

## Capitolo 2

# L'incidenza di secondi tumori in pazienti oncologici in Italia

## Incidence of second primary cancers in Italy

La quantificazione del rischio di ulteriori neoplasie nei pazienti già affetti da un tumore può contribuire a comprenderne l'eziologia (per un'esposizione condivisa, per gli effetti a lungo termine del trattamento del primo tumore, per predisposizione genetica eccetera) e a indirizzare il follow-up clinico. La valutazione dei tumori multipli è stata condotta in diversi studi su base di popolazione.<sup>1-10</sup> Anche l'Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM) ha condotto fin dai suoi esordi<sup>11,12</sup> studi collaborativi sui secondi tumori (MP), valutando sia il rischio complessivo di MP<sup>13,14</sup> sia il rischio per una sede tumorale specifica.<sup>15</sup> Nel corso del tempo AIRTUM è notevolmente cresciuta in termini di numero di registri membri e durata del follow-up dei pazienti ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)). Inoltre, vi è stato un miglioramento della sopravvivenza complessiva per tumore.<sup>16</sup> Infine, nel 2005 AIRTUM ha sviluppato un database centralizzato che comprende un grande archivio con più di 2 milioni di casi. Tutti questi aspetti hanno stimolato l'interesse ad aggiornare la valutazione dell'incidenza dei MP con un nuovo studio collaborativo AIRTUM per fornire dati aggiornati sul rischio di MP nei pazienti oncologici italiani. I materiali e metodi sono ampiamente descritti nel capitolo 1 (pp. 11-17).

**COORTE.** È stata seguita una coorte di 1.635.060 pazienti affetti da tumore (880.361 maschi e 754.699 femmine), escludendo gli epitelomi cutanei e i tumori non maligni. Tali casi, incidenti tra il 1976 e il 2010, sono stati seguiti per un follow-up pari a 5.979.338 anni-persona.

**INCIDENZA CUMULATIVA.** La figura 1 mostra l'incidenza cumulativa di MP stimata sull'intero database AIRTUM a partire dal momento della diagnosi del primo tumore. La probabilità di sviluppare un MP, tenendo in considerazione la mortalità competitiva per altre cause, è in media, rispettivamente per donne e uomini:

- del 4% e del 6% a 5 anni,
- del 6% e del 10% a 10 anni,
- dell'8% e del 12% a 15 anni,
- del 10% e del 14% a 20 anni,
- dell'11% e del 15% a 25 anni,
- del 12% e del 16% a 30 anni.

**PERIODO METACRONO.** 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 77.813,4 tumori in base all'incidenza della popolazione generale.

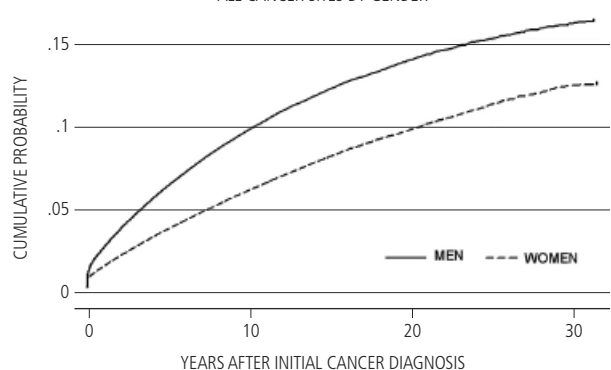
*Quantification of the risk of further cancers in cancer patients may contribute to understanding the aetiology of cancer (shared exposure, long term effects of treatment, genetic predisposition, etc.) and to address clinical follow-up. This issue has been analyzed in several population-based contexts.<sup>1-10</sup> Even the Italian network of cancer registries (AIRTUM) has carried out collaborative studies on multiple primaries (MPs) since its beginnings,<sup>11,12</sup> evaluating both the overall risk of second primary cancers<sup>13,14</sup> and the risk for a specific cancer site.<sup>15</sup>*

*Over time, AIRTUM has greatly increased the number of member cancer registries and the length of patient follow-up ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)). Moreover, there has been an improvement in overall cancer survival.<sup>16</sup> In 2005, AIRTUM developed a centralized database that includes a huge archive of more than 2 millions cases. All these issues combined to prompt a new AIRTUM collaborative study to provide updated data on MP risk for Italian cancer patients.*

*Material and methods are described in detail in chapter 1 (pp. 11-17).*

**COHORT.** For 5,979,338 person-years, a cohort of 1,635,060 cancer patients was followed-up (880,361 males and 754,699 females). Skin epithelioma and non-malignant tumours were excluded; cases were incident between 1976 and 2010.

CUMULATIVE INCIDENCE OF DEVELOPING A SECOND CANCER AMONG PATIENTS ALL CANCER SITES BY GENDER



**Figura 1.** Probabilità cumulativa di sviluppare un secondo tumore, per genere e tempo trascorso dalla diagnosi del primo tumore. Tutti i tumori esclusi i non melanomatosi della cute. Tumori sincroni e metacroni.

**Figure 1.** Cumulative probability of developing a second cancer, by gender and time since first cancer diagnosis. All cancers excluding non-melanoma skin cancer. Synchronous and metachronous cancers.

**Tabella 1.** Numero di secondi tumori metacroni osservati e attesi (esclusa la sede del primo tumore), anni-persona a rischio, rapporto fra tassi standardizzati di incidenza (SIR; con intervallo di confidenza la 95%), ed eccesso assoluto di rischio (EAR per 1.000 anni-persona; con intervallo di confidenza al 95%), totali e specifici per genere, età, periodo e tempo trascorso dalla diagnosi del primo tumore. I primi due mesi dopo la diagnosi del primo tumore sono considerato solo per la stratificazione per tempo di latenza.

**Table 1.** Number of observed and expected metachronous second cancers (excluding cancer occurred in the same site of first cancer), person-years at risk, Standardized Incidence Ratio (SIR; 95% confidence interval), and Excess Absolute Risk (EAR per 1,000 person-years; 95% confidence interval), overall and gender-, age-, period-, and time since first cancer diagnosis-specific. The first two months after first cancer diagnosis are considered for latency stratification only.

|                         |           | OBSERVED | EXPECTED | PY RISK   | SIR<br>(95%CI)      | EAR<br>(95%CI)        |
|-------------------------|-----------|----------|----------|-----------|---------------------|-----------------------|
| <b>ALL CASES</b>        |           | 85 399   | 77 813   | 5 725 524 | 1.10<br>(1.09;1.10) | 1.32<br>(1.19;1.46)   |
| <b>GENDER</b>           | Men       | 54 518   | 50 260   | 2 651 889 | 1.08<br>(1.08;1.09) | 1.61<br>(1.37;1.84)   |
|                         | Women     | 30 881   | 27 552   | 3 073 635 | 1.12<br>(1.11;1.13) | 1.08<br>(0.93;1.24)   |
| <b>AGE (YEARS)</b>      | 0-49      | 5 707    | 3 584    | 1 135 680 | 1.59<br>(1.55;1.63) | 1.87<br>(1.7;2.04)    |
|                         | 50-59     | 13 681   | 10 145   | 1 148 209 | 1.35<br>(1.33;1.37) | 3.08<br>(2.82;3.34)   |
|                         | 60-69     | 28 950   | 25 315   | 1 627 871 | 1.14<br>(1.13;1.16) | 2.23<br>(1.95;2.51)   |
|                         | 70-79     | 28 593   | 28 684   | 1 355 384 | 1.00<br>(0.99;1.01) | -0.07<br>(-0.41;0.28) |
|                         | 80+       | 8 468    | 10 084   | 458 379   | 0.84<br>(0.82;0.86) | -3.53<br>(-4.1;-2.95) |
| <b>LATENCY (MONTHS)</b> | (0-1)     | 14 807   | 3 563    | 253 814   | 4.16<br>(4.09;4.22) | 44.30<br>(43.3;45.3)  |
|                         | 2-11      | 14 284   | 13 416   | 993 436   | 1.06<br>(1.05;1.08) | 0.87<br>(0.55;1.2)    |
|                         | 12-59     | 38 529   | 35 693   | 2 663 953 | 1.08<br>(1.07;1.09) | 1.06<br>(0.87;1.26)   |
|                         | 60-119    | 21 540   | 19 233   | 1 396 039 | 1.12<br>(1.11;1.14) | 1.65<br>(1.37;1.93)   |
|                         | 120+      | 11 046   | 9 471    | 672 094   | 1.17<br>(1.14;1.19) | 2.34<br>(1.93;2.76)   |
| <b>PERIOD</b>           | 1978-1987 | 44 880   | 40 886   | 2 963 469 | 1.10<br>(1.09;1.11) | 1.35<br>(1.16;1.54)   |
|                         | 1988-1997 | 12 637   | 11 654   | 944 415   | 1.08<br>(1.07;1.10) | 1.04<br>(0.72;1.36)   |
|                         | 1998-2010 | 27 882   | 25 272   | 1 817 640 | 1.10<br>(1.09;1.12) | 1.44<br>(1.19;1.68)   |

**SIR.** Il rapporto fra tassi standardizzati d'incidenza (*Standardized Incidence Ratio* - SIR) è 1,10 (IC95% 1,09-1,10). Il SIR è 1,08 (IC95% 1,08-1,09) per gli uomini (54.518 osservati vs. 50.260,8 attesi) e 1,12 (IC95% 1,11-1,13) per le donne (30.881 vs. 27.552,5) (tabella 1).

