

SECTION GENETIQUE (GEN)

Chef

D^r Paul Brennan

Groupe Epidémiologie génétique (GEP)

Chef

D^r Paul Brennan

Chercheurs

D^{re} Estelle Chanudet-van den Brink
(jusqu'en juillet 2020)
D^{re} Ana Carolina de Carvalho Peters
D^{re} Aida Ferreira-Iglesias
D^r Mattias Johansson
D^{re} Sandra Perdomo Velasquez
D^{re} Hilary Robbins
D^r Mahdi Sheikh
D^{re} Shama Virani

Assistants techniques

M^{me} Karine Alcalá
M^{me} Valérie Gaborieau
M^{me} Sandrine Magat
(jusqu'en janvier 2020)
M^{me} Hélène Renard

Technicien de laboratoire

M^{me} Priscilia Chopard

Assistant de projet

M^{me} Laurène Bouvard

Secrétariat

M^{me} Juliette Prazak
M^{me} Aurélie Rosado
(jusqu'en octobre 2021)
M^{me} Andreea Spanu
M^{me} Charlotte Volatier
(jusqu'en janvier 2020)

Chercheur extérieur

D^{re} Emily Banks (jusqu'en mars 2020)

Boursiers postdoctoraux

D^r Ricardo Cortez Cardoso Penha
D^{re} Xiaoshuang Feng
D^{re} Aida Ferreira-Iglesias
(jusqu'en juillet 2020)
D^{re} Florence Guida
(jusqu'en août 2021)
D^r Jean-Noël Hubert
(jusqu'en décembre 2020)
D^{re} Daniela Mariosa
D^{re} Maja Milojevic
D^r Dariush Nasrollahzadeh Nesheli
(jusqu'en juillet 2021)
D^{re} Justina Onwuka
D^{re} Fadoua Rafii
(jusqu'en septembre 2021)
D^r Sergey Senkin
D^r Mahdi Sheikh (jusqu'en juin 2021)
D^r Karl Smith-Byrne
(jusqu'en novembre 2021)

Etudiants

M^{me} Elmira Ebrahimi
M. Luis Enrique Romero Cruz
M^{me} Hana Zahed

Groupe Prédispositions génétiques au cancer (GCS)

Chef

D^r James McKay

Chercheurs

D^{re} Behnoush Abedi-Ardekani
D^r Nicolas Alcalá
D^{re} Lynnette Fernandez-Cuesta
D^r Matthieu Foll
D^{re} Florence Le Calvez-Kelm

Chercheurs extérieurs

D^r Arash Nikmanesh
D^r Dariush Nasrollahzadeh Nesheli

Techniciens de laboratoire

M^{me} Amélie Chabrier
M^{me} Nathalie Forey

Bioinformaticien

D^{re} Catherine Voegele

Secrétariat

M^{me} Isabelle Rondy

Boursiers postdoctoraux

D^r Nicolas Alcalá
(jusqu'en mars 2020)
D^r Joshua Atkins
D^r Alex Di Genova Bravo
D^{re} Alexandra Sexton-Oates

Etudiants

M. Ricardo Blazquez Encinas Rey
(jusqu'en décembre 2021)
M. Antoine Boureille
(jusqu'en août 2020)
M^{me} Virginia Diez-Obrero
(jusqu'en décembre 2020)
M^{me} Aurélie Gabriel
(jusqu'en janvier 2021)
M. Colin Giacobi
(jusqu'en août 2020)
M. Boris Lipinski
(jusqu'en août 2020)
M^{me} Lise Mangiante
M^{me} Emilie Mathian
M^{me} Mathilde Persch
(jusqu'en septembre 2021)

La Section Génétique (GEN) réunit les Groupes Epidémiologie génétique (GEP) et Prédispositions génétiques au cancer (GCS). Ses travaux combinent de vastes études en population avec des compétences de laboratoire et en bioinformatique, pour identifier des gènes et des profils génétiques particuliers participant à la cancérogenèse et élucider la façon dont ils exercent leurs effets en interaction avec des facteurs environnementaux. La Section GEN cherche également à identifier les individus qui présentent un risque de cancer suffisamment élevé pour tirer parti des possibles stratégies de dépistage.

