

Capitolo 8

Valutazione del rischio di secondi tumori delle neoplasie dell'apparato emolinfopoietico alla luce della classificazione WHO 2008

Risk assessment of second cancer incidence of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissue in light of the 2008 WHO classification

INTRODUZIONE

Tra i registri tumori di tutto il mondo la Classificazione internazionale delle malattie, X edizione (ICD-10) è da anni il riferimento per la pubblicazione dei dati di epidemiologia descrittiva (incidenza, prevalenza, sopravvivenza, insorgenza di tumori multipli), permettendo uniformità e sintesi nell'aggregazione delle diverse neoplasie e confronti tra aree geografiche diverse. Tutte le neoplasie maligne sono aggregate dall'ICD-10 in un centinaio di categorie principali, sostanzialmente attraverso criteri di obiettività clinica, e spesso raggruppate in entità omogenee, utili a un'illustrazione delle informazioni di base dei tumori principali. Questa sintesi è raggiunta a scapito della perdita di informazioni più accurate e spesso determinanti in ambito clinico o di sanità pubblica; esse sono tuttavia custodite dai registri tumori che per l'archiviazione dei casi utilizzano l'attuale terza versione della ICD dedicata all'oncologia (*International classification of diseases for oncology*, ICD-O-3), una nomenclatura con codici associati, e non propriamente una classificazione, specificamente attrezzata per conservare informazioni dettagliate su topografia e morfologia di ogni singola lesione. L'analisi dei dati presentati nelle schede specifiche per tumore della presente monografia è basata sulla classificazione ICD-O-3 secondo le modalità di aggregazione previste in ambito SEER, edizione 2003,¹ come descritto nel capitolo «Materiali e metodi» (pp. 11-17).

La classificazione delle neoplasie dell'apparato emolinfopoietico costituisce da molti anni un terreno estremamente complesso. Il cambio di paradigma classificativo (dalla morfologia degli anni Sessanta e Settanta alla tipizzazione fenotipica e alla biologia molecolare dei nostri giorni) ha favorito continui aggiornamenti: il tempo necessario inevitabile per la loro adozione su larga scala e l'indisponibilità (fino alla ICD-O-3 del 2000) di un sistema di codifica coerente hanno da sempre reso problematica l'analisi dell'incidenza di queste forme e soprattutto l'utilizzazione nella clinica dei dati dei registri tumori.

FOREWORD

The International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) has, for many years, been a benchmark for descriptive epidemiology publications (incidence, prevalence, survival, multiple primaries) allowing for a uniform, condensed approach to grouping different neoplasms and comparing different areas. All malignant neoplasms are grouped in about a hundred main categories, mainly according to clinical criteria. These categories are further pooled into homogeneous entities, enabling us to outline basic information on cancer diffusion. This condensed approach works at the expense of accuracy and often involves leaving out details that are important from the clinical perspective or from the point of view of public health. The information is stored by cancer registries, which use for their records the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3), a list of diseases with associated codes, to register the most detailed information available on the topography and morphology of each lesion.

Data on charts of the present Report have been classified according to the ICD-O-3 groups published by SEER, 2003 edition¹ (see chapter «Material and methods», pp. 11-17).

Classification of haematopoietic and lymphoid cancer has long been an extremely complex task. The paradigm for classification changed over the past decades, from the morphological approach of the Sixties and Seventies to the phenotypic and biomolecular characterization of the last few years, prompting several classification updates. The inevitable time gap between the publication and the widespread use of a new classification, together with the lack of a classification system with corresponding codes (until ICD-O-3 in 2000) have made it difficult to carry out a sound analysis of these cancers and, consequently, impeded widespread use of cancer registry data in clinical research.

In 2008, the fourth World Health Organisation (WHO) classification of haematopoietic and lymphoid tumours was published, upending the weak correspondence between the categories used by epidemiologists (ICD-10 and ICD-O-3) and the diagnoses made by pathologists and haematologists. This clas-

Nel 2008, è stata pubblicata la quarta classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHO) dei tumori del tessuto emopoietico e linfatico,² che sovverte la già fragile corrispondenza tra le aggregazioni basate su ICD-O-3 e ICD-10 utilizzate dagli epidemiologi e le categorie di re-fertazione utilizzate in anatomia patologica e in oncematologia. Questa classificazione abbandona l'ormai obsoleta distinzione tra neoplasie benigne e maligne, per assumere la tendenza più attuale a considerare i diversi livelli di aggressività di lesioni che debbono essere comunque registrati. Il riferimento al fenotipo biologico delle varie lesioni ha rivoluzionato le categorie dell'ICD-10 e molti dei raggruppamenti di lesioni tradizionali: le forme mielodisplastiche e mieloproliferative hanno ricevuto un riassetto, con la separazione delle forme mature da quelle dei precursori. Il raggruppamento dei linfomi non-Hodgkin, ormai anacronistico, è stato disaggregato in base alle linee cellulari proliferanti (forme a precursori, cellule B mature, cellule mature T/NK); le forme plasmacellulari sono state ricondotte al loro progenitore fenotipico (linfocita B maturo). La caratterizzazione biologica sempre più accurata di queste lesioni pone questioni importanti soprattutto negli studi sui tumori multipli nello stesso paziente, che più di altri si fondano su comuni substrati biologici ed evolutivi di lesioni clinicamente differenti.

