



## Riassunto

### Abstract

**OBIETTIVI.** Questo studio collaborativo, basato sui dati raccolti dai registri dell'Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM), fornisce stime aggiornate del rischio di incidenza di tumori multipli (MP). L'obiettivo è di evidenziare e quantificare le associazioni tra diverse patologie oncologiche. La quantificazione dell'eccesso o del difetto di rischio di ulteriori neoplasie, rispetto alla popolazione generale, nei pazienti già affetti da un tumore può contribuire a comprenderne l'eziologia e a indirizzare il follow-up clinico.

**MATERIALI E METODI.** I dati sono forniti dai registri tumori di popolazione facenti parte dell'AIRTUM, che attualmente copre il 47% della popolazione italiana. Sono stati utilizzati i dati della Banca dati AIRTUM (dicembre 2012) includendo le informazioni raccolte su tutti i tumori maligni diagnosticati tra il 1976 e 2010. Tutti i casi sono codificati secondo ICD-O-3. Sono stati esclusi i tumori non melanomatosi della cute, i casi diagnosticati sulla base del solo certificato di morte, i casi autoptici con diagnosi *post mortem* e quelli con tempo di follow-up pari a zero. È stata adottata la definizione dei tumori multipli di IARC-IACR ([http://www.iacr.com.fr/MPrules\\_july2004.pdf](http://www.iacr.com.fr/MPrules_july2004.pdf)). I dati sono stati sottoposti ai consueti controlli di qualità previsti dal protocollo di gestione della Banca dati AIRTUM e a controlli di qualità specifici per il fenomeno in studio. Una coorte di pazienti oncologici è stata seguita nel tempo, dalla diagnosi del primo tumore fino all'eventuale diagnosi di secondo tumore o al decesso o alla data di fine follow-up, con l'obiettivo di valutare se il numero di secondi tumori diagnosticati fosse superiore o inferiore rispetto a quanto atteso nella popolazione generale. Gli anni-persona a rischio (PY) sono stratificati per sede del primo tumore, area geografica (Nord, Centro, Sud e Isole), età compiuta e periodo temporale. Tutti i secondi tumori diagnosticati nei pazienti della coorte sono stati inclusi nel numero di casi osservati. Il numero di casi attesi è stato calcolato moltiplicando la somma dei PY per i tassi di riferimento, calcolati sulla casistica della Banca dati AIRTUM, stratificando per sede tumorale, area geografica, età e periodo di calendario. È stato calcolato il rapporto standardizzato di incidenza (*Standardized Incidence Ratio* - SIR) come rapporto tra numero di casi osservati e attesi. È stato calcolato anche l'eccesso assoluto di rischio (*Excess Absolute Risk* - EAR) di secondo tumore (rispetto al valore atteso) sottraendo al numero dei casi osservati il numero dei casi attesi. La differenza è stata poi divisa per gli anni-persona a rischio; il numero di casi in

**OBJECTIVES.** This collaborative study, based on data collected by the network of Italian association of cancer registries (AIRTUM), provides updated estimates on the incidence risk of multiple primary cancer (MP). The objective is to highlight and quantify the bidirectional associations between different oncological diseases. The quantification of the excess or decreased risk of further cancers in cancer patients, in comparison with the general population, may contribute to understand the aetiology of cancer and to address clinical follow-up.

**MATERIAL AND METHODS.** Data herein presented were provided by AIRTUM population-based cancer registries, which cover nowadays 47% of the Italian population.

This monograph utilizes the AIRTUM Database (December 2012), considering all malignant cancer cases diagnosed between 1976 and 2010. All cases are coded according to ICD-O-3. Non-melanoma skin cancer cases, cases based on death certificate only, cases based on autopsy only, and cases with follow-up time equal to zero were excluded. To define multiple primaries, IARC-IACR rules were adopted ([http://www.iacr.com.fr/MPrules\\_july2004.pdf](http://www.iacr.com.fr/MPrules_july2004.pdf)).

