



Capitolo 3

Guida alla lettura delle schede specifiche per tumore

A guide to the cancer-specific data sheets

In ognuna delle schede presentate in questa sezione è stata presa in considerazione una **sede di primo tumore**: sono state selezionate 34 sedi tumorali per le donne e 33 per gli uomini; a queste si aggiunge la scheda relativa al complesso di «Tutti i tumori».

Le schede riportano un indicatore di **rischio (eccesso o difetto)** di sviluppare un seconda neoplasia dopo una prima diagnosi di tumore **rispetto alla popolazione generale**. Nelle schede troviamo le informazioni che ci permettono di rispondere a domande come questa:

PROSPETTIVA INDIVIDUALE: «Una donna, a cui è stato diagnosticato un tumore della mammella, presenta un rischio maggiore di sviluppare un nuovo tumore in altre sedi, per esempio dell'utero, rispetto a chi non ha mai avuto un tumore?»

PROSPETTIVA DI POPOLAZIONE: «Tra le 500.000 donne italiane con una pregressa diagnosi di tumore della mammella sono attesi un numero maggiore o minore di secondi tumore in altre sedi, per esempio l'utero, rispetto alla popolazione generale?»

Le risposte a queste domande serviranno a indirizzare il follow-up dei pazienti dopo la neoplasia, a suggerire eventuali strategie di prevenzione, a indirizzare la ricerca eziologica (per esempio evidenziando un'esposizione condivisa, come nel caso dei tumori del polmone e della laringe), a studiare gli effetti a lungo termine del trattamento del primo tumore, e a migliorare la programmazione sanitaria.

This publication presents a set of data sheets for each first cancer site (34 sites among women and 33 among men). A sheet for «All cancer» is also included.

For each cancer site we report indicators of the risk (excess or reduction) of developing a second cancer after first diagnosis compared to the general population.

Information in the sheet allows us to answer the following questions:

INDIVIDUAL PERSPECTIVE: «Does a woman diagnosed with breast cancer have an increased risk of developing a new cancer in other sites (i.e., uterus) compared to the general population?»

POPULATION PERSPECTIVE: «Among the 500,000 Italian women living with a diagnosis of breast cancer, how many second cancers will be diagnosed? A higher or lower number compared to the general population?»

The answers to these questions will contribute to the programming of cancer patient follow-up, suggest possible prevention strategies, direct research aetiology (e.g., highlighting shared exposures, as in the case of lung and larynx cancer), study the long-term effects of first cancer treatment, and improve public health planning.

GLOSSARIO

PRIMO TUMORE. Detto anche tumore indice, è il primo tumore diagnosticato nel periodo di attività dei singoli registri (come di consueto, nella presente Monografia sono esclusi i tumori non melanomatosi della cute).

SECONDO TUMORE. È il tumore temporalmente successivo al primo diagnosticato nel periodo di attività del registro.

TUMORI SUCCESSIVI. Nelle schede è analizzata solo l'incidenza dei secondi tumori; i successivi (terzo, quarto eccetera) non sono inclusi, ma c'è un capitolo specifico che valuta le associazioni di tre o più tumori (pp. 109-113). I primi e secondi tumori analizzati sono tumori primitivi secondo la definizione riportata di seguito.

TUMORE PRIMITIVO. Un tumore è primitivo o primario quando origina in una sede o tessuto e non è estensione, recidiva o metastasi di una precedente neoplasia.

METASTASI. Un tumore è definito metastasi quando si sviluppa per diffusione del tumore primitivo in una sede anatomica diversa da quella di origine.

RECIDIVA. La recidiva è un tumore che si manifesta nella stessa sede anatomica in cui si è presentato il tumore primitivo ed è dovuta alla permanenza di alcune cellule che hanno resistito alla terapia.

TUMORI SINCRONI. Sono detti sincroni due tumori diagnosticati a meno di due mesi di di-

stanza l'uno dall'altro. Questa definizione è arbitraria anche se è la più frequente negli studi di popolazione (vedi capitolo sui tumori sincroni, pp. 120-124).

TUMORI METACRONI. Sono metacroni due tumori diagnosticati a più di due mesi di distanza l'uno dall'altro. Questa definizione è arbitraria anche se è la più frequente negli studi di popolazione (vedi pp. 120-124).

POPOLAZIONE ONCOLOGICA (in questo studio). Insieme delle persone che hanno avuto una diagnosi di primo tumore.

POPOLAZIONE GENERALE (in questo studio). Insieme delle persone che non hanno mai ricevuto una diagnosi di tumore.

CONTRIBUTO DEI REGISTRI ALLA VALUTAZIONE DEI TUMORI MULTIPLI

L'occorrenza dei tumori multipli (MP) è presente in letteratura attraverso 3 principali tipi di studio: **a.** *case-report*, **b.** casistiche cliniche, **c.** studi di incidenza prodotti da Registri tumori di popolazione (RT). A prescindere dai *case-report*, che hanno la finalità di presentare situazioni peculiari ed evidenziare eventi sentinella, le altre tipologie sono riconducibili a classici studi di coorte e caso-controllo.

