

Capitolo 1

Materiali e metodi

Materials and methods

LA RETE DEI REGISTRI TUMORI ITALIANI

L'Associazione italiana dei registri tumori italiani (AIRTUM)¹ raccoglie i dati dei Registri tumori di popolazione generali e specializzati e, dopo averne verificato qualità e completezza, li utilizza per studi collaborativi di tipo descrittivo e attività di ricerca sull'epidemiologia oncologica in Italia.²⁻⁴ L'attività di registrazione si è sviluppata nel nostro Paese a partire dagli anni Settanta con una graduale e costante crescita delle esperienze e della parte di popolazione italiana interessata.

AIRTUM attualmente include 38 Registri tumori generali e cinque specializzati: il Registro dei tumori colorettali della Provincia di Modena, il Registro dei tumori della mammella femminile della Provincia di Palermo, il Registro dei mesoteliomi della Regione Liguria e i due Registri dei tumori infantili e adolescenziali delle Regioni Piemonte e Marche (figura 1). La copertura regionale varia dallo 0% per alcune regioni (Basilicata, Abruzzo, Molise e Valle d'Aosta) al 100% per altre (Umbria, Friuli Venezia Giulia e Trentino-Alto Adige). Oggi circa 30 milioni di cittadini italiani, pari al 48% della popolazione, risiedono in un'area in cui è attivo un Registro

THE ITALIAN NETWORK OF CANCER REGISTRIES

The Italian Network of Cancer Registries (AIRTUM)¹ collects data from both general and specialized population-based cancer registries. AIRTUM verifies data quality and completeness and uses data for collaborative studies on cancer epidemiology in Italy.²⁻⁴ Cancer registration in Italy started in the Seventies and has gradually expanded, involving a growing proportion of the Italian resident population.

AIRTUM includes 38 general cancer registries and five specialized ones: the Colorectal cancer registry in the Province of Modena, the Female breast cancer registry in the Province of Palermo, the Mesothelioma cancer registry in the Region of Liguria, and the two specialized childhood registries in the Regions of Piedmont and Marche (figure 1).

Regional coverage ranges from 0% for some regions (Basilicata, Abruzzo, Molise, and Valle d'Aosta) up to 100% (Umbria, Friuli Venezia Giulia, and Trentino-Alto Adige).

Overall, the AIRTUM cancer registries today monitor almost 30 million people, or 48% of the Italian population (59% in the North-West, 70% in the North-East, 27% in the Centre, and 39% in the South and Islands) (table 1).

Since 2005, AIRTUM has had a central database, which stores the data from all accredited cancer registries.⁵ In the AIRTUM Database it is possible to identify many patients with multiple primary cancers,⁶⁻⁹ thanks both to the extremely large number of cancer registries and to the presence of historical registries operating since the Eighties.

DATA SELECTION AND QUALITY

This monograph uses data from the AIRTUM Database (at December 2012) regarding all cancer cases, except non-melanoma skin cancer, diagnosed between 1976 and 2010 in the general cancer registries.

All cases sent to the AIRTUM Database are coded according to the ICD-O-3.¹⁰

Non-malignant tumours were excluded, with the exception of those of the urinary bladder because of the variations in registration and classification of behaviour for this cancer site.¹¹ The Brescia Cancer Registry was excluded as it was unable to provide a continuous set of data. In addition, data don't include:

- A.** cases based on death certificate only;
- B.** cases based on autopsy only;
- C.** cases with follow-up time equal to zero.

