



Capitolo 9

Rischio di secondo tumore in diverse fasce d'età

Risk of second primary cancer in different age groups

BACKGROUND E OBIETTIVI

La suscettibilità ai fattori di rischio per cancro può variare in maniera importante in relazione all'età e al sesso degli individui. L'età al primo tumore gioca un ruolo fondamentale nel rischio di svilupparne un secondo e può riflettere la differente influenza dei fattori di rischio in rapporto a modalità di esposizione, suscettibilità del paziente ad ammalarsi, tempo di latenza necessario a sviluppare un secondo tumore in relazione all'attesa di vita, età e/o stadio del primo tumore.¹

Il presente lavoro ha come scopo principale la presentazione di stime di eccesso o difetto di rischio di sviluppare un secondo tumore in una coorte di pazienti con diagnosi pregressa di neoplasia rispetto alla popolazione generale di uguale sesso e fascia di età.

MATERIALI E METODI

La coorte di pazienti in studio è stata costituita a partire dall'insieme dei database dei Registri tumori (RT) italiani accreditati nell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM). Sono stati considerati tutti i secondi tumori primitivi metacroni (MP) diagnosticati durante il periodo di attività dei singoli registri che, come riportato nel capitolo «Materiali e metodi» (pp. 11-17), varia da 3 a 33 anni. Sono stati considerati MP solo i tumori diagnosticati almeno 2 mesi dopo la diagnosi della prima neoplasia (FPN) e, quindi, MP non registrati sono sottratti dalle misure di rischio possibili.

Sono stati esclusi dallo studio i soggetti che avevano sviluppato il primo tumore in età infantile o adolescenziale, in quanto il trattamento effettuato in età evolutiva potrebbe aver condizionato la loro suscettibilità a fattori eziologici in età adulta e aver contribuito allo sviluppo del MP.

Sulla base dell'età alla diagnosi della FPN la coorte è stata suddivisa in tre fasce d'età: 20-49 anni, 50-69 anni e ≥ 70 anni, definite in relazione al diverso impatto potenziale dei fattori/condizioni di rischio nelle diverse età e alla storia naturale delle varie neoplasie. Per la fascia d'età più giovane (20-49 anni) è stato tentato anche un approccio più dettagliato, suddividendola in ulteriori fasce decennali per cercare di descrivere meglio gli eccessi di rischio osservati rispetto a una componente di predisposizione ereditaria possibile, che potrebbe avere un peso differente nei diversi substrati di età: la numerosità modesta dei casi e la conseguente instabilità delle stime di eccesso di rischio hanno precluso questa valutazione per le singole neoplasie; si è quindi deciso di riportare solo le valutazioni effettuate sull'intera fascia d'età.

BACKGROUND AND AIMS

Individual susceptibility to cancer risk factors may show remarkable differences according to age and gender. Age at first primary neoplasia (FPN) plays a major role on the risk of a second primary and may reflect different scenarios, depending on individual susceptibility to the cancer risk factors, exposure modalities and latency required for tumour development. Moreover, age at FPN and disease stage affect survival, and the probability of a second primary is strongly related to life expectancy.¹

This study presents the estimated excess (or reduced) risk of developing a second primary neoplasm in a large population-based cohort of cancer patients, according to age at first cancer diagnosis and gender, compared to the expected rate in the general population of the same age and gender.

MATERIAL AND METHODS

The study cohort was constructed from the databases of the cancer registries (CRs) belonging to the Italian Association of Cancer Registries (AIRTUM). All second metachronous primary tumours (MP) diagnosed during the activity period of each cancer registry (range 3-33 years) were considered (see chapter «Materials and methods», pp. 11-17). Therefore, possible unrecorded MPs were excluded from the excess risk measure.

Metachronous primary tumours were all primaries registered at least two months after the date of diagnosis of the FPN. Patients who developed their FPN during childhood or adolescence were excluded from this analysis, as the impact of cancer treatment during their growth years might have affected their susceptibility to etiological factors as adults, or might itself represent a relevant risk factor for the development of an MP.

According to age at FPN diagnosis, patients were split up into three groups: 20-49 years, 50-69 years and ≥ 70 years. The three age groups were established according to the potential different impact of factors/conditions of risk in the different age classes and to the natural history of the various cancers. For the youngest group (20-49 years), due to the potential different host-response in the presence of etiological factors, a detailed age-decade group analysis was attempted to highlight the natural history of MPs attributable to inherited predisposition; however, due to the small number of individuals in each subgroup, the risk estimates by site were unstable and did not provide useful information; as a consequence only evaluations performed on the whole age group were reported.

Excess or reduced risk estimates were calculated by using the Stan-

Le stime di eccesso o difetto di rischio sono state calcolate utilizzando il rapporto standardizzato di incidenza (SIR); questo indicatore è costituito dal rapporto tra il numero degli eventi (MP) osservati e di quelli attesi in una data popolazione. La popolazione è caratterizzata per età (classi quinquennali), sesso e sede della FPN, quindi ogni quantificazione di eccesso o difetto di rischio è relativa alle sue caratteristiche specifiche. Sono pertanto validi confronti interni al singolo strato e non fra differenti strati che sono caratterizzati da diversa popolazione di origine dei casi di FPN. Il SIR è statisticamente significativo ($p < 0,05$) quando i limiti di confidenza non includono l'unità. Nel caso di associazione positiva sono state considerate solo le associazioni basate su un numero complessivo dei MP osservati ≥ 5 , mentre per le associazioni negative sono stati considerati tutti i SIR statisticamente significativi, indipendentemente dal numero di MP osservati.

Le associazioni significative fra MP e FPN sono state presentate sinteticamente in modo qualitativo (sede degli MP associata alla FPN) per le tre fasce di età in tre doppie tabelle (tabelle a1, a2, b1, b2, c1 e c2, pp. 137-142), mentre i relativi SIR (e intervalli di confidenza) sono disponibili nel materiale on-line (tabella e3). Per ogni neoplasia sono stati riportati gli MP associati positivamente (eccesso di rischio) o negativamente (difetto di rischio) con la FPN. L'eccesso di rischio di MP per ogni strato (età e sesso) è stato anche valutato tenendo conto della durata del follow-up: < 5 anni (in verde scuro nelle tabelle) e ≥ 5 anni (in verde chiaro nelle tabelle) dalla diagnosi di FPN. Inoltre, in verde intermedio sono indicate le associazioni con SIR significativi sia entro sia dopo i 5 anni dalla diagnosi di FPN.

In base ai dati di letteratura sono state prese in considerazione "famiglie" di fattori che possono accomunare FPN e MP: trattamento della prima neoplasia, possibile componente genetica o familiare, dieta, componente ormonale, abitudini voluttuarie (fumo e alcol), esposizione lavorativa ed esposizione ad agenti infettivi.¹ Nelle tabelle a, b e c le associazioni osservate tra FPN e MP sono state riportate per colonna in relazione al probabile (o possibile) fattore che le accomuna. Sono state riunite in un unico insieme le associazioni tra neoplasie che condividevano fattori di rischio collocati in colonne vicine, mentre sono state indicate con un asterisco le associazioni che potevano fare riferimento a più fattori di rischio non presenti in colonne contigue. I MP sospettati di essere mediati dal meccanismo dell'immunosoppressione (come il tumore di Kaposi) sono stati identificati con un apposito simbolo (§). Sono stati trattati separatamente i MP in eccesso per i quali, in base alle conoscenze attuali, non è ipotizzabile una relazione con la FPN, e i MP per cui è stato segnalato il ruolo potenziale della sovradiagnosi (diagnosi occasionale nel corso del follow-up clinico di FPN di tumori asintomatici che si sarebbero manifestati clinicamente durante la vita del paziente).