Le **analisi di casistiche cliniche** si basano su informazioni dettagliate sul percorso diagnostico-terapeutico finalizzate alla valutazione degli effetti dei trattamenti, ma presentano i limiti dovuti all'impossibilità di monitorare l'intero ambito nosologico della patologia.

Gli **studi di popolazione** sono basati su un'ampia popolazione monitorata e permettono, quindi, di evidenziare rischi anche di modesta entità e documentare trend temporali in relazione all'evoluzione dei trattamenti terapeutici. Non sono soggetti a *bias* derivanti dall'uso di popolazioni diverse per il calcolo di casi osservati e attesi. Tuttavia presentano un basso livello informativo sull'iter diagnostico-terapeutico e un limite connesso alla sottoregistrazione in soggetti emigrati. I RT stanno ovviando a tali limiti ampliando le informazioni raccolte (studi ad alta risoluzione su fattori biologici e protocolli terapeutici). Inoltre i dati indicano che in Italia le migrazioni nelle aree coperte da RT riguardano una quota relativamente bassa di soggetti e che avvengono prevalentemente tra municipalità dello stesso RT.

Gli studi di popolazione hanno la numerosità campionaria e l'estensione temporale necessarie per fornire dati reali sull'incidenza dei MP; la carenza di accuratezza nel definire tipo e grado di associazione tra i fattori di rischio è compensata dalla rilevanza che il dato di incidenza riveste in sanità pubblica. Con il contributo conoscitivo sulla frequenza di MP, i RT italiani aggiungono un ulteriore indicatore a quelli di incidenza, mortalità, sopravvivenza e prevalenza.

REGISTRY CONTRIBUTION IN THE EVALUATION OF MULTIPLE PRIMARIES

The occurrence of multiple primaries (MPs) is present in the literature in 3 main types of studies: a. case reports, b. clinical series, and c. population-based studies on cancer registry (CR) data. Apart from the case-report studies, which aim to present peculiar situations and highlight "sentinel" events, the other types of studies have classic epidemiological study designs: case-control and cohort studies.

Analyses from clinical series collect detailed information on clinical variables, to evaluate the effects of different anti-cancer drugs and treatments, but they are mostly restricted to a specific primary cancer site.

Population-based studies include a large number of subjects, allowing the detection of even small risks and the evaluation of temporal trends related to the evolution of cancer treatments. Selection bias due to using different populations for the computation of observed and expected cases is avoided in this type of study. However, population-based studies offer scanty information on drugs, dosages, and radiation treatments. A further limit is represented by the under-registration of MPs in people who migrated outside the area covered by the CR. CRs are addressing these limits by collecting more precise information on biological variables of major cancer sites and on treatment protocols. A study on migration in Italy, furthermore, found that the rate of migration is low, and mainly involves migration to nearby towns covered by the same CR.

Population-based studies ensure the appropriate sample size and length of follow-up required for an analysis of MPs; the lack of accuracy in defining the type and degree of association between risk factors is compensated by the importance that incidence plays in public health.

The study on the occurrence of MPs complements the contribution of CRs to cancer epidemiology, adding, for a representative area of Italy, a further indicator besides those of incidence, mortality, survival, and prevalence.

GLOSSARY

FIRST CANCER. Also called index cancer. It is the first cancer diagnosed during the registration period of each cancer registry (as usual, in this study we excluded non-melanoma skin cancer).

SECOND CANCER. A subsequent (to first) cancer diagnosed during the registration period of each cancer registry.

SUBSEQUENT CANCERS. In site-specific sheets we analyzed only the incidence of second cancers; subsequent (third, fourth, etc.) cancers were not included, but a specific chapter evaluates the associations among three or more cancers, pp. 109-113).

First and second cancers are both "primary

cancers" according to the following definition.

PRIMARY CANCER. A cancer is defined as primary when it originates from a specific site or tissue and it is not an extension, recurrence, or metastasis of a previous cancer.

METASTASIS. A cancer is defined as metastatic when it spreads to sites other than the site of origin of the primary cancer.

RELAPSE. Relapse, or recurrence, occurs when a cancer develops in the same site where the primary cancer was diagnosed. It is caused by residual treatment-resistant cells.

SYNCHRONOUS CANCERS. Two cancers are synchronous if the second cancer is diagnosed within two months after the first one.

Although this definition is arbitrary, it is the one most used in population-based studies (see chapter on synchronous tumours, pp. 120-124).

METACHRONOUS CANCERS. Two cancers are metachronous if the second cancer is diagnosed two or more months after the first one. Although this definition is arbitrary, it is the one most used in population-based studies (see pp. 120-124).