**EAR.** L'eccesso di rischio assoluto (*Excess Absolute Risk* - EAR) è 1,32 per 1.000 anni-persona (IC95% 1,19-1,46). L'EAR è 1,61 (IC95% 1,37-1,84) per gli uomini e 1,08 (IC95% 0,93-1,24) per le donne, per 1.000 anni-persona (tabella 1).

**PERIODO SINCRONO.** Durante i primi due mesi dopo la prima diagnosi di tumore (periodo sincrono) ci sono stati 14.807 tumori osservati e 3.536,5 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 (tabella 1).

**ETÀ.** L'età media dei pazienti al momento della diagnosi del primo tumore era 67,0 anni tra gli uomini e 65,8 tra le donne. Il rischio di MP cambia in relazione all'età, essendo maggiore nei pazienti più giovani e minore per quelli più anziani (tabella 1).

**ANDAMENTO.** Rispetto alla diagnosi del primo tumore, come già descritto, i SIR sono molto elevati all'inizio e successivamente diminuiscono, pur mantenendosi sempre oltre l'unità, per poi tornare a crescere. Non sono state osservate differenze

**CUMULATIVE INCIDENCE.** Figure 1 shows cumulative MP incidence since first cancer diagnosis, estimated on the entire AIRTUM Database. The probability of developing MPs, accounting for competitive mortality, is, on average, for women and man, respectively:

- 4% and 6% up to 5 years after first cancer diagnosis;
- 6% and 10% up to 10 years;
- 8% and 12% up to 15 years;
- 10% and 14% up to 20 years;
- 11% and 15% up to 25 years;
- 12% and 16% up to 30 years.

**METACHRONOUS PERIOD.** Overall, 85,399 metachronous (latency  $\geq 2$  months) cancers were observed, while 77,813.4 were expected during the study period; the Standardized Incidence Ratio (SIR) was 1.10 (95%CI 1.09-1.10); the Excess Absolute Risk (EAR) was 1.32 per 1,000 person-years (95%CI 1.19-1.46) (table 1).

**SIR.** The Standardized Incidence Ratio (SIR) was 1.10 (95%CI 1.09-1.10). SIR was 1.08 (95%CI 1.08-1.09) for men (54,518 observed and 50,260.8 expected) and 1.12 (95%CI 1.11-1.13) for women (30,881 vs. 27,552.5).

**EAR.** The Excess Absolute Risk was 1.32 (95%CI 1.19-1.46) per 1,000 person-years. EAR was 1.61 (95%CI 1.37-1.84) and

sostanziali fra i diversi periodi di incidenza; in tutti è presente un aumento del rischio di MP (tabella 1).

**SINGOLE SEDI.** Nella tabella 2 sono indicati gli eccessi e i difetti di rischio di MP (in termini sia di SIR, sia di EAR, per sesso e sede del primo tumore) per tutte le 36 sedi tumorali analizzate. Sono indicati con asterisco i SIR statisticamente significativi (per i quali l'intervallo di confidenza al 95% non contiene il valore 1) e gli EAR statisticamente significativi (per i quali l'intervallo di confidenza al 95% non contiene il valore 0).

Di seguito sono commentate le associazioni con SIR stati-

*1.08 per 1,000 person-years (95%CI 0.93-1.24), respectively (table 1).*

**SYNCHRONOUS PERIOD.** *Moreover, during the first two months after first cancer diagnosis (synchronous period) there were 14,807 other cancers observed and 3,536.5 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 (table 1).*

**AGE.** *The mean age of patients at first cancer diagnosis was 67.0 years among males and 65.8 among females. The MP risk was higher with age being higher for younger patients and lower for older ones (table 1).*

| FIRST CANCER SITE  | MEN      |          |           |       |        | WOMEN    |          |           |       |        |
|--------------------|----------|----------|-----------|-------|--------|----------|----------|-----------|-------|--------|
|                    | OBSERVED | EXPECTED | PY RISK   | SIR   | EAR    | OBSERVED | EXPECTED | PY RISK   | SIR   | EAR    |
| Oral cavity        | 1 151    | 596      | 34 591    | 1.93* | 16.03* | 286      | 192      | 17 303    | 1.48* | 5.40*  |
| Pharynx            | 937      | 439      | 28 319    | 2.13* | 17.55* | 157      | 78       | 8 572     | 1.99* | 9.13*  |
| Larynx             | 3 863    | 2 460    | 123 653   | 1.57* | 11.35* | 233      | 130      | 11 649    | 1.79* | 8.80*  |
| Oesophagus         | 290      | 200      | 10 532    | 1.45* | 8.50*  | 58       | 41       | 3 470     | 1.41* | 4.84   |
| Stomach            | 2 291    | 2 360    | 114 046   | 0.97  | -0.61  | 1 044    | 1 114    | 93 324    | 0.94  | -0.76  |
| Colon              | 5 145    | 5 556    | 260 357   | 0.93* | -1.58* | 3 086    | 2 974    | 263 285   | 1.04  | 0.42   |
| Rectum             | 2 378    | 2 854    | 133 421   | 0.83* | -3.57* | 1 299    | 1 316    | 112 555   | 0.99  | -0.16  |
| Liver              | 662      | 768      | 38 090    | 0.86* | -2.79* | 160      | 197      | 16 417    | 0.81* | -2.26* |
| Gallbladder        | 173      | 215      | 9 673     | 0.80* | -4.35* | 209      | 172      | 13 942    | 1.21* | 2.59   |
| Pancreas           | 187      | 268      | 13 693    | 0.70* | -5.97* | 129      | 166      | 14 542    | 0.78* | -2.57* |
| Lung               | 3 377    | 3 089    | 177 728   | 1.09* | 1.62*  | 587      | 518      | 49 229    | 1.13* | 1.39*  |
| Melanoma           | 1 117    | 1 107    | 79 529    | 1.01  | 0.12   | 1 008    | 858      | 105 155   | 1.17* | 1.42*  |
| Soft tissue        | 258      | 246      | 18 553    | 1.05  | 0.62*  | 159      | 140      | 16 708    | 1.13  | 1.09   |
| Bone               | 65       | 61       | 7 618     | 1.06  | 0.46   | 54       | 38       | 6 647     | 1.41* | 2.37*  |
| Breast             | 221      | 198      | 9 402     | 1.11  | 2.36   | 10 597   | 9 496    | 1 274 882 | 1.12* | 0.86*  |
| Uteri cervix       |          |          |           |       |        | 870      | 708      | 87 454    | 1.23* | 1.84*  |
| Uteri corpus       |          |          |           |       |        | 2 614    | 2 128    | 201 941   | 1.23* | 2.41*  |
| Ovary              |          |          |           |       |        | 853      | 724      | 84 295    | 1.18* | 1.53*  |
| Prostate           | 10 956   | 11 806   | 547 058   | 0.93* | -1.55* |          |          |           |       |        |
| Testis             | 246      | 198      | 54 475    | 1.24* | 0.87*  |          |          |           |       |        |
| Kidney             | 2 476    | 2 175    | 114 765   | 1.14* | 2.62*  | 858      | 743      | 67 755    | 1.15* | 1.68*  |
| Urinary bladder    | 11 030   | 8 540    | 417 343   | 1.29* | 5.97*  | 1 531    | 1 257    | 102 871   | 1.22* | 2.65*  |
| Urinary tract      | 353      | 324      | 13 871    | 1.09  | 2.06   | 72       | 63       | 4 836     | 1.14  | 1.85   |
| CNS                | 160      | 195      | 25 033    | 0.82* | -1.41* | 110      | 126      | 22 048    | 0.87  | -0.74  |
| Thyroid            | 417      | 343      | 34 797    | 1.22* | 2.12*  | 980      | 803      | 125 846   | 1.22* | 1.40*  |
| Hodgkin lymphoma   | 311      | 195      | 35 127    | 1.59* | 3.30*  | 251      | 129      | 31 941    | 1.94* | 3.81*  |
| Non-Hodgkin lymph. | 1 991    | 1 767    | 111 563   | 1.13* | 2.00*  | 1 219    | 1 093    | 110 539   | 1.12* | 1.14*  |
| Myeloma            | 620      | 673      | 31 535    | 0.92  | -1.68* | 402      | 400      | 33 521    | 1.00  | 0.05   |
| Lymphoid leukaemia | 927      | 881      | 49 445    | 1.05  | 0.91   | 411      | 395      | 38 207    | 1.04  | 0.40   |
| Myeloid leukaemia  | 252      | 254      | 18 856    | 0.99  | -0.10  | 141      | 138      | 17 350    | 1.02  | 0.12   |
| Other leukaemias   | 23       | 28       | 1 990     | 0.81  | -2.71  | 16       | 16       | 1 749     | 1.00  | -0.03  |
| Mesothelioma       | 58       | 89       | 4 604     | 0.65* | -6.75  | 25       | 21       | 1 987     | 1.19  | 1.97   |
| Kaposi sarcoma     | 238      | 215      | 12 084    | 1.11  | 1.88   | 60       | 58       | 4 522     | 1.03  | 0.35   |
| Other sites        | 2 345    | 2 149    | 120 123   | 1.09* | 1.63*  | 1 402    | 1 305    | 129 079   | 1.07* | 0.74*  |
| All sites          | 54 518   | 50 260   | 2 651 889 | 1.08* | 1.61*  | 30 881   | 27 552   | 3 073 635 | 1.12* | 1.08*  |

\* statistically significant (p <0.05)

**Tabella 2.** Numero di secondi tumori metacroni osservati e attesi (esclusa la sede del primo tumore) per genere e sede del primo tumore, anni-persona a rischio, rapporto fra tassi standardizzati di incidenza (SIR) ed eccesso assoluto di rischio (EAR) per 1.000 anni-persona, totali e specifici per genere, età, periodo e tempo trascorso dalla diagnosi del primo tumore.