Les projets de la Section GEN nécessitent généralement un important travail de terrain en collaboration avec des chercheurs extérieurs, afin de mettre en œuvre des études épidémiologiques de grande envergure permettant de recueillir des données cliniques et d'ex-

position adéquates, ainsi que des échantillons biologiques. C'est l'approche adoptée par le Groupe GEP dont les activités en matière d'analyse génétique des lignées germinales englobent des études de génotypage pangénomique et des travaux de séquençage approfondis. Les recherches du Groupe GEP consistent également à évaluer les expositions aux facteurs non génétiques, d'une part à cause de leur impact important sur l'incidence des cancers, et d'autre part pour permettre une évaluation précise des interactions gène-environnement. A l'inverse, le Groupe GCS axe davantage ses recherches sur l'identification de variants génétiques rares ou peu fréquents, susceptibles d'exercer un effet plus important que les polymorphismes nucléotidiques courants, mais dont la faible fréquence ne permet pas leur détection par les techniques actuelles de génotypage pangénomique. Pour étudier ces variants rares et élucider la façon

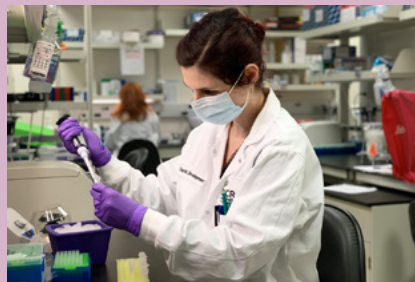
dont ils peuvent conférer une prédisposition génétique au cancer, le Groupe GCS utilise les techniques de génomique et de bioinformatique, en complément d'approches plus traditionnelles. Son programme de recherche vient ainsi compléter celui du Groupe GEP. Il offre, par ailleurs, une plateforme de techniques génomiques haut débit et des services de bioinformatique, en appui aux projets d'épidémiologie moléculaire de la Section GEN et à d'autres études génomiques menées au CIRC.

Depuis le 1^{er} janvier 2021, suite au lancement de la Stratégie à moyen terme 2021–2025 du CIRC et à la mise en œuvre de la nouvelle organisation structurelle, la Section GEN a été rebaptisée Branche Epidémiologie génomique pour mieux rendre compte du large éventail de recherches scientifiques en cours.

PROJET MUTOGRAPHS : CONSTITUTION D'UNE GRANDE BANQUE DE DONNEES BIOLOGIQUES SUR LE CANCER DANS CINQ CONTINENTS

En collaboration avec le Groupe GCS, la Section Environnement et rayonnements (ENV), le Groupe Services de laboratoire et Biobanque (LSB) et la Section Soutien à la recherche (SSR), le Groupe GEP a consacré d'importantes ressources au recrutement de grandes séries de cas de cancer, comportant des échantillons biologiques et des informations tirées de questionnaires détaillés, dans le cadre du projet *Mutographs* financé par le programme mondial *Grand Challenge*. Au cours de l'exercice 2020–2021, la pandémie de COVID-19 a eu un impact majeur sur le recrutement et les délais d'analyse. Toutefois, le Groupe GEP a travaillé en étroite collaboration avec tous les centres participant au projet et a adapté les protocoles de recrutement et de traitement des données et des échantillons biologiques pour se conformer aux restrictions engendrées par la pandémie et poursuivre sa participation à l'avancement du projet au niveau local.

Ontario Institute for Cancer Research, Toronto, Canada. Avec l'aimable autorisation du *Pancreatic Cancer Toronto*, Canada.



Centre de recherche sur les maladies digestives, Téhéran, République islamique d'Iran. Avec l'aimable autorisation du Centre de recherche sur les maladies digestives, Université des sciences médicales de Téhéran, République islamique d'Iran.



Hospital italiano de Buenos Aires, Argentine. Avec l'aimable autorisation de l'*Hospital italiano de Buenos Aires*, Argentine.



GROUPE EPIDEMIOLOGIE GENETIQUE (GEP)

Au cours de l'exercice 2020–2021, le Groupe Epidémiologie génétique (GEP) a poursuivi ses travaux visant à mieux comprendre les causes de cancer et la façon dont la génomique peut contribuer

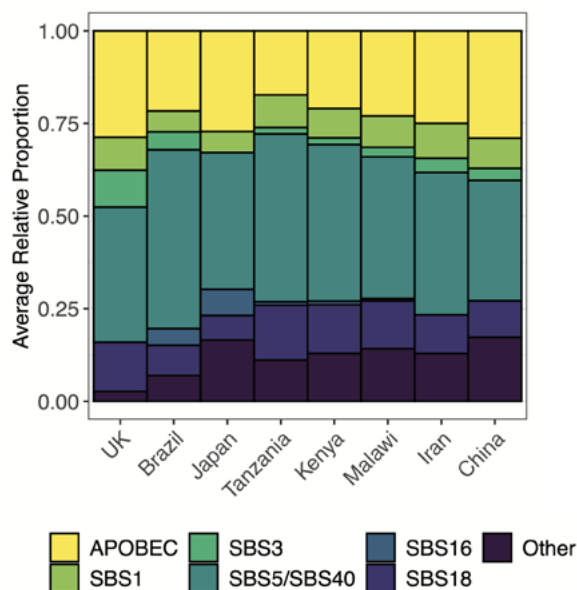
à la détection précoce du cancer et à prédire son issue (Ginsburg et coll., 2021a). Quelques travaux marquants du Groupe au cours de cet exercice sont décrits ci-dessous.