CANCER POPULATION (in this study). People who were diagnosed with cancer.

GENERAL POPULATION (in this study). People who were never diagnosed with cancer.

FIRST CANCER SITE LUNG	POOL AIRTUM 1976-2010, MENC										POOL AIRTUM 1976-2010, UOMINI			
	Number of subjects alive at the beginning of the interval, person-years at risk (PY), number of Observed (O) second cancers, Standardized Incidence Ratio (SIR) and Excess Absolute Risk (EAR) x 1000 cancer patients by second cancer site and follow-up period.													
months after first cancer	≤2 months		≤6 months		0-1 months		2-11 months		12-59 months		60-119 months		≥120 months	
No. of subjects alive at interval beginning	116474		149167		149167		116474		48891		8861		2908	
Person-years	177729		199827		22098		63203		76983		26566		10976	
SECOND CANCER SITE	O	SIR	O	SIR	O	SIR	O	SIR	O	SIR	O	SIR	EAR	EAR
ALL SITES, BUT SKIN AND LUNG	3377	1.07	3872	1.17	495	1.37	904	0.87	1493	1.17	688	1.37	292	1.37
HEAD AND NECK	383	2.37	435	2.39	52	2.55	105	1.81	191	2.72	68	2.84	1.37	1.27
ORAL CAVITY	111	3.00	122	2.93	11	2.38	38	2.89	54	3.36	16	2.89	3	1.32
PHARYNX	93	2.76	105	2.77	12	2.85	23	1.91	51	3.47	14	2.80	5	2.53
LARYNX	179	1.97	208	2.03	29	2.51	44	1.35	86	2.18	38	2.83	11	2.04
ESOPHAGUS	75	1.85	87	1.90	12	2.35	15	1.05	34	1.94	17	2.76	9	3.40
STOMACH	239	1.05	270	1.05	31	1.04	71	0.88	90	0.93	56	1.62	22	1.41
COLON RECTUM	502	0.99	568	1.00	66	1.07	131	0.76	219	1.01	107	1.30	45	1.17
COLON	356	1.03	402	1.03	46	1.10	99	0.85	147	1.00	72	1.27	38	1.42
RECTUM	146	0.90	166	0.92	20	1.00	32	0.58	72	1.04	35	1.37	7	0.60
LIVER	115	0.75	136	0.79	21	1.12	19	0.36	46	0.69	35	1.44	15	1.39
GALLBLADDER	41	1.04	44	0.99	3	0.61	10	0.74	21	1.26	7	1.12	3	1.02
PANCREAS	109	1.09	119	1.06	10	0.81	36	1.06	43	1.01	23	1.44	7	0.94
LUNG	92	0.13	165	0.21	73	0.85	14	0.06	45	0.15	23	0.22	10	0.21
SKIN MELANOMA	39	0.79	41	0.74	2	0.35	12	0.74	15	0.71	10	1.22	2	0.52
MESOTHELIOMA	6	0.31	9	0.41	3	1.32	2	0.31	3	0.36	0	0.00	1	0.67
KAPOSI SARCOMA	11	1.45	11	1.29	0	0.00	4	1.50	2	0.62	5	4.34	0	0.00
SOFT TISSUE	17	1.37	19	1.37	2	1.32	5	1.18	6	1.14	6	3.07	0	0.00
BONE	1	0.30	1	0.27	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	2.02	0	0.00
BREAST	10	1.27	12	1.36	2	2.08	3	1.12	1	0.30	3	2.40	3	5.26
PROSTATE	603	0.83	676	0.84	73	0.87	159	0.67	268	0.87	117	0.96	59	1.02
TESTIS	1	0.29	1	0.26	0	0.00	1	0.80	0	0.00	0	0.00	0	0.00
KIDNEY AND RENAL PELVIS	173	1.48	213	1.63	40	2.88	61	1.55	78	1.55	25	1.33	9	1.06
BLADDER AND URINARY TRACT	645	1.53	729	1.54	84	1.61	148	1.02	316	1.76	123	1.85	58	1.91
URINARY BLADDER	629	1.56	711	1.57	82	1.64	143	1.03	308	1.79	121	1.90	57	1.97
URINARY TRACT	16	0.89	18	0.89	2	0.90	5	0.82	8	1.05	2	0.70	1	0.75
BRAIN AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM	29	0.68	32	0.66	3	0.57	10	0.67	15	0.81	3	0.45	1	0.35
THYROID	23	1.46	31	1.77	8	4.41	10	1.89	9	1.33	2	0.79	2	1.80
HODGKIN LYMPHOMA	4	0.55	6	0.74	2	2.18	3	1.16	1	0.32	0	0.00	0	0.00
NON-HODGKIN LYMPHOMA	89	0.85	103	0.88	14	1.11	20	0.56	38	0.85	19	1.14	12	1.59
MYELOMA	30	0.62	40	0.73	10	1.66	5	0.30	10	0.48	13	1.69	2	0.56
LEUKAEMIAS	87	1.04	104	1.10	17	1.60	23	0.79	36	1.01	22	1.69	6	1.01
LYMPHOID LEUKEMIAS	32	0.79	44	0.96	12	2.33	7	0.49	13	0.75	9	1.44	3	1.08
MYELOID LEUKEMIAS	46	1.23	49	1.16	3	0.64	13	1.01	17	1.07	13	2.19	3	1.08
OTHER LEUKAEMIAS	9	1.57	11	1.68	2	2.50	3	1.43	6	2.48	0	0.00	0	0.00
OTHER AND ILL DEFINED SITES	145	0.76	185	0.86	40	1.68	51	0.78	51	0.62	26	0.87	17	1.21