**Table 2.** Number of observed and expected metachronous second cancers (excluding cancer occurred in the same site of first cancer), by gender and site of first cancer, person-years at risk, Standardized Incidence Ratio (SIR), and Excess Absolute Risk (EAR) per 1,000 person-years overall and gender-, age-, period- and time since first cancer diagnosis-specific.

sticamente significativi. 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.

### ECCESSI E DIFETTI

**ENTRAMBI I SESSI.** 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 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),
- linfoma non-Hodgkin (SIR uomini: 1,13; SIR donne: 1,12)
- gruppo eterogeneo «altre sedi» (SIR uomini: 1,09; SIR donne: 1,07) (tabella 2).

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 accade tra gli uomini per il tumore del colon (SIR: 0,93), del retto (SIR: 0,83), della cistifellea (SIR: 0,80), della prostata (SIR: 0,93), il mesotelioma (SIR: 0,65) e i tumori del sistema nervoso centrale (SIR: 0,82).

**UOMINI.** Inoltre, tra gli uomini si osserva un rischio aumentato di MP se la sede di primo tumore è il testicolo (SIR: 1,24).

**DONNE.** 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 dell'utero (SIR: 1,23), il corpo dell'utero (SIR: 1,23) o l'ovaio (SIR: 1,18), si osserva un rischio aumentato di MP (tabella 2).

**EAR.** Tra le sedi tumorali per le quali l'EAR è statisticamente significativo, quelle con valori più elevati sono i tumori della cavità orale (EAR uomini: 16,0 per 1.000 persone all'anno; EAR donne: 5,4), della faringe (EAR uomini: 17,6; EAR donne: 9,1), della laringe (EAR uomini: 11,4; EAR donne: 8,8) e dell'esofago (EAR uomini: 8,5; EAR donne: 4,8).

### LE SEDI PIU' FREQUENTI

Nelle tabelle specifiche per sede di primo tumore presentate in questa monografia il rischio di MP è presentato per sede di secondo tumore, sesso e latenza dalla diagnosi del primo tumore. La tabella 3 è un esempio dell'enorme quantità di dati disponibili nelle schede specifiche per sede, che rappresentano il cuore della presente monografia. In questa tabella sono riportate alcune delle associazioni messe in evidenza. Per le dieci sedi tumorali più frequenti in termini di incidenza del primo tumore in entrambi i sessi,

**TREND.** With respect to the time of first cancer diagnosis, SIRs were, as previously described, very high at the beginning, then decreased, although remaining constantly above one, and later displayed again an increasing trend (table 1).

No strong differences were evident across the different periods of incidence, all showing an increased MP risk (table 1).

**SINGLE CANCER SITES.** Table 2 shows the excess or decreased risks of MPs in terms of SIR and EAR, by gender and site of first cancer. All 36 cancer sites analyzed in the monograph are presented. An asterisk marks statistically significant SIRs (for which the 95% confidence interval does not contain the value 1) and statistically significant EARs (for which the 95% confidence interval does not contain the value 0).

The following notes are associated with the statistically significant SIRs. 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.

### INCREASES AND DECREASES

**BOTH GENDERS.** Increased overall MP risk was shown for patients of both sexes with a first primary in:

- 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 genders)
- Hodgkin lymphoma (SIR men: 1.59; SIR women: 1.94)
- non-Hodgkin lymphoma (SIR men: 1.13; SIR women: 1.12)
- heterogeneous «other sites» group (SIR men: 1.09; SIR women: 1.07) (table 2).

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 first cancers of the colon (SIR: 0.93), rectum (SIR: 0.83), gallbladder (SIR: 0.80), prostate (SIR: 0.93), mesothelioma (SIR: 0.65), and CNS (SIR: 0.82) among men.

**MEN.** Moreover, men had a higher MP risk if the primary cancer was in the testis (SIR: 1.24).

**WOMEN.** 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), corpus uteri (SIR: 1.23), and ovary cancers (SIR: 1.18) (table 2).

**EAR.** Among cancer sites for which the EAR was statistically significant, those with the highest absolute MP risk 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).



| FIRST CANCER SITE       | MEN                     |       |        |       |       | WOMEN                   |       |        |        |       |
|-------------------------|-------------------------|-------|--------|-------|-------|-------------------------|-------|--------|--------|-------|
|                         | SECOND CANCER           | OBS.  | EXPEC. | SIR   | EAR   | SECOND CANCER           | OBS.  | EXPEC. | SIR    | EAR   |
| Breast                  | Kidney and renal pelvis | 14    | 6      | 2.31* | 0.84  | Corpus uteri            | 1 222 | 628    | 1.94*  | 0.47* |
|                         | #                       |       |        |       |       | Myeloid leukaemia       | 223   | 145    | 1.53*  | 0.06* |
|                         | #                       |       |        |       |       | Soft tissue             | 83    | 54     | 1.53*  | 0.02* |
| Lung                    | Oral cavity             | 111   | 37     | 3.00* | 0.42* | Larynx                  | 8     | 1      | 4.52*  | 0.13* |
|                         | Pharynx                 | 93    | 33     | 2.76* | 0.33* | Pharynx                 | 6     | 1      | 3.81*  | 0.09  |
|                         | Larynx                  | 179   | 91     | 1.97* | 0.50* | Urinary bladder         | 40    | 19     | 2.06*  | 0.42* |
| Colon                   | Thyroid                 | 45    | 23     | 1.89* | 0.08* | Ovary                   | 151   | 100    | 1.51*  | 0.19* |
|                         | Kidney and renal pelvis | 250   | 183    | 1.36* | 0.26* | Kidney and renal pelvis | 104   | 80     | 1.29*  | 0.09  |
|                         | #                       |       |        |       |       | Corpus uteri            | 181   | 140    | 1.29*  | 0.15* |
| Prostate                | Thyroid                 | 80    | 53     | 1.50* | 0.05* |                         |       |        |        |       |
|                         | Skin melanoma           | 251   | 191    | 1.31* | 0.11* |                         |       |        |        |       |
|                         | Kidney and renal pelvis | 543   | 434    | 1.25* | 0.20* |                         |       |        |        |       |
| Urinary bladder         | Lung                    | 3 074 | 1 672  | 1.84* | 3.36* | Lung                    | 242   | 83     | 2.89*  | 1.54* |
|                         | Larynx                  | 326   | 205    | 1.58* | 0.29* | Larynx                  | 10    | 3      | 2.63*  | 0.06  |
|                         | Myeloid leukaemia       | 140   | 99     | 1.41* | 0.10* | Pharynx                 | 8     | 3      | 2.47*  | 0.05  |
| Stomach                 | Pancreas                | 108   | 68     | 1.58* | 0.35* | Pancreas                | 85    | 52     | 1.61*  | 0.35* |
|                         | Myeloid leukaemia       | 41    | 26     | 1.56* | 0.13  | #                       |       |        |        |       |
|                         | Oesophagus              | 38    | 26     | 1.44* | 0.10  | #                       |       |        |        |       |
| Rectum                  | #                       |       |        |       |       | Lung                    | 152   | 86     | 1.75*  | 0.58* |
|                         | #                       |       |        |       |       | Thyroid                 | 32    | 20     | 1.54*  | 0.10  |
|                         | #                       |       |        |       |       | Corpus uteri            | 86    | 59     | 1.44*  | 0.23  |
| Non-Hodgkin lymphoma    | Kaposi's sarcoma        | 22    | 4      | 5.52* | 0.16* | Kaposi's sarcoma        | 7     | 1      | 4.76*  | 0.05  |
|                         | Hodgkin lymphoma        | 19    | 4      | 4.31* | 0.13* | Hodgkin lymphoma        | 8     | 3      | 2.66*  | 0.05  |
|                         | Testis                  | 11    | 3      | 2.83* | 0.06* | Liver                   | 67    | 29     | 2.26*  | 0.34* |
| Liver                   | Pharynx                 | 20    | 6      | 2.92* | 0.35* | Pharynx                 | 3     | 0      | 5.91*  | 0.15  |
|                         | Oral cavity             | 21    | 7      | 2.79* | 0.35* | #                       |       |        |        |       |
|                         | Oesophagus              | 17    | 8      | 2.08* | 0.23  | #                       |       |        |        |       |
| Kidney and renal pelvis | Thyroid                 | 25    | 10     | 2.36* | 0.13* | Soft tissue             | 10    | 3      | 3.17*  | 0.10  |
|                         | Myeloid leukaemia       | 36    | 22     | 1.60* | 0.12  | Thyroid                 | 37    | 13     | 2.81*  | 0.35* |
|                         | Skin melanoma           | 50    | 32     | 1.54* | 0.15  | Urinary bladder         | 75    | 27     | 2.77*  | 0.71* |
| Corpus uteri            |                         |       |        |       |       | Soft tissue             | 18    | 9      | 1.96*  | 0.04  |
|                         |                         |       |        |       |       | Kidney and renal pelvis | 93    | 54     | 1.71*  | 0.19* |
|                         |                         |       |        |       |       | Lung                    | 220   | 141    | 1.55*  | 0.39* |
| Thyroid                 | Soft tissue             | 5     | 1      | 3.36* | 0.10  | Myeloid leukaemia       | 18    | 8      | 2.07*  | 0.07  |
|                         | Mesothelioma            | 6     | 1      | 3.12* | 0.12  | Kidney and renal pelvis | 32    | 18     | 1.70*  | 0.11  |
|                         |                         |       |        |       |       | Myeloma                 | 20    | 11     | 1.69*  | 0.06  |
| Larynx                  | Oral cavity             | 129   | 25     | 5.03* | 0.84* | Pharynx                 | 7     | 0      | 18.61* | 0.57* |
|                         | Oesophagus              | 124   | 27     | 4.47* | 0.78* | Kaposi's sarcoma        | 2     | 0      | 11.94* | 0.16  |
|                         | Pharynx                 | 84    | 23     | 3.56* | 0.49* | Oesophagus              | 6     | 0      | 9.51*  | 0.46* |
| Ovary                   |                         |       |        |       |       | Myeloid leukaemia       | 15    | 8      | 1.83*  | 0.08  |
|                         |                         |       |        |       |       | Urinary bladder         | 37    | 23     | 1.55*  | 0.16  |
|                         |                         |       |        |       |       | Rectum                  | 47    | 30     | 1.52*  | 0.19  |