Standardized Incidence Ratio (SIR); this indicator was computed as the ratio between the observed and expected number of events (MPs) in a defined population: this population was characterized by age (5-year age groups), gender and site of FPN, therefore the excess or reduction of risk is related to its specific characteristics. Only comparisons inside the single stratum are valid, because different strata are characterized by a different population expressing the cases of FPN. The SIR was statistically significant ($p < 0.05$) when the 95% confidence interval (95%CI) did not include 1.0. Statistically significant increased SIRs were based on an observed number of events ≥ 5 ; for negative associations (SIR < 1.0) all statistically significant SIRs were included.

The statistically significant associations between FPN and MP are outlined by means of a qualitative representation model (MP sites associated to each considered FPN) by age strata (tables a1, a2, b1, b2, c1 and c2; pp. 137-142); the corresponding SIRs are available online (table e3). For each FPN site excess and reduction of risk of MPs were reported. Furthermore, the excess or reduced MP was estimated by gender in each age group, according to the length of follow-up after the FPN: < 5 years (in dark green in the tables) and ≥ 5 years (in light green in the tables) from diagnosis of the FPN. In addition, associations with statistically significant SIRs both within and after 5 years from the FPN diagnosis are in intermediate green.

According to the literature, groups of risk factors shared by FPN and MP were considered, namely: sequelae of cytotoxic treatments for FPN, genetic or familial background, diet, hormonal environment, lifestyle habits (tobacco smoking and alcohol drinking), work-related exposure and viral infections.¹

Tables a, b and c present the observed associations between FPN and MP in columns according to the probable or (potential) common risk factors. Risk factors shared by FPN and MP were arranged in a single box when located in close columns or indicated by an asterisk when located in non contiguous columns. MPs potentially attributable to an immunologic deficit (e.g., Kaposi sarcoma) were labelled with §. MPs for which a relationship could not be demonstrated were considered separately, as well as MPs for which overdiagnosis cannot be ruled out.

RESULTS

Table 1 shows the excess risk of developing MPs in patients with FPN, according to age decades and gender: it can be observed that the excess risk of developing MPs was high in the youngest age group for both sexes and tended to decrease in older groups. Tables a, b and c show all observed statistically significant excess or reduction of MP risk for each considered FPN, according to conditions potentially shared between them. The data were reported according to age at first cancer diagnosis, gender and latency of the MP.

The following paragraphs outline a number of associations between FPN and MP, which may be of interest for the clinical management of cancer patients: genetic susceptibility, lifestyle

RISULTATI

In tabella 1 sono riportati, per decade di età e sesso, gli eccessi di rischio di sviluppare un MP in pazienti con una diagnosi di cancro: nella tabella si osserva che per entrambi i sessi l'eccesso di rischio di sviluppare un MP è molto elevato nei substrati della fascia d'età più giovane (20-49 anni) e diminuisce negli strati di età più anziani.

Nelle tabelle a, b e c sono riportate le associazioni significative (eccesso o difetto di rischio di MP per le singole sedi di FPN) e le possibili condizioni che possono accomunare FPN e MP nelle diverse fasce d'età in cui è stata diagnosticata la FPN, per sesso e in relazione alla latenza tra i due tumori. Per brevità, di seguito vengono riportate nel dettaglio associazioni tra FPN e MP che possono avere un ruolo nella gestione clinica del paziente con tumore (effetti del trattamento della FPN, predisposizione genetica, stili di vita, possibile risultato di sovradiagnosi); per le associazioni restanti si rimanda alle tabelle e4 on-line.

Effetti del trattamento della FPN

Le donne trattate per tumore della mammella nelle fasce d'età 20-49 e 50-69 anni mostrano, sia complessivamente sia per periodi di latenza, un eccesso di rischio statisticamente significativo di sviluppare tumore dell'esofago (SIR: 3,02; IC95% 1,56-5,28 e SIR: 1,62; IC95% 1,18-2,17 rispettivamente) e del polmone (SIR: 1,60; IC95% 1,32-1,93 e SIR: 1,18; IC95% 1,08-1,29 rispettivamente). Nelle due fasce d'età si riscontra anche un eccesso di leucemie mieloidi (SIR: 3,00; IC95% 2,16-4,08 e SIR: 1,81; IC95% 1,50-2,17 rispettivamente). Le pazienti con carcinoma mammario mostrano anche un eccesso di rischio di tumore dell'endometrio nelle tre fasce d'età (SIR: 1,88; IC95% 1,61-2,19 – SIR: 1,92; IC95% 1,78-2,07 – SIR: 2,08; IC95% 1,86-2,31).

Per le donne trattate per linfoma di Hodgkin, nella fascia d'età 20-49 anni si osserva un eccesso di rischio di carcinoma mammario che si manifesta a partire dal quinto anno dalla diagnosi della FPN (SIR: 2,56; IC95% 1,78-3,54).

Infine, un eccesso di rischio di leucemia mieloide ricorre nella fascia di età 20-49 anni in entrambi i sessi per i tumori della tiroide (SIR: 5,83; IC95% 1,59-14,92 e SIR: 5,07; IC95% 2,53-9,08 in uomini e donne rispettivamente), negli uomini con tumori delle vie aerodigestive superiori e del testicolo (SIR: 4,04; IC95% 1,48-8,80 e SIR: 3,53; IC95% 1,14-8,23 rispettivamente).

Nella fascia d'età 50-69 anni le leucemie mieloidi si associano

habits, late effects of FPN treatment, and possible overdiagnosis of MPs. Detailed information on the remaining associations can be found in supplementary online tables e4.

Late effects of FPN treatments

Women with breast cancer diagnosed in the 20-49 and 50-69-year age groups showed a statistically significant excess risk, both globally and by latency period, for oesophageal cancer (SIR: 3.02; 95%CI 1.56-5.28 and SIR: 1.62; 95%CI 1.18-2.17, respectively) and lung (SIR: 1.60; 95%CI 1.32-1.93 and SIR: 1.18; 95%CI 1.08-1.29, respectively). In both age groups, an excess of myeloid leukaemia was also observed (SIR: 3.00; 95%CI 2.16-4.08 and SIR: 1.81; 95%CI 1.50-2.17, respectively). Patients with breast cancer also showed an overlapping excess risk of endometrial cancer in the three age groups (SIR: 1.88; 95%CI 1.61-2.19 – SIR: 1.92; 95%CI 1.78-2.07 – SIR: 2.08; 95%CI 1.86-2.31).

Women treated because of Hodgkin's disease when aged 20-49 showed an excess risk of breast cancer after 5 years from FPN diagnosis (SIR: 2.56; 95%CI 1.78-3.54).

Finally, an excess risk of myeloid leukaemia was observed in the 20-49 age group in both sexes in individuals treated for thyroid cancer (SIR: 5.83; 95%CI 1.59-14.92 – SIR: 5.07; 95%CI 2.53-9.08 in men and women, respectively), and for upper aerodigestive tract cancers and testicular cancer in men (SIR: 4.04; 95%CI 1.48-8.80 and SIR: 3.53, 95%CI 1.14-8.23, respectively). In men in the 50-69 years age range, myeloid leukaemia was associated to upper aerodigestive tract cancer (SIR: 1.86; 95%CI 1.31-2.56), stomach cancer (SIR: 1.94; 95%CI 1.19-3.00), and lung cancer (SIR: 1.60; 95%CI 1.05-2.33).