Questo breve approfondimento è dedicato alla valutazione di impatto della classificazione WHO 2008 delle neoplasie emolinfopoietiche sullo studio delle associazioni tra tumori multipli a esse correlate, a titolo di modello di una possibile evoluzione nella pubblicazione di dati di epidemiologia descrittiva più aderenti al debito informativo dei registri tumori nei confronti del mondo clinico.

MATERIALI E METODI

Le neoplasie dell'apparato emolinfopoietico codificate secondo la ICD-O-3 nella Banca dati AIRTUM e analizzate in questo Rapporto sono state ricodificate e riattribuite ai pazienti utilizzando i criteri della classificazione WHO 2008; alle categorie di quest'ultima sono state associate, attraverso i medesimi criteri biologici, morfologie tumorali presenti nella ICD-O-3, ma non più considerate dalla classificazione WHO (vd. tabella supplementare e2 on-line). Quale indicatore dei casi mal definiti, è stato considerato a parte il gruppo di "linfomi e leucemie NAS", presente in ICD-O-3 e ovviamente non tra le categorie WHO. È stata quindi riprodotta l'analisi di incidenza delle associazioni tra tumori multipli, attraverso i medesimi metodi e indicatori (rapporti standardizzati di incidenza - SIR e intervalli di confidenza al 95% - IC95%) utilizzati nel presente Rapporto e una valutazione dell'impatto della classificazione WHO 2008, proponendo alcune riflessioni critiche sui risultati ottenuti.

sification abandons the obsolete distinction between benign and malignant tumours, opting for the more up to date approach of assessing the different levels of aggressiveness of tumours, which are to be registered in any case. The phenotypic approach of the new classification completely overturned the old ICD-10 categories. Myelodysplastic and myeloproliferative diseases were rearranged, as a separation was introduced between precursor and mature forms. The outdated grouping of "non-Hodgkin lymphomas" was redistributed according to proliferative cell-lineage (precursor neoplasms, mature B-cell, mature T/NK-cell): plasma cell tumours were reassigned to their own precursor (mature B-cell).

The increasing accuracy in pathological characterization has important consequences on multiple cancer incidence studies, since they are founded on common biological bases of (clinically) different diseases.

This brief analysis focuses on the impact of the 2008 WHO classification on the study of multiple primaries. It aims to suggest how data presentation by cancer registries might evolve to meet the requirements of clinical research.

MATERIALS AND METHODS

Haematological and lymphoid neoplasms coded according to ICD-O-3 rules in the AIRTUM Database and analyzed in the present report were reassessed following the 2008 WHO categories: ICD-O-3 entities no longer considered in the WHO classification were reassigned to biologically related WHO groups (see supplementary table e2 online). A group of NOS lymphomas and NOS leukaemias, which was not present in the WHO classification, was considered anyway, to quantify unknown morphologies. An analysis of incidence of multiple primaries in the same patient was performed according to the same methods and indexes as the present AIRTUM Report (Standard Incidence Ratio - SIR and Confidence Intervals 95% - 95%CI), evaluating the impact of the 2008 WHO classification.

RESULTS

The 157,199 lymphohematopoietic cancers analyzed in the present monograph were re-coded according to the 2008 WHO classification (table 1).

Compared to the general population, a cancer patient has an increased risk of developing an additional myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia (SIR: 1.15; 95%CI 1.04-1.26 and SIR: 1.48; 95%CI 1.39-1.59, respectively). A decreased incidence risk for mature B-cell neoplasms was also observed (SIR: 0.93; 95%CI 0.90-0.95). Excesses and reductions (when statistically significant) in the risk of developing second haematological malignancies are shown (separately for each first cancer site) in table 2. An increased risk for myeloproliferative neoplasms was observed in patients with previous cancers of the pharynx (SIR: 2.67; 95%CI 1.22-5.07), kidney (SIR: 1.71; 95%CI 1.16-2.45), and urinary bladder (SIR: 1.29; 95%CI 1.05-1.58). An excess risk for further myelodys-

RISULTATI

Le 157.199 neoplasie del sistema emolinfopoietico, oggetto della presente monografia e ricodificate secondo la classificazione WHO 2008, sono indicate in dettaglio in tabella 1. Rispetto alla popolazione generale, i pazienti portatori di un primo tumore di qualunque sede mostrano un aumento di probabilità di contrarre una sindrome mielodisplastica e una leucemia mieloide acuta, rispettivamente con SIR di 1,15 (IC95% 1,04-1,26) e SIR di 1,48 (IC95% 1,39-1,59), mentre si è osservata una lieve diminuzione del rischio nei confronti delle neoplasie a cellule B mature (SIR: 0,93; IC95% 0,90-0,95). La tabella 2 presenta in dettaglio gli eccessi e le riduzioni (statisticamente significative) di rischio di insorgenza di seconde neoplasie ematologiche in rapporto alle singole sedi di primo tumore.