\* statistically significant  $p < 0.05$   
# statistically significant SIR >1 not available.  
Among patients with pancreas cancer (included in the first ten most frequent cancer sites) no statistically significant SIR >1 is available.

**Tabella 3.** Le 10 sedi tumorali più frequenti (primo tumore) fra uomini e donne e i 3 secondi tumori metacroni con SIR statisticamente significativo >1. Numero di secondi tumori osservati e attesi, SIR ed eccesso assoluto di rischio (EAR) per 1.000 anni-persona, per genere.

**Table 3.** Ten most frequent cancer sites (first cancer) among men and women, three second metachronous cancer sites with statistically significant Standardized Incidence Ratio >1. Number of observed and expected second cancers, Standardized Incidence Ratio (SIR) and Excess Absolute Risk (EAR) per 1,000 person-years, by gender.

sono stati selezionati i tre MP con il SIR più elevato e statisticamente significativo (>1), se presente.

Si sottolineano le associazioni tra:

- polmone e faringe (SIR uomini: 2,76; SIR donne: 3,81)
- polmone e cavità orale (SIR uomini: 3,00)
- polmone e laringe (SIR uomini: 1,97; SIR donne: 4,52)
- polmone e vescica (SIR donne: 2,06)
- vescica e polmone (SIR uomini: 1,84; SIR donne: 2,89)
- vescica e laringe (SIR uomini: 1,58; SIR donne: 2,63)
- vescica e faringe (SIR donne: 2,47)
- laringe e faringe (SIR uomini: 3,56; SIR donne: 18,6)
- faringe ed esofago (SIR uomini: 18,1; SIR donne: 25,6)
- fegato e faringe (SIR uomini: 2,9; SIR donne: 5,9).

Tra le **donne con tumore al seno**, le associazioni con SIR più elevato si osservano con i tumori del corpo dell'utero (SIR: 1,94).

Tra i **pazienti con linfoma non-Hodgkin**, in entrambi i sessi si osservano SIR più elevati per il sarcoma di Kaposi e il linfoma di Hodgkin.

Tra i **pazienti con tumore della prostata**, i tumori della tiroide (SIR: 1,50), il melanoma (SIR: 1,31) e i tumori di rene e pelvi renali (SIR: 1,25) sono le tre sedi di secondo tumore con SIR più elevato.

Tra i **pazienti con primo tumore del colon**, in entrambi i sessi i tumori di rene e pelvi renali sono stati il secondo MP più frequente rispetto all'atteso.

Tra i **pazienti affetti da cancro dello stomaco**, in entrambi i sessi il tumore del pancreas è stato il primo (in termini di rapporto tra casi osservati e attesi) tra i MP.

Tra gli **uomini con cancro del colon**, i tumori della tiroide sono al primo posto in termini di incidenza di MP, al secondo tra le **donne con tumore del retto**.

Tra i **pazienti con tumore di rene e pelvi renali**, i tumori della tiroide risultano al primo posto tra gli uomini e al secondo tra le donne.

Tra i **pazienti con tumore del fegato**, i tumori della faringe sono quelli con SIR più elevato (uomini: 2,92; donne: 5,91).

## DISCUSSIONE

Questo studio descrittivo fornisce informazioni quantitative sul rischio di sviluppare MP in una coorte su base di popolazione di circa 1.650.000 malati di cancro diagnosticati in Italia (54% maschi).

In media l'incidenza cumulativa di MP è dell'8% e del 12% dopo 10 e 20 anni, rispettivamente.

L'incidenza cumulativa è una misura assoluta (dipendente da struttura per età, sopravvivenza, incidenza di base eccetera) che non rivela se i MP osservati sono diversi da quelli attesi nella popolazione generale.

Durante un periodo medio di follow-up di 14,2 anni, i malati di tumore hanno mostrato un aumento del rischio di MP del 10% (SIR donne: 1,12; SIR uomini: 1,08) in confronto alla popolazione generale e un eccesso assoluto di rischio di 1,32 per

## MORE FREQUENT CANCER SITES

*In the site-specific tables in this monograph the MP risk is shown by site of second primary cancer, gender, and latency. In table 3, as a short summary of the data available in the site-specific tables, some of the associations highlighted by this study are presented. For the ten most frequent incident cancer sites in both sexes, the two MPs with the highest and statistically significant SIR were selected, if any.*

*It was showcased the associations between:*

- lung and pharynx (SIR men: 2.76; SIR women: 3.81)
- lung and oral cavity (SIR men: 3.00)
- lung and larynx (SIR men: 1.97; SIR women: 4.52)
- lung and urinary bladder (SIR women: 2.06)
- urinary bladder and lung (SIR men: 1.84; SIR women: 2.89)
- urinary bladder and larynx (SIR men: 1.58; SIR women: 2.63)
- urinary bladder and pharynx (SIR women: 2.47)
- larynx and pharynx (SIR men: 3.56; SIR women: 18.6)
- pharynx and oesophagus (SIR men: 18.1; SIR women: 25.6)
- liver and pharynx (SIR men: 2.9; SIR women: 5.9)

*The association with the highest SIR for women with breast cancer was with corpus uteri (SIR: 1.94).*

*In both sexes the highest SIR for MP in non-Hodgkin lymphoma patients were for Kaposi's sarcoma and Hodgkin lymphoma.*

*The first three MPs with the highest SIR in prostate cancer patients were thyroid (SIR: 1.50) and melanoma (SIR: 1.31), kidney and pelvis (SIR: 1.25).*

*Kidney and pelvis cancers were the second most frequent (compared to the expected) among colon cancer patients in both sexes. Pancreas was the first (with the highest SIR) among MPs in stomach cancer patients in both genders.*

*Thyroid ranked first among MPs in men with colon cancer and second in women with rectum cancer.*

*Thyroid ranked first and second among male and female patients with kidney and pelvis cancers, respectively.*

*Pharynx showed the highest SIR after liver cancer in both men (SIR: 2.92) and women (SIR: 5.91).*

## DISCUSSION

*This descriptive study provides quantitative information on the risk of developing MPs in an Italian population-based cohort of approximately 1,650,000 cancer patients (54% males).*

*On average, the cumulative incidence of MPs is 8% and 12% after 10 and 20 years, respectively. This is just an absolute measure – dependent on age-structure, survival, baseline incidence etc. – which does not say whether MPs are different than in the general population.*

*During an average period of 14.2 years of follow-up, cancer patients showed a 10% greater MP risk (SIR women: 1.12; SIR men: 1.08) in comparison with the general population,*

1.000 anni-persona (EAR donne: 1,08; EAR uomini: 1,61). In questa monografia sono stati prodotti sia SIR sia EAR, poiché queste due misure esprimono un diverso tipo di informazione, come spiegato nel capitolo di guida alla lettura delle schede specifiche per sede tumorale (pp. 31-38). La scelta operata è stata di garantire la maggiore rappresentatività possibile, includendo quindi i dati di tutti i registri AIRTUM, pur a scapito di una diversa lunghezza del follow-up.