Decrease/Diminuzione / Increase/Eccesso | O Observed cases / Casi osservati | SIR Standardized incidence ratio / Rapporto standardizzato di incidenza | EAR Excess Absolute Risk / Eccesso assoluto di rischio

- 1 POPOLAZIONE IN STUDIO / POPULATION
- 2 TEMPO DALLA DIAGNOSI / FOLLOW-UP PERIOD
- 3 NUMERO DI SOGGETTI / NUMBER OF SUBJECTS
- 4 ANNI-PERSONA DI OSSERVAZIONE / PERSON-YEARS
- 5 INDICATORI: SIR ED EAR / INDICATORS: SIR AND EAR

1 POPOLAZIONE IN STUDIO (POOL AIRTUM 1976-2010)

Le stime del rischio sono state prodotte utilizzando i dati AIRTUM provenienti dai RT italiani attivi tra il 1976 e il 2010. In questo lasso di tempo l'ampiezza della popolazione sorvegliata dai RT è di molto aumentata, passando dai pochi punti percentuali degli anni Settanta (2% della popolazione italiana) all'attuale copertura di circa il 50%. Le difficoltà tecniche dovute all'inclusione nel pool AIRTUM 1976-2010 di un numero sempre crescente di Registri sono valutate e discusse nel capitolo di commento (capitolo 10, pp. 147-148).

1 STUDY POPULATION (AIRTUM 1976-2010 POOL)

The risk estimates were produced using AIRTUM data collected by the Italian cancer registries that were active between 1976 and 2010. During this period, population coverage by cancer registries greatly increased, from a few percentage points in the 1970s (2% of the Italian population) to the current coverage of about 50%. The technical difficulties arising from the inclusion of a growing number of registries in the AIRTUM 1976-2010 pool are addressed in a specific chapter (Chapter 10, pp. 147-148).

2 TEMPO DALLA DIAGNOSI (FOLLOW-UP: ≥0 MESI; ≥2 MESI; 2-11 MESI ...)

Per i pazienti con tumore il rischio di sviluppare una seconda neoplasia nel periodo immediatamente successivo alla prima diagnosi varia nel tempo, per esempio, è più elevato rispetto a quello della popolazione generale, come descritto nel capitolo sui tumori sincroni (pp. 120-124). Per tale motivo le stime del rischio sono state calcolate per diversi intervalli temporali.

Le intestazioni di colonna indicano il tempo di follow-up, ovvero il tempo trascorso dopo la prima diagnosi di tumore.

≥0 MESI Il rischio è calcolato su tutto il periodo successivo alla prima diagnosi.

≥2 MESI Il rischio è calcolato escludendo i tumori sincroni, ovvero i tumori diagnosticati e attesi entro 2 mesi dalla prima diagnosi. Questo è il dato più importante (vedi prima colonna per i SIR, penultima per gli EAR) perché al momento della diagnosi di tumore il paziente è sottoposto a numerosi esami che hanno 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 e, in alcuni casi, a sovradiagnosi, cioè identificazione di tumori asintomatici che non si sarebbero mai manifestati nel corso della vita della persona. Questo fenomeno, assieme alla mancanza di un termine di riferimento adeguato, determina, in prossimità della diagnosi del primo tumore, SIR ed EAR molto elevati (vedi capitolo tumori sincroni pp. 120-124).

0-1 MESI Il rischio è calcolato fino al 2° mese incluso dopo la diagnosi (sincroni).

2-11 MESI Il rischio è calcolato limitatamente al 1° anno, escludendo i tumori sincroni.

12-59 MESI Il rischio è calcolato dal 2° al 5° anno.

60-119 MESI Il rischio è calcolato dal 6° al 10° anno.

≥120 MESI Il rischio è calcolato oltre il 10° anno.

3 NUMERO DI SOGGETTI

Numero di soggetti vivi all'inizio dell'intervallo indica il numero di pazienti oncologici che (a partire da un determinato periodo di tempo) vengono seguiti nel tempo. Man mano che il tempo dalla prima diagnosi passa, il numero dei pazienti seguiti diminuisce (a causa dei decessi o del verificarsi dell'evento di interesse – diagnosi del secondo tumore).