IDENTIFICATION DE NOUVELLES CAUSES DE DIFFERENTS TYPES DE CANCER GRACE A L'ETUDE DES SIGNATURES MUTATIONNELLES : PROJET *MUTOGRAPHS*

Tableau 1. Etat d'avancement du projet *Mutographs* en matière de collecte et de traitement des échantillons par type de cancer

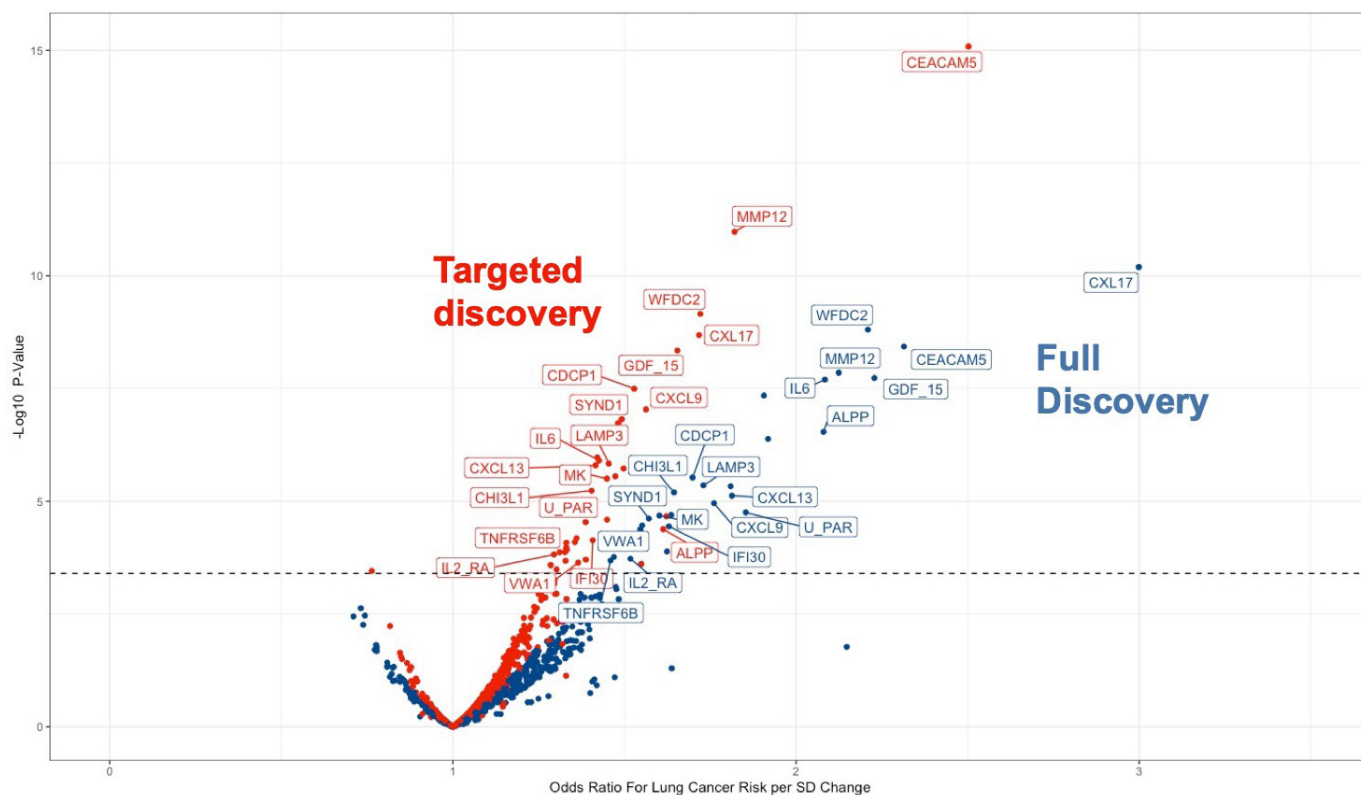
Type d'échantillon	Echantillons et données au CIRC	Echantillons envoyés au Wellcome Sanger Institute	Séquençages pangénomiques effectués	Objectif	Pourcentage de l'objectif atteint (%)
Carcinome épidermoïde de l'œsophage	1482	671	552	552	100
Carcinome à cellules rénales	1261	1141	594	1000	59
Cancer colorectal	1378	386	150	1000	15
Cancer de la tête et du cou	622	186	0	300	0
Adénocarcinome canalaire pancréatique	693	297	115	650	18
Adénocarcinome de l'œsophage	704	262	110	650	17
Total	6140	2943	1521	3852	39