### Definizione di secondo tumore

Prima di analizzare più in dettaglio i risultati è necessario sottolineare che lo studio sui MP e le relative misure di rischio sono fortemente dipendenti dai metodi adottati per il loro calcolo. La definizione stessa di MP è variabile e l'uso di regole diverse può notevolmente modificare il numero di tumori MP in un paziente.<sup>17</sup> Il problema della classificazione è discusso al capitolo 6 (pp. 114-119).

Tutti i registri tumori AIRTUM adottano le stesse raccomandazioni IARC-IACR per la definizione dei MP.<sup>18</sup> Queste regole non prevedono MP nella stessa sede anatomica del primo tumore, a meno che questi non appartengano a gruppi morfologici diversi. Tale criterio rende piuttosto raro avere due (o più) tumori nella stessa sede anatomica. Tra i 101.179 MP analizzati, solo 973 (1%) si sono verificati nella stessa sede anatomica; al contrario, tra i 92.586,6 secondi tumori attesi, 11.209,8 (12%) sono relativi alla stessa sede anatomica.

Pertanto, a differenza di quanto fatto in lavori precedenti,<sup>13,14</sup> si è qui deciso di calcolare la frequenza dei MP anche escludendo la sede di insorgenza del primo tumore, sia per quanto riguarda i casi osservati sia per quelli attesi.<sup>3</sup> L'effetto di questa scelta sui SIR è rilevante, soprattutto per le sedi tumorali più frequenti, poiché i MP osservati nella stessa sede sono in genere pochi (per la biologia e per le regole adottate), mentre il numero dei tumori attesi può essere enorme. Per esempio, il SIR per MP nelle pazienti con carcinoma mammario è 1,12 escludendo la sede «seno», ma è 0,82 includendola, perché i MP osservati nella mammella sono solo 43, mentre quelli attesi, secondo tassi di incidenza della popolazione generale, sono 3.539. Le stime complessive che includono la sede del primo tumore sono disponibili nel materiale aggiuntivo on-line. Entrambe queste stime sono distorte: quelle che includono la sede del primo tumore sono sottostimate, anche notevolmente, come descritto nell'esempio del tumore della mammella femminile; quelle che escludono la sede del primo tumore sono leggermente sovrastimate. A nostro parere, queste ultime si avvicinano maggiormente al rischio vero di MP dei pazienti.

### Definizione di incidenza

Un'altra fonte di riflessione possibile è la definizione dell'incidenza da utilizzare per il calcolo dei MP attesi. L'obiettivo dello studio era di valutare se la frequenza di secondi tumori in pazienti affetti da cancro fosse diversa da quella di primi tumori in soggetti sani. Pertanto, come tasso di riferimento

*and a 1.32 x 1,000 person-years Excess Absolute Risk (EAR women: 1.08; ERA men: 1.61).*

*Both SIRs and EARs were provided, because they express a different type of information, as explained in the guide to the cancer-specific data sheets (pp. 31-38).*

*In this monograph, it was decided to offer the highest degree possible of representativeness by including the data produced by all AIRTUM registries, although at the expense of a different follow-up length.*

### Definition of second cancer

*Before analyzing the results in greater detail, it is necessary to stress that the study of MPs and their measures of risk are strongly dependent on the methods adopted for their computation.*

*The definition itself of MP is debated and the use of different rules may greatly modify the number of MPs in a patient.<sup>17</sup> This issue is discussed in chapter 6 (pp. 114-119). All AIRTUM cancer registries adopt the same IARC-IACR recommendations for MP definition.<sup>18</sup> The above-mentioned rules do not allow MPs in the same anatomic site unless they belong to different morphology groups. This makes it rather unusual to have two (or more) cancers in the same anatomic site. Among the 101,179 analyzed second cancers, only 973 (1%) occurred in the same anatomic site. Therefore, unlike in previous papers,<sup>13,14</sup> it was decided to compute MP frequency even excluding the site of first cancer onset from both the observed and the expected cancer cases.<sup>3</sup> Among the 92,586.6 expected second cancers 11,209.8 (12%) were in the same anatomic site. The effect of this choice in modifying the SIRs is impressive, especially for frequent cancer sites, because the observed MPs in the same site are usually few (due to both biology and rules), while the expected MPs are a huge number. For example, for MPs in female breast cancer patients the risk is 1.12 excluding the breast, but it is 0.82 including it because the second MPs observed in the breast are only 43 while the expected ones, according to breast cancer incidence rates, are 3,539. Estimates including first cancer site are available in the supplementary online material. Both estimates are biased: estimates including the site of first cancer are underestimated, even strongly, as in the example of female breast cancer, whereas estimates which exclude the site of first cancer are slightly overestimated. In our opinion the latter are closer to the real risk of patients.*

### Definition of incidence

*Another possible source of debate is the definition of the baseline incidence in the general population which is necessary for expected MP computation. The objective of this study was to evaluate whether the frequency of second cancers in cancer patients was different from the frequency of first cancers in healthy subjects. Therefore, the incidence in the general population based on first primary cancers only should have been used as reference rates. However, cancer incidence in a population is traditionally based on all cancer, first primaries and*

si sarebbe dovuta utilizzare l'incidenza nella popolazione generale basata soltanto sui primi tumori. Tuttavia l'incidenza del cancro in una popolazione è tradizionalmente misurata su tutti i tumori, primi e successivi,<sup>19</sup> e la questione della lunghezza del periodo di attività di un registro, che condiziona il numero di tumori successivi al primo, non è stata mai affrontata nel "Cancer Incidence in Five Continents", il più famoso studio collaborativo condotto sul confronto dell'incidenza delle patologie oncologiche a livello mondiale.<sup>19</sup>

Per questo motivo, per esprimere l'incidenza nella popolazione generale è stata considerata l'incidenza basata sia sui primi tumori sia sui successivi. Come descritto nel capitolo «Materiali e metodi» (pp. 11-17), la durata del periodo di attività varia da registro a registro, così come la frequenza dei MP. Nella Banca dati AIRTUM i tumori multipli (secondi o successivi) sono in media il 4% del totale dei casi. La scelta di utilizzare l'incidenza globale e non quella basata solo sui primi tumori può aver aumentato di circa il 4% (del totale) il numero dei MP attesi, quindi anche sottostimato il rischio "vero" di MP nei pazienti oncologici.

### Pressione diagnostica

Al momento della diagnosi di tumore il paziente è sottoposto a numerosi esami con lo scopo di definire la natura e l'estensione del tumore stesso. Questa pressione diagnostica può portare all'identificazione di altri tumori presenti ma non ancora sintomatici. Tale fenomeno, assieme alla mancanza di un termine di riferimento adeguato, in prossimità della diagnosi del primo tumore determina SIR di MP molto elevati. Questo punto è trattato al capitolo 7 (pp. 120-124). Per la presente monografia è stato deciso di escludere sia i MP osservati sia quelli attesi nei primi 2 mesi dopo la diagnosi del primo.<sup>1,4-6,14</sup> Tuttavia sono state prodotte e presentate anche le stime del rischio di MP che includono il periodo completo.

### Sequenzialità

La precisione nella definizione della sequenzialità dei tumori successivi al primo dipende dalla durata del periodo di attività in ciascun registro, presumibilmente migliore per quelli con un periodo più lungo. Infatti, con il prolungarsi dell'attività diminuisce il rischio di definire «primo» un tumore che in realtà è successivo a un altro incidente prima dell'attivazione del registro (prevalente). Pertanto, l'incidenza dei MP potrebbe essere sottovalutata in registri tumori di nuova attivazione rispetto a quelli di attività più prolungata.

### Migrazione

Il numero di MP registrati potrebbe essere ridotto a causa della migrazione dei pazienti. Infatti, i Registri non raccolgono informazioni su quei soggetti che sono stati residenti nell'area di attività del registro quando emigrano al di fuori di questa. Tuttavia, come dimostrato anche in un lavoro precedente,<sup>14</sup> in Italia il tasso di emigrazione dal comune di

*subsequent cancers,<sup>19</sup> and the issue of the length of cancer registry activity was never addressed in the most famous collaborative study on cancer incidence, "Cancer Incidence in 5 Continents".<sup>19</sup> For this reason, first and subsequent cancers were used to express the incidence in the general population. As described in the «Materials and methods» chapter (pp. 11-17), the length of the registration period varies among cancer registries, as does the frequency of MPs. In the AIRTUM Database, MPs (second or subsequent) are on average 4% of the total cases. Therefore, the choice of using global incidence and not incidence based on primary cancers only may have increased by around 4% the number of expected MPs and then underestimated the "true" risk of MPs in cancer patients.*

### Diagnostic pressure

*At the time of first cancer diagnosis, a number of exams is performed to define the cancer's nature and extension. This diagnostic pressure may lead to the detection of other not yet symptomatic cancers. This, together with the lack of comparable reference, causes very high SIRs. This point is addressed in chapter 7 (pp. 120-124). It was decided to exclude from observed and expected MPs the first 2 months after first cancer diagnosis.<sup>1,4-6,14</sup> However, estimates of MP risk that include the complete period are also provided.*

