meat mutagens and risk of lung cancer in Uruguayan men. *Cancer Causes Control* 20(9):1635-1643.
- de Vocht F, Vermeulen R, Burstyn I, Sobala W, Dost A, Taeger D, Bergendorf U, Straif K, Swuste P, Kromhout H (2008). Exposure to inhalable dust and its cyclohexane soluble fraction since the 1970s in the rubber manufacturing industry in the European Union. *Occup Environ Med* 65(6):384-391.
- de Vocht F, Kromhout H, Ferro G, Boffetta P, Burstyn I (2009). Bayesian modelling of lung cancer risk and bitumen fume exposure adjusted for unmeasured confounding by smoking. *Occup Environ Med* 66(8):502-508.
- de Vocht F, Burstyn I, Ferro G, Olsson A, Hashibe M, Kromhout H, Boffetta P (2009). Sensitivity of the association between increased lung cancer risk and bitumen fume exposure to the assumptions in the assessment of exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 82(6):723-733.
- De Vuyst H., Lillo F, Broutet N, Smith JS (2008). HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev* 17(6):545-554.
- De Vuyst H, Gichangi P, Estambale B, Njuguna E, Franceschi S, Temmerman M (2008). Human papillomavirus types in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya. *Int J Cancer* 122(1):244-246.
- De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S (2009). HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 45(15):2632-2639.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S (2009). Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 124(7):1626-1636.
- Deandrea S, Talamini R, Foschi R, Montella M, Dal Maso L, Falcini F, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E (2008). Alcohol and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(8):2025-2028.
- Degrave E, Meeusen B, Grivegne AR, Boniol M, Autier P (2009). Causes of death among Belgian professional military radar operators: a 37-year retrospective cohort study. *Int J Cancer* 124(4):945-951.
- Dell'oste V, Azzimonti B, Mondini M, De Andrea M, Borgogna C, Mesturini R, Accardi R, Tommasino M, Landolfo S, Dianzani U, Gariglio M (2008). Altered expression of UVB-induced cytokines in human papillomavirus-immortalized epithelial cells. *J Gen Virol* 89(Pt 10):2461-2466.
- Dey S, Boffetta P, Mathews A, Brennan P, Soliman A, Mathew A (2009). Risk factors according to estrogen receptor status of breast cancer patients in Trivandrum, South India. *Int J Cancer* 125(7):1663-1670.
- Diaz M, Kim JJ, Albero G, de Sanjose S, Clifford G, Bosch FX, Goldie SJ (2008). Health and economic impact of HPV 16 and 18 vaccination and cervical cancer screening in India. *Br J Cancer* 99(2):230-238.
- Dickinson J, Perera D, van der Mei A, Ponsonby AL, Polanowski A, Thomson R, Taylor B, McKay J, Stankovich J, Dwyer T (2009). Past environmental sun exposure and risk of multiple sclerosis: a role for the Cdx-2 Vitamin D receptor variant in this interaction. *Mult Scler* 15(5):563-570.
- Distelman-Menachem T, Shapira T, Laitman Y, Kaufman B, Barak F, Tavtigian S, Friedman E (2009). Analysis of BRCA1/BRCA2 genes' contribution to breast cancer susceptibility in high risk Jewish Ashkenazi women. *Fam Cancer* 8(2):127-133.
- Dondog B, Clifford GM, Vaccarella S, Waterboer T, Unurjargal D, Avirmed D, Enkhtuya S, Kommos F, Wentzensen N, Snijders PJ, Meijer CJ, Franceschi S, Pawlita M (2008). Human papillomavirus infection in ulaanbaatar, mongolia: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(7):1731-1738.
- Dong LM, Brennan P, Karami S, Hung RJ, Menashe I, Berndt SI, Yeager M, Chanock S, Zaridze D, Matveev V, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Schwartz K, Davis F, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Colt JS, Holcatova I, Boffetta P, Rothman N, Chow WH, Rosenberg PS, Moore LE (2009). An analysis of growth, differentiation and apoptosis genes with risk of renal cancer. *PLoS ONE* 4(3):e4895.
- Dong W, Arpin C, Accardi R, Gissmann L, Sylla BS, Marvel J, Tommasino M (2008). Loss of p53 or p73 in human papillomavirus type 38 E6 and E7 transgenic mice partially restores the UV-activated cell cycle checkpoints. *Oncogene* 27(20):2923-2928.
- Dossus L, McKay JD, Canzian F, Wilkening S, Rinaldi S, Biessy C, Olsen A, Tjonneland A, Jakobsen MU, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Linseisen J, Lukanova A, Boeing H, Fisher E, Trichopoulou A, Georgila C, Trichopoulos D, Palli D, Krogh V, Tumino R, Vineis P, Quiros JR, Sala N, Martinez-Garcia C, Dorronsoro M, Chirlaque MD, Barricarte A, van Duijnhoven FJ, Bueno-de-Mesquita HB, Van Gils CH, Peeters PH, Hallmans G, Lenner P, Bingham S, Khaw KT, Key TJ, Travis RC, Ferrari P, Jenab M, Riboli E, Kaaks R (2008). Polymorphisms of genes coding for ghrelin and its receptor in relation to anthropometry, circulating levels of IGF-I and IGFBP-3, and breast cancer risk: a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Carcinogenesis* 29(7):1360-1366.
- Dossus L, Becker S, Achaintre D, Kaaks R, Rinaldi S (2009). Validity of multiplex-based assays for cytokine measurements in serum and plasma from «non-diseased» subjects: Comparison with ELISA. *J Immunol Methods* 350(1-2):125-132.
- Drozdovitch V, Bouville A, Doyon F, Brindel P, Cardis E, de Vathaire F. (2008). Reconstruction of individual radiation doses for a case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. *Health Phys* 94(5):418-433.
- Dryson E, 't Mannetje A, Walls C, McLean D, McKenzie F, Maule M, Cheng S, Cunningham C, Kromhout H, Boffetta P, Blair A, Pearce N (2008). Case-control study of high risk occupations for bladder cancer in New Zealand. *Int J Cancer* 122(6):1340-1346.
- Du H, van der A DL, van Bakel MM, van der Kalen CJ, Blaak EE, van Greevenbroek MM, Jansen EH, Nijpels G, Stehouwer CD, Dekker JM, Feskens EJ (2008). Glycemic index and glycemic load in relation to food and nutrient intake and metabolic risk factors in a Dutch population. *Am J Clin Nutr* 87(3):655-661.
- Du H, van der A DL, van Bakel MM, Verberne LD, Ocke M, Feskens EJ (2009). Reproducibility and

- relative validity of dietary glycaemic index and glycaemic load assessed by the food-frequency questionnaire used in the Dutch cohorts of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Nutr* 102(4):601-604.
- Du H, van der A DL, van Bakel MM, Slimani N, Frouh NG, Wareham NJ, Halkjaer J, Tjonneland A, Jakobsen MU, Overvad K, Schulze MB, Buijsse B, Boeing H, Palli D, Masala G, Sorensen TI, Saris WH, Feskens EJ (2009). Dietary glycaemic index, glycaemic load and subsequent changes of weight and waist circumference in European men and women. *Int J Obes (Lond)* 33(11):1280-1288.
- Duarte ML, de Moraes E, Pontes E, Schluckebier L, de Moraes JL, Hainaut P, Ferreira CG (2009). Role of p53 in the induction of cyclooxygenase-2 by cisplatin or paclitaxel in non-small cell lung cancer cell lines. *Cancer Lett* 279(1):57-64.
- Duell EJ, Bracci PM, Moore JH, Burk RD, Kelsey KT, Holly EA (2008). Detecting pathway-based gene-gene and gene-environment interactions in pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(6):1470-1479.
- Duell EJ, Maisonneuve P, Baghurst PA, Bueno-de-Mesquita HB, Ghadirian P, Miller AB, Zatonski W, Vrieling A, Boffetta P, Boyle P (2009). Menstrual and reproductive factors and pancreatic cancer in the SEARCH program of the IARC. *Cancer Causes Control* 20(9):1757-1762.
- Dwyer T, van der Mei I, Ponsonby AL, Taylor BV, Stankovich J, McKay JD, Thomson RJ, Polanowski AM, Dickinson JL (2008). Melanocortin 1 receptor genotype, past environmental sun exposure, and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 71(8):583-589.
- Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, Dal Maso L., Ferraroni M (2008). Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 122(3):609-613.
- Edefonti V, Randi G, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Franceschi S, Dal Maso L, Ferraroni M (2009). Clustering dietary habits and the risk of breast and ovarian cancers. *Ann Oncol* 20(3):581-590.
- Egevad L, Carbin BE, Castellanos E, Hellstrom M, Valdman A (2008). Atypical stromal hyperplasia of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 42(5):484-487.
- Egevad L (2008). Recent trends in Gleason grading of prostate cancer: I. Pattern interpretation. *Anal Quant Cytol Histol* 30(4):190-198.
- Egevad L, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Griffiths DF, Lopez-Beltran A, Mikuz G, Varma M, Montironi R (2008). Handling and reporting of radical prostatectomy specimens in Europe: a web-based survey by the European Network of Uropathology (ENUP). *Histopathology* 53(3):333-339.
- Egevad L (2008). Recent trends in gleason grading of prostate cancer. II. Prognosis, reproducibility and reporting. *Anal Quant Cytol Histol* 30(5):254-260.
- Egevad L (2009). Editorial Comment on: Prevalence of a Tertiary Gleason Grade and Its Impact on Adverse Histopathologic Parameters in a Contemporary Radical Prostatectomy Series. *Eur Urol* 55(2):403.
- Egevad L, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Griffiths DF, Lopez-Beltran A, Mikuz G, Varma M, Montironi R (2009). The European Network of Uropathology: a novel mechanism for communication between pathologists. *Anal Quant Cytol Histol* 31(2):90-95.
- Egevad L, Hakansson U, Grabe M, Ehrnstrom R (2009). Urachal signet-cell adenocarcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 43(1):88-91.
- Ekstrom SK, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, Hjalgrim H, Vineis P, Seniori CA, Bracci PM, Holly EA, Willett E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Becker N, de Sanjose S., Chiu BC, Dal Maso L., Cocco P, Maynadie M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birmann B, Grulich AE, Cozen W (2008). Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 111(8):4029-4038.
- El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V (2009). A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 10(8):751-752.
- Evans AJ, Henry PC, Van der Kwast TH, Tkachuk DC, Watson K, Lockwood GA, Fleshner NE, Cheung C, Belanger EC, Amin MB, Boccon-Gibod L, Bostwick DG, Egevad L, Epstein JI, Grignon DJ, Jones EC, Montironi R, Moussa M, Sweet JM, Trpkov K, Wheeler TM, Strigley JR (2008). Interobserver variability between expert urologic pathologists for extraprostatic extension and surgical margin status in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 32(10):1503-1512.
- Farrugia DJ, Agarwal MK, Pankratz VS, Deffenbaugh AM, Pruss D, Frye C, Wadum L, Johnson K, Mentlick J, Tavtigian SV, Goldgar DE, Couch FJ (2008). Functional assays for classification of BRCA2 variants of uncertain significance. *Cancer Res* 68(9):3523-3531.
- Feng BJ, Khyatti M, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, Bedadra W, Abdoun M, Mesli S, Bakkali H, Jalbout M, Hamdi-Cherif M, Boualga K, Bouaouina N, Chouchane L, Benider A, Ben-Ayed F, Goldgar DE, Corbex M (2009). Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer* 101(7):1207-1212.
- Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C (2008). Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int* 101(1):11-19.
- Ferrari P, Day NE, Boshuizen HC, Roddam A, Hoffmann K, Thiebaut A, Pera G, Overvad K, Lund E, Trichopoulou A, Tumino R, Gullberg B, Norat T, Slimani N, Kaaks R, Riboli E (2008). The evaluation of the diet/disease relation in the EPIC study: considerations for the calibration and the disease models. *Int J Epidemiol* 37(2):368-378.
- Ferrari P, Carroll RJ, Gustafson P, Riboli E (2008). A Bayesian multilevel model for estimating the diet/disease relationship in a multicenter study with exposures measured with error: The EPIC study. *Stat Med* 27(29):6037-6054.
- Ferrari P, Roddam A, Fahey MT, Jenab M, Bamia C, Ocke M, Amiano P, Hjartaker A, Biessy C, Rinaldi S, Huybrechts I, Tjonneland A, Dethlefsen C, Niravong M, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Oikonomou E, Orfanos P, Palli D, de Magistris MS, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Parr CL, Braaten T, Dorronsoro M, Berenguer T, Gullberg B, Johansson I, Welch AA, Riboli E, Bingham S, Slimani N (2009). A bivariate measurement error model for nitrogen and potassium intakes to evaluate the performance of regression calibration in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S179-S187.
- Finkbeiner MG, Sawan C, Ouzounova M, Murr R, Herceg Z (2008). HAT cofactor TRRAP mediates beta-catenin ubiquitination on the chromatin and the regulation of the canonical Wnt pathway. *Cell Cycle* 7(24):3908-3914.
- FitzGerald LM, Thomson R, Polanowski A, Patterson B, McKay JD, Stankovich J, Dickinson JL (2008). Sequence variants of alpha-methylacyl-CoA racemase are associated with prostate cancer risk: a replication study in an ethnically homogeneous population. *Prostate* 68(13):1373-1379.
- FitzGerald LM, Patterson B, Thomson R, Polanowski A, Quinn S, Brohede J, Thornton T, Challis D, Mackey DA, Dwyer T, Foote S, Hannan GN, Stankovich J, McKay JD, Dickinson JL (2009). Identification of a prostate cancer susceptibility gene on chromosome 5p13q12 associated with risk of both familial and sporadic disease. *Eur J Hum Genet* 17(3):368-377.
- Fortes C, Mastroeni S, Boffetta P, Salvatori V, Melo N, Bolli S, Pasquini P (2009). Reliability of self-reported household pesticide use. *Eur J Cancer Prev* 18(5):404-406.
- Franceschi S, Dal Maso L, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M, Bordoni A, Elzi L, Ess S, Jundt G, Mueller N, Clifford GM (2008). Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer* 99(5):800-804.
- Franceschi S and Clifford GM (2008). Fraction of cervical neoplasias due to human papillomavirus 16 and 18 in vaccine trials. *Int J Cancer* 122(3):719-720.
- Franceschi S, Plummer M, Clifford G, de Sanjose S, Bosch X, Herrero R, Munoz N, Vaccarella S (2009). Differences in the risk of cervical cancer and human

- papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer* 101(5):865-870.
- Franceschi S, Dal Maso L, Zucchetto A, Talamini R (2009). Alcohol Consumption and Survival after Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(3):1011-1012.
- Franceschi S and De Vuyst H (2009). Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV AIDS* 4(1):57-63.
- Franceschi S, Cuzick J, Herrero R, Dillner J, Wheeler CM (2009). EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer* 125(10):2246-2255.
- Franceschi S and Raza SA (2009). Epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 286(1):5-8.
- Freitas-Junior R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, Silva CM (2008). Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiania, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes Control* 19(7):681-687.
- Fucic A, Markovic D, Herceg Z, Gamulin M, Katic J, Stojkovic R, Ferencic Z, Mildner B, Jazbec AM, Dobranic T (2008). Developmental and transplacental genotoxicology: Fluconazole. *Mutat Res Gen Toxicol Environ Mutagen* 657(1):43-47.
- Fusco M, Girardi E, Piselli P, Palombino R, Polesel J, Maione C, Scognamiglio P, Pisanti FA, Solmone M, Cicco PD, Ippolito G, Franceschi S, Serraino D (2008). Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with high incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 44(6):847-853.
- Gabet AS, Accardi R, Bellopede A, Popp S, Boukamp P, Sylla BS, Londono-Vallejo JA, Tommasino M (2008). Impairment of the telomere/telomerase system and genomic instability are associated with keratinocyte immortalization induced by the skin human papillomavirus type 38. *FASEB J* 22(2):622-632.
- Gajalakshmi V, Mathew A, Brennan P, Rajan B, Kanimozhi VC, Mathews A, Mathew BS, Boffetta P (2009). Breastfeeding and breast cancer risk in India: a multicenter case-control study. *Int J Cancer* 125(3):662-665.
- Galeone C, Pelucchi C, Dal Maso L, Negri E, Talamini R, Montella M, Ramazzotti V, Bellocchio R, Franceschi S, La Vecchia C (2009). Glycemic index, glycemic load and renal cell carcinoma risk. *Ann Oncol* 20(11):1881-1885.
- Galluccio M, Pochini L, Amelio L, Accardi R, Tommasino M, Indiveri C (2009). Over-expression in *E. coli* and purification of the human OCTN1 transport protein. *Protein Expr Purif* 68(2):215-220.
- Gallus S, Tramacere I, Zuccaro P, Colombo P, Boffetta P, La Vecchia C (2008). Attitudes and perceptions towards increasing cigarette price: A population-based survey in Italy. *Prev Med* 47(4):454-455.
- Gallus S, Negri E, Boffetta P, McLaughlin JK, Bosetti C, La Vecchia C (2008). European studies on long-term exposure to ambient particulate matter and lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 17(3):191-194.
- Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P (2008). Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 122(1):155-164.
- Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Dore JF, Maisonneuve P, Testori A (2009). Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 45(4):634-641.
- Garavello W, Giordano L, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Tavani A, Maisonneuve P, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Diet diversity and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Eur J Nutr* 47(5):280-284.
- Garavello W, Foschi R, Talamini R, La Vecchia C, Rossi M, Dal Maso L, Tavani A, Levi F, Barzan L, Ramazzotti V, Franceschi S, Negri E (2008). Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 122(8):1827-1831.
- Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Tavani A, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (2009). Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol* 45(1):85-89.
- Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, Pooley K, Morrison J, Richesson DA, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Arias JI, Milne RL, Ribas G, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Zamora P, Brauch H, Justenhoven C, Hamann U, Ko YD, Bruening T, Haas S, Dork T, Schurmann P, Hillemanns P, Bogdanova N, Bremer M, Karstens JH, Fagerholm R, Aaltonen K, Aittomaki K, von SK, Blomqvist C, Mannermaa A, Uusitupa M, Eskelinen M, Tengstrom M, Kosma VM, Kataja V, Chenevix-Trench G, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Australian Ovarian Cancer Management Group, Kathleen Cuninghame Foundation Consortium For Research Into Familial Breast Cancer, Devilee P, van Asperen CJ, Jacobi CE, Tollenaar RA, Huijts PE, Klijn JG, Chang-Claude J, Kropp S, Slinger T, Flesch-Janys D, Mutschelknauss E, Salazar R, Wang-Gohrke S, Couch F, Goode EL, Olson JE, Vachon C, Fredericksen ZS, Giles GG, Baglietto L, Severi G, Hopper JL, English DR, Southey MC, Haiman CA, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L, Stram DO, Hunter DJ, Hankinson SE, Cox DG, Tamimi R, Kraft P, Sherman ME, Chanock SJ, Lissowska J, Brinton LA, Peplonska B, Klijn JG, Hooning MJ, Meijers-Heijboer H, Collee JM, van den OA, Uitterlinden AG, Liu J, Lin LY, Yuqing L, Humphreys K, Czene K, Cox A, Balasubramanian SP, Cross SS, Reed MW, Blows F, Driver K, Dunning A, Tyrer J, Ponder BA, Sangrjtrang S, Brennan P, McKay J, Odefrey F, Gabrieau V, Sigurdson A, Doody M, Struewing JP, Alexander B, Easton DF, Pharoah PD (2008). Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility Loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genet* 4(4):e1000054. doi:10.1371/journal.pgen.1000054.
- Garland S, Park SN, Ngan HY, Frazer I, Tay EH, Chen CJ, Bhatla N, Pitts M, Shin HR, Konno R, Smith J, Pagliusi S, Park JS (2008). The need for public education on HPV and cervical cancer prevention in Asia Opinions of experts at the AOGIN Conference. *Vaccine* 26(43):5435-5440.
- Garland SM, Cuzick J, Domingo EJ, Goldie SJ, Kim YT, Konno R, Parkin DM, Qiao YL, Sankaranarayanan R, Stern PL, Tay SK, Bosch FX (2008). Recommendations for cervical cancer prevention in Asia Pacific. *Vaccine* 26(Suppl 12):M89-M98.
- Garritano S, Gemignani F, Voegelé C, Nguyen-Dumont T, Le Calvez-Kelm F, de Silva D, Lesueur F, Landi S, Tavtigian SV (2009). Determining the effectiveness of High Resolution Melting analysis for SNP genotyping and mutation scanning at the TP53 locus. *BMC Genet* 105.
- Gheit T, Vaccarella S, Schmitt M, Pawlita M, Franceschi S, Sankaranarayanan R, Sylla BS, Tommasino M, Gangane N (2009). Prevalence of human papillomavirus types in cervical and oral cancers in central India. *Vaccine* 27(5):636-639.
- Glaessgen A, Jonmarker S, Lindberg A, Nilsson B, Lewensohn R, Ekman P, Valdman A, Egevad L (2008). Heat shock proteins 27, 60 and 70 as prognostic markers of prostate cancer. *APMIS* 116(10):888-895.
- Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, Leon ME, Gray N, Dresler C, Burns DM, Prescott E, Vestbo J (2008). COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J* 32(4):844-853.
- Goldgar DE, Easton DF, Byrnes GB, Spurdle AB, Iversen ES, Greenblatt MS, IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Genetic evidence and integration of various data sources for classifying uncertain variants into a single model. *Hum Mutat* 29(11):1265-1272.
- Goncalves MA, Randi G, Arslan A, Villa LL, Burattini MN, Franceschi S, Donadi EA, Massad E (2008). HPV type infection in different anogenital sites among HIV-positive Brazilian women. *Infect Agent Cancer* 3(1):5.
- Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, Kamangar F (2008). Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 98(8):1443-1451.
- Gouas D, Shi H, Hainaut P (2009). The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett* 286(1):29-37.
- Grce M, Davies P, Arbyn M, Anttila A, Grubisic G, Kardum-Skeini I, Herbert A, Jordan J, von Karsa L (2008). Report on the 2007 International Workshop on Human Papillomaviruses and Consensus Recommendations for Cervical Cancer Prevention. *Cent Eur J Public Health* 16(1):38-40.

- Greenblatt MS, Brody LC, Foulkes WD, Genuardi M, Hofstra RM, Olivier M, Plon SE, Sijmons RH, Sinilnikova O, Spurdle AB (2008). Locus-specific databases and recommendations to strengthen their contribution to the classification of variants in cancer susceptibility genes. *Hum Mutat* 29(11):1273-1281.
- Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Galichet L, Coglianò V (2009). A review of human carcinogens-Part A: pharmaceuticals. *Lancet Oncol* 10(1):13-14.
- Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ (2009). Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 118(2):395-405.
- Guimaraes DP, Oliveira IM, de Moraes E, Paiva GR, Souza DM, Barnas C, Olmedo DB, Pinto CE, Faria PA, De Moura Gallo CV, Small IA, Ferreira CG, Hainaut P (2009). Interferon-inducible guanylate binding protein (GBP)-2: A novel p53-regulated tumor marker in esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 124(2):272-279.
- Guyton KZ, Kyle AD, Aubrecht J, Coglianò VJ, Eastmond DA, Jackson M, Keshava N, Sandy MS, Sonawane B, Zhang L, Waters MD, Smith MT (2009). Improving prediction of chemical carcinogenicity by considering multiple mechanisms and applying toxicogenomic approaches. *Mutat Res Rev Mutat Res* 681(2-3):230-240.
- Hainaut P and Boyle P (2008). Curbing the liver cancer epidemic in Africa. *Lancet* 371(9610):367-368.
- Hainaut P and Wiman KG (2009). 30 years and a long way into p53 research. *Lancet Oncol* 10(9):913-919.
- Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A, Kamangar F, Nemati M, Pourshams A, Islami F, Nasrollahzadeh D, Saberi-Firooz M, Birkett N, Boffetta P, Malekzadeh R (2008). Dietary intake of benzo(a)pyrene and risk of esophageal cancer in North of Iran. *Nutr Cancer* 60(2):216-221.
- Halkjaer J, Olsen A, Bjerregaard LJ, Deharveng G, Tjønneland A, Welch AA, Crowe FL, Wirfalt E, Hellstrom V, Niravong M, Touvier M, Linseisen J, Steffen A, Ocke MC, Peeters PHM, Chirlaque MD, Larrañaga N, Ferrari P, Contiero P, Frasca G, Engeset D, Lund E, Misirli G, Kosti M, Riboli E, Slimani N, Bingham S (2009). Intake of total, animal and plant proteins, and their food sources in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S16-S36.
- Hall J, Marcel V, Bolin C, Fernet M, Tartier L, Vaslin L, Hainaut P (2009). The associations of sequence variants in DNA-repair and cell-cycle genes with cancer risk: genotype-phenotype correlations. *Biochem Soc Trans* 37(Pt 3):527-533.
- Hammet F, George J, Tesoriero AA, Jenkins MA, Schroen C, Smith L, Grabosch-Meehan A, Dite G, McCredie MR, Giles GG, Tavtigian SV, Hopper JL, Southey MC (2008). Is BRCA2 c.9079 G > A a predisposing variant for early onset breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 109(1):177-179.
- Hashibe M, McKay JD, Curado MP, Oliveira JC, Koifman S, Koifman R, Zaridze D, Shangina O, Wunsch-Filho V, Eluf-Neto J, Levi JE, Matos E, Lagiou P, Lagiou A, Benhamou S, Bouchardy C, Szeszenia-Dabrowska N, Menezes A, Dall'Agnol MM, Merletti F, Richiardi L, Fernandez L, Lence J, Talamini R, Barzan L, Mates D, Mates IN, Kjaerheim K, MacFarlane GJ, Macfarlane TV, Simonato L, Canova C, Holcatova I, Agudo A, Castellsague X, Lowry R, Janout V, Kollarova H, Conway DI, McKinney PA, Znaor A, Fabianova E, Bencko V, Lissowska J, Chabrier A, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Brennan P (2008). Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nat Genet* 40(6):707-709.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-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, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J, Boffetta P (2009). 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* 18(2):541-550.
- Hatagima A, Costa EC, Marques CF, Koifman RJ, Boffetta P, Koifman S (2008). Glutathione S-transferase polymorphisms and oral cancer: A case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol* 44(2):200-207.
- Heath SC, Gut IG, Brennan P, McKay JD, Bencko V, Fabianova E, Foretova L, Georges M, Janout V, Kabesch M, Krokan HE, Elvestad MB, Lissowska J, Mates D, Rudnai P, Skorpén F, Schreiber S, Soria JM, Syvanen AC, Meneton P, Hercberg S, Galan P, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Genin E, Cardon LR, Lathrop M (2008). Investigation of the fine structure of European populations with applications to disease association studies. *Eur J Hum Genet* 16(12):1413-1429.
- Heck JE, Chen Y, Grann VR, Slavkovich V, Parvez F, Ahsan H (2008). Arsenic exposure and anemia in Bangladesh: a population-based study. *J Occup Environ Med* 50(1):80-87.
- Heck JE, Sapkota A, Vendhan G, Roychowdhury S, Dikshit RP, Jetly DH, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M (2008). Dietary risk factors for hypopharyngeal cancer in India. *Cancer Causes Control* 19(10):1329-1337.
- Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P (2009). The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 23(2):125-143.
- Heck JE, Andrew AS, Onega T, Rigas JR, Jackson BP, Karagas MR, Duell EJ (2009). Lung Cancer in a US Population with Low to Moderate Arsenic Exposure. *Environ Health Perspect* 117(11):1718-1723.
- Helpap B and Egevad L (2008). Correlation of modified Gleason grading with pT stage of prostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Anal Quant Cytol Histol* 30(1):1-7.
- Helpap B and Egevad L (2008). Correlation of modified Gleason grading of prostate carcinoma with age, serum prostate specific antigen and tumor extent in needle biopsy specimens. *Anal Quant Cytol Histol* 30(3):133-138.
- Helpap B and Egevad L (2009). [Clinical insignificance of prostate cancer : Are there morphological findings?]. *Urologe A* 48(2):170-174.
- Helpap B and Egevad L (2009). Modified gleason grading. An updated review. *Histol Histopathol* 24(5):661-666.
- Herceg Z and Paliwal A (2009). HBV protein as a double-barrel shot-gun targets epigenetic landscape in liver cancer. *J Hepatol* 50(2):252-255.
- Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P (2008). Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol* 19(5):1009-1018.
- Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P (2008). Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 19(6):1187-1194.
- Hofstra RM, Spurdle AB, Eccles D, Foulkes WD, de Wind N, Hoogerbrugge N, Hogervorst FB, IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Tumor characteristics as an analytic tool for classifying genetic variants of uncertain clinical significance. *Hum Mutat* 29(11):1292-1303.
- Hosny G, Farahat N, Tayel H, Hainaut P (2008). Ser-249 TP53 and CTNNB1 mutations in circulating free DNA of Egyptian patients with hepatocellular carcinoma versus chronic liver diseases. *Cancer Lett* 264(2):201-208.
- Hosny G, Farahat N, Hainaut P (2009). TP53 mutations in circulating free DNA from Egyptian patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Lett* 275(2):234-239.
- Hours M, Bernard M, Arslan M, Montestrucq L, Richardson L, Deltour I, Cardis E (2009). Can loud noise cause acoustic neuroma? Analysis of the INTERPHONE study in France. *Occup Environ Med* 66(7):480-486.
- Huang J, Grotzer MA, Watanabe T, Hewer E, Pietsch T, Rutkowski S, Ohgaki H (2008). Mutations in the Nijmegen breakage syndrome gene in medulloblastomas. *Clin Cancer Res* 14(13):4053-4058.