Figure 1. Les attributions relatives moyennes des signatures de substitution de base (SBS pour *single base substitution*) COSMIC sont largement similaires entre tous les pays. Les signatures représentant moins de 5 % en moyenne (excepté SBS3 et SBS16) sont regroupées dans l'« autre » catégorie. Reproduit avec l'autorisation de Moody et coll. (2021). © 2021, l'auteur, sous licence exclusive à Springer Nature America, Inc.



Le projet *Mutographs* vise à comprendre l'étiologie de cinq types de cancer sur cinq continents en établissant des profils de signatures mutationnelles. Le Groupe GEP a coordonné le recrutement initial de 6000 cas ; les échantillons de 3000 d'entre eux ont été traités au CIRC avant d'être envoyés au *Wellcome Sanger Institute* pour leur séquençage pangénomique (Tableau 1). En 2021, le Groupe GEP a terminé le séquençage sur un premier groupe de 1552 cas de cancer. Les données cliniques, génomiques et d'exposition seront rendues publiques sur la plateforme ARGO (*Accelerating Research in Genomic Oncology*) du Consortium international sur la génomique du cancer (ICGC pour *International Cancer Genome Consortium*). L'analyse des 552 échantillons de cancer de l'œsophage, provenant de huit pays présentant différents taux d'incidence, a montré une prévalence élevée des signatures APOBEC chez tous les cas, ainsi que des signatures mutationnelles particulières liées aux consommations d'opium et d'alcool, et au déficit de réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue (Figure 1) (Moody et coll., 2021). Concernant le cancer du rein, les premiers résultats de l'analyse en cours sur près de 1000 cas mettent en lumière la contribution de facteurs environnementaux au risque plus élevé observé pour ce cancer en Europe centrale. Le Groupe GEP concentre désormais la majeure partie de ses travaux de traitement et de séquençage sur les échantillons des cas de cancer de la tête et du cou, de cancer colorectal, d'adénocarcinome gastro-œsophagien et d'adénocarcinome du pancréas. Basées sur la même conception et la même méthodologie que le projet *Mutographs*, trois autres études ont été lancées en parallèle sur des expositions géographiques particulières. Ainsi, le Groupe GEP étudie dans la région des Balkans

Figure 2. Graphique du volcan représentant les protéines associées au risque de cancer du poumon après prise en compte de multiples comparaisons à la fois dans la phase de découverte initiale et dans la phase de réplication. SD (standard deviation) : écart-type. © CIRC.



de possibles sources d'exposition à l'acide aristolochique, susceptibles de provoquer des cancers du rein et des voies urinaires. Il cherche également à élucider le rôle de la consommation d'opium comme facteur étiologique du cancer de la vessie dans la province du Kerman, en République islamique d'Iran. Enfin, en Inde, le Groupe GEP étudie les variations de profil mutationnel des cas de cancer de la vésicule biliaire entre les régions à forte et à faible incidence.