Genetic susceptibility

In the 20-49 years age group, a high excess risk of MPs for selected FPNs was recorded. Individuals with colorectal cancer showed an excess of extracolonic MPs. High excess of urinary tract cancer (SIR: 11.89; 95%CI 5.13-23.42) and stomach cancer (SIR: 2.40; 95%CI 1.57-3.51) were observed for both sexes combined; women showed a higher excess risk of endometrial (SIR: 4.25; 95%CI 3.02-5.81) and ovarian cancer (SIR: 3.21; 95%CI 1.99-4.90). Similarly, women affected by endometrial cancer showed an elevated SIR for colon cancer (SIR: 5.05; 95%CI 3.68-6.75).

Women with breast cancer diagnosed when aged 20-49 years had a statistically significant excess risk of ovarian cancer with overlapping SIRs within 5 years after the diagnosis of the

AGE CLASS	MEN			WOMEN		
	OBSERVED	EXPECTED	SIR (95%CI)	OBSERVED	EXPECTED	SIR (95%CI)
20-29	97	37.12	2.61 (2.12-3.19)	133	65.58	2.03 (1.70-2.40)
30-39	318	175.20	1.82 (1.62-2.03)	671	419.47	1.60 (1.48-1.73)
40-49	1 685	999.13	1.69 (1.61-1.77)	2 585	1 865.93	1.39 (1.33-1.44)
20-49	2 100	1 211.45	1.73 (1.66-1.81)	3 389	2 350.98	1.44 (1.39-1.49)
50-69	26 822	23 001.20	1.17 (1.15-1.18)	14 956	12 460.34	1.20 (1.18-1.22)
70+	24 319	26 038.68	0.93 (0.92-0.95)	11 880	12 730.53	0.93 (0.92-0.95)

Tabella 1. Rischio di secondi tumori di tutte le sedi (escluso tumore della cute e stessa sede) in relazione all'età alla diagnosi del primo.

Table 1. Risk of second primary in all sites (except for non-melanoma skin cancer and same site) according to age at first primary diagnosis.

negli uomini con i tumori delle vie aerodigestive superiori (SIR: 1,86; IC95% 1,31-2,56), dello stomaco (SIR: 1,94; IC95% 1,19-3,00) e del polmone (SIR: 1,60; IC95% 1,05-2,33).

Predisposizione genetica

Per sedi selezionate, nella fascia d'età 20-49 anni si riscontrano eccessi di rischio elevati di numerosi MP. Soggetti con un primo tumore in sede coloretale mostrano un eccesso di rischio (di entità sovrapponibile nei due sessi) di tumori delle vie urinarie (SIR: 11,89; IC95% 5,13-23,42) e dello stomaco (SIR: 2,40; IC95% 1,57-3,51), mentre per le donne si osserva anche un eccesso di rischio di tumore dell'endometrio (SIR: 4,25; IC95% 3,02-5,81) e delle ovaie (SIR: 3,21; IC95% 1,99-4,90). In modo analogo, le donne con tumore dell'endometrio mostrano SIR elevati per tumore del colon (SIR: 5,05; IC95% 3,68-6,75).

Le donne con tumore mammario diagnosticato nella fascia d'età 20-49 anni manifestano un eccesso di rischio di carcinoma dell'ovaio di entità pressoché sovrapponibile entro i 5 anni dalla diagnosi della FPN (SIR: 2,50; IC95% 1,94-3,17) e dopo i 5 anni (SIR: 2,86; IC95% 2,34-3,47).

Un eccesso statisticamente significativo di MP ovarico si osserva anche nella fascia di età 50-69 anni, sia nei primi 5 anni dalla diagnosi (SIR: 1,39; IC95% 1,18-1,62), sia dopo i 5 anni (SIR: 1,47; IC95% 1,24-1,72).

Una situazione peculiare si rileva per le donne che hanno avuto una FPN in sede ovarica: quando la diagnosi sia stata fatta nella fascia d'età 20-49, entro i 5 anni dalla diagnosi della FPN si osserva un eccesso di rischio di carcinoma del colon retto (SIR: 6,87; IC95% 4,31-10,41) e dell'endometrio (SIR: 5,09; IC95% 2,44-9,37); nel periodo successivo persiste l'eccesso di tumore coloretale (SIR: 3,58; IC95% 2,24-5,42) e si riscontra un eccesso di tumore mammario (SIR: 1,51; IC95% 1,06-2,08). Donne con diagnosi di tumore ovarico in età 50-69 anni mostrano un eccesso di cancro coloretale limitato ai primi 5 anni dalla diagnosi di FPN (SIR: 1,78; IC95% 1,34-2,33) e di carcinoma mammario con valori sovrapponibili entro i 5 anni dalla diagnosi (SIR: 1,33; IC95% 1,08-1,62) e nel periodo successivo (SIR: 1,44; IC95% 1,11-1,84).

Stili di vita ed esposizione lavorativa

Le tabelle a, b e c mostrano nelle tre fasce d'età associazioni tra tumori che condividono abitudini dietetiche (per esempio, colon retto, mammella, endometrio), esposizione all'alcol e al fumo di tabacco (tumori delle vie aerodigestive superiori, del polmone, del pancreas e dell'apparato urinario) o esposizione lavorativa (tumori del polmone, delle vie aerodigestive superiori e dell'apparato urinario). I dati sono disponibili nelle tabelle e4 on-line. È da sottolineare che pazienti che hanno sviluppato un tumore del distretto delle vie aerodigestive superiori prima dei 50 anni hanno un eccesso di rischio di sviluppare un MP dello stesso distretto pari a circa 8 volte

FPN (SIR: 2,50; 95%CI 1,94-3,17) and later in the follow-up (SIR: 2,86; 95%CI 2,34-3,47). A statistically significant excess of ovarian cancer was also observed among women aged 50-69 for breast cancer, both within 5 years after diagnosis (SIR: 1,39; 95%CI 1,18-1,62) and after 5 years (SIR: 1,47; 95%CI 1,24-1,72).

Conversely, women who had an ovarian FPN at a young age (20-49 years) had an excess risk of colorectal cancer (SIR: 6,87; 95%CI 4,31-10,41) and endometrial cancer (SIR: 5,09; 95%CI 2,44-9,37) within 5 years from the FPN; after 5 years of follow up the excess of colorectal cancer persisted (SIR: 3,58; 95%CI 2,24-5,42) and an excess of breast cancer (SIR: 1,51; 95%CI 1,06-2,08) was also observed. Women who had had an ovarian cancer when aged 50-69 showed an excess of colorectal cancer within 5 years after diagnosis (SIR: 1,78; 95%CI 1,34-2,33) and an excess of breast cancer with similar SIRs within 5 years after diagnosis (SIR: 1,33; 95%CI 1,08-1,62) and after (SIR: 1,44; 95%CI 1,11-1,84).