- Huang J, Pang J, Watanabe T, Ng HK, Ohgaki H (2009). Whole genome amplification for array comparative genomic hybridization using DNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded histological sections. *J Mol Diagn* 11(2):109-116.
- Hung RJ, Christiani DC, Risch A, Popanda O, Haugen A, Zienoldindiy S, Benhamou S, Bouchardy C, Lan Q, Spitz MR, Wichmann HE, Le Marchand L, Vineis P, Matullo G, Kiyohara C, Zhang ZF, Pezeszki B, Harris C, Mechanic L, Seow A, Ng DP, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Foretova L, Janout V, Bencko V, Caporaso N, Chen C, Duell EJ, Goodman G, Field JK, Houlston RS, Hong YC, Landi MT, Lazarus P, Muscat J, McLaughlin J, Schwartz AG, Shen H, Stucker I, Tajima K, Matsuo K, Thun M, Yang P, Wiencke J, Andrew AS, Monnier S, Boffetta P, Brennan P (2008). International lung cancer consortium: pooled analysis of sequence variants in DNA repair and cell cycle pathways. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3081-3089.
- Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Chen C, Goodman G, Field JK, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, McLaughlin J, Liu G, Narod S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Hveem K, Vatten L, Linseisen J, Clavel-Chapelon F, Vineis P, Bueno-De-Mesquita HB, Lund E, Martinez C, Bingham S, Rasmuson T, Hainaut P, Riboli E, Ahrens W, Benhamou S, Lagiou P, Trichopoulos D, Holcatova I, Merletti F, Kjaerheim K, Agudo A, Macfarlane G, Talamini R, Simonato L, Lowry R, Conway DI, Znaor A, Healy C, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P (2008). A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 452(7187):633-637.
- Huybrechts I, De Bacquer D, Cox B, Temme EH, Van Oyen H, De Backer G, De Henauw S (2008). Variation in energy and nutrient intakes among preschool children: implications for study design. *Eur J Public Health* 18(5):509-516.
- Hyland A, Travers MJ, Dresler C, Higbee C, Cummings KM (2008). A 32-country comparison of tobacco smoke derived particle levels in indoor public places. *Tob Control* 17(3):159-165.
- Iarmarcovai G, Bonassi S, Botta A, Baan RA, Orsiere T (2008). Genetic polymorphisms and micronucleus formation: A review of the literature. *Mutat Res Rev Mutat Res* 658(3):215-233.
- Igetei R, Otegbayo JA, Ndububa DA, Lesi OA, Anumudu CI, Hainaut P, Gormally E (2008). Detection of p53 codon 249 mutation in Nigerian patients with hepatocellular carcinoma using a novel evaluation of cell-free DNA. *Ann Hepatol* 7(4):339-344.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. (2009). Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(4):1060-1069.
- Ioannidis JP, Boffetta P, Little J, O'Brien TR, Uitterlinden AG, Vineis P, Balding DJ, Chokkalingam A, Dolan SM, Flanders WD, Higgins JP, McCarthy MI, McDermott DH, Page GP, Rebbeck TR, Seminara D, Khoury MJ (2008). Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines. *Int J Epidemiol* 37(1):120-132.
- Islami F and Kamangar F (2008). Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 1(5):329-338.
- Islami F, Kamangar F, Boffetta P (2009). Use of proton pump inhibitors and risk of progression of Barrett's esophagus to neoplastic lesions. *Am J Gastroenterol* 104(10):2646-2648.
- Islami F, Malekshah AF, Kimiagar M, Pourshams A, Wakefield J, Gogiani G, Rakhshani N, Nasrollahzadeh D, Salahi R, Semnani S, Saadatian-Elahi M, Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Brennan P, Boffetta P, Malekzadeh R (2009). Patterns of food and nutrient consumption in northern Iran, a high-risk area for esophageal cancer. *Nutr Cancer* 61(4):475-483.
- Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, Abedi-Ardekani B, Merat S, Vahedi H, Semnani S, Abnet CC, Brennan P, Moller H, Saidi F, Dawsey SM, Malekzadeh R, Boffetta P (2009). Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BMJ* 338:b929.
- Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Aghcheli K, Sotoudeh M, Abedi-Ardekani B, Merat S, Nasseri-Moghaddam S, Semnani S, Sepehr A, Wakefield J, Moller H, Abnet CC, Dawsey SM, Boffetta P, Malekzadeh R (2009). Socio-economic status and oesophageal cancer: results from a population-based case-control study in a high-risk area. *Int J Epidemiol* 38(4):978-988.
- Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F (2009). High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer* 125(3):491-524.
- Islami F, Ren JS, Taylor PR, Kamangar F (2009). Pickled vegetables and the risk of oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 101(9):1641-1647.
- Italiano A, Cortot AB, Ilie M, Martel-Planche G, Fabas T, Pop D, Mouroux J, Hofman V, Hofman P, Pedeutour F (2009). EGFR and KRAS status of primary sarcomatoid carcinomas of the lung: implications for anti-EGFR treatment of a rare lung malignancy. *Int J Cancer* 125(10):2479-2482.
- Jablonska E, Gromadzinska J, Reszka E, Wasowicz W, Sobala W, Szeszenia-Dabrowska N, Boffetta P (2009). Association between GPx1 Pro198Leu polymorphism, GPx1 activity and plasma selenium concentration in humans. *Eur J Nutr* 48(6):383-386.
- Jaraj SJ, Camparo P, Boyle H, Germain F, Nilsson B, Petersson F, Egevad L (2009). Intra- and interobserver reproducibility of interpretation of immunohistochemical stains of prostate cancer. *Virchows Arch* 455(4):375-381.
- Jenab M, McKay JD, Ferrari P, Biessy C, Laing S, Capella Munar GM, Sala N, Pena S, Crusius JB, Overvad K, Jensen MK, Olsen A, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Bergmann MM, Trichopoulos A, Georgila C, Psaltopoulou T, Mattiello A, Vineis P, Pala V, Palli D, Tumino R, Numans ME, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Ardanaz E, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Navarro SC, Quiros JR, Hallmans G, Stenling R, Manjer J, Regner S, Key T, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Rinaldi S, Boffetta P, Carneiro F, Riboli E, Gonzalez C (2008). CDH1 gene polymorphisms, smoking, Helicobacter pylori infection and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Eur J Cancer* 44(6):774-780.
- Jenab M, Salvini S, Van Gils CH, Brustad M, Shakyashrestha S, Buijsse B, Verhagen H, Touvier M, Biessy C, Wallstrom P, Bouckaert K, Lund E, Waaseth M, Roswall N, Joensen AM, Linseisen J, Boeing H, Vasilopoulou E, Dilis V, Sieri S, Sacerdote C, Ferrari P, Manjer J, Nilsson S, Welch AA, Travis R, Boutron-Ruault MC, Niravong M, Bueno-de-Mesquita HB, van der Schouw YT, Tormo MJ, Barricarte A, Riboli E, Bingham S, Slimani N (2009). Dietary intakes of retinol, beta-carotene, vitamin D and vitamin E in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S150-S178.
- Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Ferrari P, Slimani N, Jansen EH, Pischon T, Rinaldi S, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Fisher E, Trichopoulos A, Dilis V, Oustoglou E, Berrino F, Vineis P, Mattiello A, Masala G, Tumino R, Vrieling A, Van Gils CH, Peeters PH, Brustad M, Lund E, Chirlaque MD, Barricarte A, Suarez LR, Molina E, Dorronsoro M, Sala N, Hallmans G, Palmqvist R, Roddam A, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Boffetta P, Autier P, Byrnes G, Norat T, Riboli E (2009). Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(9):2485-2491.
- Jenab M, Slimani N, Bictash M, Ferrari P, Bingham SA (2009). Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizons. *Hum Genet* 125(5-6):507-525.
- Jin G, Miao R, Hu Z, Xu L, Huang X, Chen Y, Tian T, Wei Q, Boffetta P, Shen H (2009). Putative functional polymorphisms of MMP9 predict survival of NSCLC in a Chinese population. *Int J Cancer* 124(9):2172-2178.

- Johansson M, Appleby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Egevad L, Jenab M, Rinaldi S, Kiemeny LA, Bueno-de-Mesquita HB, Vollset SE, Ueland PM, Sanchez MJ, Quiros JR, Gonzalez CA, Larranaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Sieri S, Palli D, Vineis P, Tumino R, Linseisen J, Kaaks R, Boeing H, Pischon T, Psaltopoulou T, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Khaw KT, Bingham S, Hallmans G, Riboli E, Stattin P, Key TJ (2008). Circulating concentrations of folate and vitamin B12 in relation to prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(2):279-285.
- Johansson M, McKay JD, Rinaldi S, Wiklund F, Adami HO, Gronberg H, Kaaks R, Stattin P (2009). Genetic and plasma variation of insulin-like growth factor binding proteins in relation to prostate cancer incidence and survival. *Prostate* 69(12):1281-1291.
- Johansson M, McKay JD, Wiklund F, Rinaldi S, Hallmans G, Balter K, Adami HO, Gronberg H, Stattin P, Kaaks R (2009). Genetic Variation in the SST Gene and its Receptors in Relation to Circulating Levels of Insulin-Like Growth Factor-I, IGFBP3, and Prostate Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1644-1650.
- Johnsen NF, Tjonneland A, Thomsen BL, Christensen J, Loft S, Friedenreich C, Key TJ, Allen NE, Lahmann PH, Mejlvig L, Overvad K, Kaaks R, Rohrmann S, Boeing H, Misirli G, Trichopoulou A, Zylis D, Tumino R, Pala V, Bueno-de-Mesquita HB, Kiemeny LA, Suarez LR, Gonzalez CA, Sanchez MJ, Huerta JM, Gurea AB, Manjer J, Wirfalt E, Khaw KT, Wareham N, Boffetta P, Egevad L, Rinaldi S, Riboli E (2009). Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 125(4):902-908.
- Jonmarker S, Glaessgen A, Culp WD, Pisa P, Lewensohn R, Ekman P, Valdman A, Egevad L (2008). Expression of PDX-1 in prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia and benign prostatic tissue. *APMIS* 116(6):491-498.
- Jordheim LP, Nguyen-Dumont T, Thomas X, Dumontet C, Tavtigian SV (2008). Differential allelic expression in leukoblast from patients with acute myeloid leukemia suggests genetic regulation of CDA, DCK, NT5C2, NT5C3, and TP53. *Drug Metab Dispos* 36(12):2419-2423.
- Kaaks R, Stattin P, Villar S, Poetsch AR, Dossus L, Nieters A, Riboli E, Palmqvist R, Hallmans G, Plass C, Friesen MD (2009). Insulin-like growth factor-II methylation status in lymphocyte DNA and colon cancer risk in the Northern Sweden Health and Disease cohort. *Cancer Res* 69(13):5400-5405.
- Kaput J, Cotton RG, Hardman L, Watson M, Al Aqeel AI, Al-Aama JY, Al-Mulla F, Alonso S, Aretz S, Auerbach AD, Bapat B, Bernstein IT, Bhak J, Bleoo SL, Blocker H, Brenner SE, Burn J, Bustamante M, Calzone R, Cambon-Thomsen A, Cargill M, Carrera P, Cavedon L, Cho YS, Chung YJ, Claustres M, Cutting G, Dagleish R, den Dunnen JT, Diaz C, Dobrowolski S, dos Santos MR, Ekong R, Flanagan SB, Flicek P, Furukawa Y, Genuardi M, Ghang H, Golubenko MV, Greenblatt MS, Hamosh A, Hancock JM, Hardison R, Harrison TM, Hoffmann R, Horaitis R, Howard HJ, Barash CI, Izagirre N, Jung J, Kojima T, Laradi S, Lee YS, Lee JY, Gil-da-Silva-Lopes VL, Macrae FA, Maglott D, Marafie MJ, Marsh SG, Matsubara Y, Messiaen LM, Moslein G, Netea MG, Norton ML, Oefner PJ, Oetting WS, O'Leary JC, de Ramirez AM, Paalman MH, Parboosingh J, Patrinos GP, Perozzi G, Phillips IR, Povey S, Prasad S, Qi M, Quin DJ, Ramesar RS, Richards CS, Savige J, Scheible DG, Scott RJ, Seminara D, Shephard EA, Sijmons RH, Smith TD, Sobrido MJ, Tanaka T, Tavtigian SV, Taylor GR, Teague J, Topel T, Ullman-Cullere M, Utsunomiya J, van Kraanen HJ, Vihinen M, Webb E, Weber TK, Yeager M, Yeom YI, Yim SH, Yoo HS (2009). Planning the human variome project: the Spain report. *Hum Mutat* 30(4):496-510.
- Karami S, Brennan P, Hung RJ, Boffetta P, Toro J, Wilson RT, Zaridze D, Navratilova M, Chatterjee N, Mates D, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Szeszenia-Dabrowska N, Holcatova I, Moukeria A, Welch R, Chanock S, Rothman N, Chow WH, Moore LE (2008). Vitamin D receptor polymorphisms and renal cancer risk in Central and Eastern Europe. *J Toxicol Environ Health A* 71(6):367-372.
- Karami S, Boffetta P, Rothman N, Hung RJ, Stewart T, Zaridze D, Navratilova M, Mates D, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Szeszenia-Dabrowska N, Holcatova I, Mukeria A, Gromiec J, Chanock SJ, Brennan P, Chow WH, Moore LE (2008). Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis* 29(8):1567-1571.
- Karami S, Brennan P, Rosenberg PS, Navratilova M, Mates D, Zaridze D, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Matveev V, Szeszenia-Dabrowska N, Holcatova I, Yeager M, Chanock S, Menashe I, Rothman N, Chow WH, Boffetta P, Moore LE (2009). Analysis of SNPs and haplotypes in vitamin D pathway genes and renal cancer risk. *PLoS ONE* 4(9):e7013.
- Kavanagh AM, Byrnes GB, Nickson C, Cawson JN, Giles GG, Hopper JL, Gertig DM, English DR (2008). Using mammographic density to improve breast cancer screening outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(10):2818-2824.
- Keita N, Clifford GM, Koulibaly M, Douno K, Kabba I, Haba M, Sylla BS, van Kemenade FJ, Snijders PJ, Meijer CJ, Franceschi S (2009). HPV infection in women with and without cervical cancer in Conakry, Guinea. *Br J Cancer* 101(1):202-208.
- Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, Malakhova IV, Kurtinaitis J, Stengrevics A, Tekkel M, Anspaugh LR, Bouville A, Chekin S, Chumak VV, Drozdovitch V, Gapanovich V, Golovanov I, Hubert P, Illichev SV, Khait SE, Kryuchkov VP, Maceika E, Maksyoutov M, Mirkhaidarov AK, Polyakov S, Shchukina N, Tenet V, Tserakhovich TI, Tsykalo A, Tukov AR, Cardis E (2008). Risk of hematological malignancies among Chernobyl liquidators. *Radiat Res* 170(6):721-735.
- Khan AE, Gallo V, Linseisen J, Kaaks R, Rohrmann S, Raaschou-Nielsen O, Tjonneland A, Johnsen HE, Overvad K, Bergmann MM, Boeing H, Benetou V, Psaltopoulou T, Trichopoulou A, Masala G, Mattiello A, Grioni S, Tumino R, Vermeulen RC, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Lund E, Ardanaz E, Chirlaque MD, Jakszyn P, Larranaga N, Losada A, Becker N, Nieters A, Martinez-Garcia C, Agren A, Hallmans G, Berglund G, Manjer J, Allen NE, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Ferrarri P, Boffetta P, Norat T, Vineis P, Riboli E (2008). Diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Haematologica* 93(6):842-850.
- Khoury MJ, Bertram L, Boffetta P, Butterworth AS, Chanock SJ, Dolan SM, Fortier I, Garcia-Closas M, Gwinn M, Higgins JP, Janssens AC, Ostell J, Owen RP, Pagon RA, Rebbeck TR, Rothman N, Bernstein JL, Burton PR, Campbell H, Chockalingam A, Furberg H, Little J, O'Brien TR, Seminara D, Vineis P, Winn DM, Yu W, Ioannidis JP (2009). Genome-wide association studies, field synopses, and the development of the knowledge base on genetic variation and human diseases. *Am J Epidemiol* 170(3):269-279.
- King JC, Blumberg J, Ingwersen L, Jenab M, Tucker KL (2008). Tree nuts and peanuts as components of a healthy diet. *J Nutr* 138(9):1736S-1740S.
- Kita D, Ciernik IF, Vaccarella S, Franceschi S, Kleihues P, Lutolf UM, Ohgaki H (2009). Age as a Predictive Factor in Glioblastomas: Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 33(1):17-22.
- Konno R, Shin HR, Kim YT, Song YS, Sasagawa T, Inoue M, Park JS (2008). Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer Prevention in Japan and Korea. *Vaccine* 26(Suppl 12):M30-M42.
- Koutros S, Zhang Y, Zhu Y, Mayne ST, Zahm SH, Holford TR, Leaderer BP, Boyle P, Zheng T (2008). Nutrients contributing to one-carbon metabolism and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Am J Epidemiol* 167(3):287-294.
- Kroger J, Ferrari P, Jenab M, Bamia C, Touvier M, Bueno-de-Mesquita HB, Fahey MT, Benetou V, Schulz M, Wirfalt E, Boeing H, Hoffmann K, Schulze MB, Orfanos P, Oikonomou E, Huybrechts I, Rohrmann S, Pischon T, Manjer J, Agren A, Navarro C, Jakszyn P, Boutron-Ruault MC, Niravong M, Khaw KT, Crowe F, Ocke MC, van der Schouw YT, Mattiello A, Bellegotti M, Engeset D, Hjartaker A, Egeberg R, Overvad K, Riboli E, Bingham S, Slimani N (2009). Specific food group combinations explaining the variation in intakes of nutrients and other important food components in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: an application of the reduced rank regression method. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S263-S274.