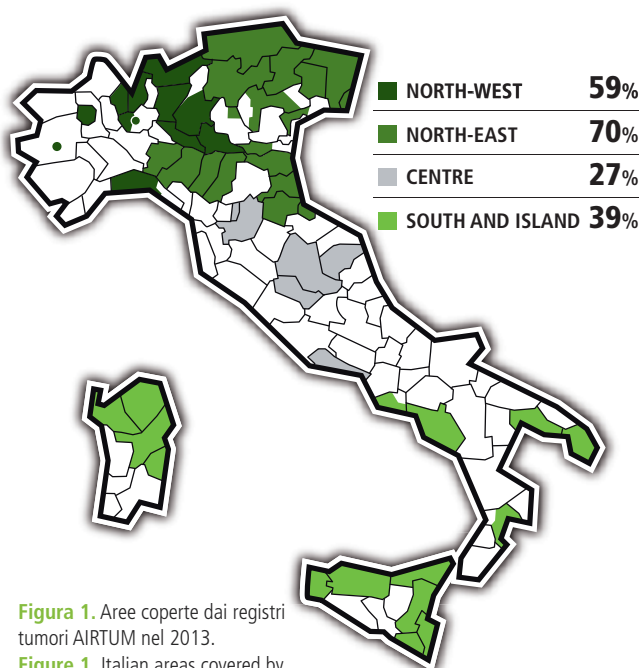


Figura 1. Aree coperte dai registri tumori AIRTUM nel 2013.

Figure 1. Italian areas covered by AIRTUM cancer registries in 2013.

tumori di popolazione, con percentuali che variano da un'area all'altra del Paese (59% nel Nord-Ovest, 70% nel Nord-Est, 27% nel Centro e 39% nel Sud e Isole) (tabella 1).

Dal 2005 AIRTUM si è dotata di una banca dati informatica che raccoglie i dati prodotti da tutti i Registri tumori accreditati.⁵ Nella Banca dati AIRTUM è possibile identificare un numeroso gruppo di pazienti con tumori multipli⁶⁻⁹ grazie sia al numero crescente di registri che la costituiscono, sia alla presenza di registri storici, che hanno avviato la loro attività agli inizi degli anni Ottanta e che oggi rendono disponibili dati per la valutazione dell'incidenza in un periodo di quasi trent'anni.

QUALITÀ DEI DATI E CRITERI DI INCLUSIONE

Sono stati selezionati i dati della Banca dati (dicembre 2012) relativi a tutti i tumori maligni esclusi i tumori non melanomatosi della cute diagnosticati dai Registri tumori generali tra il 1976 e il 2010.

Tutti i casi inviati alla Banca dati AIRTUM sono codificati secondo ICD-O-3.¹⁰ I tumori a comportamento non maligno sono stati esclusi, a eccezione del tumore della vescica urinaria, data l'eterogeneità osservata nella registrazione e nella classificazione del comportamento per questa sede tumorale.¹¹ E' stato escluso il Registro tumori di Brescia per il quale non era disponibile una serie continua di dati. Sono stati esclusi i primi tumori:

- A. diagnosticati sulla base del solo certificato di morte;
- B. autoptici con diagnosi *post mortem*;
- C. con tempo di follow-up pari a zero.

Per la definizione dei tumori multipli, AIRTUM adotta le regole IARC-IACR.¹²

Sono state analizzate 36 sedi tumorali sia per i primi sia per i secondi tumori (tabella 2).

I dati sono sottoposti a due ordini di controlli di qualità (effettuati dal registro e a livello centrale dalla Banca dati) con il software DEPedit. Inoltre, vengono effettuate ulteriori valutazioni di qualità per mezzo di un software prodotto dall'Associazione (CheckAIRTUM),¹³ che confronta i valori di una serie di indicatori calcolati sulla casistica di un registro specifico con quelli ottenuti sull'insieme della casistica di tutti gli altri registri.

Nell'ambito della produzione di questa monografia sono stati effettuati controlli di qualità specifici. Per ogni registro tumori, per maschi e femmine assieme e per il totale dei tumori, sono stati valutati:

- la percentuale di tumori multipli sul totale della casistica disponibile;
- la percentuale di tumori multipli diagnosticati entro cinque anni dal primo tumore sul totale della casistica disponibile;
- la percentuale di tumori multipli sul totale della casistica disponibile per periodo di incidenza;
- la percentuale di tumori emolinfopoietici (linfoma, leu-