Lifestyle and occupational exposure

Tables a, b and c show for each age-group (and gender) associations between cancer that share dietary habits (e.g., colorectal, breast, and endometrial cancers), alcohol and smoking consumption (e.g., upper aerodigestive tract, lung, pancreatic, and urinary tract cancers), occupational exposure (lung, upper aerodigestive tract, and urinary tract cancers). Relevant tables can be found in the online tables e4. Remarkably, patients who developed an upper aerodigestive tract cancer before the age of 50 showed an excess risk of a second upper aerodigestive tract cancer that is eight-fold the expected (SIR: 8,06; 95%CI 6,52-9,85). In the 50-69 and ≥70 age groups the observed SIRs were 3,45 (95%CI 3,12-3,80) and 1,82 (95%CI 1,42-2,31), respectively. In all age groups the excess risk was greater in women than in men.

Potential effect of over- and underdiagnosis

In tables a, b and c (last column to the right), an excess risk of thyroid, kidney, prostate tumours and cutaneous melanoma was observed for several FPNs that cannot be attributable to shared risk factors. The data is remarkable in the 20-49 and 50-69 age groups. Conversely, for the 50-69 and ≥70 years age groups a lower number of MPs was observed for several FPNs.

DISCUSSION

Conditions that contribute to the development of MPs, i.e., late sequelae of cytotoxic treatments, genetic susceptibility due to germinal mutations in major genes (e.g., BRCA, MMR), lifestyle habits, environmental determinants, or combination of these determinants (gene-environment interaction), as well as the results of a clinical and instrumental follow-up carried out with the aim of detecting disease progression as early as possible, may play a different role on the incidence of MPs according to age at diagnosis. The risk reduction of developing the MPs observed in the older age groups (table 1) could be partly explained by the excess



MEN

**FIRST CANCER DIAGNOSIS
PATIENTS 20-49 YEARS**

TABLE A1:
Patients 20-49 years old at first cancer diagnosis, men. Sites of second cancers with statistically significant association (p <0.05), follow-up period (see legend) and risk factors.

TABELLA A1:
Pazienti in età 20-49 anni all'insorgenza del primo tumore, uomini. Sede di secondo tumore con associazione statisticamente significativa (p <0,05) per tempo di follow-up (vedi legenda) e fattori di rischio.

DECREASED RISK			20-49 years	INCREASED RISK						
UNKNOWN	MISCLASSIFICATION (METASTASIS, ETC)	TREATMENT/ UNDERDIAGNOSIS	RISK FACTORS	TREATMENT	GENETICS / FAMILIAL	DIET / ORMONAL/ SEDENTARINESS	SMOKE / ALCOHOL / OCCUPATION	INFECTIOUS	UNKNOWN	OVERDIAGNOSIS
prostate			UADT	ML			UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus) lung colon / bladder / liver	UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus)	others	thyroid
			STOMACH				colon lung		NHL	
			COLON RECTUM		kidney pancreas / urinay tract	bladder/ lung pancreas / urinay tract	bladder / lung pancreas / urinay tract stomach			
			PANCREAS							
			LUNG				rectum / pancreas/ kidney / bladder UADT	UADT		
			MELANOMA						bladder	thyroid
			TESTIS							thyroid
			PROSTATE							
			BLADDER & URINARY TRACT		prostate*	prostate*	lung		stomach	kidney prostate*
			KIDNEY & RENAL PELVIS		bladder* colon-rectum/ prostate*	bladder* colon-rectum/ prostate*	bladder*		others	prostate*
			THYROID							kidney
			HD		lung / NHL oesophagus			KS §	stomach	melanoma
			NHL		ML	kidney*	kidney*		bladder/ HD	kidney*
			CML						oral cavity	thyroid
			ALL							

p<0.05 in follow-up period 0-59 months

p<0.05 in follow-up period 60+ months

p<0.05 in both follow-up periods

LEGEND

- * more risk factors involved
- § immunosuppression
- ML myeloid leukaemia
- HD Hodgkin's disease
- NHL Non-Hodgkin lymphoma
- KS Kaposi sarcoma
- CML chronic myeloid leukaemia
- CLL chronic lymphoid leukaemia



WOMEN

**FIRST CANCER DIAGNOSIS
PATIENTS 20-49 YEARS**

TABLE A2:

Patients 20-49 years old at first cancer diagnosis, women. Sites of second cancers with statistically significant association (p <0.05), follow-up period (see legend) and risk factors.

TABELLA A2:

Pazienti in età 20-49 anni all'insorgenza del primo tumore, donne. Sede di secondo tumore con associazione statisticamente significativa (p <0,05) per tempo di follow-up (vedi legenda) e fattori di rischio.

DECREASED RISK			20-49 years	INCREASED RISK						
UNKNOWN	MISCLASSIFICATION (METASTASIS, ETC)	TREATMENT/ UNDERDIAGNOSIS	RISK FACTORS	TREATMENT	GENETICS / FAMILIAL	DIET / ORMONAL/ SEDENTARINESS	SMOKE / ALCOHOL / OCCUPATION	INFECTIOUS	UNKNOWN	OVERDIAGNOSIS
			UADT				UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus) lung / breast	UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus)		
			STOMACH		colon*/ ovary		colon*			
			COLON RECTUM		ovary / SNC		lung		myeloma	thyroid
					bladder/ urinary tract				others	
					uterus corpus					
			PANCREAS		ovary	ovary				
			LUNG						others	
			MELANOMA		breast					kidney
HD			BREAST	ML, lung* oesophagus*	melanoma pancreas uterus corpus/ ovary	colon	stomach/ oesophagus* lung* lung / bladder* UADT / rectum		liver / others soft tissues	kidney
			UTERUS CERVIX						HD	
			UTERUS CORPUS	leukaemia	colon	ovary			SNC	thyroid
			OVARY		rectum/ uterus corpus colon	rectum/ uterus corpus breast			others	
			BLADDER & URINARY TRACT				lung			
			KIDNEY & RENAL PELVIS							thyroid
			THYROID	ML					HD	breast/ ovary
			HD	UADT (pharynx)* lung/ breast/ NHL ML			UADT (pharynx)*	UADT (pharynx)* KS §		melanoma
			NHL	lung*			lung*			
			CML						colon	
			ALL							

p<0.05 in follow-up period 0-59 months

p<0.05 in follow-up period 60+ months

p<0.05 in both follow-up periods

LEGEND

- * more risk factors involved
- § immunosuppression
- ML myeloid leukaemia
- HD Hodgkin's disease

- NHL Non-Hodgkin lymphoma
- KS Kaposi sarcoma
- CML chronic myeloid leukaemia
- CLL chronic lymphoid leukaemia



**FIRST CANCER DIAGNOSIS
PATIENTS 50-69 YEARS**

TABLE B1:
Patients 50-69 years old at first cancer diagnosis, men. Sites of second cancers with statistically significant association (p <0.05), follow-up period (see legend) and risk factors.

TABELLA B1:
Pazienti in età 50-69 anni all'insorgenza del primo tumore, uomini. Sede di secondo tumore con associazione statisticamente significativa (p <0,05) per tempo di follow-up (vedi legenda) e fattori di rischio.