4 ANNI-PERSONA DI OSSERVAZIONE

Numero di anni-persona a rischio. E' il numero totale di anni/persona durante i quali la popolazione in studio è stata

2 TIME SINCE DIAGNOSIS (FOLLOW-UP: ≥0 MONTHS; ≥2 MONTHS; 2-11 MONTHS ...)

The risk for cancer patients of developing another cancer, in comparison with the general population, varies according to time; for example, it is high immediately after the first cancer diagnosis, as described in the chapter on synchronous cancers (pp. 120-124). For this reason the estimates are provided for different time intervals.

The column headers show the follow-up period, i.e., the time since the diagnosis of the first cancer.

≥0 MONTHS *This is the risk for the whole period after the first diagnosis.*

≥2 MONTHS *The risk is computed excluding the cancers diagnosed (and expected) within the first two months (synchronous cancers). This is the most relevant result (see the first column for the SIR and the second to last for the EAR), because during the diagnostic period of the first cancer, patients undergo wide-range testing to define the behaviour and the extension of their cancer. This high diagnostic pressure may lead to the diagnosis of other non-symptomatic cancers, with a certain amount of overdiagnosis for tumours that would have never become clinically evident during the life of the patients. This, together with the lack of an appropriate control group, make the SIR and EAR very high close to diagnosis.*

0-1 MONTH *The risk is computed within the 2nd month after diagnosis (synchronous period).*

2-11 MONTHS *The risk is computed for the 1st year excluding the synchronous period.*

12-59 MONTHS *The risk is computed between the 2nd and the 5th year.*

60-119 MONTHS *The risk is computed between the 6th and the 10th year.*

≥120 MONTHS *The risk is computed after 10 years.*

3 NUMBER OF SUBJECTS

Number of subjects alive at interval beginning indicates the number of cancer patients who (from a given period of time) are followed over time. The longer the time from first diagnosis, the lower the number of patients to follow (due to death or occurrence of the event of interest, i.e., the diagnosis of the second cancer).

4 PERSON-YEARS

Person-years at risk. *Total number of person-years during which the study population was followed, or was exposed to the risk of developing a second cancer. It is calculated by adding up the time in which each patient was observed. For example,*

seguita, ovvero è stata esposta al rischio di sviluppare il secondo tumore. Si calcola sommando il tempo in cui ogni singolo paziente è stato osservato. Per esempio, se si segue 1 paziente per 7 anni e un altro per 5, si ottiene un totale di 12 anni-persone a rischio, lo stesso valore che si osserverebbe seguendo un solo paziente per 12 anni, o tre pazienti per 4 anni e così via.

5 GLI INDICATORI: SIR ED EAR

SIR

SIR (*Standardized Incidence Ratio*) è il rapporto standardizzato di incidenza, dato dal rapporto tra:

$$\frac{\text{Casi osservati (misura reale)}}{\text{Casi attesi (misura teorica)}}$$

dove

Casi osservati = è il numero di secondi tumori registrati nella popolazione in studio (misura reale);

Casi attesi = è il numero di secondi tumori che avremmo osservato nella popolazione in studio se questa avesse sperimentato i livelli di incidenza della popolazione generale di pari sesso ed età (è una misura di confronto fittizia, teorica).

Come si deve leggere il SIR riportato nelle tabelle di questa monografia?

SIR >1 Se il SIR supera l'unità significa che il rischio di sviluppare un (secondo) tumore nella popolazione oncologica è superiore al rischio di sviluppare un (primo) tumore nella popolazione generale.

Per esempio, se vogliamo sapere se i soggetti di sesso maschile ammalati di tumore del polmone presentano un rischio maggiore di sviluppare un tumore della vescica, andiamo a leggere la scheda relativa al polmone e, per il periodo di follow-up ≥ 2 mesi, troviamo un SIR = 1,56, questo dato ci dice che il rischio di questi pazienti supera del 56% quello sperimentato dalla popolazione generale.

SIR =1 Se il SIR è pari a 1 significa che il rischio di sviluppare un (secondo) tumore nella popolazione oncologica è uguale al rischio di sviluppare un (primo) tumore nella popolazione generale. Per esempio, se vogliamo sapere se i soggetti di sesso maschile ammalati di tumore del polmone presentano un rischio maggiore di sviluppare un tumore del colon retto, andiamo a leggere la scheda relativa al polmone e, per il periodo di follow-up ≥ 2 mesi, troviamo un SIR = 0,99 cioè prossimo a uno; questo dato ci dice che l'incidenza osservata in questi pazienti è simile a quello della popolazione generale.