- Kryuchkov V, Chumak V, Maceika E, Anspaugh LR, Cardis E, Bakhanova E, Golovanov I, Drozdovitch V, Luckyanov N, Kesminiene A, Voilleque P, Bouville A (2009). Radru method for reconstruction of external photon doses for chernobyl liquidators in epidemiological studies. *Health Phys* 97(4):275-298.
- Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD (2008). Non-polyloid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 68(Suppl 4):S3-27.
- Kudo S and Lambert R (2008). Gastrointestinal endoscopy. Preface. *Gastrointest Endosc* 68(4 Suppl):S1.
- Kuniholm MH, Lesi OA, Mendy M, Akano AO, Sam O, Hall AJ, Whittle H, Bah E, Goedert JJ, Hainaut P, Kirk GD (2008). Aflatoxin exposure and viral hepatitis in the etiology of liver cirrhosis in the Gambia, West Africa. *Environ Health Perspect* 116(11):1553-1557.
- La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A (2008). Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur J Cancer Prev* 17(2):116-124.
- Lagiou P, Georgila C, Minaki P, Ahrens W, Pohlbeln H, Benhamou S, Bouchardy C, Slamova A, Schejbalova M, Merletti F, Richiardi L, Kjaerheim K, Agudo A, Castellsague X, Macfarlane TV, MacFarlane GJ, Talamini R, Barzan L, Canova C, Simonato L, Lowry R, Conway DI, McKinney PA, Znaor A, McCartan BE, Healy C, Nelis M, Metspalu A, Maron M, Hashibe M, Brennan PJ (2009). Alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe: the ARCAGE project: study samples and data collection
- Prevalence of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infection among women attending cervical cancer screening in the Republic of Korea. *Eur J Cancer Prev* 18(1):76-84.
- Lahmann PH, Friedenreich C, Schulz M, Cust AE, Lukanova A, Kaaks R, Tjonneland A, Johnsen NF, Overvad K, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel CF, Boeing H, Linseisen J, Rohrmann S, Trichopoulos A, Lagiou P, Trichopoulos D, Palli D, Mattiello A, Sacerdote C, Agnoli C, Tumino R, Quiros JR, Larranaga N, Agudo AT, Sanchez MJ, Berglund G, Manjer J, Monninkhof EM, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Allen N, Khaw KT, Bingham S, Rinaldi S, Ferrari P, Riboli E (2009). Physical activity and ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(1):351-354.
- Lambert JM, Gorzov P, Veprintsev DB, Soderqvist M, Segerback D, Bergman J, Fersht AR, Hainaut P, Wiman KG, Bykov VJ (2009). PRIMA-1 reactivates mutant p53 by covalent binding to the core domain. *Cancer Cell* 15(5):376-388.
- Lambert R (2008). Upper gastrointestinal tumors. *Endoscopy* 40(2):131-135.
- Lambert R (2008). Balancing the benefits and risks of esophageal stenting in the palliation of malignant dysphagia. *J Support Oncol* 6(6):275-276.
- Lambert R (2009). [Colonoscopy: maximizing detection and characterization]. *Gastroenterol Clin Biol* 33(8-9):737-746.
- Lambert R (2009). Upper gastrointestinal tumors. *Endoscopy* 41(1):46-50.
- Lambert R, Sauvaget C, Sankaranarayanan R (2009). Mass screening for colorectal cancer is not justified in most developing countries. *Int J Cancer* 125(2):253-256.
- Landi MT, Chatterjee N, Yu K, Goldin LR, Goldstein AM, Rotunno M, Mirabello L, Jacobs K, Wheeler W, Yeager M, Bergen AW, Li Q, Consonni D, Pesatori AC, Wacholder S, Thun M, Diver R, Oken M, Virtamo J, Albanes D, Wang Z, Burdette L, Doherty KF, Pugh EW, Laurie C, Brennan P, Hung R, Gaborieau V, McKay JD, Lathrop M, McLaughlin J, Wang Y, Tsao MS, Spitz MR, Wang Y, Krokhan H, Vatten L, Skorpén F, Arnesen E, Benhamou S, Bouchard C, Metspalu A, Vooder T, Nelis M, Valk K, Field JK, Chen C, Goodman G, Sulem P, Thorleifsson G, Rafnar T, Eisen T, Sauter W, Rosenberger A, Bickelberger H, Risch A, Chang-Claude J, Wichmann HE, Stefansson K, Houlston R, Amos CI, Fraumeni JF, Jr., Savage SA, Bertazzi PA, Tucker MA, Chanock S, Caporaso NE (2009). A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet* 85(5):679-691.
- Latour M, Amin MB, Billis A, Egevad L, Grignon DJ, Humphrey PA, Reuter VE, Sakr WA, Srigley JR, Wheeler TM, Yang XJ, Epstein JI (2008). Grading of invasive cribriform carcinoma on prostate needle biopsy: an interobserver study among experts in genitourinary pathology. *Am J Surg Pathol* 32(10):1532-1539.
- Lee DJ, Voti L, MacKinnon J, Koniaris LG, Fleming LE, Huang Y, Wohler B, Franceschi D, Dietz NA, Sherman R, Soler-Vila H (2008). Gender- and race-specific comparison of tobacco-associated cancer incidence trends in Florida with SEER regional cancer incidence data. *Cancer Causes Control* 19(7):711-723.
- Lee K, Magalhaes I, Clavel C, Briolat J, Birembaut P, Tommasino M, Zehbe I (2008). Human papillomavirus 16 E6, L1, L2 and E2 gene variants in cervical lesion progression. *Virus Res* 131(1):106-110.
- Lee YC, Morgenstern H, Greenland S, Tashkin DP, Papp J, Sinsheimer J, Cao W, Hashibe M, You NC, Mao JT, Cozen W, Mack TM, Zhang ZF (2008). A case-control study of the association of the polymorphisms and haplotypes of DNA ligase I with lung and upper-aerodigestive-tract cancers. *Int J Cancer* 122(7):1630-1638.
- Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang ZF, Muscat J, Lazarus P, Matos E, Hayes RB, Winn DM, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Eluf-Neto J, Koifman S, Mates D, Curado MP, Menezes A, Fernandez L, Daudt AW, Szeszenia-Dabrowska N, Fabianova E, Rudnai P, Ferro G, Berthiller J, Brennan P, Hashibe M (2008). Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(8):1974-1981.
- Leon ME and Dresler CM (2008). Bénéfices de l'arrêt du tabac. *Bull Epidem Hebdo* (21-22):194-197.
- Levi F, Boffetta P, La Vecchia C (2008). High constant incidence rates of second primary neoplasms. *Eur J Cancer Prev* 17(5):385-388.
- Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C (2008). The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 101(8):949-958.
- Li N, Shi JF, Franceschi S, Zhang WH, Dai M, Liu B, Zhang YZ, Li LK, Wu RF, De Vuyst H, Plummer M, Qiao YL, Clifford G (2009). Different cervical cancer screening approaches in a Chinese multicentre study. *Br J Cancer* 100(3):532-537.
- Lim MK, Franceschi S, Vaccarella S, Ju YH, Oh JK, Kong HJ, Kim DI, Kim BG, Kim JI, Jung KY, Lee DS, Shin HR (2009). Sexual activity and hepatitis B and C virus infection among young adults after introduction of a vaccination program in an area of high endemicity. *J Epidemiol* 19(5):213-218.
- Lingwood RJ, Boyle P, Milburn A, Ngoma T, Arbutnot J, McCaffrey R, Kerr SH, Kerr DJ (2008). The challenge of cancer control in Africa. *Nat Rev Cancer* 8(5):398-403.
- Linseisen J, Welch AA, Ocke M, Amiano P, Agnoli C, Ferrari P, Sonestedt E, Chajes V, Bueno-de-Mesquita HB, Kaaks R, Weikert C, Dorronsoro M, Rodriguez L, Ermini I, Mattiello A, van der Schouw YT, Manjer J, Nilsson S, Jenab M, Lund E, Brustad M, Halkjaer J, Jakobsen MU, Khaw KT, Crowe F, Georgila C, Misirli G, Niravong M, Touvier M, Bingham S, Riboli E, Slimani N (2009). Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: results from the 24-h dietary recalls. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S61-S80.
- Lipworth L, Bender TJ, Rossi M, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Giacosa A, Franceschi S, McLaughlin JK, La Vecchia C (2009). Dietary vitamin D intake and cancers of the colon and rectum: a case-control study in Italy. *Nutr Cancer* 61(1):70-75.
- Lipworth L, Rossi M, McLaughlin JK, Negri E, Talamini R, Levi F, Franceschi S, La Vecchia C (2009). Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. *Ann Oncol* 20(9):1576-1581.
- Liu J, Lu H, Ohgaki H, Merlo A, Shen Z (2009). Alterations of BCCIP, a BRCA2-Interacting Protein, in Astrocytomas. *BMC cancer* 9(1):268.

- Lopez-Beltran A, Kirkali Z, Cheng L, Egevad L, Regeuero JC, Blanca A, Montironi R (2008). Targeted therapies and biological modifiers in urologic tumors: pathobiology and clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 25(4):232-244.
- Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Herrero R, Meijer CJ, Shah K, Franceschi S, Munoz N, Bosch FX (2009). Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer* 100(7):1191-1197.
- Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q, Talamini R, Szeszenia-Dabrowska N, Sturgis EM, Smith E, Shangina O, Schwartz SM, Rudnai P, Neto JE, Muscat J, Morgenstern H, Menezes A, Matos E, Mates IN, Lissowska J, Levi F, Lazarus P, La Vecchia C, Koifman S, Herrero R, Franceschi S, Wunsch-Filho V, Fernandez L, Fabianova E, Daudt AW, Dal Maso L, Curado MP, Chen C, Castellsague X, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M, Hayes RB (2009). Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 170(8):937-947.
- Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, Talamini R, Zambon P, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (2008). Diet diversity and the risk of squamous cell esophageal cancer. *Int J Cancer* 123(10):2397-2400.
- Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, Dal Maso L, Tavani A, Deandrea S, Pelucchi C, Greggi S, Zucchetto A, Barbone F, Parpinel M, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E (2008). Macronutrients, fatty acids and cholesterol intake and endometrial cancer. *Ann Oncol* 19(1):168-172.
- Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, Dal Maso L, Pelucchi C, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E (2009). Family history of cancer and the risk of endometrial cancer
- Prevalence of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infection among women attending cervical cancer screening in the Republic of Korea. *Eur J Cancer Prev* 18(2):95-99.
- Lumbreras B, Garte S, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Linseisen JP, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Peluso M, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Chirlaque MD, Quiros JR, Berglund G, Hallmans G, Day NE, Key TJ, Saracchi R, Kaaks R, Malaveille C, Ferrari P, Boffetta P, Norat T, Riboli E, Gonzalez CA, Vineis P (2008). Meat intake and bladder cancer in a prospective study: a role for heterocyclic aromatic amines? *Cancer Causes Control* 19(6):649-656.
- Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, Canzian F, Steplowski E, Arslan AA, Gross M, Helzlsouer K, Jacobs EJ, Lacroix A, Petersen G, Zheng W, Albanes D, Amundadottir L, Bingham SA, Boffetta P, Boutron-Ruault MC, Chabrier A, Clavel-Chapelon F, Coupland B, Holly JM, Vinnicombe SJ, Perry NM, Dos Santos Silva I (2009). Sex steroids, growth factors and mammographic density: a cross-sectional study of UK postmenopausal Caucasian and Afro-Caribbean women. *Breast Cancer Res* 11(3):R38.
- McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, Byrnes G, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, McLoughlin J, Shepherd F, Montpetit A, Narod S, Krokan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Vatten L, Njolstad I, Axelsson T, Chen C, Goodman G, Barnett M, Loomis MM, Lubinski J, Matyjasik J, Lener M, Osztowska D, Field J, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, Vineis P, Clavel-Chapelon F, Palli D, Tumino R, Krogh V, Panico S, Gonzalez CA, Ramon QJ, Martinez C, Navarro C, Ardanaz E, Larranaga N, Kham KT, Key T, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Trichopoulou A, Linseisen J, Boeing H, Hallmans G, Overvad K, Tjonneland A, Kumle M, Riboli E, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P (2008). Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet* 40(12):1404-1406.
- McKay JD, Hashibe M, Hung RJ, Wakefield J, Gaborieau V, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Foretova L, Janout V, Bencko V, Chabrier A, Hall J, Boffetta P, Canzian F, Brennan P (2008). Sequence variants of NAT1 and NAT2 and other xenometabolic genes and risk of lung and aerodigestive tract cancers in Central Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(1):141-147.
- McKay JD, McCullough ML, Ziegler RG, Kraft P, Saltzman BS, Riboli E, Barricarte A, Berg CD, Berglund G, Bingham S, Brustad M, Bueno-de-Mesquita HB, Burdette L, Buring J, Calle EE, Chanock SJ, Clavel-Chapelon F, Cox DG, Dossus L, Feigelson HS, Haiman CA, Hankinson SE, Hoover RN, Hunter DJ, Husing A, Kaaks R, Kolonel LN, Le Marchand L, Linseisen J, McCarty CA, Overvad K, Panico S, Purdue MP, Stram DO, Stevens VL, Trichopoulos D, Willett WC, Yuenger J, Thun MJ (2009). Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(1):297-305.
- McLean D, Mannelle A, Dryson E, Walls C, McKenzie F, Maule M, Cheng S, Cunningham C, Kromhout H, Boffetta P, Blair A, Pearce N (2009). Leukemia and occupation: a New Zealand Cancer Registry-based case-control Study. *Int J Epidemiol* 38(2):594-606.
- McSorley MA, Alberg AJ, Allen DS, Allen NE, Brinton LA, Dorgan JF, Kaaks R, Rinaldi S, Helzlsouer
- nock SJ, Clipp S, Hoover RN, Jacobs K, Johnson KC, Kooperberg C, Luo J, Messina C, Palli D, Patel AV, Riboli E, Shu XO, Rodriguez SL, Thomas G, Tjonneland A, Tobias GS, Tong E, Trichopoulos D, Virtamo J, Ye W, Yu K, Zeleniuch-Jacquette A, Bueno-de-Mesquita HB, Stolzenberg-Solomon RZ (2009). Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 170(4):403-413.
- Marcel V and Hainaut P (2009). p53 isoforms - a conspiracy to kidnap p53 tumor suppressor activity? *Cell Mol Life Sci* 66(3):391-406.
- Marcel V, Palmero EI, Falagan-Lotsch P, Martel-Planche G, Ashton-Prolla P, Olivier M, Brentani RR, Hainaut P, Achatz MI (2009). TP53 PIN3 and MDM2 SNP309 polymorphisms as genetic modifiers in the Li-Fraumeni syndrome: impact on age at first diagnosis. *J Med Genet* 46(11):766-772.
- Marczynski B, Pesch B, Wilhelm M, Rossbach B, Preuss R, Hahn JU, Rabstein S, Raulf-Heimsoth M, Seidel A, Rihs HP, Adams A, Scherenberg M, Erkes A, Engelhardt B, Straif K, Kafferlein HU, Angerer J, Bruning T (2009). Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: a nationwide study in Germany. *Arch Toxicol* 83(10):947-957.
- Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NM, de Oliveira JC, Silva CM (2009). [Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 31(5):219-223.
- Martins E, Curado MP, Freitas NM, de Oliveira JC, Freitas R, Jr. (2009). Increase in cervical adenocarcinoma rate in Goiania, GO, Brazil. *Int J Gynecol Cancer* 19(4):694-698.
- Massimi P, Thomas M, Bouvard V, Ruberto I, Campo MS, Tommasino M, Banks L (2008). Comparative transforming potential of different human papillomaviruses associated with non-melanoma skin cancer. *Virology* 371(2):374-379.
- Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi V, Brennan P, Mathew BS, Boffetta P (2008). Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. *Br J Cancer* 99(1):207-213.
- Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi VC, Brennan P, Binukumar BP, Boffetta P (2009). Physical activity levels among urban and rural women in south India and the risk of breast cancer: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 18(5):368-376.
- Maucort-Boulch D, Franceschi S, Plummer M (2008). International correlation between human papillomavirus prevalence and cervical cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(3):717-720.
- Maule M, Scelo G, Pastore G, Brennan P, Hemminki K, Pukkala E, Weiderpass E, Olsen JH, Tracey E, McBride ML, Brewster DH, Pompe-Kirn V, Tonita JM, Kliewer EV, Chia KS, Jonasson JG, Martos C,