### Sequentiality

*Moreover, accuracy in the definition of sequentiality depends on the length of the period of activity in each cancer registry, as accuracy is presumably better for longer periods. As time of activity increases, the risk of defining «first» a cancer which actually follows a prevalent one decreases. MP incidence could therefore be more highly underestimated in newly activated cancer registries than in longstanding ones.*

### Migration

*The number of MPs registered by cancer registries may be reduced due to patient migration, since information is not collected on further cancers incident in subjects previously resident in a registry area who then migrated. However, as also highlighted in a previous paper,<sup>14</sup> in Italy the migration rate from the municipality of residence is rather low: in 2001 it was, on average, 2.2%.<sup>20</sup> Moreover, most cancer registries involved in this study covered an area which included several municipalities. Therefore, part of the migration rate was towards other municipalities included in the same registry area. Presumably the underestimation of MP due to migration is negligible.*

*Focusing again on the results of this study and taking into account the above-mentioned issues in the interpretation of SIR and EAR, it could be observed that the overall MP risk was higher in both genders (SIR: 1.08 and 1.12 among men and women, respectively). Moreover, the absolute number of MPs in excess was about 50% higher among men*



residenza è piuttosto basso, in media il 2,2% nel 2001.<sup>20</sup> Inoltre, la maggior parte dei registri tumori coinvolti in questo studio interessa un'area che comprende più comuni. Una parte della migrazione (che potrebbe essere consistente) è quindi diretta in altri comuni della stessa area di attività del registro. La sottostima della frequenza dei MP legata alla migrazione dovrebbe perciò essere trascurabile.

Tornando ai **risultati dello studio**, e tenendo conto delle questioni sopra menzionate nell'interpretazione dei SIR e degli EAR, il rischio complessivo di MP appare più elevato in entrambi i sessi rispetto alla popolazione generale (SIR uomini: 1,08; SIR donne: 1,12). Inoltre, il numero assoluto di secondi tumori in eccesso è più elevato tra gli uomini (EAR: 1,61 per 1.000 uomini/anno) rispetto alle donne (EAR: 1,08 per 1.000 donne/anno) (tabella 1). Nella Banca dati AIRTUM il numero di MP diagnosticati tra gli uomini è quasi il doppio rispetto a quello diagnosticato tra le donne; così come il numero di MP attesi. Quindi i SIR nei due sessi sono sostanzialmente simili, solo leggermente più alto quello nel sesso femminile (1,08 vs. 1,12). Al contrario, il numero di anni-persona a rischio, cioè il denominatore degli EAR, è quasi lo stesso nei due gruppi, un po' più elevato tra le donne: ciò determina un eccesso di rischio assoluto maggiore tra gli uomini rispetto alle donne (1,61 vs. 1,08 per 1.000 persone-anno). Questo risultato è legato ai diversi tassi di incidenza osservati tra uomini e donne e al diverso *case-mix* di primo tumore, che influenza fortemente il modello di incidenza di MP (per esempio, i tumori con prognosi infausta, come quello del polmone, sono più frequenti negli uomini, aspetto che contribuisce a rendere il numero di anni-persona a rischio più basso nel sesso maschile). Anche se il rischio relativo di sviluppare un MP (in confronto alla popolazione generale) è quasi lo stesso per uomini e donne, il numero assoluto di casi in eccesso è più elevato tra gli uomini; questo è un aspetto rilevante per la definizione dei follow-up clinici.

Il rischio di MP è maggiore tra i pazienti più giovani e diminuisce con l'aumentare dell'età. I pazienti più anziani mostrano un'incidenza di MP inferiore a quanto atteso.<sup>3</sup> La relazione tra età e incidenza dei MP è descritta e discussa al capitolo 9 (pp. 133-146).

Il presente studio comprende un periodo di incidenza ampio, che va dalla fine degli anni Settanta alla fine della prima decade degli anni Duemila. Tuttavia, l'eccesso di rischio di MP sembra abbastanza omogeneo nel tempo. Il fattore che modifica maggiormente i risultati è il tempo di follow-up (si rimanda al capitolo di riflessione sui tumori sincroni, pp. 120-124). Le stime dei SIR risultano essere sostanzialmente omogenee nel tempo.

In questa monografia per ogni sede di primo tumore è presentato il rischio complessivo e specifico per sede di MP e per tempo dalla diagnosi. Si presentano, infatti, SIR stratificati per sede di primo e secondo tumore, sesso e tempo dalla diagnosi.

(EAR: 1.61 x 1,000 men-years) than women (1.08 x 1,000 women-years) (table 1). In the AIRTUM Database the number of second cancers diagnosed among men is almost double than among women; even the number of expected cases among men is almost double than among women; therefore the SIRs in the two genders are quite similar, only slightly higher in women (1.08 vs. 1.12). On the contrary, the number of person-years at risk, that is the denominator of the EAR, is almost the same in the two groups, only slightly higher among women, determining an Excess Absolute Risk that is higher for men than women (1.61 vs. 1.08 x 1,000 PYs). This is due to the different incidence rates observed among males and females and to the different case-mix of first cancers, which strongly influences the pattern of second cancer incidence (i.e., cancers with poor prognosis, such as lung cancer, are more frequently diagnosed in men, reducing the total number of person-years at risk).

Even though the relative risk of developing MPs (in comparison to the general population) is almost the same for males and females, the absolute number of cases in excess is higher among men, which is important in the follow-up perspective.

The risk of further cancers is higher among younger cancer patients and it decreases with increasing age. Older patients show lower MP incidence than expected.<sup>3</sup> The relationship between age and MP incidence is described and discussed in chapter 9 (pp. 133-146).

This study encompasses a wide incidence period which goes from the late 1970s to the end of the early 2000s. However, the pattern of MP risk for cancer patients seems quite homogeneous over time.

The most important factor modifying the results is follow-up time; this issue is discussed in depth in chapter 7 (pp. 120-124). SIR estimates were substantially homogeneous over time.

This monograph presents for each first cancer site the overall and site-specific risk of MPs depending on the time since cancer diagnosis.

In the present monograph, SIRs stratified by first and second site, sex and time since diagnosis, resulting in a large number of multiple comparisons for each initial cancer site, were presented. Due to the huge numbers many SIRs are statistically significant, showing either excesses or deficits in the risk of further cancers. In fact, multiple testing of stratified data tends to identify a number of statistically significant risks of subsequent cancer that may have occurred by chance alone,<sup>21</sup> greater than one in 20 if we use p-value equal to 0.05 as it is usually done.

## Exposure

It is confirmed that Italian cancer patients have a higher risk of MPs from anatomic sites that share the same carcinogenic exposure with the first one. This is the case, for example, of tobacco-related cancers. Patients with a first cancer of the lung or oral cavity, oesophagus, larynx, or bladder have a high and bidirectional (site-site) risk of developing another cancer in the

Questo significa che sono stati condotti moltissimi confronti per ciascuna sede di primo tumore; quindi a causa dell'elevata numerosità, molti SIR risultano statisticamente significativi, cioè mettono in luce un eccesso o un difetto di MP.

Nelle analisi che coinvolgono un numero di stratificazioni elevato sono identificati una serie di rischi definiti «statisticamente significativi» semplicemente per effetto del caso,<sup>21</sup> in generale uno ogni venti confronti effettuati se si utilizza un *p-value* pari a 0,05, come è consuetudine.

### Esposizione

Si conferma, infine, che la popolazione oncologica italiana presenta un rischio aumentato di MP per le sedi tumorali che condividono la medesima esposizione a fattori cancerogeni del primo tumore, come i tumori legati al fumo. I pazienti con una prima diagnosi di tumore del polmone, cavità orale, esofago, laringe o vescica presentano un rischio aumentato e bidirezionale (sede-sede) di sviluppare un altro MP nelle stesse sedi tumorali associate al fumo di tabacco, in entrambi i sessi, specialmente tra gli uomini.<sup>3,22</sup> Inoltre, le donne con il tumore del collo dell'utero hanno un eccesso di rischio per alcune sedi tumorali associate al fumo, come la cavità orale, la laringe, il polmone e la vescica urinaria. L'associazione reciproca tra le diverse sedi tumorali è presente anche per i tumori legati all'alcol, come cavità orale, faringe, esofago, laringe e fegato.<sup>3,22</sup>

Un ruolo comune di fattori ormonali,<sup>23</sup> nutrizionali<sup>24</sup> e sovrappeso<sup>24,25</sup> può contribuire a spiegare l'eccesso di rischio bidirezionale di MP per i tumori della mammella femminile, del colon retto, del corpo dell'utero e dell'ovaio, associazioni dimostrate già da tempo.<sup>26-28</sup> I bisogni e gli effetti positivi del **cambiamento degli stili di vita** non salutari nei pazienti oncologici sono stati valutati e dovrebbero essere inclusi di routine nelle raccomandazioni del follow-up.<sup>29</sup>

Nonostante siano stati esclusi dalle analisi i primi due mesi di follow-up dopo la diagnosi di primo tumore, alcuni degli eccessi di rischio di MP potrebbero essere attribuiti a un *detection bias* che supera il periodo definito «di sincronicità»; questo potrebbe spiegare, per esempio, l'associazione emersa tra tumore della prostata successivo a tumore della vescica (SIR: 1,39) e tumore della vescica successivo a tumore della prostata (SIR: 1,12).<sup>30</sup> Inoltre, il ruolo di certi **agenti infettivi** può contribuire a spiegare alcune delle associazioni evidenziate; per esempio, l'alto rischio per il cancro della cervice tra le pazienti con un primo tumore della faringe (SIR: 5,0) e dell'esofago (SIR: 5,76) può essere correlato alla presenza del Papillomavirus umano (HPV).<sup>31</sup> Anche le infezioni dovute a virus dell'immunodeficienza umana, Herpes virus umano 8, Epstein-Barr virus, epatite B, epatite C o *Helicobacter pylori* possono aver avuto un ruolo nel determinare alcune fra le associazioni evidenziate.<sup>3,32</sup> L'associazione tra linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin con il sarcoma di Kaposi potrebbe essere legata all'immunodepressione acquisita oppure alla terapia.