DECREASED RISK			50-69 years	INCREASED RISK						
UNKNOWN	MISCLASSIFICATION (METASTASIS, ETC)	TREATMENT/ UNDERDIAGNOSIS	RISK FACTORS	TREATMENT	GENETICS / FAMILIAL	DIET / ORMONAL/ SEDENTARINESS	SMOKE / ALCOHOL / OCCUPATION	INFECTIOUS	UNKNOWN	OVERDIAGNOSIS
prostate myeloma / melanoma			UADT	ML			UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus) lung / stomach/ liver / bladder	UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus) NHL		thyroid
others			STOMACH	ML	colon* pancreas*		oesophagus / colon / bladder	pancreas		oesophagus
UADT/ others	pancreas / lung		COLON RECTUM PANCREAS		melanoma	kidney				thyroid
prostate			LUNG	ML			lung UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus)/ colon / bladder stomach pancreas		liver/ KS	kidney
UADT/ bladder oesophagus			MELANOMA		prostate					thyroid/ kidney
gallbladder & B.T./ stomach/ myeloma LL	liver		TESTIS PROSTATE	NHL thyroid	colon-rectum / urinary tract melanoma	colon-rectum / urinary tract kidney	UADT (oral cavity)/ bladder		mesothelioma soft tissue	
others / lung			BLADDER & URINARY TRACT		urinary tract	kidney	UADT (oral cavity, pharynx)/ lung colon-rectum liver lung		soft tissues others	
			KIDNEY & RENAL PELVIS	thyroid / leukaemia NHL	colon melanoma/ bladder/ urinary tract	prostate melanoma/ bladder/ urinary tract				
colon			THYROID HD	lung / NHL ML						kidney
			NHL		kidney *		bladder lung liver	KS § HD		kidney *
prostate liver			MYELOMA CLL	lung*	kidney*	kidney*	lung*	HD* KS § KS §	mesothelioma melanoma	kidney*
			CML							
prostate			AML		kidney*	kidney*				kidney*

p<0.05 in follow-up period 0-59 months

p<0.05 in follow-up period 60+ months

p<0.05 in both follow-up periods

LEGEND

- * more risk factors involved
- § immunosuppression
- ML myeloid leukaemia
- HD Hodgkin's disease
- NHL Non-Hodgkin lymphoma
- KS Kaposi sarcoma
- CML chronic myeloid leukaemia
- CLL chronic lymphoid leukaemia



WOMEN

**FIRST CANCER DIAGNOSIS
PATIENTS 50-69 YEARS**

TABLE B2:
Patients 50-69 years old at first cancer diagnosis, women. Sites of second cancers with statistically significant association (p<0.05), follow-up period (see legend) and risk factors.

TABELLA B2:
Pazienti in età 50-69 anni all'insorgenza del primo tumore, donne. Sede di secondo tumore con associazione statisticamente significativa (p <0,05) per tempo di follow-up (vedi legenda) e fattori di rischio.

DECREASED RISK			50-69 years	INCREASED RISK						
UNKNOWN	MISCLASSIFICATION (METASTASIS, ETC)	TREATMENT/ UNDERDIAGNOSIS	RISK FACTORS	TREATMENT	GENETICS / FAMILIAL	DIET / ORMONAL/ SEDENTARINESS	SMOKE / ALCOHOL / OCCUPATION	INFECTIOUS	UNKNOWN	OVERDIAGNOSIS
			UADT				UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus) lung colon-rectum	UADT (oral cavity, pharynx, oesophagus) uterine cervix		thyroid
			STOMACH		ovary/ colon*		bladder oesophagus/ colon			
others			COLON RECTUM		uterus corpus* breast ovary	uterus corpus* kidney	lung / bladder uterus cervix			thyroid
			PANCREAS LUNG				urinary tract UADT pharynx/ colon pancreas/ bladder		liver	
			MELANOMA BREAST	ML oesophagus*	breast colon ovary melanoma	kidney uterus corpus NHL	stomach oesophagus lung / bladder		liver	kidney thyroid kidney
		uterus corpus/ ovary	UTERUS CERVIX				UADT lung / bladder pancreas	UADT	others	
		uterus cervix / ovary	UTERUS CORPUS	ML	colon-rectum / breast melanoma	colon-rectum / breast kidney	lung bladder		soft tissues mesothelioma	
		uterus corpus	OVARY			colon-rectum breast NHL	UADT (oesophagus)/ lung lung		soft tissue/ others	
			BLADDER & URINARY TRACT		breast	breast NHL	UADT (pharynx, oesophagus) lung		soft tissues uterus corpus	
			KIDNEY & RENAL PELVIS THYROID	thyroid	pancreas colon /breast/ bladder	pancreas colon /breast/ bladder ovary / breast	lung		lung bladder bladder	kidney
			HD	lung / NHL ML	kidney	kidney			bladder	
			NHL	oral cavity*/ thyroid	lung*/ soft tissues/ breast	lung*/ soft tissues/ breast	bladder* oral cavity* lung* liver	KS§ HD		kidney*/ bladder*
breast			MYELOMA CLL CML AML	ML ML lung		kidney*			pancreas	

- p<0.05 in follow-up period 0-59 months
- p<0.05 in follow-up period 60+ months
- p<0.05 in both follow-up periods

LEGEND
 * more risk factors involved
 § immunosuppression
 ML myeloid leukaemia
 HD Hodgkin's disease
 NHL Non-Hodgkin lymphoma
 KS Kaposi sarcoma
 CML chronic myeloid leukaemia
 CLL chronic lymphoid leukaemia



MEN

**FIRST CANCER DIAGNOSIS
PATIENTS 70+ YEARS**

TABLE C1:
Patients 70+ years old at first cancer diagnosis, men. Sites of second cancers with statistically significant association (p<0.05), follow-up period (see legend) and risk factors.

TABELLA C1:
Pazienti in età 70+ anni all'insorgenza del primo tumore, uomini. Sede di secondo tumore con associazione statisticamente significativa (p <0,05) per tempo di follow-up (vedi legenda) e fattori di rischio.

DECREASED RISK			70+ years	INCREASED RISK						
UNKNOWN	MISCLASSIFICATION (METASTASIS, ETC)	TREATMENT/ UNDERDIAGNOSIS	RISK FACTORS	TREATMENT	GENETICS / FAMILIAL	DIET / ORMONAL/ SEDENTARINESS	SMOKE / ALCOHOL / OCCUPATION	INFECTIOUS	UNKNOWN	OVERDIAGNOSIS
			UADT				oral cavity/oesophagus lung / bladder UADT (pharynx) stomach	oral cavity/oesophagus UADT (pharynx)		
others	liver colon / lung		STOMACH							
others prostate/ SNC/ NHL/ LL	stomach/ liver/ lung/ gallbladder & B.T./ pancreas/ mesothelioma		COLON RECTUM		kidney*	kidney*				kidney*
bladder colon/ pancreas/ prostate / myeloma/ others	lung liver/ stomach/ mesothelioma		PANCREAS LUNG				UADT (oral cavity) bladder			kidney
			MELANOMA TESTIS						mesothelioma colon	kidney
others	lung liver/ urinary tract		PROSTATE	rectum	colon rectum	colon rectum	bladder		kidney/ melanoma	
stomach/ SNC/ others			BLADDER & URINARY TRACT	ML	prostate		UADT/ lung pancreas		breast	
oesophagus/ rectum	lung		KIDNEY & RENAL PELVIS		melanoma/ prostate	melanoma/ prostate	bladder			
			THYROID HD							
pancreas	LL NHL	myeloma	NHL MYELOMA				mesothelioma	UADT § / KS §		
	NHL / myeloma	NHL / myeloma	CLL CML							

p<0.05 in follow-up period 0-59 months

p<0.05 in follow-up period 60+ months

p<0.05 in both follow-up periods

LEGEND

- * more risk factors involved
- § immunosuppression
- ML myeloid leukaemia
- HD Hodgkin's disease

- NHL Non-Hodgkin lymphoma
- KS Kaposi sarcoma
- CML chronic myeloid leukaemia
- CLL chronic lymphoid leukaemia



WOMEN

**FIRST CANCER DIAGNOSIS
PATIENTS 70+ YEARS**

TABLE C2:

Patients 70+ years old at first cancer diagnosis, women. Sites of second cancers with statistically significant association (p<0.05), follow-up period (see legend) and risk factors.