Data were subjected to standard quality control procedures (described in the AIRTUM data management protocol) and specific quality control checks defined for the present study. A cohort of cancer patients was followed over time from first cancer diagnosis until the date of second cancer diagnosis, death, or the end of follow-up, to evaluate whether the number of observed second cancer cases was greater than expected. Person-years at risk (PY) were computed by first cancer site, geographic area (North, Centre, South and Islands), attained age, and attained calendar-year group. All second cancers diagnosed in the cohort's patients were included in the observed numbers of cases. The expected number of cancer cases was computed multiplying the accumulated PY by the expected rates, calculated from the AIRTUM Database stratified by cancer site, geographic area, age, and calendar-year group. The Standardized Incidence Ratio (SIR) was calculated as the ratio of observed to expected cancer cases. The Excess Absolute Risk (EAR) beyond the expected amount were calculated subtracting the expected number of subsequent cancers from the observed number of cancer cases; the difference was then divided by the PY and the number of cancer cases in excess (or deficit) was expressed per 1,000 PY. Confidence intervals were stated at 95%. The two months (60 days) after first cancer diagnosis were defined as "synchronicity period", and in the main analysis observed and expected cases

eccesso o in difetto è stato espresso per 1.000 anni-persona. Sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95%. I 2 mesi (60 giorni) successivi alla diagnosi di primo tumore sono stati definiti periodo di sincronicità e, nelle analisi principali, sono stati esclusi i casi osservati e attesi durante questo periodo, poiché a seguito della diagnosi di un tumore un paziente è sottoposto a una serie di accertamenti con l'obiettivo di definire la natura e l'estensione della neoplasia; questi esami possono portare anche all'identificazione di altre neoplasie presenti ma non (ancora) sintomatiche. L'eccesso di rischio è stato misurato in tutto il periodo successivo alla prima diagnosi ( $\geq 0$  mesi), con esclusione del periodo di sincronicità ( $\geq 2$  mesi) e nei seguenti periodi: 2-11, 12-59, 60-119 e 120 mesi dalla diagnosi. Nella monografia sono presentate schede specifiche per sede di primo tumore e genere, nelle quali è riportato l'eccesso di rischio di incidenza di secondo tumore, sia in termini di SIR, sia in termini di EAR.

**RISULTATI.** È stata seguita una coorte di 1.635.060 pazienti (880.361 maschi e 754.699 femmine) a cui è stato diagnosticato un tumore maligno tra il 1976 e il 2010. Tali casi sono stati seguiti per un follow-up pari a 5.979.338 anni-persona, con una durata media del follow-up di circa 14 anni. Nel complesso sono stati osservati 85.399 secondi tumori metacroni (latenza fra diagnosi del primo e del secondo tumore  $\geq 2$  mesi), mentre erano attesi 77.813 tumori in base all'incidenza della popolazione generale. Il rapporto fra tassi standardizzati d'incidenza è 1,10 (IC95% 1,09-1,10), l'EAR è 1,32 per 1.000 anni-persona (IC95% 1,19-1,46). Il SIR è 1,08 (IC95% 1,08-1,09) per gli uomini (54.518 osservati vs. 50.260 attesi) e 1,12 (IC95% 1,11-1,13) per le donne (30.881 vs. 27.553), con EAR 1,61 (IC95% 1,37-1,84) e 1,08 (IC95% 0,93-1,24) per 1.000 anni-persona, rispettivamente. Il rischio di MP cambia in relazione all'età, essendo più elevato nei pazienti più giovani e più basso in quelli più anziani. Rispetto alla diagnosi del primo tumore i SIR sono molto elevati all'inizio, poi diminuiscono, pur mantenendosi sempre oltre l'unità, e successivamente tornano a crescere: durante i primi due mesi dopo la prima diagnosi di tumore (periodo sincrono) si sono osservati 14.807 tumori contro 3.537 attesi (SIR: 4,16; IC95% 4,09-4,22); il SIR era 4,08 (IC95% 4,00-4,16) per gli uomini e 4,32 (IC95% 4,20-4,45) per le donne. L'età media al primo tumore era di 67,0 anni nei maschi e 65,8 nelle femmine. Non sono state osservate differenze sostanziali fra i diversi periodi di incidenza; in tutti è presente un aumento del rischio di MP. Le donne presentano un SIR maggiore dell'unità per 18 sedi tumorali, gli uomini per 12. I SIR statisticamente significativi inferiori a 1 sono rispettivamente 2 e 8. Un aumento del rischio complessivo di MP è presente per i pazienti di entrambi i sessi, con un primo tumore della cavità orale (SIR uomini: 1,93; SIR donne: 1,48), della faringe (SIR uomini: 2,13; SIR donne: 1,99), della laringe (SIR uomini: 1,57; SIR donne: 1,79), dell'esofago (SIR

during this period were excluded. It was estimated the excess risk in the period after first diagnosis ( $\geq 0$  months), excluding the synchronicity period ( $\geq 2$  months), and during the following periods: 2-11, 12-59, 60-119 and 120 months after diagnosis. First-cancer-site-and-gender-specific sheets are presented, reporting both SIRs and EARs.