EVALUATION DES STRATEGIES POUR AMELIORER LA DETECTION PRECOCE DU CANCER DU POUMON ET LES CHANCES DE SURVIE

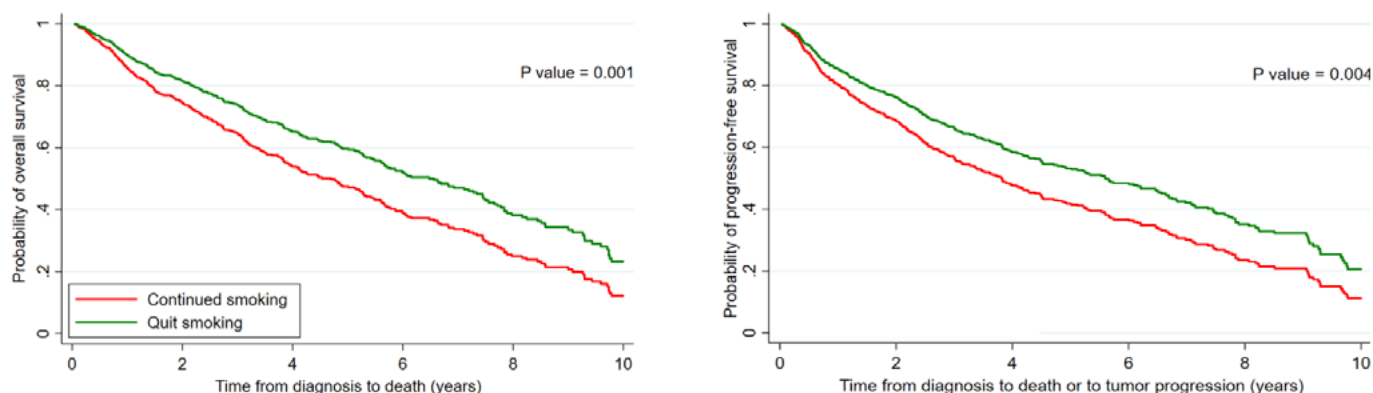
L'objectif général est d'identifier les individus qui présentent un risque de cancer du poumon suffisamment élevé, justifiant le dépistage et la détection précoce de la maladie. A cette fin, le Groupe GEP a adopté une première approche consistant à développer et à valider des modèles de prédiction du risque en exploitant les grandes quantités

de données recueillies et harmonisées dans le cadre du Consortium de cohortes de cancer du poumon (LC3 pour *Lung Cancer Cohort Consortium*), notamment concernant les facteurs de risque et l'issue de la maladie, à partir de plus de 20 cohortes du monde entier, comptant plus 2,5 millions d'individus originaires de 15 pays (Robbins et coll., 2021). De plus, dans le cadre de l'Analyse intégrative de l'étiologie et du risque de cancer du poumon (étude INTEGRAL), le Groupe GEP examine tout un éventail de biomarqueurs pour prédire le risque de cancer du poumon. D'après les premiers résultats, les biomarqueurs protéiques circulants présentent le potentiel le plus prometteur pour identifier les personnes les plus susceptibles de tirer profit d'un dépistage. Le groupe a terminé l'analyse initiale de 1200 protéines sur 252 paires cas-témoins provenant de deux cohortes LC3. Il a ainsi identifié les cinq groupes de protéines les plus prédictifs, qui ont ensuite été analysés sur 477 paires cas-témoins provenant de quatre cohortes supplémentaires (Figure 2).

L'ARRÊT DU TABAC APRES LE DIAGNOSTIC D'UN CANCER DU POUMON AUGMENTE LES CHANCES DE SURVIE

Le Groupe GEP a étudié l'impact de l'arrêt du tabac sur la survie au cancer du poumon, à partir des données recueillies dans le cadre d'une étude collaborative de 15 ans avec le Centre national de recherche médicale en oncologie N.N. Blokhin de l'Académie russe des sciences médicales. Il a ainsi montré que l'arrêt du tabac après le diagnostic du cancer du poumon améliorerait considérablement la survie sans progression, de même que la survie globale, chez les fumeurs actifs diagnostiqués avec un cancer du poumon à un stade précoce. Des effets similaires ont été observés chez les fumeurs légers à modérés et chez les gros fumeurs, ainsi que chez les patients à un stade précoce et à un stade avancé de la maladie (Figure 3) (Sheikh et coll., 2021).

Figure 3. Association entre l'arrêt du tabac après diagnostic d'un cancer du poumon et la probabilité de survie globale (à gauche) et de survie sans progression (à droite). © CIRC.



PROGRES RELATIFS A L'ETUDE DES FACTEURS ETIOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES DES CANCERS DE LA TETE ET DU COU

Deux grands projets collaboratifs ont permis de recueillir des indications importantes du rôle de l'infection par le virus du papillome humain (VPH) dans le développement du cancer de l'oropharynx. Des données récentes issues des travaux du Consortium HPVC3 (*HPV Cancer Cohort Consortium*) montrent que l'oncoprotéine E6 de VPH16

est facilement détectable dans le sang, avec une sensibilité et une spécificité élevées (respectivement > 90 % et > 99 %), et que cette séropositivité peut apparaître des décennies avant la survenue du cancer. Par ailleurs, dans le cadre du projet VOYAGER, le Groupe GEP a entrepris la plus vaste étude pangénomique réalisée à ce jour sur le cancer de l'oropharynx. Après stratification en fonction du statut VPH, les résultats indiquent un effet protecteur d'un locus HLA (rs4713462) contre le cancer de l'oropharynx chez les cas

positifs pour le VPH, également corrélé à de faibles taux d'anticorps contre E6 de VPH16 (Ferreiro-Iglesias et coll., 2021). Enfin, la première analyse de survie chez 1463 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en Amérique du Sud, après leur suivi sur trois ans, a confirmé de meilleures chances de survie pour le cancer oropharyngé associé au VPH que pour ce même cancer non associé au VPH. Cette analyse a également montré l'effet négatif du stade clinique avancé et de la consommation d'alcool sur le pronostic (Abrahão et coll., 2020).