REGION	ITALIAN POPULATION	RESIDENTS IN AREAS COVERED BY GENERAL CANCER REGISTRIES	
	No.	No.	%
Piemonte (general and specialized)	4 357 663	1 629 321	37
Valle d'Aosta	126 620	0	0
Lombardia	9 700 881	6 800 70	70
Liguria	1 567 339	853 939	54
NORTH-WEST	15 752 503	9 283 965	59
Trentino-Alto Adige	1 029 585	1 029 585	100
Veneto	4 853 657	2 311 112	48
Friuli Venezia Giulia	1 217 780	1 217 780	100
Emilia-Romagna	4 341 240	3 427 272	79
NORTH-EAST	11 442 262	7 985 749	70
Toscana	3 667 780	1 217 531	33
Umbria	883 215	883 215	100
Marche (general and specialized)	1 540 688	537 667	35
Lazio	5 500 022	544 887	10
CENTRE	11 591 705	3 183 300	27
Abruzzo	1 306 416	0	0
Molise	313 145	0	0
Campania	5 764 424	1 659 608	29
Puglia	4 050 072	1 385 399	34
Basilicata	577 562	0	0
Calabria	1 958 418	234 334	12
Sicilia	4 999 854	4 107 051	82
Sardegna	1 637 846	706 845	43
SOUTH AND ISLANDS	20 607 737	8 093 237	39
ITALY	59 394 207	28 546 251	48

Tabella 1. Distribuzione della popolazione italiana totale e residente nelle aree coperte dai registri tumori AIRTUM, per regione e macroarea. Italia, ISTAT 2012.

Table 1. Distribution of the Italian resident population overall and in areas covered by AIRTUM cancer registries, by region and macroarea. Italy, ISTAT 2012.

In order to define multiple primaries, AIRTUM follows the IARC-IACR rules.¹²

The same cancer sites were analyzed both for first and for second cancer (table 2).

Data are double checked (by each registry and by the central database) with the DEPedit program. In addition, other checks were carried out based on the software developed by AIRTUM (CheckAIRTUM).¹³ CheckAIRTUM compares data from a particular registry with the weighted average of the other registries in the database.

A specific quality evaluation was performed for this monograph. For each registry, both sexes, and all cancer sites together, the percentage analyzed were the following:

- *the percentage of multiple cancer cases out of all cancer cases;*
- *the percentage of multiple cancer cases diagnosed within 5 years of the previous cancer diagnosis out of all cancer cases;*
- *the percentage of multiple cancer cases out of all cancer cases, by period of incidence;*
- *the percentage of hematopoietic and lymphoid neoplasms (lymphoma, leukaemia, or multiple myeloma) subsequent to cancer in the same sites out of all hematopoietic and lymphoid cancer cases;*

CANCER SITE	ICD-O-3, TOPOGRAPHY CODE	ICD-O-3, MORPHOLOGY CODE	ICD-O-3, BEHAVIOUR CODE
Upper aerodigestive tract	C019-C069, C090-C148, C320-C329	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Oral cavity	C019-C029, C030-C069	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Pharynx	C090-C139, C140, C142-C148	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Larynx	C320-C329	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Oesophagus	C150-C159	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Stomach	C160-C169	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Colon rectum	C180-C189, C199-C218, C260	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Colon	C180-C189, C260	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Rectum	C199-C218	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Liver	C220-C221	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Gallbladder	C239-C249	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Pancreas	C250-C259	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Lung	C340-C349	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Skin melanoma	C440-C449	8720-8790	3
Soft tissue	C380, C470-C479, C490-C499	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Bone	C400-C419	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Breast	C500-C509	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Cervix uteri	C530-C539	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Corpus uteri	C540-C549	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Ovary	C569	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Prostate	C619	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Testis	C620-C629	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Kidney and renal pelvis	C649, C659	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Bladder and urinary tract	C669, C670-C679, C680-C689	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	0,1,2,3 of bladder
Bladder	C670-C679	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	0,1,2,3
Urinary tract	C669, C680-C689	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Brain and central nervous system	C700-C729	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Thyroid	C739	excluding 9590-9989, and 9050-9055, 9140	3
Hodgkin lymphoma	C000-C809	9650-9667	3
Non-Hodgkin lymphoma	C000-C809	9823, 9827	3
	C000-C419, C422-C423, C440-C809	9590-9596, 9670-9729	3
Multiple myeloma	C000-C809	9731-9732, 9734	3
Leukaemia	C000-C809	9820, 9826, 9832-9837, 9840, 9860-9861, 9863, 9866, 9867, 9871-9876, 9891, 9895-9897, 9910, 9920, 9930, 9945, 9946	3
	C420, C421, C424	9823	3
Lymphoid leukaemia	C000-C809	9820, 9826, 9832-9837, 9940	3
	C420, C421, C424	9823	3
Myeloid leukaemia	C000-C809	9840, 9860-9861, 9863, 9866, 9867, 9871-9876, 9891, 9895-9897, 9910, 9920, 9930, 9945, 9946	3
Kaposi sarcoma	C000-C809	9140	3
Mesothelioma	C000-C750	9050-9055	3
All cancer type (but skin)	C000-C809 excluding non-melanoma skin cancer	All	
All cancer type (but skin and site of first cancer)	C000-C809 excluding non-melanoma skin cancer and site of first cancer	All	

Tabella 2. Codici topografici, morfologici e comportamentali della classificazione ICD-O-3 per le sedi tumorali considerate.