- KJ (2009). Prediagnostic circulating follicle stimulating hormone concentrations and ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 125(3):674-679.
- Mendy ME, Kaye S, Le Roux E., Kirk GD, Jeng-Barry A, McConkey S, Cotten M, Kuniholm MH, Le-ligdowicz A, Hainaut P, Rowland-Jones S, Whittle H (2008). Application of a novel, rapid, and sensitive oligonucleotide ligation assay for detection of cancer-predicting mutations in the precore and basal core promoter of hepatitis B virus. *J Clin Microbiol* 46(8):2723-2730.
- Menvielle G, Boshuizen H, Kunst AE, Dalton SO, Vineis P, Bergmann MM, Hermann S, Ferrari P, Raaschou-Nielsen O, Tjonneland A, Kaaks R, Linseisen J, Kostis M, Trichopoulou A, Dilis V, Palli D, Krogh V, Panico S, Tumino R, Buchner FL, Van Gils CH, Peeters PH, Braaten T, Gram IT, Lund E, Rodriguez L, Agudo A, Sanchez MJ, Tormo MJ, Ardanaz E, Manjer J, Wirfalt E, Hallmans G, Rasmuson T, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Boffetta P, Duell EJ, Slimani N, Gallo V, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB (2009). The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 101(5):321-330.
- Mikaeli J, Islami F, Malekzadeh R (2009). Achalasia: a review of Western and Iranian experiences. *World J Gastroenterol* 15(40):5000-5009.
- Montella A, Gavin A, Middleton R, Autier P, Boniol M (2009). Cutaneous melanoma mortality starting to change: a study of trends in Northern Ireland. *Eur J Cancer* 45(13):2360-2366.
- Montella M, Tramacere I, Tavani A, Gallus S, Crispo A, Talamini R, Dal Maso L, Ramazzotti V, Galeone C, Franceschi S, La Vecchia C (2009). Coffee, decaffeinated coffee, tea intake, and risk of renal cell cancer. *Nutr Cancer* 61(1):76-80.
- Moore LE, Hung R, Karami S, Boffetta P, Berndt S, Hsu CC, Zaridze D, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Mukeria A, Holcatova I, Yeager M, Chanock S, Garcia-Closas M, Rothman N, Chow WH, Brennan P (2008). Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. *Int J Cancer* 122(8):1710-1715.
- Moore LE, Brennan P, Karami S, Menashe I, Berndt SI, Dong LM, Meisner A, Yeager M, Chanock S, Colt J, Schwartz K, Davis F, Zaridze D, Mattveev V, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Holcatova I, Boffetta P, Chow WH, Rosenberg PS, Rothman N (2009). Apolipoprotein E/C1 locus variants modify renal cell carcinoma risk. *Cancer Res* 69(20):8001-8008.
- Morandell D, Rostek U, Bouvard V, Campo-Fernandez B, Fiedler M, Jansen-Durr P, Zwerschke W (2008). Human papillomavirus type 45 E7 is a transforming protein inducing retinoblastoma protein degradation and anchorage-independent cell cycle progression. *Virology* 379(1):20-29.
- Munoz N (2009). From causality to prevention - the example of cervical cancer: my personal contribution to this fascinating history. *Public Health Genomics* 12(5-6):368-371.
- Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, Sankaranarayanan R (2008). Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: A nested case-control design using incident cancer cases. *Oral Oncol* 44(5):446-454.
- Muwonge R, Mbalawa CG, Keita N, Dolo A, Nhouhou H, Nacoulma M, Malanda JN, Koulibaly M, Bayo S, Sankaranarayanan R (2009). Performance of colposcopy in five sub-Saharan African countries. *BJOG* 116(6):829-837.
- Nascimento MC, de Souza V, Sumita LM, Freire W, Weiss HA, Sabino EC, Franceschi S, Pannuti CS, Mayaud P (2008). Prevalence of, and risk factors for Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection among blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol* 80(7):1202-1210.
- Nascimento MC, Mayaud P, Sabino EC, Torres KL, Franceschi S (2008). Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol* 80(1):53-57.
- Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Aghcheli K, Soutoudeh M, Islami F, Abnet CC, Shakeri R, Poursahms A, Marjani HA, Nouraie M, Khatibian M, Semnani S, Ye W, Boffetta P, Dawsey SM, Malekzadeh R (2008). Opium, tobacco, and alcohol use in relation to oesophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of Iran. *Br J Cancer* 98(11):1857-1863.
- Neasham D, Gallo V, Guarrera S, Dunning A, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Linseisen JP, Malaveille C, Ferrari P, Boeing H, Benetou V, Trichopoulou A, Palli D, Crosignani P, Tumino R, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, van Gib CH, Lund E, Gonzalez CA, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Berglund G, Jarvholm B, Khaw KT, Key TJ, Bingham S, Diaz TM, Riboli E, Matullo G, Vineis P (2009). Double-strand break DNA repair genotype predictive of later mortality and cancer incidence in a cohort of non-smokers. *DNA Repair (Amst)* 8(1):60-71.
- Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, Lazarus P, Lence JJ, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Shangina O, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Lissowska J, Zhang ZF, Ferro G, Brennan P, La Vecchia C, Hashibe M (2009). Family history of cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 124(2):394-401.
- Nene BM, Hiremath PS, Kane S, Fayette JM, Shastri SS, Sankaranarayanan R (2008). Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India. *Int J Gynaecol Obstet* 103(3):232-236.
- Nguyen-Dumont T, Calvez-Kelm FL, Forey N, Kay-Chopin S, Garritano S, Gioia-Patricola L, de Silva D., Weigel R, Sangrajrang S, Lesueur F, Tavtigan SV (2009). Description and validation of high-throughput simultaneous genotyping and mutation scanning by high-resolution melting curve analysis. *Hum Mutat* 30(6):884-890.
- Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, Durocher JA, Mahurkar S, Zaridze D, Matveev V, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Mukeria A, Holcatova I, Schmidt LS, Toro JR, Karami S, Hung R, Gerard GF, Linehan WM, Merino M, Zbar B, Boffetta P, Brennan P, Rothman N, Chow WH, Waldman FM, Moore LE (2008). Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 14(15):4726-4734.
- Nieters A, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Ruediger T, Overvad K, Tjonneland A, Olsen A, Allen NE, Travis RC, Bingham S, Khaw KT, Ardanaz E, Redondo ML, Basterrechea M, Martinez C, Tormo MJ, Rosso S, Tagliabue G, Masala G, Mattiello A, Tumino R, Boeing H, Bergmann M, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita B, Boffetta P, Brennan P, Ferrari P, Neasham D, Lund E, Berglund G, Manjer J, Hallmans G, Johansson I, Vineis P, Riboli E (2008). Smoking and lymphoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 167(9):1081-1089.
- Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H (2009). IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 15(19):6002-6007.
- Nothlings U, Schulze MB, Weikert C, Boeing H, van der Schouw YT, Bamia C, Benetou V, Lagiou P, Krogh V, Beulens JW, Peeters PH, Halkjaer J, Tjonneland A, Tumino R, Panico S, Masala G, Clavel-Chapelon F, de Lauzon B., Boutron-Ruault MC, Vercambre MN, Kaaks R, Linseisen J, Overvad K, Arriola L, Ardanaz E, Gonzalez CA, Tormo MJ, Bingham S, Khaw KT, Key TJ, Vineis P, Riboli E, Ferrari P, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita HB, van der A DL, Berglund G, Wirfalt E, Hallmans G, Johansson I, Lund E, Trichopoulou A (2008). Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population. *J Nutr* 138(4):775-781.
- Nothlings U, Murphy SP, Wilkens LR, Boeing H, Schulze MB, Bueno-de-Mesquita HB, Michaud DS, Roddam A, Rohrmann S, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Sieri S, Rodriguez L, Ye W, Jenab M, Kolonel LN (2008). A food pattern that is predictive of flavonol intake and risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 88(6):1653-1662.
- Ocke MC, Larranaga N, Grioni S, van den Berg SW, Ferrari P, Salvini S, Benetou V, Linseisen J, Wirfalt E, Rinaldi S, Jenab M, Halkjaer J, Jakobsen MU, Niravong M, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Bergmann

- M, Moutsiou E, Trichopoulou A, Lauria C, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Hjartaker A, Parr CL, Tormo MJ, Sanchez MJ, Manjer J, Hellstrom V, Mulligan A, Spencer EA, Riboli E, Bingham S, Slimani N (2009). Energy intake and sources of energy intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S3-S15.
- Oh JK, Ju YH, Franceschi S, Quint WG, Shin HR (2008). Acquisition of new infection and clearance of type-specific human papillomavirus infections in female students in Busan, South Korea: a follow-up study. *BMC Infect Dis* 8(1):13.
- Oh JK, Franceschi S, Kim BK, Kim JY, Ju YH, Hong EK, Chang YC, Rha SH, Kim HH, Kim JH, Kim CY, Shin HR (2009). Prevalence of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infection among women attending cervical cancer screening in the Republic of Korea. *Eur J Cancer Prev* 18(1):56-61.
- Ohgaki H (2009). Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol* 472:323-342.
- Olivier M, Petitjean A, Marcel V, Petre A, Mounawar M, Plymoth A, de Fromental CC, Hainaut P (2009). Recent advances in p53 research: an interdisciplinary perspective. *Cancer Gene Ther* 16(1):1-12.
- Olivier M, Petitjean A, Teague J, Forbes S, Dunnick JK, den Dunnen JT, Langerod A, Wilkinson JM, Vihinen M, Cotton RG, Hainaut P (2009). Somatic mutation databases as tools for molecular epidemiology and molecular pathology of cancer: proposed guidelines for improving data collection, distribution, and integration. *Hum Mutat* 30(3):275-282.
- Olsen A, Halkjaer J, Van Gils CH, Buijsse B, Verhagen H, Jenab M, Boutron-Ruault MC, Ericson U, Ocke MC, Peeters PHM, Touvier M, Niravong M, Waaseth M, Skeie G, Khaw KT, Travis R, Ferrari P, Sanchez MJ, Agudo A, Overvad K, Linseisen J, Weikert C, Sacerdote C, Evangelista A, Zylis D, Tsiotas K, Manjer J, Van Guelpen B, Riboli E, Slimani N, Bingham S (2009). Dietary intake of the water-soluble vitamins B1, B2, B6, B12 and C in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S122-S149.
- Onega T, Duell EJ, Shi X, Demidenko E, Goodman D (2009). Determinants of NCI Cancer Center attendance in medicare patients with lung, breast, colorectal, or prostate cancer. *J Gen Intern Med* 24(2):205-210.
- Onega T, Duell EJ, Shi X, Demidenko E, Gottlieb D, Goodman DC (2009). Influence of NCI Cancer Center Attendance on Mortality in Lung, Breast, Colorectal, and Prostate Cancer Patients. *Med Care Res Rev* 66(5):542-560.
- Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Grioni S, Boer JMA, van Bakel MME, Ericson U, Rohrmann S, Boeing H, Rodriguez L, Ardanaz E, Sacerdote C, Giurdanella MC, Niekirk EM, Peeters PHM, Manjer J, Van Guelpen B, Deharveng G, Skeie G, Engeset D, Halkjaer J, Jensen AM, McTaggart A, Crowe F, Stratigakou V, Oikonomou E, Touvier M, Niravong M, Riboli E, Bingham S, Slimani N (2009). Eating out of home: energy, macro- and micronutrient intakes in 10 European countries. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 63 (Suppl. 4):S239-S262.
- Oudot T, Lesueur F, Guedj M, de Cid R, McGinn S, Heath S, Foglio M, Prum B, Lathrop M, Prud'homme JF, Fischer J (2009). An association study of 22 candidate genes in psoriasis families reveals shared genetic factors with other autoimmune and skin disorders. *J Invest Dermatol* 129(11):2637-2645.
- Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjonneland A, Olsen A, Jakobsen MU, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Romieu I, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Benetou V, Naska A, Vineis P, Tumino R, Panico S, Masala G, Agnoli C, Engeset D, Skeie G, Lund E, Ardanaz E, Navarro C, Sanchez MJ, Amiano P, Svatetz CA, Rodriguez L, Wirfalt E, Manjer J, Lenner P, Hallmans G, Peeters PH, Van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Key TJ, Spencer E, Bingham S, Khaw KT, Ferrari P, Byrnes G, Rinaldi S, Norat T, Michaud DS, Riboli E (2009). Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr* 90(3):602-612.
- Palmero EI, Schuler-Faccini L, Caleffi M, Achatz MI, Olivier M, Martel-Planche G, Marcel V, Aguiar E, Giacomazzi J, Ewald IP, Giugliani R, Hainaut P, Ashton-Prolla P (2008). Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. *Cancer Lett* 261(1):21-25.
- Park JG, Park JW, Kim DW, Seo HG, Nam BH, Lee JS, Choi JC, Kim IS, Boyle P (2008). Factors influencing attitudes to legislation banning the manufacture and sale of tobacco products. *Tob Control* 17(2):142-143.
- Parkin DM, Louie KS, Clifford G (2008). Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Asia Pacific region. *Vaccine* 26(Suppl 12):M1-M16.
- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M (2008). Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean Region. *Vaccine* 26(Suppl 11):L1-L15.
- Pelucchi C, Galeone C, Montella M, Polesel J, Crispo A, Talamini R, Negri E, Ramazzotti V, Grimaldi M, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Alcohol consumption and renal cell cancer risk in two Italian case-control studies. *Ann Oncol* 19(5):1003-1008.
- Pelucchi C, Dal Maso L, Montella M, Parpinel M, Negri E, Talamini R, Giudice A, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Dietary intake of carotenoids and retinol and endometrial cancer risk in an Italian case-control study. *Cancer Causes Control* 19(10):1209-1215.
- Peluso M, Airoidi L, Munnia A, Colombi A, Veglia F, Autrup H, Dunning A, Garte S, Gormally E, Malaveille C, Matullo G, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-de-Mesquita BH, Peeters PH, Kumle M, Agudo A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Berglund G, Jarvholm B, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Bingham S, Vineis P (2008). Bulky DNA adducts, 4-aminobiphenyl-haemoglobin adducts and diet in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) prospective study. *Br J Nutr* 100(3):489-495.
- Peluso M, Srivatanakul P, Munnia A, Jedpiyawongse A, Meunier A, Sangrajrang S, Piro S, Ceppi M, Boffetta P (2008). DNA adduct formation among workers in a Thai industrial estate and nearby residents. *Sci Total Environ* 389(2-3):283-288.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C., Tornberg S, Holland R, von Karsa L. (2008). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol* 19(4):614-622.
- Petitjean A, Ruptier C, Tribollet V, Hautefeuille A, Chardon F, Cavard C, Puisieux A, Hainaut P, Caron de Fromental C. (2008). Properties of the six isoforms of p63: p53-like regulation in response to genotoxic stress and cross talk with DeltaNp73. *Carcinogenesis* 29(2):273-281.
- Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka M, Moschovi M, Polychronopoulou S, Kolioukas D, Sidi V, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Belechri M, La Vecchia C, Curado MP, Skalkidis I (2008). Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study. *Arch Dis Child* 93(12):1027-1032.
- Pierce JP and Leon ME (2008). Special report: Policy - Effectiveness of smoke-free policies. *Lancet Oncol* 9(7):614-615.
- Pinto B, Bertoli A, Noccioli C, Garritano S, Reali D, Piqelli L (2008). Estradiol-antagonistic activity of phenolic compounds from leguminous plants. *Phytotherapy Res* 22(3):362-366.
- Pira E, Manzari M, Gallus S, Negri E, Bosetti C, Romano C, McLaughlin JK, Boffetta P, La Vecchia C (2009). Cancer mortality in a cohort of continuous glass filament workers. *J Occup Environ Med* 51(2):239-242.
- Pischoon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G,

- Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E (2008). General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 359(20):2105-2120.
- Pischoon T, Boeing H, Weikert S, Allen N, Key T, Johnsen NF, Tjonneland A, Severinsen MT, Overvad K, Rohrmann S, Kaaks R, Trichopoulos A, Zoi G, Trichopoulos D, Pala V, Palli D, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, May A, Manjer J, Wallstrom P, Stattin P, Hallmans G, Buckland G, Larranaga N, Chirlaque MD, Martinez C, Redondo Cornejo ML, Ardanaz E, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E (2008). Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3252-3261.
- Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FB, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV, IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 29(11):1282-1291.
- Plummer M (2008). Penalized loss functions for Bayesian model comparison. *Biostatistics* 9(3):523-539.
- Plummer M (2009). Comments on 'The BUGS project: Evolution, critique and future directions'. *Stat Med* 28(25):3073-3074.
- Plymouth A, Viviani S, Hainaut P (2009). Control of hepatocellular carcinoma through hepatitis B vaccination in areas of high endemicity: perspectives for global liver cancer prevention. *Cancer Lett* 286(1):15-21.
- Plymouth A, Chemin I, Boffetta P, Hainaut P (2009). Editorial foreword special issue «hepatocellular carcinoma--a worldwide translational approach». *Cancer Lett* 286(1):3-4.
- Polesel J, Talamini R, La Vecchia C, Levi F, Barzan L, Serraino D, Franceschi S, Dal Maso L (2008). Tobacco smoking and the risk of upper aero-digestive tract cancers: A reanalysis of case-control studies using spline models. *Int J Cancer* 122(10):2398-2402.
- Polesel J, Clifford GM, Rickenbach M, Dal Maso L, Battegay M, Bouchardy C, Furrer H, Hasse B, Levi F, Probst-Hensch NM, Schmid P, Franceschi S (2008). Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 22(2):301-306.
- Polesel J, Serraino D, Zucchetto A, Lucenteforte E, Dal Maso L, Levi F, Negri E, Montella M, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C (2009). Cigarette smoking and endometrial cancer risk: the modifying effect of obesity. *Eur J Cancer Prev* 18(6):476-481.
- Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R (2009). The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 20(2):353-357.
- Pouliquen D, Olivier C, Hervouet E, Pedelaborde F, Debieu E, Le Cabellec MT, Gratas C, Homma T, Meflah K, Vallette FM, Menanteau J (2008). Dietary prevention of malignant glioma aggressiveness, implications in oxidant stress and apoptosis. *Int J Cancer* 123(2):288-295.
- Pujol FH, Navas MC, Hainaut P, Chemin I (2009). Worldwide genetic diversity of HBV genotypes and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 286(1):80-88.
- Purdue MP, Hashibe M, Berthiller J, La Vecchia C, Dal Maso L, Herrero R, Franceschi S, Castellsague X, Wei Q, Sturgis EM, Morgenstern H, Zhang ZF, Levi F, Talamini R, Smith E, Muscat J, Lazarus P, Schwartz SM, Chen C, Neto JE, Wunsch-Filho V, Zaridze D, Koifman S, Curado MP, Benhamou S, Matos E, Szeszenia-Dabrowska N, Olshan AF, Lence J, Menezes A, Daudt AW, Mates IN, Pilarska A, Fabianova E, Rudnai P, Winn D, Ferro G, Brennan P, Boffetta P, Hayes RB (2009). Type of alcoholic beverage and risk of head and neck cancer--a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 169(2):132-142.
- Ramadas K, Arrossi S, Thara S, Thomas G, Jissa V, Fayette JM, Mathew B, Sankaranarayanan R (2008). Which socio-demographic factors are associated with participation in oral cancer screening in the developing world? Results from a population-based screening project in India. *Cancer Detect Prev* 32(2):109-115.
- Randi G, Ferraroni M, Talamini R, Garavello W, Deandrea S, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Glycemic index, glycemic load and thyroid cancer risk. *Ann Oncol* 19(2):380-383.
- Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C (2009). Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 20(1):146-159.
- Rema P, Suchetha S, Thara S, Fayette JM, Wesley R, Sankaranarayanan R (2008). Effectiveness and safety of loop electrosurgical excision procedure in a low-resource setting. *Int J Gynaecol Obstet* 103(2):105-110.
- Reschner A, Harlin H, Laven B, Eriksson F, Pisa P, Egevad L (2009). Expression of immunomodulating genes in prostate cancer and benign prostatic tissue. *Anal Quant Cytol Histol* 31(2):74-82.
- Rey JF, Tanaka S, Lambert R, Tajiri H (2009). Evaluation of the Clinical Outcomes Associated with Exera II and Lucera Endoscopes. *Digestive Endoscopy* 21(Suppl 1):S113-S120.
- Rey JF and Lambert R (2009). Second Look Colonoscopy: Indication and Requirements. *Digestive Endoscopy* 21(Suppl 1):S47-S49.
- Ribeiro RC, Steliarova-Foucher E, Magrath I, Lemerle J, Eden T, Forget C, Mortara I, Tabah-Fisch I, Divino JJ, Miklavek T, Howard SC, Cavalli F (2008). Baseline status of paediatric oncology care in ten low-income or mid-income countries receiving My Child Matters support: a descriptive study. *Lancet Oncol* 9(8):721-729.
- Rinaldi S, Rohrmann S, Jenab M, Biessy C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Mattiello A, Vineis P, Nieters A, Linseisen J, Pischoon T, Boeing H, Hallmans G, Palmqvist R, Manjer J, Wirfalt E, Crowe FL, Khaw KT, Bingham S, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Lund E, Skeie G, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, de Lauzon-Guillain B, Ardanaz E, Jakszyn P, Ramon JJ, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Trichopoulos A, Lagiou P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Slimani N, Ferrari P, Byrnes GB, Riboli E, Kaaks R (2008). Glycosylated hemoglobin and risk of colorectal cancer in men and women, the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3108-3115.
- Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, Metter EJ, Chen C, Weiss NS, Fitzpatrick A, Hsing AW, Lacey JV, Jr., Helzlsouer K, Rinaldi S, Riboli E, Kaaks R, Janssen JA, Wildhagen MF, Schroder FH, Platz EA, Pollak M, Giovannucci E, Schaefer C, Quesenberry CP, Jr., Vogelmann JH, Severi G, English DR, Giles GG, Stattin P, Hallmans G, Johansson M, Chan JM, Gann P, Oliver SE, Holly JM, Donovan J, Meyer F, Bairati I, Galan P (2008). Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 149(7):461-468.
- Roe OD, Creaney J, Lundgren S, Larsson E, Sandeck H, Boffetta P, Nilsen TI, Robinson B, Kjaerheim K (2008). Mesothelin-related predictive and prognostic factors in malignant mesothelioma: a nested case-control study. *Lung Cancer* 61(2):235-243.
- Rohrmann S, Linseisen J, Key TJ, Jensen MK, Overvad K, Johnsen NF, Tjonneland A, Kaaks R, Bergmann MM, Weikert C, Naska A, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Pala V, Sacerdote C, Palli D, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, Gonzalez CA, Larranaga N, Navarro C, Barricarte A, Quiros JR, Martinez-Garcia C, Hallmans G, Stattin P, Manjer J, Wirfalt E, Bingham S, Khaw KT, Egevad L, Ferrari P, Jenab M, Riboli E (2008). Alcohol consumption and the risk for prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(5):1282-1287.
- Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, Boffetta P, Stolzenberg-Solomon RZ, Lowenfels AB, Jensen MK, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Mirmirani G, Lagiou P, Trichopoulos A, Kaaks R, Bergmann MM, Boeing H, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Roddam A, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, Hjartaker A, Lund E, Redondo Cornejo ML, Agudo A, Arriola L, Sanchez MJ, Tormo MJ, Barricarte GA, Lindkvist B, Manjer

- J, Johansson I, Ye W, Slimani N, Duell EJ, Jenab M, Michaud DS, Mouw T, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB (2009). Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 20(5):785-794.
- Rollison DE, Pawlita M, Giuliano AR, Iannacone MR, Sondak VK, Messina JL, Cruse CW, Fenske NA, Glass LF, Kienstra M, Michael KM, Waterboer T, Gheit T, Tommasino M (2008). Measures of cutaneous human papillomavirus infection in normal tissues as biomarkers of HPV in corresponding nonmelanoma skin cancers. *Int J Cancer* 123(10):2337-2342.
- Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Slimani N, Travier N, Besson H, Luan J, Wareham N, Rinaldi S, Couto E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Cottet V, Palli D, Agnoli C, Panico S, Tumino R, Vineis P, Agudo A, Rodriguez L, Sanchez MJ, Amiano P, Barricarte A, Huerta JM, Key TJ, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Rohrmann S, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Johansson I, Hellstrom V, Manjer J, Wirfalt E, Uhre JM, Overvad K, Tjonneland A, Halkjaer J, Lund E, Braaten T, Engeset D, Odysseos A, Riboli E, Peeters PH (2009). Adherence to the mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr* 139(9):1728-1737.
- Rosenblatt R, Jonmarker S, Lewensohn R, Egevad L, Sherif A, Kalkner KM, Nilsson S, Valdman A, Ullen A (2008). Current Status of Prognostic Immunohistochemical Markers for Urothelial Bladder Cancer. *Tumour Biol* 29(5):311-322.
- Rossi M, Negri E, Bosetti C, Dal Maso L., Talamini R, Giacosa A, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio. *Public Health Nutr* 11(2):214-217.
- Rossi M, Negri E, Lagiou P, Talamini R, Dal Maso L., Montella M, Franceschi S, La Vecchia C (2008). Flavonoids and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer* 123(4):895-898.
- Rossi M, McLaughlin JK, Lagiou P, Bosetti C, Talamini R, Lipworth L, Giacosa A, Montella M, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C (2009). Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 20(2):374-378.
- Rossi M, Lipworth L, Dal Maso L, Talamini R, Montella M, Polesel J, McLaughlin JK, Parpinel M, Franceschi S, Lagiou P, La Vecchia C (2009). Dietary glycemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection. *Ann Oncol* 20(10):1736-1740.
- Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM, Martin RM (2009). Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 124(10):2416-2429.
- Rubio I, Bolchi A, Moretto N, Canali E, Gissmann L, Tommasino M, Muller M, Ottonello S (2009). Potent anti-HPV immune responses induced by tandem repeats of the HPV16 L2 (20 -- 38) peptide displayed on bacterial thioredoxin. *Vaccine* 27(13):1949-1956.
- Ruer JB, Pepin L, Gheit T, Vidal C, Kantelip B, Tommasino M, Pretet JL, Mouglin C, Aubin F (2009). Detection of alpha- and beta-human papillomavirus (HPV) in cutaneous melanoma: a matched and controlled study using specific multiplex PCR combined with DNA microarray primer extension. *Exp Dermatol* 18(10):857-862.
- Russell FM, Balloch A, Tang ML, Carapetis JR, Licciardi P, Nelson J, Jenney AW, Tikoduadua L, Waqatakiwira L, Pryor J, Byrnes GB, Cheung YB, Mulholland EK (2009). Immunogenicity following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 27(41):5685-5691.
- Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajes V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, Ferrari P, Byrnes G, Autier P, Peeters PH, Ocke M, Bueno de MB, Johansson I, Hallmans G, Manjer J, Wirfalt E, Gonzalez CA, Navarro C, Martinez C, Amiano P, Suarez LR, Ardanaz E, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Jakobsen MU, Berrino F, Pala V, Palli D, Tumino R, Vineis P, Santucci de MM, Spencer EA, Crowe FL, Bingham S, Khaw KT, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Nothlings U, Olsen KS, Skeie G, Lund E, Trichopoulou A, Oustoglu E, Clavel-Chapelon F, Riboli E (2009). Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 89(1):331-346.
- Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, Cardis E, Deutch Y, Duvdevani S, Zultan A, Novikov I, Freedman L, Wolf M (2008). Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors--a nationwide case-control study. *Am J Epidemiol* 167(4):457-467.
- Sadetzki S, Oberman B, Mandelzweig L, Chetrit A, Ben-Tal T, Jarus-Hakak A, Duvdevani S, Cardis E, Wolf M (2008). Smoking and risk of parotid gland tumors : a nationwide case-control study. *Cancer* 112(9):1974-1982.
- Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, Rudin CM (2009). Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res* 15(18):5626-5645.
- Sangrajrang S, Schmezer P, Burkholder I, Waas P, Boffetta P, Brennan P, Bartsch H, Wiangnon S, Popanda O (2008). Polymorphisms in three base excision repair genes and breast cancer risk in Thai women. *Breast Cancer Res Treat* 111(2):279-288.
- Sangrajrang S, Sato Y, Sakamoto H, Ohnami S, Laird NM, Khuhaprema T, Brennan P, Boffetta P, Yoshida T (2009). Genetic polymorphisms of estrogen metabolizing enzyme and breast cancer risk in Thai women. *Int J Cancer* 125(4):837-843.
- Sankaranarayanan R, Thara S, Esmey PO, Basu P (2008). Cervical cancer: screening and therapeutic perspectives. *Med Princ Pract* 17(5):351-364.
- Sankaranarayanan R (2008). Commentary: Cancer incidence among Asian Indians in India and abroad. *Int J Epidemiol* 37(1):160-161.
- Sankaranarayanan R (2009). HPV vaccination: the promise & problems. *Indian J Med Res* 130(3):322-326.
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, Hingmire S, Malvi SG, Thorat R, Kothari A, Chinoy R, Kelkar R, Kane S, Desai S, Keskar VR, Rajeshwarkar R, Panse N, Dins-haw KA (2009). HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 360(14):1385-1394.
- Sankaranarayanan R, Keshkar V, Kothari A, Kane S, Fayette JM, Shastri S (2009). Effectiveness and safety of loop electrosurgical excision procedure for cervical neoplasia in rural India. *Int J Gynecol Obstet* 104(2):95-99.
- Sankaranarayanan R, Bhatla N, Gravitt PE, Basu P, Esmey PO, Ashrafunnessa KS, Ariyaratne Y, Shah A, Nene BM (2008). Human papillomavirus infection and cervical cancer prevention in India, Bangladesh, Sri Lanka and Nepal. *Vaccine* 26(Suppl 12):M43-M52.
- Sapkota A, Hsu CC, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabianova E, Rudnai P, Janout V, Holcatova I, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M (2008). Dietary risk factors for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in central and eastern Europe. *Cancer Causes Control* 19(10):1161-1170.
- Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetty DH, Roychowdhury S, Dikshit RP, Brennan P, Hashibe M, Boffetta P (2008). Indoor air pollution from solid fuels and risk of hypopharyngeal/laryngeal and lung cancers: a multicentric case-control study from India. *Int J Epidemiol* 37(2):321-328.
- Sauvaget C, Ramadas K, Thara S, Thomas G, Sankaranarayanan R (2008). Tobacco chewing in India. *Int J Epidemiol* 37(6):1242-1245.
- Sauvaget C, Ramadas K, Thomas G, Vinoda J, Thara S, Sankaranarayanan R (2008). Body mass index, weight change and mortality risk in a prospective study in India. *Int J Epidemiol* 37(5):990-1004.
- Sawa T, Mounawar M, Tatemichi M, Gilibert I, Katoh T, Ohshima H (2008). Increased risk of gastric cancer in Japanese subjects is associated with micro-satellite polymorphisms in the heme oxygenase-1 and the inducible nitric oxide synthase gene promoters. *Cancer Lett* 269(1):78-84.
- Sawan C, Vaissiere T, Murr R, Herceg Z (2008). Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. *Mutat Res Fund Mol Mechan Mutagen* 642(1-2):1-13.