TABELLA C2:

Pazienti in età 70+ anni all'insorgenza del primo tumore, donne. Sede di secondo tumore con associazione statisticamente significativa (p <0,05) per tempo di follow-up (vedi legenda) e fattori di rischio.

DECREASED RISK			70+ years	INCREASED RISK						
UNKNOWN	MISCLASSIFICATION (METASTASIS, ETC)	TREATMENT/ UNDERDIAGNOSIS	RISK FACTORS	TREATMENT	GENETICS / FAMILIAL	DIET / ORMONAL/ SEDENTARINESS	SMOKE / ALCOHOL / OCCUPATION	INFECTIOUS	UNKNOWN	OVERDIAGNOSIS
			UADT				UADT (oral cavity) lung pharynx / oesophagus	UADT (oral cavity) pharynx / oesophagus		
others	liver lung / ovary		STOMACH							
ovary others myeloma	liver/ gallbladder & B.T. pancreas		COLON RECTUM		breast/ kidney	breast/ kidney	lung			kidney*
			PANCREAS LUNG				colon-rectum bladder			
others			MELANOMA						lung	kidney thyroid
rectum ovary / NHL others	liver/ lung gallbladder & B.T./ SNC		BREAST	ML uterus corpus	uterus corpus	melanoma				melanoma
others		ovary	UTERUS CERVIX UTERUS CORPUS OVARY		breast				lung	
			BLADDER & URINARY TRACT KIDNEY & RENAL PELVIS THYROID				lung uterus cervix pancreas/ NHL bladder		breast	thyroid
			HD NHL	NHL						
uterus corpus colon rectum uterus corpus	LL	LL	MYELOMA				liver	KS §	ovary	kidney
			CLL CML				bladder			

p<0.05 in follow-up period 0-59 months

p<0.05 in follow-up period 60+ months

p<0.05 in both follow-up periods

LEGEND

- * more risk factors involved
- § immunosuppression
- ML myeloid leukaemia
- HD Hodgkin's disease
- NHL Non-Hodgkin lymphoma
- KS Kaposi sarcoma
- CML chronic myeloid leukaemia
- CLL chronic lymphoid leukaemia

l'atteso (SIR: 8,06; IC95% 6,52-9,85); nelle due successive fasce d'età il SIR scende rispettivamente a 3,45 (IC95% 3,12-3,80) e 1,82 (IC95% 1,42-2,31). In tutte le fasce di età l'eccesso di rischio è molto più elevato nelle donne che negli uomini.

Sovradiagnosi e sottodiagnosi potenziali

Nell'ultima colonna a destra delle tabelle a, b e c per numerose sedi di FPN si osserva un eccesso di tumori della tiroide, del rene, della prostata e di melanoma cutaneo non attribuibili alla condivisione di alcuno dei fattori eziologici considerati. Il risultato è particolarmente evidente nelle fasce d'età 20-49 anni e 50-69 anni. Per contro, nelle stesse tabelle si rilevano numerose sedi di FPN per le quali è stato stimato un difetto di MP rispetto all'atteso, praticamente solo per le fasce d'età 50-69 e ≥ 70 anni.

DISCUSSIONE

I possibili determinanti dello sviluppo di un MP, ossia effetto dei trattamenti per FPN, predisposizione genetica per presenza di mutazione germinale in un gene maggiore (per esempio geni BRCA, MMR), stili di vita, esposizioni ambientali, o loro combinazioni (interazione gene-ambiente), effetto del follow-up condotto con lo scopo primario di anticipare la diagnosi di una possibile recidiva/progressione di malattia possono avere un impatto molto diverso sull'incidenza di MP in relazione al tipo di neoplasia e all'età alla quale è stata diagnosticata e trattata.

In relazione al difetto di rischio di sviluppare un MP osservato nei gruppi di età più anziani (tabella 1) va considerato che l'effetto di eccesso di mortalità rispetto alle classi di età più giovani può essere selettivamente più forte nei soggetti a maggior rischio di MP, riducendo così in queste fasce d'età la probabilità di un MP a pochi anni dall'occorrenza della FPN. Ciò può essere in parte spiegato con fenomeni di sottodiagnosi correlati a due fattori:

A. la prima neoplasia viene frequentemente diagnosticata in stadio più avanzato rispetto a quanto si osserva nelle fasce d'età giovani;

B. sono spesso presenti comorbidità anche gravi che condizionano l'attesa di vita e controindicano l'approfondimento diagnostico di eventuali segni/sintomi di altre malattie, non necessariamente solo neoplastiche.

Di interesse rilevante sono i MP che risultano probabili sequele di terapie di FPN: per esempio, terapia radiante e/o medica con effetti mielotossici o immunosoppressivi, dove il tempo di latenza del MP dipende da dose e via/campo di somministrazione del trattamento e dalla sensibilità del tessuto coinvolto (spesso il sistema emolinfopoietico), con tempi di latenza minori per le leucemie rispetto ai tumori della serie linfatica, della tiroide, del sistema nervoso centrale e, in ultimo, dei tumori di origine epiteliale. In particolare, gli effetti dell'immunosoppressione possono derivare

of mortality that occurs in these groups compared to the young age groups (i.e., <50 years). It could be selectively stronger for subjects with a higher risk of MP by reducing in these age classes the probability of an MP surfacing a few years after FPN diagnosis. Moreover, this reduction could be explained by under-diagnosis due to two main conditions:

A. among the elderly, FPNs are frequently diagnosed at a more advanced stage compared to younger individuals;

B. severe comorbidity and reduced life expectancy may contraindicate invasive diagnostic procedures to evaluate signs or symptoms of other cancers or other diseases in general.

Of great importance are MPs that can be considered as late sequelae of cytotoxic treatments of the FPN (bone marrow toxicity or immunosuppression). In these circumstances the latency of the MP may depend on the total dose of radiation and/or chemotherapy, the route of administration and the sensitivity of the target tissues: usually latency is shorter for leukaemia than for lymphomas, thyroid, central nervous system, and epithelial cancers. Immunodeficiency can also be induced by infective agents and, among the elderly, be the result of a normal decline in immunologic function.¹

The MP risk seems to be particularly relevant after treatment for breast cancer² and for Hodgkin lymphoma.³ Nevertheless, it should be stressed that this study cohort includes patients recruited over a 30-year period (from the late Seventies to recent years); during this span a substantial improvement has occurred in radiation therapy procedures, for instance, radiation treatment for early breast cancer shifted from thoracic irradiation to intraoperative radiation therapy.