**RESULTS.** For 5,979,338 person-years a cohort of 1,635,060 cancer patients (880,361 males and 754,699 females) diagnosed between 1976 and 2010 was followed. The mean follow-up length was 14 years. Overall, 85,399 metachronous (latency  $\geq 2$  months) cancers were observed, while 77,813 were expected during the study period: SIR: 1.10 (95%CI 1.09-1.10), EAR: 1.32  $\times$  1,000 person-years (95%CI 1.19 - 1.46). The SIR was 1.08 (95%CI 1.08-1.09) for men (54,518 observed and 50,260 expected) and 1.12 (95%CI 1.11-1.13) for women (30,881/27,553), and the EAR 1.61 (95%CI 1.37-1.84) and 1.08  $\times$  1,000 person-years (95%CI 0.93-1.24), respectively. Moreover, during the first two months after first cancer diagnosis (synchronous period) 14,807 cancers were observed while 3,536 were expected (SIR: 4.16; 95%CI 4.09-4.22); the SIR was 4.08 (95%CI 4.00-4.16) for men and 4.32 (95%CI 4.20-4.45) for women. The mean age of patients at first cancer diagnosis was 67.0 years among males and 65.8 among females. The risk of MP was related to age being higher for younger patients and lower for older ones. In relation to the time of first cancer diagnosis, the SIR was very high at the beginning and then decreased, although remaining constantly over 1, and then rose over time. No strong differences were evident across the different incidence periods, which all showed an increased MP risk. Women had higher SIRs than expected for 18 cancer sites, men for 12. The statistically significantly SIRs lower than 1 were 2 and 8, respectively. Increased overall MP risk was observed for patients of both sexes with a first primary in the oral cavity (SIR men: 1.93; SIR women: 1.48), pharynx (SIR men: 2.13; SIR women: 1.99), larynx (SIR men: 1.57; SIR women: 1.79), oesophagus (SIR men: 1.45; SIR women: 1.41), lung (SIR men: 1.09; SIR women: 1.13), kidney (SIR men: 1.14; SIR women: 1.15), urinary bladder (SIR men: 1.29; SIR women: 1.22), thyroid (SIR: 1.22 in both sexes), Hodgkin lymphoma (SIR men: 1.59; SIR women: 1.94), and non-Hodgkin lymphoma (SIR men: 1.13; SIR women: 1.12), and for the heterogeneous group "other sites" (SIR men: 1.09; SIR women: 1.07). Moreover, men had a higher MP risk if the first cancer was in the testis (SIR: 1.24), while the same was true for women with gallbladder (SIR: 1.21), skin melanoma (SIR: 1.17), bone (SIR: 1.41), breast (SIR: 1.12), cervix uteri (SIR: 1.23) and corpus uteri (SIR: 1.23), and ovarian cancer (SIR: 1.18). On the contrary, a first liver or pancreas cancer were associated with a decreased MP risk in both sexes (liver SIR: 0.86 and 0.81 for men and women, respectively; pancreas SIR: 0.70 and 0.78 for men and women, respectively), as were those of colon (SIR: 0.93),