- Schenk JM, Riboli E, Chatterjee N, Leitzmann MF, Ahn J, Albanes D, Reding DJ, Wang Y, Friesen MD, Hayes RB, Peters U (2009). Serum retinol and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(4):1227-1231.
- Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM (2009). Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer* 48 (doi: 10.1186/1750-9378-4-8).
- Sebastian S, Azzariti A, Accardi R, Conti D, Pilato B, La Calamita R, Porcelli L, Simone GM, Tommasi S, Tommasino M, Paradiso A (2008). Validation of gefitinib effectiveness in a broad panel of head and neck squamous carcinoma cells. *Int J Mol Med* 21(6):809-817.
- Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V (2009). A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 10(11):1033-1034.
- Seidel A, Spickenheuer A, Straif K, Rihs HP, Marczyński B, Scherenberg M, Dettbarn G, Angerer J, Wilhelm M, Bruning T, Jacob J, Pesch B (2008). New biomarkers of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Toxicol Environ Health A* 71(11-12):734-745.
- Serraino D, Zucchetto A, Suligoi B, Bruzzone S, Camoni L, Boros S, De Paoli A, Dal Maso L, Franceschi S, Rezza G (2009). Survival after AIDS diagnosis in Italy, 1999-2006: a population-based study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52(1):99-105.
- Severi G, Byrnes GB, Hopper JL (2008). Five genetic variants associated with prostate cancer. *N Engl J Med* 358(25):2739-2740.
- Severi G, Hayes VM, Tesoriero AA, Southey MC, Hoang HN, Padilla EJ, Morris HA, English DR, Sutherland RL, Boyle P, Hopper JL, Giles GG (2008). The rs743572 common variant in the promoter of CYP17A1 is not associated with prostate cancer risk or circulating hormonal levels. *BJU Int* 101(4):492-496.
- Sherris J, Wittet S, Kleine A, Sellors J, Luciani S, Sankaranarayanan R, Barone MA (2009). Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. *Int Perspect Sex Reprod Health* 35(3):147-154.
- Shi H, Lambert JM, Hautefeuille A, Bykov VJ, Wiman KG, Hainaut P, de Fromental CC (2008). In vitro and in vivo cytotoxic effects of PRIMA-1 on hepatocellular carcinoma cells expressing mutant p53ser249. *Carcinogenesis* 29(7):1428-1434.
- Shi JF, Qiao YL, Smith JS, Dondog B, Bao YP, Dai M, Clifford GM, Franceschi S (2008). Epidemiology and prevention of human papillomavirus and cervical cancer in China and Mongolia. *Vaccine* 26(Suppl 12):M53-M59.
- Shin A, Cho ER, Kim J, Sung J, Park KW, Lim MK, Shin HR (2009). Factors associated with awareness of infection status among chronic hepatitis B and C carriers in Korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(6):1894-1898.
- Shin HR (2008). [Global activity of cancer registries and cancer control and cancer incidence statistics in Korea.] In Korean. *J Prev Med Pub Health* 41(2):84-91.
- Shukla V, Vaissiere T, Herceg Z (2008). Histone acetylation and chromatin signature in stem cell identity and cancer. *Mutat Res Fund Mol Mechan Mutagen* 637(1-2):1-15.
- Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiebaut AC, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Jakobsen MU, Clavel-Chapelon F, Chajes V, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nothlings U, Trichopoulou A, Naska A, Lagiou P, Panico S, Palli D, Vineis P, Tumino R, Lund E, Kumle M, Skeie G, Gonzalez CA, Ardanaz E, Amiano P, Tormo MJ, Martinez-Garcia C, Quiros JR, Berglund G, Gullberg B, Hallmans G, Lenner P, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Van Gils CH, Key TJ, Crowe FL, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Norat T, Riboli E (2008). Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 88(5):1304-1312.
- Sieri S, Krogh V, Saieva C, Grobbee DE, Bergmann M, Rohrmann S, Tjonneland A, Ferrari P, Chloptsios Y, Dilis V, Jenab M, Linseisen J, Wallstrom P, Johansson I, Chirlaque MD, Sanchez MJ, Niravong M, Clavel-Chapelon F, Welch AA, Allen NE, Bueno-de-Mesquita HB, van der Schouw YT, Sacerdote C, Panico S, Parr CL, Braaten T, Olsen A, Jensen MK, Bingham S, Riboli E, Slimani N (2009). Alcohol consumption patterns, diet and body weight in 10 European countries. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S81-S100.
- Sim MR and Boffetta P (2009). Occupational cancer: an emerging problem in newly industrializing countries. *Asia Pac J Public Health* 21(3):241-243.
- Skeie G, Braaten T, Hjartaker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, Pala V, Palanca A, Niekirk EM, Verhagen H, Avloniti K, Psaltopoulou T, Niravong M, Touvier M, Nimsch K, Haubrock J, Walker L, Spencer EA, Roswall N, Olsen A, Wallstrom P, Nilsson S, Casagrande C, Deharveng G, Hellstrom V, Boutron-Ruault MC, Tjonneland A, Joensen AM, Clavel-Chapelon F, Trichopoulou A, Martinez C, Rodriguez L, Frasca G, Sacerdote C, Peeters PHM, Linseisen J, Schienkiewitz A, Welch AA, Manjer J, Ferrari P, Riboli E, Bingham S, Engeset D, Lund E, Slimani N (2009). Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S226-S238.
- Slimani N, Deharveng G, Southgate DAT, Biessy C, Chajes V, van Bakel MME, Boutron-Ruault MC, McTaggart A, Grioni S, Verkaik-Kloosterman J, Huybrechts I, Amiano P, Jenab M, Vignat J, Bouckaert K, Casagrande C, Ferrari P, Zourna P, Trichopoulou A, Wirfalt E, Johansson G, Rohrmann S, Illner AK, Barricarte A, Rodriguez L, Touvier M, Niravong M, Mulligan A, Crowe F, Ocke MC, van der Schouw YT, Bendinelli B, Lauria C, Brustad M, Hjartaker A, Tjonneland A, Jensen AM, Riboli E, Bingham S (2009). Contribution of highly industrially processed foods to the nutrient intakes and patterns of middle-aged populations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S206-S225.
- Sloan CD, Duell EJ, Shi X, Irwin R, Andrew AS, Williams SM, Moore JH (2009). Ecogeographic genetic epidemiology. *Genet Epidemiol* 33(4):281-289.
- Sloan CD, Andrew AD, Duell EJ, Williams SM, Karagas MR, Moore JH (2009). Genetic population structure analysis in New Hampshire reveals Eastern European ancestry. *PLoS ONE* 4(9):e6928.
- Smith JS, Kumlin U, Nyberg F, Fortes C, Zaridze D, Ahrens W, Bruske-Hohfeld I, Constantinescu V, Ting J, Benhamou S, Simonato L, Boman J, Gaborieau V, Boffetta P (2008). Lack of association between serum antibodies of Chlamydia pneumoniae infection and the risk of lung cancer. *Int J Cancer* 123(10):2469-2471.
- Sortino-Rachou AM, de Camargo Cancela M, Voti L, Curado MP (2009). Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol* 45(3):254-258.
- Sovio U, Bennett AJ, Millwood IY, Molitor J, O'Reilly PF, Timpson NJ, Kaakinen M, Laitinen J, Haukka J, Pillas D, Tzoulaki I, Molitor J, Hoggart C, Coin LJ, Whittaker J, Pouta A, Hartikainen AL, Freimer NB, Widen E, Peltonen L, Elliott P, McCarthy MI, Jarvelin MR (2009). Genetic determinants of height growth assessed longitudinally from infancy to adulthood in the northern Finland birth cohort 1966. *PLoS Genet* 5(3):e1000409.
- Spencer EA, Key TJ, Appleby PN, Van Gils CH, Olsen A, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Touillaud M, Sanchez MJ, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Kaaks R, Riboli E (2009). Prospective study of the association between grapefruit intake and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 20(6):803-809.
- Spurdle AB, Lakhani SR, Healey S, Parry S, Da Silva LM, Brinkworth R, Hopper JL, Brown MA, Babikyan D, Chenevix-Trench G, Tavtigian SV, Goldgar DE (2008). Clinical classification of BRCA1 and BRCA2 DNA sequence variants: the value of cytokeratin profiles and evolutionary analysis--a report from the kConFab Investigators. *J Clin Oncol* 26(10):1657-1663.

- Spurdle AB, Couch FJ, Hogervorst FB, Radice P, Sinilnikova OM, IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Prediction and assessment of splicing alterations: implications for clinical testing. *Hum Mutat* 29(11):1304-1313.
- Steffen A, Schulze MB, Pischon T, Dietrich T, Molina E, Chirlaque MD, Barricarte A, Amiano P, Quiros JR, Tumino R, Mattiello A, Palli D, Vineis P, Agnoli C, Misirli G, Boffetta P, Kaaks R, Rohrmann S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, May AM, Spencer EA, Allen NE, Bingham S, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Stegger J, Manjer J, Lindkvist B, Hallmans G, Stenling R, Lund E, Riboli E, Gonzalez CA, Boeing H (2009). Anthropometry and esophageal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(7):2079-2089.
- Stocks T, Lukanova A, Johansson M, Rinaldi S, Palmqvist R, Hallmans G, Kaaks R, Stattin P (2008). Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. *Int J Obes (Lond)* 32(2):304-314.
- Straif K (2008). The burden of occupational cancer. *Occup Environ Med* 65(12):787-788.
- Straif K, Ibrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianov V (2009). A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 10(5):453-454.
- Subramanian S, Sankaranarayanan R, Bapat B, Somanathan T, Thomas G, Mathew B, Vinoda J, Ramadas K (2009). Cost-effectiveness of oral cancer screening: results from a cluster randomized controlled trial in India. *Bull World Health Organ* 87(3):198-206.
- Sun X, Huang J, Homma T, Kita D, Klocker H, Schaffer G, Boyle P, Ohgaki H (2009). Genetic alterations in the PI3K pathway in prostate cancer. *Anticancer Res* 29(5):1739-1743.
- Suzuki R, Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Tjonneland A, Johnsen NF, Jensen MK, Overvad K, Boeing H, Pischon T, Kaaks R, Rohrmann S, Trichopoulou A, Misirli G, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven F, Sacerdote C, Pala V, Palli D, Tumino R, Ardanaz E, Quiros JR, Larranaga N, Sanchez MJ, Tormo MJ, Jakyszyn P, Johansson I, Stattin P, Berglund G, Manjer J, Bingham S, Khaw KT, Egevad L, Ferrari P, Jenab M, Riboli E (2009). A prospective analysis of the association between dietary fiber intake and prostate cancer risk in EPIC. *Int J Cancer* 124(1):245-249.
- Suzuki R, Allen NE, Appleby PN, Key TJ, Dossus L, Tjonneland A, Fons JN, Overvad K, Sacerdote C, Palli D, Krogh V, Tumino R, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Makrygiannis G, Misirli G, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Diaz MJ, Sanchez MJ, Barricarte GA, Rodriguez SL, Buckland G, Larranaga N, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Kaaks R (2009). Lifestyle factors and serum androgens among middle aged men from seven countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 20(6):811-821.
- Swaminathan R, Selvakumaran R, Vinodha J, Ferlay J, Sauvaget C, Esmay PO, Shanta V, Sankaranarayanan R (2009). Education and cancer incidence in a rural population in south India. *Cancer Epidemiol* 33(2):89-93.
- Szymanska K, Chen JG, Cui Y, Gong YY, Turner PC, Villar S, Wild CP, Parkin DM, Hainaut P (2009). TP53 R249S Mutations, Exposure to Aflatoxin, and Occurrence of Hepatocellular Carcinoma in a Cohort of Chronic Hepatitis B Virus Carriers from Qidong, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(5):1638-1643.
- 't Mannelte A., Dryson E, Walls C, McLean D, McKenzie F, Maule M, Cheng S, Cunningham C, Kromhout H, Boffetta P, Blair A, Pearce N (2008). High risk occupations for non-Hodgkin's lymphoma in New Zealand: case-control study. *Occup Environ Med* 65(5):354-363.
- Talamini R, Polesel J, Spina M, Chimienti E, Seraino D, Zucchetto A, Zanet E, Franceschi S, Tirelli U (2008). The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 122(7):1624-1629.
- Tanaka T, Dufloot-Dancer A, Tiraby M, Piccoli C, Tiraby G, Yamasaki H, Mesnil M (2009). Bystander effect from cytosine deaminase and uracil phosphoribosyl transferase genes in vitro: a partial contribution of gap junctions. *Cancer Lett* 282(1):43-47.
- Tavani A, Bravi F, Dal Maso L, Zucchetto A, Bosetti C, Pelucchi C, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C (2009). Physical activity and risk of endometrial cancer: an Italian case-control study. *Eur J Cancer Prev* 18(4):303-306.
- Tavtigian SV, Greenblatt MS, Lesueur F, Byrnes GB (2008). In silico analysis of missense substitutions using sequence-alignment based methods. *Hum Mutat* 29(11):1327-1336.
- Tavtigian SV, Byrnes GB, Goldgar DE, Thomas A, IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Classification of rare missense substitutions, using risk surfaces, with genetic- and molecular-epidemiology applications. *Hum Mutat* 29(11):1342-1354.
- Tavtigian SV, Greenblatt MS, Goldgar DE, Boffetta P, IARC Unclassified Genetic Variants Working Group (2008). Assessing pathogenicity: overview of results from the IARC Unclassified Genetic Variants Working Group. *Hum Mutat* 29(11):1261-1264.
- Tavtigian SV, Oefner PJ, Babikyan D, Hartmann A, Healey S, Le Calvez-Kelm F, Lesueur F, Byrnes GB, Chuang SC, Forey N, Feuchtinger C, Gioia L, Hall J, Hashibe M, Herte B, Kay-Chopin S, Thomas A, Vallee MP, Voegelé C, Webb PM, Whiteman DC, Sangrairang S, Hopper JL, Southey MC, Andriulis IL, John EM, Chenevix-Trench G (2009). Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in ATM confer increased risk of breast cancer. *Am J Hum Genet* 85(4):427-446.
- Textor S, Durst M, Jansen L, Accardi R, Tommasino M, Trunk MJ, Porgador A, Watzl C, Gissmann L, Cerwenka A (2008). Activating NK cell receptor ligands are differentially expressed during progression to cervical cancer. *Int J Cancer* 123(10):2343-2353.
- Thierry-Chef I, Simon SL, Land CE, Miller DL (2008). Radiation dose to the brain and subsequent risk of developing brain tumors in pediatric patients undergoing interventional neuroradiology procedures. *Radiat Res* 170(5):553-565.
- Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, Boffetta P, Buring JE, Feskanich D, Flanders WD, Jee SH, Katanoda K, Kolonel LN, Lee IM, Marugame T, Palmer JR, Riboli E, Sobue T, Avila-Tang E, Wilkens LR, Samet JM (2008). Lung cancer occurrence in never-smokers: An analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 5(9):e185. doi:10.1371/journal.pmed.0050185.
- Tischkowitz M, Hamel N, Carvalho MA, Birrane G, Soni A, van Beers EH, Joosse SA, Wong N, Novak D, Quenneville LA, Grist SA, Nederlof PM, Goldgar DE, Tavtigian SV, Monteiro AN, Ladias JA, Foulkes WD (2008). Pathogenicity of the BRCA1 missense variant M1775K is determined by the disruption of the BRCT phosphopeptide-binding pocket: a multimodal approach. *Eur J Hum Genet* 16(7):820-832.
- Tischkowitz MD, Yilmaz A, Chen LQ, Karyadi DM, Novak D, Kirchhoff T, Hamel N, Tavtigian SV, Kolb S, Bismar TA, Aloyz R, Nelson PS, Hood L, Narod SA, White KA, Ostrander EA, Isaacs WB, Offit K, Cooney KA, Stanford JL, Foulkes WD (2008). Identification and characterization of novel SNPs in CHEK2 in Ashkenazi Jewish men with prostate cancer. *Cancer Lett* 270(1):173-180.
- Tramacere I, Gallus S, Zuccaro P, Colombo P, Rossi S, Boffetta P, La Vecchia C (2009). Socio-demographic variation in smoking habits: Italy, 2008. *Prev Med* 48(3):213-217.
- Travier N, Agudo A, May AM, Gonzalez C, Luan J, Besson H, Wareham NJ, Slimani N, Rinaldi S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Palli D, Agnoli C, Mattiello A, Tumino R, Vineis P, Rodriguez L, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Norat T, Mouw T, Key TJ, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, Orfanos P, Naska A, Trichopoulou A, Rohrmann S, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Hallmans G, Johansson I, Manjer J, Lindkvist B, Jakobsen MU, Overvad K, Tjonneland A, Halkjaer J, Lund E, Braaten T, Odysseos A, Riboli E, Peeters PH (2009). Smoking and body fatness measurements: a cross-sectional analysis in the EPIC-PANACEA study. *Prev Med* 49(5):365-373.
- Travis RC, Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjonneland A, Olsen A, Linseisen J, Kaaks R, Boeing H, Kroger J, Trichopoulou A, Dilis V, Tri-