Tra queste, l'aumento del rischio di insorgenza di neoplasie mieloproliferative è emerso in particolare nei maschi portatori di neoplasie della faringe (SIR: 2,67; IC95% 1,22-5,07), del rene (SIR: 1,71; IC95% 1,16-2,45) e della vescica (SIR: 1,29; IC95% 1,05-1,58). L'eccesso di sindromi mielodisplastiche è stato rilevato soprattutto nei pazienti con precedente tumore dello stomaco (SIR: 1,68; IC95% 1,11-2,45), della mammella femminile (SIR: 1,29; IC95% 1,00-1,65), della cervice uterina (SIR: 3,54; IC95% 1,52-6,97) e del rene, specie nei maschi (SIR: 1,79; IC95% 1,02-2,91). Il rischio di leucemia mieloide acuta è aumentato sensibilmente dopo tumori di diverse sedi anatomiche, in primis di prime vie aeree, stomaco, polmone, tessuti molli, mammella e apparato genitale, rene e vie urinarie, sistema nervoso centrale nei maschi (SIR: 3,80; IC95% 1,22-8,86) e tiroide prevalentemente nelle femmine (SIR: 2,36; IC95% 1,29-3,95). Nelle pazienti con primo tumore ovarico si è riscontrato un aumento del rischio anche di leucemie acute di linea ambigua, che risulta invece diminuito nei pazienti con primo tumore prostatico.

Il rischio di incidenza di neoplasie dei precursori linfoidi appare particolarmente aumentato nel sesso femminile con precedente tumore osseo (SIR: 38,75; IC95% 7,79-113,23) e nei pazienti con pregresso tumore testicolare.

Rispetto alla popolazione generale, l'insorgenza di una neoplasia a cellule B mature è diminuita in pazienti con pregresse neoplasie all'esofago, particolarmente nei maschi (SIR: 0,32; IC95% 0,06-0,93), allo stomaco soltanto nelle donne (SIR: 0,71; IC95% 0,53-0,93), nel colon e nel retto, nelle vie biliari e nel polmone. Un aumento del rischio si verifica invece dopo un precedente sarcoma di Kaposi, specie nei maschi (SIR: 2,81; IC95% 1,88-4,04). Nelle donne con precedente neoplasia del retto si è osservato un aumento del rischio di forme a cellule T e NK mature (SIR: 2,65; IC95% 1,14-5,21).

L'insorgenza di un linfoma di Hodgkin è inferiore all'atteso nei pazienti con pregresso tumore dello stomaco e superiore dopo un sarcoma di Kaposi e un carcinoma della cervice uterina. Il rischio di insorgenza di secondi tumori nei vari organi

	CASES	%
Myeloproliferative neoplasms	15 332	9.8
Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1	0	–
Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms	548	0.3
Myelodysplastic syndromes	5 436	3.5
Acute myeloid leukaemia and related precursor neoplasms	12 805	8.1
Acute leukaemias of ambiguous lineage	1 573	1.0
Precursor lymphoid neoplasms	4 922	3.1
Mature B-cell neoplasms	92 840	59.1
Mature T-cell and NK-cell neoplasms	4 730	3.0
Hodgkin lymphoma	10 850	6.9
Histiocytic and dendritic cell neoplasms	277	0.2
Post-transplants lymphoproliferative disorders	0	–
Leukaemias/lymphomas NOS	7 886	5.0
Total	157 199	

Tabella 1. Pool AIRTUM, 1978-2010. Distribuzione delle neoplasie dell'apparato emolinfopoietico dopo riclassificazione secondo la classificazione WHO 2008 (include tutti i tumori indipendentemente dalla sequenzialità, primi e successivi).

Table 1. Pool AIRTUM, 1978-2010. Haematological neoplasms reassigned according to the 2008 WHO classification (all cancers considered, independently from sequence, first or subsequent).

plastic syndromes was observed in the stomach (SIR: 1.68; 95%CI 1.11-2.45), female breast (SIR: 1.29; 95%CI 1.00-1.65), cervix uteri (SIR: 3.54; 95%CI 1.52-6.97), kidney, especially among male cancer patients (SIR: 1.79; 95%CI 1.02-2.91).