Table 2. Cancer sites under examination by topographic, morphological and behavioural ICD-O-3 codes.

cemia o mieloma multiplo) successivi a tumori della stessa sede sul totale dei primi tumori emolinfopoietici;

■ la percentuale di tumori multipli citoistologicamente confermati sul totale dei tumori multipli.

Nella tabella 3 è presentata la numerosità della casistica analizzata e una sintesi degli indicatori sopracitati. Alcune differenze emerse tra i vari registri tumori possono essere dovute ai diversi livelli di incidenza (più elevati al Nord, inferiori al Sud) e alla differente lunghezza del periodo di osservazione. Gli indicatori di qualità mostrano in generale un livello elevato di qualità e completezza che rende possibile il confronto tra aree.

■ the percentage of multiple cancer cases microscopically confirmed out of all multiple primaries.

Table 3 shows the number of analyzed cases and a summary of quality indicators.

Some differences across registries may be due to different incidence levels (incidence decreases from North to South) and different length of periods of observation. Overall, quality indicators generally show good quality and completeness of data, allowing for reliable comparisons among geographic areas.

AREA / REGISTRY	ANALYZED PERIOD	ANALYZED YEARS	PATIENTS	FIRST OF 2+ CANCER CASES	1ST OF 2+ CANCER CASES WITHIN 5 YEARS	2ND CANCERS/ No. OF PATIENTS	2ND CANCERS WITHIN 5 YEARS/ No. OF PATIENTS
		No.	No.	No.	No.	%	%
NORTH-EAST							
Alto Adige	1995-2005	11	24 195	1 475	1 269	6	5
Ferrara	1991-2007	17	40 148	2 804	1 929	7	5
Friuli Venezia Giulia	1995-2007	13	100 972	6 959	5 468	7	5
Modena	1988-2008	21	72 596	5 025	3 076	7	4
Parma	1978-2009	32	71 854	4 961	2 567	7	4
Reggio Emilia	1996-2007	12	32 378	1 629	1 258	5	4
Romagna	1986-2008	23	122 593	9 938	6 361	8	5
Trento	1995-2006	12	28 529	1 331	1 082	5	4
Veneto	1987-2006	20	213 289	15 200	10 323	7	5
NORTH-WEST							
Biella	1995-2007	13	15 727	1 029	781	7	5
Como	2003-2007	5	15 577	552	552	4	4
Genova	1986-2006	21	112 350	7 690	4 997	7	4
Mantova	1999-2005	7	16 147	529	514	3	3
Milano	1999-2006	8	67 873	3 121	2 873	5	4
Sondrio	1998-2010	13	13 864	841	621	6	4
Torino	1985-2008	24	114 788	8 495	5 133	7	4
Varese	1976-2007	32	113 761	8 473	4 840	7	4
CENTRE							
Firenze-Prato	1985-2005	21	135 753	7 751	4 752	6	4
Latina	1990-2008	19	33 758	1 414	926	4	3
Macerata	1991-2001	11	17 223	792	655	5	4
Umbria	1994-2008	15	71 401	4 796	3 489	7	5
SOUTH AND ISLANDS							
Catania-Messina	2003-2005	3	22 604	413	413	2	2
Catanzaro	2003-2005	3	3 117	79	79	2	2
Napoli	1996-2008	13	24 022	735	550	3	2
Nuoro	2003-2008	6	6 188	164	162	2	2
Palermo	2003-2006	4	20 971	323	323	2	2
Ragusa	1981-2007	27	25 880	1 174	656	5	3
Salerno	1996-2005	10	40 232	970	791	2	2
Sassari	1992-2009	18	34 351	1 842	1 270	5	4
Siracusa	1999-2007	9	14 017	401	361	3	3
Trapani	2002-2006	5	8 902	273	273	3	3

Tabella 3. Registro, periodo considerato, numero di anni considerati, numero di pazienti, numero di secondi tumori primitivi in pazienti con 2 o più tumori, numero di secondi tumori primitivi in pazienti con 2 o più tumori diagnosticati entro 5 anni dal primo, secondi tumori/numero di pazienti, secondi tumori entro 5 anni/numero di pazienti, per registro.