GROUPE PREDISPOSITIONS GENETIQUES AU CANCER (GCS)

Le Groupe Prédilections génétiques au cancer (GCS) est formé d'une équipe scientifique pluridisciplinaire, disposant des compétences en génétique, génomique, bioinformatique et pathologie. Cette pluridisciplinarité permet d'entreprendre des études génétiques et génomiques pour identifier des gènes associés au cancer, explorer leurs mécanismes d'action et affiner la détection et la classification des tumeurs. Le Groupe GCS travaille au sein de consortiums internationaux pour obtenir les tailles d'échantillon nécessaires à la réalisation d'études

génétiques et génomiques informatives. Son équipe pluridisciplinaire et ses analyses génomiques multifacettes permettent d'approfondir davantage ces études menées dans le cadre de ces consortiums.

Concernant les biomarqueurs de détection précoce, le Groupe GCS a étudié si les mutations fréquentes dans le promoteur du gène *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*) pouvaient constituer des biomarqueurs pour la détection précoce du cancer urothélial. Il a ainsi mis au point un test

permettant la détection de faibles taux de ces mutations (Zvereva et coll., 2020a). Ce test a ensuite été utilisé lors d'une étude cas-témoins nichée au sein d'une étude prospective de cohorte en population, comptant 50 000 personnes, en République islamique d'Iran. Les résultats ont montré que ces mutations pouvaient être détectées dans des échantillons d'urine collectés jusqu'à dix ans avant le diagnostic clinique chez des sujets asymptomatiques qui ont ensuite développé un cancer de la vessie, et qu'elles n'étaient détectées chez aucun des témoins appariés (spécificité du

Figure 4. Association entre les fractions alléliques de mutations dans le promoteur du gène *TERT* (FA en %) et l'intervalle de temps entre le prélèvement d'urine et le diagnostic clinique de cancer de la vessie. Les FA des mutations détectées avec le test UroMuTERT (test basé sur le séquençage nouvelle génération) dans les 14 échantillons d'urine de sujets asymptomatiques participant à l'étude de cohorte du Golestan, sont représentées en fonction du nombre d'années écoulées entre le prélèvement d'urine et le diagnostic de cancer de la vessie. D'après Hosen et coll. (2020a). © 2020 Publié par Elsevier B.V.