Risk of developing acute myeloid leukaemia was higher among patients with a first malignancy of the upper aerodigestive tract, stomach, lung, soft tissues, breast, genital and urinary tract, central nervous system in men (SIR: 3.80; 95%CI 1.22-8.86), and thyroid especially in women (SIR: 2.36; 95%CI 1.29-3.95).

Women with first ovarian malignancy showed an increased risk for acute leukaemia of ambiguous lineage. On the contrary, the risk was lower among men with a first cancer in the prostate (table 2).

Further precursor lymphoid neoplasms are more frequent in females with previous bone tumours (SIR: 38.75; 95%CI 7.79-113.23) and males with a testicular malignancy.

The incidence risk of later mature B-cell neoplasms is lower in oesophageal cancer patients, especially among men (SIR: 0.32; 95%CI 0.06-0.93), as well as in females with gastric cancer (SIR: 0.71; 95%CI 0.53-0.93) and in both sexes with colorectal, biliary tract and lung cancer. On the other hand, an increased risk was observed after Kaposi sarcoma, especially among men (SIR: 2.81; 95%CI 1.88-4.04). Women with previous rectal cancer showed an increased risk of mature T-cell/NK – cell neoplasms (SIR: 2.65; 95%CI 1.14-5.21).

Hodgkin lymphoma risk was lower in patients with previous gastric cancer, but higher after Kaposi sarcoma and cancer of the cervix uteri.

Several other associations between a first haematological cancer

FIRST CANCER SITE	SECOND HEMATOLOGICAL CANCER	OBSERVED CASES	SIR (95%IC)
ORAL CAVITY	AML and related precursor neoplasms	14	2.72 (1.49-4.57)
PHARYNX	Myeloproliferative neoplasms	9	2.25 (1.02-4.26)
	AML and related precursor neoplasms	12	3.73 (1.93-652)
LARYNX	AML and related precursor neoplasms	26	1.59 (1.04-2.34)
OESOPHAGUS	Mature B-cell neoplasms	5	0.42 (0.14-0.98)
STOMACH	Myelodysplastic syndromes	27	1.68 (1.11-2.45)
	AML and related precursor neoplasms	43	1.72 (1.24-2.31)
	Hodgkin lymphoma	1	0.14 (0.00-0.77)
COLON	Mature B-cell neoplasms	430	0.89 (0.81-0.98)
RECTUM	Mature B-cell neoplasms	180	0.83 (0.71-0.96)
GALLBLADDER	Mature B-cell neoplasms	9	0.44 (0.20-0.83)
LUNG	AML and related precursor neoplasms	40	1.47 (1.05-2.00)
	Mature B-cell neoplasms	168	0.82 (0.70-0.95)
SOFT TISSUE	AML and related precursor neoplasms	7	2.62 (1.05-5.39)
BONE	Precursor lymphoid neoplasms	3	15.55 (3.13-45.43)
BREAST	Myelodysplastic syndromes	68	1.31 (1.02-1.66)
	AML and related precursor neoplasms	173	1.79 (1.53-2.07)
	Leukaemias/lymphomas NOS	42	0.71 (0.51-0.96)
CERVIX UTERI	Myelodysplastic syndromes	8	3.54 (1.52-6.97)
	Hodgkin lymphoma	7	3.05 (1.22-6.28)
CORPUS UTERI	AML and related precursor neoplasms	27	1.62 (1.07-2.36)
OVARY	Acute leukaemias of ambiguous lineage	4	6.79 (1.83-17.39)
PROSTATE	AML and related precursor neoplasms	122	1.24 (1.03-1.48)
	Acute leukaemias of ambiguous lineage	4	0.37 (0.10-0.96)
TESTIS	Precursor lymphoid neoplasms	4	7.10 (1.91-18.17)
KIDNEY	Myeloproliferative neoplasms	41	1.70 (1.22-2.31)
	Myelodysplastic syndromes	21	1.70 (1.05-2.59)
	AML and related precursor neoplasms	30	1.51 (1.02-2.15)
URINARY BLADDER	Myeloproliferative neoplasms	114	1.32 (1.09-1.58)
	AML and related precursor neoplasms	94	1.31 (1.06-1.60)
THYROID	AML and related precursor neoplasms	18	2.19 (1.30-3.46)
KAPOSI SARCOMA	Mature B-cell neoplasms	36	2.61 (1.83-3.62)
	Hodgkin lymphoma	3	5.09 (1.02-14.87)
	Leukaemias/lymphomas NOS	10	8.73 (4.18-16.06)
ALL SITES BUT SKIN	Myelodysplastic syndromes	435	1.15 (1.04-1.26)
	AML and related precursor neoplasms	895	1.48 (1.39-1.59)
	Mature B-cell neoplasms	4 117	0.93 (0.90-0.95)
	Leukaemias/lymphomas NOS	312	0.89 (0.80-1.00)

AML = Acute myeloid leukaemia.