uomini: 1,45; SIR donne: 1,41), del polmone (SIR uomini: 1,09; SIR donne: 1,13), del rene (SIR uomini: 1,14; SIR donne: 1,15), della vescica (SIR uomini: 1,29; SIR donne: 1,22), della tiroide (SIR: 1,22 in entrambi i sessi), linfoma di Hodgkin (SIR uomini: 1,59; SIR donne: 1,94), e linfoma non-Hodgkin (SIR uomini: 1,13; SIR donne: 1,12) e per il gruppo eterogeneo "altre sedi" (SIR uomini: 1,09; SIR donne: 1,07). Inoltre, tra gli uomini si osserva un rischio aumentato di MP se la sede di primo tumore è il testicolo (SIR: 1,24), tra le donne se la sede del primo tumore è la colecisti (SIR: 1,21), il melanoma cutaneo (SIR: 1,17), l'osso (SIR: 1,41), la mammella (SIR: 1,12), la cervice uterina (SIR: 1,23) e il corpo dell'utero (SIR: 1,23) o l'ovaio (SIR: 1,18). Al contrario, un primo tumore del fegato o del pancreas sono associati, in entrambi i sessi, a un rischio ridotto di MP (SIR fegato: 0,86 e 0,81 per uomini e donne rispettivamente; SIR pancreas: 0,70 e 0,78 per uomini e donne rispettivamente), così come, tra gli uomini, lo è il tumore del colon (SIR: 0,93), del retto (SIR: 0,83), della colecisti (SIR: 0,80), della prostata (SIR: 0,93), il mesotelioma (SIR: 0,65) e i tumori del sistema nervoso centrale (SIR: 0,82). Tra le neoplasie per le quali l'EAR è statisticamente significativo, quelle con valori più elevati sono i tumori del cavo orale (EAR: 16,0 per 1.000 persone l'anno negli uomini e 5,4 nelle donne), della faringe (17,6 e 9,1), della laringe (11,4 e 8,8) e dell'esofago (8,5 e 4,8).

**DISCUSSIONE.** Questo studio descrittivo fornisce informazioni quantitative sul rischio di sviluppare un secondo tumore in una coorte su base di popolazione di circa 1.650.000 malati di cancro diagnosticati in Italia rispetto al rischio della popolazione generale. Durante un periodo medio di follow-up di 14 anni, i malati di tumore hanno mostrato un aumento del rischio di MP del 10% in confronto alla popolazione generale e un eccesso assoluto di rischio di 1,32 x 1.000 anni-persona. Lo studio sui tumori multipli e le relative misure di rischio sono fortemente dipendenti dai metodi adottati per il loro calcolo. La definizione stessa di tumori multipli è variabile e l'uso di regole diverse può notevolmente modificare il numero di tumori MP in un paziente. Tuttavia i registri tumori AIRTUM adottano le stesse raccomandazioni per la definizione dei MP. E' stato quindi possibile produrre una monografia su questo tema grazie alla condivisione di regole e standard operata da AIRTUM. Le tabelle specifiche per sede di primo tumore, che rappresentano il nucleo della monografia, possono essere utili per evidenziare e quantificare le associazioni bidirezionali tra diverse patologie e guidare il follow-up clinico. Le modifiche degli stili di vita in direzioni più salutari possono avere un effetto positivo anche nella popolazione oncologica e devono essere sempre raccomandate.

*rectum (SIR: 0.83), gallbladder (SIR: 0.80), prostate (SIR: 0.93), mesothelioma (SIR: 0.65), and central nervous system (SIR: 0.82) among men. Among the cancers for which the EAR is statistically significant, those with higher Excess Absolute Risk of MP were those of the oral cavity (EAR: 16.0 x 1,000 person-years in men and 5.4 in women), pharynx (17.6 and 9.1), larynx (11.4 and 8.8), and oesophagus (8.5 and 4.8).*

**DISCUSSION.** *This descriptive study provides quantitative information on the risk of developing a second cancer in an Italian population-based cohort of approximately 1.65 million cancer patients, compared to the risk of the general population. During the follow-up time (on average 14 years) cancer patients had an MP risk that was 10% higher in comparison to the general population and an Excess Absolute Risk of 1.32 x 1,000 person-years. Study of MPs and their risk measures are dependent on methods used in the calculation. The definition of MP is not univocal and using different rules can greatly change the number of cancers in a patient with MPs. However, the AIRTUM cancer registries adopt the same recommendations for MP definition. This monograph was therefore made possible by the shared rules and standards used by AIRTUM registries. The cancer site-specific sheets, which represent the core of the monograph, can be useful to highlight and quantify the bidirectional associations among different diseases and therefore provide indications for clinical follow-up. Lifestyle changes in more healthful directions can have a positive effect in the cancer patient population and should always be recommended.*

**Keywords:**

cancer, second primary, registries, Italy, risk assessment

**Parole chiave:**

cancro, tumori multipli, registri, Italia, valutazione del rischio