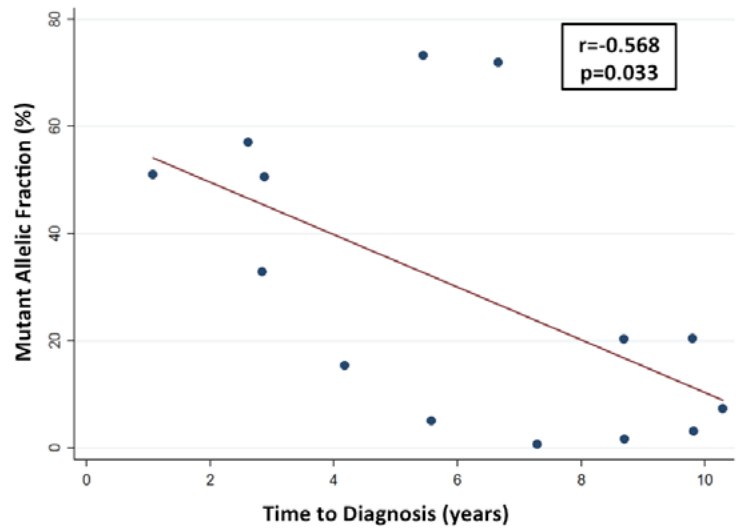
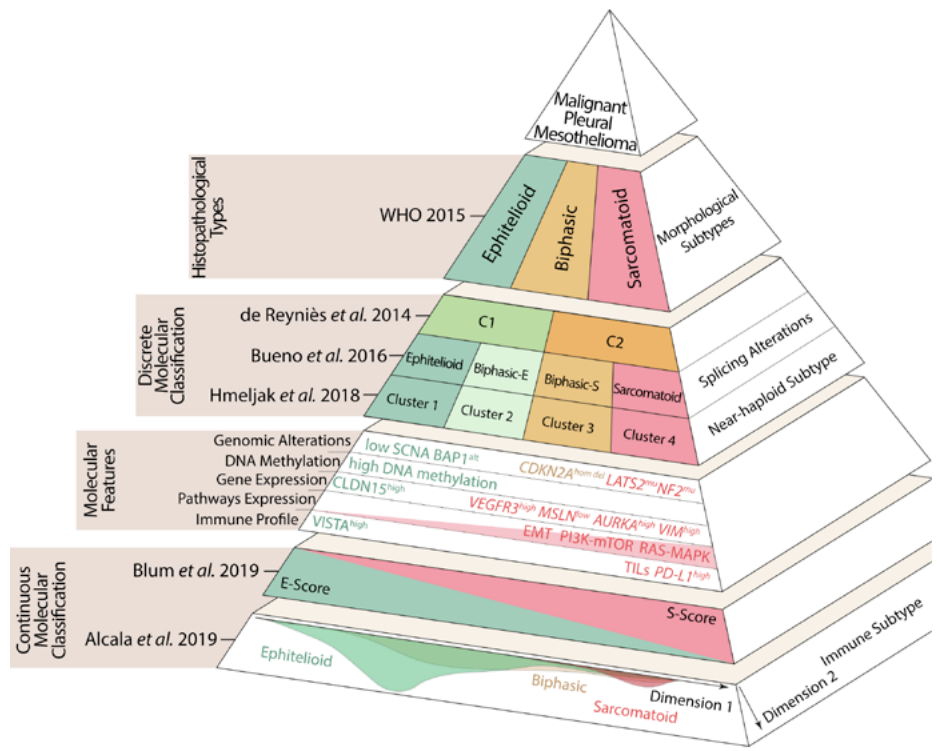


Figure 5. Représentation schématique des différents types histologiques de mésothéliome pleural malin et de leurs principales caractéristiques moléculaires. La face avant de la pyramide présente les classes actuelles de l'OMS (en haut) et les différentes classes moléculaires proposées : discrètes (au milieu) et continues (en bas). Concernant les classes moléculaires discrètes, les groupes moléculaires proposés sont présentés. Pour Blum et coll. : représentation d'un gradient entre le score épithélioïde (E-score) et le score sarcomatoïde (S-score). Pour Alcalá et coll. : représentation de l'association entre la première dimension de la classification moléculaire et le type histologique OMS. La face latérale de la pyramide présente les caractéristiques et les sous-types moléculaires, mentionnés dans chaque étude, qui n'ont pas été signalés comme étant significativement corrélés avec les types histologiques. Pour Alcalá et coll. : représentation de la seconde dimension moléculaire, dont on a montré qu'elle résume des caractéristiques indépendantes de la classification OMS. Les couleurs correspondent à l'association entre les caractéristiques moléculaires et les différents types histologiques — rouge : profil sarcomatoïde ou de type sarcomatoïde ; orange : profil biphasique ou de type biphasique ; vert : profil épithélioïde ou de type épithélioïde ; et gris : aucune association démontrée avec la classification OMS. Reproduit avec l'autorisation de Fernandez-Cuesta et coll. (2021), © 2021.



test de 100 % et sensibilité de 46,6 %) (Figure 4) (Hosen et coll., 2020a). Cette étude démontre le potentiel des mutations du promoteur du gène *TERT* en tant que biomarqueurs urinaires de détection précoce, simples, peu coûteux et non invasifs. Ces résultats ont été largement couverts par les médias internationaux, notamment par le *United Nations News*, France Info, la chaîne TF1 Info et le *Daily Mail* (au Royaume-Uni), ainsi que par des journaux scientifiques et des sites internet spécialisés en urologie.

L'initiative *Rare Cancers Genomics* (génomique des cancers rares) est un projet centré sur la caractérisation moléculaire des cancers rares (<http://rarecancersgenomics.com/>), notamment du mésothéliome pleural malin (projet MESOMICS) et des tumeurs neuroendocrines du poumon (projet lungNENomics). Dans le cadre du projet MESOMICS, le Groupe GCS a contribué à l'analyse exhaustive, moléculaire et pathologique, du mésothéliome transitionnel, à l'aide d'une approche d'apprentissage profond (Galateau Salle et coll., 2020). Il a également donné un aperçu des avancées en matière de classification des mésothéliomes pleuraux (Fernandez-Cuesta et coll., 2021). Dans le cadre du projet lungNENomics, le Groupe GCS a établi la première carte moléculaire des néoplasies neuroendocrines du poumon (Gabriel et coll., 2020). Il a aussi supervisé (Foll et Fernandez-