Tabella 2. Incidenza di seconde neoplasie ematologiche metacrone per sede della prima neoplasia non ematologica (casi osservati e SIR statisticamente significativi, maschi e femmine).

Decrease SIR <1
Increase SIR >1

Table 2. Incidence of metachronous second haematological cancers by first non-haematological cancer site (number of observed cases, SIR, men and women).

successivamente all'incidenza di neoplasie ematologiche e le associazioni osservate, spesso nel contesto dello stesso apparato, sono illustrate in dettaglio in tabella 3.

La tabella 4 riporta i diversi esiti dell'analisi del rischio di secondo tumore ematologico in conseguenza all'adozione della classificazione WHO 2008, rispetto alle tradizionali categorie nosologiche utilizzate nella monografia. I pazienti con primo tumore ematologico classificato secondo i gruppi ICD-O-3 presentano, rispetto alla classificazione WHO, diverse analogie di rischio di secondo tumore, pur con differenze compatibili con l'impostazione nosologica differente.

and further malignancies (often within the same body system) were observed. Detailed results are shown in table 3.

The comparison between second cancer incidence analysis based on the 2008 WHO classification and second cancer incidence analysis based on traditional nosological categories are presented in table 4. Patients with first haematological cancers classified according to ICD-O-3, compared to the WHO classification, show similarities in second cancer risk, although there are variations compatible with the different nosological approaches.

FIRST HEMATOLOGICAL CANCER	SECOND CANCER SITE	OBSERVED CASES	SIR (95%IC)
MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS	Lung	119	1.24 (1.03-1.49)
	Melanoma	21	1.77 (1.10-2.71)
	Thyroid	14	1.88 (1.0-3.15)
	Acute leukaemias of ambiguous lineage	5	8.81 (2.84-20.56)
MYELOPROLIFERATIVE/MELODYSPLASTIC NEOPL.	Mature T-cell and NK-cell neoplasms	2	42.20 (4.74-152.37)
MYELODYSPLASTIC SYNDROMES	Gallbladder	9	2.80 (1.28-5.32)
	Myeloproliferative/myelodysplastic neoplasms	2	17.60 (1.98-63.55)
	Acute leukaemias of ambiguous lineage	2	11.30 (1.27-40.81)
	Mature T-cell and NK-cell neoplasms	3	5.95 (1.20-17.39)
	Leukaemias/lymphomas NOS	7	7.62 (3.05-15.71)
	Kaposi sarcoma	4	9.76 (2.63-24.99)
	All sites but skin and site of first cancer	252	1.26 (1.11-1.43)
AML AND RELATED PRECURSOR NEOPLASMS	Prostate	6	0.38 (0.14-0.82)
	Urinary bladder	4	0.39 (0.10-0.99)
ACUTE LEUKAEMIAS OF AMBIGUOUS LINEAGE	Melanoma	2	10.27 (1.15-37.09)
PRECURSOR LYMPHOID NEOPLASMS	Thyroid	7	7.13 (2.86-14.69)
	All sites but skin and site of first cancer	59	1.41 (1.08-1.82)
MATURE B-CELL NEOPLASMS	Oral cavity	58	1.39 (1.05-1.79)
	Rectum	177	0.85 (0.73-0.99)
	Liver	231	1.34 (1.18-1.53)
	Gallbladder	52	0.73 (0.54-0.96)
	Lung	833	1.29 (1.20-1.38)
	Melanoma	135	1.78 (1.49-2.11)
	Soft tissue	34	1.88 (1.31-2.63)
	Corpus uteri	59	0.74 (0.56-0.96)
	Prostate	546	0.90 (0.83-0.98)
	Testis	10	2.12 (1.02-3.90)
	Kidney	190	1.38 (1.19-1.59)
	Urinary bladder	435	1.12 (1.02-1.23)
	Myeloproliferative neoplasms	21	0.54 (0.33-0.82)
	AML and related precursor neoplasms	69	2.08 (1.62-2.63)
	Hodgkin lymphoma	31	2.88 (1.96-4.09)
	Leukaemias/lymphomas NOS	5	0.26 (0.09-0.62)
	Mesothelioma	34	1.62 (1.12-2.26)
	Kaposi sarcoma	39	4.27 (3.03-5.83)
	All sites but skin and site of first cancer	5 007	1.09 (1.06-1.12)
	MATURE T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS	Urinary bladder	34
Thyroid		8	3.06 (1.32-6.04)
AML and related precursor neoplasms		7	3.75 (1.50-7.72)
Hodgkin lymphoma		8	12.47 (5.37-24.57)
Kaposi sarcoma		5	9.37 (3.02-21.88)
All sites but skin and site of first cancer		322	1.18 (1.05-1.32)
HODGKIN LYMPHOMA	Oesophagus	8	2.96 (1.28-5.84)
	Lung	96	2.46 (1.99-3.00)
	Melanoma	19	2.10 (1.27-3.28)
	Soft tissue	8	4.59 (1.98-9.04)
	Breast	71	1.71 (1.34-2.16)
	Kidney	19	1.95 (1.17-3.04)
	Thyroid	21	2.62 (1.62-4.01)
	AML and related precursor neoplasms	27	11.30 (7.45-16.45)
	Mature B-cell neoplasms	51	3.01 (2.24-3.95)
	Mature T-cell and NK-cell neoplasms	8	7.85 (3.38-15.47)
	Kaposi sarcoma	4	5.10 (1.37-13.07)
	All sites but skin and site of first cancer	582	1.73 (1.59-1.88)
	LEUKAEMIAS/LYMPHOMAS NOS	Lung	55
Mature B-cell neoplasms		6	0.41 (0.15-0.89)