SIR <1 Infine, se il SIR è inferiore all'unità significa che il rischio di sviluppare un (secondo) tumore nella popolazione

if you follow 1 patient for 7 years, and another for 5, you get a total of 12 person-years at risk, the same value that would be observed following a single patient for 12 years, or three patients for 4 years, and so on.

5 INDICATORS: SIR AND EAR

SIR

The SIR is the Standardized Incidence Ratio; it is calculated as:

$$\frac{\text{Observed Cases (actual measure)}}{\text{Expected Cases (theoretical measure)}}$$

where

Observed Cases = number of second cancers observed in the study population (actual measure) and

Expected Cases = number of second cancers that would have been observed in the study population if it had experienced the levels of incidence of the general population (without prior diagnosis of cancer) of the same age and sex. It is a fictional (theoretical) measure of comparison.

How should the SIR be interpreted in the tables reported in this monograph?

SIR >1 An SIR value higher than 1 means that the risk of developing a (second) tumour in the cancer population is higher than the risk of developing a (first) tumour in the general population.

For example, if we are interested in finding out the excess (or reduced) risk of developing bladder cancer among men with lung cancer, the lung cancer sheet tells us that, for the period of follow-up ≥ 2 months, the SIR is 1.56, meaning that the risk among these patients is 56% higher compared to the general population.

SIR =1 An SIR value equal to 1 means that the risk of developing a (second) tumour in the cancer population is equal to the risk of developing a (first) tumour in the general population.

For example, if we are interested in finding out the excess (or reduced) risk of developing colorectal cancer among men with lung cancer, the lung cancer sheet tells us that, for the period of follow-up ≥ 2 months, the SIR is 0.99, that is, close to one, meaning that the incidence observed in these patients is similar to that of the general population.

SIR <1 Finally, an SIR value lower than 1 means that the risk of developing a (second) tumour in the cancer population is lower than the risk of developing a (first) tumour in the general population.

It is tricky to interpret this kind of results as a protective effect of a cancer against another cancer. Part of these results could be attributed to registration problems. For example, the lower

oncologica è inferiore al rischio di sviluppare un (primo) tumore nella popolazione generale. E' difficile interpretare eventuali risultati in questa direzione come un effetto protettivo di un tumore nei confronti di un altro tumore. Alcuni di questi risultati potrebbero essere ascrivibili a problemi di registrazione della casistica. Per esempio il più basso rischio di tumori del retto in pazienti con una diagnosi di cancro del colon può essere attribuito alla difficoltà di differenziare tumori multipli da recidive in questi due organi, che sono anatomicamente e istologicamente identici.

Variabilità (gli intervalli di confidenza)

Solitamente quando si presenta un indicatore (nel nostro caso SIR ed EAR) lo si correda anche di un'informazione sul grado di fiducia che abbiamo nella stima prodotta; per avere stime solide occorre esaminare tanti casi, ma non sempre questo è possibile. A volte le stime si devono basare forzatamente su pochi (o pochissimi) casi, il che può portare a risultati piuttosto incerti, che risentono dell'effetto del caso. Per esempio, nel caso dei tumori della cistifellea successivi a tumori dell'osso tra gli uomini, il SIR è uguale a 3,34 (periodo di follow-up ≥ 2 mesi): ciò si dovrebbe interpretare come "rischio aumentato di oltre 3 volte," secondo la definizione precedente, ma questa stima è basata su 2 soli secondi tumori rilevati tra 1.567 soggetti. Per segnalare questo problema, solitamente gli indicatori sono corredati dai cosiddetti **intervalli di confidenza**, un intervallo numerico all'interno del quale è probabile che ricada il valore reale. Quando il dato è basato su un grande numero di soggetti studiati, l'intervallo di confidenza è molto piccolo, quando il dato è più incerto, l'intervallo di confidenza è più ampio. Nel nostro esempio il SIR 3,34 ha un intervallo di confidenza amplissimo che va da 0,37 (forte riduzione del rischio) a 12,05 (rischio aumentato di 12 volte). Quindi, se a prima vista la stima ci dice che il rischio (di avere un tumore della cistifellea dopo un tumore dell'osso) è più che triplicato rispetto alla popolazione generale, l'intervallo di confidenza ci dice che quella stima va presa con molta cautela, perché, a causa della bassa numerosità del fenomeno, il rischio effettivo può variare in un intervallo molto ampio per il solo effetto del caso.

Al fine di produrre tabelle che potessero essere contenute in un'unica scheda e che potessero veicolare rapidamente l'informazione, abbiamo deciso di non riportare tutti gli intervalli di confidenza come consueto, ma di limitarci ai soli SIR, fornendo un'indicazione sintetica, seppur meno esauritiva, sull'ampiezza dell'intervallo di confidenza: con una scelta arbitraria abbiamo evidenziato in colore le situazioni in cui gli intervalli di confidenza al 95% sono molto piccoli. Tutti i dati relativi agli intervalli di confidenza sono comunque disponibili sul sito Internet dell'AIRTUM. Nelle schede alcuni SIR sono evidenziati in verde scuro o verde chiaro. L'interpretazione è la seguente:

risk of rectal cancer in patients with a diagnosis of colon cancer can be attributed to the difficulty of differentiating multiple tumours from relapse in these two organs, which are anatomically and histologically identical.