The excess of oesophageal and lung cancers observed in patients with breast cancer diagnosed in youth and middle age is in agreement with the results of studies carried out in cohorts of breast cancer patients who had thoracic irradiation as adjuvant therapy, and most of them were likely a sequela of this therapy.³⁻⁵ In this study, an excess of myeloid leukaemia was observed in women with breast cancer diagnosed at a young age (20-49 years): it can probably be ascribed to cytotoxic agents, e.g., alkylating agents, antimetabolites, and anthracyclines which in the past decades were administered at high cumulative doses even as adjuvant treatment^{3,6,7} and, more recently, to the use of the bone marrow growth factor (G-CSF).⁸ However, it must be considered that data from the literature usually refer to acute myeloid leukaemia while, in the present study, myeloid leukaemias were treated as a whole; as a consequence, the observed excess risk could have been diluted. The observed excess of endometrial cancer after a primary breast cancer must be largely attributed to the prolonged use of the antiestrogen tamoxifen.^{9,10}

Women treated for Hodgkin lymphoma at age 20-49 had an excess of breast cancer 5 years or more after FPN diagnosis. The observed result is, in all likelihood, mostly due to the chest irradiation of cases with supradiaphragmatic disease. In this study, the patients with supradiaphragmatic disease could not be identified and, once again, it is possible that the result shown

non solo dal trattamento della FPN, ma anche dall'azione di agenti infettivi comuni o non comuni alla FPN e al MP e, negli anziani, da un deficit fisiologico dell'immunità.¹ Il rischio di MP associato al trattamento è risultato più rilevante in presenza di FPN quali il tumore mammario² e il linfoma di Hodgkin³. Occorre tuttavia sottolineare che la coorte in esame copre un periodo di tempo di oltre 30 anni per cui nello stesso gruppo d'età sono compresi casi trattati dalla fine degli anni Settanta fino ad anni recenti; nel corso di quest'arco di tempo il trattamento radioterapico ha subito un'evoluzione radicale fino a giungere di recente, per il tumore mammario, all'impiego della radioterapia intraoperatoria nei casi in stadio precoce.

L'eccesso di tumore del polmone e dell'esofago osservato nelle pazienti con diagnosi di tumore mammario è coerente con i risultati di studi condotti su coorti di pazienti con carcinoma mammario sottoposte a radioterapia.³⁻⁵ L'eccesso di leucemie mieloidi osservato nelle donne trattate per carcinoma mammario in giovane età (20-49 anni) è probabilmente da ascrivere all'impiego di farmaci chemioterapici (alchilanti, antimetaboliti, antibiotici quali i derivati dell'adriamicina) impiegati soprattutto negli anni Ottanta e Novanta a dosi cumulative importanti anche in fase adiuvante^{3,6,7} e, più recentemente, all'uso dei fattori di crescita midollari (G-CSF).⁸ Occorre, tuttavia, sottolineare che i dati in letteratura indicano un eccesso di leucemie acute, mentre nel presente studio le forme acute e cronica sono state trattate come un'entità unica, quindi il rischio osservato potrebbe risultare diluito. L'eccesso osservato di tumore dell'endometrio dopo tumore mammario è da attribuire in gran parte alla terapia prolungata con tamoxifene.^{9,10}

Nelle donne giovani (20-49 anni) trattate per linfoma di Hodgkin si è osservato un eccesso di carcinoma mammario rispetto all'atteso a partire dal quinto anno dopo la diagnosi. Probabilmente il risultato ottenuto è per lo più da ascrivere ai casi con localizzazione sovradiaframmatica della neoplasia, che hanno subito trattamento radiante sulla zona toracica, ma nella casistica qui presentata non è stato possibile effettuare valutazioni in relazione alle localizzazioni del linfoma di Hodgkin. Questa informazione è tuttavia molto rilevante per la sorveglianza clinica nelle giovani donne considerate guarite, per quanto riguarda la FPN, in quanto hanno una probabilità più elevata di sviluppare tumore mammario con caratteristiche prognostiche sfavorevoli (ER-, Pgr-, G3).¹¹⁻¹³

Nelle donne più giovani si osservano eccessi di rischio incrociati fra sedi (FPN in sede coloretale con MP endometriali od ovarici e viceversa): buona parte dei casi osservati possono essere dovuti a predisposizione genetica, in quanto queste neoplasie rientrano nello spettro della sindrome di Lynch.^{14,15} Analogamente, l'associazione mammella-ovaio nella stessa paziente, specie se giovane, è frequente nelle donne portatrici di mutazione germinale nei geni BRCA1-2.^{16,17} I tumori che hanno alla loro base una predisposizione ereditaria presentano caratteristiche peculiari: le donne portatrici di mu-

*here underestimated the true MP risk. This observation warrants further investigation as this is an important piece of information for clinical surveillance of these women, who have a high probability of developing breast cancer with unfavourable prognostic parameters (ER-, Pgr-, G3).*¹¹⁻¹³

In the youngest women (20-49 years) high excess MP risks were recorded for selected FPN and MP sites (colorectal FPN with endometrial or ovarian MP or vice versa): a large part of cases can be ascribed to the spectrum of the Lynch syndrome cancers.^{14,15}

Similarly, the association of breast and ovarian cancer in the same patient, at a young age, is frequently observed in BRCA1-2 mutation carriers.^{16,17} *Tumours developed as a result of a specific germinal mutation show certain peculiarities: e.g., women who carry a BRCA1 mutation frequently develop triple-negative breast cancers*^{18,19} *(ER-/Pgr-/HER2-); in addition, they carry a 60% lifetime risk of developing ovarian cancer and an 80% lifetime risk of contralateral breast cancer.*¹⁷

*An excess MP risk in sites sharing the same risk factors as the FPN were observed when risky lifestyle habits (e.g., tobacco smoking and alcohol drinking) were involved: the corresponding SIRs were high, particularly among young patients of both sexes. Individuals who developed cancer in the upper aerodigestive tract at a young age showed an excess risk of developing an MP in the same area, but in all age groups the risk seemed to be greater for women than for men. In this body region the field effect plays a major role.*²⁰ *A prolonged exposition of tissue to environmental substances, including carcinogens (e.g., tobacco smoking and alcohol drinking) can generate a large area of genetically altered cancer fields. Epithelial cells during their frequent self-renewal can form hyperplastic tissue, which in turn may represent the basis for malignant proliferation. Molecular signatures of field cancerization have been well documented for several epithelial tumours and particularly for upper aerodigestive tract cancers.*²¹ *Tables a, b and c also take into account the possibility that part of selected MPs (thyroid, skin melanoma, kidney, prostate cancer) might have been overdiagnosed as a consequence of surveillance programmes aimed at diagnosing disease recurrence/progression as early as possible: the increasing sensitivity of new diagnostic tools (CT, MRI) might critically increase the burden of this outcome.*²² *Two circumstances seem to support this consideration:*

- *the highest SIRs were observed in the 20-49 and 50-69 age group and the risk is strongly reduced for the elderly;*

- *in most cases the risk was higher during the 5 year period after FPN diagnosis than thereafter, probably as a consequence of close clinical surveillance in subjects who had been treated with radical intent.*

For several FPN sites a lower than expected MP incidence was observed (tables a, b and c). This event was only marginally observed in the 20-49 years age group and the frequency increased in older age groups. SIRs <1.0 for MPs are more frequently observed in association with an FPN site that has poor prognosis (lung, pancreas) or as a consequence of an extensive surgical

tazione nel gene BRCA1 sviluppano molto frequentemente tumori tripli negativi^{18,19} (ER-/Pgr-/HER2-) e hanno un rischio nel corso della vita di sviluppare un tumore dell'ovaio che può arrivare al 60% e della mammella controlaterale che può raggiungere l'80%.¹⁷