AML = Acute myeloid leukaemia.

Tabella 3. Incidenza di secondi tumori metacroni in pazienti con prime neoplasie ematologiche (casi osservati e SIR statisticamente significativi, maschi e femmine).

Table 3. Incidence of metachronous second cancers by first haematological cancer site (number of observed cases, SIR, men and women).

Decrease SIR <1
Increase SIR >1

SECOND HAEMATOLOGICAL CANCER ACCORDING TO WHO 2008 CLASSIFICATION	FIRST CANCER SITE	SECOND HAEMATOLOGICAL CANCER ACCORDING TO ICD-O-3 CLASSIFICATION
AML and related precursor neoplasms	ORAL CAVITY	Non-Hodgkin lymphoma
Myeloid leukaemia	PHARYNX	Myeloid leukaemia
Myeloproliferative neoplasms		
AML and related precursor neoplasms		
AML and related precursor neoplasms	LARYNX	Myeloma
Mature B-cell neoplasms	OESOPHAGUS	–
Myelodysplastic syndromes		
AML and related precursor neoplasms		
Hodgkin lymphoma	STOMACH	Myeloid leukaemia
Hodgkin lymphoma		
Mature B-cell neoplasms	COLON	Lymphoid leukaemia
Mature B-cell neoplasms	RECTUM	Myeloma
Non-Hodgkin lymphoma		
Mature B-cell neoplasms	GALDBLADDER	Non-Hodgkin lymphoma
AML and related precursor neoplasms		
Mature B-cell neoplasms	LUNG	
Myeloma		
AML and related precursor neoplasms	SOFT TISSUE	–
Precursor lymphoid neoplasms	BONE	Lymphoid leukaemia
Myelodysplastic syndromes		
AML and related precursor neoplasms		
Leukaemias/lymphomas NOS	BREAST	Myeloid leukaemia
Myelodysplastic syndromes		
Hodgkin lymphoma	CERVIX UTERI	Hodgkin lymphoma
AML and related precursor neoplasms	CORPUS UTERI	Myeloid leukaemia
Acute leukaemias of ambiguous lineage	OVARY	Myeloid leukaemia
Lymphoid leukaemia		
Other leukaemias		
AML and related precursor neoplasms		
Acute leukaemias of ambiguous lineage	PROSTATE	–
Precursor lymphoid neoplasms	TESTIS	Myeloid leukaemia
Myeloproliferative neoplasms		
Myelodysplastic syndromes		
AML and related precursor neoplasms	KIDNEY	Myeloid leukaemia
Non-Hodgkin lymphoma		
Myeloproliferative neoplasms		
AML and related precursor neoplasms	URINARY BLADDER	Myeloid leukaemia
AML and related precursor neoplasms	THYROID	Myeloid leukaemia
Myeloma		
Mature B-cell neoplasms		
Hodgkin lymphoma		
Leukaemias/lymphomas NOS	KAPOSI SARCOMA	Non-Hodgkin lymphoma
Hodgkin lymphoma		
Myelodysplastic syndromes		
AML and related precursor neoplasms		
Mature B-cell neoplasms		
Leukaemias/lymphomas NOS	ALL SITES BUT SKIN	Myeloid leukaemia
Myeloma		
Lymphoid leukaemia		

Tabella 4. Impatto delle diverse classificazioni nella valutazione del rischio di insorgenza di secondi tumori ematologici in rapporto alla sede di prima neoplasia (SIR statisticamente significativi).

Table 4. Impact of different classifications in risk assessment of second haematological cancers by first cancer site (only statistical significant SIRs).