Variability (confidence intervals)

*Usually, when indicators are presented (in our case SIRs and EARs), information on the degree of confidence with which we should accept the estimates is also provided; in order to obtain robust estimates, it is necessary to examine many cases, but this is not always possible. Sometimes the estimates need to be based on a few (or even very few) cases, which can lead to uncertain results, because of the effect of randomness. For example, in the case of gallbladder cancer after bone cancer among men, the SIR is 3.34 (period of follow-up ≥ 2 months), which should be interpreted as "excess risk of more than 3 times compared to the general population", according to the previous definition – however, this estimate is based on only 2 second tumours detected among 1,567 subjects. To overcome this problem, indicators are presented with their **confidence intervals**, a numeric range within which it is likely that the real value falls.*

When the data is based on many subjects, the confidence interval is very small, whereas when the estimate is less "solid", the confidence interval is wider. In our example, the 3.34 SIR has a very wide confidence interval, ranging from 0.37 (highly protective effect) to 12.05 (12-fold increased risk). Consequently, although at first view the estimate shows that the risk (of developing gallbladder cancer after bone cancer) is 3 times higher compared to the general population, the confidence interval says that the estimate should be taken with caution: due to the low number of subjects, the actual risk may vary widely, as a matter of chance.

In order to produce tables that could be contained in a single page and quickly disseminate information, we decided not to provide all the confidence intervals: we reported only the SIRs, along with a brief, and thus perforce less thorough, indication on the amplitude of the confidence interval, using colour to highlight SIRs with 95% confidence intervals that do not include 1. All data relating to the confidence intervals are still available on the AIRTUM website. SIRs may be highlighted in dark green or light green. The interpretation is as follows:

■ **SIR IS HIGHLIGHTED IN DARK GREEN:** *the lower limit of the interval (95%) is greater than 1. The SIR is statistically significantly higher.*

■ **SIR IS NOT HIGHLIGHTED:** *the lower limit of the interval (95%) is lower than 1 and the upper limit is greater than 1. The SIR is not statistically significant.*

■ **SIR IS HIGHLIGHTED IN LIGHT GREEN:** *the upper limit of the interval (95%) is lower than 1. The SIR is statistically significantly lower.*

■ **SIR EVIDENZIATO IN VERDE SCURO:** il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (al 95%) è maggiore di 1. SIR statisticamente significativo in eccesso. E' verosimile che la differenza sia "reale", non casuale.

■ **SIR NON EVIDENZIATO:** il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (al 95%) è minore di 1 mentre il limite superiore è maggiore di 1. SIR non statisticamente significativo.

■ **SIR EVIDENZIATO IN VERDE CHIARO:** il limite superiore dell'intervallo di confidenza (al 95%) è minore di 1. SIR statisticamente significativo in difetto.

ATTENZIONE! I SIR sono calcolati su una popolazione specifica, quindi forniscono un'informazione relativa a quella data popolazione (che avrà una specifica distribuzione per età e genere eccetera); per questo, quando si confrontano SIR di popolazioni differenti (come uomini vs. donne, giovani vs. anziani) bisogna ricordare che questo indicatore è influenzato dalla distribuzione per età o per sede di primo tumore, che è diversa, per esempio, nei due sessi.

EAR

EAR (*Excess Absolute Risk*) è l'eccesso assoluto di rischio di secondo tumore rispetto al valore atteso. E' dato da:

$$\frac{\text{Casi osservati} - \text{Casi attesi}}{\text{anni-persona a rischio}}$$

dove

Casi osservati = è il numero di secondi tumori registrati nella popolazione in studio (misura reale);

Casi attesi = è il numero di secondi tumori che avremmo osservato nella popolazione in studio se questa avesse sperimentato i livelli di incidenza della popolazione generale (senza diagnosi pregressa di tumore). E' una misura fittizia, teorica;

Anni-persona a rischio = rappresentano il numero totale di anni-persona durante i quali la popolazione in studio è stata seguita, ovvero è stata a rischio di sviluppare il secondo tumore.

L'EAR è espresso per 1.000 anni-persona.

L'interpretazione è la seguente:

VALORI >0 Esprime il numero **assoluto** di secondi tumori osservati in eccesso nella popolazione oncologica rispetto alla popolazione generale ogni 1.000 anni-persona. E' verosimile che la differenza sia "reale", non casuale.

VALORI =0 Il numero **assoluto** di secondi tumori osservati nella popolazione oncologica è **uguale** a quello osservato nella popolazione generale.