Table 3. Registry, period under examination, number of years, number of patients, number of second primaries of 2+ cancer cases, number of second primaries of 2+ cancer cases diagnosed within 5 years since first cancer, second cancers/number of patients, second cancers within 5 years/number of patients, by cancer registry.

DISEGNO DELLO STUDIO E METODI STATISTICI

Nel presente studio è stato utilizzato il disegno di coorte retrospettivo, con l'obiettivo di valutare se il numero di secondi tumori diagnosticati nei pazienti oncologici fosse superiore o inferiore rispetto a quanto avviene nella popolazione generale.

Definizione della coorte

Sono stati considerati tutti i pazienti con prima diagnosi di tumore avvenuta nel periodo di attività del registro che rispettavano i criteri di inclusione sopra definiti.

L'incidenza dei secondi tumori è stata valutata per singola sede tumorale, per il totale dei tumori maligni esclusi i carcinomi della cute (vd. tabelle e4 on-line), e per il totale dei tumori maligni esclusi i carcinomi della cute e la sede del primo tumore (tabella 2); è stata calcolata escludendo i casi osservati e attesi nella medesima sede del primo tumore, poiché le raccomandazioni IARC-IACR per la definizione dei tumori multipli non rendono possibile l'inserimento di più tumori nella stessa sede anatomica, a meno che non appartengano a gruppi morfologici differenti, solitamente poco frequenti. Nella scheda specifica per sede relativa a «Tutti i tumori esclusa cute» (pp. 40-41) gli indicatori sono stati calcolati relativamente a tutti i secondi tumori esclusi quelli insorti nella stessa sede del primo.

La durata del periodo analizzato varia da un registro all'altro, con un valore massimo (32 anni) per Varese e Parma e un valore minimo (3 anni) per Catanzaro e Catania-Messina.

Anni-persona a rischio (Person-years at risk, PY)

Sono stati definiti come l'intervallo che intercorre tra la prima diagnosi di tumore avvenuta nel periodo di attività di ogni singolo registro e il primo tra i seguenti eventi:

- diagnosi del secondo tumore (evento di interesse);
- ultimo aggiornamento dello stato in vita;
- decesso;
- 31 dicembre dell'anno di registrazione più recente disponibile (diverso in ogni registro).

Gli anni-persona a rischio sono stati stratificati per:

- sede del primo tumore;
- area geografica (Nord, Centro, Sud e Isole);
- età compiuta (gruppi quinquennali: 0-4 anni, 5-9 anni, ..., 85+ anni);
- periodo temporale (<1985, 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005+).

Numero di casi osservati

Tutti i secondi tumori (esclusi i tumori non melanomatosi della cute) diagnosticati nei pazienti della coorte sono stati inclusi nel numero di casi osservati. Quando il secondo tumore fosse un carcinoma della cute, è stato considerato come "secondo" il terzo tumore insorto. Nel capitolo 5 (pp. 109-113) è presentata un'analisi dell'associazione di tre o più tumori.

STUDY DESIGN AND STATISTICAL METHODS

A retrospective cohort design was used for this analysis. The objective was to determine whether the observed number of subsequent cancers occurs more or less frequently in people having had a cancer diagnosis than would be expected in the general population.

Cohort definition

All cancer patients whose first cancer diagnosis occurred during the registry's activity period and who met the above-mentioned inclusion criteria were considered.

Second cancer incidence was evaluated for each cancer site, for «all cancer sites but non-melanoma skin cancer» (see Tables e4 online) and for «all cancer sites but non-melanoma skin cancer and site of first cancer», as listed in table 2. Since the IARC-IACR recommendations for the definition of multiple primaries do not allow multiple cancers in the same anatomic site unless they belong to different morphology groups, two (or even more) cancer diagnoses are unusual in the same site. It was therefore decided to compute multiple primary incidence excluding the site of first cancer onset from both the observed and the expected cancer cases. Moreover, in the site-specific data sheet for «all cancer sites but non-melanoma skin cancer» (pp. 40-41), the indicators for all subsequent cancer excluding the site of first cancer were computed.