■ Decrease SIR <1
■ Increase SIR >1

DISCUSSIONE

Questo breve approfondimento rappresenta la prima esperienza che AIRTUM svolge nell'utilizzo del nuovo sistema classificativo WHO 2008, con la conversione dei dati storici secondo i nuovi criteri. La riclassificazione di dati storici espone a distorsioni inevitabili derivanti dai cambiamenti di classificazioni e codifiche nel corso del tempo, con effetti diversi in rapporto alla durata di attività dei singoli registri e alle pratiche di registrazione differenti: alcune entità in particolare (per esempio, le sindromi mielodisplastiche) sono state più recentemente comprese tra le forme da registrare e alcune lesioni sono state considerate in modo diverso nel tempo (da benigne/*borderline* a maligne e viceversa; da lesioni "simil-tumorali" a neoplasie).³ Alcuni codici ICD-O-3 NAS (per esempio, 9591) raggruppano sia lesioni non specificate, sia forme classificate in specifiche categorie. Si tratta di problemi complessi per i quali sono state qui adottate scelte ritenute più efficaci nel contenere le distorsioni.

Esplorare la ricaduta di questa classificazione clinica sui dati raccolti dai registri tumori apre certamente nuove prospettive di riflessione e propone una sensibilità maggiore nei confronti delle esigenze informative del mondo clinico. Si tratta di un'operazione non priva di rischi, per problemi di riproducibilità e omogeneità di applicazione dei vari sistemi di classificazione e di accuratezza dei dati morfologici a disposizione dei registri. Soprattutto nello studio dei tumori multipli, la classificazione in riferimento al fenotipo biologico (WHO 2008) consente l'osservazione di relazioni patogenetiche che le classificazioni basate sul quadro clinico (categorie ICD-O-3 e ICD-10) evidenziano più difficilmente. Riguardo ai dati rilevati è innanzitutto interessante osservare che gran parte dell'informazione richiesta dalla nuova classificazione WHO delle neoplasie dell'apparato emolinfopoietico è già disponibile presso i registri attraverso i sistemi di codifica correnti (ICD-O-3) con livelli di accuratezza accettabili. Le percentuali di linfomi e leucemie maldefinite e comunque non collocabili nelle nuove categorie è contenuta entro il 5%, in progressivo calo negli anni più recenti. Questa analisi preliminare conferma associazioni note in letteratura: pazienti con prima diagnosi di neoplasie a cellule B mature presentano un aumento del rischio nei confronti di ulteriori neoplasie di tessuti molli,^{4,5} rene⁶ e fegato⁷ e una diminuzione di rischio per carcinoma prostatico.⁸ È nota l'associazione tra neoplasie a elementi T/NK e insorgenza di un successivo sarcoma di Kaposi,⁹ così come l'aumento di incidenza di tumori della tiroide¹⁰ e sarcoma di Kaposi¹¹ in pazienti già affetti da linfoma di Hodgkin, e di leucemia mieloide acuta nei pazienti con pregresso carcinoma della tiroide.^{12,13}

Prescindendo da un'analisi dettagliata delle relazioni riscontrate e delle associazioni tra determinanti biologici, che esula dagli scopi di questo approfondimento preliminare, è evidente la maggiore accuratezza della classificazione

DISCUSSION

*This brief report represents AIRTUM's first experience with the use of the new WHO 2008 classification system. The reclassification of historical data exposes to unavoidable biases due to the changes in classifications and coding over time, with different effects which depend on the duration of registry activity and registration practices. Some entities (e.g., myelodysplastic syndromes) have been more recently included into the cases to be registered, whereas other lesions have been considered in different ways over the course of time (from benign/*borderline* to malignant and vice-versa; from "tumour-like" to neoplasms, etc.). Some ICD-O-3 NOS codes (e.g., 9591) include both NOS cases and lesions classified in specific categories. All solutions adopted here to tackle these difficult problems represent an attempt to lessen any classification bias.*

An overview on the outcomes of this new classification on cancer registry data opens up new perspectives and suggests more sensitivity to clinical medicine and biology. Nevertheless, it presents a number of risks: registries must deal with issues of homogeneity and reproducibility in the application of classifications, and accuracy of the collected morphological data. Especially in multiple cancer studies, a classification based on biological phenotypes, such as WHO 2008, makes it much more possible to recognize common biological pathways than "clinical" classifications (ICD-10 and ICD-O-3) can do. Data already collected by cancer registries according to the ICD-O-3 classification showed good compliance with the new WHO 2008 system and cases of leukaemias and lymphomas without an accurate definition (NOS) remained under 5% and were fewer in recent years.