VALORI <0 Esprime il numero **assoluto** di secondi tumori osservati in **difetto** nella popolazione oncologica rispetto alla popolazione generale ogni 1.000 anni/persona. E' verosimile che la differenza sia "reale", non casuale.

CAUTION! *We must keep in mind that SIRs are calculated on a specific population: they provide information on the excess (or reduced) risk of developing a second cancer in a specific population (with a specific distribution by age and gender, etc.). Therefore, when comparing SIRs of different populations (e.g., men vs. women, young vs. old, etc.), we must keep in mind that these indicators can be influenced by the age-at-first-cancer distribution or by the first-cancer-site distribution, which are different, for example, in the two sexes*

EAR

The EAR (Excess Absolute Risk) is the absolute risk of second cancer compared to the expected value. It is calculated by the formula:

Observed Cases - Expected Cases

Person-years at risk

Observed Cases = number of second cancers observed in the study population (actual measure) and

Expected Cases = number of second cancers that would have been observed in the study population if it had experienced the levels of incidence of the general population (without prior diagnosis of cancer) of the same age and sex. It is a fictional (theoretical) measure of comparison.

Person-years at risk = the total number of person-years during which the study population was followed (i.e., was at risk of developing a second cancer). The EAR is expressed per 1,000 person-years.

The interpretation is as follows:

VALUE >0 *The absolute number of excess (second) cancers observed in the study population compared to the general population per 1,000 person-years.*

VALUE =0 *The absolute number of (second) cancers observed in the study population is equal to the number of (first) cancers observed in the general population.*

VALUE <0 *The absolute number of fewer (second) cancers observed in the study population compared to the general population per 1,000 person-years.*

In the site-specific pages, a number of EARs are highlighted in dark green or light green.

The interpretation is as follows:

■ **EAR HIGHLIGHTED IN DARK GREEN:** *the 95% confidence interval does not include 0, the lower limit is >0. The EAR is statistically significantly higher.*

■ **EAR NOT HIGHLIGHTED:** *the 95% confidence interval includes 0. The EAR is not statistically significant.*

■ **EAR HIGHLIGHTED IN LIGHT GREEN:** *the 95% confidence interval does not include 0, the upper limit is <0. The EAR is statistically significantly lower.*

Nelle schede alcuni EAR sono evidenziati in verde scuro o verde chiaro. L'interpretazione è la seguente:

- **EAR EVIDENZIATO IN VERDE SCURO:** l'intervallo di confidenza al 95% non contiene 0, il limite inferiore è >0. EAR statisticamente significativo in eccesso.
- **EAR NON EVIDENZIATO:** l'intervallo di confidenza al 95% contiene 0. EAR non statisticamente significativo.
- **EAR EVIDENZIATO IN VERDE CHIARO:** l'intervallo di confidenza al 95% non contiene 0, il superiore <0. EAR statisticamente significativo in difetto.

COME LEGGERE LA SCHEDE «TUTTI I TUMORI»

Si noti che nella scheda **ALL SITES BUT SKIN** il numero di secondi tumori osservati in una macrosede (per esempio: **COLON RECTUM**) è diverso dalla somma dei casi osservati nelle sue sottosedi (per esempio: **COLON** e **RECTUM**). Ciò è determinato dalla scelta di calcolare l'incidenza dei secondi tumori escludendo i casi osservati e attesi nella medesima sede del primo tumore, in accordo con le raccomandazioni IARC/IACR per la definizione dei tumori multipli che impediscono l'inserimento di più tumori nella stessa sede anatomica, a meno che non appartengano a gruppi morfologici differenti, solitamente poco frequenti.

Di conseguenza:

- se analizziamo i secondi tumori del colon retto (successivi a un primo tumore qualunque) escludiamo i secondi tumori della macrosede colon retto;
- se analizziamo i secondi tumori del colon (successivi a un primo tumore qualunque) escludiamo i soli secondi tumori della sede colon;
- se analizziamo i secondi tumori del retto (successivi a un primo tumore qualunque) escludiamo i soli secondi tumori della sede retto.

HOW TO READ THE «ALL SITES BUT SKIN» DATA SHEET

In this data sheet, the number of second primaries observed in a macro-site (e.g., COLON RECTUM) is different from the sum of the cases observed in its two sub-sites (e.g., COLON and RECTUM). This is due to the method employed: as stated in the chapter «Material and methods», the incidence of second cancers was calculated excluding the observed and expected cases in the same site as the first cancer, as recommended by the IARC/IACR rules for the definition of multiple primaries.

As a consequence:

- *When we analyze second colorectal cancer (subsequent to any first cancer) we exclude the second colorectal cancer.*
- *When we analyze any second colon cancer (subsequent to any first cancer) we exclude the second colon cancer only.*
- *When we analyze the second rectal cancer (subsequent to any first cancer) we exclude the second rectal cancer only.*