The length of the period examined varies by cancer registry, ranging from 32 years (Varese and Parma) to 3 years (Catanzaro, Catania-Messina).

Person-years at risk (PY)

PY were defined as the period going from the first cancer diagnosis to the first date among the following:

- the date of second cancer diagnosis;
- the date of last known vital status;
- the date of death;
- 31 December of the most recent available year of registration (different in each cancer registry).

Person-years at risk (PY) were computed by:

- first cancer site;
- geographic area (North, Centre, South and Islands);
- attained age (5-year groups: 0-4 years, 5-9 years, ..., 85+ years);
- attained calendar-year group (<1985, 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005+).

Observed number of cases

All second cancers (excluding non-melanoma skin cancers) diagnosed in the cohort patients were included in the observed number of cases. In case the second cancer was a non-melanoma skin cancer, the third cancer was considered as the "second". The association of three or more cancers is analyzed in chapter 5 (pp. 109-113).

Numero di casi attesi

E' stato calcolato moltiplicando la somma dei PY per i tassi di riferimento; i tassi di incidenza nella popolazione generale sono stati calcolati sull'intera casistica della Banca dati AIRTUM. Sono stati inclusi tutti i tumori indipendentemente dalla sequenzialità, stratificando per sede tumorale, area geografica (Nord, Centro, Sud e Isole), età (gruppi quinquennali: 0-4 anni, 5-9 anni, ..., 85+ anni) e periodo di calendario (<1985, 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005+). Per ogni sede tumorale, i PY e i casi osservati sono stati stratificati secondo la stessa classificazione adottata per i tassi attesi. La scelta di utilizzare come riferimento i tassi calcolati su tutta la casistica AIRTUM, indipendentemente che si tratti di primo o successivo, è discussa nel capitolo 2 (pp. 18-30).

Rapporto standardizzato di incidenza (osservati/attesi)

E' stato calcolato dividendo il numero osservato di secondi tumori per il numero di casi che sarebbero stati diagnosticati tra i pazienti della coorte se questi avessero sperimentato gli stessi livelli di incidenza della popolazione generale.¹⁴ Il rapporto osservati/attesi è solitamente definito "rapporto standardizzato di incidenza" (*Standardized Incidence Ratio*, SIR) ed è frequentemente interpretato come un rischio relativo, poiché confronta il tasso di incidenza dell'evento di interesse nella popolazione studiata con quello nella popolazione di riferimento. E' stata assunta una distribuzione di Poisson per il numero di casi osservati e attesi; si è inoltre ipotizzato che la variabilità dei casi attesi sia nulla. E' stata utilizzata l'approssimazione di Byar per il calcolo degli intervalli di confidenza al 95%.¹⁵ I rapporti osservati/attesi, per i quali l'intervallo di confidenza al 95% non include 1,0, sono stati considerati statisticamente significativi ($p < 0,05$).

Eccesso assoluto di rischio di secondo tumore (rispetto al valore atteso)

E' stato calcolato sottraendo il numero dei casi attesi al numero dei casi osservati; la differenza è stata divisa per gli anni-persona a rischio; il numero di casi in eccesso o in difetto è stato espresso per 1.000 anni-persona. Per il calcolo degli IC al 95% è stata utilizzata l'approssimazione normale.

Tumori sincroni

Come periodo di sincronicità, sono stati considerati i due mesi successivi alla diagnosi del primo tumore e sono state effettuate le analisi sia includendo sia escludendo i casi osservati e attesi durante questo periodo. Tuttavia, nelle schede specifiche per sede, oltre ai risultati delle analisi condotte sui soli tumori metacroni (diagnosticati 2 o più mesi dopo il primo), sono presentati anche quelli condotti sull'intero periodo di follow-up. Gli effetti di queste scelte sono commentate nel capitolo 7 (pp. 120-124). Per l'analisi sono stati utilizzati la sessione MP-SIR del software SEER*Stat 8.0.1 (un programma gratuito, interattivo, Windows-based, prodotto dall'NCI)¹⁶ e il software STATA, versione 12.