Un eccesso di MP che condividono gli stessi fattori di rischio della FPN si osserva nel caso di abitudini di vita nocive, quali per esempio il consumo di alcol e il fumo di sigaretta. I SIR di MP in sedi sensibili a tali fattori di rischio sono molto elevati tra i giovani di entrambi i sessi e più moderati tra i più anziani. Infatti, i pazienti che sviluppano un tumore del distretto delle vie aerodigestive superiori in giovane età hanno un eccesso di rischio di svilupparne un secondo nello stesso distretto e, a parità di età, il rischio è più elevato nelle donne rispetto agli uomini. In questo distretto anatomico ha sicuramente un ruolo preminente il cosiddetto *field effect*.²⁰ L'esposizione prolungata a cancerogeni (fumo di tabacco, alcol) può determinare precocemente la formazione di un'area vasta di campi cellulari che hanno subito alterazioni genetiche. Le cellule epiteliali a *turnover* cellulare elevato possono andare incontro a iperplasia e l'epitelio iperplastico può costituire la base per la trasformazione neoplastica. *Signature* molecolari della *field cancerization* sono state ben documentate per i tumori delle vie aerodigestive superiori.²¹

Nelle tabelle a, b e c è stata anche presa in considerazione la possibilità che una parte dei secondi tumori diagnosticati in sedi specifiche (tiroide, melanoma, rene, prostata) potesse essere il risultato di sovradiagnosi conseguente all'applicazione di protocolli di follow-up originariamente mirati alla diagnosi precoce di recidive/progressione di malattia; l'avvento di mezzi diagnostici sempre più sensibili (TC, RNM) potrebbe aver aumentato l'effetto oltre il desiderato.²² Questa considerazione sembra essere suffragata da due circostanze:

- le frequenze più elevate si riscontrano nelle fasce d'età 20-49 e 50-69 anni, mentre appaiono abbastanza contenute nei più anziani;

- nella maggior parte dei casi l'effetto più forte si osserva entro i 5 anni dalla diagnosi della FPN, periodo nel quale si concentra la fase di stretta sorveglianza clinica per i soggetti con malattia trattata con intento radicale.

Sempre nelle tabelle a, b e c sono riportate anche le sedi di seconda neoplasia per le quali è stato osservato un numero di casi significativamente inferiore all'atteso. La situazione è molto marginale nel gruppo d'età 20-49 anni e tende a essere più frequente nelle due fasce d'età successive. L'effetto si osserva, in particolare, per le sedi di primo tumore a prognosi generalmente sfavorevole (come polmone e pancreas), mentre nel caso dei tumori della sfera genitale femminile un rapporto osservati/attesi <1 (per esempio, diminuito rischio di tumore dell'ovaio dopo tumore dell'endometrio) può essere ascritto all'estensione del trattamento chirurgico del primo.

Un limite importante delle presenti analisi, soprattutto per

treatment that involved surrounding organs, especially for gynaecological tumours (e.g., ovary removal during hysterectomy for uterine cancer, particularly in postmenopausal women).

Finally, a number of individuals included in the present analysis might have been diagnosed with cancer before any cancer registry had been established in their geographic area. The cancer that in the present evaluation was registered as FPN was actually an MP, and this may represent an important limitation, particularly for cancer registries with short registration periods. This limitation may have an adverse impact particularly in the 20-49 years age group for the identification of MPs with a genetic background or due to treatment-related sequelae.

CONCLUSION

The age-grouped analysis may improve the understanding of the overall results and may help to address clinical surveillance for patients affected by a particular cancer. Specifically, it could be extremely important to help direct the follow-up protocols (e.g., to decide on the exclusion of individuals with a previous neoplasm from organized screening programmes or to refer them to intensive surveillance programmes).

In these analyses, the availability of additional parameters, e.g., histological characteristics, at least for the youngest subjects, may be of great importance. Indirect estimate of the burden of disease according to age at diagnosis, from large population-based cohorts of cancer patients rather than from clinical case-series, might provide important indications for planning activities related to genetic counselling, molecular biology laboratories and clinical specialties.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, Wood ME, Ng AK. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(5):289-301.
2. Andersson M, Jensen MB, Engholm G, Storm H. Risk of second primary cancer among patients with early operable breast cancer registered or randomised in Danish Breast Cancer cooperative Group (DBCG) protocols of the 77, 82 and 89 programmes during 1977-2001. *Acta Oncol* 2008;47(4):755-64.
3. Royle JS, Baade P, Joske D, Fritschi L. Risk of second cancer after lymphohematopoietic neoplasm. *Int J Cancer* 2011;129(4):910-9.
4. Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 108(1):179-82.
5. Morton LM, Gilbert ES, Hall P et al. Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2012;23(12):3081-91.
6. Curtis RE, Boice JD Jr, Stovall M et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326(26):1745-51.
7. Morton LM, Dores GM, Tucker MA et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood* 2013;121(15): 2996-3004.

quanto riguarda il gruppo d'età 20-49 anni, risiede nel fatto che neoplasie sviluppatesi in fasce di età successive potevano avere un precedente in periodi antecedenti all'inizio della registrazione (quindi essere un secondo tumore nel caso di registri con breve periodo di attività): ciò potrebbe avere un impatto soprattutto sulla valutazione di secondi tumori di origine genetica o di tumori sequela di terapia.

CONCLUSIONI

L'analisi effettuata nelle tre fasce d'età può aiutare nell'interpretazione del risultato generale e nel fornire indicazioni relative a benefici possibili e benefici ottenibili per il paziente affetto da neoplasie specifiche. In particolare potrebbe essere importante per indirizzare i protocolli di follow-up (per esempio, per stabilire l'opportunità o meno di escludere soggetti con neoplasia pregressa dai programmi di screening organizzato). L'introduzione in questo tipo di analisi, almeno per il gruppo di età più giovane, di ulteriori fattori, quali le caratteristiche istologiche dei tumori e il trattamento effettuato (solo chirurgia o terapia radiante e/o medica a scopo adiuvante), potrebbe aggiungere informazioni preziose per l'identificazione dei sottogruppi con reale eccesso di rischio di una seconda neoplasia. Infine, poter stimare, seppure indirettamente, il carico di malattia in relazione all'età in una popolazione ampia che deriva da registri tumori di popolazione e non da *case-serie* cliniche potrebbe costituire un indicatore importante anche per la programmazione delle attività di consulenza genetica oncologica, del laboratorio di biologia molecolare associato e della specialistica implicate nella sorveglianza clinica.

8. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(3):196-205.
9. Davies C, Pan H, Godwin J et al; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381(9869):805-16.
10. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R91.
11. Dores GM, Anderson WF, Beane Freeman LE, Fraumeni JF Jr, Curtis RE. Risk of breast cancer according to clinicopathologic features among long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy. *Br J Cancer* 2010;103(7):1081-4.
12. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A et al. Breast cancer risk after supra-diaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2745-52.
13. Colin C, de Vathaire F, Noël A et al. Updated relevance of mammographic screening modalities in women previously treated with chest irradiation for Hodgkin disease. *Radiology* 2012;265(3):669-76.
14. Win AK, Lindor NM, Young JP et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(18):1363-72.
15. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K et al; Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62(6):812-23.
16. Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):222-6.
17. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al; EMBRACE. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):812-22.
18. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumors: a critical review. *Histopathology* 2008;52(1):108-18.
19. Lips EH, Mulder L, Oonk A et al. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer* 2013;108(10):2172-7.
20. Dakubo GD, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL. Clinical implications and utility of field cancerization. *Cancer Cell Int* 2007;7:2.
21. Roesch-Ely M, Nees M, Karsai S et al. Proteomic analysis reveals successive aberrations in protein expression from healthy mucosa to invasive head and neck cancer. *Oncogene* 2007;26(1):54-64.
22. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(9):605-13.