This introductory analysis confirms well-known associations among cancer types: patients with a first mature B-cell neoplasm have an increased risk of developing further soft tissue, kidney and liver malignancies, and a lower risk for prostate cancer. Other well known associations are the one between mature T/NK cells neoplasms and a "second" Kaposi sarcoma, as well as the increased risk for thyroid cancer and Kaposi sarcoma in patients previously affected by Hodgkin lymphoma, and for acute myeloid leukaemia in thyroid cancer patients. Even regardless of an in-depth analysis of observed associations and biological pathways in multiple cancer incidence, this preliminary study highlights the better accuracy of the WHO 2008 classification in showing associations often barely identified by ICD-10 and ICD-O-3 or previous classifications (e.g., for "precursor" forms, mature B/T/NK cell, etc.). This brief comparison between the two approaches, although to be taken cautiously due to the differences in several basic criteria, allows us to identify a greater accuracy of the WHO 2008 categories in highlighting associations based on common risk pathways or combined effects of therapies.

These preliminary evaluations suggest the need for further research, not only limited to haematological malignancies, toward morphological subcategories or groupings of homogeneous

WHO nel cogliere associazioni che spesso le categorie tradizionali ICD-O-3 e ICD-10 identificano ma non caratterizzano con precisione (forme precursore e mature, a fenotipo B/T-NK eccetera). Il confronto sintetico presentato tra i due approcci, pur con le dovute cautele per i diversi criteri di base, consente di cogliere la maggior precisione delle categorie WHO 2008 nell'evidenziare associazioni sulla base di percorsi comuni di rischio o di effetti combinati delle terapie adottate.

Queste considerazioni invitano a identificare disaggregazioni e raggruppamenti morfologici (non solo per i tumori ematologici) in costante collegamento con i progressi correnti nella caratterizzazione delle neoplasie, per le valutazioni di impatto predittivo e prognostico sollecitate dalla clinica e dall'anatomia patologica.

CONCLUSIONI

La suddivisione della casistica nei raggruppamenti convenzionali delle classificazioni ICD-O-3 e ICD-10 rappresenta e continuerà a rappresentare, fino alla sua prossima evoluzione,¹⁴ lo standard di codifica e reportistica nell'epidemiologia descrittiva dei tumori. Ma è opportuno considerarne i limiti nei vari tipi di approccio allo studio dell'incidenza dei tumori, nell'ottica di una comprensione migliore dei fattori di rischio e dell'impatto dei percorsi diagnostici e assistenziali dei pazienti oncologici. La storia recente del rapporto tra i registri tumori e gli ambienti della clinica e della sanità pubblica ha chiaramente illustrato le potenzialità, in larga parte ancora inesprese, dei dati dei registri a concorrere alla sorveglianza di ogni settore della lotta contro i tumori, secondo criteri di efficacia, equità e appropriatezza.

lesions in several cancer sites, with a stronger predictive and prognostic impact, as already pointed out by pathology and clinical medicine.

CONCLUSIONS

The ICD-10 classification still represents, and will continue to represent in its future issues, an international standard for coding tumours and publishing epidemiological data. But we should consider its limits in the study of cancer incidence, with a view to achieve a better understanding of risk factors and the impact of the diagnostic and therapeutic process undergone by cancer patients. The recent history of connection between cancer registries, clinicians and public health care has clearly illustrated the potential of cancer registry data to support cancer surveillance, based on effective, fair, and suitable criteria.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. http://seer.cancer.gov/siterecode/icdo3_d01272003/
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). *WHO Classification of tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC, 2008.
3. Fritz A, Percy C, Jack A, et al (eds). *International Classification of Disease for Oncology, third edition*. Geneva, WHO, 2000.
4. Tavani A, Pregolato A, Negri E, et al. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. *Nutr Cancer* 1997;27(3):256-60.
5. Miligi L, Costantini AS, Veraldi A, Benvenuti A; WILL, Vineis P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1076:366-77.
6. Liu H, Hemminki K, Sundquist J. Renal cell carcinoma as first and second primary cancer: etiological clues from the Swedish Family-Cancer Database. *J Urol* 2011;185(6):2045-9.
7. Tanaka H, Tsukuma H, Teshima H et al. Second primary cancers following non-Hodgkin's lymphoma in Japan: increased risk of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1997;88(6):537-42.
8. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Associations between first and second primary cancers: a population-based study. *CMAJ* 2012;184(1):E57-69.
9. Ariad S, Lewis D, Bezwoda WR. Kaposi's sarcoma after alpha-interferon treatment for HIV-negative T-cell lymphoma. *S Afr Med J* 1993;83(6):430-1.
10. Tward J, Glenn M, Pulsipher M, Barnette P, Gaffney D. Incidence, risk factors, and pathogenesis of second malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48(8):1482-95.
11. Ulbright TM, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma: relationship with hematologic, lymphoid, and thymic neoplasia. *Cancer* 1981;47(5):963-73.
12. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2007;17(12):1277-88.
13. Sawka AM, Thabane L, Parlea L et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19(5):451-7.
14. www.who.int/classifications/icd/revision/en/