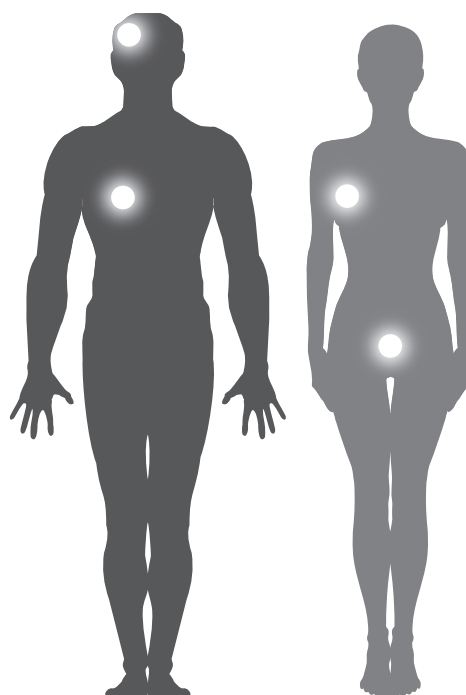
*tobacco-related sites, in both sexes and especially among males.<sup>3,22</sup> Moreover, women with cervix uteri cancer have an increased risk for some smoking-related sites as oral cavity, larynx, lung, and urinary bladder.*

*The reciprocal association among different sites is present also for sites which are alcohol-related, such as oral cavity, pharynx, oesophagus, larynx and liver.<sup>3,22</sup>*

*A common role of hormonal factors,<sup>23</sup> nutritional factors,<sup>24</sup> and overweight<sup>24,25</sup> may also explain the higher and reciprocal MP risk present among female breast, colorectal, corpus uteri, and ovarian cancer.<sup>26-28</sup> The need for and the positive effects of lifestyle changes correcting unhealthy behaviour in cancer patients have been evaluated and should routinely be included in follow-up recommendations.<sup>29</sup>*

*Although the first two months after first cancer diagnosis were excluded, at least some of the MP excesses may be due to a residual detection bias which follows the synchronous period, and which may explain, for example, the relationship between prostate cancer (SIR: 1.39 after urinary bladder cancer) and urinary bladder cancer (SIR: 1.12 after prostate cancer).<sup>30</sup>*

*The role of certain infective agents may contribute to explain some of the associations identified. For example, the high risk for cervix cancer as MP component for patients with a first cancer in the pharynx (SIR: 5.0) and oesophagus (SIR: 5.76) may be due to Human Papillomavirus (HPV).<sup>31</sup> Even human deficiency virus, Human Herpesvirus 8, Epstein-Barr virus, hepatitis B, hepatitis C and *Helicobacter pylori* infections may have contributed to some of the detected associations.<sup>3,32</sup> The association between Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas with Kaposi sarcoma could be related to acquired or therapy-related immunodepression.*



### Trattamento

Parte dell'eccesso di rischio di MP nei pazienti oncologici può essere correlato al trattamento effettuato per il primo tumore. Purtroppo i dati sulla terapia non sono disponibili di routine nella Banca dati AIRTUM. Tuttavia, l'effetto di chemioterapia o radioterapia può spiegare alcune fra le associazioni messe in evidenza, per esempio l'aumento del rischio di leucemie, in questo studio quelle mieloidi,<sup>1,33</sup> del tumore del polmone<sup>34</sup> e dei tumori della mammella femminile<sup>35</sup> successivi al linfoma di Hodgkin.

Inoltre, l'eccesso di rischio evidenziato per il cancro della vescica dopo il tumore del collo dell'utero può essere associato al trattamento radioterapico, come rilevato da studi precedenti.<sup>3,36,37</sup> Anche le associazioni messe in luce tra tumori dell'osso e tumori dei tessuti connettivi può essere legata al trattamento.<sup>3</sup>

### Predisposizione genetica

Almeno alcune delle associazioni evidenziate possono essere espressione di una predisposizione genetica e di raggruppamenti familiari.<sup>22,38</sup> Questo aspetto è affrontato nel capitolo 5 (pp. 109-113) e nel capitolo 9 (pp. 133-146). A titolo esemplificativo, l'insorgenza in giovane età di un tumore del colon può essere associata a tumori sincroni e metacroni dell'endometrio, dello stomaco, dell'ovaio, del pancreas, dell'uretere e pelvi renali, delle vie biliari, dei tumori cerebrali e del piccolo intestino nella sindrome di Lynch.<sup>39,40</sup> Tra le altre sindromi tumorali familiari, in caso di insorgenza precoce di tumore della mammella, sarcomi dei tessuti molli, osteosarcomi, tumori cerebrali, leucemie acute e carcinomi della corteccia surrenale nei bambini e nei giovani adulti deve essere presa in considerazione anche la sindrome di Li-Fraumeni.<sup>41,42</sup> Nelle donne con mutazioni germinali di BRCA1/2 l'insorgenza precoce del tumore al seno è di solito associata con MP nella mammella controlaterale (non misurati in questo studio) e tumori ovarici. L'associazione di melanoma e tumore della prostata evidenziato in questo studio è stata descritta tra gli uomini con mutazioni BRCA2.<sup>43</sup> L'associazione di melanoma, tumori della prostata, endometrio e mammella può essere in relazione con un sovraespressione di EZH2.<sup>44</sup>

### Limiti dello studio

Nella valutazione dei rischi di MP per singola sede tumorale sono stati evidenziati anche alcuni SIR significativamente inferiori a 1. Questi risultati sono difficili da interpretare come un effetto protettivo nei confronti di un cancro attribuibile alla presenza di altri tumori. Alcuni di questi risultati potrebbero essere ascrivibili a problemi nella registrazione della casistica. Per esempio, il più basso rischio di tumori del retto in pazienti con una diagnosi di cancro del colon (SIR: 0,89 uomini e donne assieme) e viceversa (SIR: 0,78) può essere attribuito alla difficoltà di differenziare MP da recidive in questi due organi, che sono anatomicamente e istologicamente identici. Al con-

### Treatment

*Some of the excess MP risk of cancer patients may be due to treatment performed for the first cancer. Unfortunately, data on therapy are not routinely available in the AIRTUM Database. However, the effect of chemotherapy or radiotherapy may explain some of the associations found, e.g., the increased risk of leukaemia, myeloid leukaemia in particular,<sup>1,33</sup> lung,<sup>34</sup> and breast cancer<sup>35</sup> after Hodgkin lymphoma. In addition, the increased risk found for urinary bladder cancer after cervix uteri cancer may be related to radiation treatment, as previously shown.<sup>3,36,37</sup> Moreover, the association between bone and connective tissue cancers may be treatment-related.<sup>3</sup>*

### Genetic susceptibility

*At least some of the detected associations may be the expression of a genetic susceptibility to cancer and familial clusters.<sup>22,38</sup> This point is touched on in chapter 5 (pp. 109-113) and in chapter 9 (pp. 133-146). For example, the early onset of colon cancer may be related to synchronous and metachronous endometrial, stomach, ovarian, pancreas, ureter and renal pelvis, biliary tract, and brain cancer and carcinoma of the small bowel in Lynch syndrome.<sup>39,40</sup> Among other familial cancer syndromes, in case of an early onset of breast cancer and soft tissue sarcomas, osteosarcomas, brain tumours, acute leukaemias, and adrenocortical tumours in children and young adults, the Li-Fraumeni syndrome should also be suspected.<sup>41,42</sup> In women with germline mutations of BRCA1/2 the early onset of breast cancer is usually associated with MP's in the contralateral breast (not measured in this study) and ovarian cancer. The association of melanoma and prostate cancer shown in this study has been described among men with BRCA2 mutations.<sup>43</sup> The associations of melanoma, prostate, endometrial and breast cancers are associated with an increased expression of EZH2.<sup>44</sup>*

### Limitations of the study

*Several SIRs significantly lower than 1 were recorded when site-specific risks were evaluated. These results are difficult to interpret as a protective effect of cancer against other cancers. Some of these results may be related to problems in cancer registration. For example, the lower risk of further rectum cancers in patients with colon cancers (SIR: 0.89, men and women) and vice versa (SIR: 0.78) may be related to the difficulties in differentiating MP's from relapses in these two organs, which are anatomically and histological identical.*

*On the contrary, misclassification may be involved in the increased and bidirectional risk between Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas,<sup>3</sup> although a cellular immune dysfunction has been shown in longstanding Hodgkin lymphoma patients.<sup>45</sup>*

*Reduced SIRs may also be due to reduced cancer registration when metastases are suspected: this may partially explain the low risk for lung cancer in, for example, stomach (SIR: 0.87,*



trario, l'eccesso di rischio osservato bidirezionalmente tra linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin<sup>3</sup> può essere legato alla presenza di errori di classificazione, anche se nei pazienti con linfoma di Hodgkin ammalati da lungo periodo è stata evidenziata una disfunzione immunitaria cellulare.<sup>45</sup>

La presenza di SIR inferiori all'unità può anche essere dovuta a una sottoregistrazione dei secondi tumori nel caso in cui vi sia il sospetto di metastasi, questo può in parte spiegare il basso rischio per MP del polmone successivo a tumore dello stomaco (SIR: 0,87 uomini e donne assieme), del colon (SIR: 0,90) o della prostata (SIR: 0,74), o il basso rischio per cancro al fegato successivo a tumore dello stomaco (SIR: 0,64), del colon (SIR: 0,75), del retto (SIR: 0,65), melanoma (SIR: 0,59) o della mammella femminile (SIR: 0,85).