Expected number of cases

The expected number of cancer cases was computed multiplying the accumulated PY by the expected rates. Cancer incidence rates were calculated from the AIRTUM Database, including all cases independently from sequentiality, stratified by cancer site, geographic area (North, Centre, South and Islands), age (5-year groups: 0-4 years, 5-9 years, ..., 85+ years) and calendar-year group (<1985, 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005+).

For each initial cancer site grouping, the PY and observed cases of cancer were stratified according to the same category as the expected rates. A discussion about the impact of using reference rates calculated on all cases (regardless of whether the cancer is a first or a subsequent cancer) is included in chapter 2 (pp. 18-30).

Standardized Incidence Ratio (SIR)

The SIR was calculated as the ratio between the observed number of second cancers and the number that would be expected if patients in the cohort experienced the same cancer rates as the general reference population.¹⁴ The Standardized Incidence Ratio is frequently referred to as the "relative risk" because it compares the incidence rate of the event of interest to the baseline incidence rate. Tests on the statistical significance of the SIRs were performed under the assumption that the observed number of subsequent cancers followed a Poisson distribution, and that no variation was associated with the expected number of cases. Byar's accurate approximation to the exact Poisson distribution was used to calculate 95% confidence intervals.¹⁵ The observed/expected ratios, for which the 95% confidence interval excluded 1.0, were designated as statistically significant ($p < 0.05$).

Excess Risk (beyond the expected amount)

The excess risk of second cancer was computed subtracting the expected number of subsequent cancers from the observed number of cancer cases; the difference was then divided by the PYs, and the number of excess or deficit of cancer cases was expressed per 1,000 PYs. Normal approximation was used to calculate 95% confidence intervals.

Synchronous cancer

The first two months after first cancer diagnosis were considered as synchronous period and the indicators were computed both excluding and including the observed and the expected cases during this period. The site-specific tables show the results based on metachronous cancers (diagnosed 2 or more months after the first cancer), as well as the results based on the full follow-up period. The issue is addressed in chapter 7 (pp. 120-124).

*For the analysis, the MP-SIR session of SEER*Stat 8.0.1 (a publicly available, interactive, Windows-based program produced by NCI)¹⁶ and the software STATA, version 12, were used.*

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. www.registri-tumori.it
2. AIRTUM Working Group; CCM; AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev* 2013;37(1) Suppl 1:1-225.
3. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2011: Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 3:1-200.
4. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2010: Cancer prevalence in Italy. Patients living with cancer, long-term survivors and cured patients. *Epidemiol Prev* 2010;34(5-6) Suppl 2:1-188.
5. <http://www.registri-tumori.it/cms/files/Protocollo2010.pdf>
6. Crocetti E, Lecker S, Buiatti E, Storm HH. Problems related to the coding of multiple primary cancers. *Eur J Cancer* 1996;32A(8):1366-70.
7. Buiatti E, Crocetti E, Gafà L et al. Agreement estimate among three Italian cancer registries in the coding of multiple primary cancers. *Tumori* 1996;82(6):533-8.
8. Buiatti E, Crocetti E, Acciai S et al. Incidence of second primary cancers in three Italian population-based cancer registries. *Eur J Cancer* 1997;33(11):1829-34.
9. Crocetti E, Buiatti E, Falini P; Italian Multiple Primary Cancer Working Group. Multiple primary cancer incidence in Italy. *Eur J Cancer* 2001;37(18):2449-56.
10. Fritz A, Percy C, Jack A et al (eds). *International classification of diseases for Oncology*. Third Edition. Geneva, World Health Organization, 2000.
11. Patriarca S, Gafà L, Ferretti S et al. Coding criteria of bladder cancer: effects on estimating survival. *Epidemiol Prev* 2001;25(3) Suppl:42-7.
12. IACR-IARC. *International rules for multiple primary cancers*. Third edition. International Report No. 2004/02. Lione, IARC, 2004. Available at: http://www.iacr.com.fr/MPrules_july2004.pdf
13. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/372>
14. Curtis RE, Boice JD Jr, Kleinerman RA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. Summary: multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;68:219-42.
15. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II – The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* 1987;(82):1-406.
16. <http://seer.cancer.gov/seerstat/>