- chopoulos D, Vineis P, Palli D, Tumino R, Sieri S, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Chirilaque MD, Barricarte A, Larranaga N, Gonzalez CA, Arguelles MV, Sanchez MJ, Stattin P, Hallmans G, Khaw KT, Bingham S, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Riboli E, Key TJ (2009). Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol* 169(10):1223-1232.
- Trinchet JC, Alperovitch A, Bedossa P, Degos F, Hainaut P, Beers BV (2009). [Epidemiology, prevention, screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma]. *Bull Cancer* 96(1):35-43.
- Udler MS, Meyer KB, Pooley KA, Karlins E, Struewing JP, Zhang J, Doody DR, MacArthur S, Tyrer J, Pharoah PD, Luben R, Bernstein L, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Ursin G, Press MF, Brennan P, Sangrajrang S, Gaborieau V, Ode-frey F, Shen CY, Wu PE, Wang HC, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Ponder BA, Haiman CA, Malone KE, Dunning AM, Ostrander EA, Easton DF (2009). FGFR2 variants and breast cancer risk: fine-scale mapping using African American studies and analysis of chromatin conformation. *Hum Mol Genet* 18(9):1692-1703.
- Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjose S., Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Munoz N, Meijer CJ, Franceschi S (2008). Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol* 37(3):536-546.
- Vaissiere T, Sawan C, Herceg Z (2008). Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat Res Rev Mutat Res* 659(1-2):40-48.
- Vaissiere T, Hung RJ, Zaridze D, Moukeria A, Cuenin C, Fasolo V, Ferro G, Paliwal A, Hainaut P, Brennan P, Tost J, Boffetta P, Herceg Z (2009). Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. *Cancer Res* 69(1):243-252.
- Vaissiere T, Cuenin C, Paliwal A, Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, Airoldi L, Dunning A, Garte S, Hainaut P, Malaveille C, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Kaladidi A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Kumle M, Gonzalez CA, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quiros JR, Berglund G, Jansson L, Jarvholm B, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Hainaut P, Herceg Z (2009). Quantitative analysis of DNA methylation after whole bisulfite amplification of a minute amount of DNA from body fluids. *Epigenetics* 4(4):221-230.
- Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, Martinez-Maza O, Becker N, Bracci PM, Melbye M, Smedby KE, Engels EA, Turner J, Vineis P, Costantini AS, Holly EA, Kane E, Spinelli JJ, La Vecchia C, Zheng T, Chiu BC, Dal ML, Cocco P, Maynadie M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Davis S, Severson R, Cerhan JR, Breen EC, Birmann B, Cozen W, Grulich AE (2009). Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res* 69(16):6482-6489.
- Valsecchi MG and Steliarova-Foucher E (2008). Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? *Lancet Oncol* 9(2):159-167.
- van Bakel MM, Slimani N, Feskens EJ, Du H, Beulens JW, van der Schouw YT, Brighenti F, Halkjaer J, Cust AE, Ferrari P, Brand-Miller J, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters P, Ardanaz E, Dorronsoro M, Crowe FL, Bingham S, Rohrmann S, Boeing H, Johansson I, Manjer J, Tjonneland A, Overvad K, Lund E, Skeie G, Mattiello A, Salvini S, Clavel-Chapelon F, Kaaks R (2009). Methodological challenges in the application of the glycemic index in epidemiological studies using data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Nutr* 139(3):568-575 + supplementary material.
- van Bakel MM, Kaaks R, Feskens EJM, Rohrmann S, Welch AA, Pala V, Avloniti K, van der Schouw YT, van dA, Du H, Halkjaer J, Tormo MJ, Cust AE, Brighenti F, Beulens JW, Ferrari P, Biessy C, Lentjes M, Spencer EA, Panico S, Masala G, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Clavel-Chapelon F, Touvier M, Skeie G, Rinaldi S, Sonestedt E, Johansson I, Schulze M, Ardanaz E, Buckland G, Tjonneland A, Overvad K, Bingham S, Riboli E, Slimani N (2009). Dietary glycaemic index and glycaemic load in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S188-S205.
- van Duijnhoven FJ, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, Casagrande C, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nothlings U, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Misirli G, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, Van Gils CH, Ocke MC, Lund E, Engeset D, Skeie G, Suarez LR, Gonzalez CA, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, Berglund G, Manjer J, Hallmans G, Palmqvist R, Bingham SA, Khaw KT, Key TJ, Allen NE, Boffetta P, Slimani N, Rinaldi S, Gallo V, Norat T, Riboli E (2009). Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 89(5):1441-1452.
- Van Le H, Schoenbach VJ, Herrero R, Anh THP, Hieu TN, Thuy TN, Munoz N, Franceschi S, Vaccarella S, Parkin MD, Snijders PJF, Morrow RA, Smith JS (2009). Herpes Simplex Virus Type-2 Seropositivity Among Ever Married Women in South and North Vietnam: A Population-Based Study. *Sex Transm Infect* 36(10):616-620.
- Vaninetti NM, Geldenhuys L, Porter GA, Risch H, Hainaut P, Guernsey DL, Casson AG (2008). Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and p53 mutations in the molecular pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Mol Carcinog* 47(4):275-285.
- Vereecken C, Huybrechts I, Maes L, De Henauw S (2008). Food consumption among preschoolers. Does the school make a difference? *Appetite* 51(3):723-726.
- Vereecken C, Huybrechts I, van Houte H, Martens V, Wittebroodt I, Maes L (2009). Results from a dietary intervention study in preschools «Beastly Healthy at School». *Int J Public Health* 54(3):142-149.
- Verheus M, McKay JD, Kaaks R, Canzian F, Biessy C, Johansson M, Grobbee DE, Peeters PH, Van Gils CH (2008). Common genetic variation in the IGF-1 gene, serum IGF-I levels and breast density. *Breast Cancer Res Treat* 112(1):109-122.
- Vesper HW, Slimani N, Hallmans G, Tjonneland A, Agudo A, Benetou V, Bingham S, Boeing H, Boutron-Ruault MC, Bueno-de-Mesquita HB, Chirilaque D, Clavel-Chapelon F, Crowe F, Drogan D, Ferrari P, Johansson I, Kaaks R, Linseisen J, Lund E, Manjer J, Mattiello A, Palli D, Peeters PH, Rinaldi S, Skeie G, Trichopoulou A, Vineis P, Wirfalt E, Overvad K, Stromberg U (2008). Cross-sectional study on acrylamide hemoglobin adducts in subpopulations from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *J Agric Food Chem* 56(15):6046-6053.
- Viel JF, Cardis E, Moissonnier M, de Seze R, Hours M (2009). Radiofrequency exposure in the French general population: band, time, location and activity variability. *Environ Int* 35(8):1150-1154.
- Viel JF, Clerc S, Barrera C, Rymzhanova R, Moissonnier M, Hours M, Cardis E (2009). Residential exposure to radiofrequency fields from mobile phone base stations, and broadcast transmitters: a population-based survey with personal meter. *Occup Environ Med* 66(8):550-556.
- Vineis P, Brennan P, Canzian F, Ioannidis JP, Mattullo G, Ritchie M, Stromberg U, Taioli E, Thompson J (2008). Expectations and challenges stemming from genome-wide association studies. *Mutagenesis* 23(6):439-444.
- Viviani S, Carrieri P, Bah E, Hall AJ, Kirk GD, Mendy M, Montesano R, Plymoth A, Sam O, Van der Sande M, Whittle H, Hainaut P (2008). 20 years into the Gambia Hepatitis Intervention Study: assessment of initial hypotheses and prospects for evaluation of protective effectiveness against liver cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(11):3216-3223.
- Volpato CB, Martinez-Alfaro M, Corvi R, Gabus C, Sauvaigo S, Ferrari P, Bonora E, De Grandi A, Romeo G (2008). Enhanced sensitivity of the RET proto-oncogene to ionizing radiation in vitro. *Cancer Res* 68(21):8986-8992.

- Vrieling A, Verhage BA, van Duijnhoven FJ, Jenab M, Overvad K, Tjonneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Rohrmann S, Boeing H, Nothlings U, Trichopoulou A, John T, Dimosthenes Z, Palli D, Sieri S, Mattiello A, Tumino R, Vineis P, Van Gils CH, Peeters PH, Engeset D, Lund E, Rodriguez SL, Jakszyn P, Larranaga N, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Ardanaz E, Manjer J, Lindkvist B, Hallmans G, Ye W, Bingham S, Khaw KT, Roddam A, Key T, Boffetta P, Duell EJ, Michaud DS, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB (2009). Fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 124(8):1926-1934.
- Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, Auvinen A, Gilbert E, Habib RR, Malke H, Muirhead CR, Richardson DB, Rogel A, Schubauer-Berigan M, Tardy H, Telle-Lamberton M (2008). Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers. *Radiat Res* 170(5):661-665.
- Vrijheid M, Armstrong BK, Bedard D, Brown J, Del-tour I, Iavarone I, Krewski D, Lagorio S, Moore S, Richardson L, Giles GG, McBride M, Parent ME, Siemiatycki J, Cardis E (2009). Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 19(4):369-381.
- Vrijheid M, Mann S, Vecchia P, Wiart J, Taki M, Ardoino L, Armstrong BK, Auvinen A, Bedard D, Berg-Beckhoff G, Brown J, Chetrit A, Collatz-Christensen H, Combalot E, Cook A, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hepworth SJ, Hours M, Iavarone I, Johansen C, Krewski D, Kurtzio P, Lagorio S, Lonn S, McBride M, Montestrucq L, Parslow RC, Sadetzki S, Schuz J, Tynes T, Woodward A, Cardis E (2009). Determinants of mobile phone output power in a multinational study: implications for exposure assessment. *Occup Environ Med* 66(10):664-671.
- Vrijheid M, Richardson L, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Carroll M, Chetrit A, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hours M, Iavarone I, Lagorio S, Lonn S, McBride M, Parent ME, Sadetzki S, Salminen T, Sanchez M, Schlehofer B, Schuz J, Siemiatycki J, Tynes T, Woodward A, Yamaguchi N, Cardis E (2009). Quantifying the impact of selection bias caused by nonparticipation in a case-control study of mobile phone use. *Ann Epidemiol* 19(1):33-41.
- Wang R, Zhang Y, Lan Q, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Dosemeci M, Rothman N, Zhu Y, Qin Q, Zheng T (2009). Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 169(2):176-185.
- Watanabe T, Vital A, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H (2009). Selective acquisition of IDH1 R132C mutations in astrocytomas associated with Li-Fraumeni syndrome. *Acta Neuropathol* 117(6):653-656.
- Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H (2009). IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 174(4):1149-1153.
- Watanabe T, Nobusawa S, Lu S, Huang J, Mittelbronn M, Ohgaki H (2009). Mutational inactivation of the nijmegen breakage syndrome gene (NBS1) in glioblastomas is associated with multiple TP53 mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 68(2):210-215.
- Weikert C, Dietrich T, Boeing H, Bergmann MM, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Allen N, Key T, Lund E, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Rohrmann S, Linseisen J, Pischon T, Trichopoulou A, Weinehall L, Johansson I, Sanchez MJ, Agudo A, Barricarte A, Amiano P, Chirlaque MD, Quiros JR, Wirfalt E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Vrieling A, Pala V, Palli D, Vineis P, Tumino R, Panico S, Bingham S, Khaw KT, Norat T, Jenab M, Ferrari P, Slimani N, Riboli E (2009). Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer* 125(2):406-412.
- Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Trichopoulou A, Mountokalakis T, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Verschuren WM, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorransoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Allen N, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Ferrari P, Norat T, Riboli E (2008). Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 167(4):438-446.
- Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, Fears TR, Chatterjee N, Hsing AW, Crawford ED, Andriole GL, Kaaks R, Hayes RB (2008). Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. *Int J Cancer* 122(10):2345-2350.
- Welch AA, Fransen H, Jenab M, Boutron-Ruault MC, Tumino R, Agnoli C, Ericson U, Johansson I, Ferrari P, Engeset D, Lund E, Lentjes M, Key T, Touvier M, Niravong M, Larranaga N, Rodriguez L, Ocke MC, Peeters PHM, Tjonneland A, Bjerregaard L, Vasilopoulou E, Dilis V, Linseisen J, Nothlings U, Riboli E, Slimani N, Bingham S (2009). Variation in intakes of calcium, phosphorus, magnesium, iron and potassium in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr* 63(Suppl. 4):S101-S121.
- Wheeler CM and Franceschi S (2008). EUROGIN 2007 roadmap - Conclusion. *Vaccine* 26(Suppl 1):A28-A31.
- Wild CP and Montesano R (2009). A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett* 286(1):22-28.
- Willett EV, Morton LM, Hartge P, Becker N, Bernstein L, Boffetta P, Bracci P, Cerhan J, Chiu BC, Cocco P, Dal Maso L., Davis S, de Sanjose S., Smedby KE, Ennas MG, Foretova L, Holly EA, La Vecchia C, Matsuo K, Maynadie M, Melbye M, Neri E, Nieters A, Severson R, Slager SL, Spinelli JJ, Staines A, Talamini R, Vornanen M, Weisenburger DD, Roman E (2008). Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer* 122(9):2062-2070.
- Won YJ, Sung J, Jung KW, Kong HJ, Park S, Shin HR, Park EC, Ahn YO, Hwang IK, Lee DH, Choi JS, Kim WC, Lee TY, Yoo CI, Bae JM, Kim ON, Chung W, Kong IS, Lee DH, Lee JS (2009). Nationwide cancer incidence in Korea, 2003-2005. *Cancer Res Treat* 41(3):122-131.
- Wong EM, Tesoriero AA, Pupo GM, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, Mann GJ, Goldgar DE, Southey MC (2008). Is MSH2 a breast cancer susceptibility gene? *Fam Cancer* 7(2):151-155.
- Woodruff TJ, Zeise L, Axelrad DA, Guyton KZ, Janssen S, Miller M, Miller GG, Schwartz JM, Alexeeff G, Anderson H, Birnbaum L, Bois F, Coglianov VJ, Crofton K, Euling SY, Foster PM, Germolec DR, Gray E, Hattis DB, Kyle AD, Luebke RW, Luster MI, Portier C, Rice DC, Solomon G, Vandenberg J, Zoeller RT (2008). Meeting report: moving upstream-evaluating adverse upstream end points for improved risk assessment and decision-making. *Environ Health Perspect* 116(11):1568-1575.
- Yang JJ, Ko KP, Cho LY, Shin A, Gwack J, Chang SH, Shin HR, Yoo KY, Kang D, Park SK (2009). The role of TNF genetic variants and the interaction with cigarette smoking for gastric cancer risk: a nested case-control study. *BMC cancer* 9(1):238.
- Yokoo H, Tanaka Y, Nobusawa S, Nakazato Y, Ohgaki H (2008). Immunohistochemical and ultrastructural characterization of brain tumors in S100beta-v-erbB transgenic rats. *Neuropathology* 28(6):591-598.
- Yokoo H, Tanaka Y, Nobusawa S, Nakazato Y, Ohgaki H (2009). [Analysis of S100beta-v-erbB transgenic rats prone to brain tumors]. *Brain Nerve* 61(7):765-772.
- Yuille M, van Ommen GJ, Brechot C, Cambon-Thomsen A, Dagher G, Landegren U, Litton JE, Pasterk M, Peltonen L, Taussig M, Wichmann HE, Zatloukal K (2008). Biobanking for Europe. *Brief Bioinform* 9(1):14-24.
- Zache N, Lambert JM, Wiman KG, Bykov VJ (2008). PRIMA-1MET inhibits growth of mouse tumors carrying mutant p53. *Cell Oncol* 30(5):411-418.
- Zalcman G, Bergot E, Hainaut P (2008). Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations. *N Engl J Med* 358(15):1635-1636.
- Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Boroda A, Karpov R, Lazarev A, Konobeevskaya I, Igitov V, Terechova T, Boffetta P, Peto R (2009). Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet* 373(9682):2201-2214.

Zaridze D, Maximovitch D, Lazarev A, Igitov V, Boroda A, Boreham J, Boyle P, Peto R, Boffetta P (2009). Alcohol poisoning is a main determinant of recent mortality trends in Russia: evidence from a detailed analysis of mortality statistics and autopsies. *Int J Epidemiol* 38(1):143-153.

Zawlik I, Vaccarella S, Kita D, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H (2009). Promoter Methylation and Polymorphisms of the MGMT Gene in Glioblastomas: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 32(1):21-29.

Zehbe I, Richard C, DeCarlo CA, Shai A, Lambert PF, Lichtig H, Tommasino M, Sherman L (2009). Human papillomavirus 16 E6 variants differ in their dysregulation of human keratinocyte differentiation and apoptosis. *Virology* 383(1):69-77.

Zendejdel K, Nyren O, Luo J, Dickman PW, Boffetta P, Englund A, Ye W (2008). Risk of gastroesophageal cancer among smokers and users of Scandinavian moist snuff. *Int J Cancer* 122(5):1095-1099.

Zhang Y, Sanjose SD, Bracci PM, Morton LM, Wang R, Brennan P, Hartge P, Boffetta P, Becker N, Maynadie M, Foretova L, Cocco P, Staines A, Holford T, Holly EA, Nieters A, Benavente Y, Bernstein L, Zahm SH, Zheng T (2008). Personal use of hair dye and the risk of certain subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol* 167(11):1321-1331.

Zhang Y, Guo GL, Han X, Zhu C, Kilfoy BA, Zhu Y, Boyle P, Zheng T (2008). Do Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) Increase the Risk of Thyroid Cancer? *Biosci Hypotheses* 1(4):195-199.

Zucchetto A, Talamini R, Dal Maso L, Negri E, Polesel J, Ramazzotti V, Montella M, Canzonieri V, Serraino D, La Vecchia C, Franceschi S (2008). Reproductive, menstrual, and other hormone-related factors and risk of renal cell cancer. *Int J Cancer* 123(9):2213-2216.

Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, Montella M, La Vecchia C, Franceschi S, Talamini R (2009). Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 18(4):316-321.