In aggiunta, la rimozione chirurgica di un organo per il trattamento del primo tumore può contribuire a spiegare il rischio ridotto per MP nello stesso organo. Può essere il caso dell'utero, per il quale si osserva una frequenza ridotta di MP bidirezionale tra corpo e collo (SIR: 0,25 e 0,27, rispettivamente).<sup>3,36</sup>

Infine, alcuni dei SIR inferiori all'unità possono anche essere dovuti alla bassa intensità delle indagini mediche, come per i pazienti di età superiore a 70 anni (SIR: 0,96; uomini e donne).

### CONCLUSIONI

In conclusione, i pazienti oncologici italiani presentano un eccesso di rischio di MP rispetto alla popolazione generale: ciò corrisponde a più di 1 tumore ogni 1.000 anni-persona di follow-up previsto. La misura sintetica qui stimata, che quantifica complessivamente l'eccesso di rischio rispetto alla popolazione generale, è pari al 10% (8% uomini e 12% donne) e dipende dalle ipotesi di base adottate. Presumibilmente, l'interesse dei pazienti e dei clinici non è limitato solo a quei MP che soddisfano le definizioni utilizzate dai registri tumori. Perciò in ambito clinico l'eccesso di rischio di MP sarà presumibilmente di entità superiore.

Questo studio intende comunicare che i malati di cancro hanno un rischio aumentato di sviluppare ulteriori tumori. Le tabelle specifiche per sede di primo tumore (pp. 40-108), che rappresentano il nucleo della monografia, possono essere utili per evidenziare e quantificare le associazioni bidirezionali, sia già note sia sconosciute, 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 sempre essere raccomandate.

*men and women), colon (SIR: 0.90), or prostate cancers (SIR: 0.74), or the low risk for liver cancer after stomach (SIR: 0.64), colon (SIR: 0.75), rectum (SIR: 0.65), melanoma (SIR: 0.59), or female breast (SIR: 0.85) cancer.*

*Moreover, the surgical removal of an organ for the treatment of the first cancer may contribute to explain the reduced MP risk in the same organ. This may be the case of the uterus for which it was found a bidirectional decrease in MP frequency between corpus and cervix (SIR: 0.25 and 0.27, respectively).<sup>3,36</sup>*

*Finally, some of the lower SIRs may also be due to a less intensive medical scrutiny, as for patients older than 70 years (overall SIR: 0.96, men and women).*

### CONCLUSIONS

*In conclusion, Italian cancer patients have an increased risk of MPs compared to the general population; this corresponds to more than 1 cancer expected every 1,000 person-years of follow-up. The overall measure of relative risks provided, 10% (8% men and 12% women), depends on the assumptions adopted. Presumably, the interest of patients and clinicians is not limited only to the MPs which fulfil the definitions used by cancer registries. Therefore, in the clinical setting the MP risk will presumably be greater.*

*The general message of this study is that cancer patients have an increased risk of developing further cancers. The site-specific tables (pp. 40-108) which are the core of this monograph may be useful to highlight and quantify known and unknown bidirectional cancer associations, directing the clinical follow-up. Lifestyle changes have been proven effective even among cancer patients and should be recommended.*



## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

- 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.
- Heard A, Roder D, Luke C. Multiple primary cancers of separate organ sites: implications for research and cancer control (Australia). *Cancer Causes Control* 2005;16(5):475-81.
- Curtis RE, Freedman DM, Ron E et al (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda (MD), National Cancer Institute, 2006.
- Levi F, Randimbison L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *Br J Cancer* 1993;67(2):391-5.
- Youlden DR, Baade PD. The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2011;11:83.
- Cluze C, Delafosse P, Seigneurin A, Colonna M. Incidence of second cancer within 5 years of diagnosis of a breast, prostate or colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2009;18(5):343-8.
- Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, Hiyama T, Kitagawa T, Kinoshita N. Incidence of second primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risks. *Jpn J Cancer Res* 1994;85(4):339-45.
- Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. *Yale J Biol Med* 1986;59(5):517-31.
- Teppo L, Pukkala E, Saxén E. Multiple cancer – an epidemiologic exercise in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1985;75(2):207-17.
- Karahalios E, English D, Thursfield V, Simpson J, Farrugia H, Graham G. *Second primary cancers in Victoria*. Melbourne, Victorian Cancer Registry, Cancer Epidemiology Centre, CAncer Council Victoria, 2009. Available at: <http://www.cancervic.org.au/about-our-research/epidemiology/second-primary-cancers-victoria>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Crocetti E, Guzzinati S, Paci E et al. The risk of developing a second, different, cancer among 14 560 survivors of malignant cutaneous melanoma: a study by AIRTUM (the Italian Network of Cancer Registries). *Melanoma Res* 2008;18(3):230-4.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2011: Survival of cancer patient in Italy. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6) Suppl 3:1-200.
- Crocetti E, Buiatti E. Re: multiple neoplasias: an oncologic reality. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(21):1634-6.
- Pheby D, Martinez C, Roumagnac M, Schouten L. *Recommendations for coding Multiple Primaries*. 2000. Available at: <http://www.enrcr.com.fr/multpeng.pdf>
- Curado MP, Edwards B, Shin HR et al (eds). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific publications n.160. Lyon 2007.
- Statistiche demografiche ISTAT. Available at: <http://demo.istat.it/bil2002/index.html>
- Goodman SN. Multiple comparisons, explained. *Am J Epidemiol* 1998;147(9):807-12.
- Hemminki K, Boffetta P. Multiple primary cancers as clues to environmental and heritable causes of cancer and mechanisms of carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004;(157):289-97.
- Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21(3):427-33.
- World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington (DC), AICR, 2007.
- Renahan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-78.
- Ahsan H, Insel BJ, Neugut AI. Risk estimates for second primary cancers. In: Neugut AI, Meadows AT, Robinson E (eds). *Multiple primary cancers*. Philadelphia (PA), Lippincott Williams and Wilkins, 1999; pp. 27-53.
- Schatzkin A, Baranovsky A, Kessler LG. Diet and cancer. Evidence from associations of multiple primary cancers in the SEER program. *Cancer* 1988;62(7):1451-7.
- Neugut AI, Murray TI, Lee WC, Robinson E. The association of breast cancer and colorectal cancer in men. An analysis of Surveillance, epidemiology, and results program data. *Cancer* 1991;68(9):2069-73.
- Pinto BM, Trunzo JJ. Health behaviours during and after a cancer diagnosis. *Cancer* 2005;104(11) Suppl:2614-23.
- Kellen E, Zeegers MP, Dirx M et al. Occurrence of both bladder and prostate cancer in five cancer registries in Belgium, The Netherlands and the United Kingdom. *Eur J Cancer* 2007;43(11):1694-700.
- Chaturvedi AK, Kleinerman RA, Hildesheim A et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2009;27(6):967-73.
- Hisada M, Rabkin CS. Viral causes of cancer. In: Shields PG (ed). *Cancer risk assessment*. Boca Raton, Taylor & Francis, 2005; pp. 287-311.
- van Leeuwen FE, Travis LB. Second cancers. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology, 6th ed*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; pp. 2939-64.
- Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):182-92.
- Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002;158(2):220-35.
- Crocetti E, Paci E. Prevalence of hysterectomy and its effect on uterine cancer incidence rates. *Gynecol Oncol* 2000;79(2):337-8.
- Boice JD Jr, Day NE, Andersen A et al. Second cancer following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(5):955-75.
- Kerber RA, O'Brien E. A cohort study of cancer risk in relation to family histories of cancer in the Utah population database. *Cancer* 2005;103(9):1906-15.
- Lin KM, Shashidharan M, Thorson AG et al. Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation carriers of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 1998;2(1):67-71.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-8.
- Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71(4):747-52.
- Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, Li FP. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(8):606-11.
- Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
- Bachmann IM, Halvorsen OJ, Collett K et al. EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast. *J Clin Oncol* 2006;24(2):268-73.
- Poppema S. Immunology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9(3):447-57.