Cuesta, 2020) et contribué (Lantuejoul et coll., 2020) aux revues sur les néoplasies neuroendocrines du poumon, ainsi qu'à la préparation de la cinquième édition 2021 de la Classification OMS des Tumeurs pulmonaires, pleurales, thymiques et cardiaques (Dr Fernandez-Cuesta). L'initiative *Rare Cancers Genomics* comporte un important volet de biologie intégrative, en particulier pour l'analyse et l'intégration des données « omiques » (issues notamment du séquençage du génome et/ou du transcriptome et des analyses de méthylation), l'interprétation des images d'histopathologie avec des algorithmes d'apprentissage profond et la modélisation des processus évolutifs associés à la progression tumorale. Le Groupe GCS partage activement ces outils sous forme de progiciels open source (<https://github.com/IARCBioinfo>). Il maximise leur potentiel de réutilisation en fournissant des analyses reproductibles ainsi qu'une formation en ligne, et contribue ainsi à renforcer les capacités en génomique du cancer (Figure 5).

Concernant l'influence des modifications génomiques des lignées germinales sur la prédisposition au cancer, le Groupe GCS a travaillé au sein du Consortium ILCCO (*International Lung Cancer Consortium*) à l'identification d'un variant de prédisposition au cancer du poumon dans le gène *ATM* qui joue un rôle pivot dans la réparation de l'ADN. Il s'agit d'un

variant faux sens qui exerce un effet génétique important, le risque de cancer du poumon étant 3 à 4 fois plus élevé chez les porteurs de cet allèle que chez les non-porteurs. Ce variant semble également impliqué dans le développement de cancer du poumon chez les femmes et d'adénocarcinomes pulmonaires chez les personnes n'ayant jamais fumé. Bien qu'il soit très rare dans la plupart des régions du monde, sa fréquence atteint 3 % chez les populations juives Ashkénazes (Ji et coll., 2020a).

Enfin, le Groupe GCS supervise le déroulement des travaux de pathologie pour le projet *Mutographs*, une étude internationale de grande envergure qui vise à élucider le rôle cancérigène des expositions environnementales en analysant les signatures mutationnelles via le séquençage pangénomique (<https://www.mutographs.org/>). Il a également étudié les caractéristiques morphologiques de 1000 échantillons de tissu rénal non tumoral, prélevés sur des patients atteints de carcinome à cellules rénales, et découvert que la fréquence des modifications chroniques du parenchyme rénal avec prédominance d'une néphrite interstitielle chronique chez ces patients varie selon le pays. Ces modifications sont en effet plus fréquentes en Roumanie et en Serbie (Tableau 2) (Abedi-Ardekani et coll., 2021).

Tableau 2. Rapports des cotes et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour le degré d'association entre le pays de recrutement et l'observation de modifications chroniques du parenchyme rénal, modérées à graves, dans le tissu rénal non tumoral de patients atteints de carcinome à cellules rénales

Pays de recrutement	Rapport de cotes (IC à 95 %)			
	Non ajusté	Modèle 1 ^a	Modèle 2 ^b	Modèle 3 ^c
Fédération de Russie	Référence	Référence	Référence	Référence
Royaume-Uni	0,84 (0,25–2,76)	0,64 (0,19–2,16)	0,59 (0,17–2,01)	0,39 (0,10–1,49)
République tchèque	1,79 (0,82–3,92)	1,34 (0,59–3,00)	1,54 (0,67–3,57)	1,28 (0,56–2,91)
Roumanie	3,40 (1,41–8,18)	3,12 (1,26–7,74)	3,16 (1,24–8,03)	2,67 (1,07–6,67)
Serbie	4,63 (1,33–16,08)	5,06 (1,39–18,44)	6,27 (1,40–28,02)	4,37 (1,20–15,96)
Roumanie et Serbie	3,62 (1,57–8,32)	3,42 (1,44–8,12)	3,53 (1,45–8,58)	2,96 (1,24–7,03)

^a Ajusté sur l'âge, le sexe et le pourcentage de médullaire.

^b Ajusté sur l'âge, le sexe, le pourcentage de médullaire, le stade et la taille de la tumeur.

^c Ajusté sur l'âge, le sexe, le diabète, l'hypertension et la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Source : D'après Abedi-Ardekani et coll. (2021). Copyright © 2021, Abedi-Ardekani et coll.